



HAL
open science

Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale

Hicham Safine

► **To cite this version:**

Hicham Safine. Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale. Sciences pharmaceutiques. 2002. hal-01732275

HAL Id: hal-01732275

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732275>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

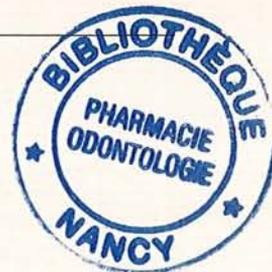
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2002

FACULTE DE PHARMACIE



**SYSTEMES DE DELIVRANCE DES
MEDICAMENTS PEU SOLUBLES DANS
L'EAU PAR VOIE ORALE**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 3 septembre 2002

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Hicham SAFINE

né le 28 avril 1976

DB 26776

Membres du Jury

Président : M. Jean-Bernard REGNOUF de VAINS, Professeur

Juges : M. Laurent MARCHAL-HEUSSLER, Professeur, ENSIC, Nancy
M. Serge SAGODIRA, Coordonateur projets R&D, Virsol, Paris

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 060394 2

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2002



FACULTE DE PHARMACIE

**SYSTEMES DE DELIVRANCE DES
MEDICAMENTS PEU SOLUBLES DANS
L'EAU PAR VOIE ORALE**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 3 septembre 2002

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Hicham SAFINE
né le 28 avril 1976

SB 2677

Membres du Jury

Président : M. Jean-Bernard REGNOUF de VAINS, Professeur

Juges : M. Laurent MARCHAL-HEUSSLER, Professeur, ENSIC, Nancy
M. Serge SAGODIRA, Coordonateur projets R&D, Virsol, Paris

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS MISES DANS LES
THESES , CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

Membres du personnel enseignant 2001/2002

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
M.	BONALY Roger	Biochimie microbienne
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Immunopathologie, organisation animale
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JACQUE Michel	Pharmacologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie, virologie, parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication scientifique, communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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 ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur **Jean-Bernard REGNOUF DE VAINS**
Professeur de Chimie Thérapeutique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous tenons à vous remercier pour votre aimable concours tout au long de ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur **Laurent MARCHAL-HEUSSLER**
Professeur à l'ENSIC

Vous nous avez proposé ce travail et vos précieux conseils ont permis de le guider.

Nous vous remercions pour votre disponibilité au cours de ce travail et pour vos conseils. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

A NOTRE JUGE

Monsieur **Serge SAGODIRA**
Coordinateur projets R&D chez VIRSOL

Pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de participer à notre jury de Thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre considération et de notre profond respect.

A mes parents,

Pour leur affection, leur soutien sans faille et leurs conseils éclairés.
Sans vous, rien n'aurait été possible. Choukrane.

A mes frères Karim et Anis,

Pour les liens et la complicité qui nous unissent. Je pourrai toujours
m'appuyer sur vous.

A mes grands-mères et mon grand-père,

A mes tantes et mes cousins,

A Hassan, Françoise, Naoual, Yasmine et Rhislaine,

Ma seconde famille.



A Rosi,

Pour son soutien et sa patience. Gracias nuna.

A Ilias (et sa femme Fatiha), Jérôme, Valérie (et David), Christophe et François-Xavier,

Pour toutes ces froides soirées d'hiver réchauffées par leur amitié.

A Chaadi, Ali, Mourad, Karim, Jawad, Mehdi et les autres,

Pour leur amitié inébranlable malgré la distance.

A tous mes amis et tous ceux qui ont rendu mon séjour à Nancy inoubliable,

Manolo, Monica, Arancha, Omar, Isabelle, Javier, Eduardo, Pablo, Vicente, Fernando, Zouhair, Mous, Hicham, Fouad, Anna, Joseph, Mathieu, Matthieu, Lionel, Serge, Alexandre, Arnaud, Emilia, Caroline, Louis, Fréd, Daniel, Cristina, Emilie, Fabien, François, Ignacio, Miguel, Hubert, Loïc, Romuald, Maxime, Nadine, Pedro, Younes, Béa, Christine et les autres ...

A la mémoire de Adnan,

Table des matières



INTRODUCTION	6
1^{ÈRE} PARTIE : MÉCANISMES PHYSIOLOGIQUES DE L'ABSORPTION DES PRINCIPES ACTIFS ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE	10
I. LA BOUCHE :	11
A. Éléments favorables à l'absorption des principes actifs :	11
B. Éléments limitant l'absorption des principes actifs :	12
II. L'ŒSOPHAGE :	13
III. L'ESTOMAC :	14
A. Éléments favorables à l'absorption des principes actifs :	14
B. Éléments limitant l'absorption des principes actifs :	15
IV. L'INTESTIN GRÊLE :	17
A. Éléments favorables à l'absorption des principes actifs :	18
B. Éléments limitant l'absorption des principes actifs :	19
V. LE COLON :	19
2^{ÈME} PARTIE : FORMULATIONS PERMETTANT D'ACCROÎTRE LA BIODISPONIBILITÉ	21
I. LES CYCLODEXTRINES :	22
A. Définition :	22
B. Mode d'action des cyclodextrines :	23
C. Formulation des cyclodextrines :	26
D. Données de biodisponibilité :	27
E. Limites d'utilisation des cyclodextrines :	35
II. LES DISPERSIONS SOLIDES :	36
A. Définition :	36
1. Les mélanges eutectiques :.....	36
2. Les solutions solides :.....	36
a) Classification en fonction de la miscibilité :.....	37
b) Classification en fonction de la distribution du principe actif dans le vecteur :.....	37
B. Mode d'action des dispersions solides :	38
1. Les mélanges eutectiques :.....	38
2. Les solutions solides :.....	39
C. Formulation des dispersions solides :	39

1.	Formulation de mélanges eutectiques :.....	39
2.	Formulation de solutions solides :.....	39
a)	Méthode du Hot Melt:	40
b)	Méthode du solvant :	40
3.	Vecteurs disponibles :.....	41
a)	Polyéthylène glycols (PEG) :.....	41
b)	Polyvinylpyrrolidones (PVP) :.....	42
c)	Polyvinylalcool (PVA), Crospovidone (PVP-CL), Polyvinylpyrrolidone-polyvinylacétate copolymères (PVP-PVA) :.....	43
d)	Les dérivés de la cellulose :	43
e)	Polyacrylates et polyméthacrylates :	43
f)	Urée :	44
g)	Sucres, Polyols et autres polymères :	44
h)	Emulsifiants :.....	44
i)	Acides organiques et autres dérivés :.....	44
j)	Autres :.....	44
D.	Données de biodisponibilité :.....	44
E.	Limites d'utilisations des dispersions solides :.....	46
III.	LES MICROÉMULSIONS :	51
A.	Définition:.....	51
1.	Définition et classification des tensioactifs :.....	51
a)	Les agents de surface anioniques :	53
b)	Les agents de surface cationiques :.....	53
c)	Les agents de surface amphotères :	54
d)	Les agents de surface non-ioniques :.....	54
2.	Mise en solution des tensioactifs :.....	55
a)	La tension interfaciale :.....	55
b)	Action des tensioactifs :.....	56
c)	Interactions entre les molécules tensioactives à l'interface:	57
3.	Théorie de la formation des microémulsions :	58
B.	Mode d'action des microémulsions :	59
C.	Formulation d'une microémulsion huile dans eau :	59
1.	Choix du tensioactif et du co-tensioactif :.....	59
2.	Choix de la phase huileuse :.....	60

3.	Détermination du sens de l'émulsion :	60
4.	Choix des doses :	62
D.	Données de biodisponibilité :	63
E.	Limites d'utilisation des microémulsions :	65
IV.	LES SYSTÈMES DE DÉLIVRANCE AUTO-ÉMULSIONNANTS (SEDDS):	66
A.	Définition :	66
B.	Mode d'action des SEDDS:	66
C.	Formulation d'un SEDDS :	67
1.	Choix du tensioactif et du co-tensioactif:	67
2.	Choix de la phase huileuse :	68
3.	Incorporation du principe actif :	71
D.	Données de biodisponibilité :	71
E.	Limites d'utilisation des SEDDS :	73
V.	LES MICELLES DE SELS BILIAIRES :	74
A.	Définition :	74
1.	Les sels biliaires :	74
2.	Les micelles et la micellisation :	75
B.	Mode d'action des micelles de sels biliaires :	76
C.	Formulation des micelles de sels biliaires :	77
1.	Choix des composants :	77
2.	Détermination de la cmc :	78
a)	Mesure de la tension interfaciale :	78
b)	Méthode de la fluorescence :	80
3.	Caractérisation des micelles :	81
4.	Formation de micelles :	82
a)	Méthode de co-précipitation :	82
b)	Simple mélange :	83
(1)	Choix du réacteur et du mobile d'agitation :	83
(2)	Implantation du mobile dans la cuve :	89
(3)	Estimation de la vitesse d'agitation :	90
(4)	Estimation de la puissance d'agitation :	92
(5)	Estimation du temps d'agitation :	96
(a)	Temps de macromélange :	96
(b)	Temps de micromélange :	99

c) Méthode de dialyse :	100
5. Détermination de la concentration de principe actif incorporé dans les micelles:	101
D. Données de biodisponibilité :	101
E. Limites d'utilisation des micelles de sels biliaires :	102
CONCLUSION	103



Introduction

La voie orale est la voie d'administration que la nature a destinée à toute substance devant être absorbée par l'organisme et résorbée dans le milieu intérieur : la fonction même de l'appareil digestif est l'absorption de la plupart des éléments nécessaires à l'entretien de la vie.

C'est donc la voie la plus naturelle pour l'introduction d'une substance médicamenteuse dans l'organisme. C'est d'ailleurs celle qui est la plus utilisée, tout au moins en dehors du milieu hospitalier. C'est la voie majeure de l'automédication et c'est celle qui est généralement la mieux acceptée par les patients, surtout s'il s'agit de maladies chroniques dont le traitement peut durer des mois, des vies entières parfois (antiépileptiques, antidiabétiques...) : c'est la « voie du confort ».

Lors de l'administration d'un médicament par voie orale, le principe actif va être tout d'abord libéré de sa forme galénique pour se présenter sous la forme d'une dispersion fine à l'état solide dans le liquide gastro-intestinal (1).

La seconde étape, obligatoire pour permettre une absorption ultérieure, est la dissolution progressive du principe actif, c'est-à-dire la formation d'une dispersion moléculaire aqueuse (en effet, les principes actifs ne sont absorbés que sous forme dissoute) (1). Le principe actif, à l'état moléculaire, diffuse alors à travers le liquide gastro-intestinal pour atteindre la membrane intestinale, lieu de l'absorption. L'ensemble de ce mécanisme est rappelé dans la Figure 1.

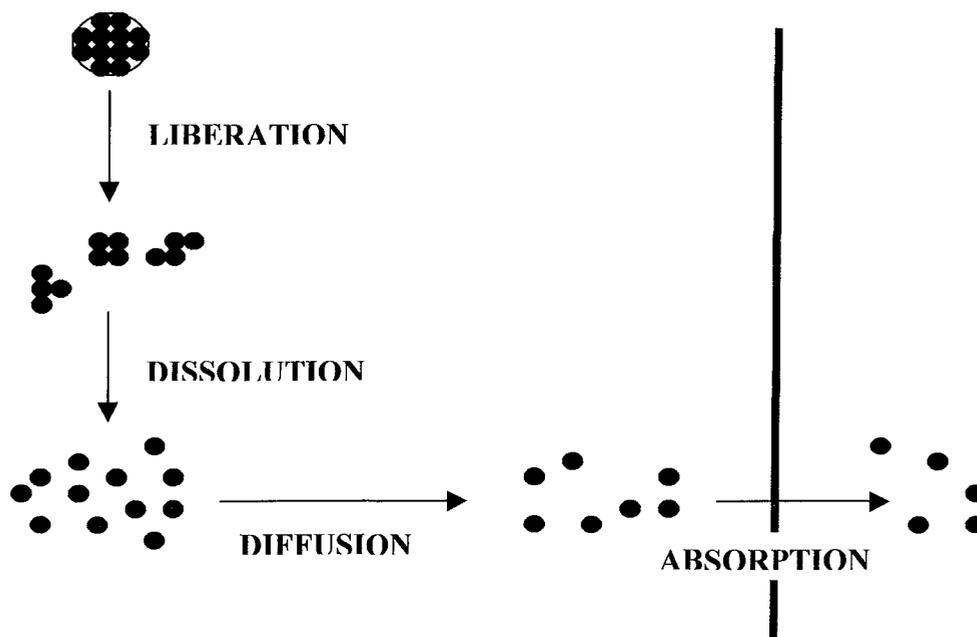


Figure 1 / Phase biopharmaceutique du devenir *in vivo* d'un médicament (D'après (1))

Les rapports de vitesse de ces quatre étapes (libération, dissolution, diffusion et absorption) sont très importants. En effet, l'étape la plus lente de la séquence sera le facteur limitant la mise à disposition de l'organisme du principe actif.

Ces dernières années, les nouvelles méthodes de screening utilisées dans l'industrie pharmaceutique ont permis la découverte de nouvelles molécules dont la majorité sont peu solubles dans l'eau (2). Le liquide gastro-intestinal étant un milieu aqueux, ces principes actifs ont une faible vitesse de dissolution, ce qui ralentit leur diffusion vers la membrane intestinale et diminue l'absorption (la vitesse de diffusion n'est généralement pas un facteur limitant) (2). Le développement de formulations de tels principes actifs assurant une bonne résorption par voie orale est donc un nouveau challenge passionnant.

Pour expliquer et comprendre l'importance relative des différents paramètres de la dissolution, il faut étudier l'équation classique développée par Noyes et Whitney (1897) relative à la vitesse de dissolution d'une substance dans un solvant : (3)

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot (C_s - C)}{h \cdot V}} \quad (1)$$

Avec C : concentration du principe actif dans le milieu gastro-intestinal à t (mole.m⁻³)

t : temps (s)

A : surface solide au contact du liquide (m²)

D : coefficient de diffusion du principe actif (m².s⁻¹)

C_s : solubilité du principe actif dans le milieu gastro-intestinal (mole.m⁻³)

h : épaisseur de la couche limite (m)

V : volume du liquide (m³)

Plusieurs approches, découlant de l'équation de Noyes-Whitney, peuvent être envisagées afin d'augmenter la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau (2).

La première consiste en l'augmentation de la surface solide en contact avec le milieu liquide (A) par le fractionnement du principe actif en particules plus petites. Cette technique, très simple, n'est cependant pas sans contraintes. En effet, en réduisant la taille des particules, nous pouvons être confrontés à des difficultés de mouillage dues à la charge des particules acquise au cours du broyage ou à la réagglomération des particules sous l'effet de l'énergie accumulée par celles-ci au cours d'un broyage mécanique trop poussé (1). Par ailleurs, les

poudres fines sont plus sensibles aux agents extérieurs, ce qui impose de prendre des précautions supplémentaires pour assurer leur conservation (1). Leur mélange aux excipients permettant la compression est de plus difficile à rendre homogène en raison des différences granulométriques.

La seconde approche consiste en l'augmentation de la solubilité (C_s) du principe actif.

Il est tout d'abord possible d'augmenter la valeur de C_s d'un principe actif en le modifiant chimiquement par formation de sels, les formes ionisées étant plus solubles dans l'eau que les formes non ionisées (1), ou par couplage covalent réversible de groupes hydrophiles (pro-drogues). La seconde possibilité consiste en des artifices de formulation et de technologie qui favorisent la dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau (1) : enrobage par des produits hydrophiles, formation d'eutectiques, formation de solutions-solides et de complexes et utilisation d'agents de solubilisation micellaire.

Le but de ce travail est de décrire les propriétés et les procédés de fabrication des formes pharmaceutiques permettant d'augmenter la solubilité des principes actifs peu solubles dans l'eau et donc leur biodisponibilité lors de l'administration par voie orale. Nous nous limiterons à l'étude des procédés de mise en forme et n'aborderons pas les pro-drogues dont la fabrication relève de la production primaire.

Ainsi, après un bref rappel concernant les mécanismes de l'absorption des principes actifs lors de l'administration par voie orale, nous ferons le point sur les formes pharmaceutiques existantes : cyclodextrines, dispersions solides, microémulsions, solutions auto-émulsionnables et micelles de sels biliaires. Nous préciserons pour chaque formulation le principe, les procédés de fabrication, les avantages et les limites d'utilisation.



1^{ère} partie :

Mécanismes
physiologiques de
l'absorption des
principes actifs
administrés par
voie orale

L'absorption médicamenteuse est possible tout le long du tractus digestif, constitué de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin et du colon (Figure 2). Toutefois, l'importance de l'absorption varie selon le niveau du tractus digestif.

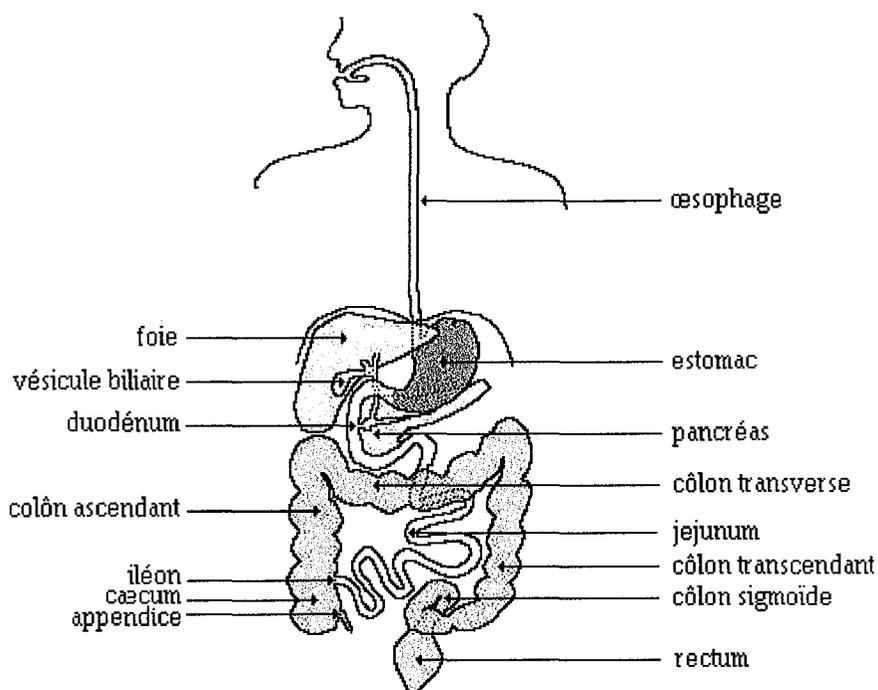


Figure 2 / Schéma anatomique du tube digestif

Nous décrirons, pour chaque partie du tube digestif, son implication dans le phénomène d'absorption.

I. La bouche :

La bouche s'ouvre vers l'arrière dans la cavité laryngée. Elle est limitée vers le haut par la voûte palatine, vers le bas par le plancher de la bouche et sur les côtés par les joues.

Le plancher de la bouche prend appui sur une sangle musculaire à partir de laquelle s'élève la langue.

A. Eléments favorables à l'absorption des principes actifs :

De nombreuses conditions favorables à l'absorption médicamenteuse existent au niveau de la cavité buccale.

Tout d'abord, la face inférieure de la langue est tapissée par une muqueuse très mince, transparente et peu adhérente (Figure 3) facilitant le passage des principes actifs (1).

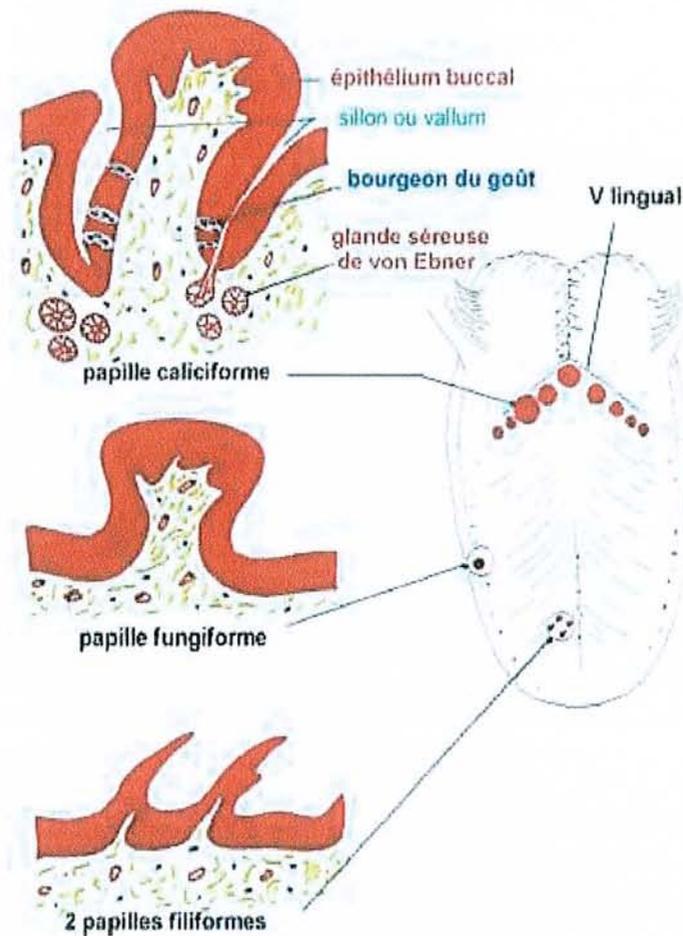


Figure 3 / La langue : face supérieure

Par ailleurs, la riche vascularisation permet un passage rapide à travers la muqueuse orale vers le milieu sanguin (1).

Enfin, le sang veineux issu de la région buccale se jette dans la veine cave supérieure (4) et est ainsi acheminé directement vers le cœur pour être distribué au travers de l'organisme une première fois avant de passer par le foie : tout principe actif absorbé par cette voie évitera donc un métabolisme hépatique immédiat qui pourrait aboutir à une inactivation avant sa distribution, ce que l'on appelle « l'effet de premier passage hépatique » (1).

B. Éléments limitant l'absorption des principes actifs :

Les diverses glandes salivaires présentes dans la bouche sécrètent de 0.5 à 1 litre de salive par jour (1).

Il est donc à prévoir que toute substance introduite dans la bouche, mâchée ou sucée, sera intimement mélangée à la salive et sera susceptible d'en subir les effets.

Par ailleurs, le pH de la salive, (Tableau I), conditionne l'ionisation des principes actifs éventuellement dissous à son contact, et modifie de la sorte la solubilité des molécules dans la salive (1).

Tableau I / Temps de transit et pH dans le tractus digestif (D'après (1))

	pH moyens	Temps de séjour moyens
Bouche Oesophage	6.7 à 7	2 à 10 secondes selon la consistance
Estomac	1 à 2 à jeun ≈ 3 pendant les repas	<ul style="list-style-type: none"> • Petit volume de liquide à jeun : 10 mn à 1 h • Repas : 1 à 8h • Premiers passages en quelques minutes
Duodénum	4 à 6	5 à 15 minutes
Jéjunum	6 à 7	2 à 3h30
Iléon	7 à 8	3 à 6h (stagnation assez longue avant le passage dans le caecum)
Colon	7 à 8	<ul style="list-style-type: none"> • Caecum et colon ascendant : 1h • Colon transverse : 3 à 4h • Colon descendant : 3h • Le colon pelvien est atteint en 18h environ

II. L'œsophage :

L'œsophage, qui relie l'arrière de la cavité buccale à l'estomac, est limité vers le haut par le sphincter œsophagien qui s'ouvre 0.5 à 1 seconde lors de la déglutition et par le cardia au niveau de l'estomac. Il mesure 25 cm pour un diamètre de 3 cm environ (1).

Un ingestat solide met environ 10 secondes pour passer du sphincter œsophagien au cardia (une gorgée d'eau ne mettra que 1 à 2 secondes) (1). Ces temps de passage très courts ne permettent pratiquement aucune absorption, sauf s'il s'agit d'une faible quantité de sécrétion salivaire concentrée en principe actif lors d'une administration perlinguale prolongée (1).

III. L'estomac :

L'œsophage s'ouvre par le cardia sur l'estomac où tout ce qui a été absorbé par voie orale va séjourner plus ou moins longtemps.

L'estomac est une vaste poche de 25 cm de long environ sur 10 cm à vide, d'un volume de 1 à 1.5 litre chez l'adulte normal (1). Il se termine par le pylore dont l'ouverture commande le passage du contenu stomacal dans le duodénum qui y fait suite. La partie supérieure est appelée « fundus ». Une certaine quantité d'air demeure dans l'estomac dans la région du cardia, formant la « poche à air » (Figure 4).

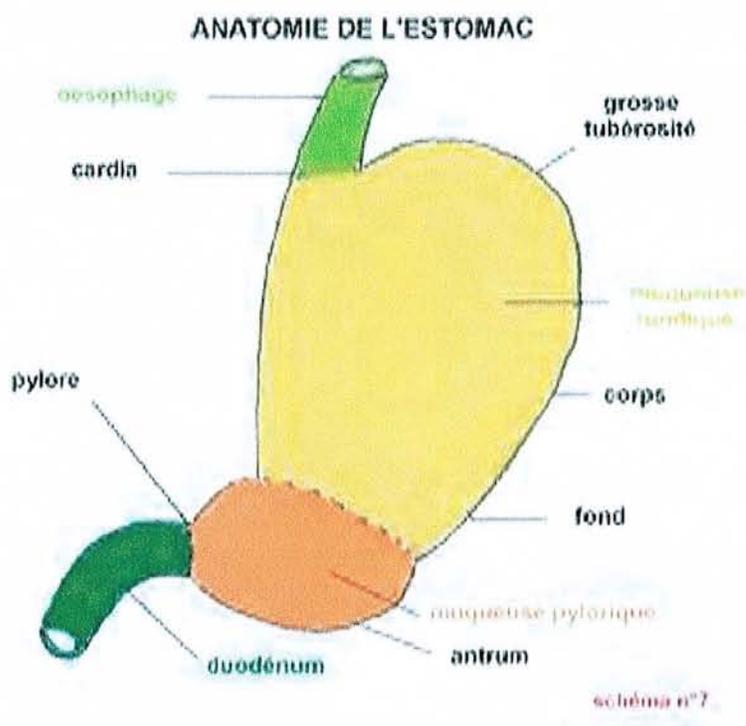


Figure 4 / Anatomie de l'estomac

L'estomac est doué d'une activité tonique, si bien que, lorsqu'il est vide, ses parois sont accolées, laissant subsister la poche à air dans la partie supérieure. Lorsqu'il se remplit, le tonus diminue et l'estomac augmentant de volume, prend la forme d'un J (1).

A. Eléments favorables à l'absorption des principes actifs :

L'absorption médicamenteuse, au niveau de l'estomac, dépend de l'état de réplétion ou de vacuité de la poche gastrique.

Lorsque l'appareil digestif est au repos, le sphincter pylorique est entrouvert et la substance prise par voie orale peut franchir aisément ce détroit pour subir la résorption au niveau intestinal (1).

Si le principe actif reste dans la cavité gastrique en état de vacuité, sa résorption peut être rapide à condition que ses caractéristiques lui permettent de franchir la muqueuse par filtration ou diffusion passive. Ainsi, l'eau et les molécules de faible taille peuvent aisément passer dans la circulation ; pour les autres substances, l'absorption sera d'autant plus grande que leur degré d'ionisation sera faible et leur forme non ionisée plus liposoluble. Aussi, dans les conditions particulières de pH gastrique, les électrolytes faiblement acides passent rapidement dans le milieu sanguin, cependant que les alcaloïdes ne sont pratiquement pas absorbés (1).

Lorsque l'estomac est en réplétion lors de la digestion, la durée prolongée du séjour dans l'estomac ne parvient pas à compenser le faible gradient de diffusion dû à la dilution de la substance dans le contenu gastrique, et le peu de contact avec la surface d'absorption qui lui est offert (1).

B. Éléments limitant l'absorption des principes actifs :

La vascularisation veineuse réduite de l'estomac, qui se jette dans la veine cave inférieure (4), n'offre qu'une surface d'absorption limitée (1). Aussi, en regard de l'absorption intestinale, l'absorption gastrique, quoique réelle, ne présente qu'une importance restreinte (1).

Par ailleurs, la veine gastrique se jetant dans la veine cave inférieure, les principes actifs absorbés au niveau de l'estomac passeront par le foie dès leur absorption et y seront donc éventuellement métabolisés et conséquemment, souvent, inactivés (effet de premier passage hépatique) avant leur distribution dans le corps (1).

Les autres facteurs limitant l'absorption des principes actifs à ce niveau du tube digestif sont dus aux nombreuses sécrétions gastriques.

Ainsi, de nombreuses enzymes protéolytiques sont sécrétées par l'estomac. Il s'agit de la pepsine, qui est sécrétée par les cellules principales de la muqueuse gastrique (Figure 5) à l'état de pro-enzyme inactif, le « pepsinogène », avant de se transformer lentement en pepsine active lorsque le pH est inférieur à 6 et de la cathepsine dont le pH optimum est plus haut que

celui de la pepsine (3.5) (1). Ces enzymes limitent très significativement la biodisponibilité des principes actifs peptidiques ou protéiques tels que l'ocytocine, l'insuline, les sérums... D'autre part, l'estomac, à travers les cellules bordantes de sa muqueuse, sécrète de l'acide chlorhydrique qui va conditionner la dissolution et l'ionisation de certains principes actifs, et donc être un facteur contrôlant leur éventuelle absorption. Cette acidité pourra également provoquer la précipitation de certains principes actifs acides faibles et d'autre part favoriser l'hydrolyse dénaturante de certains produits. Ces deux éventualités sont évidemment néfastes à la biodisponibilité (1).

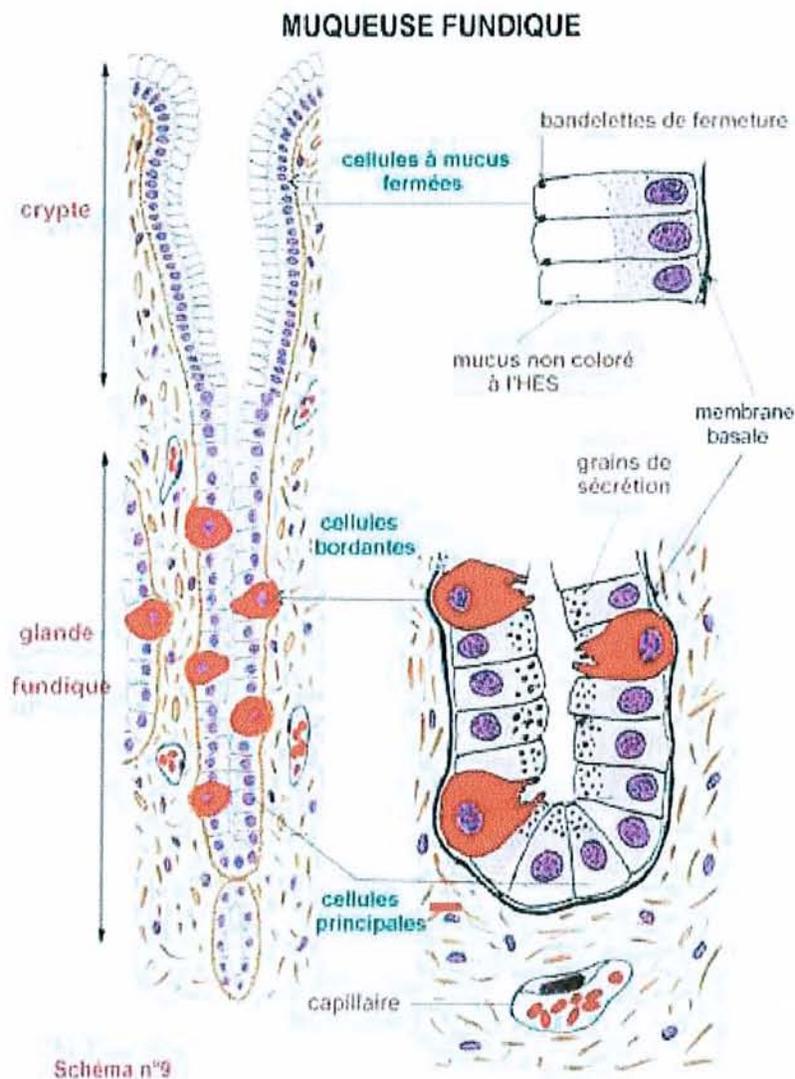


Figure 5 / La muqueuse fundique

Enfin, le mucus sécrété par les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique est capable de complexer un certain nombre de principes actifs (1).

IV. L'intestin grêle :

L'intestin grêle qui fait suite à l'estomac, est composé de trois parties : le duodénum qui est fixe, le jéjunum et l'iléon qui sont mobiles (Figure 2). Son diamètre est variable selon les niveaux (2 à 3 cm), et sa longueur totale varie de 5 à 9 mètres selon les auteurs (1).

Le duodénum, relativement court est composé de plusieurs parties coudées. La première, juxtapylorique, très dilatée, constitue le « bulbe duodéal ». Dans la deuxième partie débouchent au niveau d'un élargissement appelé « ampoule de Vater », le canal de Wirsung venant du pancréas dont il amène les sécrétions, et le canal cholédoque provenant de la vésicule biliaire et du foie dont il déverse la bile dans le tube digestif. Un peu au-dessus de l'ampoule de Vater, un deuxième canal amène les sécrétions du pancréas : le canal accessoire de Santorini (1) (Figure 6).

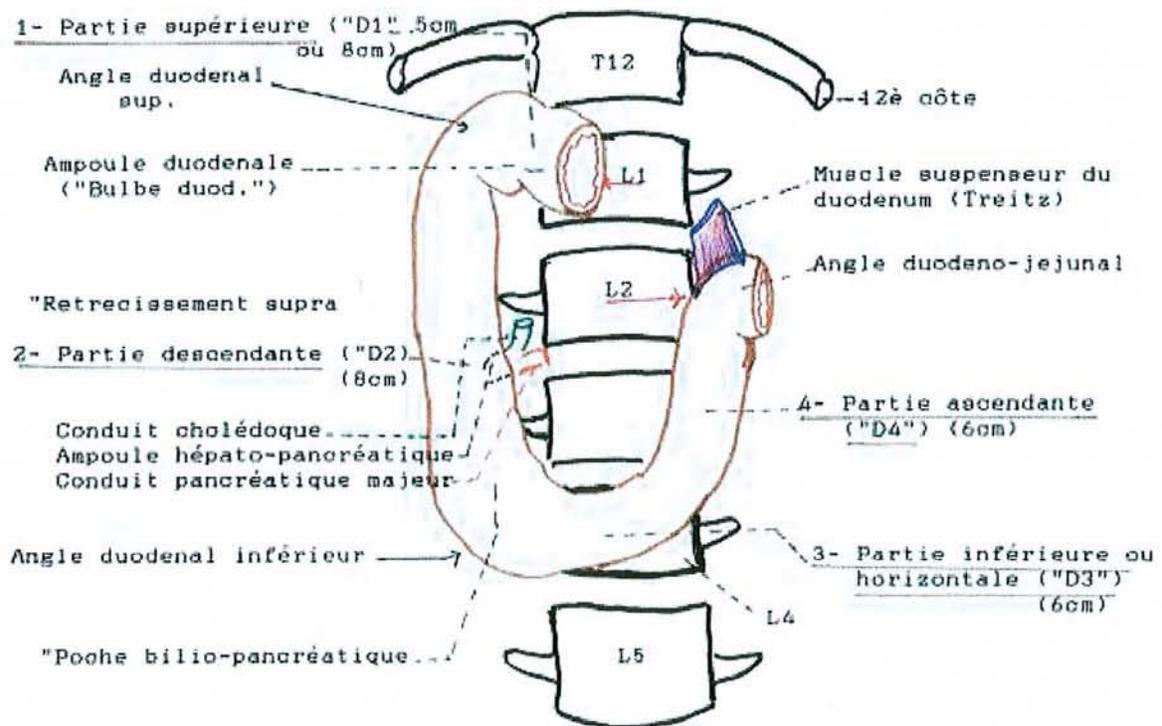


Figure 6 / Anatomie de l'intestin

Le jéjunum et l'iléon mesurent environ 6 mètres de long. Ils sont repliés en 14 à 16 « anses ». Aplatis lorsqu'ils ne contiennent aucune matière, ils sont cylindriques lors du passage du bol alimentaire (1).

A. Eléments favorables à l'absorption des principes actifs :

C'est au niveau de l'intestin grêle que les caractéristiques anatomiques et physiologiques les plus favorables à l'absorption des médicaments se trouvent réunies (1).

L'importance de la surface d'absorption y est considérable du fait des nombreux replis de la muqueuse intestinale que sont les valvules conniventes (ou replis de Kerkring), (Figure 7) particulièrement développées dans le duodénum et le jéjunum (1).

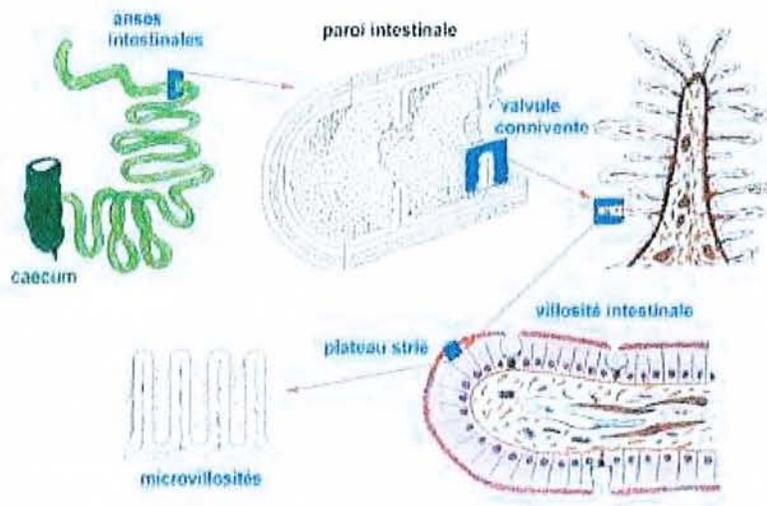


Figure 7 / Replis de la muqueuse intestinale

Celles-ci portent elles-mêmes des villosités recouvertes d'un épithélium « à bordure en brosse », constitué de cellules à fonction absorbante, les entérocytes (1).

L'existence d'un réseau capillaire sanguin et lymphatique dans chacune des villosités permet une absorption d'une intensité remarquable (1).

Par ailleurs, la motilité intestinale, les mouvements des villosités ainsi que la longue durée de séjour dans ces segments du tractus digestif sont autant d'éléments favorables au passage vers le milieu sanguin (1).

D'autre part, les conditions de pH, en raison de leur variabilité entre les segments intestinaux et la proximité de la paroi, sont à même de permettre le passage d'une grande variété de molécules, même si apparemment ces conditions sont moins favorables aux molécules acides que ne l'est le pH gastrique (1).

Enfin, la bile déversée dans le tube digestif contient des sels biliaires qui de par leur caractère amphiphile abaissent la tension superficielle du milieu où ils se trouvent et favorisent la mise en émulsion fine de principes actifs lipophiles (1).

B. Eléments limitant l'absorption des principes actifs :

La sécrétion exocrine du pancréas, déversée dans la deuxième partie du duodénum lors de l'introduction d'aliments dans la bouche et au contact du chyme acide provenant de l'estomac, contient des enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidase) sécrétées sous forme inactive de proenzymes et activées par raccourcissement de leur chaîne polypeptidique par certaines substances se trouvant dans le duodénum. Ces enzymes, tout comme les enzymes protéolytiques sécrétées au niveau gastrique, ont une incidence néfaste sur la biodisponibilité des principes actifs peptidiques ou protéiques (1).

Par ailleurs, les sels biliaires présents dans la bile sont capables de se complexer avec certaines principes actifs et diminuer ainsi leur absorption de façon importante (1).

Enfin, tout le sang veineux provenant de l'intestin étant collecté par la veine porte comme l'était celui en provenance de l'estomac (4), les principes actifs absorbés par voie orale passeront dans leur totalité par le foie après leur absorption et seront susceptibles d'y être transformé lors de ce « premier passage » (1).

V. Le colon :

L'iléon est séparé du gros intestin par la valvule iléo-caecale, ou valvule de BAUHIN, sorte de repli musculaire faisant saillie dans la lumière colique et ne permettant pas, normalement, de reflux du colon vers l'iléon.

Le gros intestin a une position « périphérique en cadre ». Il mesure 1.4 à 1.8 mètres de long et son diamètre va décroissant. On y distingue : (1)

- le colon ascendant précédé par le caecum, segment dilaté, avec son diverticule : l'appendice. Le colon ascendant est court (15 cm) et d'assez gros diamètre (6 cm). Il est fixe.

- le colon transverse : il est « flottant » et mesure environ 50 cm de long, son diamètre étant de 4 à 5 cm. Remontant de l'angle hépatique vers l'angle splénique, il épouse la grande courbure de l'estomac.
- le colon descendant est fixe et court (12 cm). Son diamètre est faible (3 cm)
- le colon iliaque, puis le colon pelvien ou sigmoïde, plus dilatés, y font suite

Le colon se termine par le rectum, consacré à l'absorption rectale. Il a un aspect bosselé, irrégulier et est parcouru par des bandelettes musculaires longitudinales (1).

Les principes actifs absorbés par voie orale sont en général absorbés dans les parties du tube digestif antérieures au colon (1).

Par ailleurs, le retour veineux, réalisé par l'intermédiaire de la veine mésentérique supérieure pour le caecum et le colon droit et de la veine mésentérique inférieure pour le colon descendant et le colon sigmoïde, se déverse dans la veine cave inférieure (1) (Figure 8). Aussi, si l'on peut encore envisager une absorption effective pour des médicaments administrés par voie orale à ce niveau du tube digestif, elle se fera ici aussi avec un passage immédiat par le foie avec les conséquences que nous avons développées précédemment (1).

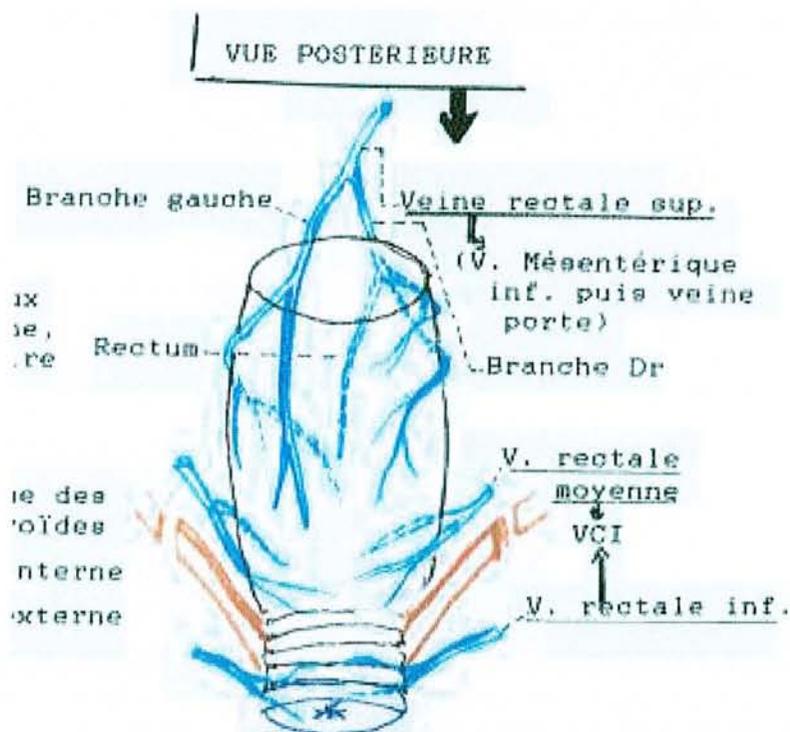


Figure 8 / Vascularisation du colon (Vue postérieure)

2^{ème} partie :

Formulations
permettant
d'accroître la
bio-disponibilité

I. Les cyclodextrines :

A. Définition :

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques formées d'unités de α -D-glucopyranose reliées par des liaisons (α -1,4) et formant une cavité centrale relativement hydrophobe dont la surface externe est hydrophile. En raison de l'absence de rotation libre autour des liaisons reliant les unités de α -D-glucopyranose, les cyclodextrines ne sont pas parfaitement cylindriques mais ont une forme plutôt torique ou conique (5) (Figure 9).

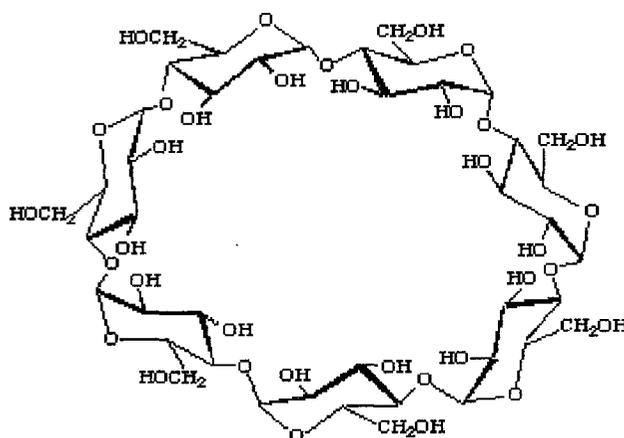


Figure 9 / Structure de la β -cyclodextrine constituée de 7 unités de α -D-glucopyranose

Les cyclodextrines les plus courantes sont les α -cyclodextrine, β -cyclodextrine et γ -cyclodextrine qui contiennent respectivement six, sept et huit unités de α -D-glucopyranose (5).

Alors que l'on pense que, en raison de facteurs stériques, les cyclodextrines contenant moins d'unités de α -D-glucopyranose ne peuvent exister, des cyclodextrines de neuf, dix, onze, douze ou treize unités de α -D-glucopyranose ont été décrites (δ -, ϵ -, ζ -, η - et θ -cyclodextrine respectivement).

Les δ -cyclodextrines ont été particulièrement étudiées dans le cadre de l'administration de médicaments peu solubles dans l'eau (5). Quelques propriétés chimiques et physiques des quatre cyclodextrines les plus souvent décrites sont résumées dans le Tableau II.

Tableau II / Quelques caractéristiques des α -, β -, γ - et δ -cyclodextrines (5)

	α	β	γ	δ
Nombre d'unités de α-D-glucopyranose	6	7	8	9
Poids moléculaire	972	1135	1297	1459
Diamètre de la cavité centrale (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3	10.3-11.2
Solubilité dans l'eau à 25°C (g/100 ml)	14.5	1.85	23.2	8.19

B. Mode d'action des cyclodextrines :

La cavité centrale des cyclodextrines est délimitée par le squelette carboné et les molécules d'oxygène des unités de glucose, d'où son caractère lipophile. Elles peuvent donc accueillir des molécules lipophiles en formant des complexes d'inclusion par liaison non covalente (5). Chaque anneau n'accueille en général qu'une molécule lipophile ; ainsi, en fonction de la taille de celle-ci, on peut accommoder la taille de la cyclodextrine appropriée (α , β , ou γ) (6). Les β -cyclodextrines sont le plus souvent les mieux adaptées à une majorité de principes actifs (7).

Cette propriété peut alors être mise à profit pour solubiliser les principes actifs peu solubles dans l'eau (6). En effet, en raison de la présence de nombreux groupes hydroxyles, la face externe des cyclodextrines est hydrophile, ce qui permet la solubilisation du complexe en milieu aqueux en protégeant la molécule lipophile incorporée des forces polaires (6).

Cependant, les cyclodextrines naturelles, et en particulier la β -cyclodextrine, présentent une solubilité dans l'eau limitée (5). Aussi, par alkylation ou hydroxy-alkylation d'un ou plusieurs groupements hydroxyles des molécules de glucose, on obtient des cyclodextrines synthétiques dont la solubilité dans l'eau est améliorée (5). L'une des principales raisons de cette augmentation de la solubilité est la transformation de la cyclodextrine cristalline en une forme amorphe plus aisément soluble (5). Une liste des principales cyclodextrines synthétiques disponibles sur le marché est présentée dans le Tableau III.

Tableau III / Liste de quelques cyclodextrines synthétiques (5)

Cyclodextrines modifiées		
α	β	γ
<u>Alkylated :</u>		
Methyl	Methyl	Methyl
	Ethyl	
Butyl	Butyl	Butyl
		Pentyl
	Hydroxyethyl	Hydroxyethyl
2-Hydroxypropyl	2-Hydroxypropyl	2-Hydroxypropyl
	2-Hydroxybutyl	
<u>Esterified :</u>		
Acetyl	Acetyl	Acetyl
	Propionyl	
	Butyryl	
Succinyl	Succinyl	Succinyl
	Benzoyl	
	Palmityl	
	Toluenesulfonyl	
<u>Esterified and Alkylated :</u>		
	Acetyl methyl	
	Acetyl butyl	
<u>Branched :</u>		
Glucosyl	Glucosyl	Glucosyl
Maltosyl	Maltosyl	Maltosyl
<u>Ionic :</u>		
Carboxymethyl ether	Carboxymethyl ether	Carboxymethyl ether
	Carboxymethyl ethyl	
<u>Ionic :</u>		
Phosphate ester	Phosphate ester	Phosphate ester
	3-Trimethylammonium-2-hydroxypropyl ether	
	Sulfobutyl ether	
<u>Polymerized :</u>		
Simple polymers	Simple polymers	Simple polymers
Carboxymethyl	Carboxymethyl	Carboxymethyl

Lorsque le complexe est administré par voie orale et qu'il atteint la lumière intestinale, le fait que le principe actif ne soit pas lié à la cyclodextrine de façon covalente permet une libération aisée grâce au caractère lipidique des cellules intestinales qui ont une affinité pour le principe actif plus importante que la cyclodextrine (6). Par ailleurs, la présence d'un agent de compétition (qui peut être un excipient ou une substance endogène) facilite la dissociation du complexe (Figure 10) et donc l'absorption du principe actif (8).

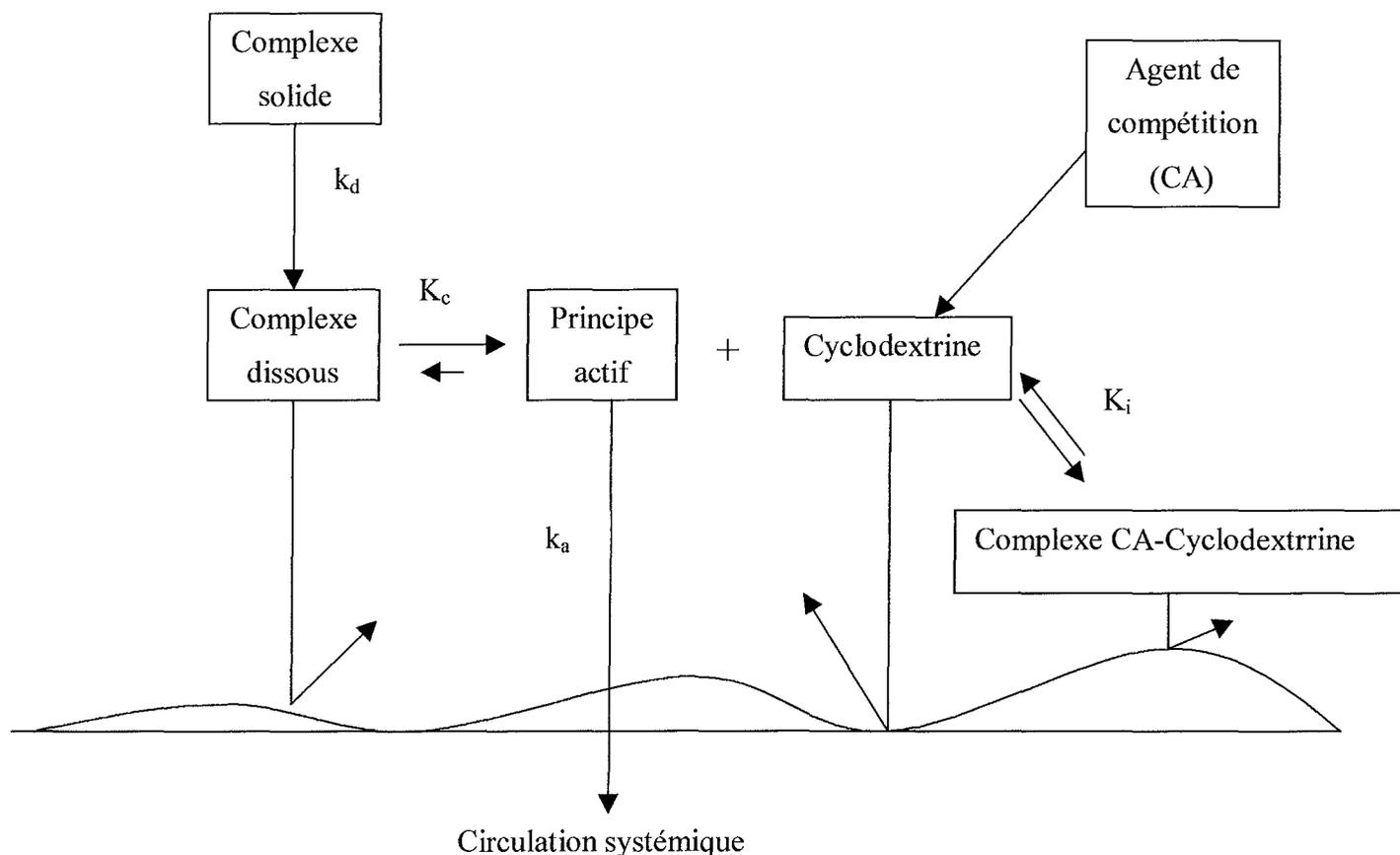


Figure 10 / Mode d'action des cyclodextrines au niveau du tractus gastro-intestinal (D'après (8))

(k_d) : constante de dissolution du complexe (K_c) : constante de stabilité du complexe principe actif-cyclodextrine
 (K_i) : constante de stabilité du complexe agent de compétition-cyclodextrine (k_a) : constante d'absorption du principe actif

La cyclodextrine, par contre, n'est que très faiblement absorbée en tant que telle (6). Les anneaux sont tout d'abord cassés par des amylases présentes dans la flore intestinale, telles que la cyclodextrine transglycolase, qui permettent la libération des unités de glucose composant la cyclodextrine, molécules de glucose qui seront absorbées et métabolisées au niveau hépatique (5).

Les cyclodextrines peuvent également agir en modifiant les propriétés des principes actifs à l'état solide (taille des particules, transition polymorphique et transition état cristallin-état amorphe ou vitreux). Ainsi, par exemple, la nifédipine se dissout plus rapidement à l'état vitreux qui peut être obtenu par refroidissement d'un mélange 1 :1 du principe actif avec la HP- β -cyclodextrine (8).

C. Formulation des cyclodextrines :

Il s'agit en premier lieu de sélectionner la cyclodextrine qui s'adapte le mieux au principe actif. Il faut alors tenir compte de plusieurs paramètres :

- la taille de la molécule de cyclodextrine doit être adaptée à celle du principe actif
- l'augmentation de la solubilité du principe actif dans l'eau par la formation de complexe doit être significative. Ainsi, l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -cyclodextrine, PM=1289), obtenue par substitution des groupements hydroxyle des molécules de glucose par des groupements hydroxypropyle, est 30 fois plus soluble dans l'eau que la β -cyclodextrine et est moins sensible aux amylases intestinales (moins de 3% de la HP- β -cyclodextrine est absorbée au niveau gastrique) (9)
- la stabilité du complexe formé doit être suffisante. Ainsi, la DiMéthyl- β -cyclodextrine (DM- β -cyclodextrine) permet la formation de complexes qui présentent la meilleure stabilité en milieux aqueux de part le caractère hydrophobe le plus important de sa cavité par comparaison avec les autres cyclodextrines (10).

Le choix de la cyclodextrine étant fait, l'incorporation du principe actif est en général obtenue par addition d'un excès de la molécule lipophile à une solution aqueuse de cyclodextrine (5). La suspension est alors agitée pendant une durée pouvant aller jusqu'à une semaine à la température désirée.

La séparation des complexes formés est alors envisageable selon deux méthodes, la filtration ou la centrifugation, alors que la préparation de formulations solides du complexe principe actif-cyclodextrine est réalisable par évaporation ou lyophilisation (sublimation) (5).

Il est parfois possible de raccourcir le processus d'incorporation en formant une solution supersaturée par sonication suivie d'une précipitation à la température désirée (5).

Afin d'optimiser l'incorporation du principe actif dans la cyclodextrine, il est nécessaire de réaliser :

- l'optimisation de la quantité de cyclodextrines ajoutée au principe actif: elles ne doivent en général pas être en excès dans la solution par rapport à la quantité de principe actif pour permettre la présence d'une plus grande proportion de molécules lipophiles libres, donc absorbables, dans le liquide gastro-intestinal (8)
- l'obtention d'une dissolution optimale du complexe (k_{dmax}) (Figure 10) (8)
- l'optimisation de la libération du principe actif en s'assurant que $K_i > K_c$ (Figure 10) (8)
- l'obtention d'une constante de stabilité K_i importante car les molécules de cyclodextrines libres (ne formant pas de complexes) sont susceptibles d'arracher des composants lipophiles de la membrane et perturber ainsi l'absorption du principe actif (8)

Il s'agira, enfin, lors du choix des excipients, de s'assurer qu'ils ne perturbent pas la complexation du principe actif et de la cyclodextrine. Il a été en effet prouvé que l'éthanol et le propylène glycol réduisent la complexation de la testostérone et de l'ibuprofène en milieu aqueux (5).

D. Données de biodisponibilité :

L'utilisation des cyclodextrines pour l'augmentation de la biodisponibilité des principes actifs peu solubles dans l'eau par voie orale a été largement étudiée ces dernières années.

Nous pouvons citer, parmi les études publiées, celles concernant les molécules suivantes :

- Tacrolimus : il s'agit d'une lactone macrolide hydrophobe, commercialisée sous la forme d'une dispersion solide (PROGRAF®) qui présente un effet immunosuppresseur.

L'étude de Uekama et al. (10) a fait apparaître que la solubilité du tacrolimus et son taux de dissolution étaient plus importants lors de l'utilisation chez le rat de cyclodextrines, et en particulier de DM- β -cyclodextrine, que pour le PROGRAF® : augmentation de C_{max} d'un facteur de 3 et de celle de l'aire sous la courbe d'un facteur de 1.2, réduction de t_{max} de 1.3h à 0.3h. (Figure 11). Par ailleurs, la variabilité du taux sanguin en principe actif a été maîtrisée par la cyclodextrine grâce à la libération contrôlée du principe actif à partir de la cavité de la molécule. L'absence de pics sanguins par cette méthode permettrait de diminuer les effets indésirables du tacrolimus (10).

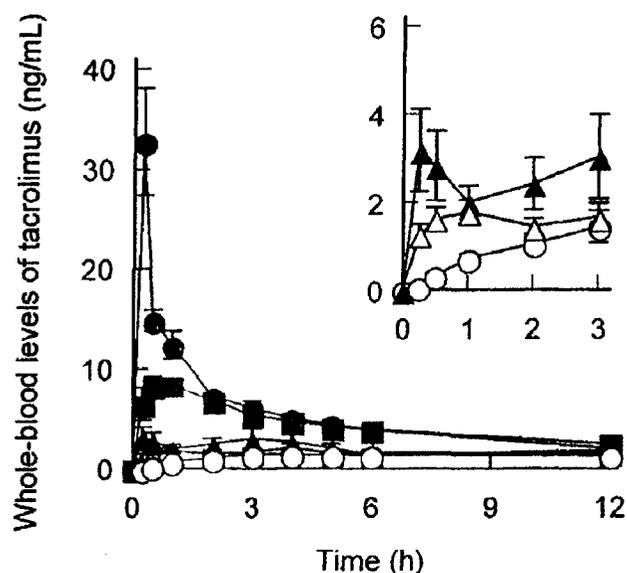


Figure 11 / Taux sanguins de Tacrolimus après administration par voie orale de cinq voies formes galéniques chez le rat (10)

○ Principe actif pur ● Complexe Tacrolimus-DM-β-cyclodextrine △ Complexe Tacrolimus-HP-β-cyclodextrine
▲ Complexe Tacrolimus-SBE4-β-cyclodextrine ■ PROGRAF®

- Itraconazole: il s'agit d'un antifongique triazolé (SPORANOX®) très peu soluble dans l'eau (10^{-4} g dans 100 ml d'eau et $4 \cdot 10^{-4}$ g dans 100 ml de HCl 0.1 N), ce qui rend son absorption intestinale imprévisible chez les sujets hypochlorhydriques ou présentant une entéropathie, d'où la difficulté de stabiliser le taux sanguin en principe actif.

L'étude de Stevens (6), qui propose l'utilisation d'un complexe (β-cyclodextrine)-itraconazole, permet d'augmenter l'aire sous la courbe de 100 fois chez la souris et de 30% chez l'homme sain après le repas par rapport à la forme galénique existante (gélules).

Par ailleurs, Willems et al. (11) ont administré le complexe (β-cyclodextrine)-itraconazole à l'homme sain et ont ainsi mis en évidence une augmentation de la biodisponibilité du principe actif de 37% par rapport à la forme orale existante (capsules).

- 1,2-Dithiol-3-Thiones : il s'agit d'hétérocycles sulfurés qui présentent des propriétés de prévention contre les cancers. Elles sont très faiblement solubles dans l'eau (10^{-3} mg/ml) et ont donc une absorption orale faible et variable.

Le Corre et al. (12) a complexé le 5-phényl-1,2-dithiole-3-thione avec la sulfobutyl-éther-7-β-cyclodextrine. L'étude de biodisponibilité chez le lapin a permis d'atteindre une biodisponibilité de 41% alors que la biodisponibilité du principe actif sous forme micronisée est proche de 0% (le principe actif n'est toujours pas détectable dans le sang huit heures après l'administration).

- Griséofulvine : l'étude chez le lapin de la complexation de la griséofulvine avec la β -cyclodextrine a permis de mettre en évidence une diminution de t_{max} de 4h, pour le principe actif pur, à 1h25 (13). L'étude chez l'homme permet de réduire cette valeur à 1h (13).

- Artémisinine : l'étude chez l'homme sain de complexes artémisinine-(β -cyclodextrine) et complexes artémisinine-(γ -cyclodextrine) a permis de mettre en évidence l'avantage de ces formulations par rapport à la forme existante (gélule) (14). Ainsi, l'utilisation de β -cyclodextrine permet d'augmenter l'AUC de 1.7 fois et la C_{max} de 2.4 fois et de réduire la t_{max} de 2h à 1.6h. L'utilisation de γ -cyclodextrine, quant elle, permet de multiplier l'AUC de 1.5 fois, la C_{max} de 1.7 fois et réduit la t_{max} à 1.4h. (Figure 12)

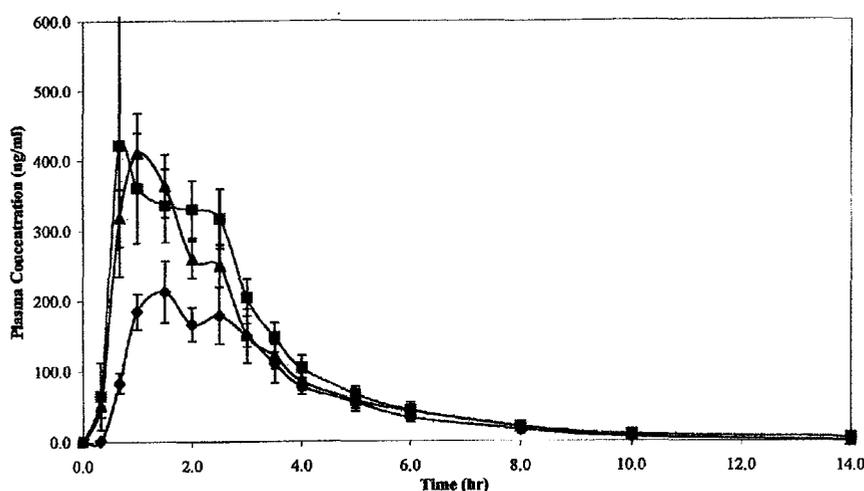


Figure 12 / Concentrations plasmatiques d'Artémisine après administration par voie orale de trois formes galéniques à l'homme sain (14)

◆ Gélule d'Artémisine ■ Complexe Artémisine- β -cyclodextrine ▲ Complexe Artémisine- γ -cyclodextrine

- Cinnarizine : l'utilisation de β -cyclodextrine a permis d'augmenter, chez le chien, l'AUC de 1.9 fois par rapport à l'utilisation du principe actif pur (15). La même étude a mis en évidence l'importance de l'utilisation d'un agent compétiteur, en l'occurrence la DL-phénylalanine, qui permet d'augmenter l'AUC de 1.9 fois par rapport à la forme libre.

Le Tableau IV résume les résultats de quelques études, publiées à ce jour, concernant la biodisponibilité de principes actifs, complexés à des cyclodextrines, administrés par voie orale.

Tableau IV / Résumé de quelques études de biodisponibilité de principes actifs peu solubles dans l'eau complexés à des cyclodextrines et administrés par voie orale

Principe actif	Cyclodextrine(s) utilisée(s)	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
5-phényl-1,2-dithiole-3-thione	Sulfobutyl-éther-7- β -cyclodextrine	Principe actif sous forme micronisée (Biodisponibilité absolue : \approx 0%)	Lapin	Biodisponibilité absolue : 41%	(12)
Acide 4-biphénylacétique	Diméthyl- β -cyclodextrine	Principe actif pur (t_{max} 60mn)	Rat	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : \times 3 • C_{max} : \times 3 • t_{max} : 15 mn 	(16)
Anti-fongiques azolés (Itraconazole, Saperconazole, Fluconazole, Ketoconazole, Miconazole)	Hydroxypropyl- β -cyclodextrine	Principe actif vectorisé avec du Polyéthylène Glycol	Rat	<ul style="list-style-type: none"> • C_{max} : \times 24 (Itraconazole) • C_{max} : \times 19 (Saperconazole) • C_{max} : pas de différence significative (Fluconazole) • C_{max} : \times 2 (Ketoconazole) • C_{max} : \times 4 (Miconazole) 	(17)

Principe actif	Cyclodextrine(s) utilisée(s)	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
Artémisinine	<ul style="list-style-type: none"> • β-cyclodextrine • γ-cyclodextrine 	Gélule de principe actif (t_{\max} : 2h)	Homme sain	<ul style="list-style-type: none"> • β: AUC : $\times 1.7$ C_{\max} : $\times 2.4$ t_{\max} : 1.6h • γ: AUC : $\times 1.5$ C_{\max} : $\times 1.7$ t_{\max} : 1.4h 	(14)
Carbamazépine	Hydroxypropyl- β -cyclodextrine	Comprimé de principe actif (t_{\max} : 148 mn)	Chien	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 1.7$ • C_{\max} : $\times 3.3$ • t_{\max} : 53 mn 	(18)
Cinnarizine	β -cyclodextrine	Principe actif pur	Chien	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 1.9$ (sans agent compétiteur) • AUC : $\times 2.7$ (avec agent compétiteur) 	(15)
Digoxine	γ -cyclodextrine	Principe actif pur	Chien	C_{\max} : $\times 1.9$	(19)
Dipyridamole	β -cyclodextrine	Principe actif pur (t_{\max} : 2h (chien) 1.5h (homme sain))	<ul style="list-style-type: none"> • Chien • Homme sain 	<ul style="list-style-type: none"> • Chien : C_{\max} : $\times 1.3$ t_{\max} : 0.75h • Homme sain C_{\max} : $\times 1.3$ t_{\max} : 1h 	(20)

Principe actif	Cyclodextrine(s) utilisée(s)	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
Glibenclamide	<ul style="list-style-type: none"> • β-cyclodextrine • Hydroxypropyl-β-cyclodextrine • Sulfobutyl-éther-7-β-cyclodextrine 	Forme cristalline (Biodisponibilité absolue : 14.7% t_{max} : 4.5h)	Chien	<ul style="list-style-type: none"> • β: C_{max} : $\times 6$ Biodisponibilité absolue : 72.4% t_{max} : 2h • SBE : C_{max} : $\times 6.8$ Biodisponibilité absolue : 80.1% t_{max} : 1.8h • HP : C_{max} : $\times 7.3$ Biodisponibilité absolue : 84.3% t_{max} : 2.5h 	(21)
Griséofulvine	β -cyclodextrine	Principe actif pur (t_{max} : 4h)	<ul style="list-style-type: none"> • Lapin • Homme 	<ul style="list-style-type: none"> • t_{max} : 2.5h (lapin) • t_{max} : 1h (homme) 	(13)
Itraconazole	β -cyclodextrine	Capsule de principe actif	<ul style="list-style-type: none"> • Souris • Homme sain 	<ul style="list-style-type: none"> • Souris AUC : $\times 100$ • Homme AUC : $\times 1.3$ Biodisponibilité absolue : augmentation de 37% 	(6), (11)
Kétoprofène	Tri-O-méthyl- β -cyclodextrine	Principe actif pur	Rat à jeun	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 3.7$ • C_{max} : $\times 2.7$ 	(22)

Principe actif	Cyclodextrine(s) utilisée(s)	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
Miconazole	2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrine	Suspension orale (<u>Biodisponibilité absolue : 18.4%</u>)	Rat	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 2.3$ • Biodisponibilité absolue : 41.9% 	(23)
Spironolactone	<ul style="list-style-type: none"> • Diméthyl-β-cyclodextrine • Sulfobutyl-éther-7-β-cyclodextrine 	Principe actif pur (<u>t_{\max} : 4.6h</u>)	Rat	<ul style="list-style-type: none"> • SBE : AUC : $\times 3$ C_{\max} : $\times 3$ t_{\max} : 2.3h • DM : AUC : $\times 3$ C_{\max} : $\times 3$ t_{\max} : 3.8h 	(24)
Tacrolimus	Diméthyl- β -cyclodextrine	Dispersion solide	Rat	Pas de résultats significatifs	(10)
L-Tyrosine	β -cyclodextrine	Principe actif pur	Rat	Pas de résultat significatif	(25)
Vitamine A acide	Hydroxypropyl- β -cyclodextrine	Forme solide (<u>t_{\max} : 2.38h</u>)	Rat	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 2.9$ • C_{\max} : $\times 2.7$ • t_{\max} : 0.91h 	(26)

Parmi les études non citées dans ce tableau, il faut notamment citer celles concernant le fenbufène (27), la silibinine (28), le furosémide (29), le piroxicam (30), la prednisolone (31), le flurbiprofène (32), l'albendazole (33), la phénindione (34), la théophylline (35), l'ampicilline (36), le gliclazide (37) et l'acide ursodéoxycholique (38).

Malgré la multitude d'études publiées, peu de spécialités commercialisées sur le marché français (Tableau V) font appel aux cyclodextrines pour augmenter la biodisponibilité des principes actifs peu solubles dans l'eau par voie orale.

Tableau V / Médicaments commercialisés sur le marché français contenant des cyclodextrines pour l'augmentation de la biodisponibilité de principes actifs peu solubles dans l'eau par voie orale

Spécialité	Principe(s) actif(s)	Forme galénique	Cyclodextrine utilisée	Remarques
TEXODIL 200 mg	Céfotiam hexetil	Comprimés pelliculés	α -cyclodextrine	-
TAKETIAM 200 mg	Céfotiam hexetil	Comprimés pelliculés	α -cyclodextrine	-
LYSOCALM	Lysozyme chlorhydrate et menthol	Comprimés à sucer	β -cyclodextrine	-
RHINATHIOL 15mg/2 ml Adultes et RHINATHIOL 5mg/2 ml Enfants Toux sèche Sans sucre	Dextrométhorphane bromhydrate	Gel oral	β -cyclodextrine	-
NICORETTE MICROTAB 2 mg	Nicotine	Comprimés sublinguaux	β -cyclodextrine	-
LYOPHYTUM	Harpagophytum	Lyophilisat oral	β -cyclodextrine	Arrêt vente le 1/12/96
LYOGINSENG	Ginseng	Lyophilisat oral	β -cyclodextrine	Arrêt vente le 1/9/97
LYOMINCIL	Fucus Vesiculosus	Lyophilisat oral	β -cyclodextrine	Arrêt vente le 1/9/97
LYOSALIX	Saule	Lyophilisat oral	β -cyclodextrine	Arrêt vente le 1/10/94

E. Limites d'utilisation des cyclodextrines :

Les cyclodextrines naturelles présentent une solubilité dans l'eau limitée et une toxicité orale non négligeable. Ainsi, une administration prolongée de HP- β -cyclodextrine chez l'animal a montré une diminution du cholestérol stérique ainsi qu'une augmentation des enzymes hépatiques accompagnée d'une hyperplasie pancréatique, certainement dues à l'effet de complexation des acides biliaires intestinaux par les cyclodextrines (6).

Il a donc été nécessaire de palier à ces problèmes en les modifiant chimiquement.

Cependant, malgré ces transformations, l'utilisation des cyclodextrines n'empêche pas l'apparition d'effets indésirables, et notamment gastriques, lors de l'administration par voie orale. Leur forte affinité pour les lipides et leur capacité à extraire les molécules lipidiques de la membrane intestinale provoquent des irritations locales mal tolérées.

Ainsi, Stevens (6) a noté que l'administration de cyclodextrines stimule les sécrétions intestinale et gastrique, et donc l'apparition de diarrhées, la complexation de sels biliaires, l'augmentation du taux de lipides dans le sang (créatine et transaminases) et la perturbation des membranes lipidiques des érythrocytes par la faible partie de cyclodextrines absorbée.

Ajoutés au coût de fabrication des cyclodextrines, ces éléments expliquent le faible nombre de spécialités mises sur le marché.

II. Les dispersions solides :

A. Définition :

Les dispersions solides sont des dispersions d'un solide dans un autre parmi lesquelles on distingue les mélanges eutectiques, qui ont été les premiers découverts par Sekiguchi dans les années 60 (2) et les solutions solides qui ont été préparées initialement par Levy et Kanig (2).

1. Les mélanges eutectiques :

Un mélange eutectique simple est un mélange solide de cristaux très fins de deux composants, A et B qui, bien que miscibles à l'état liquide, ne le sont normalement pas à l'état solide, sauf à une composition de mélange particulière : l'eutectique (E) (2) (Figure 13).

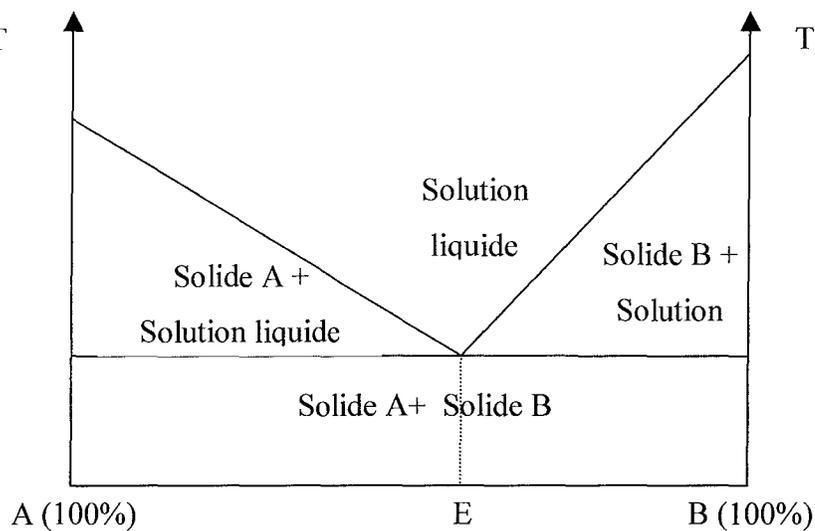


Figure 13 / Diagramme de phase d'un eutectique

2. Les solutions solides :

Comme pour les mélanges eutectiques, les solutions solides correspondent à un mélange solide de deux composants à la différence près que la taille de la phase dispersée est, dans le cas des solutions solides, réduite à son maximum, la taille moléculaire (2), grâce à des procédés de fabrication que nous développerons par la suite.

Les solutions solides peuvent être classées de deux façons :

- classification en fonction de leur miscibilité : continues et discontinues

- classification selon la manière dont le principe actif est distribué dans le vecteur : substitutionnel, interstitiel ou amorphe.

a) Classification en fonction de la miscibilité :

Dans une solution solide continue, les deux composants sont extrêmement miscibles. Ainsi, les liaisons unissant le principe actif et le vecteur sont plus importantes que les liaisons existantes entre les molécules de chaque composant.

L'utilisation de telles solutions dans l'industrie pharmaceutique n'a à ce jour pas été rapporté (2).

Dans le cas de solutions solides discontinues, la solubilité de chaque composant dans l'autre est limitée.

Goldberg et al. a cependant suggéré que pour pouvoir parler de solution solide, la solubilité mutuelle du principe actif et du vecteur doit être supérieure à 5% (39).

b) Classification en fonction de la distribution du principe actif dans le vecteur :

Les solutions solides classiques ont une structure cristalline dans laquelle se distribuent les molécules de principe actif.

Dans une dispersion solide substitutionnelle, les molécules de principe actif remplacent certaines molécules du réseau cristallin du vecteur (Figure 14).

Cette substitution n'est possible que si la taille des deux composants ne diffère pas de plus de 15% (40).

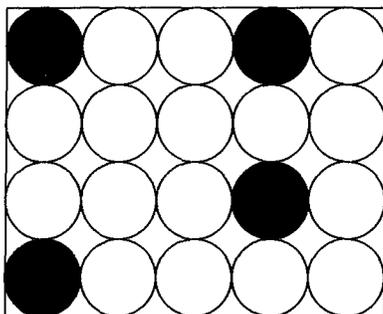


Figure 14 / Solution solide cristalline substitutionnelle

Dans les solutions solides interstitielles, les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre les molécules du réseau cristallin du solvant (Figure 15).

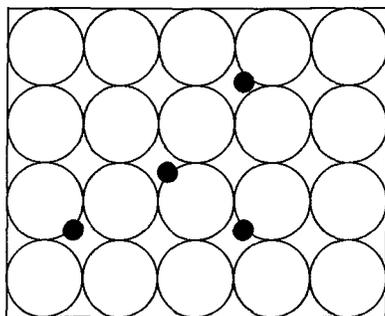


Figure 15 / Solution solide cristalline interstitielle

Pour cela, la molécule de principe actif doit avoir une taille inférieure à 0.59 fois celle de la molécule de solvant (41). De plus, son volume doit être inférieur à 20% celui de la molécule du réseau cristallin.

Dans une solution solide amorphe, enfin, les molécules de principe actif sont dispersées irrégulièrement dans le solvant qui présente une structure amorphe.

Les polymères ont particulièrement tendance à former des solutions solides amorphes.

B. Mode d'action des dispersions solides :

Les dispersions solides permettent le fractionnement des principes actifs peu solubles dans l'eau dans des vecteurs hydrophiles qui les libèrent au contact de la phase aqueuse (2).

L'augmentation de la surface solide de principe actif en contact avec le milieu liquide permet ainsi d'augmenter leur solubilité (Equation (1)).

1. Les mélanges eutectiques :

Lorsque le mélange eutectique est mis en contact avec une phase aqueuse, le vecteur se dissout rapidement en libérant de très fins cristaux de principe actif qui présente alors une surface disponible pour la dissolution plus importante que celle du principe actif administré en comprimé. Sa vitesse de dissolution, et par voie de conséquence son absorption, sont alors améliorées. Cette augmentation de la vitesse de dissolution est accentuée par le fait que les molécules sont sèches car elles n'ont pas été conservées dans un milieu aqueux (2).

Cette technologie est une alternative à la technologie de micronisation qui présente quelques difficultés notamment liées aux caractéristiques des poudres dites pulvérulentes.

2. Les solutions solides :

Les solutions solides ont permis d'aller plus loin dans l'amélioration du taux de dissolution de principes actifs lipophiles dans le milieu gastro-intestinal. En effet, dans de telles formulations, la taille des particules est réduite à son minimum : la surface disponible pour la dissolution ne peut être augmentée (42). Par ailleurs, dans les solutions solides, le principe actif n'est pas à l'état cristallin. L'énergie nécessaire à sa dissolution est alors minimum (alors que dans les mélanges eutectiques, de l'énergie est nécessaire pour briser la structure cristalline avant la dissolution) (42).

Lorsque les solutions solides sont mises en contact avec un milieu aqueux, le vecteur se solubilise et son taux de dissolution détermine celui du principe actif, qui se disperse de façon moléculaire.

On peut ainsi, en sélectionnant correctement le vecteur, augmenter considérablement le taux de dissolution du principe actif dans le milieu gastro-intestinal.

Une fois dissout, le principe actif est alors en solution sursaturée. Dans quelques cas, le vecteur peut empêcher sa précipitation dans une telle solution (43), (44). Cependant, si le principe actif précipite, il sera sous une forme polymorphe métastable dont la solubilité dans le milieu aqueux est plus importante que la molécule initiale (45), (46).

C. Formulation des dispersions solides :

1. Formulation de mélanges eutectiques :

Les mélanges eutectiques sont obtenus par fusion du mélange des deux composants à la composition de l'eutectique suivie d'un refroidissement rapide (2).

En effet, à l'eutectique, les composants A et B cristallisent simultanément lors du refroidissement en formant un mélange solide cristaux très fins miscibles alors que pour les autres compositions, l'un des composants cristallise avant l'autre (Figure 13).

L'unique complexité du procédé réside dans la détermination préalable de l'eutectique.

2. Formulation de solutions solides :

Deux méthodes principales permettent d'obtenir la dispersion moléculaire du principe actif dans le vecteur : la méthode du Hot-Melt et la méthode du solvant.

a) Méthode du Hot Melt:

Cette méthode permet la formulation de solutions solides en mélangeant tout d'abord le principe actif et le vecteur à une température supérieure à celle de l'eutectique. Le mélange est alors refroidi rapidement : la solidification du vecteur entraîne une sursaturation du principe actif (Figure 13) qui, à l'état moléculaire, est emprisonné dans la matrice du vecteur au fur et à mesure de sa solidification **(2)**.

La maîtrise du process, et essentiellement le taux de refroidissement et le degré de sursaturation obtenu lors de cette étape, est importante pour s'assurer de la dispersion moléculaire du principe actif dans le vecteur **(2)**.

La méthode du Hot Melt présente cependant certaines limites :

- les deux composants doivent être parfaitement miscibles à l'état liquide. Si ce n'est pas le cas, la dispersion du principe actif n'est pas moléculaire.
- dans le cas où l'un des composants (ou les deux) est thermosensible, la méthode n'est pas applicable. Des alternatives existent cependant telle que la fusion sous vide.
- il n'est pas possible de produire de larges quantités par cette méthode (faible contenance de l'ampoule) **(47)**

Ces limitations ont amené au développement dans les années 70 d'une nouvelle méthode de préparation : la méthode du solvant.

b) Méthode du solvant :

Tachinabi et Nakumara **(48)** ont été les premiers à dissoudre le principe actif et le vecteur dans un solvant commun avant de l'évaporer sous vide pour produire une solution solide.

Le solvant peut également être retiré par lyophilisation **(49)** ou pulvérisation **(50)**.

De telles solutions sont communément appelées des co-précipités, alors que le terme co-évaporés serait plus approprié.

De nombreux points doivent être pris en considération lors de l'application de la méthode du solvant : **(2)**

- le principe actif et le vecteur doivent être solubles dans le solvant
- il est important de s'assurer que l'ensemble du solvant est retiré avant administration

Ainsi, la méthode du solvant permet la formulation de principes actifs à des températures comprises entre 23 et 65 °C. Ceci permet la manipulation de molécules actives thermolabiles, ce qui n'était pas possible avec la méthode du Hot Melt.

Par ailleurs, de nombreux polymères ayant un point de fusion élevé peuvent être utilisés en tant que vecteurs grâce à cette méthode.

Cette méthode a donc remplacé pendant de nombreuses années celle du Hot Melt (2).

Cependant, l'utilisation de grandes quantités de solvants toxiques et de polymères cause des problèmes environnementaux. Les problèmes économiques liés au recyclage des solvants ont rendu l'utilisation de la méthode du solvant problématique.

Aussi, la tendance actuelle est le retour à la méthode initiale, d'autant plus que de nombreux artifices ont été développés pour réduire ses inconvénients telle que l'utilisation de l'extrusion (2), méthode permettant essentiellement de produire la dispersion solide à plus grande échelle (47).

3. Vecteurs disponibles :

Le choix du vecteur est important. Il doit permettre la bonne dispersion du principe actif tout en n'interférant pas avec les composants du liquide gastro-intestinal ou les aliments.

Les vecteurs utilisés pour la formulation de dispersions solides sont énumérés ci-dessous. Il est à noter qu'il est possible d'utiliser une combinaison de ces vecteurs.

a) Polyéthylène glycols (PEG) :

Les polyéthylène glycols sont des polymères d'oxyde d'éthylène dont la masse moléculaire varie entre 200 et 300000.

Leur formule générale est : $H(OCH_2CH_2)_nOH$

L'utilisation de PEG pour la formulation de dispersion solides est particulièrement intéressante car ils présentent une bonne solubilité dans l'eau combinée à une solubilité correcte dans un bon nombre de solvants organiques. Par ailleurs leur point de fusion est relativement bas (65°C en moyenne) et ils permettent de solubiliser un bon nombre de principes actifs (2).

Les PEG de masse moléculaire comprise entre 1500 et 20000 sont utilisés dans les dispersions solides (les plus utilisés ayant un poids moléculaire de 4000-6000). En effet, en dessous les PEG sont trop visqueux et au-delà, leur température de fusion augmente.

De plus, plus leur poids moléculaire est important, moins ils sont solubles dans l'eau (2).

Il est également à noter que le poids moléculaire du PEG peut influencer ou pas la vitesse de dissolution : tout dépend de la nature du principe actif (51).

Le ratio principe actif/PEG est également important : il est préférable qu'il soit le plus faible possible. En effet, s'il est trop haut, le principe actif forme des petits cristaux au lieu de se disperser de façon moléculaire (2).

Cependant, l'utilisation de PEG pose certains problèmes :

- bien que présentant une toxicité très modérée, les PEG à faible poids moléculaire sont plus toxiques que ceux à haut poids moléculaire (2)
- quelques interactions avec certains principes actifs lors de l'utilisation de la méthode du Hot Melt ont été observés (réduction de la longueur de chaîne du PEG avec le disulfiram, le furosémide, le chlorothiazide et le chlorpropamide) (2)
- la manipulation de PM à faible poids moléculaire est difficile car ils sont mous

L'un des produits existant sur le marché sous la forme d'une dispersion solide et utilisant un PEG est le Gris-PEG® (griséofulvine).

b) Polyvinylpyrrolidones (PVP) :

Il s'agit de polymères dont le poids moléculaire est compris entre 2500 et 3.000000.

Ils présentent une température de transition vitreuse haute (155°C pour le PVP K25 par exemple) et une bonne solubilité dans de nombreux solvants organiques et l'eau (2).

Les PVP utilisés ont un poids moléculaire de 2500-50000.

L'influence de cette valeur n'est pas négligeable : en effet, plus le poids moléculaire est important, moins la solubilité dans l'eau est importante et plus la viscosité est grande. Le taux de dissolution est alors retardé (2).

Le ratio principe actif/PVP est également influent. Tout comme pour les PEG, plus ce ratio est petit, plus la solubilité et le taux de dissolution sont importants (2).

Enfin, ces molécules ne présentent pas de toxicité apparente : ils sont communément utilisés en tant qu'excipients dans l'industrie pharmaceutique.

c) Polyvinylalcool (PVA), Crospovidone (PVP-CL), Polyvinylpyrrolidone-polyvinylacétate copolymères (PVP-PVA) :

Ces molécules appartiennent au groupe des polyvinylyls. Alors que le PVA et le PVP-PVA sont solubles dans l'eau, le PVP-CL gonfle en milieu aqueux. Il est cependant utilisable, comme le montre l'étude faite sur le furosémide (52).

d) Les dérivés de la cellulose :

La cellulose est un polysaccharide à haut poids moléculaire très répandu dans le règne végétal qui peut être alkylé de différentes manières : méthylation (MC), hydroxypropyl méthylation (HPMC)...

On peut citer de nombreux dérivés de la cellulose utilisés pour la formulation de dispersions solides : (2)

- HPMC : cellulose dont 16.5-30% des groupes hydroxyles sont méthylés et 4-32% sont hydroxypropylés. Leur poids moléculaire est compris entre 10000 et 1.500000. Ils sont solubles dans l'eau et les mélanges d'éthanol et de dichlorométhane ainsi que de méthanol et de dichlorométhane
- HPC : ils sont solubles dans l'eau (jusqu'à 40°C), l'éthanol, le méthanol et le chloroforme. Leur poids moléculaire est compris entre 37000 et 1.150000. Plus leur poids moléculaire est petit, et plus le ratio principe actif-HPC est faible, plus le taux de libération est grand (53).
- CMEC : ils sont solubles dans l'eau (si le pH est supérieur à 5.6), l'acétone, l'isopropanol 70%, l'éthanol 60% et le mélange 1 :1 éthanol/dichlorométhane
- HPMCP : ils ont un poids moléculaire compris entre 20000 et 2.000000. Leur solubilité dans l'eau dépend du pH et leur solubilité dans les solvants organiques est propre à chaque molécule.

e) Polyacrylates et polyméthacrylates :

Il s'agit de substances vitreuses obtenues par polymérisation d'acides acrylique ou méthacrylique avec des dérivés d'esters amides et nitriles (2).

Ils sont plus connus sous le nom d'Eudragit®.

f) Urée :

Il s'agit du métabolite ultime de la dégradation des protéines. Non toxique, elle présente une bonne solubilité aqueuse et de nombreux solvants organiques (2).

g) Sucres, Polyols et autres polymères :

Très solubles dans l'eau et non toxiques, ils sont cependant peu intéressants pour la formulation de dispersions solides. En effet, ils présentent un point de fusion haut, une solubilité faible dans les solvants organiques (2).

Leur utilisation peut cependant s'adapter à certains principes actifs.

h) Emulsifiants :

Toxiques, ils sont utilisés en compagnie d'autres vecteurs, tels que les PEG par exemple, pour améliorer leur action (2).

i) Acides organiques et autres dérivés :

Les acide citrique et succinique ont été étudiés et ont prouvé leur efficacité. Cependant, ils ne sont plus à l'heure actuelle exploités (2).

j) Autres :

Certains autres produits ont prouvé leur efficacité pour augmenter le taux de dissolution grâce aux dispersions solides.

Il s'agit essentiellement d'un produit de l'hydrolyse du collagène, le Gelita® Collagel, le pentaerythritol ou les phospholipides (2).

Kinoshita et al. (47) ont utilisé un silicate de calcium poreux, le Florite® RE, sur lequel s'adsorbe le principe actif.

D. Données de biodisponibilité :

Le mélange eutectique du sulfathiazole et de l'urée (48) ainsi que celui du chloramphénicol et de l'urée (54) ont servi d'exemples de formulation de principes actifs lipophiles. Les deux préparations ont présenté une libération et une biodisponibilité améliorées par rapport aux formulations conventionnelles.

L'utilisation de dispersions solides pour l'amélioration de la biodisponibilité de l'Halofantine a également été étudiée chez le chien à jeun (55).

Par la méthode du Hot-Melt, le principe actif a été incorporé à respectivement du PEG 6000 (1 :6), de la Vitamine E TPGS (1 :6) ou au mélange Vitamine E/ Gelucine 44/14 (1 :3 :3). L'originalité des deux dernières formulations consiste dans le fait que lorsqu'elles sont mises en contact avec le liquide gastro-intestinal, elles forment des micelles solubilisant l'Halofantine.

Les trois formulations ont permis une augmentation de la biodisponibilité absolue de 5 à 7 fois par rapport à celle du principe actif pur. Cependant, les valeurs de C_{max} , AUC et t_{max} obtenus par ces trois formulations ne diffèrent quasiment pas entre elles (Figure 16). Ceci est certainement dû au fait que le principe actif est utilisé dans chaque cas sous sa forme amorphe et que sa vitesse de dissolution est donc semblable.

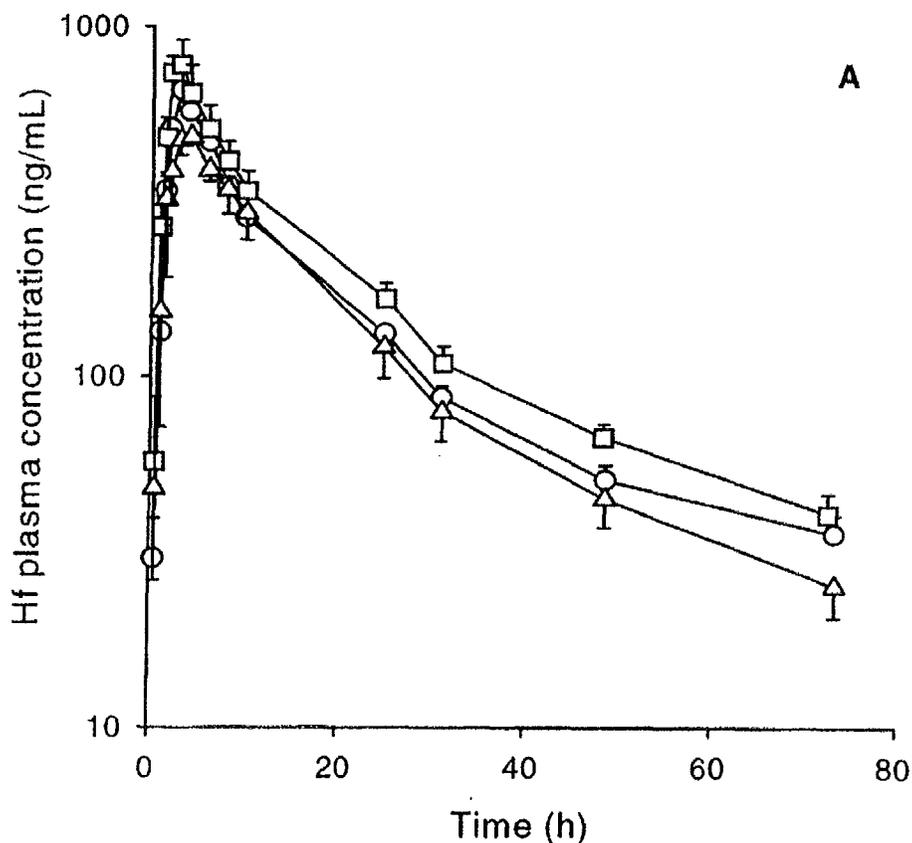


Figure 16 / Concentrations plasmatiques d'Halofantrine (Hf) après administration par voie orale de trois formes galéniques à des chiens à jeun (55)

(○) Hf : Vitamine E TPGS 1 :6 (□) Hf : Gelucine 44/14 : Vitamine E TPGS 1 :3 :3 (Δ) Hf : PEG 6000 1 :6

L'adsorption du 3-bis(4-methoxyphenyl)méthylène-2-indolinone fondu sur le Florite® RE, silicate de calcium poreux, a permis, chez le chien, les augmentations de la solubilité, l'AUC et le C_{max} de 20, 1.8-4.6 et 2.5-3.1 fois respectivement (47).

Le Tableau VI résume les résultats de quelques études, publiées à ce jour, concernant la biodisponibilité de principes actifs administrés par voie orale sous forme de dispersions solides.

Parmi les études non citées dans ce tableau, il faut notamment citer celles concernant la noréthistérone (56), l'éthinylestradiol (57), l'itraconazole (58), le piroxicam (59), la gitoxine (60), le ER-34122 (61) et l'irpiflavone (62).

E. Limites d'utilisations des dispersions solides :

L'utilisation des dispersions solides est un excellent moyen d'augmenter la solubilité et le taux de dispersion des principes actifs lipophiles, et donc leur biodisponibilité. Cette augmentation est même supérieure à celle obtenue avec les autres méthodes (55).

Par ailleurs, les vecteurs disponibles pour la formulation de telles dispersions sont couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, ce qui affranchit les formulateurs de tests de toxicité supplémentaires.

Cependant, de nombreux problèmes existent avec les dispersions solides : (2)

- difficultés lors de la transition d'échelle (atténuées avec l'avènement de la méthode d'extrusion Hot-Melt)
- instabilité physique de la dispersion lors de la fabrication et du stockage
- grande quantité de vecteur nécessaire pour formuler le dosage correct de principe actif (car le ratio principe actif/vecteur est en général faible pour optimiser l'augmentation de la solubilité et du taux de solubilisation). Cette quantité peut être tellement importante que l'administration orale peut être impossible.

Tableau VI / Résumé de quelques études de biodisponibilité de principes actifs peu solubles dans l'eau administrés par voie orale sous forme de dispersions solides

Principe actif	Excipients	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
α -pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)benzenemethanol	PEG 400 et Gelucine 44/14	Principe actif pur (A jeun : t_{max} : 1.2h Après repas : t_{max} : 1.8h)	Homme sain	<ul style="list-style-type: none"> • A jeun : AUC : $\times 2.4$ C_{max} : $\times 4$ t_{max} : 0.9h • A jeun : AUC : $\times 1.2$ C_{max} : $\times 1.5$ t_{max} : 1.4h 	(63)
3-bis(4-methoxyphenyl)méthylène-2-indolinone	Silicate de calcium (Florite® RE)	Principe actif pur	Chien	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 1.8-4.6$ • C_{max} : $\times 2.5-3.1$ 	(47)
Acide méfénamique	Albumine de l'œuf	Principe actif pur (t_{max} : 3.1h)	Chien	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : $\times 2.1$ • t_{max} : 2.6h 	(64)
Albendazole	PVK K 12 PF (PM de 3.000 Da)	Suspension de principe actif dans de la carboxyméthyl cellulose (t_{max} : 1.83h)	Souris	t_{max} : 0.25h	(65)

Principe actif	Excipients	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
Carbamazépine	PEG 6000	Principe actif pur (• Composition 80-20 : t_{max} : 5.2h • Composition 50-50 : t_{max} : 6.4h) <u>Rq</u> : Composition en w :w Carbamazépine-PEG 6000	Lapin	• Composition 80-20 AUC : $\times 3.2$ C_{max} : $\times 2.4$ t_{max} : 6.3h • Composition 50/50 AUC : $\times 3.1$ C_{max} : $\times 3.5$ t_{max} : 5.2h	(66)
Chloramphénicol	Urée	-	-	-	(54)
Clofazimine	Poly(vinyl méthyl éther anhydride maléique) copolymère	Principe actif micronisé (t_{max} : 7.67h)	Cochon	• AUC : $\times 4.5$ • C_{max} : $\times 3$ • t_{max} : 5.25h	(67)
Cyclosporine A	HCO-60® et HP- 55® (1 :2 :8)	Solution huileuse (SANDIMMUN®)	Lapin	Biodisponibilité absolue : $\times 5$ à 7	(68)

Principe actif	Excipients	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
Halofantine	PEG 6000 (1 :6), Vitamine E TPGS (1 :6) et Vitamine E/ Gelucine 44/14 (1 :3 :3)	Principe actif pur	Chien à jeun	Biodisponibilité absolue : × 5 à 7	(55)
Mebendazole	PEG 6000	Mélange simple : Principe actif-PEG 6000	Lapin	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : × 6 • C_{max} : × 3 	(69)
Phénobarbital	Phosphatidylcholine	Principe actif pur (t _{max} : 5h)	Lapin	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : × 1.2 • C_{max} : × 1.3 • t_{max} : 2h 	(70)
Phénytoïne	Phosphatidylcholine	Cristaux principes actifs (t _{max} : 15.8h)	Lapin	<ul style="list-style-type: none"> • AUC : × 1.3 • C_{max} : × 1.8 • t_{max} : 5.5h 	(71)
Sulfathiazole	Urée	-	-	-	(48)
Triamterene (5%, 10% et 20%)	D-Mannitol	Principe actif pur (Volume excrétion urinaire : 49.68%)	Rat	Mesure volume excrétion urinaire <ul style="list-style-type: none"> • 5% : 51.6% • 10% : 53.28% • 15% : 50.4% 	(72)

Principe actif	Excipients	Formulation de référence et propriété(s)	Homme ou animal étudié	Résultats	Référence
Zolpidem	PEG 4000 (1/30) et PEG 6000 (1/30)	Principe actif pur (Temps induction ataxique : 5.2 mn)	Rat	Mesure temps induction ataxique : • PEG 4000 : 15.3 mn • PEG 6000 : 12.3 mn	(73)

III. Les microémulsions :

A. Définition:

Les microémulsions sont des solutions liquides, claires et stables thermodynamiquement constituées d'une phase aqueuse, une phase huileuse et un tensioactif, qui se forment spontanément sous l'action d'une très faible agitation (74).

Contrairement aux émulsions, les microémulsions présentent une tension interfaciale très faible expliquant leur formation spontanée, la faible taille des gouttelettes de la phase dispersée et leur stabilité thermodynamique (Tableau VII) (74).

Tableau VII / Comparaison Emulsion/Microémulsion (74)

	Emulsion	Microémulsion
Taille des gouttelettes de la phase dispersée	0.2-10 μm	<0.2 μm
Apparence	Turbide à laiteux	Transparent à translucide
Formation	Apport d'énergie extérieure nécessaire	Spontanée
Stabilité	Thermodynamiquement instable	Thermodynamiquement stable

La formulation des microémulsions faisant intervenir un tensioactif, nous rappellerons tout d'abord les propriétés de ces molécules avant d'expliquer la formation de microémulsions.

1. Définition et classification des tensioactifs :

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles composées de deux parties qui présentent des affinités, selon le critère de solubilité, très différentes : une partie hydrophile (polaire) et une partie hydrophobe (apolaire) (Figure 17) (75).

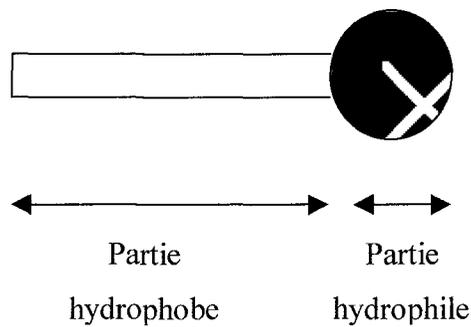


Figure 17 / Schématisation d'une molécule de tensioactif

Il existe plusieurs moyens d'établir une classification des tensioactifs.

La première tient compte des propriétés fonctionnelles de chaque molécule. On distingue ainsi : (75)

- Les détergents : ils facilitent l'élimination des salissures et souillures d'un substrat et permettent leur dispersion dans l'eau ; ils sont utilisés pour le lavage et le nettoyage.
- Les dispersants : ils augmentent la stabilité de suspensions de petites particules solides dans un liquide
- Les émulsionnants (ou émulsifiants) : ils facilitent la formation d'une émulsion, c'est-à-dire une dispersion sous forme de fines gouttelettes d'un liquide dans un autre liquide non miscible (huile dans eau par exemple) et en augmentent la stabilité
- Les mouillants : ils favorisent l'étalement d'un liquide sur une surface solide ou augmentent la vitesse de pénétration dans des corps poreux (coton, cuir, papier...)
- Les moussants ou anti-mousses : ils provoquent ou empêchent la formation de mousse.

Les tensioactifs peuvent également être classés selon leur partie hydrophobe ou leur partie lipophile (75).

La partie lipophile est souvent une chaîne hydrocarbonée linéaire saturée ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$) ou insaturée (oléate), elle peut être ramifiée, ou contenir des cycles aromatiques. Cette partie hydrophobe peut aussi contenir plusieurs chaînes alkyles (lécithines), elle peut être partiellement ou complètement fluorée ($\text{CF}_3\text{-CF}_2\text{-}$). Il peut aussi s'agir d'un polymère non polaire (polystyrène, polydiméthylsiloxane) (75).

Mais classiquement, les agents de surface sont classés suivant la nature de la partie polaire. Il y a quatre groupes distincts de groupement hydrophile : (75)

- les anioniques, de charge négative
- les cationiques, de charge positive
- les amphotères, de charge positive ou négative en fonction du pH de la solution aqueuse
- les non-ioniques

a) Les agents de surface anioniques :

Ionisé en solution aqueuse, le groupe polaire (anion organique) de la molécule porte une charge négative qui peut être apportée par des groupes fonctionnels tels que les carboxylates, sulfates, phosphates ... Le cation est de faible masse moléculaire : métal alcalin, ammonium, éthanolamines... (75)

Parmi les agents de surface anioniques, nous pouvons citer les phosphates d'alkyléther ($-R-(CH_2CH_2O)_n-O-(O)P(OM)-(OCH_2CH_2)_n-R'$), utilisés en tant qu'émulsionnants ou agents anti-moussants, ainsi que le laurylsulfate de sodium ($CH_3-(CH_2)_{10}-CH_2-OSO_3^-Na^+$) utilisé en tant que détergent, moussant ou émulsionnant.

b) Les agents de surface cationiques :

Les agents de surface cationiques sont devenus importants quand le potentiel commercial de leurs propriétés anti-bactériennes a été reconnu (1938). Ils représentent actuellement environ 8% du marché européen des tensioactifs : ce sont principalement des composés azotés aliphatiques et hétérocycliques (75).

Généralement, ces composés sont utilisés comme antiseptiques (en cosmétique), comme fongicides et germicides (applications anti-bactériennes) mais ils sont également adoucissants, mouillants et possèdent des propriétés anti-électricité statique (industrie du textile et de la détergence) (75).

Nous pouvons citer comme exemple le bromure de triméthylacétyl ammonium ($C_{16}H_{33}N^+(CH_3)_3Br^-$).

c) Les agents de surface amphotères :

Ce sont des agents de surface qui contiennent, ou ont la possibilité de contenir, à la fois un groupement chargé positivement et un groupe chargé négativement sous des conditions de pH spécifiques (75).

Leur classification a été parfois controversée de par leur électroneutralité qui les assimilait à des composés non ioniques.

Ils sont compatibles avec les autres classes de tensioactifs, sont peu irritants et sont de bons détergents et moussants (75).

Nous pouvons citer comme exemples les N-alkylbétaines ($R-(CH_3)N^+(CH_3)-CH_2-COO^-$) ou les dérivés de la glycine ($R-NH-CH_2-COO^-M^+$).

d) Les agents de surface non-ioniques :

Ils représentent le groupe de produits tensioactifs le plus important en terme de production et d'utilisation européenne.

Peu sensibles au pH et à la présence d'électrolytes, leur solubilité est assurée par un groupement polaire fonctionnel ayant une forte affinité pour l'eau (75).

Les deux tiers des agents de surface non ioniques sont obtenus par condensation d'oxyde d'éthylène sur des corps hydrophobes comportant un ou plusieurs hydrogènes actifs. La caractéristique des composés contenant des oxydes d'éthylène est qu'ils présentent une température au-dessus de laquelle leur solubilité dans l'eau diminue (température de point de trouble) (75).

Les agents de surface non ioniques sont classés suivant la nature de la liaison unissant la partie hydrophile à la partie lipophile.

Nous pouvons citer comme exemples les esters de polyglycols et d'acides gras ($R-COO-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-CH_2-CH(OH)-CH_2)_n-OH$) ou les éthers de polyoxyéthylène glycol et d'alcools gras ($R-(O-CH_2-CH_2)-OH$).

2. Mise en solution des tensioactifs :

L'eau est un liquide structuré : de nombreuses liaisons hydrogènes présentes dans la glace sont encore présentes dans l'eau liquide. Ces liaisons hydrogènes se font et se défont très vite, ce qui lui donne sa structure liquide (75).

L'ajout de la phase huileuse à la phase aqueuse empêche les liaisons hydrogènes de l'eau de se faire librement dans toutes les directions avec des molécules d'eau voisines d'où l'augmentation de l'enthalpie H du système. Par ailleurs, les molécules d'eau s'orientent autour du soluté hydrophobe ce qui entraîne une perte d'entropie S . Il en résulte une augmentation de l'enthalpie libre ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S > 0$) défavorable du point de vue thermodynamique (75).

Afin de s'opposer à cette augmentation d'enthalpie, la phase huileuse a tendance à créer des interfaces en s'agrégeant pour diminuer la surface de contact : il se produit alors une séparation de phase avec apparition d'une tension interfaciale entre les deux phases (75).

a) La tension interfaciale :

La tension interfaciale correspond au travail à fournir pour former une surface libre d'une unité d'aire dans des conditions isothermes et réversibles. (Elle est notée γ ou σ).

Cette énergie de surface peut apparaître comme le déplacement d'une force par unité de longueur (parallèle fait à une membrane élastique sur laquelle est exercée une tension) (Figure 18) (75).

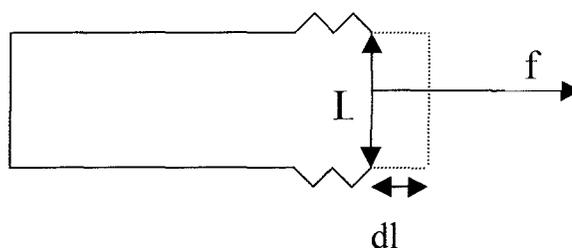


Figure 18 / Schématisation de la variation de surface d'une membrane élastique

Si la variation de surface $dS=L.dl$, alors l'augmentation de l'énergie libre du système est égale à $\gamma.dS$. Le travail fourni pour l'opération est égal à $f.dl$ et compense l'augmentation de

l'énergie libre du système. On a donc $f.dl = \gamma.L.dl$, et donc $\gamma=f/L$. γ a donc les dimensions d'une force par unité de longueur. Elle s'exprime généralement en mN/m (75).

Remarque : La valeur de la tension interfaciale est d'autant plus élevée que les molécules de chacune des phases seront différentes.

b) Action des tensioactifs :

Les deux parties polaire et apolaire des tensioactifs, incompatibles en terme de solubilité, ne peuvent se séparer car elles sont reliées par une liaison chimique covalente. Les molécules de tensioactives vont alors chercher à minimiser les interactions défavorables avec le milieu environnant : elles s'adsorbent ainsi aux interfaces eau-milieu hydrophobe (75). Elles créent alors une pression π qui va diminuer la tension interfaciale, et ainsi réduire l'énergie libre du système selon l'équation suivante : (74)

$$\gamma_i = (\gamma_{o/w})_a - \Pi \quad (2)$$

Avec γ_i : tension interfaciale avec tensioactif ($N.m^{-1}$)

$(\gamma_{o/w})_a$: tension interfaciale sans tensioactif ($N.m^{-1}$)

Π : pression créée par les tensioactifs ($Pa=N.m^{-2}$)

Cette réduction de l'énergie libre diminue alors le travail nécessaire pour générer une nouvelle aire interfaciale et facilite ainsi la préparation des microémulsions (75).

Gibbs a démontré qu'une partie des molécules de tensioactifs ne se place pas au niveau de l'interface mais reste en solution à l'état libre. Cette répartition entre la monocouche et la phase aqueuse se traduit par l'équation suivante : (75)

$$\Gamma = -\left(\frac{1}{R.T}\right) \cdot \left(\frac{d\gamma}{d\ln c}\right) \quad (3)$$

Avec Γ : concentration du tensioactif à l'interface ($mol.m^{-3}$)

R : constante des gaz parfaits ($J.mol^{-1}.K^{-1}$)

T : température absolue (K)

γ : tension interfaciale ($N.m^{-1}$)

c : concentration du tensioactif dans la solution ($mol.m^{-3}$)

c) Interactions entre les molécules tensioactives à l'interface:

Les molécules de tensioactifs qui sont à l'interface sont à des distances très courtes les unes des autres et présentent des interactions non négligeables.

Les parties hydrophobes des tensioactifs sont toutes situées du côté hydrophobe de l'interface, et les parties hydrophiles sont situées de l'autre côté de l'interface (vers l'eau).

Les interactions à considérer sont donc les interactions entre parties hydrophobes (d'énergie E_{h-h}) d'une part, et les liaisons entre parties hydrophiles polaires (d'énergie $E_{pol-pol}$) d'autre part (Figure 19) (75).

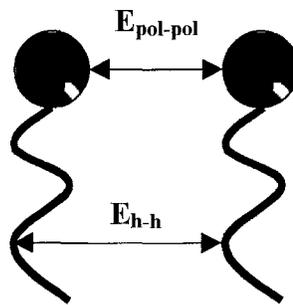


Figure 19 / Forces d'interactions entre tensioactifs (75)

Les interactions entre groupes hydrophobes E_{h-h} sont principalement des interactions de London qui sont attractives (75). La conséquence de ces interactions attractives est de provoquer le contact entre les parties hydrophobes. Ainsi, ces dernières forment un milieu d'où l'eau est exclue et de densité proche de celle d'un hydrocarbure liquide.

Les interactions entre groupes polaires $E_{pol-pol}$ sont répulsives. Ces interactions répulsives sont de plusieurs types : (75)

- quand les tensioactifs sont ioniques, les interactions électrostatiques entre charges électriques de même signe sont beaucoup plus intenses que toutes les autres qui peuvent alors être négligées
- pour les tensioactifs non ioniques ou zwitterioniques qui ne sont pas ionisés, les interactions stériques sont importantes mais il y a des interactions électrostatiques possibles (dipôle-dipôle, dipôle-dipôle induit...)

La compétition entre les interactions attractives du côté hydrophobe et les interactions répulsives du côté polaire fixe la courbure optimale de l'interface (75).

Pour des répulsions entre têtes polaires fortes, l'interface est courbée vers les parties hydrophobes (le centre de courbure se trouve du côté hydrophobe) et la courbure est forte (le rayon de courbure est petit). La courbure est de signe négatif (définition arbitraire). Si les répulsions entre têtes polaires diminuent, la courbure devient de moins en moins négative jusqu'à atteindre une valeur nulle, puis prend des valeurs positives de plus en plus grandes. Dans ce dernier cas, l'interface est alors courbée vers l'eau (le centre de courbure se situe du côté de l'eau) (Figure 20) (75).

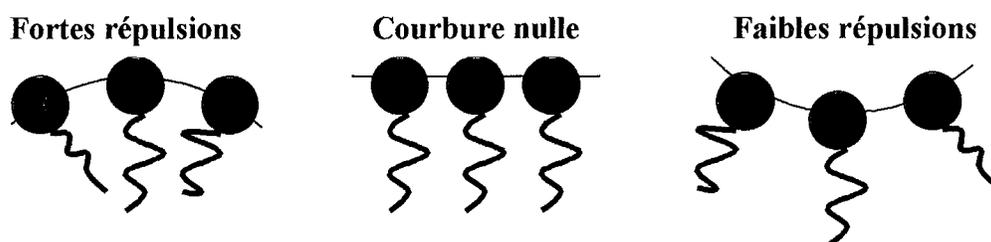


Figure 20 / Effet des interactions polaires sur la courbure interfaciale (75)

3. Théorie de la formation des microémulsions :

L'ajout d'un tensioactif à un mélange de phases aqueuse (majoritaire) et huileuse (minoritaire) permet de diminuer la tension interfaciale. Plus la quantité de tensioactifs est importante, plus la valeur de cette tension interfaciale est basse ; cette valeur tend vers une limite asymptotique.

Lorsque cette valeur est suffisamment faible, une simple agitation du système permet de disperser la phase huileuse en très fines gouttelettes, formant ainsi une microémulsion huile dans eau. La dispersion entropique obtenue est alors compensée par la très faible valeur de la tension interfaciale (75).

Cependant, l'utilisation d'un seul tensioactif n'est souvent pas suffisante. En effet, dans certains cas, même lorsque l'interface est saturée, la tension interfaciale n'est pas suffisamment abaissée pour microémulsionner.

Il s'agira alors d'ajouter un second tensioactif afin de diminuer encore plus la valeur de la tension interfaciale. Ce co-tensioactif est en général un alcool à chaîne courte, du glycol ou des dérivés polyglycérolés (75).

B. Mode d'action des microémulsions :

Après administration par voie orale d'une microémulsion, la solution se disperse au contact du milieu gastrique en de très petites gouttelettes ($<5 \mu\text{m}$) : la solubilité du principe actif, et donc son taux de dissolution, en est alors considérablement améliorée (76).

Par ailleurs, il semblerait que l'absorption du principe actif serait augmentée grâce aux changements de perméabilité de la membrane intestinale induits par le tensioactif (76).

La propriété de formation spontanée des microémulsions est particulièrement intéressante dans l'industrie car elle permet d'éviter les problèmes rencontrés lors de la transposition d'échelle avec les émulsions : ajustement des compositions, intensité et durée du mélange, temps et taux d'émulsification, température, ordre d'ajout des excipients, échanges de chaleur (77).

C. Formulation d'une microémulsion huile dans eau :

1. Choix du tensioactif et du co-tensioactif :

Il est important lors de la formulation de microémulsions pour la voie orale de s'assurer de la non-toxicité du tensioactif utilisé.

Les tensioactifs non ioniques sont ainsi préférés du fait de leur relative faible toxicité ou pouvoir irritant. (74), (77)) Certains molécules, telles que le polysorbate 80 ou le polysorbate 20 ont prouvé leur innocuité et peuvent être utilisées.

De plus, les tensioactifs non ioniques sont beaucoup moins sensibles aux changements de pH et de forces ioniques pouvant exister dans milieu gastro-intestinal (77).

Parmi les tensioactifs non ioniques les plus utilisés, les esters polyglycérolés d'acides gras ont été étudiés (78).

Le second point dont il faut tenir compte est l'aptitude du tensioactif à permettre la formation de microémulsion. Il a ainsi été démontré, par exemple, qu'il n'était pas possible d'obtenir des microémulsions huile dans eau en utilisant le MO500 (Monooléate d'hexaglycérol), le MO750 (Monooléate de décaglycérol), le SO 750 (Sesquioléate de décaglycérol) ou le ML310 (Monolaurate de tétraglycérol), dont les HLB sont compris entre 8 et 13, sans

utilisation de co-tensioactif (78). Si l'on choisit d'utiliser un alcool en tant que co-tensioactif, il a été mis en évidence que le 1-butanol permettait d'obtenir la zone d'existence de la microémulsion huile dans eau la plus large du fait de sa longueur de chaîne intermédiaire (78).

Une liste des excipients utilisables pour la formulation de microémulsions administrables par voie orale a été établie par Constantinides (74) (Tableau VIII).

De la même manière, le choix du co-tensioactif doit être approprié, les alcools à chaîne courte ou moyenne pouvant être toxiques et irritants (74).

2. Choix de la phase huileuse :

La phase huileuse sélectionnée doit permettre une bonne solubilisation du principe actif.

Selon Constantinides (74), les glycérides à chaîne moyenne sont la phase huileuse de référence car ils sont reconnus sains par la FDA, ils forment des microémulsions à température ambiante (car ils ne sont pas trop visqueux) et leur implication dans l'augmentation de l'absorption intestinale des principes actifs est prouvée.

3. Détermination du sens de l'émulsion :

Avant d'établir la formulation finale du produit, il est nécessaire de disposer des valeurs de solubilité du principe actif dans les phases huileuse et aqueuse ainsi que son coefficient de partage afin de déterminer la quantité maximum de produit incorporable dans la phase huileuse (77). Ces valeurs permettent également de déterminer la vitesse de libération du principe actif par des études in vitro dans le milieu gastrique.

Le sens d'une microémulsion peut être déterminé grâce à un certain nombre de règles publiées à ce jour.

Ainsi, Bancroft en 1913 a établi que le sens d'une microémulsion (huile dans eau ou eau dans huile) été dicté par le ratio des deux phases immiscibles (75). La phase majoritaire est la phase continue alors que la phase dispersée est formée par la phase minoritaire.

Tableau VIII / Liste de quelques excipients utilisés pour la formulation de microémulsions pour l'administration par voie orale (Selon Constantinides) (74)

Excipient (HLB)	Chemical Definition	Manufacturer
Arlacel 80 (4.3)	Sorbitan oleate	ICI Americas (Wilmington, DE)
Arlacel 186 (2.8)	Monoolein : propylene glycol (90 :10)	ICI Americas (Wilmington, DE)
Capmul MCM (5.5-6.0)	C ₈ /C ₁₀ mono-/diglycerides from coconut oil	Abitec (Columbus, OH)
Captex 200 (Oil)	C ₈ /C ₁₀ diesters of propylene glycol from coconut oil	Abitec (Columbus, OH)
Captex 355 (Oil)	C ₈ /C ₁₀ triglycerides from coconut oil	Abitec (Columbus, OH)
Centrophase 30 (4.0)	Liquid Lecithin	Central Soya (Fort Wayne, IN)
Cremophor EL (13.5)	Polyoxuethylene glycerol triricinoleate 35 DAC	BASF (Parsippany, NJ)
Labrafac CM 10 (10)	C ₈ /C ₁₀ polyglycolyzed glycerides from coconut oil	Gattefosse (Westwood, NJ)
Labrafil M 1944 CSD (3-4)	Primarily oleic acid (C _{18:1}) polyglycolyzed glycerides from apricot kernel oil	Gattefosse (Westwood, NJ)
Labrafil M 2125 CS (3-4)	Primarily linoleic acid (C _{18:2}) polyglycolyzed glycerides from corn oil	Gattefosse (Westwood, NJ)
Labrasol (14)	C ₈ /C ₁₀ polyglycolyzed glycerides from coconut oil	Gattefosse (Westwood, NJ)
Miglyol 812 (Oil)	C ₈ /C ₁₀ trilycerides from coconut oil	Huls, America (Piscataway, NJ)
Myvacet (Oil)	Distilled acetylated monoglycerides	Eastman Chemicals (Kingsport TN)
Myverol 18-92 (3.7)	Distilled sunflower oil monoglyceride (90% glyceryl linoleate)	Eastman Chemicals (Kingsport TN)
Soybean Oil	Primarily oleic (25%) and linoleic (54%) triglycerides	Croda (Mill Hall, PA)
Tagat TO (11.3)	Polyoxyethylene (25) glycerol trioleate	Goldschmidt Chem. (Hopewell, VA)
Tween 80 (15.0)	Polyoxyethylene (20) sorbitan oleate	BASF (Parsippany, NJ)

En 1950, Griffin a établi le système HLB, ou hydrophile-lipophile balance, qui caractérise l'équilibre entre la propriété hydrophile de la tête polaire et la propriété lipophile de la partie aliphatique du tensioactif (75).

Le choix de l'échelle fut arbitraire et compris entre 1 et 20, dans le sens croissant du caractère hydrophobe avec un point « neutre » se situant autour de 10 (Tableau IX).

On se rend compte qu'il est nécessaire d'utiliser un tensioactif à caractère hydrophobe dominant, dont le HLB est compris entre 8 et 18, pour obtenir une microémulsion huile dans eau.

Tableau IX / Propriétés fonctionnelles des tensioactifs en fonction de leur HLB (75)

HLB du tensioactif	Action
1.5-3	Agent anti-moussant
3-8	Emulsion eau dans huile
7-9	Agent mouillant
8-18	Emulsion huile dans eau
13-15	Détergent
12-18	Solubilisant pour systèmes aqueux

Enfin, Mitchell et Ninham (79) ont proposé un paramètre, le CPP ou Critical Packing Parameter, permettant également de prévoir le sens d'une microémulsion.

Ainsi :

$$CPP = \frac{V}{a \cdot l} \quad (4)$$

Avec V : volume d'une molécule de tensioactif (m³)

a : surface de la tête polaire de la molécule de tensioactif (m²)

l : longueur de la molécule de tensioactif (m)

D'après les auteurs de cette formule, pour obtenir une microémulsion huile dans eau, le CPP doit être compris entre 0 et 1.

4. Choix des doses :

Le domaine d'existence de la microémulsion peut être déterminé par une expérience simple : pour un ratio connu de mélange d'huile et de tensioactif, on ajoute progressivement la phase aqueuse et l'on observe le mélange obtenu (74).

Ainsi, pour plusieurs ratios différents d'huile et de tensioactif, on peut représenter les différents domaines d'existence à l'aide d'un diagramme de phase dit pseudo-ternaire (car il n'est pas rare d'utiliser plusieurs tensioactifs) (Figure 21).

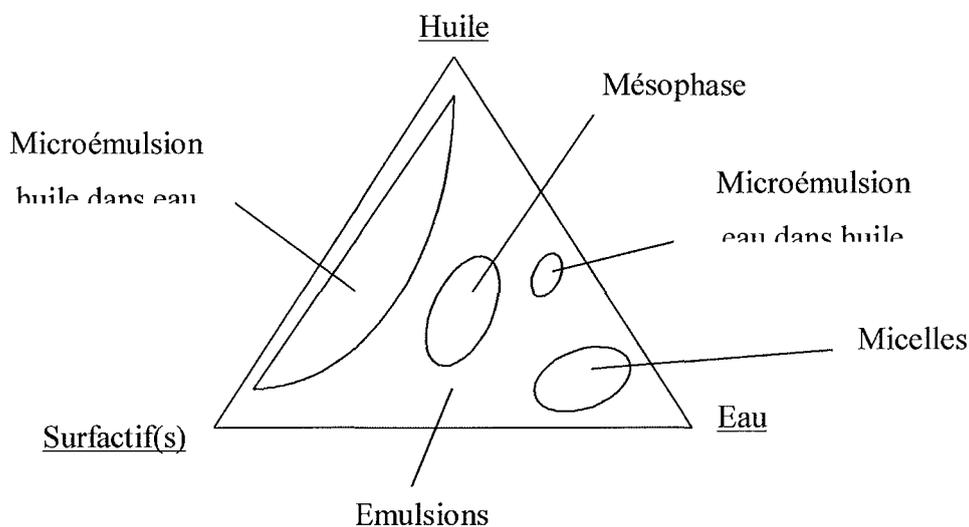


Figure 21 / Exemple de diagramme de phases pseudo-ternaire

Il est recommandé de déterminer la zone d'existence de la microémulsion en présence du principe actif, surtout si ce dernier présente une propriété tensioactive (77).

Ceci se comprend aisément en raisonnant en terme dynamique : les tensioactifs doivent migrer vers les nouvelles interfaces formées en se déplaçant à travers le milieu continu.

D. Données de biodisponibilité :

Très peu d'études de biodisponibilité concernant des principes actifs peu solubles dans l'eau administrés par voie orale sous forme de microémulsions ont été publiés à ce jour.

L'immense majorité des études publiées concerne la cyclosporine A, immunosuppresseur lipophile qui a révolutionné le domaine des greffes d'organes (80). La faible solubilité de la cyclosporine A dans le milieu gastro-intestinal associée à la dépendance de l'absorption à la présence de sels biliaires ont poussé les scientifiques à mettre au point de nouvelles formulations permettant d'augmenter la biodisponibilité de ce principe actif.

Ainsi, Mueller et al. (81) a mis en évidence, chez l'homme sain, l'apport de la microémulsion de cyclosporine A par rapport à la forme conventionnelle (solution lipidique) (Figure 22): l'aire sous la courbe évolue plus nettement lors de l'augmentation de la dose de principe actif pour la première.

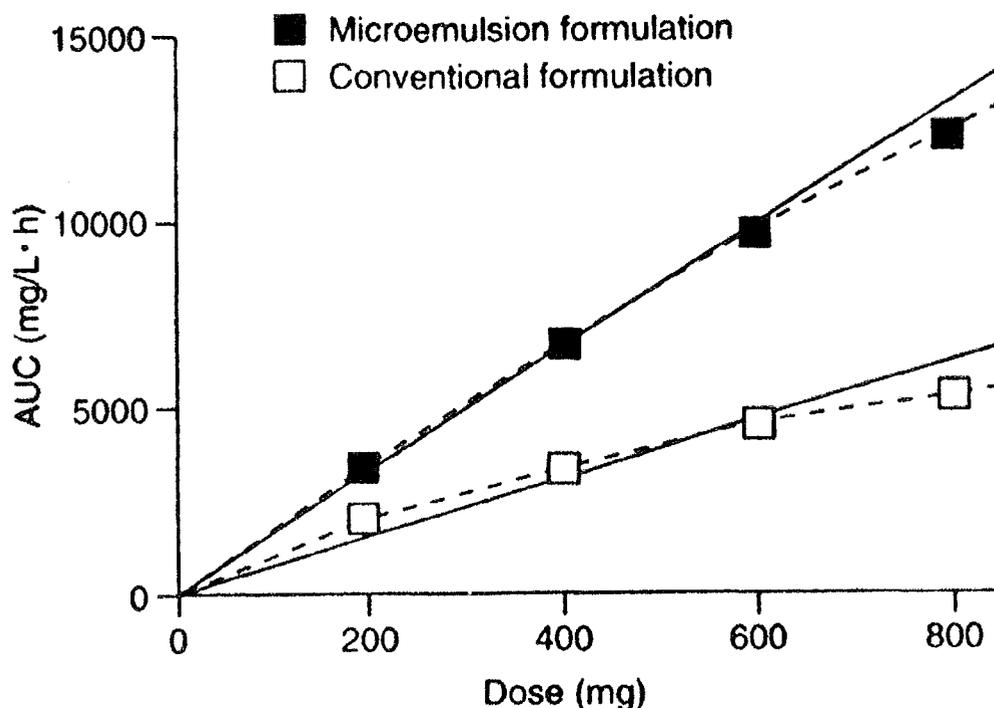


Figure 22 / Relation entre l'aire sous la courbe et la dose de cyclosporine A après administration orale de la formulation conventionnelle et de la microémulsion chez le volontaire sain (81)

Par ailleurs, les nombreuses études publiées ont permis de mettre en évidence les augmentations des valeurs de C_{max} et AUC ainsi que la réduction de la valeur de t_{max} pour les transplantations de rein, de foie et du cœur lors de l'administration de la microémulsion de Cyclosporine A par rapport à la forme solution huileuse (Tableau X).

Tableau X / Résultats des études de biodisponibilité lors de l'administration de Cyclosporine A par voie orale sous forme de microémulsion après transplantation rénale, hépatique ou cardiaque (Comparaison par rapport à la solution huileuse)

Transplantation	ΔAUC	ΔC_{max}	Δt_{max}	Référence étude
Rein	+ 34	+ 66	- 45	(82)
Foie	+699	+ 812	-43	(83)
Cœur	+ 58	+ 73	-19	(84)

Cependant la Cyclosporine A n'est pas le seul principe actif étudié à ce jour.

Ainsi, Kim et al. (76) a étudié la biodisponibilité du biphényl diméthyl dicarboxylate (BDD). Comparativement à la forme galénique composée d'un mélange de calcium et de carboxyméthyl cellulose, la forme microémulsion, utilisant le Tween 80 comme phase huileuse et le Neobee M-5[®] comme tensioactif, permet une augmentation du C_{max} de 9.8 fois, une augmentation de l'AUC de 5 fois pour un t_{max} inchangé.

E. Limites d'utilisation des microémulsions :

L'utilisation de tensioactifs par voie orale présente un problème particulier : l'irritation digestive induite par ces molécules.

L'utilisation de tensioactifs non-ioniques, bien qu'elles permettent de réduire les irritations digestives, est problématique car les microémulsions ainsi formées sont très sensibles à la température, ce qui peut induire un changement de microstructure (74).

Par ailleurs, les microémulsions sont sensibles à la concentration en électrolytes du milieu les environnant. Ainsi, il peut y avoir une transition de microémulsion huile dans eau à eau dans huile.

Cependant, l'irritation intestinale ne peut être tout à fait évitée en utilisant les tensioactifs non-ioniques. Afin de s'affranchir de ce problème, l'utilisation de lécithines peut être envisagée. (77). Cette molécule est cependant trop lipophile (HLB de 4) et a tendance à former un cristal liquide lyotrope. Il est alors nécessaire d'ajouter des alcools à chaîne courte pour modifier leur HLB.

Enfin, la stabilité du principe actif lorsqu'il est conservé dans une phase huileuse peut ne pas être suffisante pour assurer des temps de péremption compatibles avec une forme commerciale (85).

IV. Les systèmes de délivrance auto-émulsionnants (SEDDS):

A. Définition :

Il s'agit de mélanges isotropes et clairs d'huile et de tensioactifs solubilisant les principes actifs lipophiles qui, au contact d'une phase aqueuse telle que le fluide gastro-intestinal, forment spontanément sous une agitation faible une microémulsion huile dans eau stable physiquement. Les gouttelettes huileuses ainsi formées ont un diamètre inférieur à 5 μm (77).

Ces systèmes sont plus connus sous leur appellation anglaise SEDDs pour Self-Emulsifying Drug Delivery Systems.

Les SEDDS contiennent bien souvent des co-tensioactifs qui ont pour rôle d'augmenter la quantité de tensioactif ou de principe actif soluble dans la phase huileuse et d'abaisser la tension interfaciale pour permettre l'auto-émulsification (86).

B. Mode d'action des SEDDS:

L'utilisation des SEDDS pour l'administration par voie orale des principes actifs lipophiles est très intéressante.

En effet, conditionnés dans des gélules molles le plus souvent, ils s'étendent rapidement après administration dans le tractus gastro-intestinal où la motilité digestive de l'estomac et l'intestin fournit l'agitation nécessaire à l'auto-émulsification.

Le principe actif est ainsi contenu dans des gouttelettes huileuses entourées par un film de tensioactifs, ce qui améliore sa solubilisation et sa distribution dans le tractus gastro-intestinal (77). Le principe actif est alors libéré plus rapidement dans le liquide gastro-intestinal (en fonction de son coefficient de partage entre les phases aqueuse et huileuse) et ses taux et temps d'absorption en sont considérablement améliorés.

Par ailleurs, la fluidité de la membrane gastro-intestinale est également augmentée grâce à la présence des surfactifs, ce qui permet d'augmenter l'absorption du principe actif (77).

C. Formulation d'un SEDDS :

Du point de vue thermodynamique, l'émulsification est spontanée si la variation d'enthalpie libre du mécanisme est négative : **(86)**

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = \sum N_i \cdot \pi r_i^2 \cdot \sigma \quad (5)$$

Avec ΔG : variation de l'énergie libre ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$)

ΔH : variation de l'enthalpie ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$)

T : température (K)

ΔS : variation de l'entropie ($\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$).

N_i : nombre de gouttelettes

r_i : rayon d'une gouttelette (m)

σ : tension interfaciale ($\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$)

Par ailleurs, la variation d'entropie doit être supérieure à l'énergie nécessaire à l'augmentation de la surface interfaciale **(86)**.

Du point de vue dynamique, l'addition d'un mélange huile/tensioactif à une phase aqueuse provoque l'apparition d'une interface entre les deux liquides immiscibles suivie de la solubilisation de l'eau dans la phase huileuse par pénétration aqueuse à travers l'interface jusqu'à atteindre la limite de solubilisation, ou inversement.

La pénétration de l'eau provoque un changement de phase dans l'interface qui devient cristal liquide. Ainsi, suite à une légère agitation, cette interface est rompue et il y a formation de gouttelettes **(86)**.

1. Choix du tensioactif et du co-tensioactif:

La nature et la concentration du tensioactif sélectionné contrôlent la taille des gouttelettes huileuses obtenues.

Ainsi, afin de permettre la formation immédiate de gouttelettes d'huile et leur diffusion rapide dans l'environnement intestinal, il est nécessaire d'utiliser des tensioactifs à fort HLB **(86)**.

De plus, plus la concentration en tensioactifs est importante, plus le diamètre des gouttelettes est petit et plus la libération du principe actif sera rapide **(86)**. La proportion de tensioactif

dans un SEDDS représente ainsi souvent entre 30 et 60% du poids total (86). Or une trop grande quantité de tensioactif peut irriter le tractus gastro-intestinal. Il est donc essentiel, tout comme pour les microémulsions, de s'assurer de la non-toxicité de ces molécules.

C'est ainsi que les tensioactifs non ioniques sont préférés aux tensioactifs ioniques car ils présentent une toxicité moindre, bien qu'ils puissent causer des changements réversibles et modérés dans la perméabilité de la barrière intestinale. Afin d'éviter cet inconvénient, on préfère utiliser les tensioactifs naturels, essentiellement les glycérides polyglycosylés, malgré propriété d'émulsification moindre (74).

Des études menées par Pouton et Wakerly ont permis de déterminer les meilleurs tensioactifs à utiliser lorsque la phase huileuse est un triglycéride à chaîne moyenne ou longue (85).

Il a ainsi été déterminé qu'il valait mieux choisir un tensioactif possédant une chaîne acyl insaturée, les oélates ayant donné les meilleurs résultats (HLB voisin de 11). Ainsi, les esters de sorbitan (par exemple le Polysorbate 85) ou les triglycérides ethoxylés (par exemple le Tagat TO) sont plus efficaces que les acides gras ethoxylés.

Des exemples de tensioactifs utilisés pour la formulation des SEDDS sont rappelés dans le Tableau XI (86).

Quant aux co-tensioactifs, ceux couramment utilisés sont essentiellement des solvants organiques : éthanol, propylène glycol polyéthylène glycol...

Des exemples de co-tensioactifs utilisés pour la formulation des SEDDS sont rappelés dans le Tableau XI (86) (solvants dans le tableau).

2. Choix de la phase huileuse :

La phase huileuse sélectionnée doit permettre une bonne solubilisation du principe actif.

Par ailleurs, il est nécessaire que le coefficient de partage du principe actif entre cette phase et le milieu gastro-intestinal soit le moins défavorable possible vis à vis du milieu gastro-intestinal afin que la libération soit favorisée et la biodisponibilité améliorée (86).

Tableau XI / Composition de quelques SEDDS permettant l'augmentation de la biodisponibilité de principes actifs lipophiles (86)

Delivery System type	Oil	Surfactant(s)	% w/w	Solvent(s)	Model Drug	Drug Content (%)
SEDDS	A mixture of mono- and di-glycerides of oleic acid	Solid, polyglycolized mono- di- and tri- glycerides (HLB=14)	80 or 20	-	Ontazolast	7.5
Sandimmune® formulation SEDDS	Olive oil	Polyglycolized glycerides (HLB=3/4)	30	Ethanol	CsA	10
SEDDS	Medium-chain saturated fatty acids, peanut oil	Medium chain mono- and di-glycerides, Tween 80, PEG-25 glyceryl trioleate, polyglycolized glycerides (HLB=6-14)	5-60	-	Ro 15-0778, a naphtalene derivative	5
SEDDS	Medium-chain saturated fatty acids	PEG-25 glyceryl trioleate	25	-	WIN 54954 (5-(5-(2,6-dichloro-4-(dihydro-2-oxazolyl)phenoxy)pentyl)-3-methylisoxazole)	4
SMEDDS	-	Polyglycolized glycerides (HLB=1-14)	96	-	Indomethacin	4
Neoral® formulation SMEDDS	Hydrolyzed corn oil	Polyglycolized glycerides, POE-castor oil derivative	NA	Glycerol	CsA	10

Delivery System type	Oil	Surfactant(s)	% w/w	Solvent(s)	Model Drug	Drug Content (%)
Neoral® formulation SMEDDS	Hydrolyzed corn oil	Polyglycolized glycerides, POE-castor oil derivative	NA	Ethanol	CsA	10
Positively charged SEDSS	Ethyl oleate	Tween 80	25	Ethanol	CsA	10
Positively charged SEDSS	Ethyl oleate	Tween 80	25	Ethanol	Progesterone	2.5

*NA, not available

CsA : Ciclosporin A

Les triglycérides à chaîne moyenne ou longue ont été préférentiellement utilisés pour la formulation des SEDDS (85), (86).

Les huiles comestibles non modifiées ont présenté certains inconvénients :

- faible capacité de dissolution des principes actifs lipophiles
- relative difficulté à s'auto-émulsionner.

Au contraire, les huiles végétales modifiées ou hydrolysées ont présenté une bonne aptitude à s'auto-émulsionner et les produits de leur dégradation intestinale diffèrent peu de ceux de la digestion. Cependant, on leur préfère les nouveaux dérivés synthétiques à chaîne moyenne que l'on peut considérer comme étant des composés amphiphiles à propriétés tensioactives qui dissolvent de plus grandes quantités de principe actif (86).

Des exemples de phases huileuses utilisées pour la formulation des SEDDS sont rappelés dans le Tableau XI (86).

3. Incorporation du principe actif :

L'effet de l'addition du principe actif au mélange huile-tensioactif varie en fonction du système.

Dans de nombreux cas, le principe actif interfère sur le système d'auto-émulsification, probablement en modifiant le ratio optimum huile/tensioactif (86).

Deux mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène : la complexation des composants du SEDDS par le principe actif ou sa pénétration à travers la monocouche interfaciale de tensioactif.

D. Données de biodisponibilité :

De nombreuses études pratiquées chez l'animal ont prouvé l'effet bénéfique de l'utilisation des SEDDS pour l'augmentation de la biodisponibilité des principes actifs lipophiles.

Ainsi, Charman et al. a prouvé la reproductibilité du taux sanguin du WIN 54954 lors de l'utilisation de SEDDS, ce qui n'était pas le cas avec une solution de PEG (87). En utilisant le Neobee-M5[®] comme phase huileuse et le Tagat TO comme tensioactif, les études menés chez le chien à jeun ont permis de réduire la valeur de t_{max} de 3 heures à 1 heure pour une augmentation de la valeur de C_{max} de 1.8 fois.

Par ailleurs, Shah et al. a mis en évidence chez le chien non à jeun l'augmentation de trois fois des valeurs de C_{max} et de l'AUC pour le RO15-0778 (dérivé du naphthalène) administré sous forme de SEDDS par rapport à l'administration sous forme de solution de PEG, de capsules ou de comprimés (88).

Nous pouvons également citer l'étude de Hauss et al. qui a mis en évidence l'augmentation de la biodisponibilité de l'ontazolaste chez le rat lors de l'administration du principe actif sous forme de SEDDS (89) comparée à l'administration d'émulsion ou de suspension. Les principaux résultats de cette étude sont rappelés dans le Tableau XII.

Tableau XII / Résultats de l'étude de biodisponibilité de l'ontazolaste administré sous forme SEDDS : comparaison aux formes émulsion et suspension (89)

		Emulsion	Suspension
SEDDS 50/50 (Gélucire/Pécéol)			
	AUC	/ 1.3	× 11.6
	tmax	Réduction de 4.6h à 2h	Réduction de 3.5h à 2h
	Cmax	/ 2	× 10
SEDDS 20/80 (Gélucire/Pécéol)			
	AUC	/ 1.1	× 13.5
	tmax	Réduction de 4.6h à 1.8h	Réduction de 3.5h à 1.8h
	Cmax	Inchangé	× 21.6

Fischer et al. a également démontré l'augmentation des valeurs de C_{min} et C_{max} ainsi que de l'AUC lors de l'administration de SX-52151 (inhibiteur de la protéase HIV) sous forme de SEDDS comparativement à la forme élixir.

Nous pouvons enfin mentionner les études de Reddy et al. (90) concernant le coenzyme Q10 ou celle de Meehan et al. (91) concernant le SC-52151 (inhibiteur de la protéase du VIH) qui ont démontré l'augmentation de la biodisponibilité de ces principes actifs en les administrant sous la forme de SEDDS.

Un exemple de produit commercialisé est le NEORAL® : le principe actif, la cyclosporine A, y est formulé sous la forme de SEDDS.

Cette nouvelle formulation a permis, en augmentant la solubilisation du principe actif lipophile qu'est la cyclosporine A, d'éviter les variations de biodisponibilité inter- et intra-individu qui étaient observées avec l'utilisation de la forme galénique précédente, SANDIMMUNE®.

Par ailleurs, la nouvelle forme galénique permet de s'affranchir de la nécessité pour le principe actif de se complexer aux sels biliaries pour pouvoir être absorbé ; la variabilité de la quantité de cyclosporine A traversant la barrière intestinale est ainsi réduite (80).

L'utilisation du NEORAL® a permis d'augmenter les C_{max} et AUC de la cyclosporine tout en diminuant le temps nécessaire pour atteindre la valeur de C_{max} dans le sang (80).

E. Limites d'utilisation des SEDDS :

La solubilité du principe actif dans la phase huileuse limite la quantité de principe actif administrable dans une monodose sous forme de SEDDS.

Par ailleurs, du fait de leur haute volatilité, les solvants organiques utilisés en tant que co-tensioactifs migrent vers la capsule dans lesquelles sont formulées les SEDDS, provoquant ainsi la précipitation de principe actif (86).

V. Les micelles de sels biliaires :

A. Définition :

1. Les sels biliaires :

Les acides biliaires sont des constituants de la bile fabriqués par le foie à partir du cholestérol et ensuite éliminés dans la bile. Les neuf dixièmes en sont résorbés par l'intestin et retournent au foie par la veine porte (cycle entéro-hépatique) (92).

Les acides biliaires primaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique) sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol. C'est à partir de ces acides biliaires que sont formés les sels biliaires primaires (glycocholate, glycochénodésoxycholate, taurocholate et taurochénodésoxycholate) puis, dans l'intestin, les sels biliaires secondaires (glycodésoxycholate, glycolithocholate, taurodésoxycholate et tauroolithocholate) (Figure 23).

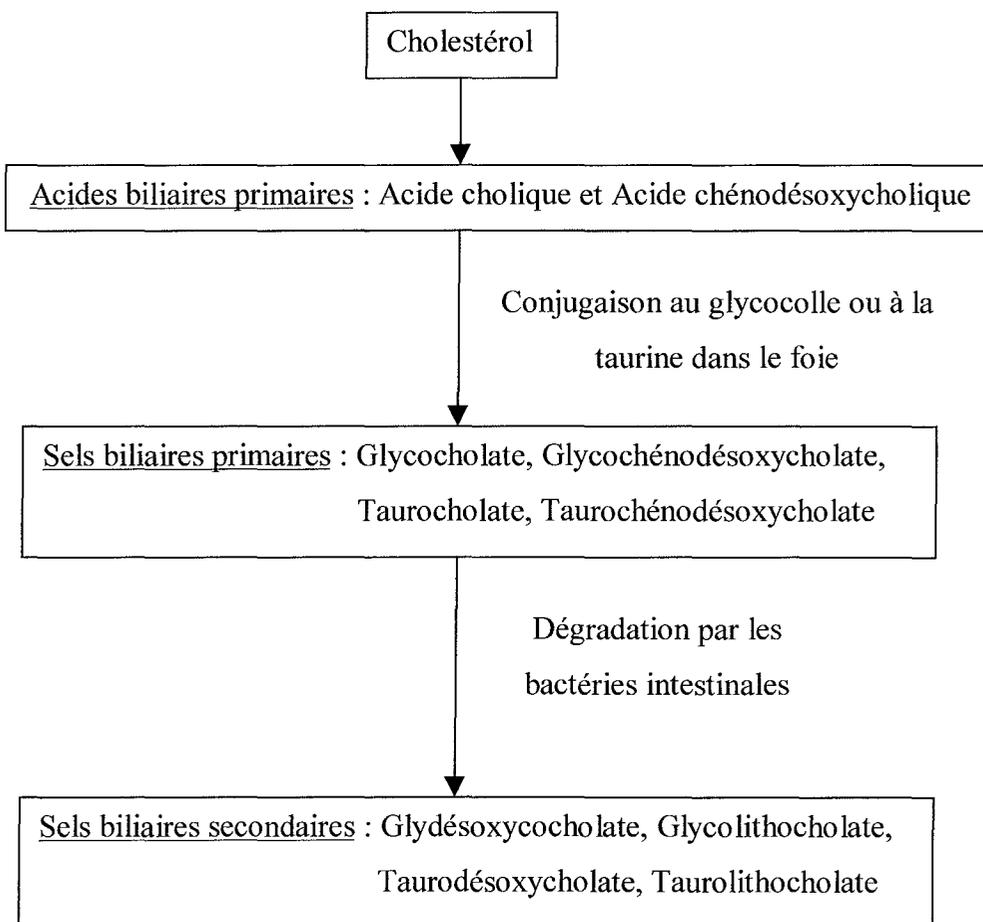


Figure 23 / Synthèse des acides biliaires primaires et secondaires (4)

Les sels biliaires sont des sels de sodium et de potassium possédant des propriétés tensioactives qui jouent un rôle important dans la digestion des graisses. Ils abaissent ainsi la tension superficielle du contenu duodénal et favorisent l'émulsion des molécules lipidiques : ils solubilisent les acides gras dont ils facilitent l'absorption à travers la muqueuse intestinale (92).

2. Les micelles et la micellisation :

Les sels biliaires placés en milieu aqueux ont tendance à se concentrer aux interfaces pour réduire l'énergie libre du système (75). Puis, lorsque les interfaces sont saturées, ils s'associent selon plusieurs mécanismes : structure lamellaire, cylindres ou micelles. Cette association se fait selon deux règles : (75)

- la surface de contact eau-bloc hydrophobe doit être minimale
- le bloc hydrophile doit être en contact avec l'eau

L'association de molécules de sels biliaires, qui a pour origine l'effet hydrophobe, s'accompagne d'une diminution de l'enthalpie de l'eau : en effet, la diminution de la surface de contact par formation d'agrégats libère de l'eau qui reforme des liaisons hydrogènes avec ses molécules voisines est exothermique ($\Delta H < 0$). Par ailleurs, cette association s'accompagne d'une augmentation d'entropie, ce qui permet donc de diminuer l'énergie libre du système ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S < 0$) (75).

Les micelles sont des agrégats colloïdaux de molécules amphiphiles, dont la taille est en général inférieure à 100 nm (typiquement de 10 à 100 nm) (93). Les parties apolaires sont toutes situées du côté hydrophobe de l'interface et les parties hydrophiles de l'autre (vers l'eau) (75) (Figure 24). Ces structures n'apparaissent que lorsque la concentration en sels biliaires en solution est supérieure à une certaine valeur, que l'on appelle concentration micellaire critique (cmc) (94).

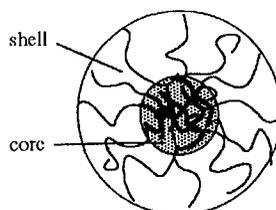


Figure 24 / Structure d'une micelle ((Core) = Noyau (Shell) = enveloppe)

Au-delà de la cmc, les molécules de sels biliaires formant les micelles sont en équilibre dynamique avec des molécules isolées dans la solution ou adsorbées à la surface : les molécules formant la micelle sont continuellement remplacées par des molécules libres en solution.

Gibbs a en effet démontré qu'une partie des molécules reste en solution à l'état libre.

Cette répartition entre la monocouche et la phase aqueuse se traduit par l'équation suivante :

(75)

$$\Gamma = -\left(\frac{1}{R.T}\right) \cdot \left(\frac{d\gamma}{d \ln c}\right) \quad (6)$$

Avec Γ : concentration en sels biliaires à l'interface (mol.m^{-3})

R : constante des gaz parfaits ($\text{J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)

T : température absolue (K)

γ : tension interfaciale (N.m^{-1})

c : concentration en sels biliaires dans la solution (mol.m^{-3})

Cet équilibre est régi par une constante d'équilibre K_m (modèle de la loi d'action de masse) :

(75)



d'où
$$K_m = \frac{(\text{S}_N)}{(\text{S})^N} \quad (7)$$

Avec N : nombre d'agrégation (nombre de monomères de tensioactifs formant une micelle)

Le nombre de monomères formant une micelle est le nombre d'agrégation N . Dans le cas des sels biliaires, ce nombre est relativement faible : il est compris entre 2 et 10 (94). Par ailleurs, la taille des micelles de sels biliaires est généralement inférieure à celle des micelles de tensioactifs synthétiques (94).

B. Mode d'action des micelles de sels biliaires :

Les micelles de sels biliaires, qui sont solubles en milieu aqueux, présentent un cœur hydrophobe dans lequel il est possible de loger des molécules de principes actifs liposolubles. Ces derniers sont alors protégés de l'environnement polaire et leur solubilité et ainsi augmentée dans le liquide gastro-intestinal.

C. Formulation des micelles de sels biliaires :

1. Choix des composants :

Parmi la liste de sels biliaires susceptibles d'être utilisés pour la formulation de micelles et la solubilisation de principes actifs peu solubles dans l'eau, il est bien entendu possible d'utiliser l'un des sels biliaires primaires et secondaires (A.1): glycocholate, glycochénoxycholate, taurocholate, taurochénoxycholate, glycodésoxycholate, glycolithocholate, taurodésoxycholate et tauroolithocholate. Une liste de molécules étudiées à ce jour est dressée dans le Tableau XIII.

Tableau XIII / Liste des sels biliaires étudiés pour la solubilisation de principes actifs peu solubles dans l'eau

Sels biliaires	Phospholipides	Référence
Cholate de sodium	-	(95)
Cholate de sodium	Phosphatidylcholine	(96)
Désoxycholate de sodium	-	(95)
Désoxycholate de sodium	Phosphatidylcholine	(97)
Dihydroxyglycodésoxycholate de sodium	-	(98)
Dihydroxydésoxycholate de sodium	Lécithine	(98)
Glycholate de sodium	-	(99)
Glycocholate de sodium	Phosphatidylcholine	(100)
Taurocholate de sodium	-	(101)
Taurocholate de sodium	Lécithine	(102)
Taurocholate de sodium	Monoléine	(99)
Taurodésoxycholate de sodium	-	(103)
Taurodésoxycholate de sodium	Phosphatidylcholine	(104)
Trihydroxyglycholate de sodium	-	(98)
Trihydroxycholate de sodium	Lécithine	(98)
Ursodésoxycholate de sodium	-	(95)

Il est intéressant de noter, par ailleurs, que les micelles de sels biliaires simples sont trop petites et trop rigides pour permettre la solubilisation de grande quantité de principe actif **(94)**.

Aussi, l'association de phospholipides permet d'agrandir et d'assouplir les micelles, ce qui permet d'intégrer une plus grande quantité de principe actif dans leur cœur (94).

L'addition de lécithine à un mélange de sels biliaires a ainsi permis d'augmenter la solubilité de principes actifs lipophiles (105).

De plus, l'addition de phospholipides permet d'augmenter la stabilité de la micelle (106).

2. Détermination de la cmc :

La première étape pour la préparation des micelles correspond à la détermination de la concentration micellaire critique afin d'optimiser la quantité de sels biliaires à ajouter au solvant.

Deux méthodes principales sont utilisées pour déterminer la cmc: la mesure de la tension superficielle ou la fluorescence.

a) Mesure de la tension interfaciale :

La cmc peut être détectée de manière standard par la mesure de l'évolution de la tension superficielle d'une interface eau-air en fonction de la concentration en sels biliaires. En effet, au-dessus de la cmc, la tension superficielle est constante (75).

Dans un type de représentation $\gamma=f(\ln C)$, une rupture de pente permet ainsi de déterminer la valeur de la cmc (Figure 25).

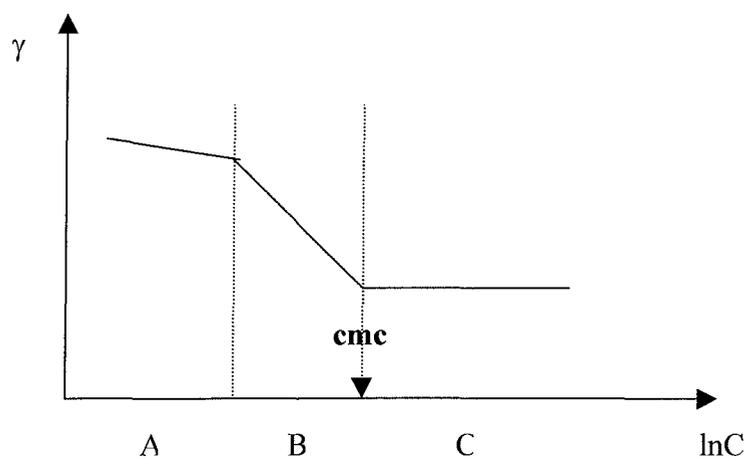


Figure 25 / Variation de la tension superficielle en fonction du logarithme de la concentration (75)

L'explication de ce phénomène est simple.

En effet, lorsque la concentration en sels biliaires dans l'eau (C) augmente, du fait de l'équilibre de répartition des molécules entre la phase aqueuse et la monocouche à la surface, régi par la loi de Gibbs (A.2), la quantité absorbée à l'interface eau-air (l'excès de surface Γ) augmente aussi. L'accumulation de molécules de sels biliaires à l'interface permet ainsi, grâce à leur propriété tensioactive, d'abaisser la tension superficielle γ du milieu (zones A et B sur Figure 25).

En principe, γ devrait décroître de manière continue en fonction de la concentration C (zone B) mais on observe expérimentalement que γ cesse de décroître (zone C) pour rester constante à partir d'une concentration seuil (75). Ce phénomène est dû au fait que l'interface eau-air se sature et que les molécules de sels biliaires ajoutées au milieu ne peuvent plus s'y placer de par l'encombrement stérique.

En raison de la relation de Gibbs (Equation 7) régissant l'équilibre entre molécules de sels biliaires libres en solution et celles présentes à l'interface, on en déduit, qu'à cette concentration seuil, l'excès de surface Γ n'évolue plus.

Les molécules qui constituent l'excès de concentration par rapport à cette concentration seuil ne se placent donc plus à l'interface et ne sont pas non plus présentes à l'état libre en solution ; elles se présentent alors sous une forme différente, les micelles, et la concentration seuil caractéristique correspond à la cmc (75).

La variation de γ en fonction du logarithme de la concentration est linéaire sur au moins une décade de concentration au-dessous de la concentration micellaire critique. Cela permet de déterminer facilement la valeur de la cmc comme l'intersection de deux droites (75).

La linéarité de $\gamma=f(\ln C)$ vient du fait que la quantité adsorbée (l'excès superficiel Γ) varie très peu quand on s'approche de la cmc (on tend asymptotiquement vers Γ_{\max}) et la loi de Gibbs (Equation 7) prévoit alors une variation linéaire de γ en fonction de $\ln C$ (75).

En l'absence de rupture de pente nette, on ne peut définir de cmc ; on est alors amené à mettre en doute soit l'existence d'une agrégation de type micellaire, soit la pureté des produits (75).

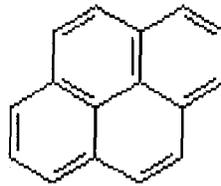
Il faut cependant noter que la valeur est généralement trop basse pour être déterminée avec précision par cette méthode (93).

b) Méthode de la fluorescence :

Une seconde méthode de mesure de la cmc a été décrite : la méthode de la fluorescence (107).

Cette méthode est basée sur les changements de la fluorescence de molécules de références en fonction de leur environnement (108).

La molécule couramment utilisée est le pyrène (Figure 26) qui est une molécule hydrocarbonée aromatique hautement hydrophobe et sensible à la polarité de son environnement (93).



PYRENE

Figure 26 / Molécule de pyrène

A des valeurs inférieures à la cmc, le pyrène est présent dans le milieu aqueux, milieu à forte polarité. Lorsque les micelles se forment, du fait de son caractère hydrophobe, le pyrène a tendance à se loger dans le cœur des micelles de sels biliaires, et passe ainsi dans un environnement non-polaire (93).

Ce changement d'environnement modifie certaines propriétés photophysiques du pyrène:(109), (110)

- changement du spectre d'excitation
- changement de sa structure vibrationnelle à cause du changement de la polarité locale (Effet de Ham) : dans l'eau, le ratio $\text{Intensité}_{\text{Bande}(0,0)}$ sur $\text{Intensité}_{\text{Bande}(0,2)}$ est compris entre 1.8 et 2.0
- augmentation du temps d'extinction
- la bande d'émission (0,0), présente à 333 nm dans l'eau, passe à 338 nm lors de l'ajout de copolymères blocs

La mise en œuvre de cette méthode est simple : on place dans un flacon la molécule de pyrène à laquelle on ajoute des quantités connues de sels biliaires et d'eau distillée.

On prépare ainsi des solutions à concentration de sels biliaires croissante pour une même quantité de pyrène.

Les flacons sont mélangés à chaud puis on mesure la fluorescence.

Trois mesures permettent de mettre en évidence la cmc : **(111)**

- Mesure de la fluorescence totale : elle augmente avec l'augmentation de la concentration en sels biliaires.

Si l'on trace $\text{Intensité}_{\text{totale}} = f(\text{Log}(C_{\text{cop}}))$, la valeur de l'intensité est constante avant de croître à partir de la cmc

- Mesure du ratio $\text{Intensité}_{\text{Bande}(0,0)}$ sur $\text{Intensité}_{\text{Bande}(0,2)}$: on obtient une sigmoïde permettant de mettre en évidence la cmc (Effet de Ham)
- Mesure du ratio $\text{Intensité}_{\lambda=338}$ sur $\text{Intensité}_{\lambda=333}$: le ratio est constant avant de croître à partir de la cmc

La valeur de la cmc déterminée par la méthode de la fluorescence doit être interprétée avec précautions. En effet, la concentration en pyrène utilisée doit être extrêmement basse (10^{-7} M) pour que les variations de ses propriétés photophysiques puissent être détectées avec précision. Par ailleurs, certains changements du spectre de fluorescence du pyrène peuvent être dus à la présence d'impuretés hydrophobes, à l'association de la sonde avec des chaînes de sels biliaires ou à des agrégations de molécules avant la formation de micelles proprement dites **(93)**.

Remarque : Une autre méthode de détermination de la cmc a été décrite dans la littérature : la spectroscopie à absorbance visible. Spivak et al. **(112)** a ainsi mesuré l'absorbance de la bilirubine IX alpha monoglucuronide dans des solutions aqueuses à concentration croissante en sels biliaires. A la cmc, il a observé une variation brutale de l'absorbance et de la λ_{max} de la bilirubine.

3. Caractérisation des micelles :

La seconde étape correspond à la caractérisation de la taille et de la forme de ces micelles afin de s'assurer qu'elles sont suffisantes à l'incorporation des molécules lipophiles.

La méthode de mesure la plus directe de la taille des micelles de sels biliaires est la diffusion élastique du rayonnement (lumière, rayons X, neutrons) car les micelles diffusent le

rayonnement : elle permet de déterminer le diamètre des micelles et le nombre d'agrégation (113).

La méthode la plus communément utilisée pour la mesure du diamètre des micelles est la mesure dynamique de la diffusion de la lumière (DLS) dans l'eau ou un tampon isotonique (114). Le diamètre des micelles est alors déterminé par l'équation de Stokes-Einstein :(108)

$$d = \frac{k.T}{3.\pi.\eta.D} \quad (8)$$

Avec d : diamètre des micelles (m)
k : constante de Boltzmann (J.K⁻¹)
T : température (K)
η : indice de réfraction du solvant
D : coefficient de diffusion (m².s⁻¹)

Le diamètre du cœur des micelles peut également être déterminé par microscopie à transmission électronique (93) (115), par microscopie à force atomique (93) ou par microscopie électronique à balayage (93).

Afin d'être analysés par microscopie électronique à balayage, les micelles doivent résister à des vides poussés. Par ailleurs, la visualisation des particules nécessite que l'on les recouvre d'une couche d'or de quelques nanomètres dont il faut tenir compte lors de la mesure du diamètre de la micelle (93).

L'utilisation de la microscopie à force atomique permet de s'affranchir de la couche d'or et ne nécessite pas, de la part des micelles, de résistance au vide (93).

4. Formation de micelles :

Après avoir optimisé la quantité de sels biliaires à ajouter au solvant et s'être assuré que les micelles ainsi formées peuvent incorporer le principe actif, il est alors possible de procéder à la fabrication des micelles contenant la molécule lipophile en son cœur.

a) Méthode de co-précipitation :

Il s'agit de la méthode de référence de préparation des micelles de sels biliaires.

Le principe actif, le sel biliaire et éventuellement le phospholipide sont dissouts dans un solvant organique qui est par la suite évaporé sous vide à température ambiante. Le film

obtenu est alors dissout dans de l'eau distillée : l'effet hydrophobe entraîne alors la formation de micelles incorporant le principe actif en leur cœur (97), (116).

b) Simple mélange :

Dans ce cas, la méthode d'incorporation du principe actif est simple. On ajoute aux sels biliaires en solution aqueuse une solution du principe actif dans un solvant insoluble dans l'eau. Par évaporation du solvant apolaire, les micelles se forment en incorporant le principe actif en leur cœur (117).

La seule difficulté de cette méthode réside dans le choix du réacteur et du mobile d'agitation et la détermination des paramètres de mélange que nous détaillons ci-dessous.

(1) Choix du réacteur et du mobile d'agitation :

La principale fonction de l'agitation est d'accélérer les transferts des grandeurs extensives au sein d'un fluide homogène ou d'une dispersion hétérogène (118).

Ces grandeurs extensives peuvent être la matière (mélange, dispersions) ou la chaleur (transferts thermiques). L'accélération de ces transferts est obtenue au prix d'une dissipation de quantité de mouvement dans le système (autre grandeur extensive) qui se traduit globalement par une dissipation de puissance mécanique qu'il convient d'apporter au fluide.

De ce point de vue, dans la mesure où la dissipation d'énergie mécanique est directement reliée aux gradients de vitesses locaux, on peut considérer l'agitation comme la recherche de gradients de vitesse plus ou moins élevés en fonction de la sévérité de l'opération à réaliser.

Le cas nous intéressant est celui du mélange de deux liquides immiscibles (une phase huileuse et une phase aqueuse). Le but principal sera alors de rechercher des caractéristiques de cisaillement très intenses et très localisées (118). La dissipation d'énergie par le mobile s'effectue alors sur un très petit volume et peut être accompagnée d'échauffements locaux indésirables (118).

Dans le but d'atteindre cet objectif, il convient de choisir le réacteur approprié, le mobile adapté à ce système ainsi que les échelles, vitesses et temps de mélange associés.

Le réacteur parfaitement agité est caractérisé par une cuve agitée souvent isométrique, c'est à dire que ses trois dimensions caractéristiques sont du même ordre de grandeur. Ainsi,

l'écoulement dans une telle cuve est généralement tridimensionnel et la vitesse u présente des composants axiale, radiale et tangentielle ; les ordres de grandeurs relatifs de ces différentes composantes dépendent de la géométrie du mobile d'agitation (Figure 27) **(118)**.

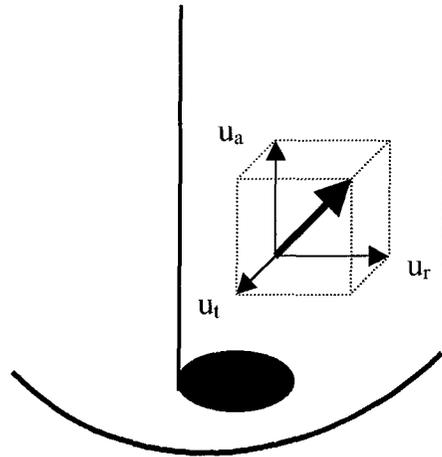


Figure 27 / Ecoulement dans une cuve agitée (118)

On distingue le plus souvent dans une cuve agitée, pour les mobiles classiques, trois types d'écoulement qui participent au comportement d'ensemble : **(118)**

- l'écoulement primaire est celui qui correspond à l'éjection du mobile d'agitation
- l'écoulement secondaire correspond à la circulation globale dans les zones périphériques de la cuve
- l'écoulement tertiaire correspond généralement à des phénomènes localisés (vortex derrière les pales, les chicanes...)

C'est l'écoulement primaire qui permet d'effectuer la première classification des mobiles existants. Ainsi, on distingue : **(118)**

- Les mobiles axiaux : le mobile s'alimente axialement (verticalement) et éjecte le fluide également axialement. Si l'éjection s'effectue de haut en bas, le mobile est dit en « pompage bas », si l'éjection s'effectue de bas en haut, le mobile est dit en « pompage haut ». L'inversion de cet écoulement s'effectue au voisinage du fond de la cuve et de la surface du liquide.

La plupart des mobiles de ce type en agitation rapide de produits peu visqueux sont des mobiles de type « hélices ». En agitation lente de liquides visqueux, les hélices traditionnelles sont inefficaces et elles sont remplacées par des « vis » ou des « rubans hélicoïdaux ».

- Mobiles radiaux : comme dans le cas du mobile axial, l'alimentation s'effectue verticalement, mais le refoulement est radial, de l'intérieur vers l'extérieur. Si le mobile est suffisamment détaché du fond de la cuve, l'écoulement secondaire est alors constitué de deux boucles de circulation dans un plan vertical, autour d'une zone immobile en moyenne qui constitue l'œil de la circulation. Si le mobile est disposé en fond de cuve, il ne subsiste plus qu'une seule boucle de circulation.

La plupart des mobiles de ce type en agitation rapide de fluides peu visqueux sont constitués de pales verticales et reçoivent la dénomination de « turbines ». Notons qu'il existe d'autres mobiles radiaux que les turbines, par exemple les bicônes.

- Mobiles tangentiels : avec ce type de mobile, les composantes de vitesse axiale et radiale sont généralement relativement faibles en comparaison des composantes tangentielles. Le fluide tourne alors en bloc à vitesse angulaire quasi constante, ce qui ne favorise pas le mélange rapide du liquide. Aussi, ce type d'écoulement est le plus souvent réservé aux opérations lentes avec des fluides visqueux. Compte tenu des forces de frottement parfois considérables, les vitesses d'écoulement sont faibles. Il est donc impossible de créer un jet comme dans le cas d'une hélice ou d'une turbine et il faut littéralement pousser le fluide avec le mobile.

Les mobiles de ce type correspondent à des pales droites de grand diamètre ou à des mobiles de proximité de paroi comme les ancres.

Notre objectif est de mélanger deux liquides immiscibles afin d'obtenir une dispersion liquide-liquide stable.

Il est alors recommandé de faire appel à des mobiles radiaux qui fournissent les forces de cisaillement et de puissance importants nécessaires **(118)**.

Plusieurs types de mobiles peuvent alors être choisis :

- Turbine disquée dite « turbine de Rushton » (Figure 28): il s'agit d'un disque portant 4 à 12 pales (le nombre le plus fréquent étant de 6) boulonnés ou soudés.

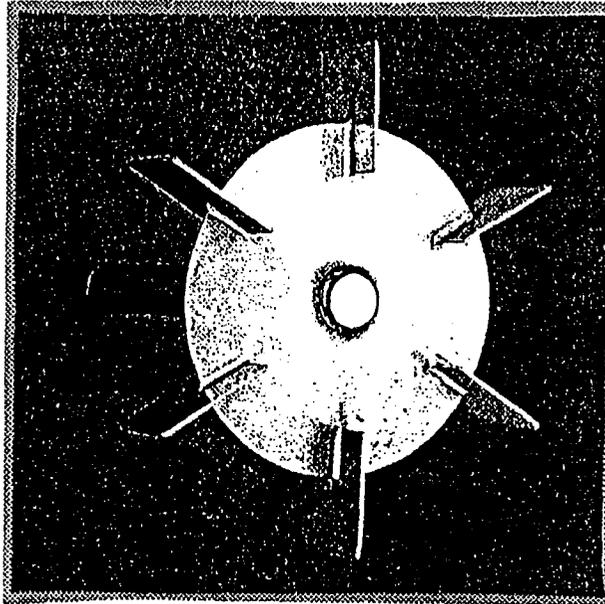


Figure 28 / Turbine de Rushton « standard »

- Turbines ouvertes à pales droites (Figure 29): il s'agit de l'analogie de la turbine disquée mais les pales sont directement fixées sur l'arbre. La puissance consommée est un peu moindre, mais on perd les avantages du disque. On diminue parfois la traînée de ces mobiles en courbant les pales, ce qui facilite l'écoulement du fluide. Elles fournissent des profils de vitesse très hétérogènes et donc un fort pouvoir cisailant local accompagné par une forte turbulence locale.

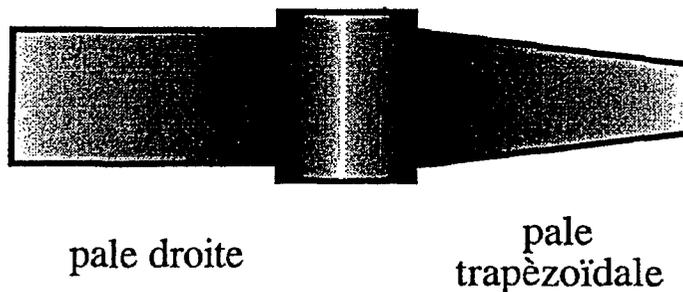


Figure 29 / Turbine à pales droites ouverte. Pale droite à corde constante et pale trapézoïdale

- Cônes et bi-cônes (Figure 30): ces mobiles, de petites dimensions, fonctionnent par frottement du fluide et tournent à très haute vitesse. Leur alimentation est axiale et ils refoulent rapidement un jet dont la largeur est éventuellement réglable en jouant sur l'écartement des deux cônes.

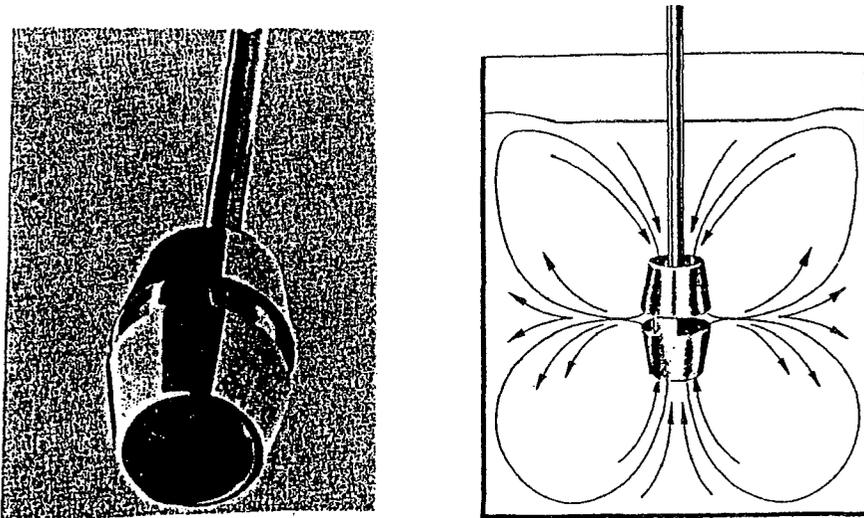


Figure 30 / Modèle de type bi-cône

- Mobiles à rotor et stator (Figure 31 et Figure 32) : en brisant le jet créé par le rotor sur un stator, le caractère cisailant naturel des mobiles radiaux est fortement accentué. Les disperseurs à faible interstice entre le rotor et le stator peuvent fournir des émulsions stables. Ce sont eux qui réalisent le passage entre l'opération de mélange et d'agitation et les homogénéiseurs.

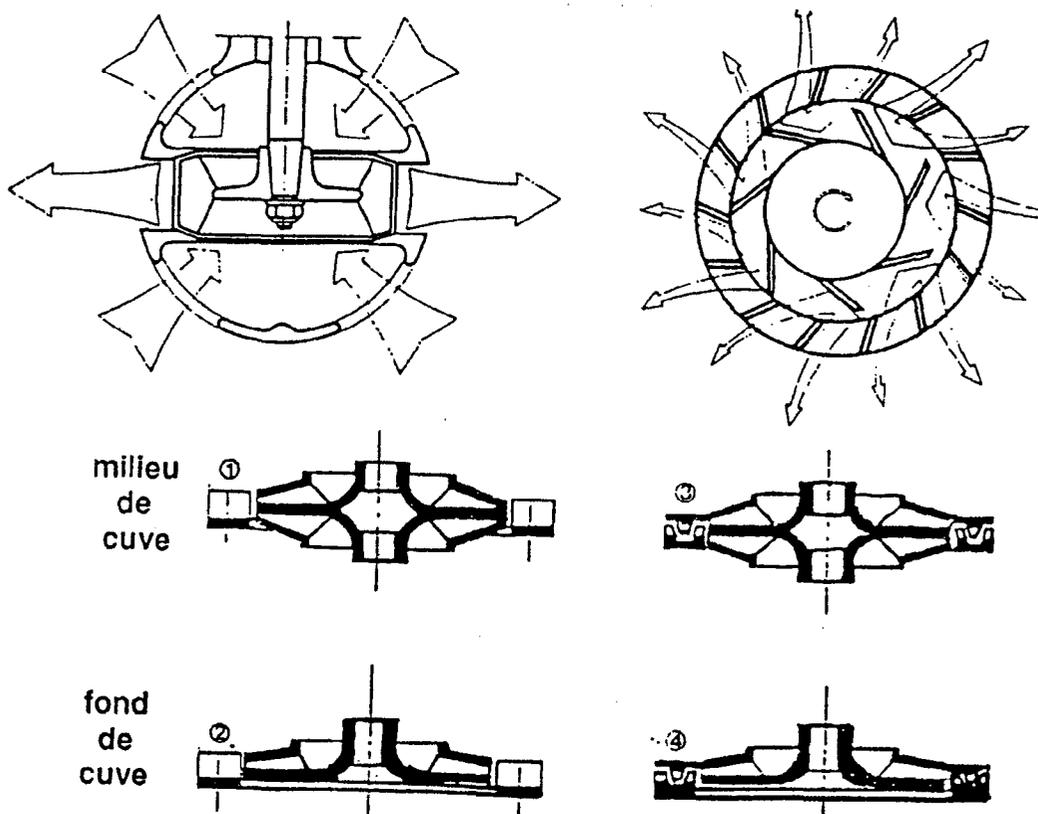


Figure 31 / Disperseur P. Turbo-mélangeurs types TA (1et2) et TR (3 et 4)

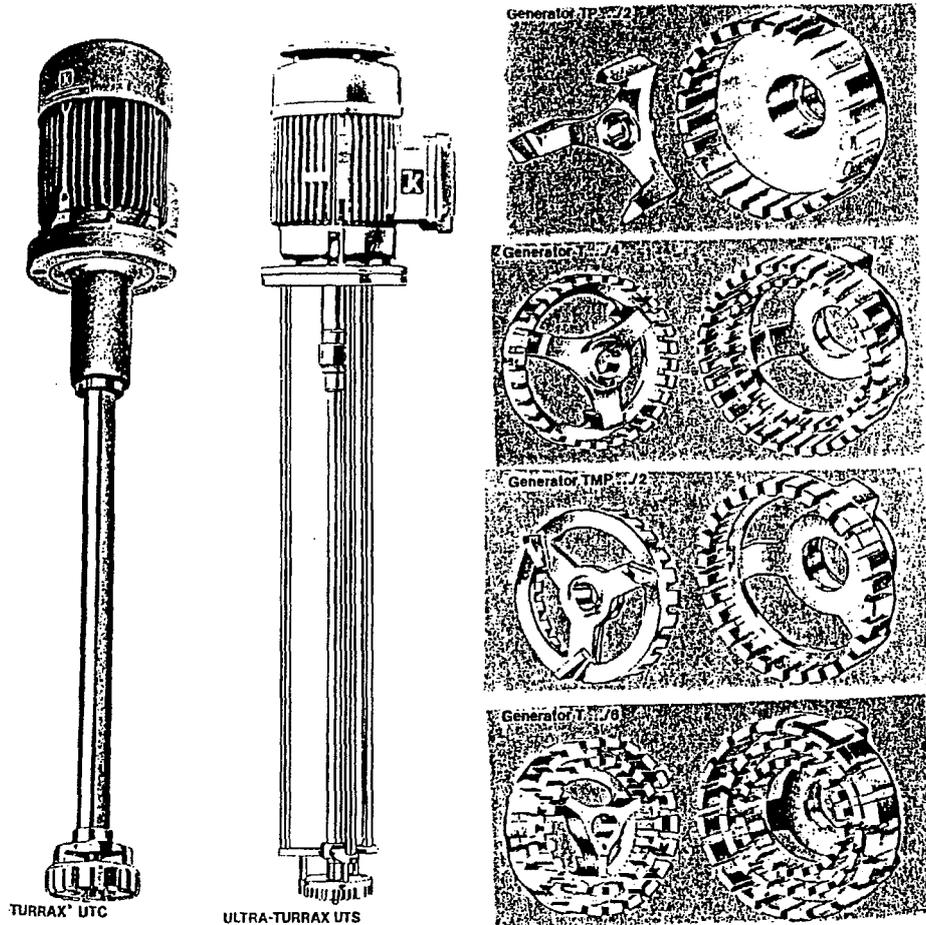


Figure 32 / Disperseurs Ultra-Turrax

- Turbines dilacératrices (Figure 33): il s'agit de turbines dont la forme se rapproche de celle du disque fournissant dans son voisinage immédiat un cisaillement très important au prix d'une consommation de puissance modérée. Le débit engendré par ces mobiles ne reste notable qu'à grande vitesse ce qui interdit des diamètres importants.

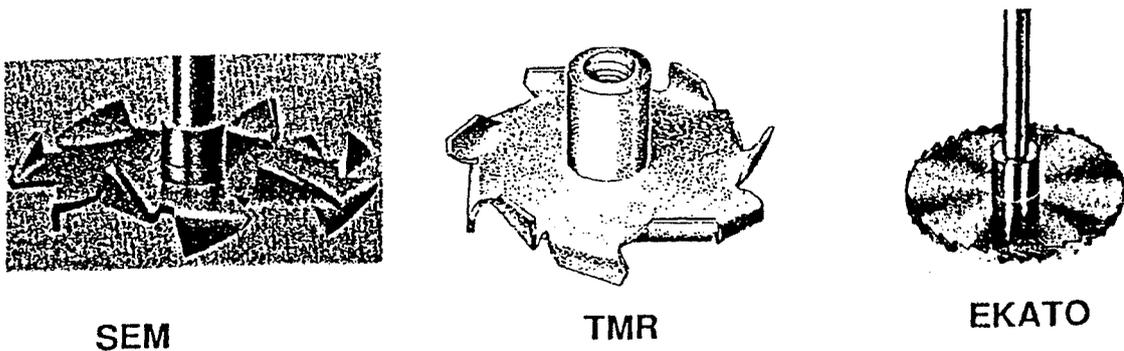


Figure 33 / Turbines dilacératrices

Des conditions d'usage courant des turbines radiales et dilacératrices sont résumées dans le Tableau XIV.

Tableau XIV / Conditions d'usage courant de mobiles radiaux (118)

Mobile	Chicanes	D/T	πND (m/s)	Re	μ (Pa.s)
Turbines radiales	++	0.15-0.5	2.5-15	>100	<10
Turbines dilacératrices	+/-	0.1-0.5	5-20	>1000	<20

La quantification de l'agitation des mobiles radiaux est résumée dans le Tableau XV.

Tableau XV / Quantification de l'agitation (118)

Agitation	U_r (m.s ⁻¹)	P/V (W.m ⁻³)
	2.5	100
Douce		
	5	500
Moyenne		
	7.5	1000
Forte		
	10	2000
Très forte		
	15	4000

(2) Implantation du mobile dans la cuve :

La disposition est généralement centrale avec éventuellement des chicanes anti-vortex. (Figure 34). Le mouvement de rotation tangential peut être également entravé par une inclinaison de l'arbre (118).

En l'absence de chicanes, l'excentrage de l'arbre limite le vortex (les frottements sur la paroi la plus proche limitent alors le mouvement rotatif, la vitesse devant s'annuler à la paroi) (118).

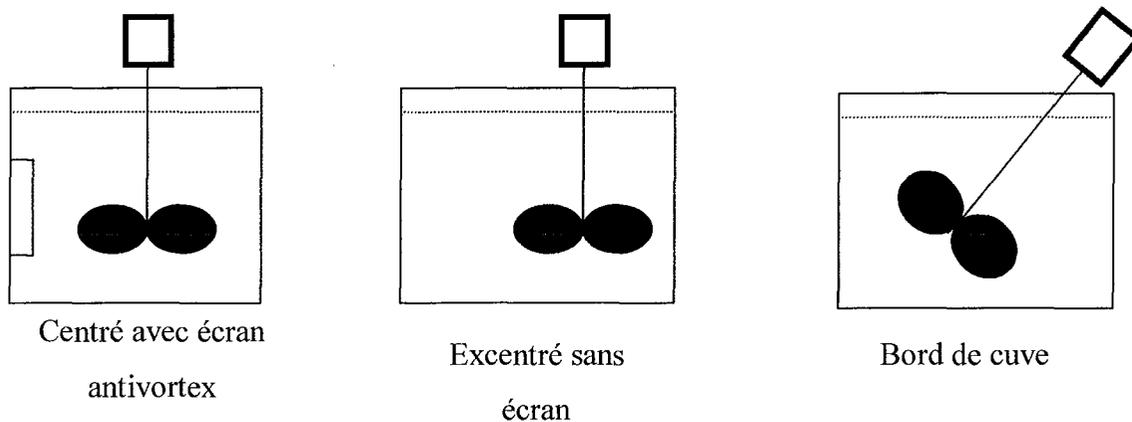


Figure 34 / Schéma d'implantations possibles d'un mobile dans la cuve (118)

Dans le cas de cuves ouvertes, comme celle dont nous disposons, le mobile peut être simplement fixé sur le bord de cuve, fixé sur une potence au sol ou au mur ou, enfin, supporté par des traverses portées par la cuve ou reposant sur un châssis extérieur (Figure 35).

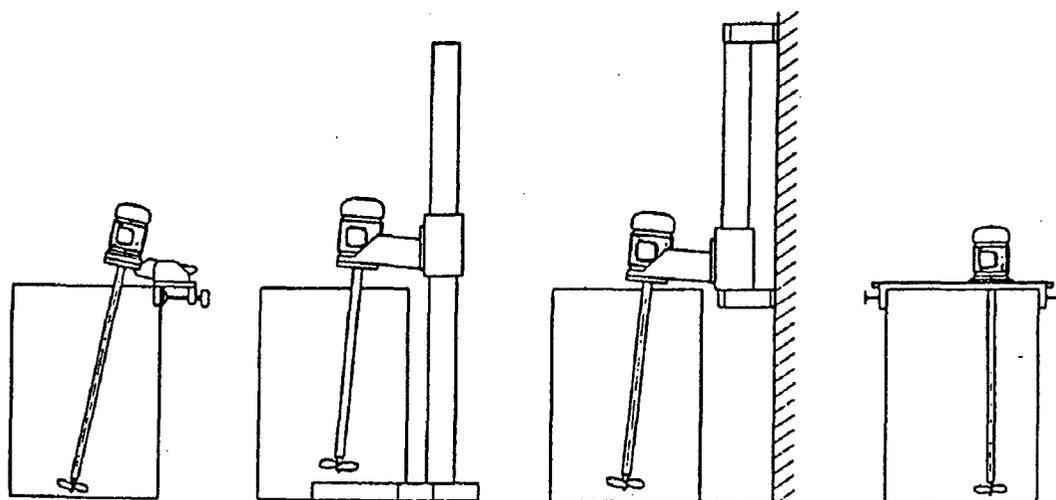


Figure 35 / Montages divers d'un mobile sur une cuve en attaque par le haut

(3) Estimation de la vitesse d'agitation :

Afin d'obtenir le mélange le plus homogène possible et favoriser le transfert de matière, il est indispensable d'obtenir un régime turbulent dans la cuve. Le cisaillement et les contraintes tangentielles nécessaires à l'homogénéisation se feront alors par rupture et dispersion des agrégats (118).

Par définition, le régime turbulent est obtenu lorsque la valeur du nombre de Reynolds dans la cuve est supérieure à 10^4 si des chicanes sont disposées en son sein (10^5 dans le cas contraire) (118).

Le nombre de Reynolds est calculé par la formule suivante :

$$\text{Re} = \frac{\rho \cdot N \cdot D^2}{\mu} \quad (9)$$

Avec ρ : masse volumique du fluide ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)

N : vitesse d'agitation (trs/s) avec $\omega = 2 \cdot \pi \cdot N$

D : diamètre du mobile (m)

μ : viscosité du fluide (Pa.s)

Les grandeurs caractéristiques (largeur, hauteur...) de la cuve dont nous disposons, Figure 36, et celles du fluide étant fixées, la valeur de la vitesse d'agitation minimum pour obtenir un régime turbulent se calcule alors aisément :

$$N > \frac{\mu \cdot 10^5}{\rho \cdot D^2} \quad (10)$$

Avec N : vitesse d'agitation (trs/s)

μ : viscosité du fluide (Pa.s)

ρ : masse volumique du fluide ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)

D : diamètre du mobile (m)

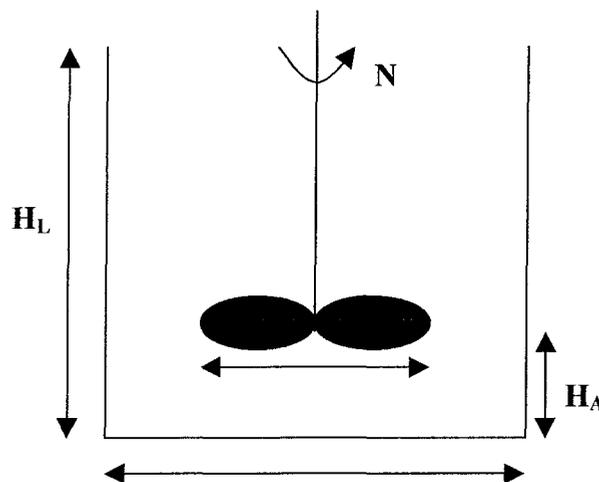


Figure 36 / Schéma d'une cuve et des grandeurs la caractérisant

Il est indispensable, à vitesse d'agitation constante, d'éviter la formation de vortex.

Ce phénomène, dû à la présence de fortes composantes tangentielles de vitesse, entraîne la rotation en bloc du fluide, ce qui est néfaste à l'obtention d'un bon mélange : le fluide tourne sans lui-même sans se mélanger **(118)**.

Afin d'éviter la création de vortex, le nombre de Froude déterminé par la relation ci-dessous, doit tendre vers 0 :

$$Fr = \frac{N^2 \cdot D}{g} \quad (11)$$

Avec N : vitesse d'agitation (trs/s)

D : diamètre du mobile (m)

g : accélération de la pesanteur (m.s⁻²)

Or, à la valeur de vitesse d'agitation (N) déterminée à partir de l'estimation du nombre de Reynolds, cet objectif ne peut être atteint.

Il est alors important d'éviter la formation de vortex par d'autres moyens : **(118)**

- inclinaison de l'arbre : les coins de la cuve entravent alors le mouvement rotationnel du fluide. Cette solution est envisageable pour des mobiles de moins de 1.5 m de hauteur et dont le diamètre est inférieur à 0.2m.
- excentrage (e) du mobile: la vitesse du fluide diminue plus rapidement par le fait que la paroi soit plus proche du mobile. En général, on prend une valeur de e/T de 0.5.
- incorporation de chicanes dans la cuve : elles permettent d'entraver le mouvement rotationnel du fluide et transforment l'impulsion tangentielle en impulsion axiale, aux dépens d'une certaine consommation d'énergie mécanique.

(4) Estimation de la puissance d'agitation :

Après avoir déterminé la vitesse d'agitation, il s'agit d'estimer la puissance du moteur, associé au mobile, nécessaire au respect de cette valeur.

Pour cela, un facteur est défini, le facteur de puissance N_p , que l'on peut déterminer afin de calculer la puissance d'agitation.

Dans le cas d'un régime turbulent et en absence de vortex, la valeur de ce facteur de puissance est égale à celle du coefficient de forme de puissance en régime turbulent C_{pt} (118).

Plusieurs moyens permettent d'estimer C_{pt} : (118)

- dans le meilleur des cas, la valeur de C_{pt} est communiquée par le constructeur du mobile
- plusieurs abaques permettent d'estimer C_{pt} en fonction du nombre de Reynolds et de la géométrie du mobile (Figure 37 et Figure 38)
- certaines corrélations pour des géométries de mobiles très précises ont été développées.

On peut ainsi citer les corrélations de Sano et Usui (1985) (118) :

- pour les turbines disquées de Rushton

$$C_{pt} = 3.6.n_p^{0.8} \left(\frac{q}{D}\right)^{0.75} \left(\frac{D}{T}\right)^{-0.20} \quad (12)$$

Avec n_p : nombre de pales

q : largeur de pale (m)

D : diamètre du mobile (m)

T : largeur de la cuve (m)

Cette relation est valable pour $T=0.2$ et 0.4 m $2 \leq n_p \leq 8$ $0.4 \leq \frac{D}{T} \leq 0.7$ $0.1 \leq \frac{q}{T} \leq 0.4$

- pour les turbines à pales droites verticales

$$C_{pt} = 7.3.n_p^{0.8} \left(\frac{q}{D}\right)^{1.15} \left(\frac{D}{T}\right)^0 \quad (13)$$

Avec n_p : nombre de pales

q : largeur de pale (m)

D : diamètre du mobile (m)

T : largeur de la cuve (m)

Cette relation est valable pour $T=0.2$ et 0.4 m $2 \leq n_p \leq 6$ $0.3 \leq \frac{D}{T} \leq 0.7$ $0.05 \leq \frac{q}{T} \leq 0.3$

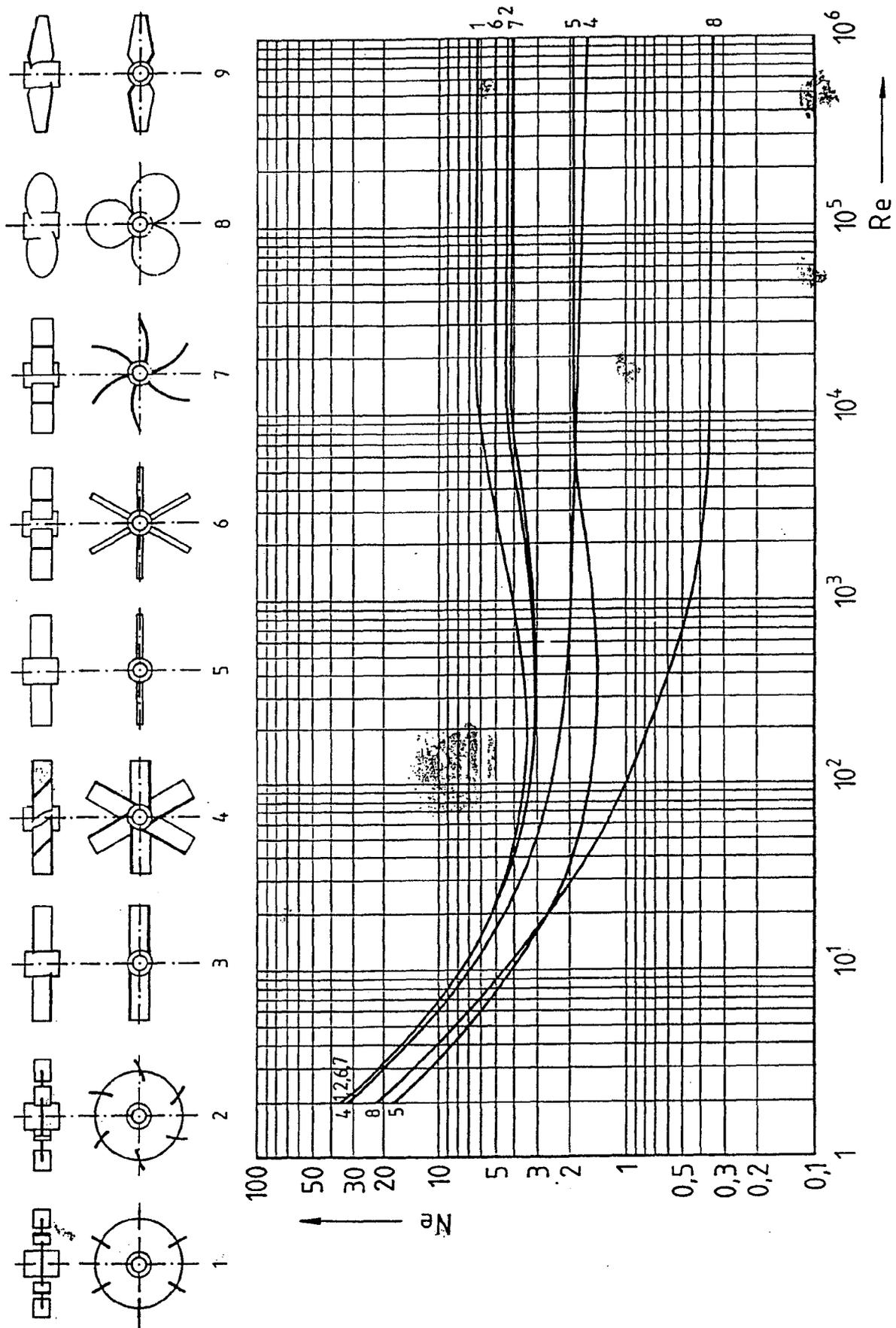


Figure 37 / Abaque (1) permettant d'estimer le nombre de puissance (118)

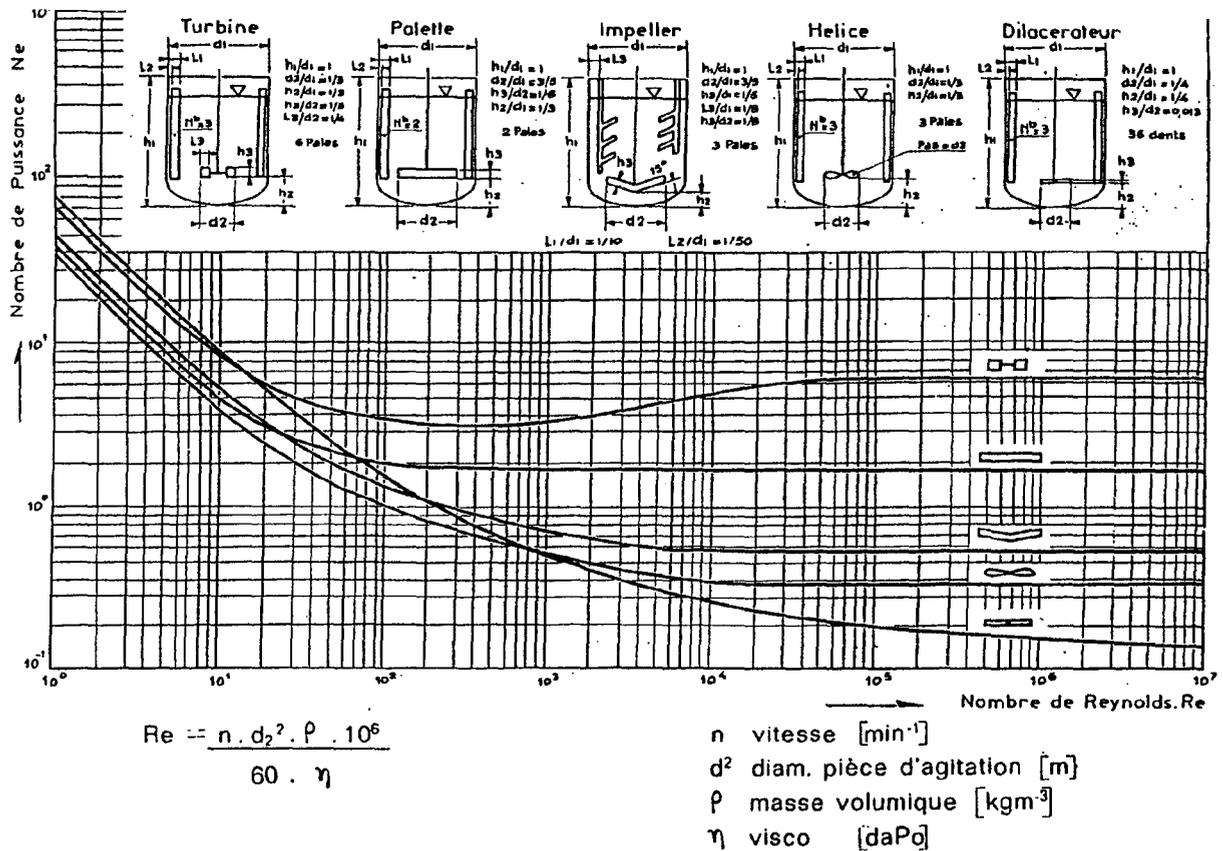


Figure 38 / Abaque (2) permettant d'estimer le nombre de puissance (118)

Après avoir calculé ou estimé C_{pt} , il est possible de calculer facilement la puissance d'agitation nécessaire par la relation suivante :

$$P = N_p \cdot \rho \cdot N^3 \cdot D^5 \quad (14)$$

Avec P : puissance (W)

N_p : facteur de puissance

ρ : masse volumique du fluide (kg.m⁻³)

N : vitesse d'agitation (trs/s)

D : diamètre du mobile (m)

(5) Estimation du temps d'agitation :

Le mélange, selon Ranade (1992) (118), progresse en cinq étapes progressives (Figure 39).

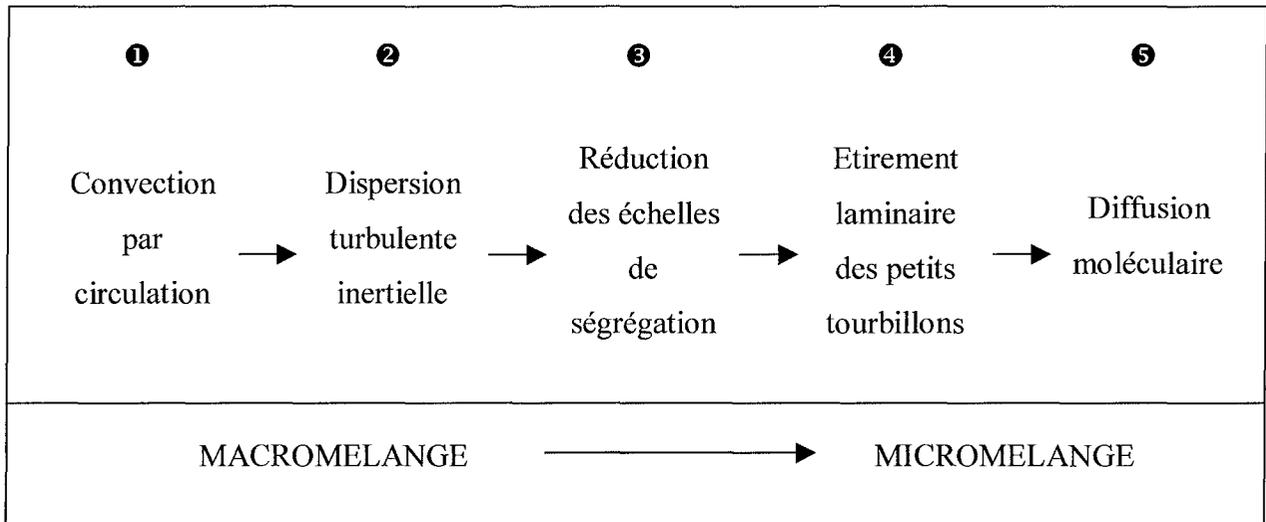


Figure 39 / Étapes du processus de mélange (118)

La troisième étape étant généralement supposée rapide, on estime que le temps de macromélange t_M est égal à la somme des temps des deux premières étapes.

Ainsi, afin d'estimer le temps d'agitation, il est nécessaire d'estimer les temps de micro et de macromélange.

(a) Temps de macromélange :

On introduit un nombre caractéristique, le nombre de mélange $N.t_M$, dont la valeur est constante à géométrie donnée en régime turbulent et ne dépend que du nombre de Reynolds.

Plusieurs moyens permettent d'estimer le nombre de mélange en connaissant la vitesse d'agitation : (118)

- plusieurs abaques permettent d'estimer $N.t_M$ en fonction du nombre de Reynolds et de la géométrie du mobile (Figure 40) si l'on dispose de la valeur du coefficient de forme de débit en régime turbulent C_{QPt} ,

- on peut calculer la valeur du nombre de mélange par la relation suivante :

$$N \cdot t_M = \frac{T^2 \cdot H_L}{C_{QPt} \cdot D^3} \quad (15)$$

Avec N : vitesse d'agitation (trs/s)

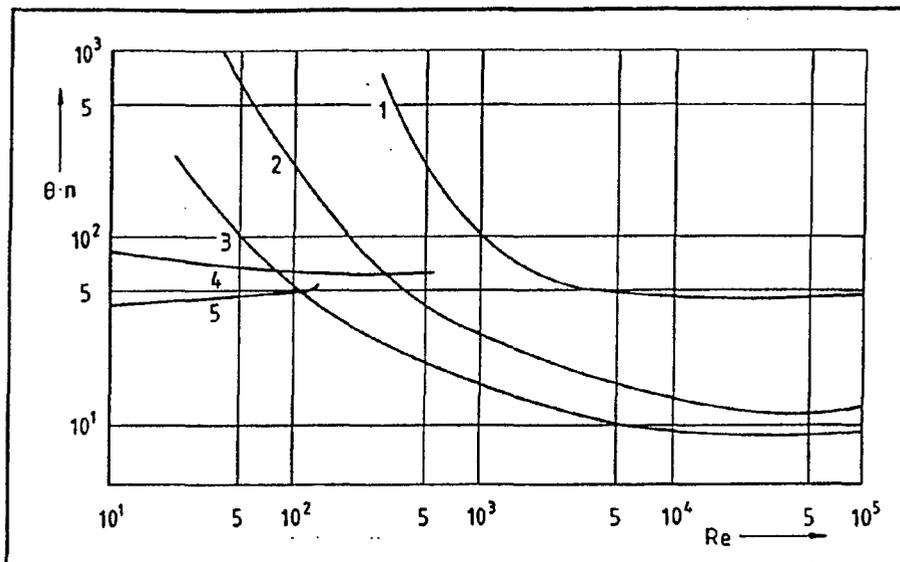
t_M : temps de macromélange

T : largeur de la cuve (m)

H_L : hauteur de la cuve (m)

C_{QPt} : coefficient de forme de débit en régime turbulent

D : diamètre du mobile (m)



mobile	1-Ancre	2-turbine disquée	3-4 pales croisées	vis et 4-tube de tirage	5-ruban
D/T	0,93	0,5	-	0,52	0,95
n_c	-	4	4	-	-

Nombres de mélange de différents mobiles. D'après Zlokarnik (1973)

Figure 40 / Abaque permettant d'estimer le nombre de mélange (118)

- turbine radiale disquée (Rushton)

- Corrélation standard : $C_{QPt} = 0.75 \pm 0.15$

(Valable pour $\frac{D}{T} = \frac{1}{3}$; $\frac{H_A}{D} = 1$; $\frac{q}{D} = \frac{1}{5}$; $n_c = 4$; $\frac{w}{T} = \frac{1}{10}$)

- Corrélation de Sano et Usui (1985)

$$C_{QPt} = 0.80 \cdot n_p^{0.60} \left(\frac{q}{D} \right)^{0.65} \left(\frac{D}{T} \right)^{0.05} \quad (16)$$

Avec n_p : nombre de pales

q : largeur de pale (m)

D : diamètre du mobile (m)

T : largeur de la cuve (m)

(Valable pour $T=0.2$ et 0.4 m ; $2 \leq n_p \leq 8$; $0.4 \leq \frac{D}{T} \leq 0.7$; $0.1 \leq \frac{q}{T} \leq 0.4$)

- turbine à pales droites ouvertes :

$$C_{QPt} = 1.34 \cdot n_p^{0.60} \left(\frac{q}{D} \right)^{0.82} \left(\frac{D}{T} \right)^0 \quad (17)$$

(Valable pour $T=0.2$ et 0.4 m ; $2 \leq n_p \leq 6$; $0.3 \leq \frac{D}{T} \leq 0.7$; $0.05 \leq \frac{q}{T} \leq 0.3$)

- dans le cas où l'on ne peut faire autrement, on peut estimer le temps de macromélange par la formule suivante :

$$t_M = 5.91 \left(\frac{T^3 \cdot \rho}{D \langle \varepsilon \rangle} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (18)$$

Avec T : largeur de la cuve (m)

ρ : masse volumique du fluide ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)

D : diamètre du mobile (m)

ε : puissance mécanique dissipée par unité de volume ($\text{W} \cdot \text{m}^{-3}$)

Remarque : C_{QPt} peut être estimé à partir d'abaques (en fonction du nombre de Reynolds) (Figure 41) ou de corrélations fonction de la géométrie du mobile :

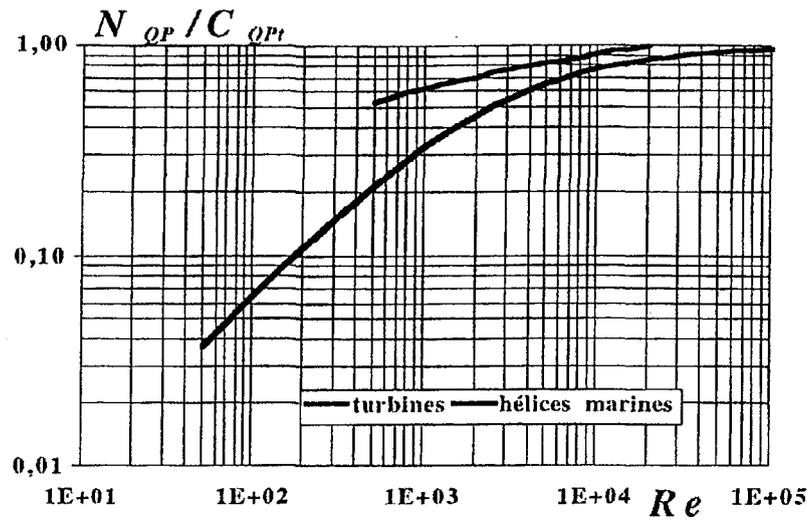


Figure 41 / Abaque permettant d'estimer C_{QPt} (118)

(b) Temps de micromélange :

Le micromélange dépend de deux phénomènes qui peuvent le limiter : (Figure 39) (118)

- étirement et incorporation de fluide externe par les tourbillons turbulents (important surtout pour les fluides pas trop visqueux) caractérisés par un temps de micromélange d'incorporation t_{mi}
- diffusion moléculaire caractérisée par un temps de micromélange de diffusion t_{mD}

Le temps de micromélange d'incorporation t_{mi} est calculé à partir de la relation suivante :

$$t_{mi} = 17.2 \left(\frac{\nu \cdot \rho}{\langle \varepsilon \rangle} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (19)$$

Avec ν : viscosité cinématique ($m^2 \cdot s^{-1}$)

ρ : masse volumique du fluide ($kg \cdot m^{-3}$)

ε : puissance mécanique dissipée par unité de volume ($W \cdot m^{-3}$)

Le temps de micromélange de diffusion t_{mD} est calculé par la relation suivante :

$$\frac{t_{mD}}{t_{mi}} = \frac{3.32 \cdot Sc}{Sc + 56300} \quad (20)$$

dont $Sc = \frac{\nu}{D_{AB}}$ (Nombre de Schmidt)

Avec ν : viscosité cinématique ($m^2 \cdot s^{-1}$)

D_{AB} : diffusivité moléculaire ($m^2 \cdot s^{-1}$)

Ainsi, on calcule aisément le temps de micromélange tel que : $t_M = t_{mi} + t_{MD}$

Remarque :

La diffusion moléculaire est négligeable si $Sc < 4.10^3$. Son influence est remarquable à partir de $Sc = 5.10^4$.

Ainsi, la viscosité du fluide influe sur le micromélange **(118)**.

c) Méthode de dialyse :

Une troisième méthode d'incorporation du principe actif dans les micelles de sels biliaires peut être la méthode de dialyse qui n'a été utilisée jusqu'à présent que pour la formation de micelles de copolymères blocs.

Il s'agit d'une méthode simple permettant la formation progressive des micelles et ainsi l'incorporation, au fur et à mesure, du principe actif en son sein.

Dans cette méthode, on mélange le polymère avec le principe actif dans un solvant organique commun aux deux blocs. Le mélange est alors dialysé contre de l'eau qui remplace petit à petit le solvant initial et permet la formation progressive des micelles (Figure 42) **(93)**.

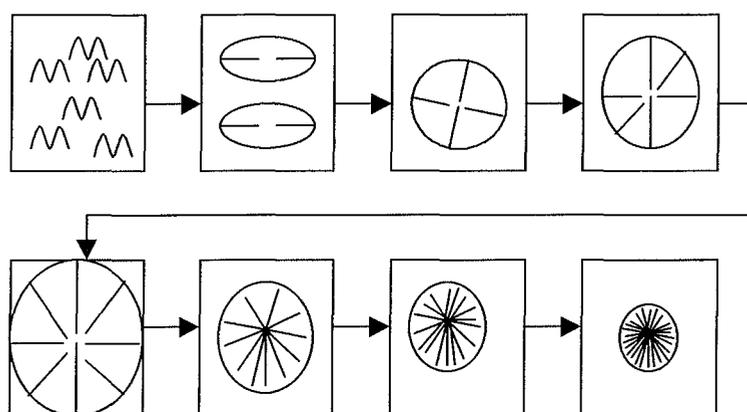


Figure 42 / Formation des micelles par la méthode de dialyse (119)

Lors de l'utilisation de la méthode de dialyse, de nombreux paramètres doivent être maîtrisés pour optimiser la quantité de principe actif incorporée dans les micelles : **(119)**

- le ratio Principe actif/Copolymère
- la température si le copolymère y est sensible

- la quantité d'eau présente dans le mélange initial de principe actif et de copolymère avant le début de la dialyse.

En effet, Kohori et al. (119) a mis en évidence qu'il existe une proportion initiale d'eau optimale pour laquelle les copolymères prennent la structure d'une pseudo-micelle, dont la taille est maximale et dont le cœur est gonflé par les solvants, ce qui permet à une plus grande quantité de principe actif d'y pénétrer. Par ailleurs, le temps pendant lequel cette structure, très favorable à l'incorporation, est maintenue est nettement supérieur si l'on débute la dialyse à cette proportion d'eau initiale.

5. Détermination de la concentration de principe actif incorporé dans les micelles:

Une fois que l'opération d'incorporation du principe actif dans les micelles est effectuée, il s'agit de vérifier sa bonne réalisation et de déterminer la concentration de molécule lipophile incorporée.

La méthode la plus utilisée est la mesure de l'absorbance de la lumière visible par utilisation de la spectroscopie UV-visible (119).

Il est également possible de déterminer la concentration de principe actif incorporée dans les micelles par HPLC (120). Après centrifugation de la suspension micellaire, le surnageant est filtré avant d'être injecté dans un HPLC.

D. Données de biodisponibilité :

Peu d'études de biodisponibilité de principes actifs peu solubles dans l'eau administrés par voie orale sous forme de micelles de sels biliaires ont été publiés à ce jour.

Nous pouvons cependant citer l'étude de Winn et al. concernant la Vitamine K1 (121). Les auteurs ont formulé ce principe actif hydrophobe dans des micelles de sels d'acide glycolique et de lécithine. L'administration par voie orale chez le lapin a permis de mettre en évidence une multiplication de la valeur de l'AUC de 2.9 fois et de celle de la C_{max} de 1.7 fois par rapport à l'administration d'une solution d'huile de castor polyéthoxylée de Vitamine K1. Cependant, cette nouvelle formulation n'est pas satisfaisante : la biodisponibilité n'est que de 9.4%, la variabilité inter-individuelle est fréquente et la t_{max} est augmentée de 0.8h à 3.3h par rapport à la solution huileuse.

Par ailleurs, la formulation de l'amphotéricine B dans des micelles de désoxycholate de sodium permet d'augmenter la biodisponibilité du principe actif chez le rat (106). En effet, les auteurs de l'étude ont mis en évidence une augmentation du coefficient de perméabilité apparent de 12 fois alors que le taux d'absorption est augmenté de 30 fois en comparaison avec l'administration orale d'une solution non micellaire de principe actif avec de la lécithine de soja.

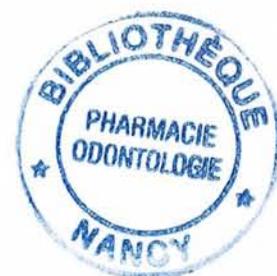
L'étude de la formulation de la cyclosporine A dans des micelles de taurodésoxycholate de monoléine a également été menée (122). En comparaison à la solution huileuse, la biodisponibilité a été augmentée de 160% alors que la C_{max} a été augmentée de 3.5 fois.

Nous pouvons enfin mentionner les études de Stoye et al. concernant l'ibuprofène (123), celle de Saletu et al. concernant le diazépam (124) ou l'étude de Mizuta et al. concernant le 2-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl]ethyl acetate (anti-inflammatoire non stéroïdien) (125).

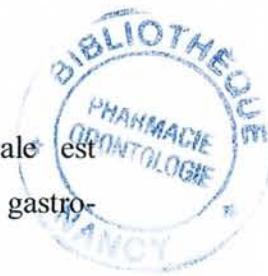
E. Limites d'utilisation des micelles de sels biliaires :

Les sels biliaires administrés par voie orale irritent la membrane intestinale et peuvent perturber l'absorption des principes actifs (116).

La formation de micelles mixtes par utilisation de phospholipides permet cependant, en plus de l'augmentation de la capacité de solubilisation du cœur de la micelle, de protéger la membrane intestinale (126).



Conclusion



La biodisponibilité des principes actifs hydrophobes administrés par voie orale est problématique en raison, essentiellement, de leur faible solubilité dans le milieu gastro-intestinal.

Plusieurs approches, basées sur l'équation Noyes et Whitney, ont été proposées pour remédier à ce problème.

Ainsi, ces dernières années, de nombreuses études de formulation de molécules lipophiles dans des cyclodextrines, dans des micelles de sels biliaires, sous la forme de dispersion solide, de microémulsion ou de solution auto-émulsionnante ont été publiées. Les augmentations de solubilité qui ont été démontrées *in vitro* ont souvent confirmé, grâce à des études *in vivo* chez l'homme ou l'animal, une augmentation de la biodisponibilité du principe actif étudié.

Malgré ces résultats encourageants, peu de spécialités pharmaceutiques mettant à profit ces formulations sont disponibles sur le marché.

En effet, la difficulté de mise en œuvre des procédés de fabrication associés à ces formulations ainsi que le prix que cela sous-entend pour les entreprises et les effets indésirables mis en évidence lors de l'administration par voie orale de molécules de cyclodextrines ou de tensioactifs sont autant d'obstacles à l'utilisation à plus grande échelle de ces procédés.

Cependant, l'exemple de l'augmentation de la biodisponibilité de la cyclosporine A lors de sa commercialisation sous forme de solution auto-émulsionnante, de par l'amélioration du confort pour le greffé et le prescripteur (meilleur contrôle des taux sanguins de principe actif, diminution du nombre d'injections) est encourageant pour l'avenir.

Par ailleurs, de nombreuses études menées dernièrement mettent en évidence l'innocuité de certaines molécules tensioactives, ouvrant la porte de la sorte à leur utilisation sans danger chez l'homme.

Ces résultats doivent encourager les chercheurs à développer ces nouvelles formulations qui devront prendre une part plus importante dans l'industrie pharmaceutique, d'autant plus que leur application n'est pas limitée aux seuls principes actifs peu solubles dans l'eau. Des molécules sensibles aux enzymes gastro-intestinales, telle que l'insuline, et le marché que cela sous-entend, peuvent également être protégées de l'environnement intestinal grâce à ces formulations.

*Références
bibliographiques*

- (1) Aïache J.-M., Devissaguet J.-Ph., Guyot-Hermann A.-M., Biopharmacie. Paris : Technique et documentation, 1978.- 584p.- (Galénica ; N°2)
- (2) Leuner C., Dressman J., Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000 ; **50** : 47-60.
- (3) Le Hir A., Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.- 7^e ed. Paris : Masson, 1997.- 382p.- (Abrégés)
- (4) Vigneron C., Enseignement de physiologie. Eléments de cours de 3^{ème} année, 1997-1998. Faculté de pharmacie, Nancy.
- (5) Loftsson T., Brewster M.E., Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. *J. Pharm Sci*, 1996 ; **85(10)** : 1017-1025.
- (6) Stevens D.A., Itraconazole in Cyclodextrin Solution. *Pharmacotherapy*, 1999 ; **19(5)** : 603-11.
- (7) Walker R.B., Dholakia V.N., Brasfield K.L., Bakhtiar R., Effect of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the Central Stimulant Activity of (-)-Ephedrine and an Oxazolidine Prodrug in Rats. *Gen. Pharmac.*, 1998 ; **30(5)** : 725-731.
- (8) Hirayama F., Uekama K., Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1999 ; **36** : 125-141.
- (9) Strattan C.E., 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, part II. Safety and manufacturing issues. *Pharm. Tech.*, 1992 ; **16** : 52-8.
- (10) Arima H., Yunomae K., Miyake K., Irie T., Hirayama F., Uekama K., Comparative Studies of the Enhancing Effects of Cyclodextrins on the Solubility and Oral Bioavailability of Tacrolimus in Rats. *J. Pharm Sci*, 2001 ; **90(6)** : 690-701.
- (11) Willems L., Van der Geest R., De Beule K., Itraconazole oral solution and intravenous formulations : a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2001 ; **26** : 159-169.
- (12) Lefeuvre C., Le Corre P. Dollo G., Chevanne F., Burgot J.L., Le Verge R., Biopharmaceutics and pharmacokinetics of 5-phenyl-1,2-dithiole-3-thione complexed with sulfobutyl ether-7-beta-cyclodextrin in rabbits. *J. Pharm Sci*, 1998 ; **88(10)** : 1016-1020.

- (13) Dhanaraju M.D., Kumaran K.S., Baskaran T., Moorthy M.S., Enhancement of bioavailability of griseofulvin by its complexation with beta-cyclodextrin. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1998 ; 24(6) : 583-587.
- (14) Wong J.W, Yuen K.H., Improved oral bioavailability of artemisinin through inclusion complexation with beta- and gamma cyclodextrins. *Int. J. Pharm.*, 2001 ; 227(1-2) : 177-185.
- (15) Tokumura T., Nanba M., Tsushima Y., Tatsuishi K., Kyano M., Machida Y., Nagai T., Enhancement of bioavailability of cinnarizine from its beta-cyclodextrin complex on oral administration with DL-phenylalanine as a competing agent. *J. Pharm. Sci.*, 1986 ; 75(4) : 391-394.
- (16) Puglisi G., Ventura C.A., Spadaro A., Campana G., Spampinato S., Differential effects of modified beta-cyclodextrins on pharmacological activity and bioavailability of 4-biphenylacetic acid in rats after oral administration. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1995 : 47(2) : 120-123.
- (17) Hostetler J.S., Hanson L.H., Stevens D.A., Effect of cyclodextrin on the pharmacology of antifungal oral azoles. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992 ; 36(2) : 477-480.
- (18) Brewster M.E., Anderson W.R., Meinsma D., Moreno D., Webb A.I., Pablo L., Estes K.S., Derendorf H., Bodor N., Sawchuk R., Cheung B., Pop E., Intravenous and oral pharmacokinetic evaluation of a 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-based formulation of carbamazepine in the dog : comparison with commercially available tablets and suspensions. *J. Pharm. Sci.*, 1997 ; 86(3) : 335-339.
- (19) Uekama K., Fujinaga T., Hirayama F., Otagiri M., Yamasaki M., Seo H., Hashimoto T., Tsuruoka M., Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation. *J. Pharm. Sci.*, 1983 ; 72(11) : 1338-1341.
- (20) Fregnan G.B., Berte F., Enhancement of specific biological activity of dipyridamole by complexation with beta-cyclodextrin. *Pharmacology*, 1990 ; 40(2) : 96-102.
- (21) Savolainen J., Jarvinen K., Taipale H., Jarho P., Loftsson T., Jarvinen T., Co-administration of a water-soluble polymer increases the usefulness of cyclodextrins in solid oral dosage forms. *Pharm. Res.*, 1998 ; 15(11) : 1696-1701.

- (22) Nakai Y., Yamamoto K., Terada K., Horibe H., Ozawa K., Interaction of trio-O-methyl-beta-cyclodextrin with drugs. II. Enhanced bioavailability of ketoprofen in rats when administered with trio-O-methyl-beta-cyclodextrin. *Chem. Pharm. Bull.*, 1983 ; 31(10) : 3745-3747.
- (23) Tenjarla S., Puranajoti P., Kasina R., Mandal T., Preparation, characterization, and evaluation of miconazole-cyclodextrin complexes for improved oral and topical delivery. *J. Pharm. Sci.*, 1998 ; 87(4) : 425-429.
- (24) Kaukonen A.M., Lennernas H., Mannermaa J.P., Water-soluble beta-cyclodextrins in paediatric oral solutions of spironolactone: preclinical evaluation of spironolactone bioavailability from solutions of beta-cyclodextrin derivatives in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1998 ; 50(6) : 611-619.
- (25) Talab A., Teste J.F., El-Ahmad Y., Fiez-Vandal P.Y., Bioavailability in rats of tyrosine, micronized tyrosine and tyrosine beta-cyclodextrin inclusion administered by oral route. *Ann. Pharm. Fr.*, 1995 ; 53(6) : 275-276.
- (26) Lin H.S., Chan S.Y., Low K.S., Shoon M.L., Ho P.C., Kinetic study of a 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-based formulation of all-trans-retinoic acid in Sprague-Dawley rats after oral or intravenous administration. *J. Pharm. Sci.*, 2000 ; 89(2) : 260-267.
- (27) Miyaji T., Inoue Y., Acarturk F., Imai T., Otagiri M., Uekama K., Improvement of oral bioavailability of fenbufen by cyclodextrin complexations. *Acta. Pharm. Nord.*, 1992 ; 4(1) : 17-22.
- (28) Arcari M., Brambilla A., Brandt A., Caponi R., Corsi G., Di Rella M., Solinas F., Wachter W.P., A new inclusion of silibinin and beta-cyclodextrins: in vitro dissolution kinetics and in vivo absorption in comparison with traditional formulations. *Boll. Chim. Farm.*, 1992 ; 131(5) : 205-209.
- (29) Ozdemir N., Ordu S., Ozkan Y., Studies of floating dosage forms of furosemide: in vitro and in vivo evaluations of bilayer tablet formulations. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2000 ; 26(8) : 857-866.
- (30) Bannwart B., Bertin P., Pehourcq F., Schaeffer T., Gillet P., Lefrançois G., Treves R., Dehais J., Netter P., Gaucher A., Piroxicam concentrations in plasma and synovial fluid

after a single dose of piroxicam-beta-cyclodextrin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2001 ; 39(1) : 33-36.

(31) Uekama K., Otagiri M., Uemara Y., Fujinaga T., Arimori K., Matsuo N., Tasaki K., Sugii A., Improvement of oral bioavailability of prednisolone by beta-cyclodextrin complexation in humans. *J. Pharmacobiodyn.*, 1983 ; 6(2) : 124-127.

(32) Otagiri M., Imai T., Uekama K., Enhanced oral bioavailability of antiinflammatory drug flurbiprofen in rabbits by tri-O-methyl-beta-cyclodextrin complexation. *J. Pharmacobiodyn.*, 1982 ; 5(12) : 1027-1029.

(33) Garcia-Rodriguez J.J., Torrado J., Bolas F., Improving bioavailability and anthelmintic activity of albendazole by preparing albendazole-cyclodextrin complexes. *Parasite*, 2001 ; 8(2 Suppl) : S188-190.

(34) Tous S.S., El-Sayed A.M., El-Harras S.A., Jun H.W., Availability of phenindione-beta-cyclodextrin inclusion complex. *Pharmazie*, 1992 ; 47(5) : 365-368.

(35) Ammar H.O., Ghorab M., El-Nahas S.A., Omar S.M., Ghorab M.M., Improvement of some pharmaceutical properties of drugs by cyclodextrin complexation. 5. Theophylline. *Pharmazie*, 1996 ; 51(1) : 42-46.

(36) Ammar H.O., El-Nahas S.A., Ghorab M.M., Improvement of some pharmaceutical properties of drugs by cyclodextrin complexation. Part 6 : Ampicillin. *Pharmazie*, 1996 ; 51(8) : 568-570.

(37) Aggarwal S., Singh P.N., Mishra B., Studies on solubility and hypoglycemic activity of gliclazide beta-cyclodextrin-hydroxypropylmethylcellulose complexes. *Pharmazie*, 2002 ; 57(3) : 191-193.

(38) panini R., Vandelli M.A., Forni F., Pradelli J.M., Salvioli G., Improvement of ursodeoxycholic acid bioavailability by 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation in healthy volunteers. *Pharmacol. Res.*, 1995 ; 31(3-4) : 205-209.

(39) Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L., Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I- theoretical considerations and discussion of the literature. *J. Pharm.Sci.*, 1965 ; 54 : 1145-1148.

- (40) Hume-Rotherly W., Raynor G.V., The structure of metals and alloys. London : Institute of metals, 1954.
- (41) Reed-Hill R.E., Physical Metallurgy Principles. Princetown (NJ) : Van-Nostrand, 1964.
- (42) Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L., Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures IV- chloramphenicol-urea system. *J. Pharm.Sci.*, 1966 ; **55** : 581-583.
- (43) Simonelli A.P., Mehta S.C., Higuchi W.I., Dissolution rates of high energy sulfathiazole-povidone coprecipitates II : characterization of form of drug controlling its dissolution rate via solubility studies. *J. Pharm. Sci.*, 1976 ; **65** : 355-361.
- (44) Usui F., Maeda K., Kusai A., Ikeda M., Nishimura K., Yamamoto K., Inhibitory effects of water-soluble polymers on precipitation of RS-8359. *Int. J. Pharm.*, 1997 ; **154** : 59-66.
- (45) Hilton J.E., Summers M.P., The effect of wetting agents on the dissolution of indomethacin solid dispersion systems. *Int. J. Pharm.*, 1986 ; **31** : 157-164.
- (46) Ford J. L., Rubinstein M. H., Phase equilibria and dissolution rates of indomethacin-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.*, 1978 ; **53** : 327-332.
- (47) Kinoshita M., Baba K., Nagayasu A., Yamabe K., Shimooka T., Takeichi Y., Azuma M., Houchi H., Minakuchi K., Improvement of solubility and oral bioavailability of a poorly water-soluble drug, TAS-301, by its melt-adsorption on a porous calcium silicate. *J. Pharm. Sci.*, 2002 ; 91(2) : 362-370.
- (48) Sekiguchi K., Obi N., Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.*, 1961 ; **9** : 866-872.
- (49) Betageri G.V., Makarla K.R., Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion an dlyophilization techniques. *Int. J. Pharm.*, 1995 ; **126** : 155-160.
- (50) Lo W.Y., Law S.L., Dissolution behavior of griseofulvin solid dispersions using polyethylene glycol, talc, and their combination as dispersion carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996 ; **22** : 231-236.

- (51) Ford J.L., Stewart A.F., Dubois J.-L., The properties of solid dispersions of indomethacin or phenylbutazone in polyethylene glycol. *Int. J. Pharm.*, 1986 ; **28** : 11-22.
- (52) Hin S., Oh I., Lee Y., Choi H., Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone. *Int. J. Pharm.*, 1998 ; **175** : 17-24.
- (53) Yuasa H., Ozeki T., Takahashi H., Kanaya Y., Ueno M., Application, of the solid dispersion method to the controlled release of medicine.6. Release mechanism of a slightly water soluble medicine an dinteraction between flurbiprofen and hydroxypropyl cellulose in solid dispersion. *Chem. Pharm. Bull.*, 1994 ; **42** : 354-358.
- (54) Sekiguchi K., Obi N., Ueda Y., Studies on absorption of eutectic mixtures. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits. *Chem. Pharm. Bull*, 1964 ; **12** : 134-144.
- (55) Khoo S.-M., Porter C.J.H., Charman W.N., The formulation of Halofantrine as either non-solubilising PEG 6000 or solubilising lipid based solid dispersions : Physical stability and absolute bioavailability assessment. *Int. J. Pharm.*, 2000 ; **205** : 65-78.
- (56) Yanez L., Jung H., Garza-Flores J., Perez-Palacios G., Diaz-Sanchez V., Norethisterone-cholesterol eutectic mixture as an oral sustained-release hormonal preparatio : bioequivalence study in humans. *Contraception*, 1988 ; 37(4) : 349-357.
- (57) Diaz-Sanchez V., Antunez O., Vargas L., Boeck L., Noguera M., Absorption of oral ethinylestradiol is delayed by its eutectic mixture with cholesterol. *Contraception*, 1991 ; 43(1) : 45-53.
- (58) Yoo S.D., Lee S.H., Kang E., Jun H., Jung J.Y., Park J.W., Lee K.H., Bioavailability of itraconazole in rats and rabbits after administration of tablets containing solid dispersion particles. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000 ; 26(1) : 27-34.
- (59) Pan R.H., Chen J.H., Chen R.R., Enhancement of dissolution and bioavailability of piroxicam in solid dispersion systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000 ; 26(9) : 989-994.
- (60) Hupin C., De Suray J.M., Versluys J., Lorent M., Dodion L., Lesne M., Bioavailability study of gitoxin in a solid dosage form. *Int. J. Pharm.*, 1979 ; 17(5) : 197-204.

- (61) Kushida I., Ichikawa M., Asakawa N., Improvement of dissolution and oral absorption of ER-34122, a poorly water-soluble dual 5-lipoxygenase/cyclooxygenase inhibitor with anti-inflammatory activity by preparing solid dispersion. *J. Pharm. Sci.*, 2002; 91(1) : 258-266.
- (62) Li Y.P., Zhou J.J., Zhang X.Y., Pei Y.Y., Pharmacokinetics of intragastric ipriflavone solid dispersion in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.*, 1999 ; 20(11) : 1035-1038.
- (63) Sheen P.C., Kim S.I., Petillo J.J., Serajuddin A.T., Bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablet and solid dispersion in humans. *J. Pharm. Sci.*, 1991; 80(7) : 712-714.
- (64) Imai T., Nohdomi K., Acartuk F., Otagiri M., Enhancement of dissolution and absorption of mefenamic acid by egg albumin. *J. Pharm. Sci.*, 1991; 80(5) : 484-487.
- (65) Lopez M.L., Torrado S., Martinez A.R., Bolas F., Improvement of albendazole efficacy against enteral, but not against parenteral stages of *Trichinella spiralis* by preparing solid dispersions in polyvinylpyrrolidone. *Chemotherapy*, 1997; 43(6) : 430-435.
- (66) Zerrouk N., Chemtob C., Arnaud P., Toscani S., Dugue J., In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. *Int. J. Pharm.*, 2001 ; 225(1-2) : 49-62.
- (67) Krishnan T.R., Abraham I., Comparative bioavailability of clofazimine coevaporate in the pig. *Biopharm. Drug. Dispos.*, 1994 ; 15(4) : 329-339.
- (68) Takada K., Oh-hashii M., Furuya Y., Yoshikawa H., Muranishi S., Enteric solid dispersion of cyclosporin (CyA) having potential to improve availability of CyA in rabbit. *Chem. Pharm. Bull*, 1989 ; 37(9) : 2542-2544.
- (69) Chiba Y., Kohri N., Iseki K., Miyazaki K., Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human echinococcosis, by preparing solid dispersion with polyethylene glycol. *Chem. Pharm. Bull*, 1991 ; 37(8) : 2158-2160.
- (70) Fujii M., Harada K., Kakinuma K., Matsumoo M., Dissolution and bioavailability of phenobarbital in solid dispersion with phosphatidylcholine. *Chem. Pharm. Bull*, 1991 ; 39(7) : 1886-1888.

- (71) Fujii M., Harada K., Yamanobe K., Matsumoto M., Dissolution and bioavailability of phenytoin in solid dispersion with phosphatidylcholine. *Chem. Pharm. Bull*, 1988 ; 36(12) : 4908-4913.
- (72) Arias M.J., Gines J.M., Moyano J.R., Rabasco A.M., The application of solid dispersion technique with D-mannitol to the improvement in oral absorption of triamterene. *J. Drug Target.*, 1994 ; 2(1) : 45-51.
- (73) Trapani G., Franco M., Latrofa A., Pantaleo M.R., Provenzano M.R., Sanna E., Maciocco E., Liso G., Physicochemical characterization and in vivo properties of Zolpidem in solid dispersions with polyethylene glycol 4000 and 6000. *Int. J. Pharm.*, 199 ; 184(1) : 121-130.
- (74) Tenjarla S., Microemulsions : An overview and Pharmaceutical Applications. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1999 ; 16(5) : 461-521.
- (75) Sadtler V., Tensioactifs et systèmes dispersés. Eléments de cours de 3^{ème} année, 2002. ENSIC, Nancy.
- (76) Kim C-K., Cho Y-J., Gao Z-G., Preparation and evaluation of biphenyl dimethyl dicarboxylate microemulsions for oral delivery. *J. Control. Rel.*, 2001 ; 70 : 149-155.
- (77) Constantinides P.P, Lipid Microemulsions for Improving Drug Dissolution and Oral Absorption : Physical and Biopharmaceutical Aspects. *Pharm. Res.*, 1995 ; 12(11) : 1561-1572.
- (78) Ho H-O., Hsiao C-C., Sheu M-T., Preparation of Microemulsions Using Polyglycerol Fatty Acid Esters as Surfactant for the Delivery of Protein Drugs. *J. Pharm. Sci.*, 1996 ; 85(2) : 138-143.
- (79) Mitchell D.J., Ninham B., Micelles, vesicles and microemulsions. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1981 ; 11(67) : 601.
- (80) Friman S., Bäckman L., A new Microemulsion Formulation of Cyclosporin, Pharmacokinetic and Clinical Features. *Clin. Pharmacokinet.*, 1996 ; 30(3) : 181-193.
- (81) Mueller E.A., Kovarik J.M., Van Bree J.B. et al., Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from microemulsion formation. *Pharm. Res.*, 1994 ; 11 : 301-304.

- (82) Kovarik J.M., Mueller E.A., Van Bree J.B. et al., Cyclosporin pharmacokinetics and variability from a microemulsion formulation – a multicenter investigation in kidney transplant patients. *Transplantation*, 1994 ; 58 : 658-663.
- (83) Levy G., Rochon J., Freeman D. et al., Cyclosporin neoral liver transplant recipients. *Transplant Proc.*, 1994 ; 26 : 2949-2952.
- (84) Mikhail G., Eadon H., Leaver N. et al., Use of neoral in heart transplant recipients. *Transplant Proc.*, 1994 ; 26 : 2985-2987.
- (85) Pouton C.W., Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 1997 ; 25 : 47-58.
- (86) Gershanik T., Benita S., Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *Eur. J. Pharm Biopharm.*, 2000 ; 50 : 179-188.
- (87) Charman S.A., Charman W.N., Rogge M.C., Wilson T.D., Dutko F.J., Pouton C.W., Self-emulsifying drug delivery systems : formulation and biopharmaceutic evaluation of an investigational lipophilic compound. *Pharm. Res.*, 1992 ; 9 : 87-93.
- (88) Shah N.H., Carvajal M.T., Patel C.I., Infeld M.H., Malick A.W., Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolyzed glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *Int. J. Pharm*, 1994 ; 106 : 15-23.
- (89) Hauss D.J., Fogal S.E., Ficorilli J.V., Price C.A., Roy T., Jayaraj A.A., Keirns J.J., Lipid-Based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB₄ inhibitor. *J. Pharm. Sci.*, 1998 ; 87 : 164-169.
- (90) Kommuru T.R., Gurley B., Khan M.A., Reddy I.K, Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. *Int. J. Pharm*, 2001 ; 212(2) : 233-246.
- (91) Fischl M.A, Richman D.D., Flexner C., Para M.F., Haubrich R., Karim A., Yeramian P., Holden-Wiltse J., Meehan P.M., Phase I/II study of the toxicity, pharmacokinetics, and activity of the HIV protease inhibitor SC-52151. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 1997 ; 15(1) : 28-34.

- (92) Manuila L., Manuila A., Nicoulin M., Dictionnaire médical.- 6^e ed. Paris : Masson, 1994.- 470p.- (Abrégés)
- (93) Jones M.-C., Leroux J.-C., Polymeric micelles – a new generation of colloidal drug carriers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999 ; 48 : 101-111.
- (94) De Castro B., Gameiro P., Guimaraes C., Lima J.L., Reis S., Partition coefficients of beta-blockers in bile salt/lecithin micelles as a tool to assess the role of mixed micelles in gastrointestinal absorption. *Biophys Chem.*, 2001 ; 90(1) : 31-43.
- (95) Matsuoka K., Kuranaga Y., Moroi Y., Solubilization of cholesterol and polycyclic aromatic compounds into sodium bile salt micelles (part 2). *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1580(2-3) : 200-214.
- (96) De Smidt J.H., Grit M., Crommelin D.J., Dissolution kinetics of griseofulvin in mixed micellar solutions. *J. Pharm. Sci.*, 1994 ; 83(9) : 1209-1212.
- (97) Hammad M.A., Muller B.W., Solubility and stability of tetrazepam in mixed micelles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998 ; 7(1) : 49-55.
- (98) De Castro B., Gameiro P., Guimaraes C., Lima J.L., Reis S., Study of partition of nitrazepam in bile salt micelles and the role of lecithin. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2001 ; 24(4) : 595-602.
- (99) Kararli T.T., Gupta V.W., Solubilization and dissolution properties of a leukotriene-D4 antagonist in micellar solutions. *J. Pharm. Sci.*, 1992 ; 81(5) : 483-485.
- (100) Hammad M.A., Muller B.W., Increasing drug solubility by means of bile salt-phosphatidylcholine-based mixed micelles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1998 ; 46(3) : 361-367.
- (101) Dulfer W.J., Govers H.A., Solubility and micelle-water partitioning of polychlorinated biphenyls in solutions of bile salt micelles. *Chemosphere*, 1995 ; 30(2) : 293-306.
- (102) Naylor L.J., Bakatselou V., Dressmann J.B., Comparison of the mechanism of dissolution of hydrocortisone in simple and mixed micelle systems. *Pharm. Res.*, 1993 ; 10(6) : 865-870.

- (103) Wiedmann T.S., Kvanbeck K, Han C.H., Roongta V., Ionization and solubilization of 4 alkyl benzoic anilines in sodium taurodeoxycholate solutions. *Pharm. Res.*, 1997 ; 14(11) : 1574-1582.
- (104) Li C.Y., Zimmerman C.L., Wiedmann T.S., Solubilization of retinoids by bile salt/phospholipid aggregates. *Pharm. Res.*, 1996 ; 13(6) : 907-913.
- (105) Schwartz M.A., Raith K., Rüttinger H.H., Dongowski G., Neubert R.H.H., Investigation of the interactions between drugs and mixed bile salt/lecithin micelles. A characterisation by micellar affinity capillary electrophoresis (MACE). Part III. *J. Chromatog.*, 1997 ; 781 : 337-389.
- (106) Dangi J.S., Vyas S.P., Dixit V.K., Effect of various lipid-bile salt mixed micelles on the intestinal absorption of amphotericin-B in rat. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1998 ; 24(7) : 631-5.
- (107) Matsuoka K., Moroi Y., Micelle formation of sodium deoxycholate and sodium ursodeoxycholate (Part 1). *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, 1580(2-3) : 189-199.
- (108) Kwon G., Naito M., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K., Micelles Based on AB Block Copolymers of Poly(ethylene oxide) and Poly(β -benzyl L-aspartate). *Langmuir*, 1993 ; 9 : 945-949.
- (109) Wilhelm M., Zhao C.-L., Wang Y., Xu R., Winnick M. A., Poly(styrene-ethylene oxide) Block Copolymer Micelle Formation in Water : A fluorescence Probe Study. *Macromolecules*, 1991 ; 24 : 1033-1040.
- (110) Zhao C.-L., Winnick M. A., Riess G., Croucher M. D., Fluorescence Probe Techniques Used To Study Micelle Formation in Water-Soluble Block Copolymers. *Langmuir*, 1990 ; 6 : 514-516.
- (111) Nagasaki Y., Okada T., Scholz C., Iijima M., Kato M., Kataoka K., The Reactive Polymeric Micelle Based on An Aldehyde-Ended Poly(ethylene glycol)/Poly(lactide) Block Copolymer. *Macromolecules*, 1998 ; 31 : 1473-1479.
- (112) Spivak K., Morrisson C., Devinuto D., Yuey W., Spectrophotometric determination of the crystal micellar concentration of bile salts using bilirubin monoglucuronide as a micellar probe. Utility of derivative spectroscopy. *Biochem. J.*, 1988 ; 252(1) : 275-281.

- (113) Lamy-Freud M.T., Schreier S., Peitzsch R.M., Reed W.F., Characterization and time dependence of amphotericin B : deoxycholate aggregation by quasielastic light scattering. *J. Pharm. Sci.*, 1991 ; 80(3) : 262-266.
- (114) Long M.A., Kaler E.W., Lee S.P., Structural characterization of the micelle-vesicle transition in lecithine-bile salt solutions. *Biophys. J.*, 1994 ; 67(4) : 1733-1742.
- (115) Lee S.P., Park H.Z., Madani H., Kaler E.W., Partial characterization of a nonmicellar system of cholesterol solubilization in bile. *Am. J. Physiol.*, 1987 ; 252(3Pt1) : 374-383.
- (116) Poelma F.G., Breas R., Tukker J.J., Crommelin D.J., Intestinal absorption of drugs. The influence of mixed micelles on the disappearance kinetics of drugs from the small intestine of the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1991 ; 43(5) : 317-324.
- (117) Park G.B., Shao Z., Mitra A.K., Acyclovir permeation enhancement across intestinal and nasal mucosae by bile salt-acylcarnitine mixed micelles. *Pharm. Res.*, 1992 ; 9(10) : 1262-1267.
- (118) Midoux N., Agitation-Mélange. Eléments de cours de 2^{ème} année, 2001. ENSIC, Nancy.
- (119) Kohori F., Yokoyama M., Sakai K., Okano T., Process design for efficient and controlled drug incorporation into polymeric micelle carrier systems. *J. Control. Rel.*, 2002 ; 78 : 155-163.
- (120) Lee M.-K., Choi L., Kim M.-H., Kim C.-K., Pharmacokinetics and organ distribution of cyclosporin A incorporated in liposomes and mixed micelles. *Int. J. Pharm.*, 1999 ; 191 : 87-93.
- (121) Winn M.J., White P.M., Scott A.K., Pratt S.K., Park B.K., The bioavailability of a mixed micellar preparation of vitamin K1, and its procoagulant effect in anticoagulated rabbits. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1989 ; 41(4) : 257-60.
- (122) Balandraud-Pieri N., Queneau N., Caroli-Bosc F.X., Bertault-Pérès P., Montet A.M, Durand A., Montet J.C., Effects of tauroursodeoxycholate solutions on cyclosporin A bioavailability in rats. *Drug metabolism and disposition*, 1997 ; 25(8) : 912-916.
- (123) Stoye I., Schroder K., Muller-Goymann C.C., Transformation of a liposomal dispersion containing ibuprofen lysinate and phospholipids into mixed micelles - physico-chemical

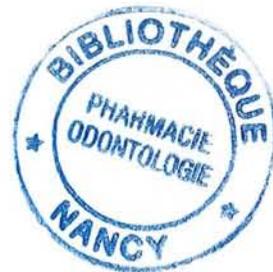
characterization and influence on drug permeation through excised human stratum corneum. *Eur J Pharm Biopharm.*, 1998 ; 46(2) : 191-200.

(124) Saletu B., Anderer P., Kinsperger K., Grunberger J., Sieghart W., Comparative bioavailability studies with a new mixed-micelles solution of diazepam utilizing radioreceptor assay, psychometry and EEG brain mapping. *Int Clin Psychopharmacol.*, 1988 ; 3(4) : 287-323.

(125) Mizuta H., Samemoto H., Ogawa K., Improvement of gastrointestinal absorption of 2-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl]ethyl acetate, a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Yakugaku Zasshi.* 1991 ; 111(8) : 445-50.

(126) Martin G.P., Marriott C., Membrane Damage by bile salts : the protective fonction of phospholipids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1981 ; 31 : 754-759.





DEMANDE D'IMPRIMATUR

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

présenté par **Hicham SAFINE**

Sujet :

**Systemes de délivrance des médicaments peu
solubles dans l'eau par voie orale**

Jury :

Président : M. Jean-Bernard REGNOUF de VAINS, Professeur

Juges : M. Laurent MARCHAL- HEUSSLER, Professeur
M. Serge SAGODIRA, Coordonateur projets R&D,
Virsol, Paris

Vu,

Nancy, le 17.07.2002

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

**M. Jean-Bernard REGNOUF
de VAINS,**
Professeur

**M. Laurent MARCHAL-
HEUSSLER,**
Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le 12 août 2002

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 21 août 2002 n° 1409

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I



Claude BURLET

