

## **THÈSE**

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 9 septembre 2016  
par

**Margaux MÉTIN**

Née le 27 février 1991 à Dijon (21)

### **MISE SOUS FORME SOLIDE DES FORMULATIONS LIPIDIQUES PAR CHARGEMENT DE SUPPORTS MÉSOPOREUX**

**JURY :** **M. ANDRÈS Cyrille (Président)**  
**M. JANNIN Vincent (Directeur)**  
**M. ARTUR Yves**  
**M. COLLIN Bertrand (Membre invité)**



# AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux. D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

## **THÈSE**

Présentée

à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le 9 septembre 2016

par

**Margaux MÉTIN**

Née le 27 février 1991 à Dijon (21)

## **MISE SOUS FORME SOLIDE DES FORMULATIONS LIPIDIQUES PAR CHARGEMENT DE SUPPORTS MÉSOPOREUX**

**JURY : M. ANDRÈS Cyrille (Président)**

**M. JANNIN Vincent (Directeur)**

**M. ARTUR Yves**

**M. COLLIN Bertrand (Membre invité)**



**Professeurs**

ARTUR Yves  
CHAMBIN Odile  
GROS Claude  
HEYDEL Jean-Marie  
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth  
LESNIEWSKA Eric  
MARIE Christine  
OFFER Anne-Claire  
TAN Kimny  
TESSIER Anne  
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique  
Pharmacotechnie  
Chimie organique  
Biochimie, biologie moléculaire  
Pharmacognosie  
Biophysique  
Physiologie  
Pharmacognosie  
Chimie thérapeutique  
Physiologie  
Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne  
GIRODON François

Immunologie, Virologie  
Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc  
BELON Jean-Paul

Physiologie  
Pharmacologie

**Maîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille  
ASSIFAOUÏ Ali  
BASSET Christelle  
BERARD Véronique  
BETELLI Laetitia  
BOUYER Florence  
BOUYER Frédéric  
CACHIA Claire  
COLLIN Bertrand  
DESBOIS Nicolas  
FAURE Philippe  
GUELDRY Serge  
LEMAITRE Jean-Paul  
NEIERS Fabrice

Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Immunologie, hématologie  
Pharmacotechnie  
Chimie analytique  
Pharmacologie  
Chimie physique, Chimie générale  
Biomathématiques  
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie  
Chimie organique  
Biochimie générale et clinique  
Biologie cellulaire  
Bactériologie  
Biochimie, biologie moléculaire,  
enzymologie  
Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Droit et Economie de la Santé  
Biophysique  
Toxicologie

ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
SEIGNEURIC Renaud  
TABUTIAUX Agnès  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu  
FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacocinétique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**AHU**

GOULARD DE CURRAIZE Claire  
CRANSAC Amélie

Bactériologie  
Pharmacie Clinique

**PAST Officine**

MACE Florent  
MORVAN Laetitia

**Enseignants Contractuels Officine**

MICHELIS Yves  
SOLARI Marie-Alexandra

## NOTE

---

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

## SERMENT

---

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur  
témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de  
respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de  
l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa  
dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

---

### **À Vincent JANNIN,**

Merci de m'avoir fait confiance pour mener ensemble ce projet passionnant. Merci pour ta disponibilité, ton écoute et ta pédagogie.

### **À Cyrille ANDRÈS,**

Merci de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse. Merci de partager avec moi ton enthousiasme et tes connaissances en galénique, sans oublier ta disponibilité, ta bonne humeur et tes projets toujours plus fous !

### **À Yves ARTHUR,**

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre investissement et votre sensibilité auprès des étudiants.

### **À Bertrand COLLIN,**

Merci pour ta rigueur professionnelle, ton ouverture d'esprit, et ta bienveillance.

**À mes collègues,** Stéphanie, Cédric et Yann. Un grand merci pour votre investissement à mes côtés, vos conseils avisés et votre gentillesse.

**À ma famille,** mes proches, mon parrain et ma Mareine, Pougnoou...

**À mon papa,** Merci de m'avoir donné le goût de l'aventure et de la navigation.

**À mes acolytes de toujours** Anne-France, Eloïse, Juju et Idaline. Merci de refaire le monde avec moi et de le parcourir ensemble.

**Aux pharmas** avec qui j'ai partagé mes plus belles années d'étude. Merci à mon bureau du TeD et à celui de la Congrès team pour ces expériences inoubliables et tellement enrichissantes. Spécial thanks à la team Chaton : Laura, Macou, Gollion, Gandhi, Dupond, Laurine, Major, Caro... Mais aussi à la Meute (Jess, Rosé, Nino, Jacob, Bibiche...) aux faluchards, aux extés (Besak succursale), aux vieux et aux différentes corpos (Réda, Rémi, Robin...). Mes plus beaux souvenirs pharma c'est grâce à tous les rattrapages, les évènements, et les soirées passés à vos côtés.

### **À Anaïs,**

Merci pour ta générosité et ta bienveillance, merci pour ces années en coloc et nos overdoses d'avocats et de PVF(C). Merci d'avoir été ma binôme indus' de choc, et surtout merci d'avoir partagé et de partager encore plein de bons moments ensemble et à travers le monde !

### **À ma Mômoman,**

Merci de nous avoir fait confiance, de nous avoir transmis ton courage et ta motivation sans oublier ton petit grain de folie.

### **À Moumoune,**

Merci pour ta patience à toute épreuve au cours des études de tes sœurs chéries d'amour. Merci d'être chaque jour une grande sœur attentionnée, déterminée, lucide et aventurière.

**À Chouchou,** parce que c'est chouette d'être deux depuis et pour toujours ♥...

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>14</b>
<b>1. LES FORMULATIONS LIPIDIQUES AUTO-EMULSIONNABLES POUR LA DELIVRANCE DE PRINCIPES ACTIFS FAIBLEMENT HYDROSOLUBLES.....</b>	<b>14</b>
1.1. CLASSIFICATION BCS DES PRINCIPES ACTIFS SELON AMIDON.....	14
1.2. CLASSIFICATION DES FORMULATIONS LIPIDIQUES SELON POUTON.....	16
<b>2. LES FORMULATIONS LIPIDIQUES AUTO-EMULSIONNABLES.....</b>	<b>17</b>
2.1. DEFINITION.....	17
2.2. COMPOSITION.....	17
2.2.1. Phase huileuse.....	18
2.2.2. Tensio-actifs.....	18
2.2.3. Co-tensioactifs.....	18
2.2.4. Co-solvants.....	19
2.3. INFLUENCE DES FORMULES SMEDDS SUR LE PRINCIPE ACTIF.....	19
2.3.1. Dispersion et solubilisation du principe actif.....	19
2.3.2. Maintien en solution du principe actif.....	20
2.3.3. Amélioration de la biodisponibilité du principe actif.....	20
<b>3. LE SYSTEME DIGESTIF.....</b>	<b>21</b>
3.1. MECANISME DE DIGESTION DES LIPIDES.....	21
3.1.1. La lipase gastrique humaine.....	22
3.1.2. La lipase pancréatique humaine.....	22
3.1.3. La Carboxyl Ester Hydrolase, CEH.....	22
3.2. MECANISME D'ABSORPTION DES LIPIDES.....	23
3.3. EFFETS DES LIPIDES SUR L'ABSORPTION DES PRINCIPES ACTIFS : CORRELATION <i>IN VITRO</i> - <i>IN VIVO</i> .....	23
<b>4. MISE SOUS FORME SOLIDE DES FORMULATIONS LIPIDIQUES.....</b>	<b>24</b>
4.1. LES SUPPORTS MESOPOREUX.....	24
4.1.1. Définition.....	24
4.1.2. Caractérisation des supports.....	25
4.1.3. Chargement et interactions physico-chimiques.....	26
4.2. PROPRIETES DES SMEDDS SOLIDES.....	27
4.2.1. Propriétés d'écoulement.....	27
4.2.2. Intégrité des formulations lipidiques chargées sur support mésoporeux.....	29
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>31</b>
<b>1. MATIERES PREMIERES.....</b>	<b>31</b>
1.1. PRINCIPES ACTIFS.....	31
1.2. EXCIPIENTS LIPIDIQUES.....	32
1.3. SUPPORTS MESOPOREUX.....	32
1.3.1. Gels de silice mésoporeux : Mesoporous Silica Gel (MSG).....	32
1.3.2. Aluminosilicates de magnésium : Magnesium Aluminosilicate (MAS).....	33
1.3.3. Silices pyrogénées : Granulated Fumed Silica (GFS).....	33

1.3.4. Autre support .....	33
<b>2. PREPARATION DES SMEDDS SOLIDES .....</b>	<b>34</b>
2.1. FORMULATIONS LIPIDIQUES LIQUIDES .....	34
2.2. CHARGEMENT SUR SUPPORTS SOLIDES .....	35
<b>3. CARACTERISATIONS PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOCHIMIQUES DES SMEDDS SOLIDES.....</b>	<b>35</b>
3.1. SURFACE SPECIFIQUE ET DISTRIBUTION DU VOLUME DES PORES.....	35
3.2. GRANULOMETRIE .....	36
3.3. APTITUDE AU TASSEMENT .....	36
3.4. APTITUDE A L'ÉCOULEMENT .....	36
3.5. TAILLE DES DISPERSIONS.....	36
3.6. ACTIVITE SPECIFIQUE.....	37
<b>4. DIGESTION DES FORMULATIONS SMEDDS SOLIDES.....</b>	<b>37</b>
4.1. PREPARATION DES MILIEUX DE LIPOLYSE ET DE L'ENZYME DE DIGESTION .....	37
4.2. MESURE DE L'ACTIVITE SPECIFIQUE DE LA PANCREATINE.....	38
4.3. LIPOLYSE DES FORMULES .....	38
<b>5. ÉTUDE DE STABILITE DES SMEDDS SOLIDES .....</b>	<b>39</b>
<b>6. ANALYSE DES RESULTATS.....</b>	<b>39</b>
<b>RÉSULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>40</b>
<b>1. SMEDDS SOLIDES A BASE DE PIROXICAM 10MG.....</b>	<b>40</b>
1.1. FABRICATION DES SMEDDS SOLIDES.....	40
1.2. CARACTERISATION DES SMEDDS SOLIDES.....	43
1.3. DIGESTIBILITE IN VITRO DES SMEDDS SOLIDES.....	45
1.4. STABILITES DES SMEDDS SOLIDES .....	49
1.4.1. Résultats .....	49
1.4.2. Discussion.....	53
<b>2. SMEDDS SOLIDES A BASE DE CINNARIZINE 25MG .....</b>	<b>54</b>
2.1. FABRICATION DES SMEDDS SOLIDES.....	54
2.2. CARACTERISATION DES SMEDDS SOLIDES.....	55
2.3. CAPACITE DE LIBERATION DE LA FORMULE SELF DEPUIS LES SMEDDS SOLIDES.....	56
2.4. DIGESTIBILITE DE LA FORMULE SELF CHARGEE SUR LES SMEDDS SOLIDES .....	59
2.4.1. Accessibilité des formules .....	59
2.4.2. Digestibilité in vitro de la formule SELF.....	61
2.5. STABILITE DES SMEDDS SOLIDES.....	63
2.5.1. Résultats .....	63
2.5.2. Discussion.....	65
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>67</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>70</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>72</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

ALF	Aldehydes Free
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BET	Brunauer, Emett, Teller
BJH	Barrette, Joyer, Halenda
CNZ	Cinnarizine
DCPA	Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous
DLS	Dynamic Light Scattering
GFS	Granulated Fumed Silica
HLB	Hydrophilic Lipophilic Balance
ICH	International Conference on Harmonisation
IUPAC	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
LAS	Labrasol <sup>®</sup> ALF
LCM	Labrasol <sup>®</sup> ALF, Capryol <sup>™</sup> 90, Maisine <sup>™</sup> 35-1
LFCS	Lipid Formulation Classification System
MAS	Magnesium Aluminosilicate
MSG	Mesoporous Silica Gel
NA	Non Applicable
NaTDC	Sodium Taurodéoxycholate
ND	Non Déterminé
PVDF	Polyvinylidene Difluoride
RPM	Rotations Par Minutes
SELF	Self-Emulsifying Lipid Formulation
SMEDDS	Self-MicroEmulsifying Drug Delivery Systems
SMO	Silices Mésoporeuses Organisées

## INTRODUCTION

---

La mise sur le marché d'un médicament implique une étape de développement galénique. Le développement galénique consiste en la formulation d'un médicament en conciliant des contraintes liées au principe actif, aux excipients et au procédé de fabrication. Les paramètres de développement dont dépend la formulation sont par exemple :

- la voie d'administration
- le contrôle de la libération du principe actif
- le maintien de la concentration efficace du principe actif dans l'organisme
- l'amélioration de la biodisponibilité
- la réduction des effets secondaires

Ces paramètres ont une influence sur le choix des excipients. Les excipients sont des substances non actives qui rendent possibles l'administration et l'acheminement du principe actif jusqu'au site d'action du médicament. Le principe actif est la molécule active responsable de la prévention, de l'amélioration ou de l'éviction d'une pathologie (1). Le procédé de fabrication détaille les étapes de fabrication d'un médicament et doit être transposable en termes d'équipements et de volumes industriels.

Les nouveaux principes actifs développés à l'heure actuelle sont pour la plupart faiblement hydrosolubles. La faible solubilité en milieu aqueux limite leur absorption au niveau intestinal et conduit à une faible biodisponibilité (2). Ainsi, des techniques de formulation sont apparues telles que le développement (3) :

- de solides cristallins dont le profil de dissolution est amélioré par la réduction de la taille des particules et l'accroissement de la surface spécifique
- de formulations amorphes obtenues par différentes techniques comme la nébulisation ou l'extrusion
- de formulations lipidiques auto-émulsionnables ou SELF (Self-Emulsifying Lipid Formulation) telles que les SMEDDS (Self-MicroEmulsifying Drug Delivery Systems)

Les SMEDDS sont des systèmes lipidiques auto-émulsionnables qui favorisent l'exposition du principe actif au niveau de la membrane intestinale et améliorent sa biodisponibilité orale. À l'heure actuelle, les spécialités solides développées à partir des systèmes SMEDDS sont sous forme de gélules ou de capsules molles. Or, la formulation d'une forme sèche de type comprimé présente de nombreux avantages : une administration facilitée pour le patient gage d'une meilleure observance, une production à moindre coût et de nombreux équipements industriels déjà installés.

Ce travail porte sur la faisabilité du développement d'une forme solide de type comprimé par chargement d'une formulation lipidique auto-émulsionnable sur différents supports mésoporeux.

L'enjeu est d'évaluer dans quelle mesure un support mésoporeux peut être adapté à la fabrication de SMEDDS solides de façon à :

- obtenir une poudre suffisamment chargée en formulation lipidique et comprimable par un procédé industrialisable
- garantir l'intégrité des formulations SELF pour une libération optimale de principe actif faiblement hydrosoluble en milieu aqueux
- garantir la stabilité des formules dans le temps

Dans un premier temps le travail résume les connaissances actuelles concernant les formulations lipidiques et leur développement sous forme solide. Puis il présente l'étude des différents supports mésoporeux de chargement de formulations lipidiques depuis la phase de fabrication des SMEDDS solides jusqu'à la stabilité des formules, en passant par la libération *in-vitro* de principes actifs faiblement hydrosolubles en milieu aqueux.

### 1. Les formulations lipidiques auto-émulsionnables pour la délivrance de principes actifs faiblement hydrosolubles

#### 1.1. Classification BCS des principes actifs selon Amidon

L'absorption d'un médicament au niveau du tractus gastro-intestinal dépend entre autre de la solubilité et de la perméabilité du principe actif (4).

La solubilité d'un principe actif dépend de sa capacité à se dissoudre dans 250 mL de solvant à 37°C, à un pH compris entre 1,0 et 7,5. Le principe actif est défini comme étant très soluble lorsque la dose maximale à administrer est soluble dans ces conditions.

La perméabilité d'un principe actif est dépendante de l'absorption de la dose administrée. Un principe actif est considéré comme ayant une perméabilité élevée lorsqu'au moins 90% de la dose initiale administrée est absorbée. Sa dissolution est considérée comme rapide lorsqu'au minimum 85% de la dose initiale administrée est dissoute en 30 minutes dans 900 mL de solution tampon.

Les profils de dissolution et de perméabilité résultent entre autres des propriétés physico-chimiques du principe actif. Ainsi, Amidon a établi un système de classification BCS (Biopharmaceutics Classification System) des principes actifs. Cette classification renseigne et oriente sur la biodisponibilité *in vivo* d'un principe actif par corrélation avec sa solubilité et sa perméabilité *in vitro*. Elle regroupe quatre classes de principes actifs.

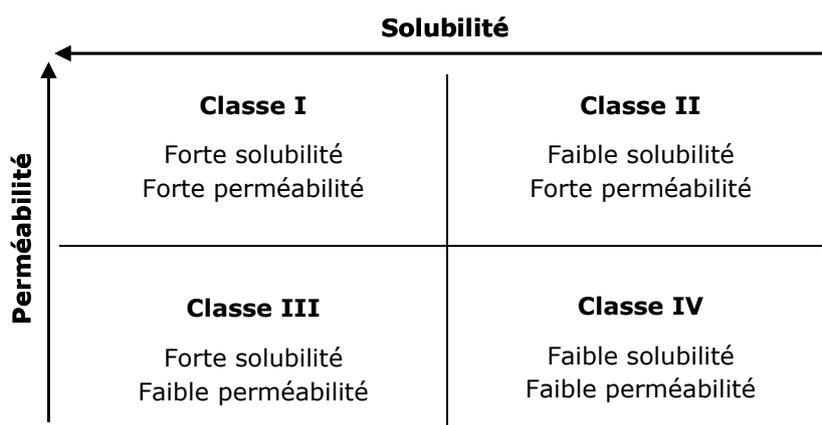


Figure 1 : Classification Biopharmaceutique des principes actifs selon Amidon

### **Classe I : Bonne solubilité / Bonne perméabilité**

Le principe actif possède une bonne absorption. Les paramètres limitant son absorption sont la dissolution du principe actif, et plus précisément la vidange gastrique si ce dernier possède une dissolution très rapide. Dans ce cas, le profil de dissolution du principe actif doit être clairement défini et être reproductible pour assurer une biodisponibilité correcte.

### **Classe II : Faible solubilité / Bonne perméabilité**

Le principe actif possède une bonne absorption mais une faible dissolution. C'est le paramètre de dissolution qui dans ce cas limite la libération du principe, et par extension limite son absorption. Les principes actifs de cette classe peuvent présenter une absorption variable en raison des nombreuses possibilités de formulation et des variabilités inter et intra-individuelles. La classe II représente le cas dans lequel le profil de dissolution du principe actif doit être le mieux défini et être le plus reproductible pour assurer une biodisponibilité constante.

### **Classe III : Bonne solubilité / Faible perméabilité**

Le principe actif possède une bonne dissolution mais une faible perméabilité. C'est la perméabilité qui est dans ce cas le paramètre limitant de l'absorption. En présence de principe actif à dissolution rapide, lorsque plus de 85% de la dose en principe actif est libérée en moins de 15 minutes, des paramètres tels que le transit gastro-intestinal et le contenu de l'intestin, sont en mesure de modifier la biodisponibilité.

### **Classe IV : Faible solubilité / Faible perméabilité**

Les principes actifs de cette classe sont confrontés à des problèmes d'efficacité dans le cadre d'une administration par voie orale. Pour établir une corrélation *in vitro/in vivo*, il est important que le milieu ou la méthode d'étude *in vitro* soit dans ce cas le reflet de la situation *in vivo*.

Les nouvelles entités chimiques développées à l'heure actuelle sont majoritairement des molécules BCS classe II dont la solubilité est le plus souvent inférieure à 1µg/mL. Cela conduit à une biodisponibilité insuffisante du principe actif administré par voie orale et à de nombreuses variabilités inter et intra-individuelles. C'est pourquoi la formulation des molécules de type BCS classe II a pour objectif de favoriser la dispersion et la solubilisation *in vivo* du principe actif afin d'améliorer sa biodisponibilité orale.

## 1.2. Classification des formulations lipidiques selon Pouton

Les formulations lipidiques sont des systèmes dans lesquels le principe actif est dissous au sein de la formule dans une phase lipidique inerte. L'intérêt des telles formulations est de favoriser la dissolution et le maintien en solution du principe actif au niveau du tractus gastro-intestinal et d'améliorer sa biodisponibilité (5).

Les formulations lipidiques sont des systèmes qui peuvent contenir des triglycérides, des mono et diglycérides, des tensio-actifs lipophiles, des tensio-actifs et des co-solvants hydrophiles. Selon la composition et la teneur en excipients des différentes formules, les propriétés physico-chimiques des systèmes peuvent être très variables. C'est pourquoi un système de classification des formulations lipidiques (Lipid Formulation Classification System, LFCS) a été établi par Pouton en 2000 puis précisé en 2006 (6).

Ce système de classification est basé sur l'inclusion d'excipients, hydrosolubles ou non, sur la taille des colloïdes après dispersion et sur le rôle de la digestion lipidique sur les performances *in vivo* de la formulation. L'objectif principal de cette classification est de faciliter l'interprétation des études *in vitro* et de sélectionner la formulation la plus appropriée pour un principe actif donné en fonction de ses propriétés physico-chimiques. Cette classification regroupe quatre catégories de formulations lipidiques.

Tableau 1 : Classification des formulations lipidiques selon Pouton

Excipients	Composition des formules (% massique)				
	Type I	Type II	Type IIIA	Type IIIB	Type IV
Huiles : triacylglycérols ou acylglycérols mixtes	100	40-80	80-40	<20	/
Tensioactifs insolubles dans l'eau (HLB < 12)	/	20-60	/	/	0-20
Tensioactifs solubles dans l'eau (HLB > 12)	/	/	20-40	20-50	30-80
Co-solvants hydrophiles	/	/	0-40	20-50	0-50

**Type I :** Le principe actif est dissous dans un excipient de type lipidique tel que des huiles végétales, des triglycérides et/ou des glycérides mixtes qui nécessitent d'être digérés par des enzymes gastro-intestinales dans le but de former des produits de digestion amphiphiles. Ces produits de digestion vont assurer le maintien de la molécule en solution.

**Type II :** Ces systèmes sont composés d'un tensioactif liposoluble, dont le HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) est inférieur à 12. La teneur optimale en tensioactif se situe entre 20% et 60% de la formule totale ce qui favorise la dispersion colloïdale des composés et la formation d'émulsions stables. Il est possible de former des systèmes auto-émulsionnables de type lipophile dans hydrophile (L/H).

**Type III :** Ces systèmes contiennent des tensioactifs hydrosolubles, dont le HLB est supérieur à 12 et éventuellement des co-solvants. Ces composés hydrosolubles auront tendance à se séparer de la phase huileuse pour se disperser dans la phase aqueuse et ainsi former des SMEDDS. Selon la teneur en excipients hydrosolubles, deux systèmes sont à distinguer : les systèmes type III-A qui contiennent entre 40% et 80% de lipides et les systèmes de type III-B qui sont beaucoup plus hydrophiles, avec moins de 20% de composés lipidiques. La teneur élevée en co-solvant hydrophile dans ces formules va permettre une meilleure dispersion du principe actif dans les fluides gastro-intestinaux. En revanche le risque de précipitation sera plus important.

**Type IV :** Ces systèmes ne contiennent pas d'excipients lipidiques. Ils ont la capacité de dissoudre des substances actives hydrophobes sans pour autant être lipophiles. Ces systèmes forment principalement des solutions micellaires au contact des phases aqueuses.

## 2. Les formulations lipidiques auto-émulsionnables

### 2.1. Définition

Les formulations lipidiques auto-émulsionnables ou SELF font partie des techniques de formulation permettant d'améliorer la biodisponibilité des principes actifs faiblement hydrosolubles. Ils sont composés d'une seule phase contenant des lipides et des tensioactifs (4).

Au contact d'un milieu aqueux et sous agitation modérée se crée une fine dispersion caractéristique d'une microémulsion de type L/H. Cette microémulsion résulte de la diminution de l'attraction des molécules constitutives de la phase lipidique puis de leur dispersion. Ce mécanisme conduit à la formation de microémulsions homogènes transparentes et thermodynamiquement stables dont la taille des gouttelettes se situe entre 10nm et 50nm et sont communément nommées SMEDDS (Self Micro-Emulsifying Drug Delivery System) (7).

### 2.2. Composition

La combinaison des différents excipients doit conduire à des systèmes auto-émulsionnables efficaces pour la délivrance du principe actif dans l'organisme. La proportion entre les différents excipients de la formule est un paramètre important à prendre en compte qui peut influencer la taille et la charge des gouttelettes lipidiques, ou encore la polarité de l'émulsion. C'est le cas notamment pour le choix du ratio huile/tensioactif (8). Les molécules les plus couramment utilisées sont des triglycérides, des diglycérides, des monoglycérides, des phospholipides, et des polyoxyglycérides (mono- et di-esters de polyéthylènes glycols et de glycérol) (9). Les SMEDDS sont des mélanges isotropes d'huile, de tensioactifs hydrosolubles (HLB>12), de co-solvants et de co-tensioactifs.

### 2.2.1. Phase huileuse

La phase huileuse est composée de corps gras qui peuvent être des glycérides (monoglycérides, diglycérides, triglycérides), des acides gras et leurs dérivés (amines, alcools, sels, esters...), ou encore des phospholipides. Les huiles peuvent se présenter sous différentes formes : liquide ou solide, et peuvent être de différentes origines : animale, végétale, minérale ou synthétique. Les huiles d'origine végétale sont les plus couramment utilisées.

### 2.2.2. Tensio-actifs

Les tensioactifs sont des composés de nature amphiphile qui ont la capacité de réduire la tension interfaciale entre la phase aqueuse et la phase huileuse d'un milieu et de permettre ainsi la dispersion des deux liquides non miscibles. La partie hydrophobe est représentée par une longue chaîne hydrocarbonée et la partie hydrophile par une tête polaire qui peut être anionique, cationique ou non ionique. La balance hydrophile/lipophile (HLB) précise la nature hydrophile ou lipophile d'un tensioactif en prenant en compte l'importance relative du pôle hydrophile et du pôle hydrophobe le constituant. Le calcul de cette balance hydrophile/lipophile est réalisé à partir de la formule chimique du tensioactif et s'étend sur une échelle de 0 à 20.

Les tensioactifs les plus largement utilisés dans la formulation de systèmes lipidiques auto-émulsionnables sont non ioniques et plutôt hydrophiles, avec un HLB >12. Ces caractéristiques permettent au système de former rapidement des gouttelettes lipidiques dans le milieu hydrophile, et de disperser la formulation lipidique dans le milieu aqueux environnant. La taille des particules dispersées dans la phase aqueuse peut être optimisée en faisant varier la teneur en lipides, en tensioactifs, et en co-solvants dans la formule lipidique. L'augmentation du rapport tensioactifs-co-solvants/huile favorise la formation de SMEDDS.

### 2.2.3. Co-tensioactifs

Les co-tensioactifs favorisent la formation de microémulsion. La longueur de la chaîne carbonée entre les différents co-tensioactifs varie et influence l'efficacité de ces derniers. Ils sont généralement insolubles en milieu aqueux, avec un HLB faible.

#### 2.2.4. Co-solvants

Les co-solvants ont pour intérêt de favoriser la dispersion du tensioactif ou bien la dissolution du principe actif dans la phase lipidique. Les co-solvants compatibles avec un usage pharmaceutique en vue d'une administration par voie orale peuvent être de l'éthanol, du propylène glycol, du polyéthylène glycol...

#### 2.3. Influence des formules SMEDDS sur le principe actif

Les SMEDDS permettent, après administration du médicament (8) :

- la dispersion et la solubilisation du principe actif en milieux aqueux et dans les fluides gastro-intestinaux
- le maintien du principe actif en solution en évitant sa précipitation
- l'amélioration de la biodisponibilité du principe actif par digestion des lipides

Ils ont un intérêt particulier dans l'administration par voie orale des principes actifs faiblement hydrosolubles dont l'efficacité dépend de l'interaction qu'ils possèdent avec le contenu du milieu gastro-intestinal.

##### 2.3.1. Dispersion et solubilisation du principe actif

Lors de l'administration d'une formule SMEDDS, la motilité gastrique crée une agitation du contenu stomacal et intestinal. Cela entraîne l'auto-émulsion de la formulation lipidique et la formation d'une fine dispersion de gouttelettes lipidiques dans la phase dispersante aqueuse représentée par le milieu gastro-intestinal (10).

Deux processus de formation d'une auto-émulsion sont décrits selon la solubilité aqueuse du mélange huile-tensioactif de la formulation lipidique :

- processus d'auto-émulsion par diffusion et échouement :

La formulation contient des tensioactifs solubles dans l'eau. Ainsi, les substances hydrophiles présentes dans la formulation lipidique migrent vers la phase hydrophile externe pour laquelle l'affinité est plus grande. La migration des substances hydrophiles entraîne par échouement des composés hydrophobes, dont le principe actif, qui vont se retrouver au cœur des colloïdes formés.

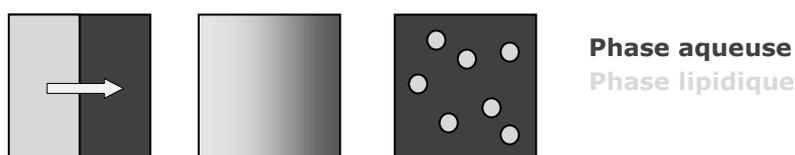


Figure 2 : Processus d'auto-émulsion par diffusion et échouement

- processus d'auto-émulsion par formation d'une mésophase liquide cristalline lamellaire :

La formulation ne contient pas de tensioactifs solubles dans l'eau. La pénétration de l'eau, jusqu'à sa limite de solubilité, au sein de la formulation lipidique entraîne la formation d'une mésophase liquide cristalline lamellaire à l'interface des phases aqueuses et huileuses. Cette structure bicontinue contient des pores hydrophiles qui favorisent l'entrée de l'eau au sein de la formule et par conséquent la formation de gouttelettes lipidiques.

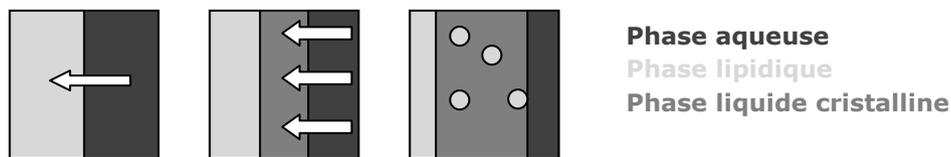


Figure 3 : Processus d'auto-émulsion par formation d'une mésophase liquide cristalline lamellaire

### 2.3.2. Maintien en solution du principe actif

Le maintien du principe actif en solution dans l'organisme est une étape clé dans le développement d'un médicament. L'augmentation de la teneur en excipients hydrosolubles dans la formule a pour effet d'augmenter le risque de précipitation du principe actif au contact des fluides gastro-intestinaux. Les formules contiennent classiquement des polymères, des co-solvants et des tensioactifs. Ce sont principalement les polymères et les co-solvants qui favorisent cette précipitation (6). Dans la mesure où la quantité de co-solvant est définie en fonction de la solubilité du principe actif et qu'elle varie de façon logarithmique, pour des principes actifs faiblement hydrosolubles, la proportion de co-solvant intégrée dans la formule est importante et favorise sa précipitation. Seul l'ajout de tensioactif est en mesure de prévenir cet effet par stabilisation de la dispersion formée.

### 2.3.3. Amélioration de la biodisponibilité du principe actif

La majorité des composés lipidiques présents dans les formulations du type SMEDDS contiennent des fonctions esters qui peuvent être hydrolysées par les enzymes digestives du tractus gastro-intestinal. L'action de ces enzymes engendre la formation d'une fine dispersion de gouttelettes lipidiques ce qui accroît la surface d'interaction avec les fluides gastro-intestinaux et favorise la répartition du principe actif depuis la phase lipidique dans la phase colloïdale aqueuse. Ce processus améliore la perméabilité intestinale et augmente ainsi la biodisponibilité du principe actif.

### 3. Le système digestif

Le système digestif est constitué de deux grands groupes d'organes : les organes du tube digestif et les organes digestifs annexes. Le tube digestif est composé de la bouche, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle et du gros intestin. Il a pour fonction de dégrader les composés ingérés sous forme de fragments plus petits et de les absorber au niveau du sang ou de la lymphe.

Les organes annexes internes au tube digestif sont situés dans la bouche, il s'agit des dents et de la langue. Les organes annexes externes au tube digestif sont représentés par les glandes digestives annexes c'est-à-dire les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas qui assurent la production des sécrétions responsables de la dégradation des aliments.

Le système digestif digère les composés ingérés par l'intermédiaire de six activités essentielles : l'ingestion, la propulsion, la digestion mécanique, la digestion chimique, l'absorption et la défécation. La digestion chimique est initiée peu après l'ingestion au niveau de la cavité orale et se termine à la sortie de l'intestin grêle, principal organe de la digestion. Elle est le résultat d'une série de processus qui catabolisent et dégradent les grosses molécules ingérées en unités plus petites et donc assimilables. Cette dégradation est assurée par des enzymes sécrétées par les glandes digestives annexes dans la lumière du tube de l'intestin (11).

#### 3.1. Mécanisme de digestion des lipides

L'intestin grêle est l'organe majeur de la digestion des lipides. Cette digestion se déroule en trois étapes :

- l'émulsification des lipides par la bile, c'est-à-dire leur dispersion sous forme de gouttelettes dans le système digestif aqueux
- l'hydrolyse des lipides à l'interface lipides/eau par des lipases au niveau de l'estomac et du duodénum
- la solubilisation des produits de lipolyse sous forme de micelles mixtes de sels biliaires et de vésicules en vue de leur absorption par les entérocytes

Les triglycérides et leurs produits de dégradation étant insolubles dans l'eau, ils nécessitent un traitement préalable à leur digestion et leur absorption. En solution aqueuse, les triglycérides s'agglomèrent en formant de gros agrégats de matière grasse. À leur arrivée dans le duodénum, ces agrégats sont enrobés de sels biliaires qui sont des entités amphiphiles. Les parties apolaires des sels biliaires interagissent avec les lipides tandis que les zones polaires exercent une répulsion à l'interface lipophile/hydrophile et une

interaction avec l'eau. Des gouttelettes lipidiques sont ainsi détachées pour former une émulsion. Ce mécanisme de dispersion ne détruit pas les liaisons chimiques des lipides mais a pour effet d'accroître le nombre de molécules de triglycérides exposées aux lipases pancréatiques. De plus, cela permet de diminuer la tension interfaciale entre la gouttelette huileuse et l'eau et ainsi permettre l'adsorption des enzymes lipolytiques.

L'activité des lipases joue un rôle majeur dans le processus de digestion des lipides. Ces enzymes lipolytiques et hydrosolubles provoquent l'hydrolyse des liaisons esters des substrats hydrophobes tels que les lipides. Ce processus appelé lipolyse gastro-intestinale représente une étape majeure de la digestion des formulations lipidiques et modifie la solubilité, la dispersion et la biodisponibilité des principes actifs faiblement hydrosolubles (4).

### 3.1.1. La lipase gastrique humaine

C'est une enzyme hydrosoluble sécrétée par les cellules de l'estomac, active dans une gamme de pH optimale entre de 4,5 et 6,0. Son rôle est d'initier la digestion des lipides par hydrolyse des triglycérides pour aboutir à la formation de substrats émulsionnés. Elle génère ainsi des produits qui favorisent le processus gastrique d'émulsification des lipides. Elle conditionne également l'activité ultérieure de la lipase pancréatique humaine. L'action de la lipase gastrique représente un quart du processus de digestion des lipides.

### 3.1.2. La lipase pancréatique humaine

Cette lipase hydrosoluble produite par le pancréas et sécrétée dans l'intestin grêle est la principale enzyme impliquée dans le processus de lipolyse. Elle possède une activité maximale à pH 7,0-7,5 ; une activité insignifiante en dessous d'un pH à 5,0 et se retrouve dénaturée à un pH inférieur à 3,0. La lipase pancréatique humaine a une forte affinité pour les substrats tels que les triglycérides et les diglycérides. Elle catalyse ainsi la dégradation des lipides produisant d'une part des acides gras libres et d'autre part des monoglycérides. Son activité est concomitante à celle d'un cofacteur enzymatique, la colipase, qui prévient l'activité inhibitrice des sels biliaires sur les enzymes lipolytiques. L'action de la lipase pancréatique est responsable des trois quarts du processus de digestion des lipides (9).

### 3.1.3. La Carboxyl Ester Hydrolase, CEH

C'est une enzyme non spécifique qui hydrolyse les liaisons esters. Son activité est dépendante de la concentration en sels biliaires. En présence de sels biliaires, la CEH est active sur les substrats insolubles tels que les triglycérides à chaînes longues et les esters de cholestérol. En leur absence, elle hydrolyse préférentiellement les liaisons esters des glycérides à chaînes courtes et moyennes.

### 3.2. Mécanisme d'absorption des lipides

Les produits issus de l'hydrolyse des lipides sont plus polaires et s'incorporent facilement à des micelles mixtes de sels biliaires et de phospholipides pour être transportés jusqu'à la paroi intestinale. À ce stade, les acides gras et les monoglycérides quittent les micelles mixtes pour entrer dans les entérocytes.

Les acides gras à chaînes courtes ou à chaînes moyennes sont directement sécrétés dans la lamina propria et pénètrent dans les capillaires sanguins. Ils sont ensuite transportés par l'intermédiaire de la veine porte jusqu'au foie. Les acides gras à chaînes longues vont eux se combiner avec les monoglycérides au niveau du réticulum endoplasmique lisse pour donner des triglycérides. Ces triglycérides seront par la suite associés à des protéines formant des gouttelettes hydrosolubles de lipoprotéines appelées chylomicrons (12). Une fois expulsés des entérocytes, les chylomicrons entrent dans la circulation lymphatique par l'intermédiaire des vaisseaux chylifères qui sont plus perméables que les vaisseaux sanguins. Les triglycérides des chylomicrons rejoignent le sang veineux au niveau du carrefour reliant la veine sous-clavière et la veine cave supérieure. Ils subissent ensuite l'action de la lipoprotéine lipase pour donner des acides gras et du glycérol (13).

### 3.3. Effets des lipides sur l'absorption des principes actifs : corrélation *in vitro-in vivo*

Le rôle attribué à chacune des enzymes sur la lipolyse des formulations lipidiques a conduit au développement d'une méthode *in vitro* d'évaluation de la dispersion et de la solubilité des principes actifs faiblement hydrosolubles au cours de la digestion des formulations lipidiques.

Le protocole de simulation *in vitro* de la lipolyse des formulations lipidiques a fait l'objet d'un consortium réunissant des scientifiques universitaires et industriels. Il est désormais standardisé et décrit l'appareillage utilisé, le contenu du milieu de lipolyse *in vitro*, les conditions d'étude de la dissolution des principes actifs, les conditions de prélèvement des échantillons, ainsi que les techniques de caractérisation des formulations (14). Les conditions de la lipolyse intestinale sont reproduites dans un bol de faible volume, relié à un bain thermostaté et à un système d'agitation par pâles. La formule contenant le principe actif est dispersée dans le milieu du bol qui mime le milieu intestinal à jeun. Il est constitué de phosphatidylcholine, de sels biliaires et de lipases qui participent à l'hydrolyse des liaisons esters des glycérides. La lipolyse entraîne la libération d'acides gras et l'auto-émulsion de la formulation lipidique. La quantité de principe actif dispersée dans la phase aqueuse est dosée et permet d'évaluer la capacité de la formulation lipidique à libérer et maintenir le principe actif en milieu aqueux.

## 4. Mise sous forme solide des formulations lipidiques

Les formulations lipidiques auto-émulsionnables sont classiquement contenues dans des capsules dures ou molles pour faciliter leur administration par voie orale. Or, l'utilisation de capsules est limitée en raison du coût élevé de fabrication et des interactions possibles entre la formulation lipidique et les tuniques en gélatine (15). Ainsi, l'élaboration d'une forme galénique solide de type comprimé représente un enjeu intéressant.

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés comme étant « des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs [...] obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». L'administration par voie orale d'un comprimé est facile et réalisable en toute autonomie, en une seule unité de prise dans la plupart des cas. D'un point de vue pharmacologique la dose administrée est précise, l'efficacité et la tolérance sont satisfaisantes. D'un point de vue industriel la fabrication est réalisée dans un environnement imposant peu de contraintes, les procédés de fabrications sont robustes, les équipements disponibles et performants, le coût de fabrication peu élevé. La stabilité est accrue ce qui confère aux comprimés une capacité de conservation importante.

Le développement d'une forme solide par chargement sur un support poreux sous entend de générer une poudre à écoulement libre :

- dont le chargement en formulation lipidique est élevé
- dont les propriétés physiques permettent la mise au point d'un procédé de fabrication robuste, reproductible et transposable
- dont les propriétés chimiques rendent la libération en principe actif suffisante

### 4.1. Les supports mésoporeux

#### 4.1.1. Définition

Les supports poreux sont des solides particuliers d'origine naturelle ou obtenus par voie de synthèse par mélange d'une source minérale et d'une source organique. Ils se différencient selon la taille des pores qui les constituent (16).

L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) distingue :

- les solides microporeux dont le diamètre est inférieur à 2nm
- les solides mésoporeux dont le diamètre des pores se situe entre 2nm et 50nm
- les solides macroporeux dont le diamètre est supérieur à 50nm

Les supports mésoporeux présentent une porosité importante, une surface spécifique et un volume poreux élevés. Ils sont utilisés dans des domaines aussi vastes et variés que sont la chimie, la catalyse, la séparation, l'immobilisation d'enzymes ou encore la libération de principe actif. Les supports les plus largement utilisés à l'heure actuelle sont les silices mésoporeuses organisées (SMO). Les avantages des supports à base de silice sont nombreux. Tout d'abord leur facilité de synthèse, mais aussi leur importante surface spécifique qui accroît les possibilités d'interactions avec d'autres matériaux, la possibilité selon la méthode de synthèse utilisée de faire varier le diamètre des pores sur une large gamme. Enfin, l'inertie chimique et la biocompatibilité des supports à base de silice rendent possible leur utilisation pour la formulation de médicaments à usage humains.

Les SMO sont d'origine synthétique, constituées d'un squelette en silice amorphe délimitant des canaux ordonnés de tailles régulières. Le caractère amorphe des parois traduit la présence de groupements silanols. Ces groupements rendent la surface hydrophile et peuvent être utilisés pour le greffage de fonctions organiques ou organométalliques et ainsi modifier les propriétés de surface du support. Les SMO comprennent quatre types de silices : les gels de silice, les silices colloïdales, les silices précipitées et les silices pyrogénées. Ils se différencient par leur teneur en silice, leur teneur en eau, leur densité, leur granulométrie, leur surface spécifique, leur porosité, la présence de stabilisants ou d'impuretés, ou le pH du produit en suspension dans l'eau. Selon le procédé de fabrication, on distingue les silices obtenues par voie humide, dont les gels de silice, les silices colloïdales et les silices précipitées, et celles qui sont obtenues par un procédé thermique dont les silices pyrogénées.

#### 4.1.2. Caractérisation des supports

En raison de la diversité des supports mésoporeux et pour faciliter le développement du comprimé, l'étape de caractérisation est primordiale et renseigne sur différents paramètres des particules de poudre :

- Surface spécifique

La surface spécifique est la surface qu'expose une unité de masse de poudre à son environnement c'est-à-dire la somme de la surface géométrique des particules et de la surface développée par les parois des pores. Elle renseigne sur l'interface réactive du support. La quantification s'effectue par la mesure d'une quantité de gaz adsorbée sur un échantillon en fonction de la pression relative de l'adsorbat, à une température donnée. La courbe obtenue est une isotherme d'adsorption. Le résultat de la mesure repose sur la théorie de Brunauer, Emmett et Teller ou théorie BET (17). En connaissant la surface recouverte par une molécule adsorbée, il est possible d'en déduire la surface totale recouverte par la monocouche.

- Distribution de taille de pores

C'est la répartition du volume ou de la surface poreuse en fonction de la taille des pores. La méthode la plus utilisée pour déterminer la distribution poreuse est la méthode de Barrette, Joyer et Halenda ou méthode BJH (18). Elle consiste à diviser la branche de désorption de l'isotherme en différents intervalles de pression relative. En partant des pressions relatives les plus élevées, chaque décrétement de pression est attribué d'une part à la désorption du gaz condensé dans une certaine gamme de taille de pore (taille d'autant plus petite que la pression est basse), d'autre part à la diminution d'épaisseur de la couche adsorbée dans les pores de taille supérieure précédemment vidés de leur gaz condensé.

- Granulométrie

Une mesure granulométrique renseigne sur le diamètre des particules. Elle est basée sur la théorie de la diffraction de la lumière par Fraunhofer : lorsqu'un faisceau laser éclaire une particule, des franges de diffraction sont observées. L'intensité du rayonnement diffracté et l'angle de diffraction sont fonction de la taille des particules. Plus la particule est petite, plus l'angle de diffraction est grand.

#### 4.1.3. Chargement et interactions physico-chimiques

La connaissance des propriétés physico-chimiques des constituants permet d'envisager les capacités de chargement et les interactions potentielles du principe actif et des excipients avec le support mésoporeux.

- Supports

Les propriétés de surface des supports à base de silice influencent les capacités de chargement et les interactions potentielles avec le principe actif et les excipients (19). Ce caractère est fonction de la nature et de la teneur en groupements silanols à la surface des particules. Les groupements silanols (Si-OH) sont des entités polaires et donnent un caractère hydrophile au matériau en raison de la possibilité de former des liaisons hydrogène. Ce caractère est évalué par la connaissance du nombre de groupements alcool à la surface du support exprimé en OH/nm<sup>2</sup>. Ces interactions peuvent être des liaisons fortes et empêcher le relargage des formulations lipidiques chargées (20).

- Principe actif

Le caractère hydrophile ou lipophile du principe actif est apprécié par sa valeur de coefficient de partage ou log P. Le log P exprime l'affinité d'un composé chimique pour les phases aqueuse et organique. Il est égal au rapport des concentrations du composé chimique dans les deux phases. La phase aqueuse est représentée par l'eau tandis que la phase organique est représentée par l'octanol.

$$\log P = \log\left(\frac{[HA]_{oct}}{[HA]_{eau}}\right)$$

Pour une valeur de log P positive, plus elle est élevée, plus le composé a une affinité préférentielle pour la phase organique, reflet de son caractère lipophile. Pour un log P nul, le composé chimique est soluble aussi bien dans l'eau que dans l'octanol. Pour un log P négatif, le composé chimique est considéré comme hydrophile.

## 4.2. Propriétés des SMEDDS solides

### 4.2.1. Propriétés d'écoulement

La mise au point de formulations lipidiques liquides sous forme solide doit permettre une transposition robuste et efficace du procédé de fabrication à l'échelle industrielle. La poudre ainsi obtenue doit présenter des caractéristiques physiques qui favorisent une teneur en principe actif homogène, un remplissage constant de la trémie de la presse à comprimer tout en évitant la formation d'agglomérats lors de la compression (21).

Le chargement en formulation lipidique des poudres conduit à la formation de particules dont les aptitudes à l'écoulement et au tassement doivent être satisfaisantes. Le comportement d'une poudre est une variable difficile à mesurer avec précision c'est pourquoi la Pharmacopée Européenne propose une standardisation des méthodes usuelles d'évaluation des différentes mesures :

- Volume apparent

Le volume apparent avant tassement ou volume vrac  $V_0$  est le volume représenté par une masse de poudre connue n'ayant pas subi de tassement. Le volume apparent après tassement ou volume tassé  $V_f$  est le volume représenté par une masse de poudre connue ayant subi 1250 ou 2500 tassements ( $V_f = V_{2500}$  si  $V_{500} - V_{1250} > 2\text{mL}$ ).

- Aptitude au tassement

L'aptitude au tassement est calculée par différence du volume de poudre apparent après 10 tassements ( $V_{10}$ ) et du volume de poudre apparent après 500 tassements ( $V_{500}$ ).

$$\text{Aptitude au tassement} = V_{10} - V_{500}$$

Tableau 2 : Aptitude au tassement d'une poudre

Volume $V_{10} - V_{500}$ (mL)	< 5	5 - 20	> 20
Aptitude au tassement	Poudre trop dense	Poudre présentant un bon tassement	Poudre pas assez dense

- Aptitude à l'écoulement

L'aptitude à l'écoulement est évaluée par deux indices empiriques qui permettent de prédire les propriétés d'écoulement des poudres : l'indice de compressibilité et le ratio d'Hausner (22). Ces indices nécessitent de connaître au préalable la masse volumique avant tassement ( $\rho_{(vrac)}=m/V_0$ ) et après tassement ( $\rho_{(tassé)}=m/V_f$ ) exprimées en g/mL.

L'indice de compressibilité permet d'obtenir des renseignements sur l'aptitude à l'écoulement et à la compression d'une poudre.

$$\text{Indice de compressibilité} = 100 \times \frac{\rho_{(tassé)} - \rho_{(vrac)}}{\rho_{(tassé)}}$$

L'indice de Hausner (22) donne des renseignements sur les frictions interparticulaires et sur l'aptitude à l'écoulement d'une poudre.

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{\rho_{(tassé)}}{\rho_{(vrac)}}$$

D'après ces indices, une échelle de coulabilité est définie :

Tableau 3: Échelle de coulabilité

<b>Indice de compressibilité</b>	<b>Aptitude à l'écoulement</b>	<b>Indice de Hausner</b>
1-10	Excellente	1,00-1,11
11-15	Bonne	1,12-1,18
16-20	Assez bonne	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Médiocre	1,35-1,45
32-37	Très médiocre	1,46-1,59
> 38	Extrêmement médiocre	> 1,60

L'aptitude à l'écoulement est aussi évaluée par la mesure de l'angle de repos. C'est l'angle que forme un tas de poudre de forme conique par rapport à une base horizontale. Il exprime les frictions interparticulaires c'est-à-dire la résistance des particules au mouvement. L'angle de repos formé n'est pas une propriété intrinsèque de la poudre et le résultat de la mesure dépend de la méthode utilisée pour former le cône.

La classification de Carr (21) établie une échelle d'aptitude à l'écoulement basée sur la mesure de cet angle.

Tableau 4 : Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos

<b>Aptitude à l'écoulement</b>	<b>Angle de repos (degrés)</b>
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36-40
Passable (risque de blocage)	41-45
Médiocre (facilitation nécessaire par agitation ou vibration)	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	> 66

#### - Temps d'écoulement

Le temps d'écoulement d'un matériau fluide dépend des particules elles-mêmes et du procédé de mesure utilisé. Le résultat obtenu en masse par unité de temps est donc variable. Les trois variables essentielles à prendre en compte sont le type de récipient utilisé (bouteilles cylindriques, entonnoirs, trémies), le diamètre et la forme de l'orifice ainsi que la méthode de mesure utilisée (en continu ou par incrément discret). Des équations empiriques permettent de corréler le débit d'écoulement au diamètre de l'orifice du récipient, à la taille et à la densité des particules. L'écoulement est considéré comme bon si le temps d'écoulement est inférieur à 10 secondes pour une prise d'essai de 100g de poudre. Au delà de 10 secondes, l'écoulement est considéré comme mauvais et nécessite d'être amélioré.

#### 4.2.2. Intégrité des formulations lipidiques chargées sur support mésoporeux

L'efficacité des formulations est conservée lorsque la totalité du principe actif préalablement dissous dans un système lipidique auto-émulsionnable est libérée du support mésoporeux en un temps limité au sein du milieu gastro-intestinal. Ainsi, les supports de chargement doivent garantir l'intégrité des formulations lipidiques auto-émulsionnables afin de maintenir une biodisponibilité suffisante (23).

##### o Digestibilité des formules

La fabrication de SMEDDS solides doit conserver les facultés de digestion des formulations lipidiques par les enzymes digestives. La digestibilité *in vitro* des formules est évaluée par mesure de l'activité spécifique. Cette mesure quantifie l'activité catalytique d'une enzyme impliquée dans le processus de digestion des lipides par unité de masse de substrat

(U/mg). L'activité spécifique est le reflet de l'accessibilité des lipases aux formulations lipidiques chargées sur support mésoporeux. L'activité enzymatique se mesure par la vitesse de la réaction de transformation du substrat en produit.

- Intégrité des formules

La capacité de libération des formulations lipidiques chargées sur les supports est évaluée par mesure de la taille des particules après dispersion des formulations en milieu aqueux. La méthode la plus couramment utilisée est la diffusion dynamique de la lumière (DLS) qui permet de mesurer la taille des particules comprises entre 3nm et 600nm. Un faisceau laser d'intensité fixe est diffracté par les colloïdes en suspension. Or le mouvement des colloïdes en suspension entraîne des fluctuations de l'intensité de la lumière diffractée qui sont elles-mêmes dépendantes de la taille des colloïdes.

Le résultat de la mesure doit être corrélé à l'aspect transparent, translucide, trouble ou opaque du milieu de dispersion.

Tableau 5 : Corrélation entre l'aspect du milieu et la taille des dispersions (8)

<b>Aspect</b>	<b>Type</b>	<b>Taille particules (nm)</b>
Transparent	solution micellaire	2 - 10
Transparent bleuté	microémulsion	10 - 100
Trouble léger bleuté	microémulsion - émulsion fine	100 - 500
Laiteux blanc	macroémulsion	> 450 nm

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## 1. Matières premières

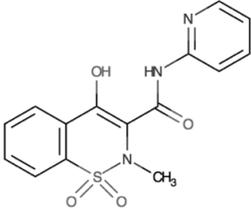
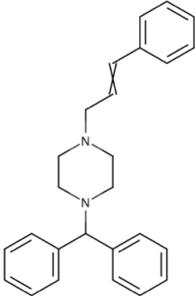
### 1.1. Principes actifs

Deux principes actifs modèles, de polarité variable, sont choisis pour mener l'étude : le piroxicam et la cinnarizine.

Le Piroxicam dosé à 10mg est un anti-inflammatoire non stéroïdien. Il possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires liées à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante (24). C'est un principe actif photosensible. Des précautions particulières ont été prises lors des expériences réalisées (protection par de l'aluminium, verrerie ambrée, environnement sombre...).

La Cinnarizine dosée à 25mg est un antihistaminique inhibant les canaux calcium dépendants. Cette molécule favorise la circulation sanguine au niveau cérébral. Elle possède également des propriétés antiémétiques. C'est une base faible.

Tableau 6 : Propriétés physico-chimiques du Piroxicam et de la Cinnarizine

	<b>Piroxicam</b>	<b>Cinnarizine</b>
Formule brute	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub>
Surface polaire (Å <sup>2</sup> )	108	6,5
Log P	3,1	5,8
Donneur de liaison hydrogène	2	0
Accepteur de liaison hydrogène	6	2
	Acide faible	Base faible
pKa	4,7	8,4
Structure de la molécule		

## 1.2. Excipients lipidiques

- Labrasol® ALF (aldehydes free)

Le Labrasol® ALF (ou Caprylocaproyl polyoxyglycerides) développé par Gattefossé est un tensioactif non ionique hydrodispersible composé de polyoxyglycérides (ou esters de polyéthylène glycol), d'une fraction glycéridique et de polyéthylène glycol libre. Selon la teneur en Labrasol® ALF au contact d'un milieu aqueux il est possible de former soit une phase micellaire (avec un coacervat responsable de l'aspect trouble de la dispersion) soit une microémulsion. Cet excipient est sous forme liquide à une température de 25°C, et possède un HLB de 12 (25).

- Capryol™ 90

Le Capryol™ 90 (ou Propylene glycol monocaprylate) développé par Gattefossé est un tensioactif hydrophobe utilisé entre autre en tant que cotensioactif dans la mise au point de formulations auto-émulsionnables. Cet excipient est liquide à une température de 25°C et possède un HLB de 5.

- Maisine™ 35-1

La Maisine™ 35-1 (ou Glycerol monolinoleate) développée par Gattefossé est une phase huileuse utilisée dans les formulations auto-émulsionnables et particulièrement adapté à la solubilisation de principes actifs faiblement hydrosolubles. Cet excipient se présente sous forme liquide à une température de 25°C et possède un HLB de 1.

## 1.3. Supports mésoporeux

### 1.3.1. Gels de silice mésoporeux : Mesoporous Silica Gel (MSG)

- Syloid® XDP

Le Syloid® XDP, développé par Grace est un gel de silice composé de dioxyde de silice ( $\text{SiO}_2$ ). Ce matériau est mésoporeux et amorphe. C'est un support adapté à l'industrie pharmaceutique en vu du développement de formes sèches. Ce matériau est notamment adapté au chargement de formulations lipidiques liquides. Il a été développé dans le but de faciliter la production à une échelle industrielle. Sa structure est organisée en réseau à trois dimensions et présente une porosité intra-particulaire dont :

- la taille de pore est optimisée pour obtenir une meilleure densité de poudre
- le volume des pores est optimisé pour permettre une capacité de chargement importante
- la structure des pores est optimisée pour une libération maximale en principe actif

- Syloid® 500

Il s'agit du Syloid® XDP rendu moins polaire par Grace. Ses propriétés physiques sont conservées mais la polarité est proche de 2 OH/nm<sup>2</sup>.

- MSG 500

Le MSG 500 (fournisseur confidentiel) est un gel de silice.

### 1.3.2. Aluminosilicates de magnésium : Magnesium Aluminosilicate (MAS)

- Neusilin® US2

Le Neusilin® US2 développé par Fuji Chemical Industries est un matériau amorphe de la famille des aluminosilicates de magnésium. C'est une poudre ultra fine et légère dont la surface spécifique des particules est élevée. Elle possède une capacité importante de chargement en phase huileuse ce qui la rend particulièrement adaptée au développement de formulations lipidiques auto-émulsionnables sous forme solide.

### 1.3.3. Silices pyrogénées : Granulated Fumed Silica (GFS)

- Aéroperl® 300

L'Aéroperl® 300 Pharma développé par Evonik industries est une silice pyrogénée amorphe à base de dioxyde de silice granulé. C'est un support mésoporeux, de nature hydrophile, qui possède une importante capacité de chargement en liquide. Ce chargement à pour effet d'améliorer l'écoulement des granules ce qui rend ce matériau particulièrement adapté à la compression.

### 1.3.4. Autre support

- Fujicalin®

Le Fujicalin® développé par Fuji Chemical Industries appartient à la famille des DCPA (Dibasic Calcium Phosphate Anhydrous). C'est un matériau sphérique, granulé et à écoulement libre. Il est particulièrement adapté à la compression. Le Fujicalin® possède une porosité et une surface spécifique importantes et adaptées au développement de formes solides à partir de phase lipidiques liquides. Il est adapté à un usage pharmaceutique.

Tableau 7 : Caractéristiques physico-chimiques des supports de chargement (26)

Support	OH/nm <sup>2</sup>	Surface spécifique (m <sup>2</sup> /g)	Granulométrie (µm)
Syloid® XDP (MSG)	4 - 6	300	60 - 120
Syloid® 500 (MSG)	2	300	60 - 120
MSG 500 (MSG)	ND	500	60 - 120
Fujicalin® (Autre)	ND	115	120
Neusilin® US2 (MAS)	ND	300	60 - 120
Aéropertl® 300 (GFS)	2,5	300	30 - 40

La valeur de la surface spécifique du Neusilin® US2 est supposée comme étant intermédiaire entre celle du Syloid® XDP et celle du Syloid® 500, c'est-à-dire entre 2 OH/nm<sup>2</sup> et 4 OH/nm<sup>2</sup>. Le volume des pores des différents supports est une donnée qui n'est pas indiquée par les fournisseurs et non renseignée dans la littérature.

## 2. Préparation des SMEDDS solides

### 2.1. Formulations lipidiques liquides

Les formulations lipidiques liquides chargées sur les différents supports ont été sélectionnées en raison de l'intérêt qu'elles ont montré lors de précédentes études (27, 28). La solubilité des principes actifs dans les excipients lipidiques, la taille des particules dispersées, la mesure d'activité spécifique et la lipolyse des deux formules ont été étudiées.

Tableau 8 : Composition des formules lipidiques liquides

Principe actif	Dosage (mg/g de formule)	Excipients	Proportions (%)	Abréviation formule
Piroxicam	10	Labrasol® ALF	100	Piro-LAS
Cinnarizine	25	Labrasol® ALF	75	CNZ-LCM
		Capryol™ 90	10	
		Maisine™ 35-1	15	

Le piroxicam est mélangé au Labrasol® ALF. Le mélange est placé dans un bac à ultrasons pendant 4 heures, à 25°C.

La cinnarizine est dissoute dans le mélange LCM. Le tout est mélangé puis placé dans un bac à ultrasons pendant 6 heures, à 30°C.

## 2.2. Chargement sur supports solides

Un test préalable de chargement du support mésoporeux en formulation lipidique est réalisé au mortier. Pour cela, 1g de poudre est trituré au cours de l'ajout goutte à goutte de la formulation SMEDDS liquide. La poudre obtenue est dans un premier temps évaluée visuellement jusqu'à obtention d'un mélange d'aspect homogène. Puis des analyses granulométriques sont effectuées à différents pourcentages de chargement (100%, 120%, 150%, 160%...) jusqu'à atteindre une valeur maximale de chargement pour laquelle la granulométrie initiale de la poudre reste inchangée. Cependant, une valeur optimale de chargement est définie en fonction de l'aspect visuel de la poudre et de sa capacité à s'écouler convenablement. Les SMEDDS solides sont fabriqués selon la valeur optimale de chargement en formulation lipidique.

La fabrication des SMEDDS solides est réalisée sur un mélangeur-granulateur Diosna Dierks & Söhne GmbH, dans une cuve de contenance 6 litres, de diamètre 25cm dont le volume utile est de 30 à 90% du volume du bol. La formulation lipidique liquide est ajoutée à l'aide d'une buse d'injection de diamètre 0,4mm reliée à une pompe péristaltique réglée à 10 rpm (rotations par minute). La fabrication est réalisée selon des paramètres initiaux qui sont ajustés visuellement pour chacune des formulations selon leur comportement lors de la phase de mélange.

Tableau 9 : Paramètres initiaux du procédé de fabrication des SMEDDS solides

<b>Vitesse</b>	<b>initiale</b>	<b>intermédiaire</b>	<b>finale</b>	<b>minimale</b>	<b>maximale</b>
Rotation tripale (rpm)	120	180	232	100	232
Pompe péristaltique (rpm)	10	10	10	10	10

Après injection de la formulation lipidique dans le bol, le mélange de la poudre est poursuivi pendant 10 minutes.

## 3. Caractérisations physico-chimiques et biochimiques des SMEDDS solides

### 3.1. Surface spécifique et distribution du volume des pores

La surface spécifique et la distribution de la taille des pores des supports vierges sont déterminées respectivement par une mesure BET et par une mesure BJH. Ces deux essais sont réalisés sur un appareil de mesure Beckman Coulter™ SA 3100. L'appareil est relié à un réseau d'hélium pour la mesure du volume mort et l'inertage après dégazage et à un réseau d'azote en tant que gaz adsorbé.

### 3.2. Granulométrie

L'analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser est réalisée selon la monographie 2.9.31 de la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne (29). Le granulomètre laser utilisé est de type Beckman Coulter™ LS 13320. Il est équipé d'une source lumineuse diode laser semi conductrice de longueur d'onde 780nm et de puissance 5mW. En voie sèche il mesure la taille des particules dont le diamètre se situe entre 0,4µm et 2mm. La mesure est réalisée environ une heure après la fin de la fabrication des SMEDDS solides.

### 3.3. Aptitude au tassement

Le test de la masse volumique vrac et de la masse volumique après tassement est réalisé selon la monographie 2.9.34 de la 8<sup>ème</sup> édition de la pharmacopée européenne (30). Les différents volumes de poudre, avant tassement ou volumes vracs ( $V_0$ ) et après un nombre défini de tassements ( $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  et  $V_{2500}$ ) sont réalisés sur une masse de 100g de poudre, dans une éprouvette graduée conforme aux exigences réglementaires. L'appareil utilisé est un volumètre de tassement ERWEKA SVM.

### 3.4. Aptitude à l'écoulement

L'aptitude à l'écoulement des poudres est réalisée manuellement selon la monographie 2.9.36 de la 8<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne (31). Le temps d'écoulement en secondes est mesuré de façon directe à trois reprises sur une quantité de 100,0g  $\pm$  0,5g de poudre. La masse de poudre non tassée est introduite dans un entonnoir normé. Elle chute sur une base circulaire de 10cm de diamètre placée à 7,5cm de l'extrémité inférieure de l'entonnoir. Pour chaque écoulement, trois mesures successives d'angle de repos, exprimées en degré, sont effectuées à l'aide d'un rapporteur gradué.

### 3.5. Taille des dispersions

La mesure de la taille des dispersions des SMEDDS solides est réalisée dans un bain de dissolution à palettes de type ERWEKA conforme aux exigences réglementaires. La formule SMEDDS solide est introduite à une quantité équivalente à 1g de formulation lipidique auto-émulsionnable pour 200 mL d'eau purifiée MilliQ. Le mélange est assuré par une agitation par pâles à 100 rpm, à une température constante de 37°C. Après 30 minutes de dispersion, un échantillon est prélevé puis filtré à l'aide d'un filtre seringue Acrodisc® d'un diamètre de 25mm composé d'une membrane filtrante en fibre de verre de diamètre 1µm. La taille des dispersions (en nm) est analysée par un appareil de diffusion dynamique de la

lumière (DLS) de type PSS-Nicomp 380 ZLS pour des tailles comprises entre 3nm et 500 nm. La mesure est réalisée sur trois échantillons issus de trois dispersions distinctes.

### 3.6. Activité spécifique

La mesure est réalisée à l'aide d'un appareil pH-Stat (voir description dans le chapitre suivant). Le milieu et la pancréatine utilisés sont identiques à ceux de la mesure d'activité spécifique dans le cadre des lipolyses (32). Une quantité de SMEDDS solide équivalente à 500µL de formulation lipidique liquide est introduite dans 30mL de milieu de lipolyse. La régulation du pH à une valeur de 6,5 est réalisée par ajout d'hydroxyde de sodium 0,2 N. Après un intervalle de régulation de 150 secondes, 100µL de pancréatine sont ajoutés au milieu. L'essai est mené sur trois mesures d'activité spécifique.

## 4. Digestion des formulations SMEDDS solides

La lipolyse des formules est réalisée conformément aux recommandations mises en place par le consortium LFCS (32). L'appareil de mesure des activités spécifiques et des lipolyses est un pH-stat Metrohm composé d'une unité centrale TITRANDO, d'une seringue d'injection automatique DOSINO d'une contenance de 5mL, d'une électrode combinée de pH et de température et d'un système d'agitation à pâles. Le tout est relié à un bain thermostaté à 37°C.

### 4.1. Préparation des milieux de lipolyse et de l'enzyme de digestion

Le tampon de lipolyse est composé de Tris-maléate 2mM, de chlorure de calcium ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) 1,4mM et de chlorure de sodium (NaCl) 150mM dissous dans de l'eau ultra purifiée par un système de purification EMD Millipore Milli-Q™ Q-Gard® possédant un filtre de diamètre 0,22µm. Le pH du tampon est ajusté à 6,5 par ajout d'hydroxyde de sodium (NaOH) 6N à l'aide d'un pH-mètre couplé à un agitateur Metrohm®. Ce milieu peut être conservé 30 jours à une température de 4°C.

Le milieu de lipolyse est composé de Phosphatidyl choline 0,75mM, de taurodéoxycholate de sodium (NaTDC) 3mM dissous dans le tampon de lipolyse pendant une nuit par agitation modérée et à température ambiante. Ce milieu se conserve à une température de 4°C pendant une durée maximale de deux jours.

Le milieu de lipolyse utilisé pour la mesure de l'activité spécifique est constitué de sodium taurodéoxycholate 3mM et de tampon de lipolyse. Il est agité une nuit à température ambiante et se conserve à une température de 4°C pendant 30 jours.

L'enzyme de digestion utilisée est un extrait pancréatique de porc qui contient notamment de la lipase pancréatique et de la carboxylestérase. Elle est préparée par mélange de 1g de pancréatine pour 5g de tampon de lipolyse. La dispersion obtenue est centrifugée 10 minutes à 2800g à 5°C. Le surnageant contenant les enzymes hydrosolubles est prélevé et utilisé pour la mesure de l'activité spécifique.

#### 4.2. Mesure de l'activité spécifique de la pancréatine

La mesure est réalisée sur un substrat de référence : le tributyrate de glycérol. Un volume de 500 $\mu$ L de tributyrate de glycérol est dispersé dans 30mL de milieu de lipolyse adapté à une mesure d'activité spécifique, c'est-à-dire sans phosphatidylcholine. La régulation du pH à une valeur de 6,5 est réalisée par ajouts d'hydroxyde de sodium 0,2N. Après un intervalle de régulation de 150 secondes 1,5 $\mu$ L de dispersion de pancréatine sont ajoutés. L'activité spécifique de la pancréatine est considérée comme étant conforme lorsqu'elle est supérieure à 900 U/mg soit 900 unités d'activité enzymatique par milligramme de substrat.

#### 4.3. Lipolyse des formules

Les lipolyses des différents SMEDDS solides sont réalisées le lendemain de la fabrication. Une quantité de formule SMEDDS solide équivalente à une dose thérapeutique de principe actif est dispersée pendant 10 minutes dans 36mL de milieu lipolyse, sous agitation à 450rpm, à une température de 37°C et à un pH de 6,5. Des prélèvements successifs sont effectués au temps  $t_{-5}$  et  $t_0$  minutes pour la phase de dispersion. Au temps  $t_0$  minutes la digestion est initiée par ajout de 4mL de pancréatine (après le prélèvement  $t_0$ ). Pendant cette phase de digestion, des prélèvements successifs sont effectués au temps  $t_5$ ,  $t_{15}$ ,  $t_{30}$  et  $t_{60}$  minutes. La régulation du pH à une valeur de 6,5 est réalisée par ajout d'hydroxyde de sodium 0,2N pour les acides gras à chaînes longues et 0,6N pour les acides gras à chaînes moyennes. Afin de stopper l'activité des lipases 5 $\mu$ L d'inhibiteur, l'acide 4-bromophénylboronique sont ajoutés dans chacun des échantillons. Cet inhibiteur est utilisé en solution de 100mg dissous dans 500 $\mu$ L de méthanol. Les échantillons ainsi préparés sont centrifugés 30 minutes à 21000 g, à une température de 37°C. Pour chacun des échantillons, un volume de 200 $\mu$ L de surnageant est prélevé auquel sont ajoutés 800 $\mu$ L d'acétonitrile. Le tout est filtré sur un filtre type Acrodisc® 13mm possédant une membrane en Polyvinylidène Difluoride (PVDF) de diamètre de pore 0,2 $\mu$ m. Le dosage du principe actif est réalisé par HPLC sur une chaîne Water Alliance 2695D pilotée par le logiciel d'analyse Empower 3.

## 5. Étude de stabilité des SMEDDS solides

Deux types d'étude de stabilité sont mises en place selon les recommandations de température et d'hygrométrie de l'International Conference on Harmonisation (ICH). Une étude de stabilité en temps réel et une étude de stabilité en conditions accélérées. Les différents supports chargés sont placés dans deux enceintes BINDER KBF 720.

Des lipolyses d'évaluation de la stabilité sont planifiées aux temps  $t_1$ ,  $t_3$ ,  $t_6$ ,  $t_{12}$ ,  $t_{24}$ ,  $t_{36}$  mois après fabrication pour l'étude en temps réel et aux temps  $t_1$ ,  $t_3$  et  $t_6$  mois après fabrication pour l'étude en conditions accélérées.

Tableau 10 : Conditions ICH de stabilité et d'hygrométrie

Étude	Température (°C)	Humidité relative (%)
Temps réel	25 ± 2	60 ± 5
Conditions accélérées	40 ± 2	75 ± 5

## 6. Analyse des résultats

L'analyse des résultats est réalisée à partir des valeurs obtenues lors des essais au laboratoire ou bien à partir de données issues de la littérature ou des fournisseurs. Elle est faite selon le plus grand nombre de valeurs disponibles mais pas systématiquement sur l'intégralité des formules étudiées. Ces résultats non exhaustifs permettent toutefois d'obtenir une tendance globale et de formuler des hypothèses qui feront l'objet de recherches ultérieures.

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

### 1. SMEDDS solides à base de Piroxicam 10mg

#### 1.1. Fabrication des SMEDDS solides

Les SMEDDS solides à base de Piroxicam sont fabriqués par chargement de supports mésoporeux. La capacité maximale de chargement en formulation lipidique Piroxicam-Labrasol® ALF, évaluée par un test au mortier sur 1g de support, est importante pour la plupart des supports mésoporeux, de 160g à 180g de formule pour 100g de support, soit 160% à 180% (m/m). Les capacités optimales de chargement de ces supports sont identiques ou légèrement diminuées, de 120% à 160% (m/m). Les capacités optimales et maximales de chargement des supports MSG 500 et Fujicalin®, respectivement 70% et 50% (m/m) sont faibles.

La distinction entre capacité optimale et capacité maximale de chargement est établie selon le comportement de la poudre (tassement, écoulement...). Le chargement optimal de la poudre permet d'améliorer ses propriétés en vu de la formulation d'une forme sèche solide.

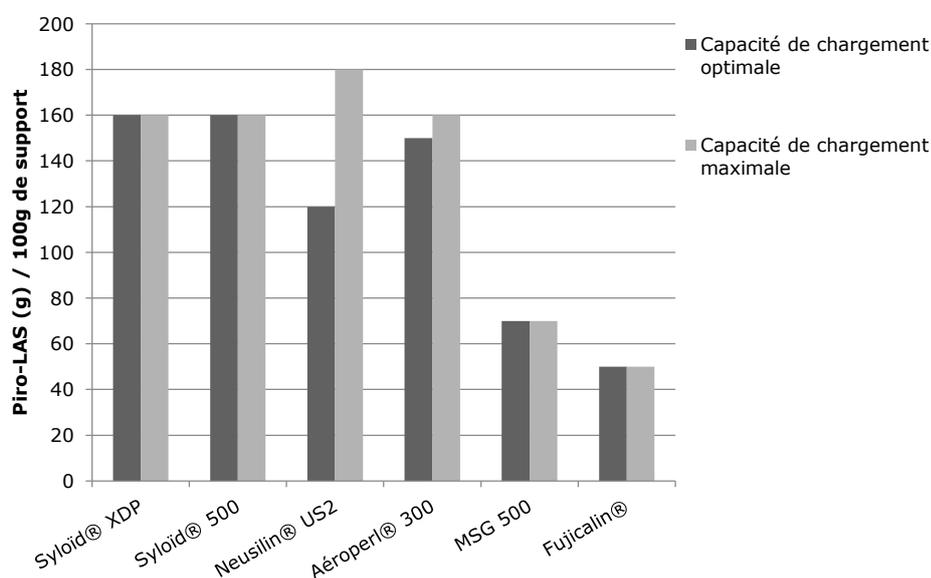


Figure 4 : Capacités optimales et maximales de chargement des supports mésoporeux en formule Piro-LAS

Les surfaces spécifiques mesurées sur les supports vierges sont pour la plupart importantes, de l'ordre de 300 m<sup>2</sup>/g et globalement conformes aux valeurs théoriques indiquées par les fournisseurs. En revanche le Fujicalin® présente une surface spécifique mesurée plus faible, d'environ 30 m<sup>2</sup>/g, pour une valeur théorique de 115 m<sup>2</sup>/g.

Tableau 11 : Caractérisation des supports vierges

Support	Granulométrie moyenne ± écart type mesurés (µm)	Granulométrie théorique (µm)	volume total des pores mesuré (ml/g)	Surface spécifique mesurée (m <sup>2</sup> /g)	Surface spécifique théorique (m <sup>2</sup> /g)
Syloïd® XDP	62,37 ± 26,58	60 - 120	1,76	294,56	300
Syloïd® 500	63,92 ± 23,56	60 - 120	1,69	303,78	300
Neusilin® US2	110,4 ± 57,89	60 - 120	1,18	290,21	300
Aéroperl® 300	<b>49,37</b> ± 29,75	30 - 40	1,13	270,06	300
MSG 500	<b>12,46</b> ± 7,10	60 - 120	0,65	502,99	500
Fujicalin®	119,5 ± 52,12	120	0,10	<b>30,66</b>	115

La figure 5 montre que les supports pour lesquels les capacités de chargement sont les plus importantes possèdent une surface spécifique de l'ordre de 300 m<sup>2</sup>/g. Cela peut s'expliquer par le fait que les supports ayant une surface spécifique intermédiaire, possèdent des pores de taille optimale, c'est-à-dire de structure suffisamment étroite pour permettre le chargement et maintenir la formule au sein des pores sans pour autant empêcher sa libération.

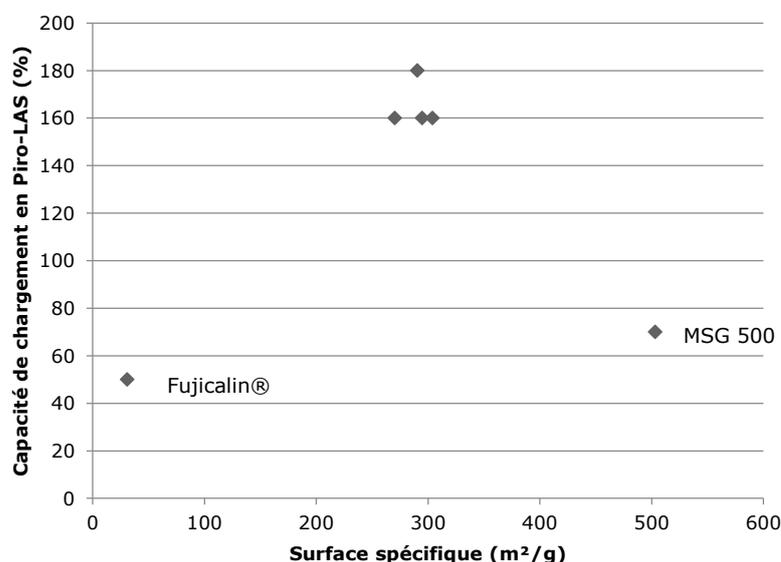


Figure 5 : Surface spécifique des supports vierges (m<sup>2</sup>/g) en fonction de leur capacité maximale de chargement en Piro-LAS (%)

La courbe de tendance (figure 6) de type sigmoïde montre que plus le volume poreux est important, plus le pourcentage de chargement en formulation lipidique Piroxicam-Labrasol<sup>®</sup> ALF est élevé jusqu'à atteindre une asymptote à partir d'un volume poreux d'environ 1,2 ml/g pour lequel la capacité de chargement en formulation est maximale, à hauteur de 160% à 180% (m/m).

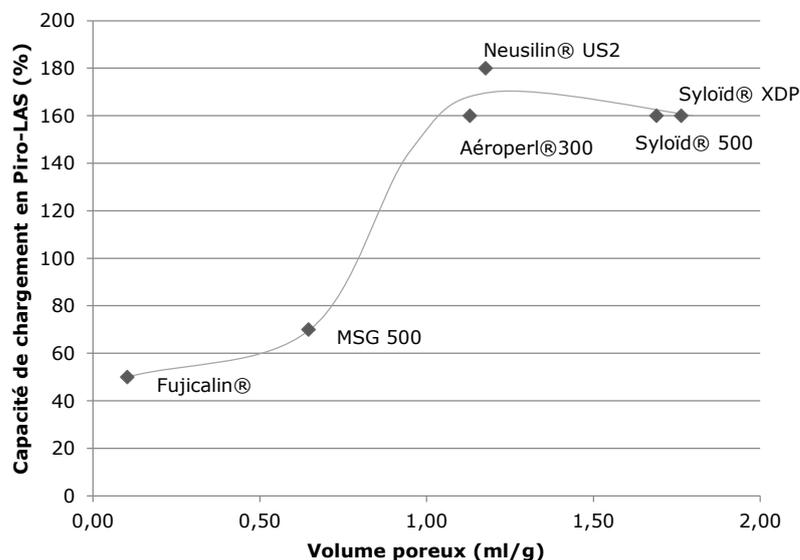


Figure 6 : Courbe de tendance du volume poreux des supports vierges (ml/g) en fonction leur capacité maximale de chargement en Piro-LAS (%)

Le Neusilin<sup>®</sup> US2 présente une surface spécifique similaire, un volume de pores légèrement inférieur aux Syloid<sup>®</sup> XDP et Syloid<sup>®</sup> 500 et il possède la granulométrie la plus grande. Sa capacité maximale de chargement est la plus importante, respectivement 180% contre 160%.

L'Aéroperl<sup>®</sup> 300 possède des caractéristiques proches du Neusilin<sup>®</sup> US2, mais une granulométrie intermédiaire d'environ 50 $\mu$ m.

Le Fujicalin<sup>®</sup> et le MSG 500 présentent tous les deux une capacité maximale de chargement très faible en raison d'un volume poreux inférieur à 60 ml/g empêchant l'entrée d'une quantité suffisante de formule au sein des pores et ce indépendamment de la surface spécifique et de la granulométrie du support. D'autre part, le diamètre des pores du MSG 500 de 20nm environ (renseignement fourni par le fournisseur et par la mesure BJH) est étroit et empêche probablement l'entrée de liquide visqueux dans les pores.

Les granulométries des poudres restent inchangées après chargement en formulation lipidique.

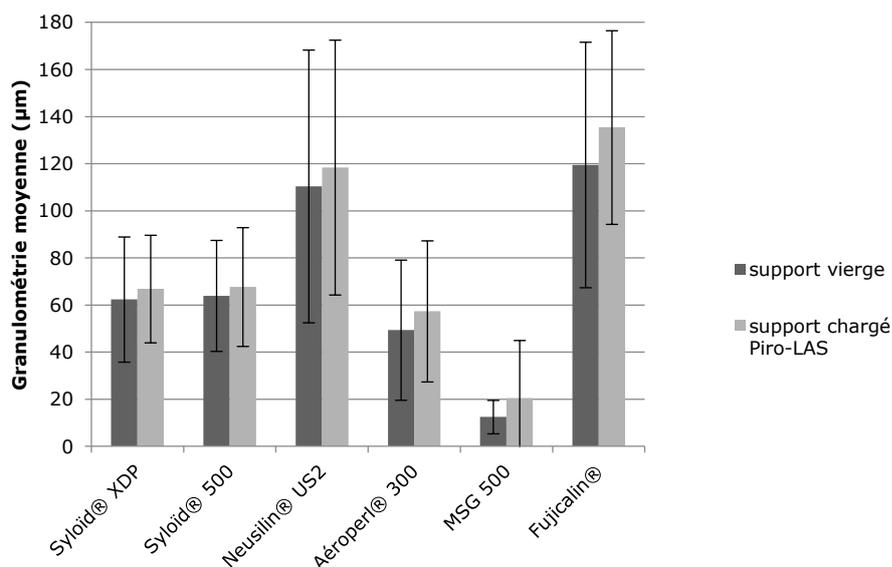


Figure 7 : Granulométrie moyenne ( $\mu\text{m}$ ) des poudres vierges et des poudres chargées en formule PIRO-LAS

La capacité maximale de chargement est d'autant plus importante que le volume des pores est important ( $1,2\text{mL/g}$  -  $1,8\text{mL/g}$ ) avec une surface spécifique intermédiaire de l'ordre de  $300\text{ m}^2/\text{g}$ . Ce point pourrait être explicité en déterminant la distribution du diamètre des pores des différents supports, en utilisant la porosimétrie mercure par exemple. Ces observations montrent que le chargement des supports mésoporeux est le résultat d'un remplissage en volume des pores plutôt que du recouvrement de la surface des particules. Une étude de formulation de SMEDDS solide a précédemment mis en évidence un remplissage en volume des pores d'un support mésoporeux à base de silice (33).

## 1.2. Caractérisation des SMEDDS solides

Les SMEDDS solides sont produits à l'échelle du laboratoire sur des équipements de taille pilote, rencontrés fréquemment dans l'industrie pharmaceutique. Ils sont fabriqués par un chargement optimal en formulation lipidique.

Les différents supports vierges possèdent une bonne aptitude au tassement ( $V_{10} - V_{500} < 20\text{mL}$ ) excepté l'Aéroperl® 300 et le MSG 500 dont les granulométries sont les plus fines et donc de densités faibles.

L'aptitude à l'écoulement des poudres vierges est variable selon les supports. Deux supports, le Syloid® XDP et le Fujicalin®, possèdent un bon écoulement selon l'indice de compressibilité et le ratio d'Hausner et un temps d'écoulement acceptable. Le MSG 500 possède des propriétés extrêmement médiocres. Les autres supports montrent un écoulement assez bon selon l'indice de compressibilité et le ratio d'Hausner mais un temps d'écoulement qui doit être amélioré en particulier pour l'Aéroperl® 300.

Tableau 12 : Aptitude au tassement des poudres vierges

Support	Masse volumique apparente avant tassement $V_0$ (g/ml)	Masse volumique apparente après tassement ( $V_f$ ) (g/ml)	$V_{10}-V_{500}$ (ml)
Syloid® XDP	0,24	0,27	12
Syloid® 500	0,22	0,27	15
Neusilin® US2	0,16	0,19	19
Aéropert® 300	0,22	0,28	32
MSG 500	0,26	0,45	30
Fujicalin®	0,43	0,51	15

Tableau 13 : Aptitude à l'écoulement des poudres vierges

Support	Indice de compressibilité	Ratio d'Hausner	Angle de repos moyen (°)	Écart type (°)	Temps d'écoulement moyen (s)	Écart type (s)
Syloid® XDP	12	1,14	21	3	3,1	0,6
Syloid® 500	17	1,21	38	4	16,9	3,7
Neusilin® US2	16	1,19	27	2	11,0	1,7
Aéropert® 300	19	1,24	NA	NA	Infini	NA
MSG 500	42	1,73	NA	NA	Infini	NA
Fujicalin®	15	1,17	37	1	5,2	0,1

Le chargement en formulation lipidique des poudres Syloid® XDP et Syloid® 500 conserve les propriétés de tassement et d'écoulement, respectivement bonnes et assez bonnes. Le temps d'écoulement est optimisé par une légère augmentation de la densité de la poudre.

Le chargement de l'Aéropert® 300 améliore de façon notable ses propriétés de tassement et d'écoulement qui sont globalement bonnes, en particulier le temps d'écoulement, par augmentation de la densité de la poudre.

Les propriétés d'écoulement du Neusilin® US2 chargé sont améliorées, et considérées comme bonnes. En revanche, il n'y a aucune variation des propriétés de tassement et le temps d'écoulement est légèrement dégradé. Cela s'explique par l'amélioration de la densité de la poudre qui n'est toutefois pas suffisante pour optimiser l'ensemble des propriétés.

Le Fujicalin® possède d'excellentes propriétés de tassement et d'écoulement après chargement en formulation lipidique. En revanche, le volume poreux trop faible ne permet pas un chargement suffisant.

Le MSG 500 conserve des propriétés d'écoulement extrêmement médiocres. Cela résulte d'une part de la granulométrie très fine de la poudre et d'autre part d'un volume poreux très faible limitant le chargement en formulation lipidique. La densité de la poudre chargée n'est de ce fait pas améliorée de façon significative pour pouvoir optimiser son écoulement.

Tableau 14 : Aptitude au tassement des poudres chargées en formule Piro-LAS

Support	Masse volumique apparente avant tassement V0 (g/ml)	Masse volumique apparente après tassement (Vf) (g/ml)	V10-V500 (ml)
Syloid® XDP	0,64	0,74	10
Syloid® 500	0,56	0,70	10
Neusilin® US2	0,36	0,41	19
Aéroperl® 300	0,57	0,67	7
MSG 500	0,47	0,77	32
Fujicalin®	0,63	0,70	10

Tableau 15 : Aptitude à l'écoulement des poudres chargées en formule Piro-LAS

Formule	Indice de compressibilité	Ratio d'Hausner	Angle de repos moyen (°)	Écart type (°)	Temps d'écoulement moyen (s)	Écart type (s)
Syloid® XDP-Piro-LAS	13	1,15	32	3	6,7	0,6
Syloid® 500-Piro-LAS	20	1,25	42	4	11,6	5,2
Neusilin® US2-Piro-LAS	12	1,14	34	1	13,7	0,4
Aéroperl® 300-Piro-LAS	15	1,17	40	5	4,3	0,2
MSG 500-Piro-LAS	39	1,63	NA	NA	infini	NA
Fujicalin®-Piro-LAS	10	1,11	30	1	1,1	0,1

### 1.3. Digestibilité in vitro des SMEDDS solides

La digestibilité des formules SMEDDS solides a été testée après fabrication des formules pour connaître le pourcentage de Piroxicam dissous en phase aqueuse par rapport à sa teneur dans la formule.

Le Labrasol® ALF maintient le Piroxicam en solution lors de la phase de dispersion. Lors de la phase de lipolyse le taux de Piroxicam libéré diminue fortement entre le temps  $t_0$  et  $t_5$  minutes après ajout de l'enzyme, puis il se stabilise à hauteur d'environ 70% de la teneur. Cette diminution résulte d'un processus de précipitation partielle du principe actif.

Lors de la phase de dispersion des SMEDDS solides, les taux de Piroxicam sont inférieurs à ceux de la formule Piroxicam-Labrasol® ALF. La formulation lipidique est certainement libérée progressivement des pores ce qui explique la dissolution croissante du Piroxicam en phase aqueuse.

Le Fujicalin® est l'unique support dont la lipolyse de la formulation lipidique chargée montre une légère diminution de la libération en principe actif au cours du temps. Ce support

contient des pores de faible volume ainsi la formule est libérée efficacement mais probablement trop rapidement ce qui entraîne en partie sa précipitation.

Le Syloïd® XDP est le support qui possède la capacité la plus importante de libération du Piroxicam en phase aqueuse, à hauteur de 100% de la teneur en principe actif chargé. Le MSG 500, l'Aéroperl® 300 et le Syloïd® 500 présentent entre eux un profil similaire, avec un pourcentage de libération du Piroxicam de 80% en moyenne. Le Neusilin® US2 à la moins bonne capacité de libération du principe actif, à hauteur de 60% seulement. Ce résultat pourrait s'expliquer par la structure de ses pores empêchant une libération optimale et totale de la formule depuis son support de chargement.

Lors de la phase de lipolyse, les taux de Piroxicam dissous en phase aqueuse sont globalement plus importants qu'avec la formulation lipidique liquide. Le chargement de la formulation sur un support mésoporeux permet de contrôler la libération et de prévenir la précipitation du Piroxicam (34, 35). D'une manière générale, les SMEDDS solides fabriqués sont digestibles et permettent de libérer une quantité importante de Piroxicam qui est maintenue en solution durant toute la phase de lipolyse. La dissolution du Piroxicam en phase aqueuse n'est cependant pas totale par rapport à la quantité initialement chargée sur le support. Les quantités libérées restent inférieures à la dose thérapeutique de 10mg. Il y a une probable rétention ou dégradation du principe actif au sein des pores et/ou une précipitation d'une partie du principe actif.

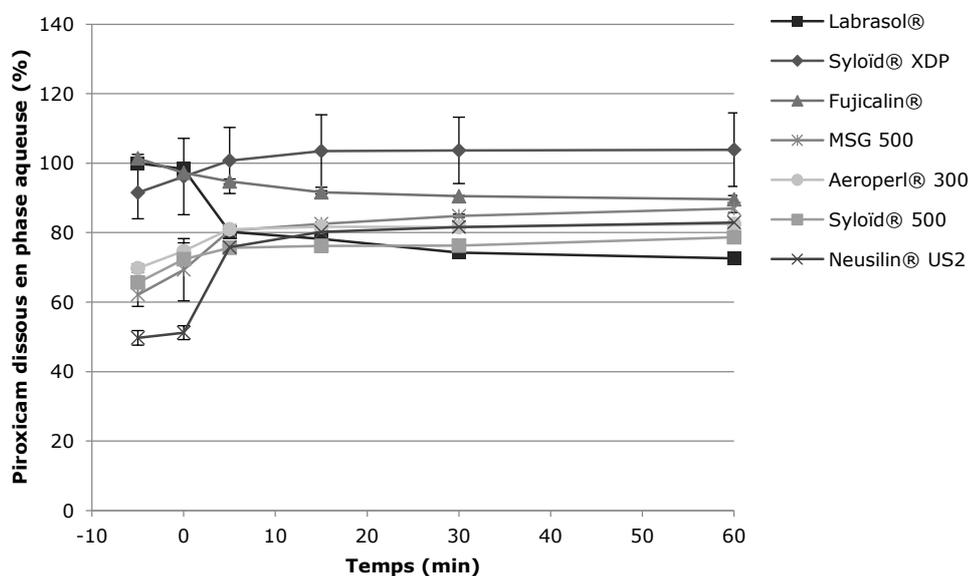


Figure 8 : Cinétique de libération *in-vitro* du Piroxicam lors de la lipolyse en pourcentage de la teneur

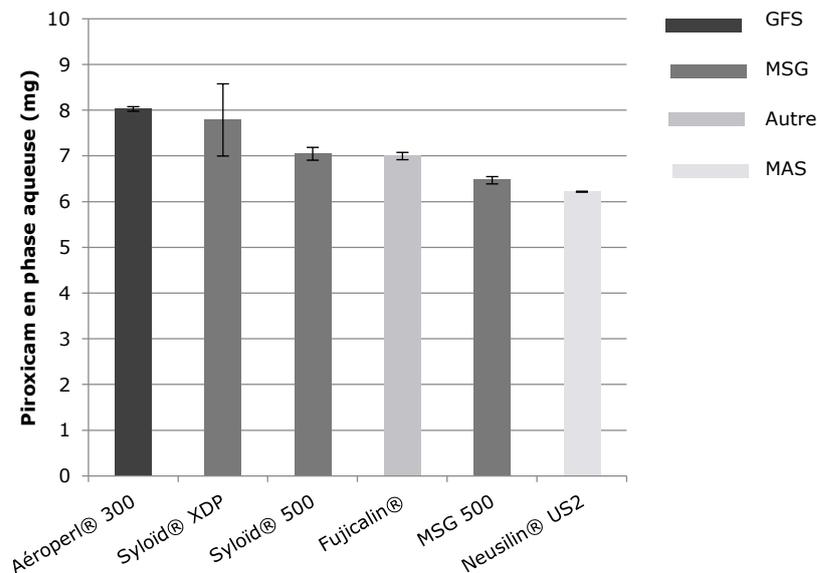


Figure 9 : Quantité de Piroxicam libérée des SMEDDS solides au temps  $t_{60}$  minutes de la phase de lipolyse

Il semblerait que le type de support n'ait pas d'influence nette sur la dissolution du principe actif en milieu aqueux. En revanche la polarité pourrait influencer légèrement la libération du Piroxicam en phase aqueuse. Plus le support est polaire et moins la libération en Piroxicam au temps  $t_{60}$  minutes de lipolyse est importante.

En isolant la valeur du pourcentage de libération du support Syloid® XDP qui est écartée des autres valeurs, il est possible d'obtenir une légère tendance selon laquelle plus le volume de pore est élevé, moins la libération en Piroxicam dans la phase aqueuse est importante. Cela semble être lié au fait que la plupart des supports possèdent une surface spécifique et une granulométrie proche pour des volumes de pores différents. Ainsi, la structure des pores est variable d'un support à l'autre. Des essais de porosimétrie mercure permettraient d'établir plus précisément si la structure des pores module la libération du principe actif. L'hypothèse selon laquelle une fraction du Piroxicam précipite lors de la lipolyse pourrait être vérifiée (36).

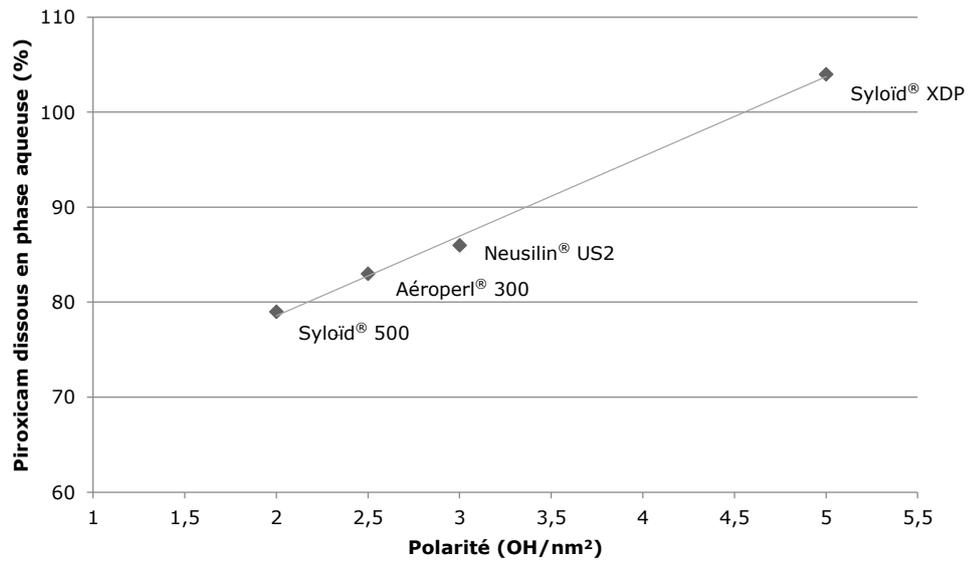


Figure 10 : Courbe de tendance du pourcentage de libération de Piroxicam dissous en phase aqueuse à  $t_{60}$  minutes de lipolyse, en fonction de la polarité des supports vierges

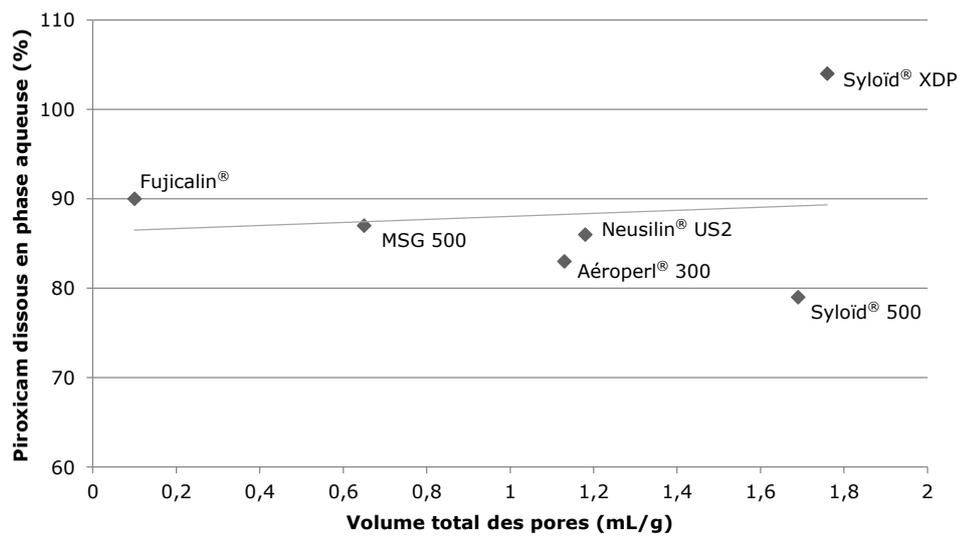


Figure 11 : Courbe de tendance du pourcentage de libération du Piroxicam dissous en phase aqueuse à  $t_{60}$  minutes de lipolyse, en fonction du volume total des pores des supports vierges

## 1.4. Stabilités des SMEDDS solides

### 1.4.1. Résultats

#### ○ Syloïd® XDP

Le pourcentage de libération du Piroxicam chargé sur le Syloïd® XDP n'est pas stable au cours du temps. Il chute de 100% au temps  $t_0$  à 40% au temps  $t_1$  mois, dans les conditions de stabilité à 25°C et 60% d'humidité relative.

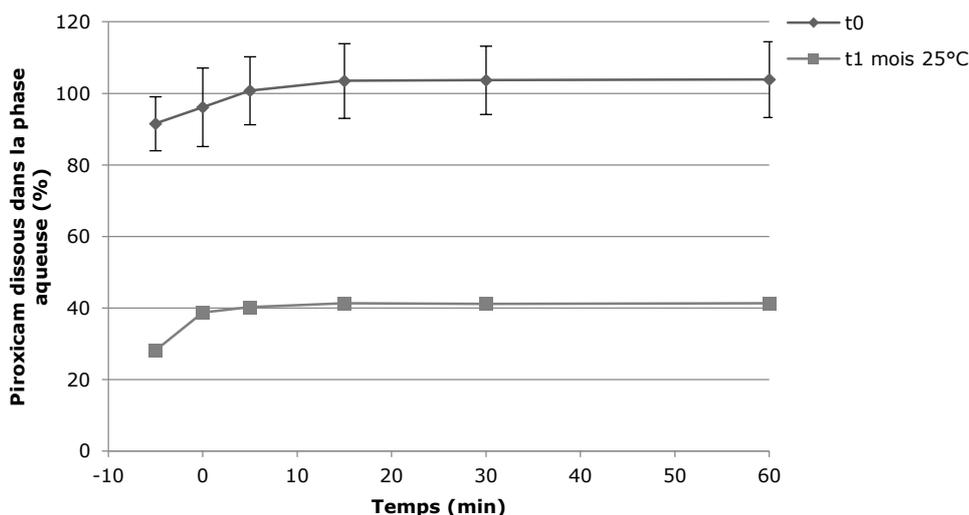


Figure 12 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloïd®XDP-Piro-LAS

Tableau 16 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Syloïd® XDP en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Piroxicam à $t_0$ mois (%)	Teneur en Piroxicam à $t_1$ mois (%)	Teneur en Piroxicam à $t_3$ mois (%)
25°C, 60% HR	75 ± 0,1	50 ± 0,2	ND
40°C, 75% HR	NA	NA	ND

#### ○ Syloïd® 500

Le pourcentage de Piroxicam libéré par le Syloïd® 500 au cours du temps se situe dans un intervalle allant de 72% à 64%. Les conditions accélérées de stabilité 40°C et 75% ne semblent pas affecter d'autant plus la stabilité. Le Syloïd® 500 est le support dont le Piroxicam dissous en phase aqueuse possède la meilleure stabilité.

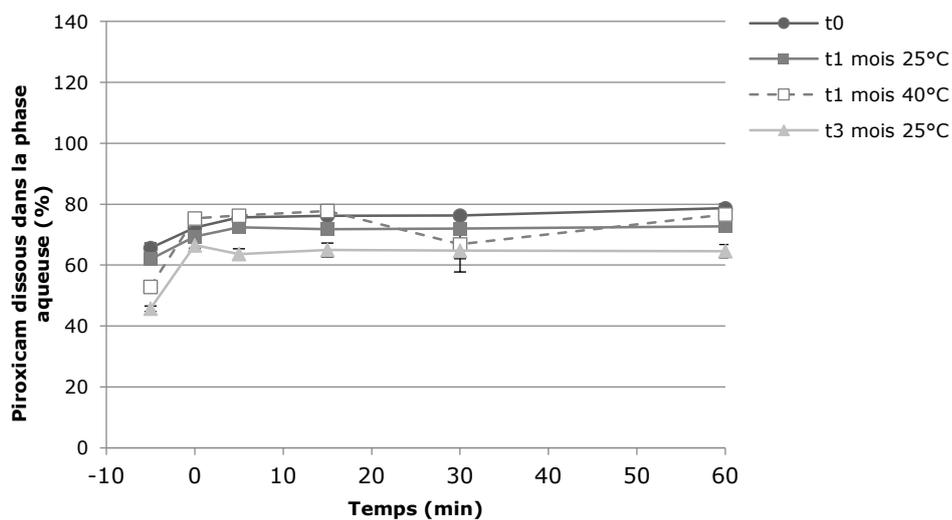


Figure 13 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloid® 500-Piro-LAS

Tableau 17 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Syloid® 500 en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Piroxicam à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	89,6 ± 0,1	63,0 ± 0,1	20,8 ± 0,0
40°C, 75% HR	NA	53,5 ± 0,1	ND

○ MSG 500

Les pourcentages de libération sont diminués dans le temps, de 90% à 60% après un mois de stabilité dans les conditions standards et accélérées.

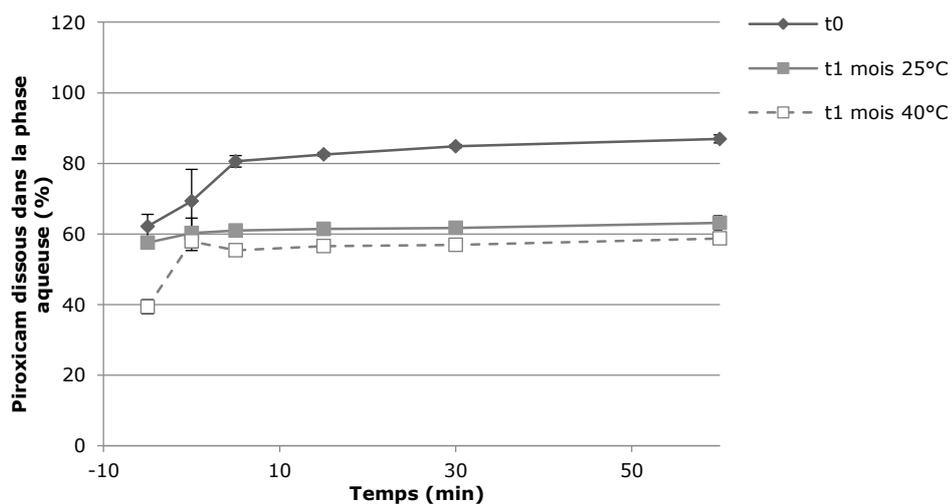


Figure 14 : Stabilité de la formule SMEDDS solide MSG 500-Piro-LAS

Tableau 18 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides MSG 500 en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Piroxicam à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	74,5 ± 0,1	63,8 ± 0,1	ND
40°C, 75% HR	NA	13,3 ± 0,0	ND

○ Neusilin® US2

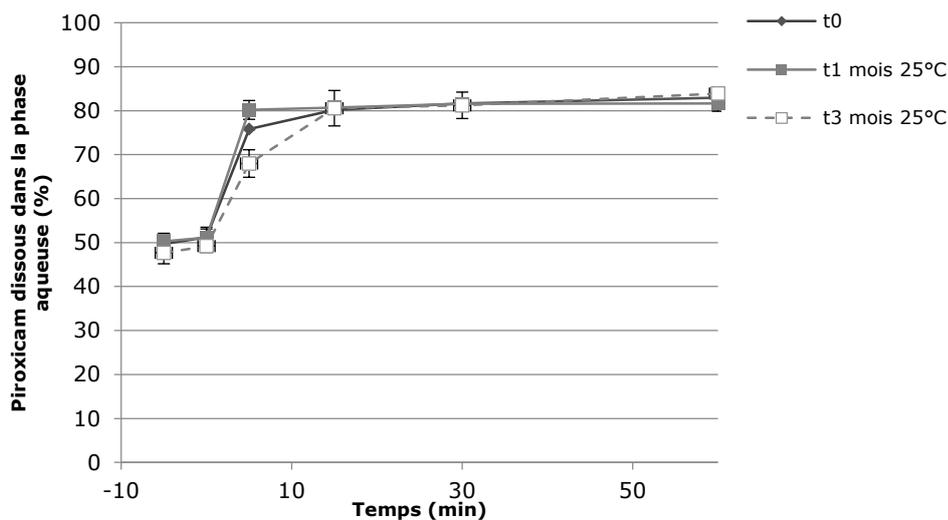


Figure 15 : Stabilité de la formule SMEDDS solide MSG 500-Piro-LAS

Tableau 19 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Neusilin® US2 en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Piroxicam à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	75,0 ± 0,1	73,8 ± 0,3	58,5 ± 0,1
40°C, 75% HR	NA	ND	ND

○ Aéroperl® 300

Les pourcentages de libération du Piroxicam diminuent au cours des stabilités dans un intervalle de 74% à 64%. La capacité de libération est relativement conservée au cours du temps.

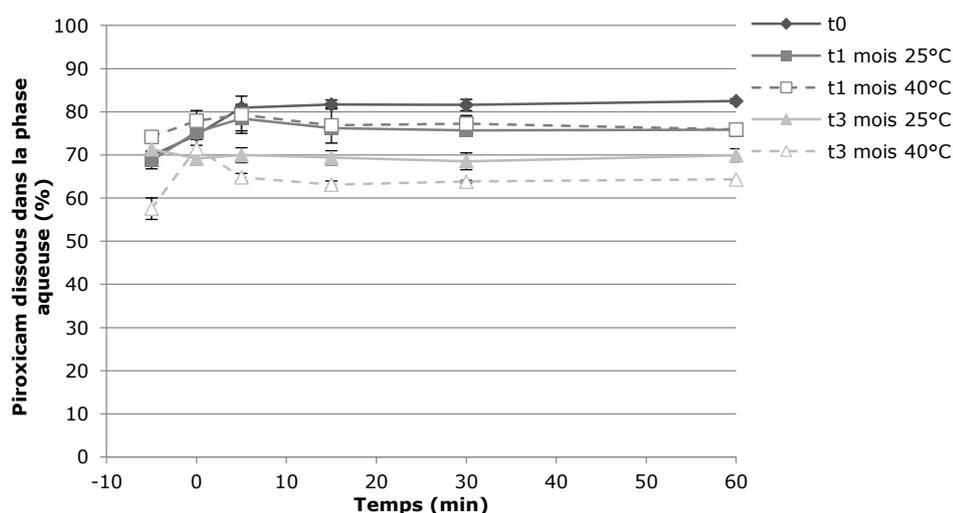


Figure 16 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Aéroperl® 300-Piro-LAS

Tableau 20 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Aéroperl® 300 en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Piroxicam à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	97,4 ± 0,2	80,1 ± 0,1	59,6 ± 0,0
40°C, 75% HR	NA	69,7 ± 1,0	39,9 ± 0,0

○ Fujicalin®

Il y a une diminution importante de la libération du Piroxicam en phase aqueuse au cours du temps. Après un mois de stabilité, le pourcentage de libération chute de 90% à 34%.

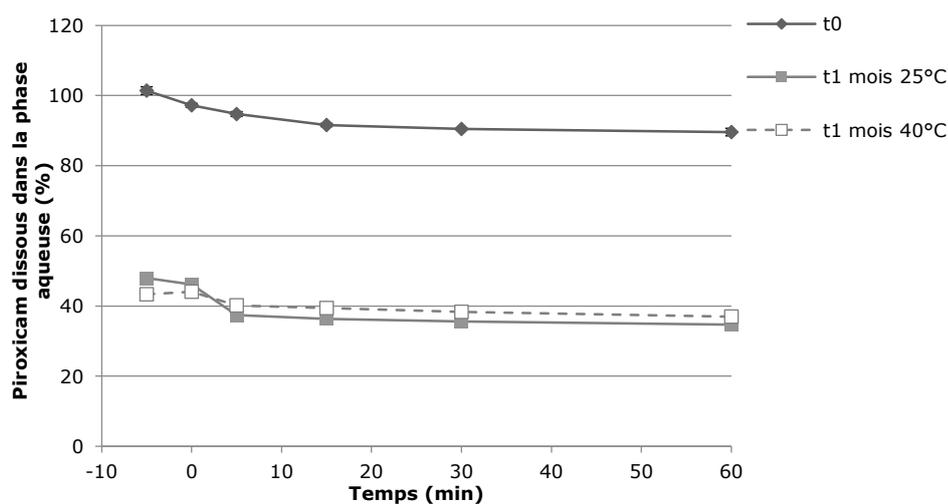


Figure 17 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Fujicalin®-Piro-LAS

Tableau 21 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Fujicalin® en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Piroxicam à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Piroxicam à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	78,1 ± 0,1	84,3 ± 0,0	NA
40°C, 75% HR	NA	72,6 ± 0,1	NA

#### 1.4.2. Discussion

Les cinétiques des lipolyses effectuées sur l'ensemble des supports et à différents points de stabilité montrent globalement une baisse des capacités de libération du Piroxicam dans la phase aqueuse. L'Aéroperl® 300 et le Syloïd® 500 sont les supports dont les taux de Piroxicam dissous en phase aqueuse sont les plus stables au cours du temps. Ces mêmes supports possèdent par ailleurs les plus faibles polarités, respectivement 2.5 et 2 OH/nm<sup>2</sup>.

L'étude du pourcentage de perte en Piroxicam dissous dans la phase aqueuse entre le temps t<sub>0</sub> et le temps t<sub>1</sub> mois de stabilité à 25°C et 60% d'humidité relative montre que le pourcentage de perte peut être lié à la polarité du support de chargement comme le montre la courbe de tendance (figure 17). Plus le support possède de groupement OH/nm<sup>2</sup>, plus le pourcentage de perte en Piroxicam dissous en phase aqueuse est important au cours du temps et moins la formule est stable. Ces résultats montrent qu'il y a des interactions probables entre les groupements polaires du Piroxicam et ceux du support de chargement. Cela peut entraîner la rétention et/ou dégradation du Piroxicam sur le support ce qui empêche une libération optimale et suffisante. Le volume poreux ne semble pas avoir d'influence marquée sur le pourcentage de perte en Piroxicam. L'ensemble de ces résultats montre qu'il y a une rétention d'une partie du Piroxicam dans les pores qui est plutôt influencée par la polarité des supports que par le volume de pore.

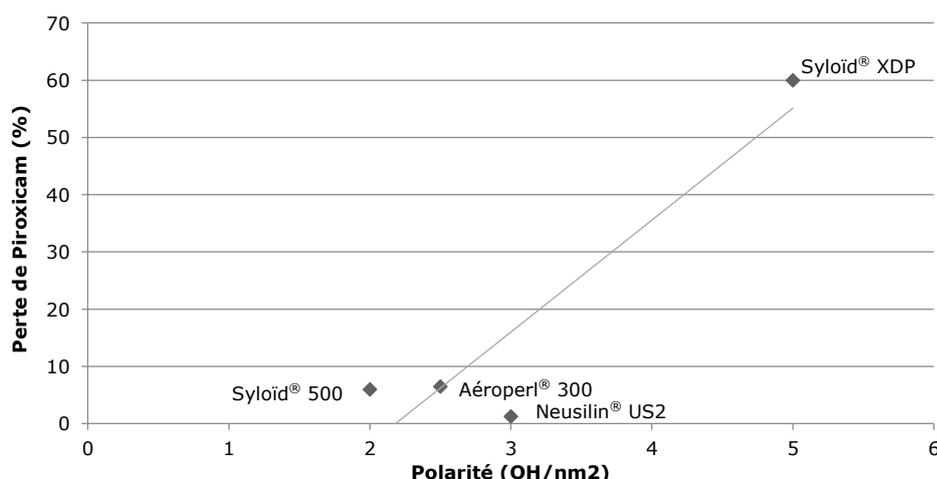


Figure 18 : Courbe de tendance du pourcentage de perte de Piroxicam dissous en phase aqueuse à t<sub>60</sub> minutes de lipolyse, au temps t<sub>1</sub> mois dans les conditions de stabilité 25°C et 60% d'humidité relative, en fonction de la polarité des supports vierges

L'hypothèse selon laquelle le Piroxicam subit une dégradation au contact des supports est évaluée. La teneur en Piroxicam dans les SMEDDS solide diminue au cours du temps. Cela montre qu'il y a une dégradation probablement en raison d'interactions polaires entre le Piroxicam et le support de chargement de la formulation lipidique. Une précédente étude à mis en évidence des produits de dégradation du Clopidogrel lors de l'étude de la stabilité de formule SMEDDS solides (33).

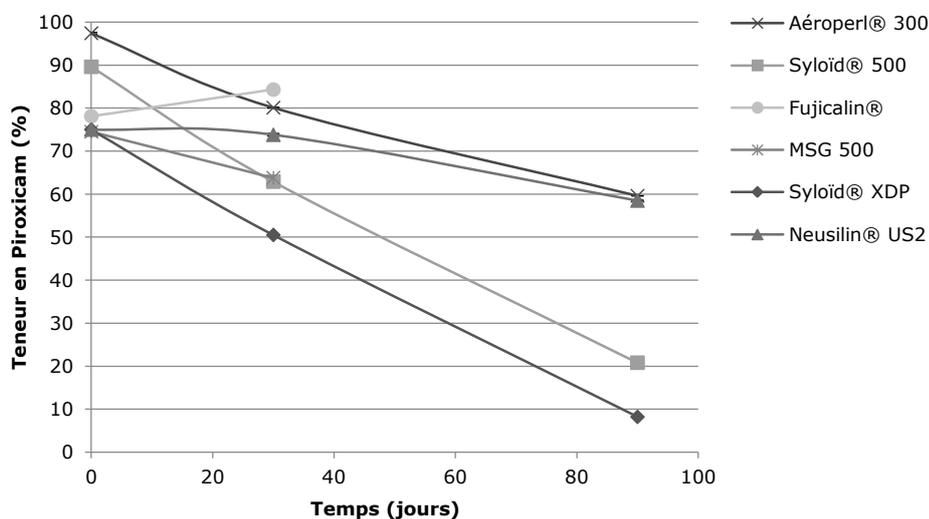


Figure 19 : Evolution au cours du temps de la teneur en Piroxicam en pourcentage de la dose thérapeutique des différents SMEDDS solides dans les conditions de stabilité 25°C et 60% d'humidité relative

## 2. SMEDDS solides à base de Cinnarizine 25mg

### 2.1. Fabrication des SMEDDS solides

Dans le cadre de l'étude des SMEDDS solides à base de Cinnarizine, seuls quatre supports sont étudiés pour leur capacité plus importante de chargement en formulation lipidique. La dose thérapeutique des SMEDDS en Cinnarizine est de 25 mg. La formulation lipidique est composée de Labrasol® ALF (75%), de Capryol™ 90 (10%) et de Maisine™ 35-1 (15%). Pour chacun des supports Syloid® XDP, Syloid® 500, Neusilin® US2 et Aéroperl® 300, le chargement en formulation lipidique est standardisé à hauteur de 160g de formule CNZ-LCM pour 100g de support mésoporeux soit 160% (m/m).

La granulométrie des poudres après chargement en formulation lipidique CNZ-LCM est inchangée ce qui confirme un remplissage préférentiel des pores.

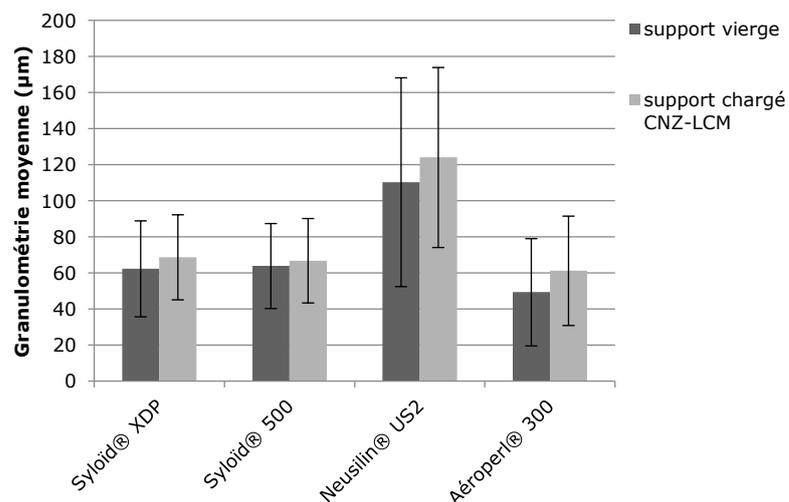


Figure 20 : Granulométrie moyenne ( $\mu\text{m}$ ) des poudres vierges et des poudres chargées en formule CNZ-LCM

## 2.2. Caractérisation des SMEDDS solides

Le chargement en formulation lipidique CNZ-LCM du Syloïd® XDP altère d'une manière générale les propriétés. Le tassement est légèrement dégradé. Les propriétés d'écoulement sont passables selon l'indice de compressibilité et le ratio d'Hausner. Selon l'angle de repos l'écoulement est médiocre et son temps d'écoulement est non conforme. Ce changement de comportement s'explique par l'augmentation de la densité de la poudre du fait du chargement important en formulation lipidique.

Les propriétés de tassement des supports Syloïd® 500 et Neusilin® US2 sont modifiées mais restent acceptables suite au chargement en formulation lipidique CNZ-LCM. Les propriétés d'écoulement sont inchangées et assez bonnes selon l'indice de compressibilité et le ratio d'Hausner. Seuls les angles de repos sont altérés, respectivement passable et médiocre. Les temps d'écoulement sont eux largement améliorés. Ces résultats s'expliquent à nouveau par une augmentation de la densité du support du fait d'une capacité importante de chargement en formulation lipidique.

L'Aéroperl® 300 est le support qui après chargement en formulation lipidique CNZ-LCM présente les meilleures propriétés d'aptitude au tassement en raison de l'augmentation de sa densité. Les propriétés d'écoulement sont stables et assez bonnes selon l'indice de compressibilité et le ratio d'Hausner. Le temps d'écoulement et l'angle de repos sont améliorés et considérés respectivement comme conforme et passable.

Tableau 22 : Aptitude au tassement des poudres chargées en formule CNZ-LCM

Support	Masse volumique apparente avant tassement V0 (g/ml)	Masse volumique apparente après tassement (Vf) (g/ml)	V10-V500 (ml)
Syloid® XDP	0,58	0,73	24
Syloid® 500	0,60	0,72	20
Neusilin® US2	0,42	0,49	8
Aéroperl® 300	0,53	0,65	7

Tableau 23 : Aptitude à l'écoulement des poudres chargées en formule CNZ-LCM

Support	Indice de compressibilité	Ratio d'Hausner	Angle de repos moyen (°)	Écart type (°)	Temps d'écoulement moyen (s)	Écart type (s)
Syloid® XDP	21	1,26	47	4	11,3	1,2
Syloid® 500	18	1,22	43	4	5,7	1,1
Neusilin® US2	16	1,19	50	6	4,2	0,1
Aéroperl® 300	17	1,21	44	2	3,7	0,1

### 2.3. Capacité de libération de la formule SELF depuis les SMEDDS solides

Les résultats observés avec les SMEDDS solides à base de Piroxicam suggèrent qu'il y ait des interactions entre le principe actif et le support de chargement. De ce fait, une étude plus complète est réalisée sur les formules SMEDDS solides à base de Cinnarizine. Dans un premier temps, la capacité de libération de la formule lipidique chargée est évaluée par la mesure de la taille des colloïdes dispersés. Pour évaluer l'influence du principe actif sur la formule SELF, l'application d'un test F de Fisher permet de comparer la variance de la taille des dispersions moyennes d'une part de la formulation lipidique LCM et d'autre part de la formulation LCM-CNZ. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence statistique puisque le facteur F obtenu est inférieur à sa valeur critique. Les écarts types sont importants et laissent penser que l'interprétation de ces résultats n'est pas fiable. Visuellement les résultats paraissent différents mais l'aspect trouble légèrement bleuté des deux milieux de dispersion après filtration ne permet pas de confirmer une possible influence de la Cinnarizine sur la formule LCM.

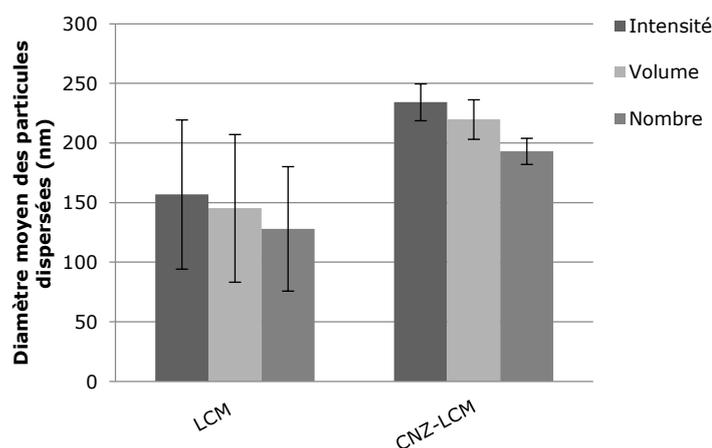


Figure 21 : Influence de la Cinnarizine sur la taille des dispersions de la formulation lipidique LCM

Tableau 24 : Résultats des tests de Fisher (risque  $\alpha = 0,05$ ) des dispersions moyennes de la formule LCM comparé à la formule CNZ-LCM

	F	valeur critique pour F	n
<b>Intensité</b>	4,32	7,71	3
<b>Volume</b>	4,05	7,71	3
<b>Nombre</b>	4,46	7,71	3

Un test F de Fisher est réalisé sur chacun des SMEDDS solides fabriqués dans le but d'étudier la capacité de libération de la formule SELF en milieu aqueux ainsi que son intégrité. Pour cela, une comparaison est faite entre la variance de la taille des colloïdes libérés par chacun des supports à ceux de la formulation lipidique liquide LCM-CNZ.

Pour les SMEDDS solides Aéroperl<sup>®</sup> 300, la taille moyenne des colloïdes n'est pas mesurable ce qui est cohérent avec l'aspect du milieu observé transparent. Les capacités de l'appareil utilisé sont insuffisantes pour réaliser une mesure fiable. La transparence du milieu après dispersion et filtration des particules solides laisse penser que le support mésoporeux ne libère pas la formulation lipidique auto-émulsionnable CNZ-LCM.

La taille des colloïdes provenant des systèmes SMEDDS solide Syloïd<sup>®</sup> XDP est statistiquement différente de celle des colloïdes de LCM-CNZ seul. Le support influence la taille des colloïdes dispersés qui est plus petite. Pour les SMEDDS solides Syloïd<sup>®</sup> 500 et Neusilin<sup>®</sup> US2 la taille moyenne des colloïdes libérés par les supports n'est pas statistiquement différente de la taille moyenne des dispersions de CNZ-LCM seul. Ces résultats s'expliquent par le fait que les écarts types des résultats obtenus sont très importants en comparaison avec ceux du Syloïd<sup>®</sup> XDP. De plus l'aspect des milieux de dispersion après filtration est transparent bleuté ce qui n'est pas en adéquation avec les tailles obtenues par l'appareil de mesure.

L'analyse visuelle des milieux dispersés laisse penser que le chargement de la formulation lipidique sur le support empêche sa libération et/ou modifie la taille des colloïdes libérés. La performance de la formule SELF CNZ-LCM chargée sur le support est altérée. Il semblerait qu'il y ait une rétention de la formule SELF au sein du support solide du fait d'interactions potentielles ou en raison de la structure des pores.

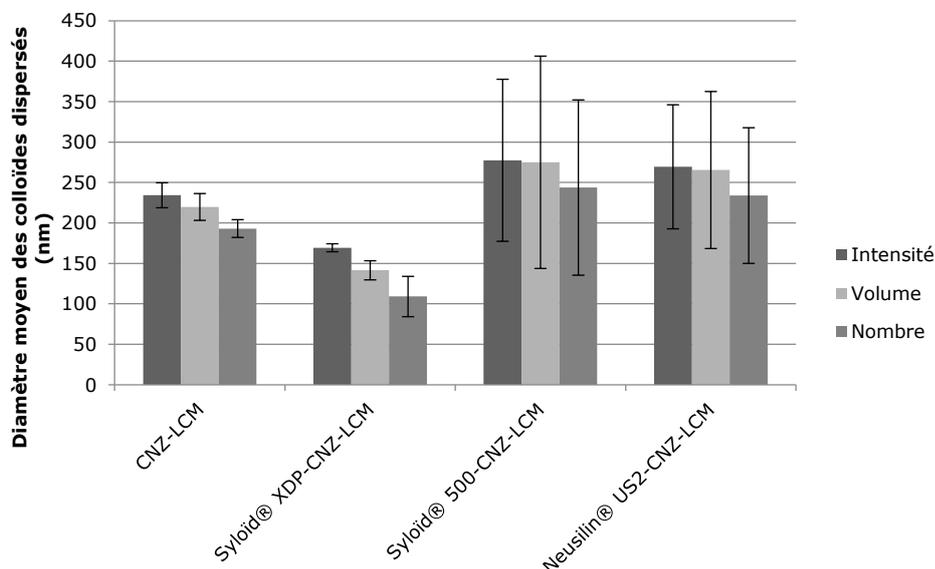


Figure 22: Taille des colloïdes libérés par les SMEDDS solides comparée à la taille des dispersions de LCM-CNZ

Tableau 25 : Résultats statistiques du test de Fisher (risque  $\alpha = 0,05$ ) des dispersions moyennes de CNZ-LCM comparés aux dispersions des différents SMEDDS solides.

		F	valeur critique pour F	n
<b>Intensité</b>	<b>Syloid® XDP-CNZ-LCM</b>	48,10	7,71	3
	<b>Syloid® 500-CNZ-LCM</b>	0,64	10,13	2
	<b>Neusilin® US2-CNZ-LCM</b>	0,61	7,71	3
<b>Volume</b>	<b>Syloid® XDP-CNZ-LCM</b>	44,43	7,71	3
	<b>Syloid® 500-CNZ-LCM</b>	0,62	10,13	2
	<b>Neusilin® US2-CNZ-LCM</b>	0,64	7,71	3
<b>Nombre</b>	<b>Syloid® XDP-CNZ-LCM</b>	28,61	7,71	3
	<b>Syloid® 500-CNZ-LCM</b>	0,77	10,13	2
	<b>Neusilin® US2-CNZ-LCM</b>	0,70	7,71	3

## 2.4. Digestibilité de la formule SELF chargée sur les SMEDDS solides

### 2.4.1. Accessibilité des formules

La digestibilité dépend entre autre de l'accessibilité des enzymes digestives à la formulation chargée sur les supports. La comparaison des mesures d'activité spécifique de la pancréatine sur la formule CNZ-LCM seule ou bien chargée sur les différents supports montre que seule l'activité spécifique de la formule chargée sur le Syloid® XDP est différente de celle de la formule CNZ-LCM seule.

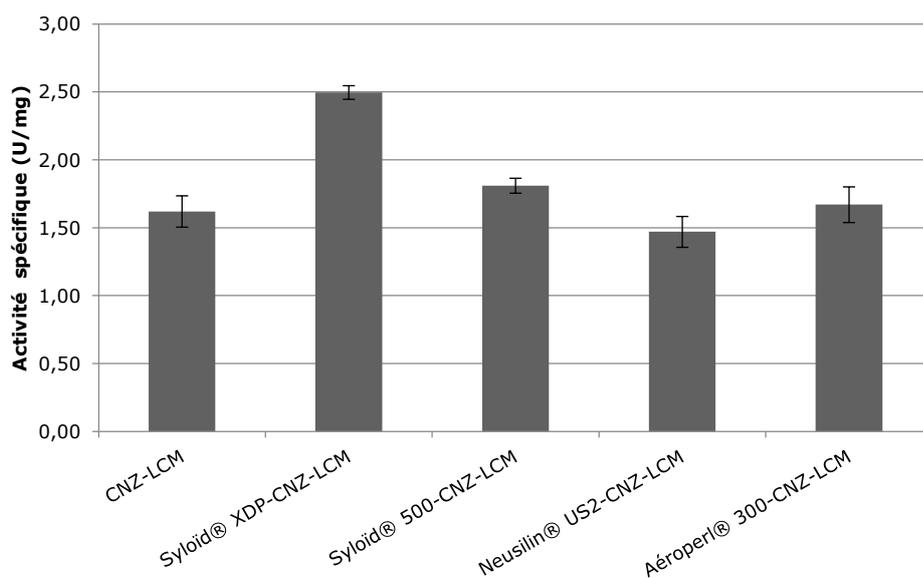


Figure 23 : Activités spécifiques des différentes formules

Tableau 26 : Résultats statistiques des tests de Fisher (risque  $\alpha = 0,05$ ) des activités spécifiques de la formule CNZ-LCM comparés aux différentes formules

	F	valeur critique pour F	n
Syloid® XDP-CNZ-LCM	416,68	7,71	3
Syloid® 500-CNZ-LCM	7,03	7,71	3
Neusilin® US2-CNZ-LCM	3,43	7,71	3
Aéroperl® 300-CNZ-LCM	0,06	7,71	3

La courbe de tendance qui relie l'activité spécifique de la pancréatine sur les formules SMEDDS solides en fonction du volume de pore montre que plus il est grand, plus l'activité spécifique de la pancréatine sur la formulation lipidique CNZ-LCM est importante. En revanche elle ne parait pas dépendre de la polarité des supports. Ces résultats laissent penser que les supports dont le volume de pore est élevé comme celui du Syloid® XDP n'entravent pas l'accessibilité des enzymes à la formule mais permettent au contraire de la maîtriser d'autant plus ce qui potentialise leur action sur la formule SELF.

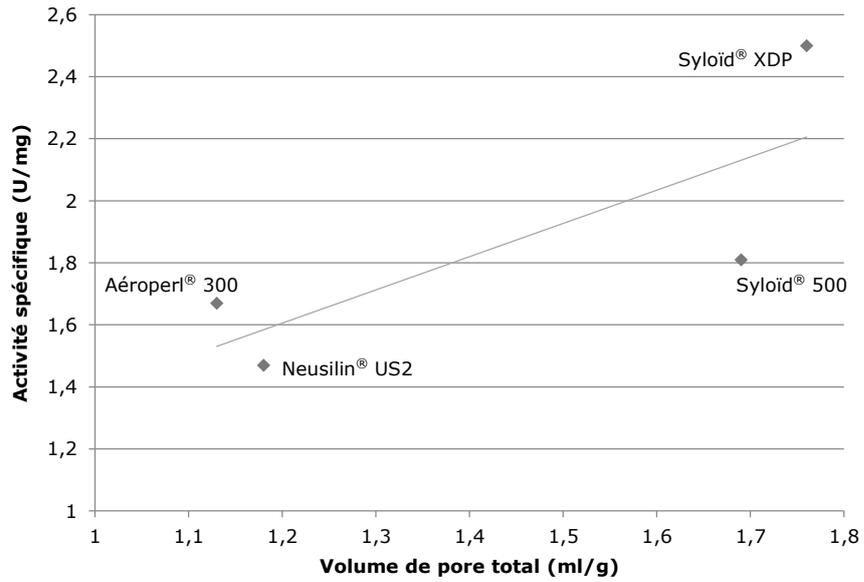


Figure 24 : Activité spécifique de la pancréatine sur la formule CNZ-LCM chargée sur les différents supports en fonction de leur volume de pore

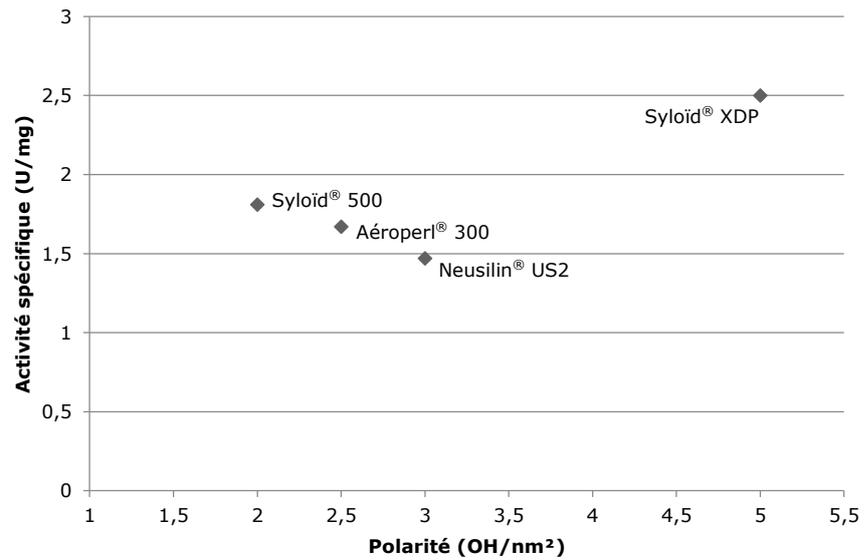


Figure 25 : Activité spécifique de la pancréatine sur la formule CNZ-LCM chargée sur les différents supports en fonction de leur polarité

#### 2.4.2. Digestibilité *in vitro* de la formule SELF

Lors de la phase de dispersion de la formule CNZ-LCM seule, la Cinnarizine est dissoute et maintenue en phase aqueuse à hauteur de 48%. En phase de lipolyse, après ajout de l'enzyme, ce taux augmente très fortement à hauteur de 80% puis diminue très progressivement pour atteindre 70% après une heure de digestion.

Les cinétiques des supports Aéroperl® 300 et Syloïd® 500 montrent que durant la phase de dispersion les taux de Cinnarizine dissous en phase aqueuse sont respectivement de 16% et 8%. Pendant la phase de lipolyse, ces taux chutent jusqu'à être nuls au temps  $t_{60}$  minutes. La libération de la formule SELF depuis ces supports est très faible, et le peu de Cinnarizine dissous précipite rapidement en phase aqueuse. Le Syloïd® XDP présente le même profil de dissolution mais le taux de Cinnarizine augmente légèrement à partir du temps  $t_{30}$  minutes de lipolyse jusqu'à atteindre 7% de la teneur au temps  $t_{60}$  minutes. Cela s'explique par le fait que la Cinnarizine précipite préférentiellement sous forme amorphe (37) ce qui favorise à nouveau sa dissolution en phase aqueuse au cours du temps.

Lors de la phase de dispersion du SMEDDS solides Neusilin® US2, le pourcentage de Cinnarizine dissous diminue au cours du temps. L'ajout de l'enzyme favorise ensuite sa libération et sa dissolution jusqu'à un maximum de 55% au temps  $t_{15}$  minutes puis il diminue au temps  $t_{60}$  minutes de lipolyse aux alentours de 40%. Deux hypothèses peuvent expliquer ce profil ascendant de dissolution en phase de lipolyse (37) :

- les acides gras libérés lors de la lipolyse vont former un complexe avec la Cinnarizine présente sous forme ionisée à pH 6,5 ce qui va favoriser sa dissolution en milieu aqueux
- les acides gras lipophiles libérés par l'hydrolyse des fonctions esters de la Maisine™ 35-1 vont s'incorporer au cœur des colloïdes qui vont gonfler, devenir plus lipophile et favoriser la dissolution de la cinnarizine en milieu aqueux

La formulation lipidique CNZ-LCM chargée sur les différents supports est moins digestible que la formulation lipidique CNZ-LCM seule. Les taux de Cinnarizine libérés à partir des SMEDDS solides sont faibles. L'étude des différents paramètres susceptibles de faire varier cette libération, tels que la polarité et le volume de pore des supports ou encore l'activité spécifique de la formule CNZ-LCM chargée sur les différents supports, ne permet pas d'établir de corrélation particulière. Ces paramètres ne semblent pas avoir d'influence sur la libération de la Cinnarizine en phase aqueuse.

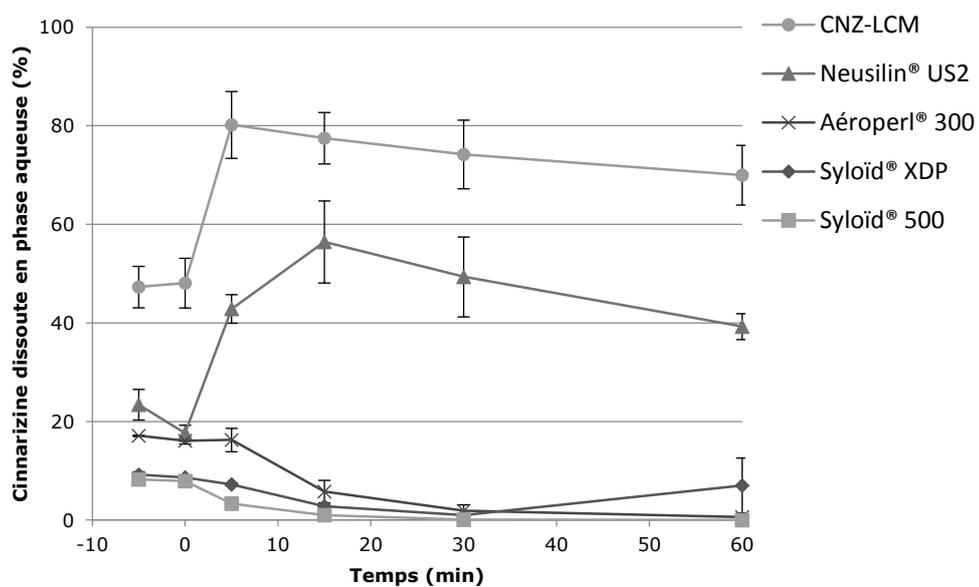


Figure 26 : Cinétique de libération *in-vitro* de la Cinnarizine en phase aqueuse des différentes formules SMEDDS solides en pourcentage de la teneur

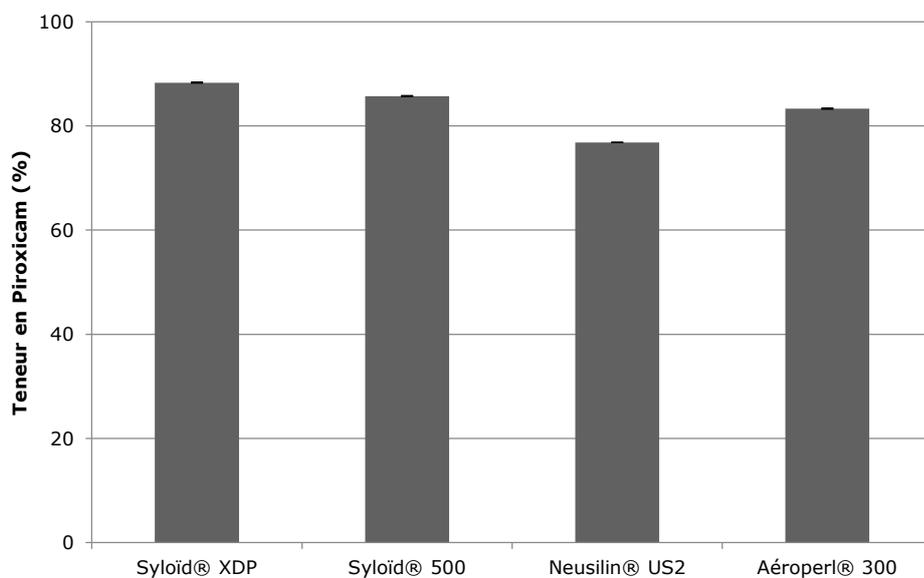


Figure 27 : Teneur en Cinnarizine en pourcentage de la dose thérapeutique des SMEDDS solides après fabrication

## 2.5. Stabilité des SMEDDS solides

### 2.5.1. Résultats

#### ○ Syloïd® XDP

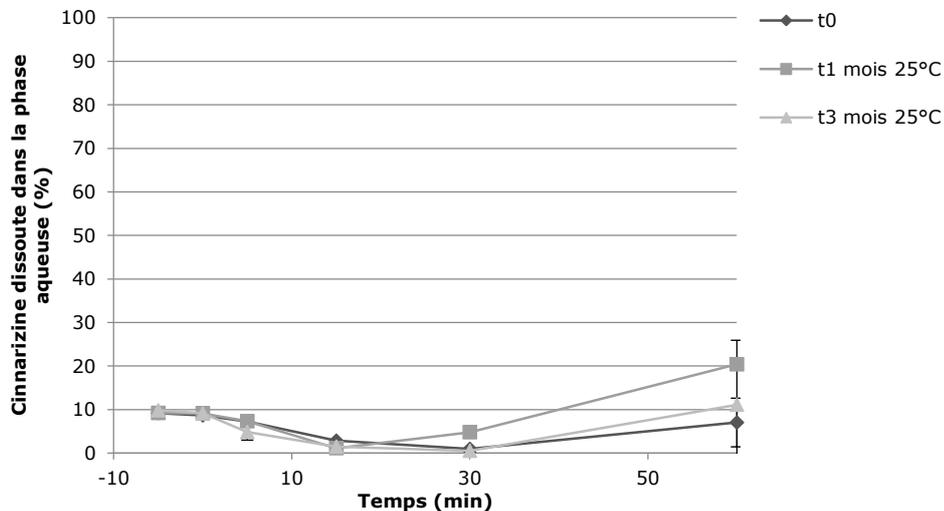


Figure 28 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloïd® XDP-CNZ-LCM

Tableau 27 : Teneur en Cinnarizine contenue dans les SMEDDS solides Syloïd® XDP en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Cinnarizine à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Cinnarizine à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Cinnarizine à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	88,3 ± 0,1	89,0 ± 0,0	85,3 ± 0,1
40°C, 75% HR	NA	88,3 ± 0,0	ND

#### ○ Syloïd® 500

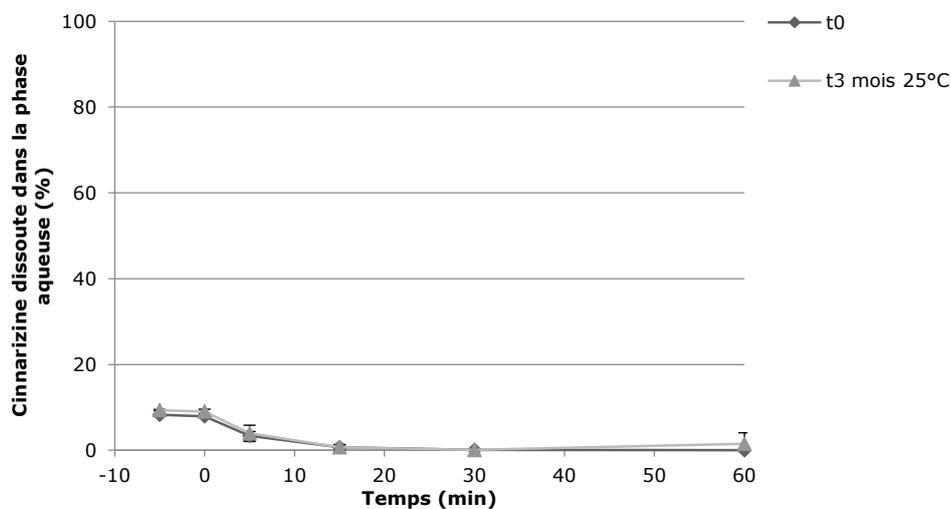


Figure 29 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloïd® 500-CNZ-LCM

Tableau 28 : Teneur en Cinnarizine contenue dans les SMEDDS solides Syloid® 500 en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Cinnarizine à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Cinnarizine à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Cinnarizine à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	85,7 ± 0,1	ND	82,0 ± 0,1
40°C, 75% HR	NA	ND	ND

○ Neusilin® US2

Les différentes cinétiques de libération de la Cinnarizine montrent que la stabilité de la formule SMEDDS solide Neusilin® US2 décroît au cours du temps et selon les conditions d'études. Le temps et les conditions accélérées de stabilité favorisent la diminution de la libération du principe actif. Les teneurs réalisées à ces différentes stabilités sont constantes, de l'ordre de 75% de la dose thérapeutique. La Cinnarizine ne subit pas de dégradation au contact du support mais une probable rétention au sein des pores.

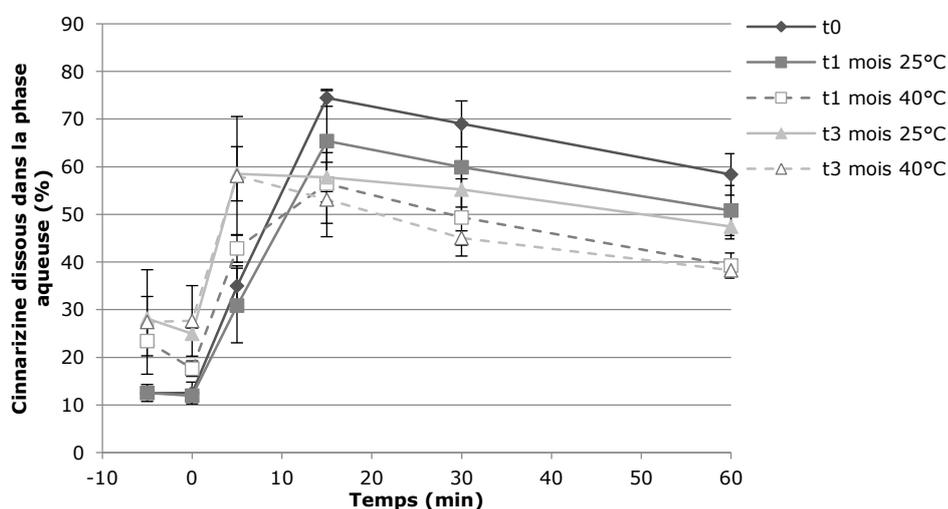


Figure 30 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Neusilin®US2-CNZ-LCM

Tableau 29 : Teneur en Cinnarizine contenue dans les SMEDDS solides Neusilin® US2 en pourcentage de la dose thérapeutique

Conditions de stabilités	Teneur en Cinnarizine à t <sub>0</sub> mois (%)	Teneur en Cinnarizine à t <sub>1</sub> mois (%)	Teneur en Cinnarizine à t <sub>3</sub> mois (%)
25°C, 60% HR	76,8 ± 0,0	72,8 ± 0,2	77,8 ± 0,2
40°C, 75% HR	NA	70,8 ± 0,1	75,7 ± 0,3

○ Aéroperl® 300

Le pourcentage moyen de Cinnarizine dissous lors de la lipolyse après fabrication étant très faible, les stabilités n'ont pas été réalisées sur les SMEDDS solides Aéroperl® 300.

## 2.5.2. Discussion

Les taux de Cinnarizine dissous en phase aqueuse sont faibles et représentent un dosage très inférieur à la dose thérapeutique. La cause la plus probable est une libération incomplète de la formulation lipidique CNZ-LCM en raison de sa rétention au sein des pores. La connaissance de la structure des pores par porosimétrie mercure permettrait d'enrichir ces résultats. Les teneurs en Cinnarizine des formules SMEDDS solides, en pourcentage de la dose thérapeutique, sont élevées et stables au cours du temps. Ainsi, la Cinnarizine qui est un principe actif peu polaire, ne subit pas de dégradation au contact des supports.

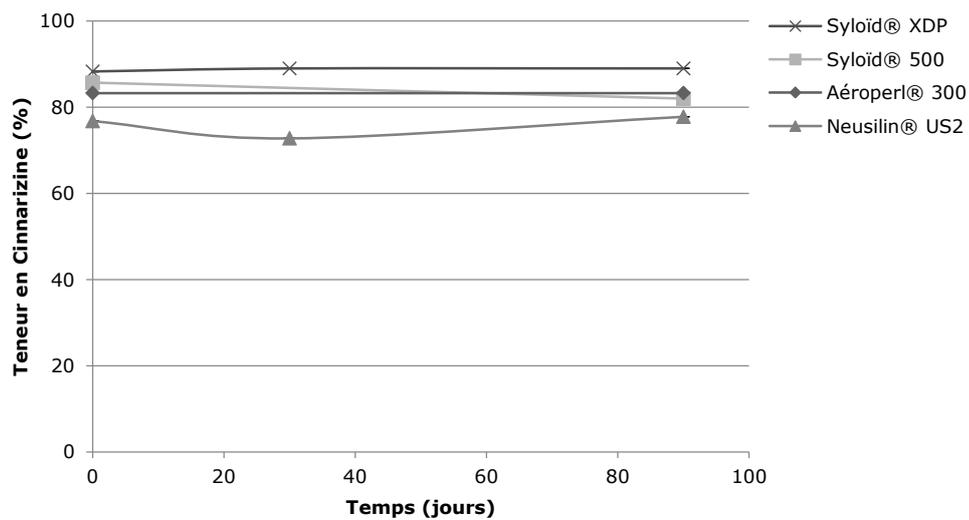


Figure 31 : Teneur en Cinnarizine des SMEDDS solides en pourcentage de la dose thérapeutique au cours du temps

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

UFR  
SCIENCES  
DE SANTÉ  
DIJON



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de  
Santé



**THÈSE SOUTENUE par METIN Margaux**

### CONCLUSIONS

La mise en forme solide des formulations lipidiques par chargement de supports mésoporeux est facilement réalisable et permet d'obtenir des poudres à écoulement libre adaptées à une industrialisation. Les formules SMEDDS solides à base de Piroxicam sont digestibles et permettent d'améliorer le taux de Piroxicam en solution, par une libération contrôlée de la formulation lipidique. Le chargement de formulation lipidique à base de Cinnarizine sur les supports mésoporeux modifie la taille des colloïdes libérés. La libération de la formulation lipidique et la dissolution de la Cinnarizine sont incomplètes en milieu aqueux. La structure des pores et la polarité des supports de chargement ainsi que la polarité des principes actifs font varier la libération de la formulation lipidique et le taux de principe actif dissous en solution. La stabilité des formules est variable selon la polarité des supports. Plus elle est élevée plus le principe actif est dégradé. Cette dégradation résulte d'interactions entre les groupements polaires du principe actif et ceux de la surface des supports mésoporeux à base de silice.

Les lipolyses réalisées *in vitro* ne permettent pas d'obtenir des taux de principe actif dissous en phase aqueuse stables et suffisamment proche de la dose thérapeutique. D'autres perspectives de développement des formes solides innovantes sont à envisager telles que la fabrication de SMEDDS solides à partir d'excipients lipidiques solides fusibles ou encore la préparation de formes unitaires par des procédés d'extrusion ou d'impression 3D.

**Le Directeur de thèse,**

**Dr HDR Vincent Jannin**

**Le Président,**

**Vu pour l'autorisation  
de soutenance**

Dijon, le 10/12/2016  
**Le Vice-Doyen,**



## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Code de la santé publique 2016. 30e éd. Paris: Dalloz; 2016, cop. 2016. (Codes Dalloz).
2. Tang B, Cheng G, Gu J, Xu C. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug discovery today* 2008; 13(13-14):606–12.
3. Wairkar SM, Gaud RS. Solid Dispersions: Solubility Enhancement Technique for Poorly Soluble Drugs. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 2013 [cited 2016 Jun 21]; 4(3):847–54. Available from: [URL:http://www.ijrbsonline.com/files/22-4331.pdf](http://www.ijrbsonline.com/files/22-4331.pdf).
4. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research* 1995; 12(3):413–20.
5. Pouton CW, Porter CJH. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Advanced drug delivery reviews* 2008; 60(6):625–37.
6. Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences* 2006; 29(3-4):278–87.
7. Krstic M, Popovic M, Dobricic V, Ibric S. Influence of Solid Drug Delivery System Formulation on Poorly Water-Soluble Drug Dissolution and Permeability. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2015; 20(8):14684–98.
8. GURSOY RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2004; 58(3):173–82.
9. Bakala N’Goma J, Amara S, Dridi K, Jannin V, Carriere F. Understanding the lipid-digestion processes in the GI tract before designing lipid-based drug-delivery systems. *Therapeutic delivery* 2012; 3(1):105–24.
10. Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, Singh R, Katare O. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems* 2009; 26(5):427–521.
11. Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. [5<sup>e</sup> édition], adaptation de la 9<sup>e</sup> édition américaine. Montréal (Québec): Pearson; Éd. du Nouveau pédagogique; DL 2015, cop. 2015.
12. Patel JP, Brocks DR. The effect of oral lipids and circulating lipoproteins on the metabolism of drugs. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2009; 5(11):1385–98.

13. Caliph SM, Charman WN, Porter CJ. Effect of Short-, Medium-, and Long-Chain Fatty Acid-Based Vehicles on the Absolute Oral Bioavailability and Intestinal Lymphatic Transport of Halofantrine and Assessment of Mass Balance in Lymph-Cannulated and Non-cannulated Rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000; 89(8):1073–84.
14. Williams HD, Sassene P, Kleberg K, Bakala-N’Goma J, Calderone M, Jannin V et al. Toward the establishment of standardized in vitro tests for lipid-based formulations, part 1: method parameterization and comparison of in vitro digestion profiles across a range of representative formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 101(9):3360–80.
15. Porter CJH, Pouton CW, Cuine JF, Charman WN. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems. *Advanced drug delivery reviews* 2008; 60(6):673–91.
16. Rouquerol J, Avnir D, Fairbridge CW, Everett DH, Haynes JM, Pernicone N et al. Recommendations for the characterization of porous solids (Technical Report). *Pure and Applied Chemistry* 1994; 66(8).
17. Brunauer S, Emmett PH, Teller E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *J. Am. Chem. Soc.* 1938; 60(2):309–19.
18. Barrett EP, Joyner LG, Halenda PP. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73(1):373–80.
19. Salonen J, Kaukonen AM, Hirvonen J, Lehto V. Mesoporous silicon in drug delivery applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 97(2):632–53.
20. Kutza C, Metz H, Kutza J, Syrowatka F, Mader K. Toward a detailed characterization of oil adsorbates as “solid liquids”. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 2013; 84(1):172–82.
21. Carr R. L. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* 1965; 72:69–72.
22. Hausner H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. *Int. J. Powder Metall* 1967; 3:7–13.
23. van Speybroeck M, Williams HD, Nguyen T, Anby MU, Porter CJH, Augustijns P. Incomplete desorption of liquid excipients reduces the in vitro and in vivo performance of self-emulsifying drug delivery systems solidified by adsorption onto an inorganic mesoporous carrier. *Molecular pharmaceutics* 2012; 9(9):2750–60.
24. Vidal 2016: Le dictionnaire. 92<sup>e</sup> édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; DL 2016, cop. 2016.
25. Fernandez S, Jannin V, Chevrier S, Chavant Y, Demarne F, Carriere F. In vitro digestion of the self-emulsifying lipid excipient Labrasol(®) by gastrointestinal lipases and influence of its colloidal structure on lipolysis rate. *Pharmaceutical research* 2013; 30(12):3077–87.

26. Adsorption on Silica Surfaces. Surfactant Science Series. Volume 90 Edited by Eugène Papirer (Institute de Chimie des Surfaces et Interfaces, Mulhouse, France). Marcel Dekker: New York. 2000. xiv + 754 pp. \$235.00. ISBN 0-8247-0003-1. J. Am. Chem. Soc. 2001; 123(10):2468.
27. Jannin V, Chevrier S, Michenaud M, Dumont C, Belotti S, Chavant Y et al. Development of self emulsifying lipid formulations of BCS class II drugs with low to medium lipophilicity. International journal of pharmaceutics 2015; 495(1):385–92.
28. Jannin, V., Michenaud, M., Belotti, S., André, C., Chevrier, S., Chavant, Y., Voutsinas, C., Demarne, F. SELF Formulation Protocol. Part 3: Impact of lipolysis on prototype formulations Poster# W4164. San Antonio, TX (USA); 2013.
29. Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2010 01/2010.
30. Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition. Masse volumique vrac et masse volumique après tassement. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2015 07/2015.
31. Pharmacopée Européenne 8<sup>ème</sup> édition. Aptitude à l'écoulement des poudres. Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2015 07/2015.
32. The LFCS Consortium. Developing standardized tests and performance criteria for lipid formulations; 2013 [cited 2016 Jun 21]. Available from: [URL:http://www.lfcsconsortium.org/home.aspx](http://www.lfcsconsortium.org/home.aspx).
33. Kim DW, Kwon MS, Yousaf AM, Balakrishnan P, Park JH, Kim DS et al. Comparison of a solid SMEDDS and solid dispersion for enhanced stability and bioavailability of clopidogrel napadisilate. Carbohydrate polymers 2014; 114:365–74.
34. van Speybroeck M, Barillaro V, Thi TD, Mellaerts R, Martens J, van Humbeeck J et al. Ordered mesoporous silica material SBA-15: a broad-spectrum formulation platform for poorly soluble drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences 2009; 98(8):2648–58.
35. Milovic M, Djuris J, Djekic L, Vasiljevic D, Ibric S. Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release. International journal of pharmaceutics 2012; 436(1-2):58–65.
36. Sassene PJ, Knopp MM, Hesselkilde JZ, Koradia V, Larsen A, Rades T et al. Precipitation of a poorly soluble model drug during in vitro lipolysis: characterization and dissolution of the precipitate. Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 99(12):4982–91.
37. Sassene PJ, Mosgaard MD, Lobmann K, Mu H, Larsen FH, Rades T et al. Elucidating the Molecular Interactions Occurring during Drug Precipitation of Weak Bases from Lipid-Based Formulations: A Case Study with Cinnarizine and a Long Chain Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System. Molecular pharmaceutics 2015; 12(11):4067–76.

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Classification des formulations lipidiques selon Pouton.....	16
Tableau 2 : Aptitude au tassement d'une poudre .....	27
Tableau 3: Échelle de coulabilité.....	28
Tableau 4 : Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos .....	29
Tableau 5 : Corrélation entre l'aspect du milieu et la taille des dispersions (8).....	30
Tableau 6 : Propriétés physico-chimiques du Piroxicam et de la Cinnarizine .....	31
Tableau 7 : Caractéristiques physico-chimiques des supports de chargement (26).....	34
Tableau 8 : Composition des formules lipidiques liquides .....	34
Tableau 9 : Paramètres initiaux du procédé de fabrication des SMEDDS solides .....	35
Tableau 10 : Conditions ICH de stabilité et d'hygrométrie.....	39
Tableau 11 : Caractérisation des supports vierges .....	41
Tableau 12 : Aptitude au tassement des poudres vierges.....	44
Tableau 13 : Aptitude à l'écoulement des poudres vierges .....	44
Tableau 14 : Aptitude au tassement des poudres chargées en formule Piro-LAS .....	45
Tableau 15 : Aptitude à l'écoulement des poudres chargées en formule Piro-LAS.....	45
Tableau 16 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Syloïd® XDP en pourcentage de la dose thérapeutique.....	49
Tableau 17 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Syloïd® 500 en pourcentage de la dose thérapeutique.....	50
Tableau 18 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides MSG 500 en pourcentage de la dose thérapeutique .....	51
Tableau 19 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Neusilin® US2 en pourcentage de la dose thérapeutique .....	51
Tableau 20 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Aéroperl® 300 en pourcentage de la dose thérapeutique .....	52

Tableau 21 : Teneur en Piroxicam contenue dans les SMEDDS solides Fujicalin® en pourcentage de la dose thérapeutique .....	53
Tableau 22 : Aptitude au tassement des poudres chargées en formule CNZ-LCM .....	56
Tableau 23 : Aptitude à l'écoulement des poudres chargées en formule CNZ-LCM.....	56
Tableau 24 : Résultats des tests de Fisher (risque $\alpha = 0,05$ ) des dispersions moyennes de la formule LCM comparé à la formule CNZ-LCM .....	57
Tableau 25 : Résultats statistiques du test de Fisher (risque $\alpha = 0,05$ ) des dispersions moyennes de CNZ-LCM comparés aux dispersions des différents SMEDDS solides. ....	58
Tableau 26 : Résultats statistiques des tests de Fisher (risque $\alpha = 0,05$ ) des activités spécifiques de la formule CNZ-LCM comparés aux différentes formules .....	59
Tableau 27 : Teneur en Cinnarizine contenue dans les SMEDDS solides Syloid® XDP en pourcentage de la dose thérapeutique .....	63
Tableau 28 : Teneur en Cinnarizine contenue dans les SMEDDS solides Syloid® 500 en pourcentage de la dose thérapeutique .....	64
Tableau 29 : Teneur en Cinnarizine contenue dans les SMEDDS solides Neusilin® US2 en pourcentage de la dose thérapeutique .....	64

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Classification Biopharmaceutique des principes actifs selon Amidon.....	14
Figure 2 : Processus d'auto-émulsion par diffusion et échouement.....	19
Figure 3 : Processus d'auto-émulsion par formation d'une mésophase liquide cristalline lamellaire... 20	
Figure 4 : Capacités optimales et maximales de chargement des supports mésoporeux en formule Piro-LAS.....	40
Figure 5 : Surface spécifique des supports vierges (m <sup>2</sup> /g) en fonction de leur capacité maximale de chargement en Piro-LAS (%).....	41
Figure 6 : Courbe de tendance du volume poreux des supports vierges (ml/g) en fonction leur capacité maximale de chargement en Piro-LAS (%).....	42
Figure 7 : Granulométrie moyenne (µm) des poudres vierges et des poudres chargées en formule PIRO-LAS.....	43
Figure 8 : Cinétique de libération <i>in-vitro</i> du Piroxicam lors de la lipolyse en pourcentage de la teneur.....	46
Figure 9 : Quantité de Piroxicam libérée des SMEDDS solides au temps t <sub>60</sub> minutes de la phase de lipolyse.....	47
Figure 10 : Courbe de tendance du pourcentage de libération de Piroxicam dissous en phase aqueuse à t <sub>60</sub> minutes de lipolyse, en fonction de la polarité des supports vierges.....	48
Figure 11 : Courbe de tendance du pourcentage de libération du Piroxicam dissous en phase aqueuse à t <sub>60</sub> minutes de lipolyse, en fonction du volume total des pores des supports vierges.....	48
Figure 12 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloïd <sup>®</sup> XDP-Piro-LAS.....	49
Figure 13 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloïd <sup>®</sup> 500-Piro-LAS.....	50
Figure 14 : Stabilité de la formule SMEDDS solide MSG 500-Piro-LAS.....	50
Figure 15 : Stabilité de la formule SMEDDS solide MSG 500-Piro-LAS.....	51
Figure 16 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Aéroperl <sup>®</sup> 300-Piro-LAS.....	52
Figure 17 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Fujicalin <sup>®</sup> -Piro-LAS.....	52
Figure 18 : Courbe de tendance du pourcentage de perte de Piroxicam dissous en phase aqueuse à t <sub>60</sub> minutes de lipolyse, au temps t <sub>1</sub> mois dans les conditions de stabilité 25°C et 60% d'humidité relative, en fonction de la polarité des supports vierges.....	53

Figure 19 : Evolution au cours du temps de la teneur en Piroxicam en pourcentage de la dose thérapeutique des différents SMEDDS solides dans les conditions de stabilité 25°C et 60% d'humidité relative.....	54
Figure 20 : Granulométrie moyenne ( $\mu\text{m}$ ) des poudres vierges et des poudres chargées en formule CNZ-LCM .....	55
Figure 21 : Influence de la Cinnarizine sur la taille des dispersions de la formulation lipidique LCM ..	57
Figure 22: Taille des colloïdes libérés par les SMEDDS solides comparée à la taille des dispersions de LCM-CNZ .....	58
Figure 23 : Activités spécifiques des différentes formules.....	59
Figure 24 : Activité spécifique de la pancréatine sur la formule CNZ-LCM chargée sur les différents supports en fonction de leur volume de pore .....	60
Figure 25 : Activité spécifique de la pancréatine sur la formule CNZ-LCM chargée sur les différents supports en fonction de leur polarité .....	60
Figure 26 : Cinétique de libération <i>in-vitro</i> de la Cinnarizine en phase aqueuse des différentes formules SMEDDS solides en pourcentage de la teneur.....	62
Figure 27 : Teneur en Cinnarizine en pourcentage de la dose thérapeutique des SMEDDS solides après fabrication.....	62
Figure 28 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloid®XDP-CNZ-LCM .....	63
Figure 29 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Syloid®500-CNZ-LCM.....	63
Figure 30 : Stabilité de la formule SMEDDS solide Neusilin®US2-CNZ-LCM.....	64
Figure 31 : Teneur en Cinnarizine des SMEDDS solides en pourcentage de la dose thérapeutique au cours du temps .....	65

**TITRE DE LA THÈSE :**

Mise sous forme solide des formulations lipidiques par chargement de supports mésoporeux

**AUTEUR :** MÉTIN Margaux

**RESUMÉ :**

La majorité des nouveaux principes actifs sont faiblement hydrosolubles. Le développement de formulations lipidiques sous forme de SMEDDS favorise l'exposition du principe actif au niveau de la membrane intestinale et améliore sa biodisponibilité orale.

Leur mise en forme solide par chargement de supports mésoporeux permet d'obtenir des poudres libres dont l'aptitude à l'écoulement est convenable. Ce chargement est optimal et suffisant pour des supports mésoporeux ayant une surface spécifique d'environ 300m<sup>2</sup>/g, et un volume de pore compris entre 1,2mL et 1,8mL/g.

Les lipolyses montrent que les formules SMEDDS solides à base de Piroxicam sont digestibles et ont une capacité de libération du principe actif plus importante que la formule Piroxicam-Labrasol<sup>®</sup> ALF seule. Le chargement de la formulation lipidique à base de Cinnarizine sur les différents supports modifie la taille des colloïdes libérés par rétention de la formulation lipidique dans les pores et donc diminue le taux de principe actif dissous en phase aqueuse.

La stabilité des formules SMEDDS solides est variable en fonction de la polarité du principe actif. Plus elle est élevée plus la stabilité de la formule est altérée. Le Piroxicam subit probablement une dégradation au contact du support par des interactions potentielles entre les groupements polaires du principe actif et ceux de la surface du support mésoporeux à base de silice. En revanche, la Cinnarizine peu polaire reste stable au sein des SMEDDS solides au cours du temps.

**MOTS-CLÉS :** SMEDDS solides - formulation lipidique - principe actif faiblement hydrosoluble - lipolyse - Piroxicam - Cinnarizine - support mésoporeux