

Université de Montréal

*Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de
nouveaux excipients pharmaceutiques
(Liants, délitants et agents de libération contrôlée)*

par
CHAFIC CHEBLI

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en Sciences Pharmaceutiques

Août 2000
©Chafic Chebli, 2000





**National Library
of Canada**

**Acquisitions and
Bibliographic Services**

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

**Bibliothèque nationale
du Canada**

**Acquisitions et
services bibliographiques**

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-60588-4

Canada

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Cette thèse intitulée :
Modification de polysaccharides naturels pour l'obtention de
nouveaux excipients pharmaceutiques
(Liants, délitants et agents de libération contrôlée)

Présentée par :
CHAFIC CHEBLI

a été évaluée par un jury constitué des personnes suivantes :

Président de jury :	Dr. P. Hildgen	Faculté de Pharmacie, Université de Montréal
Membre du jury :	Dr. F. Brisse	Département de Chimie, Université de Montréal
Examineur externe :	Dr. A. Moës	Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles
Directeur de recherche :	Dr. L. Cartilier	Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Thèse acceptée le

À la mémoire de mon grand-père Chafic Chebli

Remerciements

"Hypotheses like organisms must grow and evolve..." (Barrington)

Si je tiens ici à exprimer ma reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont permis de mener à terme ce travail, les mots que je leur adresse ne rendent malheureusement pas justice aux sentiments qui m'animent.

Tout d'abord, je voudrais exprimer ma profonde gratitude au professeur Louis Cartier (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal) qui, par ses conseils avisés a su m'encourager et susciter chez moi le goût de la recherche. Je lui suis aussi reconnaissant pour son soutien, son amabilité et la confiance qu'il m'a témoignée.

Je veux remercier le professeur Patrice Hildgen (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal) pour toutes ses discussions enrichissantes et pour accepter de juger ce travail.

Je remercie également les professeurs François Brisse (Département de Chimie, Université de Montréal) et André Moës (Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles) qui ont aussi accepté de juger ce travail.

Ma sincère reconnaissance au Dr Roch Thibert (PR&D, Merck Frosst), au Dr Neil G. Hartman (Hôpital d'Ottawa) pour leurs nombreux conseils et critiques constructives et au professeur Jean-Norbert McMullen (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal) pour son support.

Je tiens aussi à remercier Mme Line Migneault (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal) pour son aide technique dans la mise au point des méthodes de synthèse et analytiques de mes produits.

Je veux également remercier l'ensemble des membres de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté des Études Supérieures qui m'ont si bienveillamment accepté et qui par leur support financier ont rendu ce travail possible.

Je voudrais maintenant exprimer ma gratitude et mon amitié à tous mes collègues de laboratoire, à tous les étudiants gradués de la Faculté de Pharmacie et spécialement à mes amis pour leur soutien et appui.

Des remerciements bien spéciaux vont à mes parents (Despina et Michel), mes soeurs (Danie, Mirna et Roula) et mes beaux-frères (Souheil, Toni et Sami) pour leur support, encouragements et leur inépuisable amour et plus particulièrement à Geotia pour sa patience, son support, son humour et son éternel amour...

Sommaire

Le principal objet de ces travaux était la recherche de nouveaux excipients pharmaceutiques susceptibles d'assurer la libération d'une matière active, soit immédiate, soit étalée dans le temps. Cette thèse présente la cellulose réticulée comme agent liant/délimitant et l'amylose substitué comme matrice universelle pour la libération contrôlée des médicaments.

La cellulose réticulée (CLC) est obtenue suite à la réaction de la cellulose avec l'épichlorhydrine, un agent de réticulation, dans un milieu basique. Différents degrés de réticulation ont été obtenus en variant le rapport *épichlorhydrine/cellulose* (g/100g). L'effet du degré de réticulation sur les propriétés liantes et délimitantes des comprimés contenant des concentrations différentes de la cellulose réticulée a été évalué.

Des études de gonflement des lits de poudres et des comprimés de 100% de la cellulose réticulée à 25% (25 g d'épichlorhydrine/ 100 g de cellulose), CLC-C25, ont révélé le mécanisme d'action de CLC-C25 dans la désagrégation des comprimés. La CLC-C-25 ne gonfle pas, mais adsorbe à très grande vitesse la quantité d'eau suffisante pour remplir le vide inter et intramoléculaire et exercer une force opposée à la force liante qui maintient les particules du comprimé ensemble.

L'effet de la concentration de la CLC-C25 sur les propriétés liantes et délimitantes des formulations contenant un diluant, 0.5% de stéarate de magnésium comme lubrifiant et 15% d'acétaminophène comme principe actif, ainsi que différentes concentrations de CLC-C25, a été étudié révélant le potentiel de la CLC-C25 comme agent liant/délimitant.

Les propriétés liantes de la **CLC-C25** ont été comparées avec celles de l'Avicel PH101® et l'Avicel PH102®, des agents liants/diluants couramment utilisés dans la fabrication des comprimés. Les comprimés contenant 10-20% de CLC-C25 étaient plus durs que ceux contenant les Avicels® pour les mêmes conditions, indépendamment de la nature et de la solubilité du diluant utilisé dans la formulation. Les propriétés délimitantes de la CLC-C25 ont été comparées avec celles de l'Ac-Di-Sol® (Carboxyméthylcellulose réticulée physiquement) et l'Explotab® (Carboxyméthylamidon), des superdélimitants bien connus sur le marché pharmaceutique. Pour des concentrations entre 10 et 20%, les propriétés délimitantes de la CLC-C25 étaient comparables et parfois supérieures à celles de l'Ac-Di-Sol® et l'Explotab®, quand ces derniers sont utilisés à une concentration inférieure à 5% du poids du comprimé, également indépendamment de la nature et la solubilité du diluant utilisé dans la formulation.

Par conséquent, la CLC-C25 est un excellent agent liant/délimitant lorsqu'il est utilisé à une concentration comprise entre 10 et 20% du poids du comprimé. Ses propriétés liantes sont supérieures à celles de l'Avicel PH101® et ses propriétés

délimitantes sont équivalentes et parfois supérieures à celles du superdélitantes tels que l'Ac-Di-Sol®.

L'amylose substitué (SA) est obtenu suite à l'éthérisation de l'amidon à haute teneur en amylose (Hylon VII, 70% d'amylose) par un agent de substitution (1,2-époxypropanol (glycidol) [G], 1,2-époxybutane [E4], 1,2-époxydodécane [E12] ou 1-chlorobutane [C4]) dans un milieu basique donnant les polymères (SA,G), (SA,E4), (SA,E12) et (SA,C4) respectivement. Différents degrés de substitution ont été obtenus en variant le rapport *agent de substitution/amylose* (mole/kg).

L'effet du degré de substitution sur les cinétiques de libération d'une matrice d'amylose substitué a été étudié ainsi que l'influence de la longueur de la chaîne et le nombre de groupements hydroxyles générés par la substitution.

Les cinétiques de libération de l'acétaminophène à partir des matrices SA,G, sont peu ou pas affectées par le degré de substitution. Néanmoins pour un degré de substitution supérieur à 3.4, la libération du principe actif est accélérée. D'autre part, le degré de substitution exerce une influence très significative sur le gonflement des matrices de SA,G. En augmentant le degré de substitution, les matrices SA,G gonflent jusqu'à 400% de leur volume initial, ce qui les rend plus hydrophiles. Aux degrés de substitution élevés, les matrices sont tellement hydratées qu'un phénomène d'érosion de surface prend place, ce qui provoque l'accélération de la libération du principe actif.

Quand d'autres agents de substitution moins hydrophiles que le glycidol sont utilisés, comme le 1,2-époxybutane et le 1,2-époxydodécane, une augmentation du degré de substitution jusqu'à une certaine limite diminue la vitesse de la libération de l'acétaminophène. Au-delà de cette limite, le degré de substitution n'exerce aucune influence sur les propriétés de libération de la matrice. Ce degré de substitution est désigné comme étant le seuil de saturation des sites de la chaîne d'amylose potentiellement substituables en présence d'un agent de substitution. Le seuil de saturation des matrices SA,E4 et SA,E12 était égal à 5 et 2 respectivement.

La substitution de la chaîne d'amylose par le 1,2-époxybutane, le 1,2-époxydodécane ou le 1-chlorobutane, qui sont des chaînes alcanes de 4, 12 et 4 carbones respectivement, générant un seul groupement hydroxyle dans le cas du 1,2-époxybutane et du 1,2-époxydodécane, donnent aux SA,E4, SA,E12 et SA,C4 une nature moins hydrophile que celle de SA,G possédant un greffon de 3 carbones et 2 groupements hydroxyles. Par conséquent, une augmentation du degré de substitution, rend les matrices SA,E4, SA,E12 et SA,C4 moins hydrophiles tout en formant une barrière de diffusion contrôlant la libération du principe actif par effet stérique. Contrairement à ces dernières, une augmentation du degré de substitution rend les matrices SA,G plus hydrophiles.

Les propriétés galéniques du système SA,G ont aussi été évaluées révélant l'effet de la force de compression et de la taille du comprimé sur les propriétés de

libération de ces matrices. La force de compression exerce un effet important sur le temps de libération totale du principe actif pour un degré de substitution inférieur à 1.5, jusqu'à une certaine limite où la force de compression n'a plus aucune influence, ne dépassant pas 3.0 et 2.0 t/cm² pour SA,G-1.1 et SA,G-1.5 respectivement. Pour des degrés de substitution supérieurs à 1.5, la force de compression ne montre aucun effet significatif sur les propriétés de libération de la matrice SA,G.

Puisque la libération du principe actif est complètement indépendante de la force de compression, pour un degré de substitution supérieur à 1.5, la taille des comprimés est alors le seul paramètre pouvant affecter significativement le taux de la libération du principe actif de la matrice SA,G. La taille des comprimés est directement proportionnelle au temps de libération totale du médicament.

La compréhension des propriétés de gélification et du mécanisme du transport de la matière dans la matrice était essentielle pour l'utilisation de ces matrices dans la libération contrôlée des médicaments. Le mécanisme de la libération a été étudié selon une modification de l'équation de Peppas qui révèle la contribution relative de la relaxation des chaînes et de la diffusion Fickienne.

Le profil de libération d'un principe actif dépend aussi de sa nature, de sa solubilité et de sa concentration. Tenant en considération l'effet du degré de substitution, la nature de l'agent de substitution, ainsi que la taille des comprimés, les matrices à base d'amylose substitué contrôlent la libération de plusieurs principes actifs de différente solubilité pendant plus de 10 heures.

Le graphique du temps de libération porté en fonction de la charge en principe actif présente une allure caractéristique de la matrice SA,G démontrant un temps de libération maximal pour une concentration de 10% du principe actif. Cependant, il y avait un contrôle clair de la libération pour des concentrations variant de 3 à 50% du poids de la matrice.

En conclusion, les matrices à base d'amylose substitué sont proposées comme excipient pour la fabrication des systèmes à libération contrôlée.

Table des matières

Identification du jury	ii
Remerciements	iv
Sommaire	v
Table des matières	viii
Liste des tableaux	xii
Liste des figures	xiv
Liste des sigles et des abréviations	xx
Quelques définitions des termes pharmaceutiques	xxii

INTRODUCTION-

CHAPITRE 1 – LA FORMULATION DES COMPRIMÉS PAR COMPRESSION DIRECTE	001
1.1. Les comprimés.....	002
1.1.1. Les méthodes de fabrication des comprimés.....	002
1.2. Les ingrédients d'une formulation solide traditionnelle.....	005
1.2.1. Principes actifs.....	008
1.2.2. Diluants.....	009
1.2.3. Liants.....	014
1.2.4. Délitants.....	016
1.2.5. Autres.....	018
1.3. Les polymères comme excipients pour formes à libération contrôlée.....	019
1.3.1. Libération contrôlée: terminologie et profil de libération.....	020
1.3.2. Systèmes polymères à libération contrôlée pour l'administration orale du médicament - Avantages et inconvenients.....	022
1.3.3. Quelques paramètres physico-chimiques à considérer dans une forme orale à libération contrôlée.....	024
1.3.3.1. <i>Dose du principe actif</i>	024
1.3.3.2. <i>Solubilité du principe actif</i>	024
1.3.3.3. <i>Coefficient de partage du principe actif</i>	024
1.3.4. Mécanismes de contrôle de la libération des formes orales solides.....	025
1.3.5. Systèmes à libération contrôlée par la diffusion.....	027
1.3.5.1. <i>Systèmes réservoirs</i>	027
1.3.5.2. <i>Systèmes matriciels</i>	030
1.3.6. Systèmes à libération contrôlée par osmose.....	034
1.3.7. Systèmes à libération contrôlée par échange ionique.....	035
1.3.8. Systèmes à libération contrôlée par biodégradation.....	036

1.3.9. Systèmes à libération contrôlée par activation magnétique.....	039
---	-----

CHAPITRE 2 – LES POLYSACCHARIDES.....041

2.1. Structure et classification des polysaccharides.....	042
2.2. La cellulose: source et terminologie	043
2.2.1. Structure.....	045
2.2.2. Polymorphisme et cristallinité.....	048
2.2.3. Action de la soude: cellulose mercerisée.....	052
2.2.4. Action de l'eau: solubilité.....	052
2.2.5. Modification chimique de la cellulose.....	054
2.2.5.1. <i>Les agents de réticulation</i>	054
2.2.5.2. <i>La cellulose réticulée (CLC)</i>	055
2.2.5.3. <i>L'usage de la cellulose et de ses dérivés</i>	057
2.3. L'amidon: source	059
2.3.1. Composition et structure du grain de l'amidon.....	060
2.3.1.1. <i>Structure de la composante amylopectine</i>	067
2.3.1.2. <i>Structure de la composante amylose</i>	069
2.3.2. Propriétés physico-chimiques de l'amidon.....	069
2.3.2.1. <i>Gélatinisation de l'amidon</i>	070
2.3.2.2. <i>Gélification et rétrogradation de l'amidon</i>	073
2.3.3. Modifications physiques et chimiques de l'amidon et leurs usages pharmaceutiques.....	074
2.3.3.1. <i>Modifications physiques</i>	075
2.3.3.2. <i>Modifications chimiques</i>	077
2.3.3.3. <i>Modifications biochimiques</i>	079

CHAPITRE 3 – PRÉSENTATION DES OBJECTIFS..... 081

PRÉSENTATION DES MANUSCRITS

CHAPITRE 4 – CELLULOSE RÉTICULÉE: UN EXCIPIENT PHARMACEUTIQUE.....082

4.1. Cross-linked Cellulose as a Tablet Excipient. A Binding/disintegrating agent [Int. J. Pharm. (1998) 171: 101-110].....	083
---	-----

- 4.2. Cross-linked Cellulose as a Tablet Excipient. [US Patent No. 5,989,589, (November 23rd 1999)].....094

CHAPITRE 5 – AMYLOSE SUBSTITUÉ: UN EXCIPIENT POUR FORMES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE..... 109

- 5.1. Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release [Pharm. Res. (1999) **16**(9): 1440-1444].....110
- 5.2. Effect of Some Physical Parameters on the Sustained Drug Release Properties of Substituted Amylose [Int. J. Pharm (2000) **193**: 167-173].....116
- 5.3. Release and Swelling Kinetics of Substituted Amylose Matrices [J. Pharm. Belg. (1999) **54**(2): 51-53].....124
- 5.4. Formulating with Substituted Amylose for Drug Delivery Systems [J. Pharm. Belg. (1999) **54**(2): 54-56].....128
- 5.5. Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release. A Biodegradation Study [Int. J. Pharm. (2000)] (in press).....132
- 5.6. Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release [US Patent No. 5,879,707 (March 9th 1999)].....140

CHAPITRE 6 – RÉSULTATS NON PUBLIÉS.....180

- 6.1. La Cellulose Réticulée (CLC).....181
- 6.1.1. La transposition d'échelle de la fabrication de CLC.....181
- 6.1.2. La mise en évidence des propriétés liantes et délitantes de la CLC.....181
- 6.1.3. Caractérisation structurale de CLC-C25.....182
- 6.2. L'Amylose Substitué (SA).....184
- 6.2.1. La synthèse de l'amylose substitué.....184

DISCUSSION GÉNÉRALE

CHAPITRE 7 – DISCUSSION GÉNÉRALE..... 186

CHAPITRE 8 – CONCLUSION..... 199

BIBLIOGRAPHIE

Liste des tableaux

	<i>Page</i>
Tableau 1.1. Les diverses étapes de fabrication des comprimés selon la compression directe et la granulation par voie humide et sèche	004
Tableau 1.2. Ingrédients utilisés pour une formulation solide	005
Tableau 1.3. Agents liants utilisés lors de la fabrication de comprimés	015
Tableau 1.4. Quelques délitants utilisés dans la fabrication des comprimés	017
Tableau 1.5. Excipients polymères utilisés pour les formes à libération contrôlée	019
Tableau 1.6. L'exposant de diffusion (n) et les types de transport des PA	026
Tableau 1.7. Produits pharmaceutiques adoptant le système réservoir	028
Tableau 1.8. Les Eudragit® entériques	030
Tableau 1.9. Agents retardants utilisés pour la fabrication des systèmes matriciels	030
Tableau 1.10. Les caractéristiques d'un système à libération contrôlée par échange ionique	036
Tableau 2.1. Les dimensions des mailles cristallines des polymorphes cellulosiques	048
Tableau 2.2. Les déplacements chimiques ^{13}C (en ppm relativement à celui de Me_4Si) des polymorphes cellulosiques et leur cristallinité respective	050
Tableau 2.3. Quelques dérivés cellulosiques commerciaux et leurs usages	058
Tableau 2.4. Structure et propriétés physico-chimiques des composants de l'amidon	062
Tableau 2.5. Température de gélatinisation de l'amidon dans l'eau en fonction de sa source et sa teneur en amylose	071
Tableau 4.1.1. Tablet composition	087
Tableau 4.1.2. Particle size analysis parameters (magnification x 40)	089
Tableau 4.1.3. Swelling and water uptake of excipients	087

Tableau 4.1.4.	Disintegration test for tablets containing a filler, various percentages of disintegrant or binder/disintegrant and 0.5% of magnesium stearate	091
Tableau 4.1.5.	Hardness test for tablets containing a filler, various percentages of disintegrant or binder/disintegrant and 0.5% of magnesium stearate	092
Tableau 4.2.1.	Tablet composition	105
Tableau 4.2.2.	Disintegration test for tablets containing a filler, various percentages of disintegrant or binder/disintegrant and 0.5% of magnesium stearate	106
Tableau 4.2.3.	Hardness test for tablets containing a filler, various percentages of disintegrant or binder/disintegrant and 0.5% of magnesium stearate	107
Tableau 4.2.4.	Swelling of excipients	107
Tableau 5.1.1.	Ratio of relaxational over Fickian contributions	112
Tableau 5.2.1.	Ratio of relaxational over Fickian contributions (k_2/k_1) for acetaminophen release from SA,G-2.7 matrices	120
Tableau 5.3.1.	Ratio of relaxational over Fickian contributions	126
Tableau 5.4.1.	Acetaminophen release mechanism from SA,G matrices	130
Tableau 5.6.1.	List of radicals that can be grafted	173
Tableau 5.6.2.	The relative amounts of amylose and glycidol used to obtain the degrees of substitution	175
Tableau 5.6.3.	Propositions of ingredients in the tablets (expressed in % by weight)	177
Tableau 5.6.4.	Hardness test for tablets containing various percentages of SA,G-n or Avicel PH101®	177

Liste des figures

	<i>Page</i>
Figure 1.1.	Absorption du principe actif (PA) à partir d'un comprimé 006
Figure 1.2.	Profil du temps de résidence d'un principe actif administré oralement à partir d'un comprimé conventionnel, d'un système à libération contrôlée (ordre-zéro) et un système à libération prolongée (premier-ordre) 021
Figure 1.3.	Système à libération contrôlée par la diffusion (type matriciel) avant ($t = 0$) et après la libération partielle du PA ($t = t$) 031
Figure 1.4.	Schéma de la biodégradation des polymères 038
Figure 1.5.	Diagramme schématique de l'hémisphère d'un granule <i>magnétique</i> 039
Figure 2.1.	Section schématique d'une fibre de coton 044
Figure 2.2.	La structure de la cellulose 046
Figure 2.3.	Ponts hydrogène intermoléculaires entre les chaînes cellulosiques 046
Figure 2.4.	Structure des microfibrilles de la cellulose 047
Figure 2.5.	Projection de la cellule élémentaire de cellulose. A) Cellulose native (I) et B) Cellulose mercerisée (II) 049
Figure 2.6.	Spectres ^{13}C RMN CP/MAS des oligomères cellulosiques 051
Figure 2.7.	Représentation schématique de la réticulation de la cellulose par l'épichlorhydrine 056
Figure 2.8.	Représentation schématique des produits secondaires de la réaction de l'épichlorhydrine avec la cellulose: (i) cellulose glycéryle monoéther, (ii) cellulose glycéryle monoéther secondaire 056

Figure 2.9.	Photographies des granules d'amidon obtenues par microscopie électronique à balayage: A) Maïs, B) Pomme de terre, C) Blé, D) Seigle, E) Riz, F) Fève, G) Pois, H) Avocatier et I) Shoti	060
Figure 2.10.	La structure de l'amylose	061
Figure 2.11.	La structure de l'amylopectine	061
Figure 2.12.	Diagramme schématique d'un granule d'amidon	063
Figure 2.13.	Arrangement hexagonal des doubles hélices des chaînes amylicées: polymorphes (A) et (B)	064
Figure 2.14.	Diagrammes schématiques de diffraction des rayons X des granules d'amidon et des complexes amylicés	065
Figure 2.15.	Reproduction du spectre RMN ¹³ C CP/MAS pour: (a) amidon de maïs amorphe préparé par prégélatinisation suivie d'une précipitation à l'éthanol, (b) complexe polymorphe V de l'amylose avec le palmitate de sodium, (c) le polymorphe cristallin type A de l'amylose et (d) le polymorphe cristallin type B de l'amylose	066
Figure 2.16.	Un diagramme schématique montrant des modèles de branchement de l'amylopectine. (a) Le modèle "tree-like", (b) Le modèle "racemose"	068
Figure 2.17.	Structure hélicoïdale aléatoire de l'amylose en solution	069
Figure 2.18.	Gélatinisation d'un granule d'amidon par traitement thermique	072
Figure 4.1.1.	Cellulose: A) Conventional 3-D structure, B) Conventional 2-D structure	085
Figure 4.1.2.	Synthesis of cross-linked cellulose	086
Figure 4.1.3.	Photomicrograph of Avicel PH101® (x300)	088
Figure 4.1.4.	Photomicrograph of CLC-C25 (x300)	088
Figure 4.1.5.	Disintegration test for tablets containing Emcompress® as a filler	090

Figure 4.1.6.	Disintegration test for tablets containing Lactose 100 mesh® as a filler	090
Figure 4.1.7.	Disintegration test for tablets containing Spray-dried lactose® as a filler	090
Figure 4.1.8.	Effect of a soluble drug, Diltiazem.HCl, on Emcompress® tablet disintegration	091
Figure 4.1.9.	Hardness test for tablets containing Emcompress® as a filler	091
Figure 4.1.10.	Hardness test for tablets containing Lactose 100 mesh® as a filler	092
Figure 4.1.11.	Hardness test for tablets containing Spray-dried lactose® as a filler	092
Figure 4.2.1.	Disintegration tests for CLC-C25 tablets containing Encompress® as a filler	096
Figure 4.2.2.	Disintegration tests for CLC-C25 tablets containing Lactose 100 mesh® as a filler	097
Figure 4.2.3.	Disintegration tests for CLC-C25 tablets containing Spray-dried lactose® as a filler	098
Figure 4.2.4.	Hardness tests for CLC-C25 tablets containing Encompress® as a filler	099
Figure 4.2.5.	Hardness tests for CLC-C25 tablets containing Lactose 100 mesh® as a filler	100
Figure 4.2.6.	Hardness tests for CLC-C25 tablets containing Spray-dried lactose® as a filler	101
Figure 4.2.7.	Dissolution tests for Acetaminophen tablets containing 10% of CLC-F40	102
Figure 5.1.1.	Effect of DS on acetaminophen release from SA,G-n tablets	113
Figure 5.1.2.	Effect of DS on acetaminophen release from SA,E4-n tablets	113
Figure 5.1.3.	Effect of DS on acetaminophen release from SA,E12-n tablets	113

Figure 5.1.4.	Effect of OH groups attached on acetaminophen release profile	113
Figure 5.1.5.	Effect of DS on SA,G-n tablet water uptake profile	114
Figure 5.1.6.	Effect of OH groups on SA polymer water uptake profile	114
Figure 5.1.7.	Effect of the length of chain attached on SA polymer water uptake profile	114
Figure 5.2.1.	Effect of compression force on acetaminophen release from SA,G-n tablets	120
Figure 5.2.2.	Effect of compression force on the release rate of acetaminophen from SA,G-2.7 matrices	120
Figure 5.2.3.	Effect of tablet weight on acetaminophen release from SA,G-2.7 tablets	121
Figure 5.2.4.	Effect of theophylline loading on the sustained release properties of SA,G-2.7 tablets	122
Figure 5.2.5.	Versatility of SA as a drug delivery system	122
Figure 5.3.1.	Drug release mechanism of SA,G matrices	126
Figure 5.3.2.	Drug release mechanism of SA,E4 matrices	126
Figure 5.3.3.	Drug release mechanism of SA,E12 matrices	127
Figure 5.3.4.	Water uptake rate of SA,G matrices	127
Figure 5.4.1.	Effect of compression force on the drug release time from SA,G matrices	129
Figure 5.4.2.	Release rate of acetaminophen from SA,G-2.7 matrices	130
Figure 5.4.3.	Effect of tablet thickness	130
Figure 5.4.4.	Effect of the drug loading	131
Figure 5.4.5.	Versatility of SA as a drug delivery system	131
Figure 5.5.1.	Water uptake of SA,G matrices	136
Figure 5.5.2.	T90% release time of [¹⁸⁶ Re] from SA,G polymeric matrices	136

Figure 5.5.3.	Influence of activation time on the release properties of SA,G-2.7 matrices	137
Figure 5.5.4.	Release profile of [¹⁸⁶ Re] from SA,G-2.7 dry-coated tablets in the presence or the absence of α -amylase enzymes	137
Figure 5.5.5.	Release profile of [¹⁸⁶ Re] from SA,G-4.0 dry-coated tablets in the presence or the absence of α -amylase enzymes	138
Figure 5.6.1.	Amylose chemical structure	142
Figure 5.6.2.	Substituted amylose synthesis	143
Figure 5.6.3.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-0.4 tablets	145
Figure 5.6.4.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-0.8 tablets	146
Figure 5.6.5.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-1.5 tablets	147
Figure 5.6.6.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-2.0 tablets	148
Figure 5.6.7.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-2.7 tablets	149
Figure 5.6.8.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-3.4 tablets	150
Figure 5.6.9.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-4.0 tablets	151
Figure 5.6.10.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-5.4 tablets	152
Figure 5.6.11.	Fraction of acetaminophen released from SA,G-7.0 tablets	153
Figure 5.6.12.	Influence of the degree of substitution on the release of acetaminophen from SA,G-n tablets	154
Figure 5.6.13.	The effect of drug loading on the fraction of acetaminophen released from SA,G-2.7 tablets	155
Figure 5.6.14.	The effect of drug loading on the time of 100% acetaminophen released from SA,G-2.7 tablets	156
Figure 5.6.15.	Fraction of theophylline released from SA,G-2.7 tablets	157
Figure 5.6.16.	Fraction of sodium salicylate released from SA,G-2.7 tablets	158
Figure 5.6.17.	Kinetics of water uptake of SA,G-n tablets	159

Figure 5.6.18.	The equilibrium water uptake of SA,G-n tablets versus the substitution degree	160
Figure 5.6.19.	The crushing strength of SA,G-n tablets versus the substitution degree	161
Figure 5.6.20.	Fraction of acetaminophen released from SA,B-2.0 tablets	162
Figure 5.6.21.	Fraction of acetaminophen released from SA,D-2.0 tablets	163
Figure 5.6.22.	Fraction of acetaminophen released from SA,C-2.7 tablets	164
Figure 5.6.23.	Fraction of acetaminophen released from SA,C-5.4 tablets	165
Figure 5.6.24.	Fraction of hydrocortisone released from SA,G-2.7 tablets containing 70% of the same	166
Figure 5.6.25.	Fraction of hydrocortisone released from SA,G-2.7 tablets containing 80% of the same	167
Figure 5.6.26.	Fraction of acetaminophen released from dry-coated tablets having a shell made of SA,G-2.0	168
Figure 5.6.27.	Fraction of acetaminophen released from dry-coated tablets having a shell made of SA,G-2.7	169
Figure 6.1.	Influence du degré de réticulation sur les propriétés liantes et délitantes de la CLC à une concentration de 10% du poids du comprimé	182
Figure 6.2.	Spectres RMN ¹³ C CP/MAS de l'Avicel PH101® et la CLC-C25	183
Figure 6.3.	Représentation de la synthèse d'un polymère SA à partir d'un substituant époxyde	184
Figure 6.4.	Représentation de la synthèse d'un polymère SA à partir d'un substituant halogénure	185

Liste des sigles et des abréviations

^{13}C RMN	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire spécifique au carbone 13
[^{186}Re]	Isotope de rhénium 186
[^{188}Re]	Isotope de rhénium 188
Ac-Di-Sol®	Carboxyméthylcellulose de sodium réticulée physiquement - <i>Accelerated Dissolution</i>
Aerosil®	Dioxyde de silice
Avicel® PH101	Cellulose microcristalline de type PH101
Cab-O-Sil®	Dioxyde de silice
C4	<i>1-Chlorobutane</i> - 1-Chlorobutane
CAP	Acétyl-phtalate de cellulose
CF	<i>Compression force</i> – Force de compression
CMC	Carboxyméthylcellulose
CLC	<i>Cross-linked cellulose</i> – Cellulose réticulée
CLC-C	Cellulose réticulée préparée à partir de la cellulose microcristalline
CLC-C25	Cellulose réticulée préparée à partir de 100g de cellulose microcristalline et 25 g d'épichlorhydrine
CLD	<i>Cross-linking degree</i> – Degré de réticulation exprimé en g d'épichlorhydrine / 100 g de cellulose utilisé
CPM	<i>Chlorpheniramine maleate</i> – Maléate de chlorphéniramine
CP/MAS	<i>Cross-polarization / Magic-angle spinning</i> – Spectrométrie de masse
DMSO	<i>Dimethylsulfoxide</i> – diméthylsulfoxyde
DS	<i>Degree of substitution</i> - Degré de substitution exprimé en mole de substituant / kg d'amylose utilisé
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i> – Calorimétrie différentielle à balayage
E4	<i>1,2-Epoxybutane</i> - 1,2-époxybutane
E12	<i>1,2-Epoxydodecane</i> - 1,2-époxydodécane
EC	Éthylcellulose
EU	<i>Enzymatic unit</i> – Unité enzymatique définie comme étant la quantité d'enzymes nécessaire pour hydrolyser des liens α -glucosidiques et produire 1 μ mole de sucre réducteur/min
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.
GIT	<i>Gastro intestinal tract</i>
Glycidol	1,2-époxypropanol
HEC	Hydroxyéthylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
HPMCP	Hydroxypropylméthylcellulose phtalate
Hylon VII	Amidon à haute teneur en amylose (environ 70%)
IT	Indice thérapeutique

Kg f	Kilogramme force (Unité de dureté des comprimés)
L	litre
M_t/M_∞	Rapport de la quantité de principe active libéré au temps t sur la quantité totale libérée.
MC	Méthylcellulose
MCC	<i>Microcrystalline cellulose</i> – Cellulose microcristalline
MHEC	Méthylhydroxyéthylcellulose
NaCMC	Carboxyméthylcellulose de sodium
PA	Principe actif
PAA	Acide polyacrylique
PBS	<i>Phosphate Buffer Solution</i> – Tampon Phosphate
PEG	Polyéthylène glycol
PVA	Alcool polyvinylique
PVAP	Acétyl-phtalate polyvinylique
PVP	Polyvinylpyrrolidone - Povidone
SEM	<i>Scanning electron microscopy</i> – Microscopie électronique à balayage
Rhenium VII oxide	Re_2O_7
rpm	Révolutions par minute
RR	<i>Release rate</i> – taux de libération exprimé en mg/min
R/F	<i>Ratio of relaxational over Fickian contributions</i> – Rapport de la contribution de la relaxation des chaînes sur la contribution de la diffusion Fickienne
SA	<i>Substituted amylose</i> – Amylose substitué
SA,C4-n	Amylose substitué préparé à partir du substituant 1-chlorobutane
SA,E4-n	Amylose substitué préparé à partir du substituant 1,2-époxybutane
SA,E12-n	Amylose substitué préparé à partir du substituant 1,2-époxydodécane
SA,G-n	Amylose substitué préparé à partir du substituant glycidol
Sigmacell type 101	Cellulose fibreuse de type 101
t/cm^2	tonne par unité de surface
TGI	Tractus gastro-intestinal
TW	<i>Tablet weight</i> – Poids du comprimé
USP	United States Pharmacopoeia
V_{H_2O}	Volume du lit de poudre dans l'eau
$V_{paraffine}$	Volume du lit de poudre dans la paraffine

Quelques définitions de termes pharmaceutiques

- Adjuvant :** un ingrédient d'une formulation pharmaceutique.
- Compressibilité :** marque l'aptitude d'une poudre à subir une diminution de volume sous l'effet d'une pression.
- Comprimabilité :** désigne l'aptitude d'une poudre à former un comprimé et maintenir sa forme après l'éjection de la machine à comprimer.
- Excipient :** voir adjuvant
- Hémicellulose :** un polysaccharide composé d'un squelette cellulosique, sur lequel un hétéro-polysaccharide est greffé à l'aide d'un lien $\alpha(1\rightarrow6)$.
- Lixiviation :** désigne la solubilisation des chaînes d'amylose et leur diffusion hors du granule d'amidon.
- Rétrogradation :** ré-association des chaînes d'amylose en hélice double.
- Facteur de Heywood :**
$$F = \frac{d}{2\pi r}$$
où d est le diamètre de la particule et r est le rayon du cercle ayant la même surface que la particule.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 1

LA FORMULATION DES COMPRIMÉS PAR COMPRESSION DIRECTE

1.1. Les comprimés

Les comprimés sont des préparations solides, de formes et de poids divers, obtenues par compression de substances médicamenteuses solides additionnées ou non d'adjuvants. La plupart des comprimés sont destinés à être absorbés tels quels par la voie orale, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (les comprimés effervescents) et d'autres doivent séjourner dans la bouche pour une absorption directe du médicament (les comprimés sublingaux). Certains comprimés peuvent être introduits sous la peau (les comprimés d'implantation) et d'autres comprimés sont adaptés à la préparation des solutions médicamenteuses injectables ou non.

Les comprimés sont efficaces et offrent une commodité de manutention, d'identification, et d'administration au patient. Ils sont généralement plus stables que leurs équivalents liquides et donc préférés pour les médicaments peu stables (Ansel et al., 1990). Ils peuvent varier dans leur dimension, poids, dureté, épaisseur, caractéristiques de désagrégation, et dans d'autres aspects, selon l'usage projeté et leur méthode de fabrication (Ansel et al., 1990; Rudnic and Kottle, 1996).

1.1.1. Les méthodes de fabrication des comprimés

La méthode de fabrication varie essentiellement selon les propriétés de comprimabilité du mélange des ingrédients d'une formulation pharmaceutique et la dose du médicament à incorporer. La compression directe est jugée, en général, la technique de choix pour la préparation des comprimés à partir d'un mélange de poudres ayant de bonnes propriétés de comprimabilité (Rubinstein, 1988; Armstrong, 1997). Bien que la compression directe offre beaucoup d'avantages, elle n'est pas aussi populaire que la granulation humide (Khan, 1973). Parmi les avantages de la compression directe, on cite:

- i- Moins d'étapes opérationnelles (temps de traitement et consommation d'énergie inférieurs).

- ii- Moins de problèmes de stabilité pour les médicaments sensibles à la chaleur et à l'humidité.
- iii- Pour certains médicaments comme la Norfloxacin, le taux de dissolution du médicament est plus rapide à partir des comprimés préparés par compression directe que pour ceux préparés par granulation humide (Rhodes, 1973).
- iv- Moins d'excipients nécessaires.

Cependant cette méthode de fabrication des comprimés présente aussi des inconvénients:

- i- Exigence du mariage de la granulométrie, de la densité et de la morphologie des particules du médicament avec celles des ingrédients de la formulation afin de contourner le problème de la ségrégation des particules.
- ii- La concentration du médicament ne dépasse pas, en général, 50 mg ou 30% (p/p) de la formulation.
- iii- Généralement les ingrédients à basse densité produisent des comprimés trop fins.
- iv- Des médicaments présentant des propriétés d'écoulement faibles ne peuvent pas être utilisés.
- v- Des charges statiques peuvent se développer sur les particules médicamenteuses ou sur celles d'autres ingrédients présents, provoquant l'agglomération des particules et un mélange non homogène.

Quand le mélange du médicament et des divers ingrédients d'une formulation pharmaceutique ne possède pas de bonnes propriétés de comprimabilité, le mélange doit être soumis à une agglomération au préalable. Cette agglomération peut être réalisée par voie humide ou sèche. On parle de granulation par voie humide quand le mélange des poudres est additionné d'une solution liante puis forcé à travers d'un crible afin d'obtenir des granules. Ceux-ci sont ensuite séchés, tamisés et finalement additionnés d'autres ingrédients qui assurent l'écoulement et la lubrification lors de la

compression. Alors que la granulation sèche consiste en une compaction du mélange des poudres à des pressions très élevées, suivie d'une réduction de taille et finalement de l'addition de la phase externe avant de la compression. La granulation par voie humide ou sèche a pour but d'amener les constituants actifs et inertes à un état granulométrique correspondant à des caractéristiques d'écoulement et de cohésion nécessaires pour l'étape de la compression. La granulation par voie humide permet en outre l'hydrophilisation des médicaments de nature hydrophobe favorisant le mouillage de ces derniers et par conséquent leur dissolution. Toutefois, la granulation par voie humide ou sèche présente de nombreux inconvénients sur les plans de la rentabilité et de la qualité des produits pharmaceutiques.

Les diverses étapes de ces trois principaux modes de fabrication des comprimés sont comparées dans le tableau 1.1. Cette étude comparative montre immédiatement un des aspects les plus avantageux de la compression directe: dans les cas les plus favorables, une seule étape, constituée par le mélange des différents ingrédients de la formulation, suffit pour amener le mélange des poudres à un état compressible.

Tableau 1.1. Les diverses étapes de fabrication des comprimés selon la compression directe et la granulation par voie humide et sèche

Compression directe	Granulation par voie humide	Granulation par voie sèche
– Mélange des poudres	– Mélange des poudres	– Mélange des poudres
– Compression	– Empâtage	– Compaction
	– Criblage	– Concassage
	– Séchage	– Criblage
	– Addition de la phase externe	– Addition de la phase externe
	– Compression	– Compression

Le tableau 1.1 met également en lumière les inconvénients des procédés de granulation par voie humide et sèche: le nombre élevé d'étapes de fabrication entraîne un investissement important en appareillage (mélangeurs, granulateurs, séchoirs...), l'occupation d'une large superficie de travail, les problèmes de main-d'œuvre et de

durée des opérations, parmi lesquelles le temps de séchage qui est souvent l'étape la plus longue et finalement, le bruit et la saleté générés par ces opérations.

1.2. Les ingrédients d'une formulation solide traditionnelle

Bien que les principes de fabrication des comprimés par compression directe soient connus depuis des années, la compression directe commence seulement à être régulièrement utilisée en raison de l'introduction de plusieurs adjuvants spécialement conçus pour la compression directe (Armstrong, 1986). Ces différents types d'adjuvants utilisés dans la fabrication des comprimés assurent une bonne régularité de la dose médicamenteuse, une bonne comprimabilité des mélanges de poudres, une dureté suffisante et une désagrégation facile (Armstrong, 1998; Munoz et al., 1998; Healy et al., 1997). Ces ingrédients chimiquement inertes sont classés selon leur fonction dans le tableau 1.2. Par contre, plusieurs d'entre eux sont des excipients multi-fonctionnels qui peuvent affecter différemment les propriétés finales du comprimé selon leur concentration (Sunada and Yonezawa, 1999). C'est le cas par exemple, de la cellulose microcristalline (MCC) qui peut être utilisée comme un délitant (5-15%) et un diluant (5-95%) (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994); le Starch 1500®, un amidon pré-gélatinisé, est un liant à 0-5% et possède des propriétés délitantes s'il est employé entre 5-20% (Rubinstein, 1988). D'autre part, le polyéthylène glycol (0-10%) est considéré comme un lubrifiant alors que Chiba et al. l'ont utilisé entre 5-40% pour préparer des dispersions solides afin de retarder la libération du mébenzole (Chiba et al., 1991). Par ailleurs, Shah et al. ont introduit le PEG 6000 comme agent liant pour la compression directe (Shah et al., 1977).

Tableau 1.2. Ingrédients utilisés pour une formulation solide (Rudnic and Kattle, 1996)

Principes actifs (PA)	Agents tensio-actifs
Diluants	Agents d'effervescence
Liants	Antioxydants
Délitants	Agents de conservation
Lubrifiants	Colorants
Agents de glissement	Agents de saveur

Dans le but d'assurer la libération du principe actif et de maximiser sa dissolution (Figure 1.1), les formulations ne contiennent pas nécessairement tous les ingrédients du tableau 1.2. En fait, en diminuant le nombre des adjuvants utilisés, on réduit le risque d'interférence avec la biodisponibilité du médicament et la compatibilité des ingrédients de la formulation (Rudnic and Kettle, 1996).

Cette vue d'ensemble sur les excipients d'une formulation solide traditionnelle illustre les propriétés physico-chimiques requises des excipients supposés inertes, compatibles et non-réactifs au sein d'une formulation pharmaceutique.

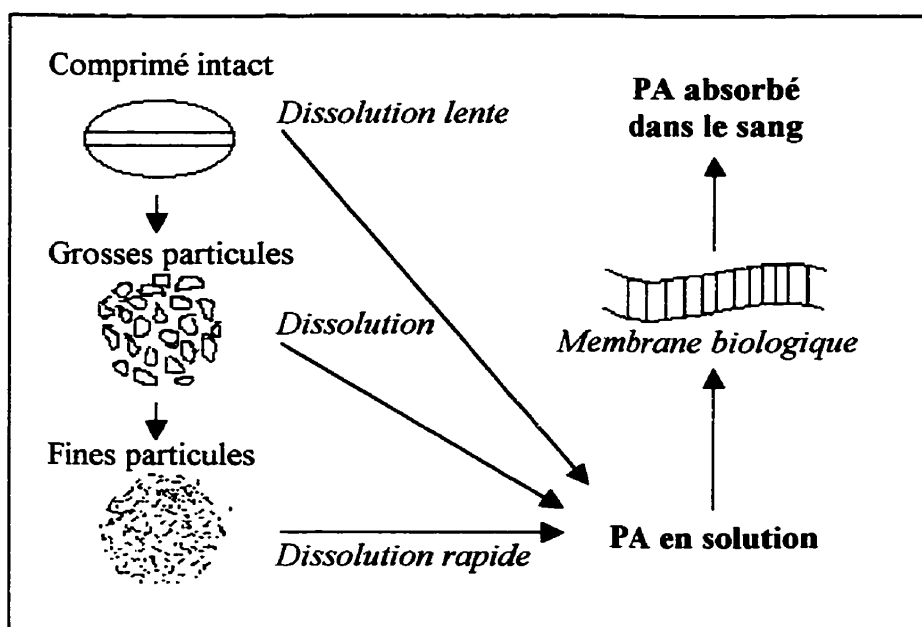


Figure 1.1. Absorption du principe actif (PA) à partir d'un comprimé (Rudnic and Kettle, 1996)

Pourtant, la réussite d'une formulation dépend en grande partie de la compatibilité de chacun des excipients utilisés avec le médicament à libérer (Scott, 1990; Rowe and Roberts, 1998; Serajuddin et al., 1999). Dans la majorité des cas, une incompatibilité excipient-médicament est révélée, comme par exemple la réaction des hydrates de carbone avec les médicaments à base aminée selon la réaction de

Maillard et l'arrangement d'Amadori, dénaturant le médicament tout en formant des pigments bruns (Wirth et al., 1998; Healy et al., 1990). La présence dans certains lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le monostéarate de glycéryle, d'impuretés alcalines, peut entraîner la dégradation de certaines substances sensibles aux alcalis comme l'aspirine (Jaminet, 1968; Cid and Jaminet, 1971). La phénytoïne est dénaturée par la présence du lactose provoquant des effets secondaires toxiques (Golightly et al., 1988). Parfois une telle interaction excipient-médicament est jugée favorable aux propriétés finales du comprimé: la présence d'un délitant hydrophile augmente la photo-stabilité de la norfloxacine dans des formes orales solides (Cordoba-Borrego et al., 1999).

Les excipients sont souvent reconnus responsables de la dégradation du médicament incorporé dans une formulation pharmaceutique. Plusieurs travaux ont montré l'importance du choix des excipients pour une formulation réussie et l'intérêt de les considérer comme des agents stabilisateurs du médicament (Crowley, 1999; Selzer and Kreuter, 1999; Pifferia and Pedrani, 1999; Brandl et al., 1995). Perrier et Kesselring, ont étudié l'influence de la présence d'excipients largement utilisés dans la formulation sur la stabilité du nitrazépam, reconnu hygroscopique et instable en présence d'humidité. Leurs travaux ont démontré la stabilité du système binaire nitrazépam/excipient, en fonction du rapport nitrazépam/excipient et de la surface spécifique de l'excipient révélant une corrélation directe entre l'énergie d'adsorption d'eau des excipients et la stabilité du médicament. L'utilisation d'excipients ayant une affinité pour l'eau crée une compétition entre les ingrédients et le médicament, amenant à une redistribution de l'humidité selon l'affinité relative des ingrédients: l'ingrédient ayant une affinité relative supérieure absorbera plus d'eau. Si le nitrazépam peut co-exister dans une formulation après l'établissement de l'équilibre d'humidité, le nitrazépam est stabilisé par la présence des ingrédients utilisés (Perrier and Kesselring, 1983).

Finalement, Kanig a décrit, par ordre d'importance, les principales caractéristiques d'un véhicule idéal pour la compression directe (Kanig, 1970):

- i- Une fluidité élevée permettant l'écoulement facile du mélange des poudres dans les comprimeuses.
- ii- Les liaisons interparticulaires ne doivent pas affecter la biodisponibilité du médicament.
- iii- Être peu coûteux.
- iv- Être parfaitement inerte tant du point de vue physico-chimique que physiologique.
- v- Être incolore et assurer une répartition uniforme des colorants.
- vi- Être insipide, mais présenter certaines propriétés gustatives s'il doit être incorporé dans des formes à croquer ou à sucer.
- vii- Posséder une distribution granulométrique adéquate équivalente à celle de la plupart des principes actifs.
- viii- Pouvoir être retravaillé sans perte de fluidité ou de comprimabilité.

Le lecteur se référera à une publication récente qui décrit élégamment les principaux points-clefs de la compatibilité des excipients et leur sélection pour les formes solides préparées par compression directe (Serajuddin et al., 1999).

1.2.1. Principes actifs (PA)

La nature et la dose du médicament à administrer ont un effet important sur la formulation et le design d'une formulation solide. On considère deux sortes de principes actifs : i) les PAs insolubles qui exercent un effet local dans une région du tractus gastro-intestinal (TGI) (i.e. les antiacides) et ii) les PAs solubles qui exercent un effet systémique suite à leur dissolution et à leur absorption subséquente dans une des régions du TGI. Les propriétés physico-chimiques du principe actif sont aussi d'une importance primordiale, comme sa stabilité envers la chaleur (granulation humide, précompression et compression), sa compatibilité avec les autres ingrédients de la formulation, sa comprimabilité, sa solubilité gouvernant le besoin d'un délitant, sa granulométrie montrant le rôle du rapport des tailles des particules médicament/excipient (Caraballo et al., 1996; Millan et al., 1998) et finalement sa

dose déterminant l'usage et la quantité d'un diluant (Chowhan and Chi, 1986). La connaissance des propriétés physico-chimiques du principe actif constitue l'étude de préformulation, dont le but est de déterminer les propriétés physiques et chimiques du principe actif seul et lorsqu'il est mélangé avec les autres excipients de la forme finale.

1.2.2. Diluants

Les diluants sont normalement les ingrédients majeurs d'une formulation pharmaceutique. Ils sont principalement utilisés quand le principe actif est de faible dose afin d'augmenter la taille du comprimé (Cartilier and Moës, 1987). Ils sont aussi utilisés pour améliorer l'écoulement des poudres et peuvent combiner les propriétés d'un diluant à celles d'un liant, délitant ou même d'un agent de saveur (Mithal, 1983). Les diluants doivent être compatibles et non-réactifs avec les autres excipients d'une formulation pharmaceutique. Pourtant, ils ne sont pas toujours inertes et peuvent affecter les propriétés biopharmaceutiques, chimiques et même physiques du comprimé, comme par exemple, certains sels de calcium qui complexent les tétracyclines et par conséquent interfèrent avec leur absorption au niveau du TGI (Bolger and Gavin, 1959). L'interaction du lactose avec certaines bases aminées (réaction de Maillard) qui, en présence d'un lubrifiant alcalin, provoque un brunissement du comprimé (Costello and Mattocks, 1962; Duvall et al., 1965). Suite à ce problème, des travaux ont suggéré de remplacer le lactose dans certaines formulations par le dextrose monohydraté qui donnerait un brunissement moins accentué à la conservation (Duvall et al., 1965; Wirth et al., 1998). D'autre part, des diluants comme le chlorure de sodium et le sucre doivent être évités si les patients ciblés souffrent d'hypertension ou du diabète (Mithal, 1983).

Parmi les diluants les plus utilisés dans les formulations pharmaceutiques, on distingue les lactoses, dont les particules sont plastiques et se déforment facilement sous l'effet de la pression. Ils sont disponibles en plusieurs variétés et diffèrent par leurs propriétés physiques. Parmi ceux-ci, on distingue:

- i- *Le lactose atomisé* (spray-dried lactose) qui fut le premier excipient préparé pour la compression directe, présente un intérêt particulier en raison de ses bonnes caractéristiques de fluidité (Lerk et al., 1974; Bolhuis and Lerk, 1973) et de comprimabilité (Pharmaceutical Handbook of Excipients, 1994). Le lactose atomisé est principalement constitué de α -lactose monohydraté et d'une petite fraction de lactose à l'état amorphe. Sa performance est étroitement liée à la proportion de lactose à l'état amorphe et au pourcentage d'humidité de cette fraction qui est supérieur à celui des particules cristallines. Son excellent comportement rhéologique facilite également le processus de mélange des poudres. En dépit de ses propriétés intéressantes, le lactose atomisé donne lieu à une mauvaise conservation des comprimés par apparition de colorations brunâtres qui s'observent non seulement avec les comprimés placebo mais surtout en présence de certains ions catalyseurs (tartrate, citrate, acétate) et principes actifs à fonction amine. C'est la présence d'une impureté préexistante dans le lactose atomisé, la 5-hydroxyméthyl-2-furaldéhyde qui est responsable de la réaction de Maillard (Wirth et al., 1998; Healy et al., 1990).
- ii- *Le lactose U.S.P.* (Fast-Flo), est aussi une variété de lactose atomisé qui est constitué des particules parfaitement sphériques contenant des microcristaux de lactose. Il est conçu pour donner un diluant stable à la conservation, très fluide et hautement compressible (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Rudnic and Kottke, 1996).
- iii- *Le lactose microcristallin* (variété α) est obtenu par centrifugation et séchage d'une suspension concentrée de lactose. Il est disponible en plusieurs variétés avec des distributions granulométriques différentes (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994).
- iv- *Le lactose anhydre* est proposé comme substituant du lactose atomisé puisqu'il démontre une très bonne stabilité à la conservation. *Le lactose α -anhydre* présente une forme massive très régulière qui favorise ses performances rhéologiques, alors que les particules de *lactose β -anhydre* présentent une morphologie fortement irrégulière qui est à l'origine de son

écoulement médiocre (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Shulka and Price, 1991; Cartilier and Moës, 1989).

À côté des lactoses, on trouve des sucres et des polyols qui sont fortement utilisés dans les comprimés à croquer, à sucer ou à mastiquer à cause de leur goût et de la sensation de froid produite par leur solubilisation endothermique (Whiteman and Yarwood, 1988; Jivraj et al., 2000):

- i- *Le sucre* (compressible sugar) est surtout utilisé dans la préparation des comprimés à croquer. Il contient 2-3% de poisons de cristallisation sous forme de maltodextrines, qui facilitent sa déformation sous l'effet d'une compression donnée et évitent la rupture du comprimé (*brittle fracture*). Ses propriétés sont influencées par le moindre changement de taux d'humidité (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Mendes et al., 1974).
- ii- *Le dextrose monohydraté* a été suggéré pour remplacer le lactose atomisé dans certaines formulations, puisque le dextrose monohydraté donne un brunissement moins accentué à la conservation (Duvall et al., 1965). Outre ses propriétés comme diluant, les comprimés à base de dextrose sont plus friables, exigent plus de lubrification et ont tendance à durcir (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Armstrong et al., 1987; Armstrong, 1986).
- iii- *Le mannitol* (Pearlitol) granulé est utilisé en compression directe grâce à sa bonne fluidité mais son usage est limité, en raison de son prix assez élevé, aux formulations particulières de comprimés sensibles à l'humidité ou de comprimés à sucer, auxquels il confère un goût particulièrement agréable (Kanig, 1964; Debord et al., 1987).
- iv- *Le sorbitol* est employé sous forme cristalline ou granulée, seul ou associé avec d'autres diluants pour la préparation des comprimés à croquer ou à mastiquer par compression directe. Son usage est limité par son caractère hygroscopique (Basedow and Möschl, 1986). Le mannitol et le sorbitol ne

sont en général employés en lieu et place du lactose que pour éviter les incompatibilités de ce dernier.

Parmi les polysaccharides, la cellulose microcristalline (Avicel®, Emocel®, Fibrocel®, Tabulose® et Vivacel®) et la poudre de cellulose (Cepo®, Elcema®, Sanacel® et Solka Floc®), ainsi que l'amidon (Amidon®, Amylum®, Aytex P®, Melojel®, Tablet white®, etc.) et l'amidon prégélatinisé (Lycatab PGS®, Starch 1500®, Prejel®, etc.) sont également utilisés comme diluants pour la préparation des comprimés par compression directe:

- i- *La cellulose microcristalline* qui est mieux connue sous sa dénomination commerciale d'Avicel PH®, est constituée de microcristaux en forme de bâtonnets ou d'aiguilles. Elle est produite à partir de l' α -cellulose purifiée, issue de la cellulose de bois dont la fraction amorphe est éliminée par hydrolyse en milieu acide. L'excipient Avicel PH® se présente sous forme de poudre fine (Avicel PH101®) ou de taille supérieure à écoulement plus favorable (grade PH102 et supérieur) (Lerk and Bolhuis; 1973; Lerk et al., 1974).
- ii- *La poudre de cellulose*, de structure amorphe, aide l'agglomération des mélanges à comprimer et est proposée en différentes variétés morphologiques et granulométriques. La poudre de cellulose est surtout utilisée dans les mélanges des poudres à médicament faiblement dosé et possède des propriétés de compression acceptables malgré son écoulement faible (Callahan et al., 1982).
- iii- *L'amidon* de maïs à écoulement libre et directement compressible est conçu pour la compression directe sans granulation préalable des mélanges de poudres. Il est surtout utilisé dans la préparation des mélanges de colorants standardisés (Shangraw et al., 1981; Shangraw et al., 1987).
- iv- *L'amidon prégélatinisé* est obtenu suite à un traitement chimique et mécanique du granule d'amidon dans le but d'obtenir une rupture complète ou partielle de ce dernier. Un grade typique d'amidon

partiellement prégélatinisé contient 5% d'amylose libre, 15% d'amylopectine libre et 80% d'amidon non modifié (Sanghvi et al., 1993).

Une autre variété de diluants est disponible sur le marché pharmaceutique: les diluants minéraux qui sont généralement utilisés dans la préparation des formes solides de vitamines, stéroïdes et plusieurs médicaments sensibles à l'humidité:

- i- *Le monohydrogénophosphate de calcium dihydraté* (Emcompress®, Calstar®, DI-TAB®, etc.) est jugée le diluant de choix par sa fluidité élevée et son pouvoir liant, en ayant aussi la propriété de densifier les mélanges de poudres grâce à une densité apparente et un poids spécifique plus élevés que les diluants organiques (Bryan and McCallister, 1992). Cependant, la compaction des deux formes, anhydre et dihydratée, provoque une rupture du comprimé nécessitant l'usage d'un lubrifiant (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994)
- ii- *Le phosphate tricalcique* (TRI-TAB®) est aussi un diluant très utilisé pour la compression directe des comprimés. Son usage est très important dans les formulations des multivitamines et d'autres sources de calcium puisqu'il permet une dose plus élevée en calcium (Bryan and McCallister, 1992).
- iii- *Le carbonate de calcium* (Cal-Carb®). Bien qu'il soit fort employé comme un diluant, son usage dans des formulations contenant de l'aspirine provoque une décoloration du comprimé d'où l'importance d'ajout des agents complexants (Gorecki et al., 1989).
- iv- *Le sulfate de calcium dihydraté* (Cal-Tab®, Compactrol®, etc.) est un diluant qui absorbe l'humidité, donc son usage est limité aux formulations dont les excipients et le principe actif ne se décomposent pas en présence d'humidité (Bryan and McCallister, 1992).
- v- *Les chlorures de sodium et de potassium* sont aussi des diluants très hygroscopiques. Ils sont surtout utilisés quand on désire des comprimés solubles et également comme source de potassium et de sodium. Pourtant

ils présentent l'inconvénient de provoquer la rouille des poinçons et des matrices des compresseuses (Leigh et al., 1967).

1.2.3. Liants

Les liants sont ajoutés dans la formulation des comprimés pour leurs propriétés cohésives (Peck et al., 1989). Ce sont des polymères hydrophiles naturels ou synthétiques (Tableau 1.3). Ils sont utilisés pour améliorer l'apparence, la dureté et la friabilité des comprimés, sans influencer les propriétés de désagrégation du comprimé et la vitesse de dissolution du principe actif (Visavarungroj and Remon, 1992; Upadrashta et al., 1992). La première qualité exigée d'un liant est évidemment son aptitude à produire, à des niveaux de forces de compression relativement modérés, des agglomérats cohérents dont la liaison est solide et durable (Healey et al., 1974; Pesonen et al., 1989). D'un point de vue strictement technologique, les liants efficaces contribuent, sous l'action des forces de compression, à la plasticité du comprimé et à l'absorption du mouvement élastique qui suit la compression (Abdel-Alim et al., 1986). Leur choix est délicat car ces adjuvants peuvent, suivant leur nature ou la concentration à laquelle ils sont employés dans un mélange, fournir des comprimés dont les caractéristiques seront très différentes et influencer notamment la vitesse de dissolution et par conséquent l'absorption de nombreux principes actifs. Toutefois, un comprimé pharmaceutique doit à la fois posséder une bonne résistance mécanique à sec et une structure aisément destructible en présence des liquides digestifs. Il convient donc que le liant confère au comprimé une structure capillaire suffisamment poreuse pour permettre la pénétration des liquides digestifs et favoriser la désagrégation du comprimé en petites particules (Tableau 1.3) (Zografi and Kontny, 1986).

Suivant qu'ils sont employés dans les procédés conventionnels de granulation par voie humide ou dans la granulation à sec, on les classe généralement sous le nom de :

- i- *Liants humides*, qui comprennent une série de substances de nature diverse employées habituellement sous la forme de solutions, de concentrations variées, qu'on incorpore aux mélanges de poudres à granuler au cours de l'opération d'empâtage. On peut citer les amidons (pomme de terre, riz, etc.), les amidons pré-gélatinisés (Starch 1500®, Prejel®), la gélatine et un certain nombre des dérivés cellulosiques (Tableau 1.3).

Tableau 1.3. Agents liants utilisés lors de la fabrication de comprimés (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1985b).

Liant	Concentration (% de la formulation)
<i>Sucres</i>	
Sucrose	2-25
Glucose	2-25
Sorbitol	2-10
<i>Liants d'origine naturelle</i>	
Acacia	3-5
Acide alginique	1-5
Alginate de sodium	1-3
Gélatine	1-3
Amidon	2-5
Amidon pré-gélatinisé (Starch 1500®)	2-5
Cellulose microcristalline (Avicel PH®)	5-20
Silicate de magnésium, aluminium	3-5
<i>Liants synthétiques</i>	
Carboxyméthylcellulose de sodium (CMC Na)	1-6
Méthylcellulose (MC)	2-6
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)	2-5
Éthylcellulose (EC)	1-3
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	0.5-5

- ii- *Liants secs*, qui sont classés selon deux catégories: (a) les adjuvants capables de créer, à cause de leur poids moléculaire élevé, de leur structure fibreuse ou lamellaire ou encore de leur forme irrégulière, des enchevêtrements entre les particules de

matière à les agglomérer (les dérivés cellulosiques, PEG, etc.) et (b) les substances à bas point de fusion susceptibles de fondre sous l'action de la pression plus au moins importante et de fournir par refroidissement des ponts de matière solide entre les particules de la matière à agglomérer (Carbowax 4000®).

1.2.4. Délitants

Les délitants sont les ingrédients qui, au moment du contact avec le fluide de TGI, s'opposent aux forces physiques de cohésion créées lors de la compression de la poudre et à celles de l'agent liant ajouté dans la formulation. Ils sont hydrophiles, le plus souvent insolubles et possèdent un pouvoir d'absorption d'eau et souvent de gonflement élevés, favorisant la désagrégation du comprimé tout en augmentant la surface de contact et améliorant la vitesse de dissolution du principe actif (Peck et al., 1989). La nécessité d'une progression rapide de l'eau au sein du comprimé est une théorie commune aux différents mécanismes de désagrégation proposés comme: i) la capillarité, ii) le gonflement, iii) la libération de gaz et iv) l'action enzymatique (Guyot-Hermann, 1992; Cartilier et al., 1987; Bolhuis et al., 1982; Khan and Rhodes, 1975).

Dans les formulations courantes de comprimés, on utilise surtout les délitants insolubles dans l'eau et le suc digestif. L'optimum d'activité de ces substances est lié d'une part à leurs propriétés physico-chimiques, notamment à leur capacité d'absorption d'eau et/ou à leur pouvoir de gonflement, ainsi qu'à la manière de les incorporer dans les mélanges à comprimer. Leur activité dépend également de leur morphologie et de la quantité ajoutée. Le tableau 1.4 montre les plus importants des agents délitants et leur intervalle de concentration où l'activité est jugée optimale.

Tableau 1.4. Quelques délitants utilisés dans la fabrication des comprimés (Guyot-Hermann, 1992, Gissinger and Stamm, 1980a; Gissinger and Stamm, 1980b)

Délitnant	Concentration (%)
<i>Amidon</i>	
Amidon naturel (maïs, pomme de terre)	1-20
Carboxyméthyl d'amidon (Explotab®, Primojel®)	1-4
Amidon pré-gélatinisé (National 1551®, Amijel®)	5-10
Amidon pré-gélatinisé (Starch 1500®)	3-8
<i>Cellulose</i>	
Cellulose microcristalline (Avicel®)	10-20
Méthylcellulose	5-10
Carboxyméthylcellulose	5-10
Carboxyméthylcellulose de sodium	5-10
Carboxyméthylcellulose de Na réticulée physiquement (Ac-Di-Sol®)	1-4

Types de délitant

Délitants agissant selon les effets de la capillarité. Dans un tel système, la structure des pores du comprimé et l'hydrophobie d'autres ingrédients de la formulation influencent le temps de désagrégation du comprimé. Par conséquent, ces délitants (les amidons modifiés) doivent maintenir un réseau interne de pores hydrophiles qui permettent aux liquides du TGI de pénétrer plus facilement à l'intérieur du comprimé, favorisant ainsi la désagrégation de ce dernier (Visavarungroj and Remon, 1991).

Délitants qui gonflent. Ces délitants, à des concentrations aussi faibles que 5%, peuvent augmenter leur volume initial de 200-300 % au contact des fluides du TGI favorisant l'éclatement du comprimé (Guyot-Hermann, 1992). Un inconvénient de leur usage est l'optimisation de leur concentration puisqu'en gonflant, ils forment parfois une masse gélatineuse collante qui inhibe la désagrégation du comprimé.

Délitants qui dégagent du gaz. Ce sont des délitants servant à désagréger très rapidement des formulations pharmaceutiques. Ils sont utilisés à de plus faibles concentrations que les autres délitants. Citons (i) les délitants peroxydes qui dégagent

de l'oxygène créant une pression interne finissant par la désagrégation du comprimé et (ii) l'ajout en synergie des acides citrique ou tartrique et de bicarbonate de sodium qui, en présence de l'humidité, libèrent du dioxyde de carbone et produisent une effervescence causant la désagrégation complète et rapide du comprimé. Les délitants peroxydes sont moins performants que ceux qui libèrent du dioxyde de carbone (Rubinstein, 1988).

Les enzymes. Pour les formulations résistantes à l'humidité, certaines enzymes sont employées comme des délitants promouvant directement la dégradation des agents liants. La cellulase et l'amylase sont suggérées comme excipients pharmaceutiques dans les formulations contenant comme agent liant la cellulose ou l'amidon respectivement. La dégradation et la dissolution du liant dans de telles formulations pharmaceutiques, augmentent la porosité du comprimé provoquant ainsi la désagrégation du comprimé (Mithal, 1983).

1.2.5. Autres

On trouve aussi, dans une forme posologique, d'autres excipients inertes permettant l'administration du médicament:

- i- *Les lubrifiants* sont utilisés pour prévenir l'adhérence des granules aux poinçons et faciliter l'éjection des comprimés de la machine à comprimer. *Le stéarate de magnésium* ou *de calcium* (Johansson, 1984), *l'acide stéarique* (Iranloye and Perrott, 1978) sont parmi les plus connus.
- ii- *Les agents de glissement* améliorent les propriétés d'écoulement des mélanges de poudres et donc permettent la fabrication des comprimés. Parmi ceux-ci, on trouve *le trisilicate de magnésium* (Al-Gohary, 1991), *le talc* (silicate de magnésium hydraté) (Dawoodbhai and Rhodes, 1990) et le plus utilisé le *Cab-O-Sil (Aérosil)* (Cartilier et al., 1987; Lerk et al., 1977).

- iii- *Des matériaux polymères* formant une classe particulière d'excipients, qui sont principalement utilisés dans la préparation des formes à libération contrôlée du principe actif.

1.3. Les polymères comme excipients pour formes à libération contrôlée

La recherche de nouveaux systèmes pour la libération contrôlée de médicament constitue un aspect relativement récent et particulier dans le développement des sciences biopharmaceutiques. Le tableau 1.5 montre la liste des excipients polymères couramment utilisés dans les formulations pharmaceutiques pour contrôler la libération d'un principe actif à partir d'une forme solide (Salomon and Doelker, 1980; Rudnic and Kottle, 1996).

Tableau 1.5. Excipients utilisés pour les formes à libération contrôlée (Rudnic and Kottle, 1996)

Excipients	
Hydrophiles	Acide acrylique Carboxyméthylcellulose (CMC) Éthylcellulose (EC) Hydroxypropylcellulose (HPC) Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) Méthylcellulose (MC) Alcool polyvinylique (PVA) Polyvinylpyrrolidone (PVP) Acide polyacrylique (PAA) Polyéthylène glycol (PEG)
Hydrophobes	Behanate de glycéryle Monostéarate de glycéryle Huile végétale hydrogénée Paraffine
Dépendant du pH	Acétophtalate de cellulose (CAP) Hydroxypropylméthylcellulose phtalate (HPMCP) Acétophtalate polyvinylique (PVAP)

Parmi les substances les plus utilisées dans les formulations pharmaceutiques à libération contrôlée, on distingue les dérivés cellulosiques. Plus particulièrement, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est largement utilisée comme agent retardant la libération du principe actif par formation d'un front gélifié à travers lequel le principe actif diffuse (Janjikhel and Adeyeye, 1999; Lee et al., 1999; Dabbagh et al. 1999). Le mécanisme de libération de plusieurs formes solides contenant l'HPMC a été fortement étudié et décrit par plusieurs travaux (Pham and Lee, 1994; Colombo et al., 1999).

1.3.1. Libération contrôlée: Terminologie et profils de libération

Système à libération contrôlée, à libération prolongée, à libération soutenue, à libération lente, à action soutenue, à action prolongée, à action retard: tous ces termes sont souvent utilisés afin d'identifier les systèmes visant à prolonger la libération d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique. Considérant ces innombrables termes, il est important de préciser la différence entre un système à libération prolongée et à libération contrôlée. Dans la nomenclature que nous adoptons, le terme *libération prolongée* s'applique à tout système qui libère le principe actif sur un temps étendu par un simple ralentissement de la libération. Cependant, le terme *libération contrôlée* dénote que le système est capable de fournir un contrôle thérapeutique réel, soit de nature temporelle, soit de nature spatiale ou les deux ensemble. Ce contrôle de la libération du principe actif est fonction des propriétés physico-chimiques du réseau polymérique. Cela suggère que plusieurs systèmes à libération prolongée ne peuvent être considérés comme des systèmes à libération contrôlée (Jaminet, 1980; Krówczyński, 1987; Jantzen and Robinson, 1996).

Dans son sens le plus général, le but d'une libération prolongée est de maintenir une concentration thérapeutique du principe actif dans le sang ou les tissus pour une période de temps étendue. Théoriquement, cela est accompli par l'entremise d'une libération d'ordre-zéro du principe actif. Celle-ci consiste en une libération du principe actif indépendamment de la quantité totale du principe actif dans la forme

pharmaceutique (une vitesse de libération constante). Généralement, les systèmes à libération prolongée n'atteignent pas ce mode de libération, mais ils essaient de l'imiter en libérant le principe actif selon un mode différent désigné premier-ordre (soit une vitesse libération dépendante de la concentration) (Baker and Lonsdale, 1974; Jantzen and Robinson, 1996; Korsmeyer, 1990).

La comparaison entre les profils du temps de résidence du principe actif administré à partir d'un système conventionnel, à libération contrôlée et à libération prolongée, est montrée dans la figure 1.2. Le seuil d'efficacité (concentration minimale effective) représente la concentration minimale du principe actif dans le plasma pour obtenir un effet thérapeutique. Le seuil de toxicité (concentration toxique) représente la concentration maximale du principe actif, au-dessus de laquelle le principe actif devient toxique.

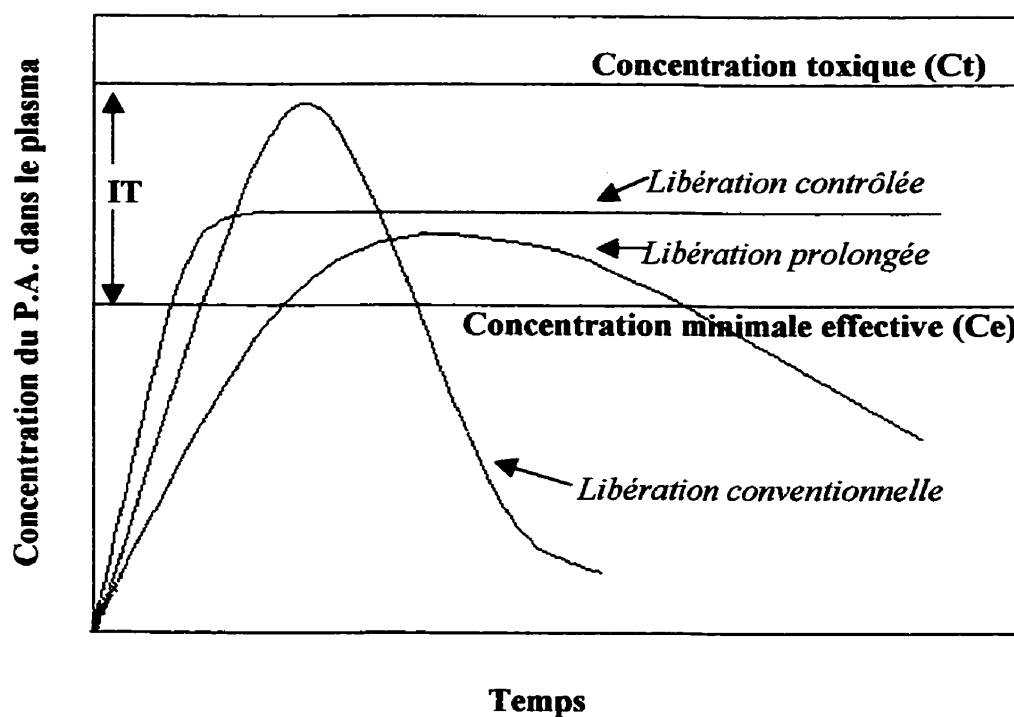


Figure 1.2. Profil du temps de résidence d'un principe actif administré oralement à partir d'un comprimé conventionnel, d'un système à libération contrôlée (ordre-zéro) et d'un système à libération prolongée (premier-ordre)

L'indice thérapeutique ($IT = Ct/Ce$) mesure l'intervalle thérapeutique d'un principe actif (Bruck, 1983; Jantzen and Robinson, 1996; Lordi, 1986).

Pour les principes actifs dont l'indice thérapeutique est relativement faible, la marge thérapeutique devient étroite d'où l'avantage des systèmes à libération contrôlée qui peuvent assurer un effet pharmacologique approprié sans risque que le "pic" de la concentration administrée dépasse la concentration toxique (Ct) ou soit inférieur à la concentration minimale effective (Ce). Par conséquent, les systèmes à libération contrôlée évitent les problèmes de surdosage et sous-dosage du principe actif.

1.3.2. Systèmes polymères à libération contrôlée pour l'administration orale du médicament – Avantages et inconvénients

La voie orale est la voie d'administration la plus importante puisqu'elle représente près de 90% de tous les médicaments (Banker and Anderson, 1986). L'administration orale des comprimés conventionnels à libération immédiate ou des systèmes à libération contrôlée, est considérée comme la plus naturelle, la plus simple et la plus sécuritaire.

Le concept de base dans le *design* des systèmes à libération contrôlée, est de maintenir une concentration thérapeutique stable de PA sur une période de 12 à 24 heures. Cette concentration est fonction de la libération du PA, de son absorption et de son élimination. Ces systèmes contrôlent la libération du PA au moyen d'un ou plusieurs mécanismes physico-chimiques, indépendants des conditions du TGI, tout en maintenant une libération constante dans le temps avec une vitesse et un intervalle de temps spécifiques.

Les systèmes à libération contrôlée offrent plusieurs avantages par rapport aux systèmes à libération immédiate, sans nécessairement tous les réunir (Shah, 1988; Doelker, 1985):

- i- Régime de dose de médicament, simple et commode, plus accepté par les patients.
- ii- Diminution du nombre d'administrations du médicament assurant le confort du patient lors des traitements préventifs de longue durée contre certaines maladies (e.g. l'administration contrôlée de la nitroglycérine dans le but de réduire la fréquence et l'intensité des crises cardiaques).
- iii- Réduction ou suppression des effets secondaires dus aux pics des concentrations élevées toxiques administrées par des systèmes à libération immédiate à des intervalles rapprochés.
- iv- Une meilleure efficacité de la forme pharmaceutique tout en assurant une libération constante du PA dans sa marge thérapeutique évitant les problèmes de surdosage et sous-dosage.
- v- Protection du PA contre le fluide du TGI tout en assurant son transport jusqu'à son site d'absorption.

Cependant, l'utilisation de ces systèmes comporte aussi certains aspects négatifs qui peuvent être minimisés à un niveau acceptable ou peuvent être évités dans un système de libération correctement conçu (Krówczyński, 1987):

- i- Risque d'accumulation du PA (temps de demi-vie supérieur à 6 heures) au site d'absorption si son élimination est lente, sachant que pour un effet thérapeutique désirable, la vitesse de libération du PA doit être égale à sa vitesse d'élimination.
- ii- Difficulté d'arrêter la libération du PA dans le cas d'intoxication ou d'intolérance.
- iii- Surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou un défaut de préparation (systèmes réservoirs).
- iv- Limitation liée au volume physique du système à préparer.
- v- Absence d'action contrôlée du système si l'absorption du PA ne s'effectue que dans un site spécifique.
- vi- Une absorption irrégulière du médicament dans le système circulatoire due à la physiologie du TGI, au pH du fluide gastro-intestinal, au transit

intestinal, à la présence des enzymes et à la biodisponibilité du médicament.

1.3.3. Quelques paramètres physico-chimiques à considérer dans une forme orale à libération contrôlée

1.3.3.1. Dose du principe actif

La limite de la dose du PA à administrer dans une forme solide orale, à libération immédiate ou contrôlée, ne devrait pas dépasser 0.5–1.0 g (Kwan et al., 1986; Jantzen and Robinson, 1996) à cause du volume de la forme pharmaceutique à réaliser et du risque de toxicité de l'administration d'une concentration élevée de PA.

1.3.3.2. Solubilité du principe actif

La solubilité du PA influence son passage à travers la membrane biologique, qui est de nature lipidique. Les PAs faiblement solubles (moins de 0.01 mg/mL) ne sont pas de bons candidats pour la libération contrôlée puisque leur absorption est fonction de leur dissolution dans le milieu de libération. Afin d'augmenter la dissolution d'un PA faiblement soluble, on peut réduire la taille des particules du PA et ainsi augmenter leur surface spécifique (Liversidge and Cundy, 1995; Jantzen and Robinson, 1995).

1.3.3.3. Coefficient de partage du principe actif

Le coefficient de partage est défini comme étant le rapport de la fraction du PA dans une phase lipidique sur la fraction du PA dans la phase aqueuse adjacente, à l'équilibre. Or, pour obtenir un effet thérapeutique, le principe actif, une fois dissous dans le fluide du TGI, doit franchir la membrane biologique, de nature lipidique pour se rendre vers d'autres organes ou systèmes, d'où l'importance du coefficient de partage dans le *design* d'un système à libération contrôlée. Généralement, un PA à

coefficient de partage très élevé est très hydrophobe et franchira facilement la membrane biologique aboutissant à son accumulation dans les tissus, suivie d'une élimination très lente comme les phénothiazines (Murthy and Zografi, 1970) et plusieurs autres qui font aussi partie de cette classe, telles que la benzophétamine et la phentermine (Beermann et al., 1972). Par contre, un PA à faible coefficient de partage pénétrera difficilement la membrane biologique ce qui amènera une pauvre biodisponibilité du médicament.

D'autre part, ces effets du coefficient de partage sur la biodisponibilité du PA influencent également la diffusion du PA à travers une membrane polymérique. Par conséquent, le choix de la membrane polymérique dans de tels systèmes est fonction du coefficient de partage du PA.

1.3.4. Mécanismes de contrôle de la libération des formes orales solide

La cinétique de la libération d'un PA est étudiée selon l'équation générale (1.1) (Peppas, 1985; Peppas and Sahlin, 1989; Ritger and Peppas, 1987a; Ritger and Peppas, 1987b; Kim and Fassih, 1997).

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = kt^n \quad (\text{Équation 1.1})$$

où Mt est la quantité de PA libérée au temps t , M_{∞} est la quantité totale de PA libéré, k est la constante cinétique et n , l'exposant de diffusion, est la constante caractéristique du type de transport.

L'équation (1.1) est utilisée pour l'analyse des premiers 60% du PA libéré, indépendamment de la forme géométrique du système polymérique de libération. La valeur de n présente le type de transfert de masse à travers le réseau polymérique tout en montrant la linéarité du profil de libération (Tableau 1.6).

Tableau 1.6. L'exposant de diffusion (n) et les types de transport des PAs (Peppas and Sahlin, 1989)

Exposant de diffusion (n)	Type de libération	Cinétique de libération (dMt/dt)
n = 0.5	Diffusion Fickienne	$t^{-0.5}$
0.5 < n < 1.0	Diffusion anormale	t^{n-1}
n = 1.0	Transport Cas II	t^0
n > 1.0	Transport super Cas II*	t^{n-1}

* Transport super Cas II = la vitesse de libération du PA augmente en fonction du temps (Peppas and Bindschaedler, 1986)

Deux mécanismes de libération compétitifs, la *diffusion Fickienne* et la *relaxation du réseau polymérique (Cas II)* donnent les limites de ce phénomène de transport de masse (Sinclair and Peppas, 1984). La diffusion Fickienne est la diffusion moléculaire du principe actif selon un gradient, alors que la relaxation du réseau polymérique est le mécanisme de transport du PA associé aux états de transition du réseau polymérique hydrophile, qui gonfle au contact d'un milieu aqueux ou du fluide du TGI. Ces deux phénomènes de libération du PA sont considérés additifs, d'où l'équation (1.2), où le premier terme est la contribution de la diffusion Fickienne alors que le second terme représente la contribution de la relaxation du réseau polymérique à la libération du PA:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (\text{Équation 1.2})$$

où k_1 est la constante cinétique de la diffusion Fickienne, k_2 est la constante cinétique de la relaxation du réseau polymérique et m est la constante caractéristique du type de transport.

L'équation (1.2) peut être réécrite de la façon suivante :

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k_1 t^m [1 + (k_2/k_1) \cdot t^m] \quad (\text{Équation 1.3})$$

En comparant les équations (1.1) et (1.3), $m = n$ quand l'influence de la relaxation des chaînes du réseau polymérique est négligeable. En conséquence, le pourcentage de PA libéré selon la diffusion Fickienne est obtenu au moyen de l'équation (1.4) :

$$F = [1 + (k_2/k_1) \cdot t^m]^{-1} \quad (\text{Équation 1.4})$$

On obtient alors le rapport de la contribution de la relaxation des chaînes à celle de la diffusion Fickienne :

$$\frac{R}{F} = (k_2/k_1) \cdot t^m \quad (\text{Équation 1.5})$$

1.3.5. Systèmes à libération contrôlée par la diffusion

Les systèmes à diffusion sont caractérisés par une vitesse de libération du principe actif, qui dépend de sa diffusion au travers d'une membrane inerte. Cette barrière est généralement de nature polymérique et insoluble. On retrouve essentiellement deux grandes catégories:

- i- Systèmes de libération de type réservoir
- ii- Systèmes matriciels

1.3.5.1. Systèmes réservoirs

Un système réservoir consiste en un compartiment interne contenant le principe actif, enveloppé d'une couche polymérique. La nature et les propriétés de cette enveloppe polymérique déterminent la vitesse de libération du PA du système.

La diffusion du PA du compartiment interne à travers la couche polymérique est décrite par l'équation de Fick :

$$\frac{dMt}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot K \cdot \Delta C}{d} \quad (\text{Équation 1.6})$$

où dMt est la quantité du PA libérée au temps t , dMt/dt est la vitesse de diffusion d'une quantité de matière par unité de temps, A est la surface de la couche polymérique, D est le coefficient de diffusion du PA, K est le coefficient de partage, ΔC est la variation de la

concentration du PA de part et d'autre de la barrière polymérique et d est l'épaisseur de cette dernière.

Les systèmes réservoirs ont divers avantages par rapport aux systèmes conventionnels. Ils offrent, généralement, une libération d'ordre-zéro dont la cinétique est fonction des propriétés de la couche polymérique enveloppant le compartiment interne afin de réaliser l'effet thérapeutique désirable. D'autre part, la cinétique de diffusion est fonction de l'épaisseur de la couche polymérique et du coefficient de diffusion du PA à travers cette couche.

Cependant les systèmes réservoirs présentent aussi des inconvénients:

- i- Difficulté à libérer des PAs de masse moléculaire élevée.
- ii- Une libération d'ordre-zéro est obtenue tant que le réservoir demeure saturé en PA.
- iii- Risque de surdosage toxique par une erreur de production ou rupture accidentelle de la couche polymérique exposant le contenu du réservoir au milieu externe du système.
- iv- Systèmes relativement complexes et coûteux.

Le tableau 1.7 présente quelques produits commerciaux adoptant les systèmes réservoirs.

Tableau 1.7. Produits pharmaceutiques adoptant le système réservoir (Jantzen and Robinson, 1996)

Produits	Principe actif	Manufacturier
Nico-400®	Acide nicotinique	Jones
Nitro-Bid®	Nitroglycérine	Marion
Nitrospan®	Nitroglycérine	Rorer
Measurin®	Acide acétylsalicylique	Sterling-Winthrop

Formes enrobées

Les formes enrobées représentent environ 40% des formes pharmaceutiques solides. Le but de l'enrobage est de recouvrir la forme pharmaceutique (granule, comprimé, capsule) d'une couche protectrice qui peut (i) empêcher l'adhérence des

formes, (ii) masquer leur odeur ou leur saveur, (iii) changer leur couleur pour raisons esthétiques (marketing et facilité d'identification), (iv) et les met à l'abri de l'air, de l'humidité et de la dégradation gastrique (enrobage entérique). Les propriétés d'un film d'enrobage, notamment sa dissolution et sa perméabilité sont fortement influencées par son épaisseur. Parmi les agents d'enrobage les plus utilisés, on distingue (Rudnic and Kottke, 1996) :

- i- Les agents d'enrobage hydrosolubles gastrosolubles comme (i) les dérivés cellulosiques (Méthylcellulose *METHOCEL*®, Hydroxyéthylcellulose *CELLOSIZE*®, Hydroxypropylméthylcellulose *METHOCEL HG*®, Hydroxypropylcellulose *KLUCEL*® (Obara et al., 1999), (ii) les polyoxyéthylèneglycols (*POLYOX*®) et (iii) les dérivés vinyliques (Alcool polyvinylique, Polyvinylpyrrolidone *PLASDONE* ®) (Ichikawa et al., 1994) Les agents d'enrobage non-hydrosolubles gastrosolubles comme l'*EUDRAGIT*® E qui est un copolymère d'ester méthylique et butylique et d'ester diméthylaminoéthylque de l'acide méthacrylique. L'*Eudragit*® E est soluble à pH inférieur à 5. Il est utilisé pour masquer le goût et l'odeur des formes solides.
- ii- Les agents d'enrobage non-hydrosolubles non-gastrosolubles comme l'éthylcellulose (EC) *ETHOCEL*®, *AQUACOAT*®. Leur solubilité exige leur usage en synergie avec d'autres produits.
- iii- Les agents d'enrobage entériques qui assurent (i) la protection du PA de la dégradation gastrique, (ii) la protection de la muqueuse gastrique et (iii) la libération retardée du PA. Parmi les plus utilisés, on peut citer l'acétylphtalate de cellulose (CAP) (Bécharde et al., 1995) et les *EUDRAGIT*® L, *EUDRAGIT*® S ET *EUDRAGIT*® FS (Tableau 1.8). Les *Eudragits* L, S et FS sont des copolymères d'acide méthacrylique et d'ester de l'acide méthacrylique. Ils se différencient par le rapport de groupements d'acide sur groupements d'ester qui est d'ordre 1:1 et 1:2 dans le cas de l'*Eudragit*® L et l'*Eudragit*® S respectivement.

Tableau 1.8. Les Eudragit® entériques (Rohm, Degussa-Hüls Group)

Produits	pH de dissolution	Forme
Eudragit L 12.5	6	Solution alcoolique
Eudragit L 100	6	Solution alcoolique
Eudragit L 100-55	5.5	Solution alcoolique
Eudragit L 30 D-55	5.5	Dispersion aqueuse
Eudragit S 12.5	7	Solution alcoolique
Eudragit S 100	7	Solution alcoolique
Eudragit FS 30 D	7	Dispersion aqueuse

1.3.5.2. Systèmes matriciels

L'approche la moins compliquée pour la fabrication d'un système à libération contrôlée d'un principe actif fait appel à la compression directe d'un mélange de poudres contenant le principe actif à libérer, un agent retardant et d'autres excipients nécessaires (Chapitre 1, Sections 1.1 & 1.2). Le tableau 1.9 identifie les trois catégories d'agents retardants utilisés pour formuler des matrices à action prolongée (Lordi, 1986).

Tableau 1.9. Agents retardants utilisés pour la fabrication des systèmes matriciels (Lordi, 1986)

Matrice	Agent retardant
Insoluble, inerte	Polyéthylène, chlorure de polyvinyle, copolymère de méthylacrylate-méthacrylate, éthylcellulose
Insoluble, érodable	Cire de Carnauba, alcool stéarique, acide stéarique, polyéthylène glycol, monostéarate de polyéthylène glycol, triglycérides
Hydrophile	Méthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose de sodium, carboxypolyméthylène, alginate de sodium, amylose réticulé

Comme la figure 1.3 le montre, les systèmes matriciels consistent en une dispersion homogène du PA au sein d'une matrice polymérique. Dans ce type de

système à libération prolongée, le PA n'est pas attaché chimiquement au réseau polymère, mais piégé dans ce dernier, celui-ci servant comme moyen de transport (Dunn, 1991).

Les matrices à libération prolongée peuvent être préparées soit par un simple mélange physique du PA et de polymère, soit par la solubilisation du PA dans une solution de polymère suivie d'une évaporation du solvant. Le PA est incorporé dans la matrice à une concentration inférieure (dissous) ou supérieure (dispersé) à sa solubilité. Par conséquent, la libération du PA de la matrice est contrôlée par plusieurs paramètres:

- i- La concentration initiale du PA
- ii- La solubilité du PA
- iii- La porosité de la matrice
- iv- La nature du polymère constituant la matrice

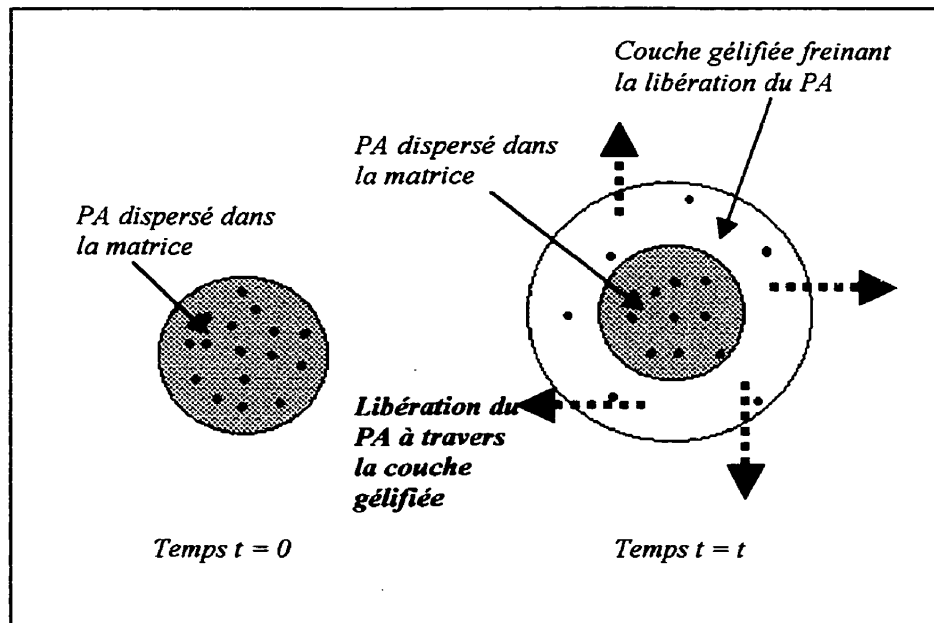


Figure 1.3. Système à libération contrôlée par la diffusion (type matriciel hydrophile) avant ($t = 0$) et après la libération partielle du PA ($t = t$) (Jantzen and Robinson, 1996)

Les matrices offrent plusieurs avantages. Elles sont généralement faciles à fabriquer et peuvent même contrôler la libération des composés de haute masse moléculaire. Elles offrent l'absence du risque de libération brusque de la totalité de la dose incorporée. Tous ces avantages font des matrices des systèmes économiques fréquemment rencontrés dans le monde pharmaceutique (Jantzen and Robinson, 1996; Pitt et al., 1987).

Polymères insolubles et inertes. Les systèmes préparés par simple compression à partir des polymères insolubles et inertes, comme le polyéthylène et l'éthylcellulose, sont conçus pour la libération contrôlée du PA à travers d'une structure poreuse matricielle. Ces matrices administrées par voie orale, ne subissent aucune érosion, dégradation ou solubilisation du polymère de base. L'étape limitant la libération du PA est la pénétration de l'eau ou du fluide du TGI dans la matrice; un agent de mouillage peut être inclu dans la formulation dans le but de faciliter le mouillage du polymère, et par conséquent favoriser la dissolution du PA et sa diffusion le long des canalicules créés, qui sont libres de substances solides. Dans de telles formulations, la vitesse de libération du PA doit être modulée en fonction de la diffusion de celui-ci le long des pores formés, en respectant l'équation d'Higuchi (Higuchi, 1962):

$$M = [(C_s \cdot D \cdot t) \cdot (2A - C_s)]^{1/2} \quad (\text{Équation 1.7})$$

où M est la quantité de PA libérée par unité de surface au temps t (g/cm^2); C_s est la solubilité du PA dans la matrice (g/cm^3); D est le coefficient de diffusion du PA (cm^2/sec); t est le temps (sec) et A est la concentration du PA (g/cm^3).

Les matrices à base de polymères insolubles et inertes ne peuvent être utilisées dans deux cas: 1) lorsque la charge nécessaire en PA est très élevée et amoindrit la quantité de polymère pouvant être ajouté et par conséquent sa capacité à constituer une matrice insoluble et inerte; 2) lorsque le PA est insoluble dans l'eau, rendant ainsi sa dissolution dans la matrice le phénomène limitant sa libération. Cependant, la libération contrôlée de PA soluble dans l'eau à partir de telles matrices n'est pas influencée par le pH du milieu de la libération, la présence des enzymes et autres

propriétés physiques du fluide digestif, à moins que le PA soit sous forme d'un sel qui précipite dans les pores de la matrice au contact d'un milieu acide ou basique.

Matrices lipidiques. Les cires, les lipides et d'autres produits semblables forment des matrices, appelées lipidiques, qui contrôlent la libération des médicaments simultanément par la diffusion le long des pores et l'érosion de la matrice par suite de l'action d'enzymes telles que la lipase. La libération de PA dépend donc de la composition enzymatique des sucs digestifs contrairement au cas de la libération à partir des matrices insolubles et inertes. Suite au caractère hydrophobe de ces produits, la présence des surfactants polymériques hydrophiles induit la pénétration de l'eau ou du fluide du TGI et par conséquent la bio-érosion de la matrice, facilitant ainsi la libération du PA. La dispersion du PA et d'autres excipients dans la base lipidique se fait selon trois méthodes:

- i- La technique d'évaporation du solvant, dans laquelle une solution du PA et des excipients est incorporée dans la base fondue. Le solvant est ensuite évaporé (Dakkuri et al., 1978).
- ii- Mélange physique de tous les ingrédients suivi, soit d'une compression directe (D'arcy et al., 1971; Desai et al. 1965), soit d'une granulation humide (Wiseman and Federici, 1968).
- iii- La technique de la fusion dans laquelle le PA et les excipients sont ajoutés à la base légèrement chauffée au-dessus de sa température de fusion (approximativement 90°C pour la cire de Carnauba). Le mélange est ensuite nébulisé et congelé (Schwartz et al., 1968) ou solidifié et granulé (Lordi, 1986).

Les polymères hydrophiles. Cette catégorie de polymères représente les matériaux formant un gel in-situ. En premier lieu, le polymère s'hydrate et gonfle donnant lieu à une couche gélifiante. La libération du PA est donc contrôlée par la pénétration du fluide digestif et la diffusion du PA à travers la couche gélifiée. La matrice hydratée augmente de volume sans nécessairement être désagrégée ou dégradée par la présence des enzymes (Figure 1.3). Les propriétés du polymère de la

formulation, adaptée aux propriétés physico-chimiques du PA, influencent sa libération de manière à réaliser une libération indépendante du pH, des enzymes et de la motilité du TGI. La barrière de diffusion générée par l'hydratation du polymère freine la diffusion rapide du PA à travers une matrice gonflée et gélifiée et contrôle également la pénétration de l'eau à l'intérieur de la matrice. Par conséquent, la vitesse de libération dépend des propriétés d'hydratation du polymère, de la couche hydratée, de la porosité de la matrice ainsi que la nature du PA. La diffusion du PA suit l'équation de Higuchi (Équation 1.7).

1.3.6. Systèmes à libération contrôlée par l'osmose

Plusieurs brevets décrivent les systèmes osmotiques, type (A), (B) et (C), pour la libération contrôlée des médicaments (Santus and Baker, 1995). La force qui contrôle la libération du PA dans de tels systèmes est la pression osmotique. Les systèmes osmotiques (type A) pour la libération contrôlée de PA consistent en une membrane externe semi-perméable, qui entoure un compartiment interne contenant le PA, souvent mélangé à un agent osmotique (e.g. NaCl, KCl). Cette membrane est perméable à l'eau et au fluide du TGI, mais imperméable au PA. Quand ce système est en contact avec le milieu aqueux, l'eau migre vers l'intérieur du système par un simple appel osmotique qui entraîne la libération du même volume de la solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices connectant le compartiment interne au milieu externe.

Les systèmes osmotiques type (B) contiennent la solution de PA enveloppé par une membrane interne imperméable. Ce réservoir de PA est entouré par des électrolytes. Dans les systèmes de type (A), la pression osmotique à l'intérieur du système est compensée par une libération de la solution du PA. De la même façon, les systèmes de type (B), assurent un apport d'eau qui augmente la pression à l'intérieur du système; par conséquent, une pression sur le réservoir de la solution de PA entraîne la libération du PA par un ou plusieurs orifices, percés au laser, connectant le réservoir du système avec le milieu externe (Bayne et al., 1982; Theeuwes, 1975).

L'apport de l'eau vers l'intérieur d'un système osmotique pour la libération contrôlée du PA, de type (A) ou (B), est gouverné par l'équation (1.8) :

$$\frac{dV}{dt} = \frac{Ak}{h(\Delta\Pi)} \quad (\text{Équation 1.8})$$

où dV/dt est la vitesse de migration de l'eau vers l'intérieur du système; A est la surface de la membrane externe; k est la perméabilité de la membrane externe; h est l'épaisseur de la membrane externe et $\Delta\Pi$ est la variation de la pression osmotique.

Ainsi, plusieurs études ont révélé que la vitesse de la libération du PA est influencée par la surface, l'épaisseur et la perméabilité de la membrane externe (Jantzen and Robinson, 1996; Santus and Baker, 1995)

On pourrait décrire un troisième système de libération, type (C), formé d'un comprimé bicouche dont la couche inférieure ne contenant pas de PA, gonfle en fonction de l'appel d'eau à travers l'enrobage semi-perméable, e.g. l'acétate de cellulose, et la couche supérieure contenant la dose de PA.

1.3.7. Systèmes à libération contrôlée par un échange ionique

Les systèmes à libération contrôlée par un échange ionique sont généralement des résines composées de polymères réticulés ou de polymères insolubles dans l'eau. Ces polymères possèdent des groupements ioniques séquencés capables de former les sels correspondants avec des ions du milieu réactif. Le principe actif est lié à la résine par ces groupements ioniques et est libéré après un échange ionique avec un ion chargé convenablement:



où $\text{X}^{(-)}$ et $\text{Y}^{(+)}$ sont les ions présents dans le milieu du TGI. Par conséquent, le PA diffuse de la résine vers le milieu biologique. La vitesse de diffusion du PA est contrôlée par la surface de diffusion et la rigidité de la résine qui est fonction du degré

de réticulation du polymère. Ce système de libération est utilisé pour les principes actifs sensibles à la présence des enzymes puisqu'il assure une certaine protection temporaire du PA jusqu'à ce que le PA arrive à son site de libération. Cependant, la vitesse de libération du PA est directement proportionnelle à la concentration des ions présents dans le milieu de l'administration. Même si la concentration ionique est considérée constante avec une certaine marge, la vitesse de la libération du PA est toujours influencée par le régime alimentaire du patient et le contenu intestinal de son système digestif (Motycka and Naira, 1978).

Tableau 1.10. Les caractéristiques d'un système à libération contrôlée par échange ionique

Avantages	– La libération du PA sensible à la biodégradation dans le milieu du TGI
Inconvénients	– La vitesse de libération est limitée par la concentration ionique du milieu d'administration – La concentration ionique est dépendante du régime alimentaire

1.3.8. Systèmes à libération contrôlée par la biodégradation

La biodégradation est un processus souvent associé à des clivages des liens chimiques entraînant des changements macroscopiques, comme la déformation du système, et/ou des changements physico-mécaniques comme la perte de masse et la perte de fonctionnalité (Sinko and Kohn, 1993; Rosen et al., 1988). Les polymères utilisés dans de telles formes pharmaceutiques répondent à des critères spécifiques au niveau de la compatibilité, la perméabilité, la résistance mécanique et finalement la biodégradation. L'importance de la biodégradation est largement déterminée par le choix du polymère et l'usage de la forme pharmaceutique.

Les formes pharmaceutiques biodégradables sont le plus souvent des matrices, où l'érosion a lieu à la surface du système, libérant le principe actif incorporé en fonction du temps (Ron and Langer, 1992) et des systèmes réservoirs biodégradables, où la membrane polymérique externe se dégrade avant ou après la libération complète

du principe actif du réservoir. Le dextran en est un exemple (Brøndsted et al., 1995) et les dérivés d'amidon sont également utilisés comme films protecteurs, dégradables par les enzymes du TGI pour la libération colonique (Milojevic et al., 1995; Cummings et al., 1996).

Trois principaux mécanismes contrôlent la bioérosion des polymères classés selon leur propriétés de biodégradation (Heller et al. 1990; Park et al., 1996; Ron and Langer, 1992):

- i- Les polymères insolubles, dont la chaîne-mère est dégradable, subissent une hydrolyse de la chaîne-mère tout en formant des molécules solubles de poids moléculaires plus faibles (Mécanisme I de la figure 1.4).
- ii- Les polymères insolubles réticulés dont les ponts de réticulation sont biodégradables. Après le bris des ponts de réticulation, les chaînes polymériques se dissocient de la matrice et par conséquent le principe actif est libéré. De tels systèmes sont favorisés pour la libération de PAs peu solubles (Mécanisme II de la figure 1.4).
- iii- Les polymères insolubles substitués dont le greffon est biodégradable. L'hydrolyse, l'ionisation ou même la protonation du greffon entraîne la solubilisation du polymère, par conséquent la forme solide enregistre une perte de masse en fonction du temps conduisant à la libération du PA (Mécanisme III de la figure 1.4).

Il est possible que la bioérosion résulte de la combinaison de deux ou plusieurs mécanismes de biodégradation illustrés dans la figure 1.4. Connaissant les propriétés du polymère utilisé et sa structure, il est également possible de prédire le mécanisme de sa biodégradation (Rosen et al., 1988). D'autre part, la libération d'un PA dispersé dans une matrice pharmaceutique réalisée à partir d'un polymère biodégradable, résulte de la combinaison de la diffusion du PA à travers la matrice et de la biodégradation du polymère constituant la matrice (Sinko and Khon, 1993). Si l'érosion du polymère est plus rapide que la diffusion du PA, la cinétique de la libération du PA est régie par la cinétique de biodégradation du polymère, et

inversement, si la diffusion du PA est plus importante que la bioérosion du polymère, la cinétique de la libération du PA est plutôt régie par les lois de la diffusion (Voir section 1.3.5).

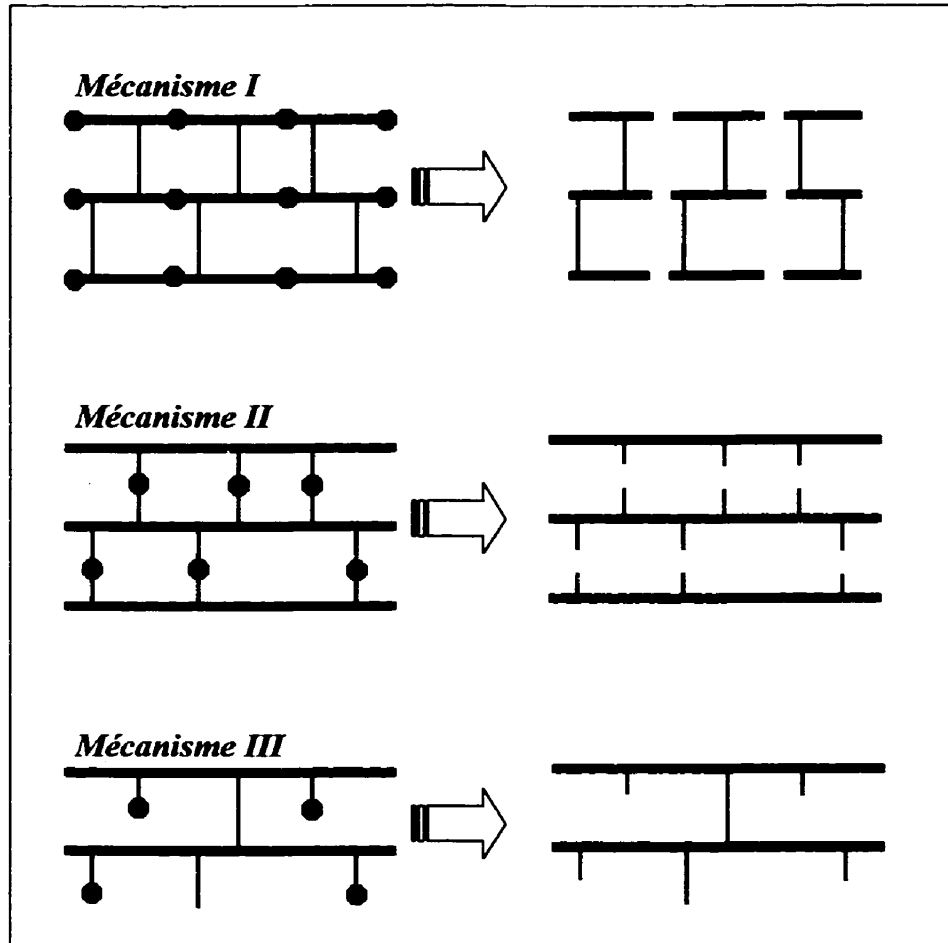


Figure 1.4. Représentations schématiques des mécanismes de biodégradation des polymères (Park et al., 1993). [●] est le site qui subira la biodégradation.

Pour modéliser la libération du principe actif résultant de la combinaison de la diffusion du PA et la bioérosion du polymère, à partir d'une matrice constituée d'acide polylactique, une version modifiée du modèle d'Higuchi a été proposée; elle

répond aux caractéristiques cinétiques dérivant de la diffusion pure de PA et l'érosion homogène du polymère (Heller and Baker, 1980):

$$\frac{dMt}{dt} = \frac{A (2.P_0.e^{kt}.C_0)^{1/2}}{2t} \quad (\text{Équation 1.9})$$

où dMt/dt est la vitesse de diffusion d'une quantité (g) par unité de temps (sec); A est la surface (cm^2); P_0 est la perméabilité du polymère (cm/sec); t est le temps (sec); k est une constante; C_0 est concentration initiale en PA (g/cm^3).

1.3.9. Systèmes à libération contrôlée par une activation magnétique

De tels systèmes consistent en un anneau-aimant au cœur d'une matrice polymérique enrobée par un polymère imperméable au principe actif à libérer (e.g. le copolymère éthylène acétate de vinyle) à l'exception d'un trou positionné directement au-dessus de la bague aimantée, permettant la libération du principe actif (Figure 1.5).

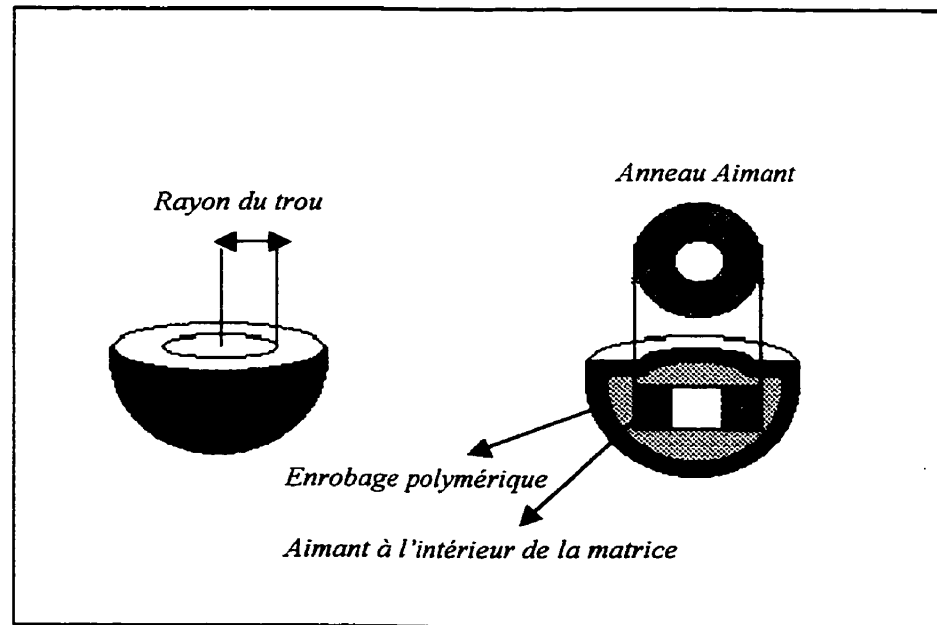


Figure 1.5. Diagramme schématique de l'hémisphère d'un granule magnétique (Hsieh and Langer, 1981).

Ces systèmes sont généralement utilisés pour la libération des peptides et des protéines (e.g. sérum d'albumine de bovin) dont la vitesse de libération à partir d'une matrice polymérique conventionnelle est très lente. Suite à une activation électromagnétique externe causant la vibration de l'anneau-aimant, la libération du principe actif est accélérée. L'application d'un champs magnétique externe au système hémisphérique proposé par Hsieh et Langer, causera la contraction et le relâchement du réseau polymérique amenant à la libération du PA (Chien, 1992; Hsieh and Langer, 1981).

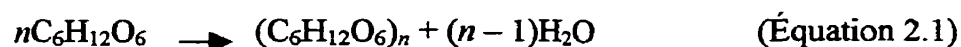
**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 2

LES POLYSACCHARIDES

2.1. Structure et classification des polysaccharides

Les polysaccharides peuvent être définis comme des polymères de condensation à masse moléculaire élevée et dont l'unité de répétition est le plus souvent un monosaccharide, où deux unités contigües sont attachées par une liaison osidique qui résulte de l'élimination d'eau entre l'hydroxyle hémiacétalique C(1) d'un monosaccharide et un autre hydroxyle du monosaccharide suivant, soit C(2), C(3), C(4), C(5) ou C(6) du cycle pyranosidique voisin suivant l'équation 2.1:



La nature du lien osidique d'un polysaccharide dépend de la source du polysaccharide. Le lien osidique peut adopter une configuration α - ou β - selon la conformation du groupement hydroxyle (-OH) des carbones C(2), C(3), C(4) ou C(6). La chaîne des unités glucosidiques ainsi formée peut être linéaire ou branchée. La majorité des polysaccharides naturels sont formés à partir de 80 à 100 unités de glucose. Pourtant, certains polysaccharides naturels comme la cellulose (approximativement 3000 unités) et l'amidon (250-5000 unités) dépassent largement ce nombre d'unités. Les polysaccharides sont divisés en deux classes: i) les *homopolysaccharides* constitués à partir d'un seul genre de monosaccharide et ii) les *hétéropolysaccharides* formés à partir de deux ou plusieurs types de monosaccharides selon une séquence définie et répétée (Danishefsky et al., 1970; Robyt, 1998).

Les *homopolysaccharides* sont, à leur tour, divisés selon le type du lien osidique liant deux unités voisines de monosaccharide. Ce lien osidique peut être un lien homogène d'une configuration déterminée, soit α - ou β -, à une position exclusive de l'unité glucosidique, comme par exemple α -1 \rightarrow 3, α -1 \rightarrow 4 etc. ou β -1 \rightarrow 3 ou β -1 \rightarrow 4 etc... Les homopolysaccharides peuvent aussi posséder des liens hétérogènes avec des configurations α - et β - alternées à des positions différentes.

Les *hétéropolysaccharides* peuvent adopter le même genre de liens que les homopolysaccharides avec la possibilité de combinaison de plusieurs types de liens

afin d'associer deux ou plusieurs unités différentes de monosaccharide, donnant ainsi une diversité structurale infinie aux hétéropolysaccharides.

Les propriétés comme la solubilité, la cristallisation, la viscosité, la gélification et la digestibilité des différents types de polysaccharides dépendent largement de la structure et de la composition chimique du polymère. Les polysaccharides naturels sont aussi reconnus pour leurs fonctions biologiques :

- i- Le stockage d'énergie solaire lors de la photosynthèse.
- ii- La rigidité structurale des cellules végétales, des microorganismes et des exosquelettes des insectes et de quelques arthropodes.
- iii- La protection des organismes contre les changements de leur milieu externe (changement de température, du pH, la concentration de l'oxygène...).
- iv- La protection des organismes contre les virus.
- v- Le contrôle des milieux biologiques afin d'assurer des conditions désirables (la prévention de la coagulation du sang...).
- vi- Le rôle d'un lubrifiant dans les mouvements des muscles et les joints.
- vii- La structure de la peau, des cartilages et de la cornée.

2.2. Cellulose: source et terminologie

La cellulose ou mieux les celluloses, sont les polysaccharides naturels les plus abondants parmi les produits organiques. Elles ont été nommées ainsi en 1838 par Payen, qui fut le premier à décrire l'isomérisation de la cellulose et de l'amidon. Les premiers travaux sur la cellulose sont ceux de Nageli qui établit la structure fibrillaire de la cellulose et ceux de Mercer qui traita la cellulose avec la soude (la mercerisation). Les celluloses sont décrites comme des composés organiques insolubles dans l'eau et les solvants organiques, solubles dans des solutions ammoniacales d'hydroxyde de cuivre, non volatils et décomposables par la chaleur et dont les origines sont des plus diverses (Ott et al., 1954; Ross et al., 1991):

- i- *Celluloses végétales.* Les celluloses végétales sont extraites du bois, de poils végétaux, de tiges, d'écorces. Pourtant, la cellulose la plus pure se trouve, à l'état naturel, dans la touffe qui se développe sur la graine de coton. Des études morphologiques ont dévoilé qu'une fibre de coton forme un tube dont la paroi comprend une pellicule extérieure (cuticule), une paroi primaire cellulosique et enfin une paroi secondaire constituée de fibrilles cellulosiques qui s'enroulent en spirale d'une manière continue d'un bout à l'autre de la fibre (Figure 2.1). Il en est de même pour la cellulose de lin, de jute, de bambou etc.

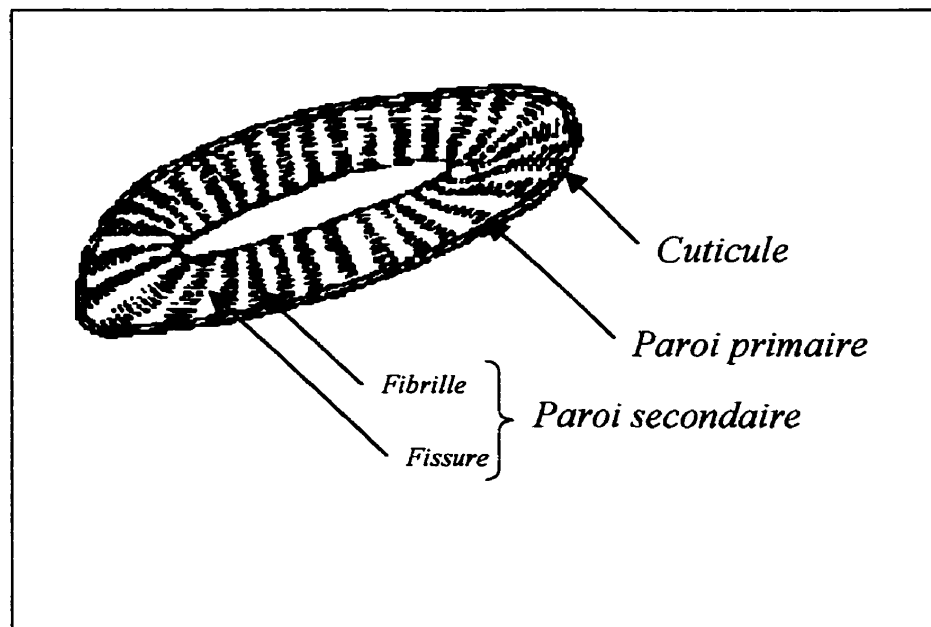


Figure 2.1. Section schématique d'une fibre de coton

- ii- *Cellulose animale.* La cellulose animale constitue la tunique des Tuniciens. Elle se trouve contenue dans l'enveloppe de quelques arthropodes et dans la coquille de quelques escargots et des moules. Elle existe également dans la peau des vers à soie.
- iii- *Cellulose de bactéries.* *Acetobacter xylinum* en se développant dans des milieux de culture renfermant certains sucres ou certains alcools, forme une membrane qui s'identifie à la cellulose.

- iv- *Celluloses diverses.* La cellulose se trouve dans un grand nombre d'autres produits naturels, comme les algues. La cellulose extraite de la *Valonia ventricosa* offre une structure identique aux autres celluloses.

La cellulose pure, connue sous le nom α -cellulose, est le type de cellulose soluble dans une solution de soude à 17.5%. La capacité de dissoudre la cellulose dépend aussi de l'hydratation d'ions qui augmente quand la température diminue; par conséquent, la solubilité alcaline de l' α -cellulose augmente quand la température s'abaisse. À 15°C, l'ordre d'efficacité des hydroxydes est comme suit: $\text{LiOH} < \text{NaOH} < (\text{CH}_3)_4\text{NOH}$. La forme connue sous le nom de β -cellulose serait la forme partiellement dégradée de l' α -cellulose, ayant un faible degré de polymérisation, soluble dans une solution de soude à 17.5%; elle précipite après acidification du milieu, alors que la γ -cellulose est complètement soluble à tout pH et serait de l'hémicellulose. D'autres termes sont aussi employés pour désigner la cellulose comme *la cellulose native*, qui est la cellulose qui apparaît in vivo, et *la cellulose régénérée*, qui est la cellulose traitée par une solution alcaline. De plus, les termes *cellulose I*, *cellulose II* et etc. sont juste employés pour caractériser les structures cristallines adoptées par la cellulose (Daniel, 1985).

2.2.1. Structure

La configuration α ou β de la liaison osidique est d'importance capitale puisqu'elle a une très grande influence sur la conformation de la chaîne d'où résultent certaines propriétés majeures des polysaccharides. La cellulose, quelle que soit sa source, est un polysaccharide linéaire dont les unités de D-glucopyranose sont liées entre elles par le lien osidique β -1 \rightarrow 4 (Figure 2.2); elle est la plus abondante des substances organiques naturelles, étant le composant structural des parois cellulaires chez les plantes. Or, la cellulose se trouve dans un état fibrillaire très solide dû principalement aux attractions interchaînes des groupements hydroxyles qui peuvent s'exercer grâce à la conformation étirée qu'impose la configuration β (1 \rightarrow 4) entre les

unités glucosidiques. La conformation du lien β -1 \rightarrow 4 fait que chaque deuxième glucopyranose subit une rotation de 180°, assurant ainsi la linéarité de la chaîne cellulosique et offrant une haute propension pour la formation des ponts hydrogène intermoléculaires et intramoléculaires, dont résulte une disposition parallèle des chaînes de la cellulose (Figure 2.3) (Marchessault and Sundararajan, 1983).

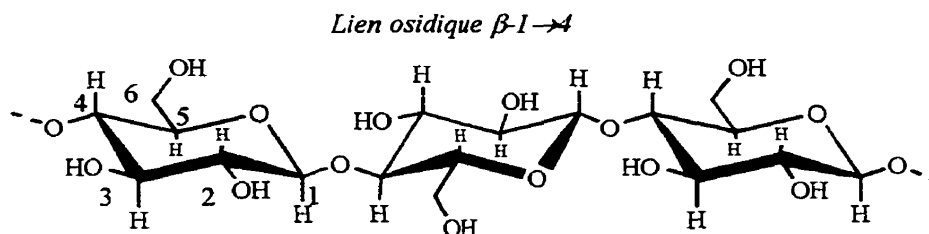


Figure 2.2. La structure de la cellulose

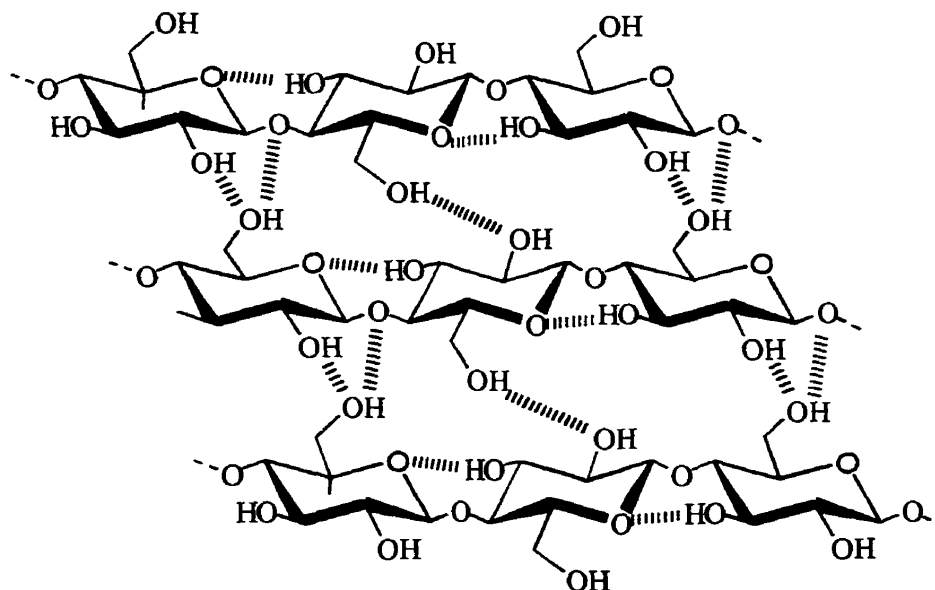


Figure 2.3. Ponts hydrogène intermoléculaires entre les chaînes cellulosiques

La disposition parallèle des chaînes cellulosiques, la formation des ponts hydrogène et des forces d'attraction de van der Waals, créent la structure tri-

dimensionnelle des microfibrilles montrée dans la figure 2.4. Ces microfibrilles sont constituées d'une répétition régulière d'une structure cristalline interrompue par des régions moins ordonnées appelées paracristallines (Robyt, 1998).

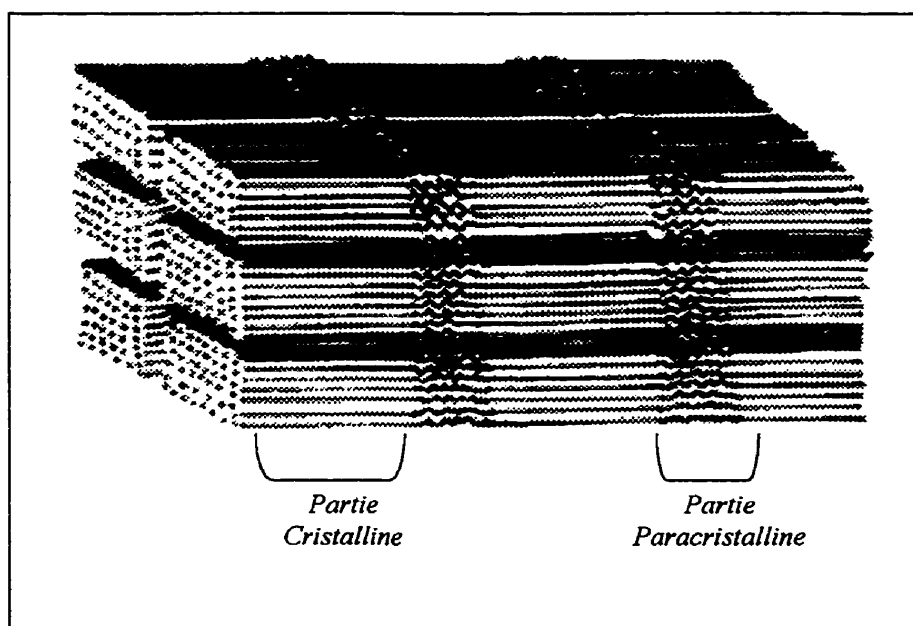


Figure 2.4. Structure des microfibrilles de la cellulose (Robyt, 1998)

Des études par spectroscopie infrarouge ont révélé l'existence de ponts hydrogène intramoléculaires et intermoléculaires (Marrinan and Mann, 1956). Les ponts intramoléculaires donnent à la chaîne cellulosique sa rigidité et sa raideur. Les ponts intermoléculaires sont principalement entre le groupement hydroxyle du C(3) d'un glucopyranose avec l'oxygène du cycle du glucopyranose voisin (Figure 2.3). Ces ponts hydrogène influencent les propriétés physiques ainsi que la réactivité chimique du polysaccharide: l'estérification à la position C(6) est dix fois plus rapide que celle des autres positions libres, alors que l'éthérisation à la position C(2) est deux fois plus rapide que celle à la position C(6) et quatre fois aussi rapide que celle à la position C(3) (Liang and Marchessault, 1959).

2.2.2. Polymorphisme et cristallinité

La cellulose se comporte face à la diffraction des rayons X comme un composé cristallin. Le diagramme de diffraction de la cellulose est constitué de taches disposées comme elles le seraient sur le diagramme d'un cristal unique en rotation autour de l'axe de la fibre. Cela peut se comprendre si la cellulose est constituée de plusieurs petits cristallites orientés parallèlement selon la direction de la fibre (Ogawa and Yui, 1998). Ainsi, au moins cinq polymorphes ont été identifiés. La cellulose naturelle, ou native, est connue comme étant la *cellulose I* (Kroon-Batenburg and Kroon, 1997). Le traitement de la cellulose I par des solutions alcalines convertit cette dernière en *cellulose II* (Stipanovic and Sarko, 1976; Kolpak and Blackwell, 1976). La transformation de la cellulose I en cellulose II est dite irréversible. Le polymorphe *cellulose III* est obtenu suite au traitement de la cellulose I ou II par une solution ammoniacale ou par des amines (monométhylamine, monoéthylamine) (Sarko et al., 1976). La structure connue sous le nom de *cellulose IV* est produite par l'action du chauffage de la cellulose I ou II dans le glycérol à 280°C. Les dimensions des mailles cristallines des différents polymorphes sont décrites dans le tableau 2.1 (Hermans, 1946; Gebler et al., 1994).

Tableau 2.1. Les dimensions des mailles cristallines des polymorphes cellulosiques (Hermans and Weidinger, 1949; Wellard, 1954; Kroon-Batenburg, 1996)

Polymorphe	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (degrés)
Cellulose I (native)	8.17	10.34	7.85	96.4
Cellulose II (mercerisée)	7.92	10.34	9.08	117.4
Cellulose III (ammoniacale)	7.74	10.30	9.90	122.0
Cellulose IV (chauffage)	8.11	10.30	7.90	90.0

Comme la composition chimique, les propriétés chimiques et les produits de dégradation de la cellulose mercerisée (cellulose II) sont identiques à ceux de la cellulose native (cellulose I), il est très vraisemblable que la mercerisation ne soit que la conséquence d'une réorganisation des ponts hydrogène du réseau cristallin (Figure 2.5) (Kroon-Batenburg and Kroon, 1997).

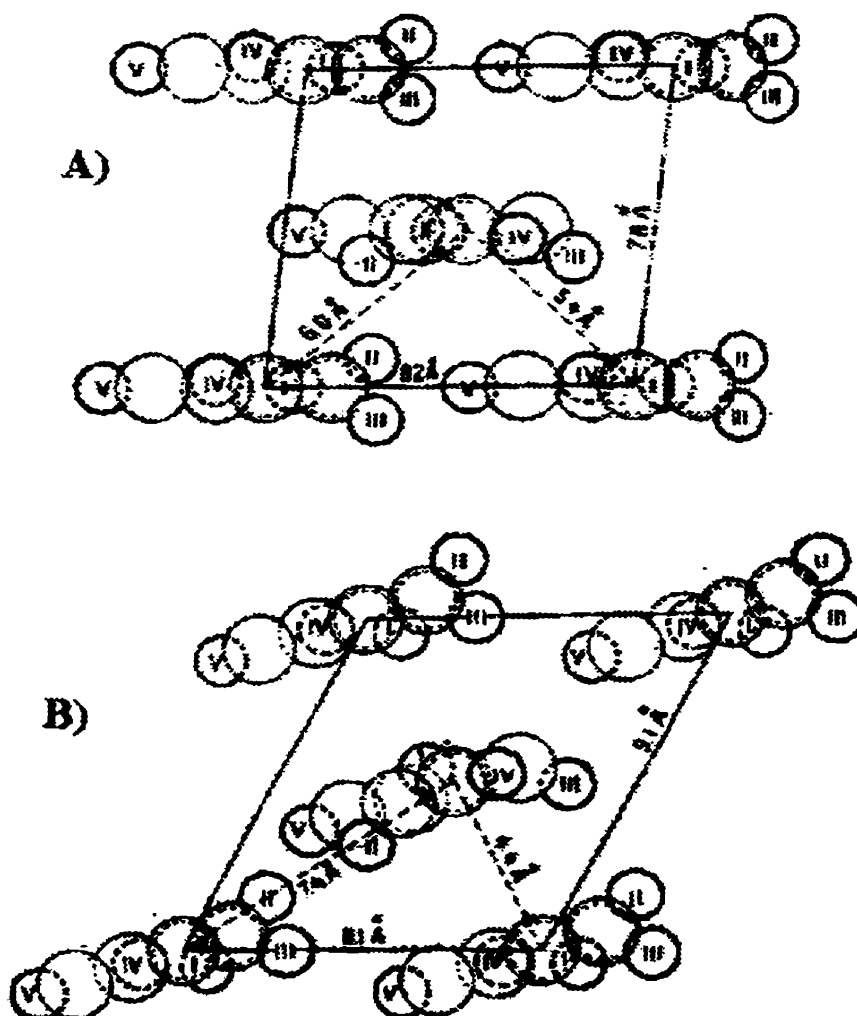


Figure 2.5. Projection de la maille élémentaire de la cellulose. A) Cellulose native (I) et B) Cellulose mercerisée (II) (Champetier, 1933; Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a)

D'autre part, des études des diagrammes de diffraction des rayons X des celluloses à divers taux de mercerisation, montrent que les celluloses partiellement mercerisées possèdent des diagrammes résultant de la superposition du diagramme de la cellulose naturelle et de celui de la cellulose mercerisée (Meyer and Misch, 1937).

Suite à l'établissement de la structure de la cellulose II, Dudley et al. ont étudié les spectres ^{13}C en RMN du solide de la cellulose II en comparaison avec ceux des oligomères cellulosiques (cellobiose, cellotriose, cellotétraose, cellopentaose et cellohexasose). En premier lieu, la cellulose I est désignée comme le polymorphe métastable, et en tenant compte des empreintes spectrales des polymorphes cellulosiques, la cellulose I est plus cristalline que la cellulose II et est facilement distinguée de cette dernière. Le tableau 2.2 illustre les déplacements chimiques en ppm de C(4) et de C(6), ainsi que la multiplicité des pics qui sont clairement jugés caractéristiques du polymorphe.

Tableau 2.2. Les déplacements chimiques ^{13}C (en ppm relativement à celui de Me_4Si) des polymorphes cellulosiques et leur cristallinité respective (Dudley et al., 1983)

Polymorphe	Cristallinité	C(1)	C(2), C(3) & C(5)	C(4)	C(6)
Cellulose I	90%	105.0	74.1, 72.0	90.0	67.0
Cellulose II	40-50%	107.9, 106.2	77.7, 76.0 & 73.4	88.9	64.0
Cellulose IV	40-50%	103.3	72.3	82.2	62.3

L'étude de Dudley et al. a confirmé l'apparition des caractéristiques du spectre de la cellulose II dans celui de l'oligomère cellotétraose et leur développement complet dans les spectres des oligomères supérieurs. Ainsi Dudley et al. ont suggéré que l'étude cristallographique d'un oligomère cellulosique convenable pourrait révéler les détails de la structure de la cellulose II (Figure 2.6) (Dudley et al., 1983). En 1995, Raymond et al. ont révélé, par diffraction des rayons X, la disposition antiparallèle des molécules de β -D-cellotétraose et une molécule d'eau liée par des ponts d'hydrogène comme modèle de la structure moléculaire et cristalline de la cellulose II (Raymond et al., 1995).

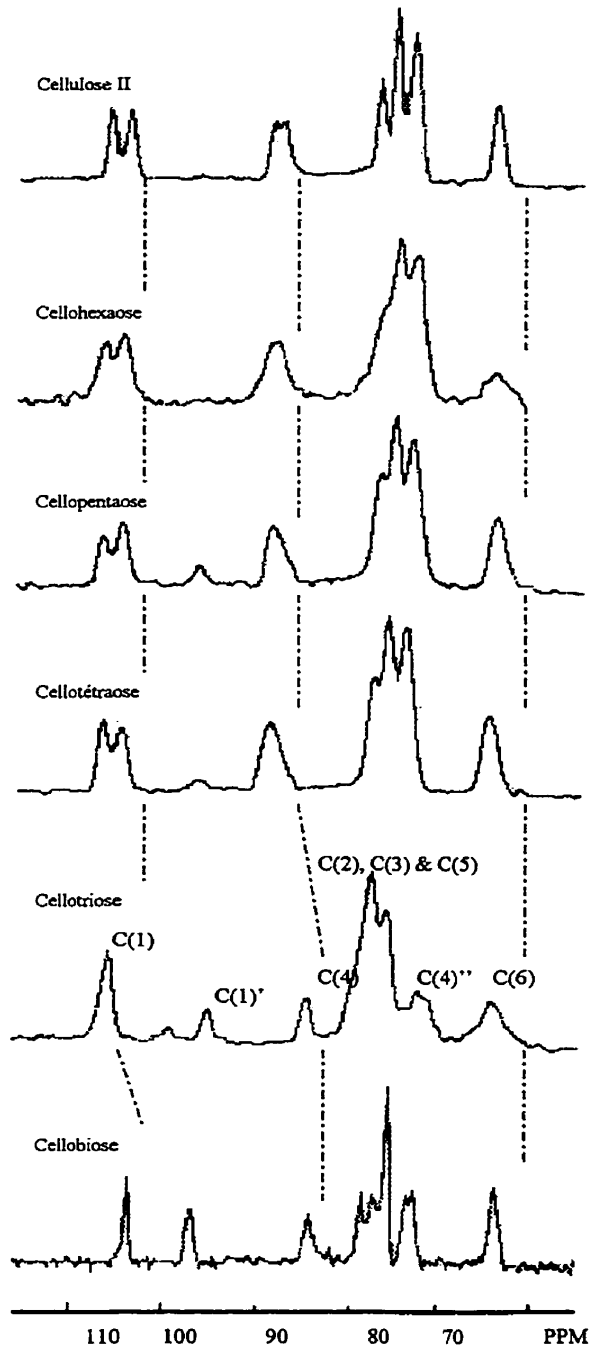


Figure 2.6. Spectres ^{13}C RMN CP/MAS des oligomères cellulosiques (Dudley et al., 1983)

2.2.3. Action de la soude: cellulose mercerisée

Il a été indiqué que toutes les celluloses natives (cellulose I) fournissent le même diagramme de diffraction de rayons X caractéristique. Cependant, par l'action de différents réactifs sur la cellulose native, une deuxième variété est obtenue qui se distingue de la première par sa maille cristalline, son spectre ^{13}C du solide et une cristallinité inférieure (Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a).

Cette variété dimorphique de la cellulose a reçu le nom de *cellulose mercerisée* (cellulose II) eu égard à Mercer qui en a indiqué le premier les conditions d'obtention (Figures 2.5) (Champetier, 1933). Le procédé le plus connu pour préparer la cellulose mercerisée consiste à traiter la cellulose naturelle par des solutions alcalines concentrées, puis à éliminer l'alcali par un lavage à l'eau. La mercerisation peut être également réalisée par des bases organiques et par certains acides. La mercerisation la plus connue est obtenue par l'action de solutions de soude de concentrations supérieures à 14% (20°C). Pour des solutions inférieures à 14% (20°C), la cellulose ne se trouve que partiellement mercerisée. Quant au mode de liaison de la soude à la cellulose, les alcalicelluloses sont considérées comme des combinaisons moléculaires de cellulose et de soude, du type de celles que forment les alcools avec les bases. Dans ces combinaisons, qui se comportent comme des complexes imparfaits, le sodium se trouve fixé sur les atomes d'oxygène de certains hydroxyles (Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a).

2.2.4. Action de l'eau: solubilité

La cellulose est une substance fortement hygroscopique, offrant une teneur en eau dite *eau d'humidité* qui dépasse fréquemment 7%. La cellulose ne perd cette *eau d'humidité* que par chauffage sous une atmosphère d'hydrogène à 140°C (Champetier, 1933; Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a). Malgré le nombre important d'hydroxyles que la cellulose renferme, elle est insoluble dans l'eau. Diverses hypothèses ont été formulées pour expliquer cette anomalie, mais aucune ne paraît actuellement donner toute satisfaction. Parmi celles-ci,

l'insolubilité de la cellulose s'expliquerait par son degré de polymérisation élevé. Cependant la polymérisation ne peut pas, à elle seule, expliquer l'insolubilité totale de la cellulose, car, si l'attraction mutuelle des chaînes cellulosiques croît avec le nombre d'hydroxyles qu'elles renferment, il doit en être de même pour l'attraction de l'eau sur ces chaînes. Quoi qu'il en soit, il est certain que le gonflement de la cellulose est dû à la présence de l'eau sur les groupements hydroxyles de la cellulose. Plus particulièrement, la présence d'eau dans les fibres cellulosiques entraîne une diminution considérable de leur attraction mutuelle (Kilzer, 1971).

Le gonflement est en outre directement fonction du nombre des groupements hydroxyles présents, libres et accessibles (Westman and Lindström, 1981). Plus précisément, les fibres cellulosiques sont constituées de fibrilles orientées parallèlement à l'axe de la fibre. À leur tour, ces fibrilles sont composées de plusieurs petits cristallites. Au contact de l'eau ou dans une atmosphère saturée de vapeur d'eau, les molécules d'eau se trouvent dans la fibre cellulosique sous plusieurs états (eau d'hydratation chimique, eau adsorbée et eau retenue par capillarité). Cependant, l'eau adsorbée à la surface libre des cristallites provoque une diminution de l'attraction interfibrilles (ponts d'hydrogène) favorisant un espacement des fibrilles et l'appel d'une plus grande quantité d'eau qui va s'insérer dans les fissures, entre les cristallites et entre les fibrilles (Figure 2.1) (Hermans, 1946).

D'autre part, l'adsorption des molécules d'eau et de liquides organiques est accrue par la mercerisation. Ces propriétés sont attribuées à une augmentation de la surface des fibres de la cellulose: la mercerisation doublerait environ leur surface. La cellulose mercerisée se distingue alors de la cellulose native en ce qu'elle fixe une quantité d'eau d'hydratation double de celle fixée par la cellulose native. Dans l'eau, la cellulose mercerisée donne l'hydrate $[C_6H_{10}O_6 \cdot 2H_2O]$, alors que la cellulose ordinaire fournit l'hydrate $[C_6H_{10}O_6 \cdot H_2O]$. Par conséquent, si l'augmentation de surface des fibres intervient dans les réactions de la cellulose mercerisée, la transformation intérieure du réseau a aussi son importance et joue un rôle dans ces réactions (Dudley et al., 1983).

2.2.5. Modification chimique de la cellulose

Le polysaccharide cellulose est constitué d'unités glucosidiques dont chacune contient trois groupements hydroxyles libres, qui peuvent être impliqués dans plusieurs réactions chimiques, ceci étant à l'origine des modifications des propriétés physico-chimiques de la cellulose.

L'abondance de ces groupements hydroxyles mène à la formation d'un réseau de ponts hydrogène intermoléculaires et intramoléculaires (Figure 2.3). Les ponts hydrogène intramoléculaires assurent la linéarité des chaînes celluloses, mais ils influencent aussi la réactivité des groupements hydroxyles, spécialement celle du groupement sur C(3). Parmi les dérivés celluloses, on distingue les *esters inorganiques* (Nuessele et al., 1956; Brewer and Bogan, 1985), les *esters organiques* (Hiatt and Rebel, 1971; Bogan and Brewer, 1985; Serad, 1985), les *éthers* (Durso and Soltes, 1982) et les *celluloses réticulées* (Kilzer, 1971).

L'estérification de la cellulose est décrite comme un équilibre réactionnel typique entre un alcool et un acide produisant un ester et de l'eau, alors que les procédures réactionnelles suivies pour synthétiser les éthers de cellulose sont basées sur les concepts de la chimie organique classique où la cellulose sera attaquée par un nucléophile dans un milieu alcalin. Lorsqu'un composé chimique possède deux ou plusieurs groupements fonctionnels, il est possible que ce composé réagisse avec deux unités glucosidiques voisines conduisant à la formation d'un pont de réticulation reliant ces deux entités.

2.2.5.1. Les agents de réticulation

La réticulation de la cellulose est d'une importance primordiale dans le monde des textiles. La plupart de ces réactions de réticulation sont hétérogènes, et donc elles se poursuivent plus lentement que les réactions homogènes de la cellulose. La nature chimique du pont de réticulation peut varier entre un lien éther ou ester selon la nature de l'agent de réticulation et les conditions du milieu réactionnel. Parmi les

premiers agents de réticulation utilisés avec la cellulose, on trouve le formaldéhyde améliorant la résistance des fibres cellulosiques utilisées dans les textiles (Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a). Il existe pourtant un grand nombre de molécules pouvant être utilisées comme agents de réticulation (Rutenburg and Solarek, 1984; Wurzburg, 1986). Parmi ces derniers, on distingue les plus fréquemment utilisés et permis dans la modification des produits alimentaires et pharmaceutiques: le trimétaphosphate de sodium, l'oxychlorure de phosphore, l'acide adipique et l'épichlorhydrine (Patil, 1991; Solarek, 1986; Wurzburg, 1986; Rutenburg and Solarek, 1984; Hamilton and Paschall, 1967). Quoique l'utilisation de l'épichlorhydrine soit toujours permise par la FDA (Code of Federal Regulations, 1992), et que l'épichlorhydrine soit encore utilisée comme agent de réticulation dans la préparation de la poudre des gants chirurgicaux (ABSORBO[®] HP), les industries alimentaires et pharmaceutiques le considèrent comme toxique et effectuent progressivement le remplacement de l'épichlorhydrine par d'autres agents de réticulation pour des raisons de santé et sécurité au travail ainsi que pour des raisons reliées à l'approbation des dossiers des produits alimentaires et pharmaceutiques par les agences de santé.

2.2.5.2. La cellulose réticulée (CLC)

En 1921, Dreyfus fut le premier à parler de la réaction de l'épichlorhydrine avec une alcali-cellulose résultant en la formation d'un éther de cellulose et du chlorure de sodium par l'attaque de l'ion chlorure. Puis, il affirma que la réticulation se produit par la réaction de l'oxygène du cycle générant la formation de l'éther chlorohydroxycellulose; et ce n'est qu'après presque 40 ans que la réticulation d'une alcali-cellulose par l'épichlorhydrine a été finalement décrite selon les trois étapes représentées dans la figure 2.7.

La réaction débute par l'activation du cycle époxyde de l'épichlorhydrine et d'une attaque nucléophile effectuée par l'alcali-cellulose formant le produit intermédiaire (A). Cette attaque est suivie du départ de l'ion chlorure et d'une

époxydation générant le produit intermédiaire (B). Une nouvelle attaque nucléophile d'une autre alcali-cellulose libre dans le milieu a lieu sur l'époxyde du greffon afin de former le produit final (McKelvey et al., 1963).

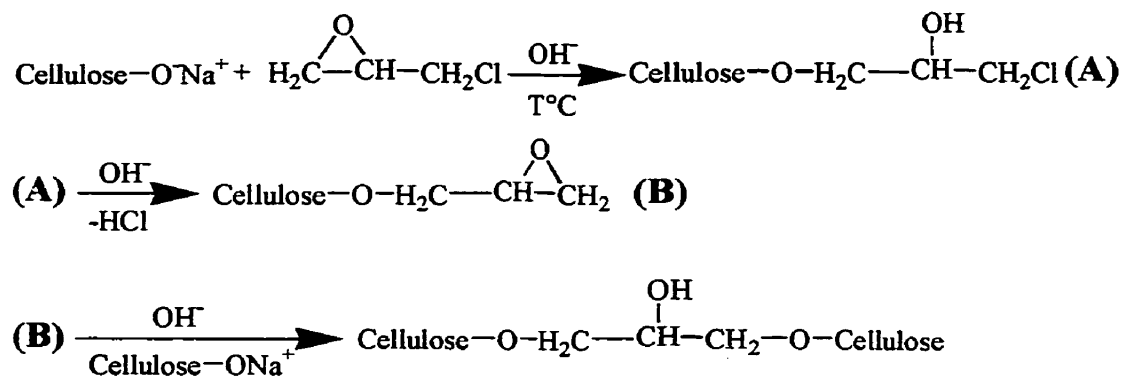


Figure 2.7. Représentation schématique de la réticulation de la cellulose par l'épichlorhydrine (McKelvey et al., 1963)

La possibilité de la terminaison de la réaction tout en formant un cellulose glycéryle monoéther, ou bien la réaction du produit intermédiaire (B) avec une autre molécule d'épichlorhydrine a été suggérée par Hollinger et al. en 1974 (Figure 2.8) (Hollinger et al., 1974).

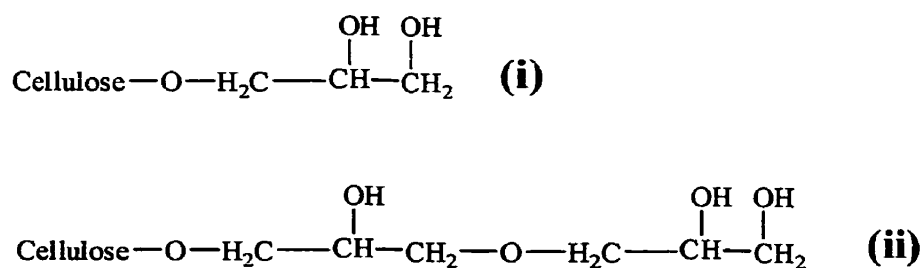


Figure 2.8. Représentation schématique des produits secondaires de la réaction de l'épichlorhydrine avec la cellulose: (i) cellulose glycéryle monoéther, (ii) cellulose glycéryle monoéther secondaire

Toutefois, la probabilité de ces deux réactions secondaires est minime, vu le rapport stœchiométrique cellulose/épichlorhydrine de la réaction favorisant nettement la réaction de l'épichlorhydrine avec un groupement hydroxyle non substitué et par conséquent la formation d'un pont glycérique reliant deux chaînes cellulosiques voisines.

2.2.5.3. L'usage de la cellulose et de ses dérivés

Quoique les dérivés cellulosiques soient l'objet d'une multitude d'applications industrielles (Tableau 2.3), la cellulose non-dérivée fut introduite pour la première fois sur le marché pharmaceutique en 1963 sous le nom commercial Avicel® comme un excipient pharmaceutique pour la préparation des formes solides (Battista and Smith, 1961). Cet adjuvant a été avantageusement utilisé autant pour ses propriétés délitantes que pour ses bonnes caractéristiques de liant sec et son action favorable sur l'écoulement dans la préparation par compression directe ou par précompression (*slugging*) de différentes formules de comprimés renfermant des substances sensibles à l'humidité (Doelker, 1993). Par exemple, Betzing et al. ont également breveté une formulation pharmaceutique solide de Tramadol ou d'un sel de Tramadol qui contient de l'Avicel® dans un rapport massique minimum 2:1. Les comprimés de Tramadol sont désagregés rapidement dans l'eau grâce à la présence de l'Avicel® et ensuite la suspension formée est bue par le patient. L'innovation dans cette formulation est le mariage des qualités d'une forme solide (précision de dosage, etc.) et les qualités d'une forme liquide (facilité à avaler, etc.) (Betzing et al., 1998). Une autre variété de cellulose microcristalline est l'Avicel® RC ou RL, également mise à profit dans la formulation des suspensions pharmaceutiques (Ayling, 1999; El-Samaligy et al., 1994). Ces types d'Avicel® contiennent de la carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC) comme agent de dispersion produisant des gels thixotropes.

Tableau 2.3. Quelques dérivés celluloses commerciaux et leurs usages (Handbook of pharmaceutical excipients, 1994; Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a)

Dérivés celluloses	Usage
<i>Esters inorganiques</i>	
Nitrate de cellulose	– Laques, explosifs, plastiques, films
Sulfate de cellulose	
Phosphate de cellulose	– Détergent, enrobage antistatique, viscosifiant, agent épaississant (aliments, cosmétiques, produits pharmaceutiques), additif hypocalorique
	– Résines échangeuses d'ions avec capacité d'éliminer les ions Ca^{2+} (purification du vin, stabilisation du sang, traitement de l'hypercalciurie), fibres résistantes au feu (vêtements pour enfants)
<i>Esters organiques</i>	
Acétyl phthalate de cellulose	– Agent liant (comprimés et capsules); enrobage entérique
<i>Éthers</i>	
Hydroxyéthylcellulose	– Agent adhésif (peinture, cosmétiques, etc.); lubrifiant (gels pharmaceutiques)
Hydroxypropylcellulose	– Enrobage soluble dans l'alcool et agent liant (comprimés); agent épaississant (cosmétiques); film (encapsulation)
Méthylcellulose	– Agent d'émulsion, stabilisation, lubrification et stabilisation de mousse (cosmétiques); agent liant, de granulation (pharmaceutique); agent de stabilisation, liant, épaississant (aliments)
Éthylcellulose	– Agent liant, d'enrobage et un viscosifiant
Hydroxypropylméthylcellulose	– Agent liant, d'enrobage, excipient pour la libération contrôlée (formes pharmaceutiques orales); agent épaississant (formes pharmaceutiques ophtalmiques)
Carboxyméthylcellulose sodique ou calcique	– Agent liant, agent délitant (produits pharmaceutiques)
<i>Celluloses réticulées</i>	
Carboxyméthylcellulose sodique (réticulé physiquement)	– Agent délitant (produits pharmaceutiques)

La cellulose réticulée chimiquement n'a jamais été utilisée dans l'industrie pharmaceutique mais plutôt dans l'industrie des textiles, où elle est fortement utilisée. La réticulation de la cellulose à l'aide du formaldéhyde et des composés N-hydroxyméthyl améliore la résistance des fibres cellulosiques et augmente leur pouvoir anti-plissage (Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985a). Pourtant, il existe un brevet pour une formulation pharmaceutique utilisant un dérivé cellulosique, l'Ac-Di-Sol® comme agent superdélitant, qui est la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée physiquement sous l'effet de la chaleur sans addition d'aucun agent de réticulation chimique (Ibrahim and Herbert, 1993).

2.3. Amidon: Source

L'amidon est un des produits du règne végétal les plus répandus sur la terre. Par son importance, tant au point de vue scientifique qu'économique et industriel, l'amidon a fait l'objet de nombreuses recherches dans différentes disciplines. En physiologie végétale, l'amidon est le principal produit de la photosynthèse chlorophyllienne, une substance qui se trouve dans les différentes parties de la plante et forme la matière de réserve nécessaire au développement futur de la plante, alors qu'en physiologie animale, l'amidon constitue une source principale d'énergie (Badenhuizen, 1969; Robyt, 1998). Les céréales telles que le maïs, blé, seigle, riz et les tubercules de pomme de terre sont bien connus comme d'importants produits de l'agriculture. Leur haute teneur en amidon donne lieu à des applications dans les domaines alimentaire, papetier, textile, cosmétique et pharmaceutique. D'autres légumes (fèves, pois, et patates douces) et fruits (bananes) ont aussi une haute teneur en amidon (Lineback, 1986). L'amidon dans les amyloplastes existe à l'état de granules insolubles dans l'eau. La dimension, la forme et la morphologie des granules d'amidon est caractéristique de la source végétale. La figure 2.9 montre des granules d'amidon de sources végétales différentes et illustre les différences dans la dimension, la forme et la morphologie (Kasemsuwan et al., 1994).

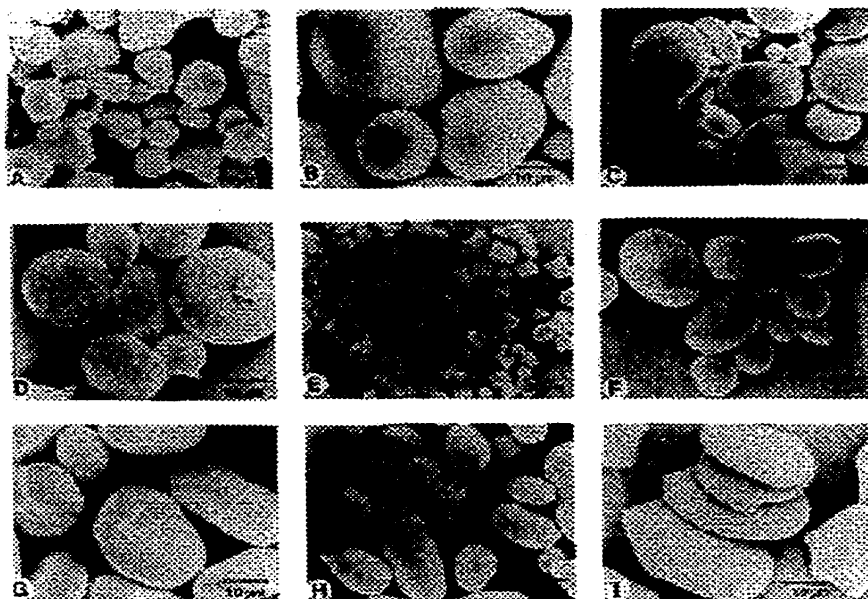


Figure 2.9. Photographies des granules d'amidon obtenues par microscopie électronique à balayage: A) Maïs, B) Pomme de terre, C) Blé, D) Seigle, E) Riz, F) Fève, G) Pois, H) Avocatier et I) Shoti. (Jane et al., 1994).

2.3.1. Composition et structure du granule d'amidon

Dans la nature, l'amidon se présente sous forme de granules dont la forme est tout-à-fait caractéristique pour chaque espèce d'amidon et permet l'identification de leur origine (Hoover and Sosulski, 1991). Les granules d'amidon sont composés essentiellement de polymères d' α -D-glucopyranose et de petites quantités de composés différents des glucides, particulièrement des lipides et des protéines. Quoique la concentration de ces derniers composés soit minime, leur présence peut affecter les propriétés fonctionnelles de l'amidon (Galliard and Bowler, 1987; Gracza 1965; Lineback and Rasper, 1988). L'amidon doit beaucoup de ses fonctionnalités (agent épaississant dans les aliments, agent liant dans les formulations pharmaceutiques, etc.) à ses deux composantes majeures, *l'amylose* et *l'amylopectine*, et surtout à l'organisation physique de ces deux macromolécules dans le granule d'amidon. L'hétérogénéité moléculaire de l'amidon a été premièrement révélée par les travaux de Meyer et al. et de Schoch en 1940-1950 (Banks and Greenwood, 1975;

French, 1975). Ces pionniers dans l'élucidation de la structure super-moléculaire du granule d'amidon, ont réussi à fractionner l'amidon en ses deux composantes polysaccharidiques majeures:

- i- L'amylose, un homopolymère essentiellement linéaire et composé d'environ 4000 unités glucosidiques liées entre-elles par un lien osidique α -D(1 \rightarrow 4) (Figure 2.10),

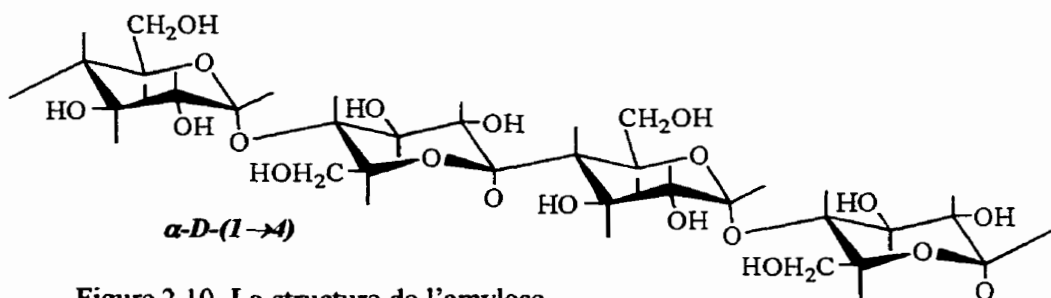


Figure 2.10. La structure de l'amylose

- ii- L'amylopectine, un homopolymère branché et formé d'environ 100000 unités de D-glucose, contenant des courtes chaînes (degré de polymérisation, DP = 20-25 résidus de glucopyranose) greffées sur le squelette polysaccharidique à la position C(6) par un lien osidique α -D(1 \rightarrow 6) (Figure 2.11).

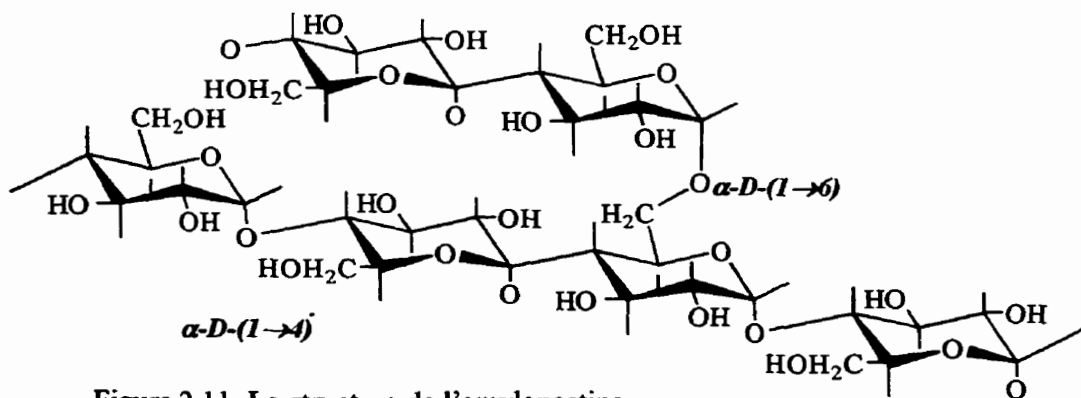


Figure 2.11. La structure de l'amylopectine

Malgré qu'il ait été démontré que l'amylose ne soit pas complètement linéaire (10-20 branchements/molécule) (Hizukuri et al., 1981), son comportement, en solution, est comparable à un polymère linéaire (Section 2.3.1.2). En plus de leurs propriétés structurales, l'amylose et l'amylopectine diffèrent en plusieurs autres aspects (Tableau 2.4).

Tableau 2.4. Structure et propriétés physico-chimiques des composants de l'amidon (Biliaderis, 1991)

Propriété	Amylose	Amylopectine
Structure moléculaire	Essentiellement linéaire	Branchée
Lien(s) osidique(s)	α -(1→4)	α -(1→4) & α -(1→6)
Degré de polymérisation	$\sim 10^3$	$\sim 10^4 - 10^5$
Masse moléculaire	$1.5 \times 10^5 - 10^6$	$(50-500) \times 10^6$
Longueur moyenne des chaînes	$\sim 10^3$	$\sim 20-25$
Complexe iodure (Couleur)	Bleu	Violet
Biodégradation (β -amylase)	$\sim 70 \%$	$\sim 55\%$
Stabilité (solution aqueuse)	Instable	Stable
Texture du gel	Rigide, irréversible	Mou, réversible

Les différences dans la stabilité d'une solution aqueuse de ces macromolécules et leur susceptibilité aux différentes enzymes dégradantes sont principalement une conséquence de leurs caractéristiques structurales et de leurs dimensions moléculaires (Banks and Greenwood, 1975). La concentration en amylose dans la plupart des granules d'amidon varie entre 20 et 35%. Cependant, des producteurs ont développé des mutants d'amidon sans amylose (*maïs cireux*) et d'autres contenant des concentrations élevées en amylose (*amylomaïs*) variant entre 50 et 85%. Dernièrement, Sigma-Aldrich a ajouté à son catalogue un nouvel produit à base d'amidon constitué uniquement d'amylose (Aldrich Catalogue No. 85,965-6).

La partie cristalline de l'amidon provient des zones cristallines alternées de l'amylopectine au sein du granule, alors que le caractère amorphe résulte de la présence de l'amylose. Bien que le granule d'amidon ne soit pas parfaitement sphérique, ses constituants ont une orientation radiale. Vraisemblablement, les chaînes d'amylopectine irradient à partir du centre du granule jusqu'à sa surface et les

longues chaînes d'amylose s'insèrent entre ces dernières (Figure 2.12) (Young, 1984; Lineback, 1986). L'influence de la concentration de l'amylose sur l'intrastructure granulaire de l'amidon a aussi été étudiée par Jenkins et Donald suggérant que l'amylose interrompt l'ordre structural des cristallites de l'amylopectine (Jenkins and Donald, 1995).

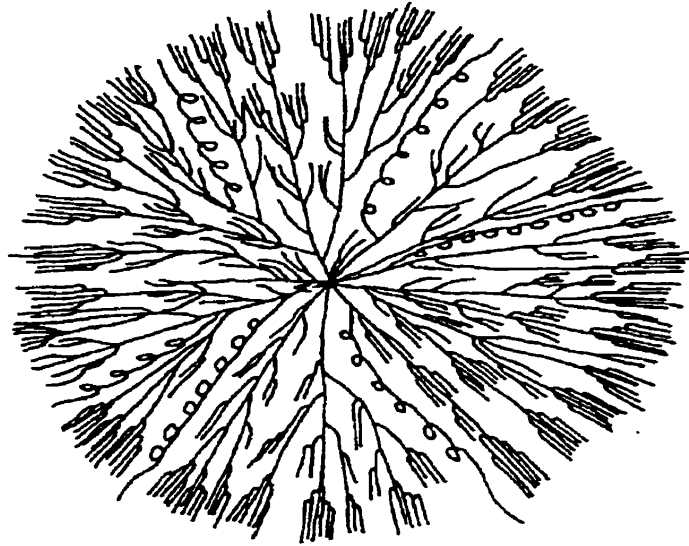


Figure 2.12. Diagramme schématique d'un granule d'amidon (Lineback, 1986)

Étant partiellement cristallins, les granules d'amidon génèrent des diffractogrammes caractéristiques des cristaux dans lesquels quelques anneaux de diffraction apparaissent plus au moins clairement. La disposition de ces anneaux permet l'identification de trois polymorphes cristallins: le type (A) caractéristique de l'amidon des céréales (riz, blé, maïs); le type (B) caractéristique des tubercules, fruits et amidon à haute teneur en amylose (> 40%) aussi bien que de l'amidon rétrogradé et le type (C) qui est un intermédiaire entre (A) et (B) et caractéristique de l'amidon se trouvant dans les légumes (pois et fèves). Bien que la cause exacte de l'apparition de ces trois polymorphes différents au sein du granule d'amidon ne soit pas claire, des études récentes sur les oligosaccharides, de bas poids moléculaire, ont suggéré que le cristal du type (A) est le polymorphe le plus stable thermodynamiquement, alors que

le type (B) est le polymorphe cinétiquement favorisé (Gidley, 1987; Gidley and Bulpin, 1987). D'autre part, les travaux de Hizukuri ont révélé l'effet de la longueur de la chaîne branchée de l'amidon sur son polymorphisme, sachant que les chaînes d'amylopectine du polymorphe (B) sont plus longues que celles du polymorphe (A) (Hizukuri et al., 1983).

Des études de modélisation à partir des données de diffraction des rayons X des fibres d'amylose orientées, confirment que la cristallinité des granules d'amidon est due à l'arrangement en doubles hélices des chaînes d'amylose. La disposition des doubles hélices des deux polymorphes (A) et (B) dans les unités cristallines est très comparable, sauf que l'unité cristalline du polymorphe (B) contient 36 molécules d'eau qui occupent le centre d'une disposition hexagonale de six doubles hélices d'amylose alors que le centre de l'hexagone du polymorphe (A) est occupé par une septième double hélice et 8 molécules d'eau insérées entre les doubles hélices (Figure 2.13) (Wu and Sarko, 1978a, Wu and Sarko, 1978b)

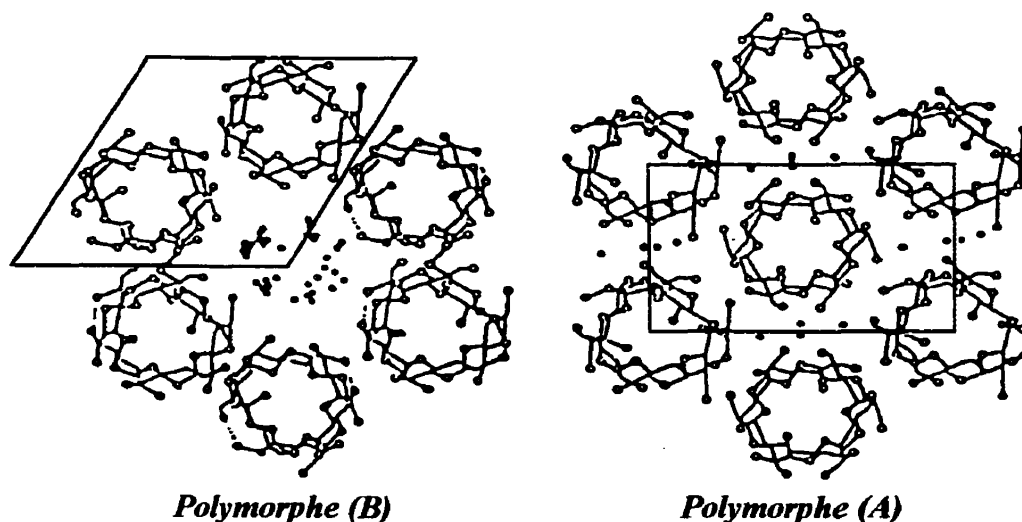


Figure 2.13. Arrangement hexagonal des doubles hélices des chaînes d'amylose: polymorphes (A) et (B) (Wu and Sarko, 1978a)

Le déplacement des bandes pour le ^{13}C observé par RMN a aussi été corrélé aux structures polymorphiques de l'amidon caractérisées par diffraction des rayons X. On en déduit la présence d'une nouvelle structure cristallographique d'amylose formant des complexes en présence d'un ligand (lipide, alcool, iode...), qui est la forme V (Figure 2.14) (Sarko and Wu, 1978).

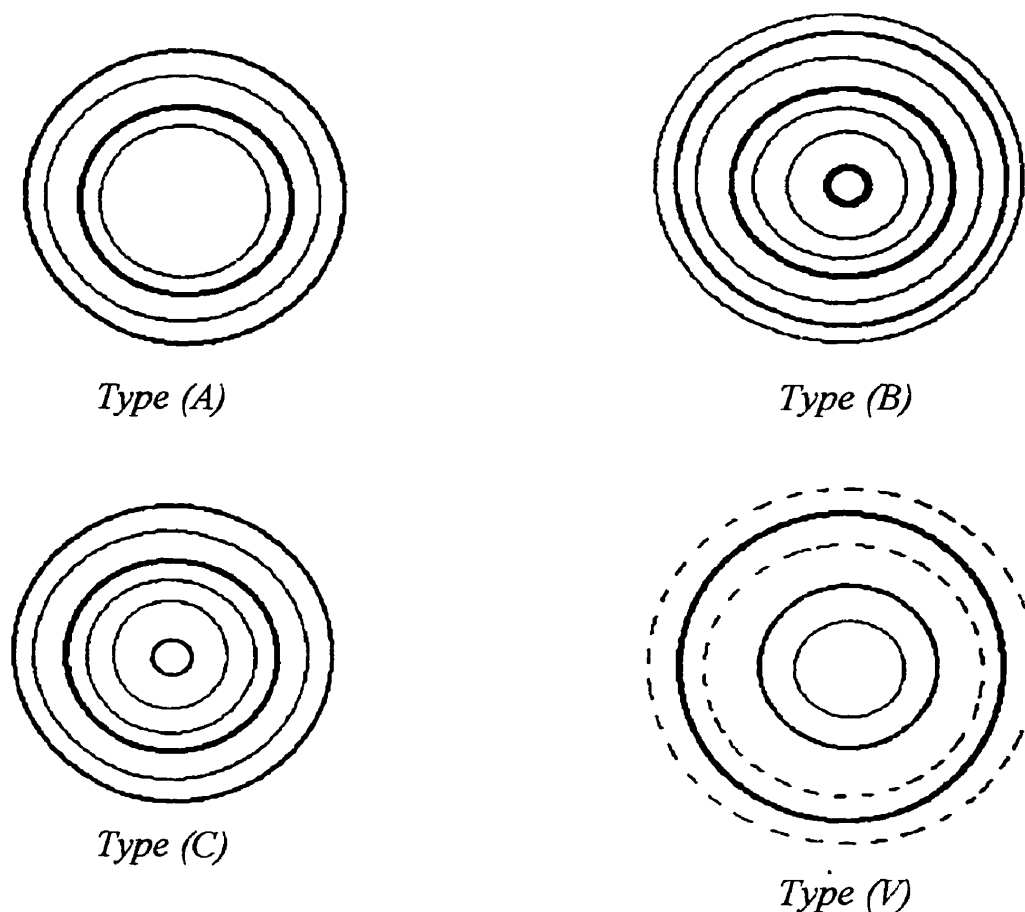


Figure 2.14. Diagrammes schématiques de diffraction des rayons X des granules d'amidon et des complexes amylocés (Robyt, 1998)

Vraisemblablement, le polymorphe V consiste en un arrangement dense d'hélices simples d'amylose, où le ligand complexé réside à l'intérieur de l'hélice (Zobel et al. 1967; Biliaderis, 1991). L'amylose-V est facilement identifié par diffraction des rayons X (Hulleman et al., 1996), par RMN du solide (Figure 2.15) (Veregin et al., 1987), par calorimétrie différentielle (DSC) (Biliaderis, 1992) et par

microscopie optique en lumière polarisée et en contraste de phase montrant la croix de Malte indiquant une biréfringence positive qui révèle l'orientation radiale des chaînes de l'amidon (French, 1972).

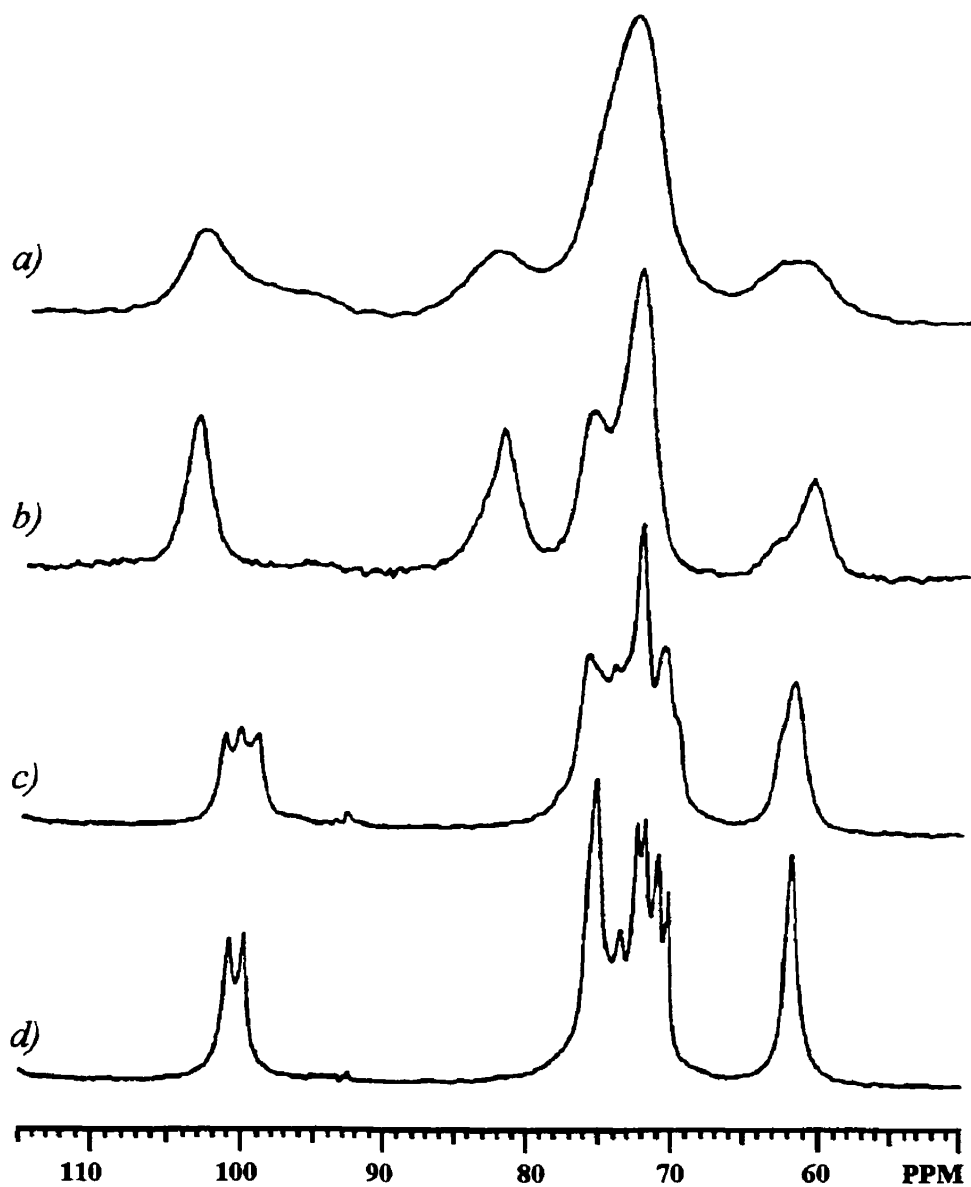


Figure 2.15. Reproduction du spectre RMN ^{13}C CP/MAS pour: (a) l'amidon de maïs amorphe préparé par pré-gélatinisation suivie d'une précipitation à l'éthanol, (b) le complexe polymorphe V de l'amylose avec le palmitate de sodium, (c) le polymorphe cristallin type A de l'amylose et (d) le polymorphe cristallin type B de l'amylose (Dumoulin, 1999)

La forme V de l'amidon est formée après chauffage d'une solution d'amidon en présence d'un ligand, comme par exemple un acide gras à courte chaîne ou des monoglycérides, à une température supérieure à celle de la gélatinisation. Ce n'est qu'au refroidissement de la solution d'amidon que l'amylose s'enroule autour du ligand afin de former un complexe (Colona and Thibault, 1986; Dumoulin, 1999).

2.3.1.1. Structure de la composante amylopectine

La structure de l'amylopectine a été le sujet de plusieurs travaux pendant les 50 dernières années. Plusieurs modèles structurels ont été postulés en concordance avec l'arrangement des chaînes générant une structure hautement branchée (Banks and Greenwood, 1975; Greenwood, 1976; Hood, 1982; Lineback and Rasper, 1988; Manners, 1974; Manners, 1985; Manners and Matheson, 1981). Depuis la première proposition de la structure "*tree-like*" de l'amylopectine par Meyer et Bernfeld en 1940 (Figure 2.16a) (Meyer and Bernfeld, 1940), plusieurs modèles de branchement alternatifs ont été suggérés pour cette macromolécule. La découverte des enzymes comme l'isoamylase et la pullulanase qui hydrolysent spécifiquement les liens osidiques α -(1→6), couplée avec la séparation chromatographique des produits résultants de la digestion enzymatique, a donné une nouvelle approche analytique pour explorer plus précisément l'organisation d'une chaîne glucosidique branchée et plus particulièrement celle de l'amylopectine (modèle *racemose*) (Figure 2.16b) (Atwell et al., 1980; Biliaderis et al., 1981; Gunja-Smith et al., 1970; Hizukuri, 1986; Lii and Lineback, 1977; Mercier, 1973; Robin et al., 1974).

Dans le diagramme schématique montrant les modèles *tree-like* et *racemose*, seule une petite portion de la molécule amylopectine est présentée pour démontrer le concept de groupes de branchement de plusieurs chaînes. Alors que les chaînes constituant le modèle *racemose* sont représentées, pour raison de simplicité, par des lignes droites, il est très probable que ces chaînes existent en double hélices dans les granules d'amidon (Kainuma and French, 1972). Ce modèle structurel explique la

présence des zones cristallines alternantes (zones des double hélices) et des zones amorphes (zones de branchement) de l'amylopectine aussi bien que la périodicité de la zone cristalline (50-70Å) observée par microscopie électronique (Kassenbek, 1978; Yamaguchi et al., 1979).

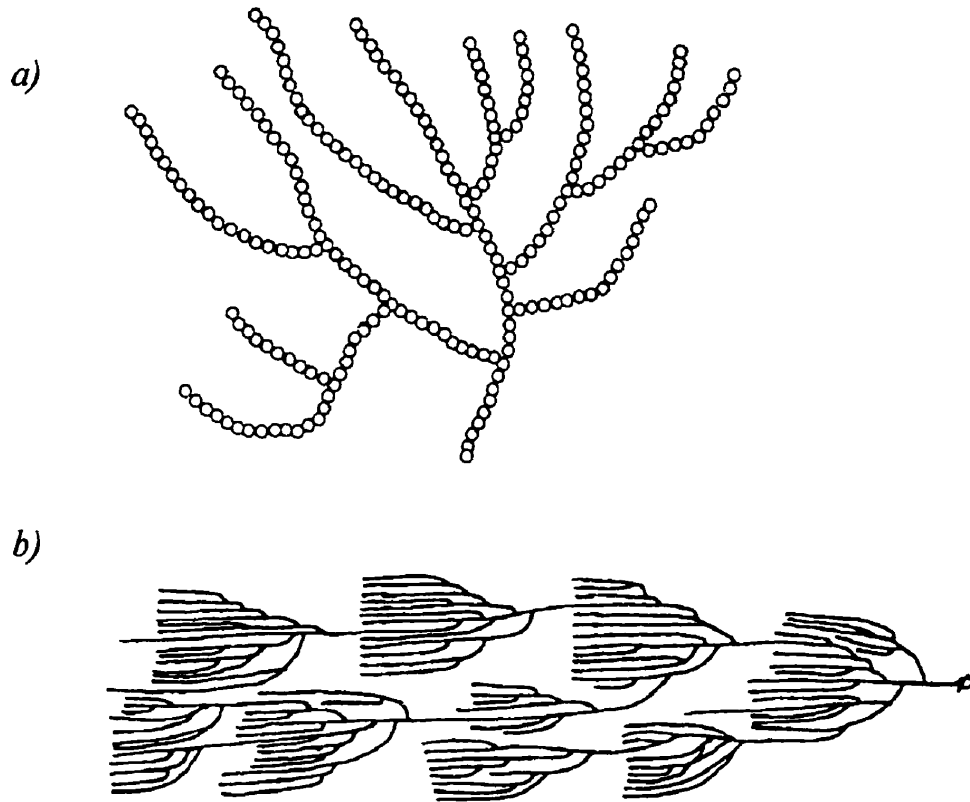


Figure 2.16. Un diagramme schématique montrant des modèles de branchement de l'amylopectine. (a) Le modèle "tree-like", (b) Le modèle "racemose" (Robyt, 1998)

En plus, Il a été suggéré que ces régions cristallines soient moins accessibles à l'hydrolyse par H_3O^+ parce que tous les oxygènes du monomère glucosidique sont enterrés dans le centre de l'hélice double (French, 1972).

2.3.1.2. Structure de la composante amylose

L'amylose est un polymère essentiellement linéaire et composé d'environ 4000 unités glucosidiques liées entre-elles par un lien osidique α -D(1 \rightarrow 4) (Figure 2.10). Suite à l'expérience de l'extraction à l'eau chaude de la molécule d'amylose à partir du granule d'amidon, l'amylose a été faussement considéré comme une matière soluble dans l'eau. Or, l'amylose peut être dissous dans une solution de soude 0.1M et le diméthylsulfoxyde (DMSO). Dans un milieu aqueux, l'amylose possède une structure hélicoïdale aléatoire composée de 6, 7 ou 8 unités glucosidiques par tour. Les hélices amyloacées subissent constamment des transitions entre les structures hélicoïdales uniforme et aléatoire (Figure 2.17) (Sarko and Wu, 1978; Horii et al., 1987; Shefer et al., 1992).

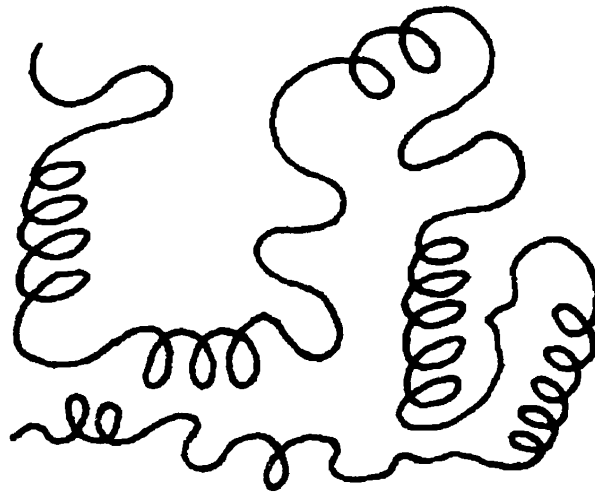


Figure 2.17. Structure hélicoïdale aléatoire de l'amylose en solution (Robyt, 1998)

2.3.2. Propriétés physico-chimiques de l'amidon

À l'état natif, l'amidon se présente sous forme granulaire insoluble dans l'eau à 25°C. Soumis à un chauffage en milieu aqueux, l'amidon perd ses propriétés cristallines et se gélatinise (gélatinisation). Par conséquent, les granules d'amidon

gonflent, alors qu'une fraction des chaînes amyliques passe en solution, provoquant une augmentation de la viscosité apparente de la suspension d'amidon. Au cours du refroidissement, l'empois tend à former un gel opaque viscoélastique (gélification).

2.3.2.1. Gélatinisation de l'amidon

La gélatinisation de l'amidon est une modification irréversible des granules d'amidon et de leurs propriétés physico-chimiques, soit sous l'effet du chauffage (Fisher and Thompson, 1997; Lisinska and Leszczynski, 1989), soit par traitement des granules d'amidon par des bases fortes à la température ambiante (Young, 1984; Sarko et al., 1964). Ce changement d'état thermodynamique peut être caractérisé et quantifié par DSC; la modification de la morphologie de l'amidon associée à cet état peut être révélée par la RMN, et la perte de cristallinité, par la diffraction des rayons X (Fisher and Thompson, 1997).

Quand des granules d'amidon sont dispersés dans un milieu aqueux froid, un léger gonflement provoqué par l'absorption d'eau a lieu (Cartilier et al., 1987); la diffusion de l'eau au sein de la phase amorphe du granule d'amidon s'accompagne d'une réaction exothermique. Sous l'effet du chauffage, l'eau chaude diffuse à l'intérieur du granule et la chaleur rompt les ponts hydrogène maintenant l'intégrité de la structure du granule (Lisinska and Leszczynski, 1989). Au moment de la gélatinisation, tous les granules d'amidon perdent leur biréfringence (disparition de la croix de Malte). En plus, le spectre de diffraction des rayons X de l'amidon natif (type A, B, ou C) disparaît et, au cours du refroidissement, est remplacé par celui de type V (Figure 2.14). La gélatinisation a lieu à différentes températures selon la source de l'amidon et sa teneur en amylose (Tableau 2.5) (Dumoulin, 1999). Généralement, la température de gélatinisation s'étale de 10 à 15°C au sein d'une population de granules d'amidon (Colonna and Thibault, 1986).

Tableau 2.5. Température de gélatinisation de l'amidon dans l'eau en fonction de sa source et sa teneur en amylose (Dumoulin, 1999)

Source	T°C de gélatinisation
Pomme de terre (20% amylose)	56 – 68
Maïs régulier (environ 20% amylose)	62 – 74
Maïs creux (0% amylose)	63 – 72
Maïs à haute teneur en amylose (50-70% amylose)	70 – 93*
Blé (20% amylose)	58 – 70

* La solubilisation des granules d'amidon à haute teneur en amylose s'effectue à plus de 100°C et n'est donc pas possible à la pression atmosphérique

Au cours du chauffage de l'amidon en milieu aqueux, les granules gonflent et une fraction du contenu granulaire diffuse vers l'extérieur des granules: c'est la gélatinisation, qui se déroule généralement en deux étapes pour la plupart des amidons de céréales et légumineuses. Durant la première étape, l'amylose est préférentiellement solubilisé et diffuse vers l'extérieur du granule: c'est la lixiviation. L'amylose solubilisé est fortement linéaire et constitué de courtes chaînes (Banks and Greenwood, 1975). En deuxième lieu, si le traitement thermique dépasse la température de gélatinisation (Tableau 2.5), le granule est complètement détruit et libère aussi son contenu en amylopectine (Figure 2.18).

Parallèlement, la gélatinisation de l'amidon est influencée par des facteurs physiques comme la vitesse de chauffage et la teneur en eau ainsi que par la présence des lipides, des protéines et des solutés dans la suspension:

- i- La cinétique thermique modifie drastiquement les caractéristiques rhéologiques des empois (Krueger et al., 1987).
- ii- Quand la teneur en eau du milieu diminue (rapport eau / amidon inférieur à un), la température de perte de cristallinité (disparition de la croix de Malte) et la température du pic endothermique de gélatinisation augmentent (Donovan, 1979).

- iii- La présence des lipides diminue fortement la solubilité et le gonflement de l'amidon en complexant les chaînes amyliques ce qui donne des gels moins rigides et moins collants (Eliasson et al., 1981).
- iv- Les protéines diminuent l'enthalpie de gélatinisation. Une compétition pour l'eau entre l'amidon et les protéines est à l'origine de ce phénomène (Eliasson et al., 1985).
- v- Les solutés minéraux peuvent retarder ou accélérer la gélatinisation selon leur nature. Les chlorures, par exemple, favorisent l'appel d'eau jusqu'à l'intérieur du granule provoquant l'éclatement de ce dernier. Par contre, les iodures complexent les chaînes amyliques et inhibent la gélatinisation (Evans and Haisman, 1982).

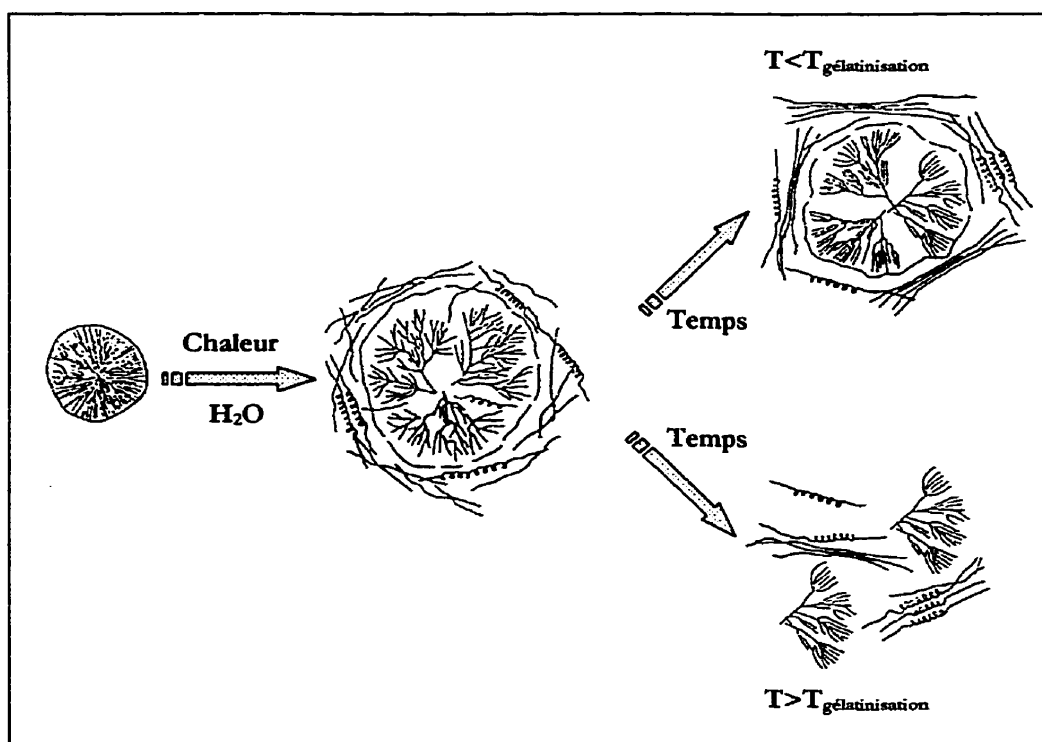


Figure 2.18. Gélatinisation d'un granule d'amidon par traitement thermique (d'après Robyt, 1998)

2.3.2.2. Gélification et rétrogradation de l'amidon

Un empois d'amidon est une entité hétérogène constituée des granules riches en amylopectine, immergés dans une solution riche en amylose solubilisé. C'est lors du refroidissement que cet empois se gélifie; ses propriétés sont liées à la viscoélasticité de la matière du gel, qui dépend principalement de la concentration des chaînes d'amylose et de la rigidité de la phase solide liées directement au gonflement des granules d'amidon. Par conséquent, les deux phénomènes, la gélification et la rétrogradation des granules d'amidon sont présents simultanément:

- i- La gélification des chaînes amylopectinées formant la matrice du gel. Ce gel formé est métastable et subit des transformations structurales (agrégation des chaînes, recristallisation, etc.) avec le temps. Cette étape est révélée, d'une part, par une séparation de phase, qui est observée par l'opalescence du milieu et son comportement viscoélastique résultant; et d'autre part, par la cristallisation de l'amylose au sein de la phase riche en polymère augmentant lentement la cristallinité (type B) du gel, observée en diffraction des rayons X et l'apparition d'un endotherme de fusion de ces cristallites vers 160°C (Ring, 1985; Miles et al., 1985a; Miles et al., 1985b).
- ii- La rétrogradation et la recristallisation lente de l'amylopectine au sein des granules, amenant à une rigidité subséquente du réseau gélifié (Ring et al., 1987).

Avant la gélification, les chaînes d'amylose forment une solution vraie et il est accepté que la formation du gel implique l'association de chaînes entre elles ou de segments de ces chaînes entre eux, révélant l'instabilité du gel qui évolue au cours du temps. L'état du gel ne peut pas être défini par un équilibre à cause de la liberté dont disposent les chaînes d'amylose pour permettre ces évolutions. En fait, le gel apparaît quand suffisamment de chaînes se sont associées pour former le réseau, d'abord élastique (l'association des chaînes d'amylose). Au fur et mesure que les chaînes s'organisent entre-elles, le réseau gélifié devient de plus en plus rigide, lié à la rétrogradation de l'amylopectine et finalement le gel se contractera et exsudera une

partie de la phase liquide; cette dernière étape se nomme la synérèse (Biliaderis, 1991).

En effet, Gidley et al. ont montré que la formation du gel d'amylose se fait via la formation des segments de doubles hélices suivie par des agrégations de type hélice-hélice (type B) (Gidley, 1989). Cette formation de doubles hélices est confirmée par des études de stabilité thermique, qui ont démontré que le gel d'amylose est moins sensible à la température que celui de l'amylopectine; lors du refroidissement, une formation rapide de doubles hélices d'amylose a lieu et le développement du gel d'amylopectine est partiellement dû à la formation des structures cristallines (Clark and Ross-Murphy, 1987).

Finalement, la modification chimique de l'amidon peut influencer la gélification et la rétrogradation d'amidon, causant une diminution de la motilité des chaînes amyloacées, et par conséquent, contrôlant les propriétés viscoélastiques du gel formé.

2.3.3. Modifications physiques et chimiques de l'amidon et leurs usages pharmaceutiques

En plus de l'usage de l'amidon dans une multitude d'applications parapharmaceutiques telles que la préparation des fixatifs pour cheveux, des shampooings (Solarek, 1986), des anti-sudorifiques, la poudre pour les gants chirurgicaux (Wurzburg, 1986) et même des agents épaississant dans l'industrie alimentaire (NATIONAL® 77-1760) (www.nationalstarch.com), l'amidon est surtout utilisé en formulation pharmaceutique dans la préparation des formes solides.

L'amidon natif est reconnu comme diluant d'origine naturelle utilisé dans la préparation des comprimés et des capsules. Toutefois, plusieurs travaux ont démontré la pauvre comprimabilité de l'amidon et la dureté insuffisante des comprimés à base d'amidon natif (Visavarungroj and Remon, 1992; Sheth et al., 1980). L'amidon natif

a aussi été employé comme agent délitant, mais son pouvoir de désagrégation a été jugé limité (Trubiano, 1983; Short and Verbanac, 1978; Short and Verbanac, 1971). Trois hypothèses ont été proposées pour expliquer le mécanisme de désagrégation de l'amidon: (i) le dégagement de chaleur d'hydratation, (ii) la mise en place d'un réseau capillaire poreux permettant une absorption d'eau rapide et l'action mécanique résultant du gonflement des grains d'amidon (Couvreur and Roland, 1976; Couvreur et al., 1974).

Ringard et Guyot-Hermann ont étudié l'importance de l'établissement d'un réseau continu hydrophile d'amidon entre les granules du comprimé qui permet d'obtenir des temps de désagrégation plus courts et des vitesses de dissolution plus rapides (Ringard and Guyot-Hermann, 1978). Le choix de la nature, de la taille et de la concentration du délitant à utiliser pour constituer ce réseau est aussi primordial (Ringard and Guyot-Hermann, 1979a). Finalement les auteurs ont tenté une approche mathématique pour déterminer la quantité optimale d'agent délitant à utiliser dans une formulation solide volontairement limitée au mélange binaire afin de restreindre le nombre des paramètres (Ringard and Guyot-Hermann, 1979b).

2.3.3.1. Modifications physiques

L'amidon physiquement modifié par compression a été breveté comme agent liant/délitant par Short et al. L'amidon compressé et partiellement soluble dans l'eau froide, a de bonnes propriétés d'écoulement et est constitué d'un mélange de granules biréfringents et non-biréfringents (Short and Verbanac, 1971; Short and Verbanac, 1978).

L'amidon pré-gélatinisé est obtenu suite à un traitement chimique et mécanique du granule d'amidon dans le but d'obtenir une gélatinisation complète (Lycatab®) ou partielle (Starch 1500®) (Cunningham C., 2000) de ce dernier. Un grade typique d'amidon partiellement pré-gélatinisé contient 5% d'amylose libre, 15% d'amylopectine libre et 80% d'amidon non-modifié (Sanghvi et al., 1993). L'amidon gélatinisé est toujours utilisé de nos jours comme agent liant en granulation humide

(Visavarungroj and Remon, 1992; Gore, 1991). Nakano et al. ont aussi utilisé l'amidon pré-gélatinisé dans la formulation des formes à libération contrôlée (Nakano et al., 1987); cependant, des études *in-vivo* réalisées sur des comprimés à base d'amidon pré-gélatinisé ont révélé l'apparition de fissures longitudinales sur les comprimés accélérant la libération de principe actif (Herman and Remon, 1989; Mohile, 1986).

L'évaluation des propriétés liantes et délitantes de l'amidon pré-gélatinisé et réticulé est le sujet de plusieurs études. Parmi celles-ci, on peut citer le brevet de Trubiano portant sur un amidon pré-gélatinisé et réticulé comme agent délitant contenant à peu près 12% d'humidité (Trubiano, 1983) et les travaux des chercheurs Visavarungroj et Remon. Ceux-ci ont comparé le pouvoir délitant de l'amidon pré-gélatinisé et réticulé à celui de superdélitants fortement utilisés sur le marché pharmaceutique (Explotab®, Ac-Di-Sol® et Polyplasdone XL®). Selon eux, l'amidon pré-gélatinisé et réticulé est un meilleur délitant que celui qui est juste pré-gélatinisé. Ils ont mis aussi en lumière l'effet de la teneur en amylose sur les propriétés délitantes de l'amidon modifié, montrant que l'amidon de maïs cireux (0% d'amylose) pré-gélatinisé et réticulé serait supérieur à celui qui est pré-gélatinisé seulement. Pourtant, les propriétés délitantes de l'amidon cireux pré-gélatinisé et/ou réticulé ne sont pas supérieures à celles des superdélitants étudiés (Visavarungroj and Remon, 1990).

Dans d'autres travaux, Visavarungroj et Remon ont aussi évalué les propriétés liantes de l'amidon cireux pré-gélatinisé. Ils affirment que l'amidon cireux pré-gélatinisé ainsi que l'amidon cireux réticulé et pré-gélatinisé produisent une meilleure qualité de granules que l'amidon de maïs et l'amidon cireux non-modifié (Visavarungroj and Remon, 1991).

Dans le cadre d'une étude de comparaison des propriétés délitantes d'amidon partiellement pré-gélatinisé, Starch 1500®, avec celles des superdélitants comme l'Ac-Di-Sol®, l'Explotab® et le Polyplasdone® XL, Cunningham a montré que la

performance du Starch 1500® est comparable à celle des superdélitants et, grâce à sa faible propension d'absorption d'eau, l'auteur a encouragé l'usage de Starch 1500® dans des formulations contenant des principes actifs sensibles à l'humidité et a également proposé son usage en synergie avec ces superdélitants afin de réduire leur potentiel d'absorption d'eau sans influencer la désagrégation du comprimé (Cunningham, 2000).

L'amidon modifié physiquement et ses dérivés sont toujours utilisés pour la fabrication des formes à libération contrôlée des principes actifs, et ils sont le sujet de nombreux brevets et articles scientifiques. Herman et al. ont évalué les propriétés de libération de l'amidon prégélatinisé et ont montré qu'une teneur maximale de 25% en amylose est primordiale pour le gonflement des matrices et par conséquent la libération contrôlée de PA. Ils rapportent aussi que des matrices à base d'amidon de maïs forment un gel cohérent suite à leur hydratation et freinent la libération du PA (Herman et al., 1989; Herman and Remon, 1989; Herman and Remon, 1990). D'autre part, Milojevic et al. ont décrit la préparation d'un enrobage entérique constitué d'un mélange d'amylose et d'éthylcellulose, retardant la biodégradation enzymatique. Ils insistent aussi sur l'importance de la concentration en amylose dans le mélange qui devrait être supérieure à 60% afin de maintenir les propriétés de libération (Milojevic et al., 1995).

Te Wierik et al. décrivent la préparation de l'amylose métastable comme agent de libération contrôlée de médicament. L'amylose métastable est obtenu suite à la déshydratation à l'aide de l'éthanol du complexe de l'amylose V® avec le 2-méthyl,1-butanol (Te Wierik et al., 1993a).

2.3.3.2. Modifications chimiques

Chaque unité glucosidique de l'amylose ou de l'amylopectine, les deux composantes essentielles de l'amidon, possède trois groupements hydroxyles qui peuvent subir des modifications chimiques donnant de nouvelles propriétés physico-

chimiques à l'amidon. Les modifications chimiques les plus fréquentes sont l'oxydation, l'estérification et l'éthérisation, qui sont souvent réalisées afin de réduire la rétrogradation et la gélification et d'augmenter le caractère hydrophile et la capacité d'adsorption d'eau (Rutengerg and Solarek, 1984).

L'amidon et ses dérivés sont fortement utilisés dans l'industrie pharmaceutique (Chapitre 1). Leur traitement chimique permet de modifier, et d'optimiser leurs propriétés d'agent liant, délitant, gélifiant, épaississant, de texture et/ou d'adhésion (Bos et al., 1992; Ringard and Guyot-Hermann., 1979a; Ringard and Guyot-Hermann, 1979b).

L'évaluation du carboxyméthylamidon fait l'objet de plusieurs études qui comparent les propriétés de différents délitants utilisables en compression directe; ces travaux ont mis en évidence l'action remarquable du carboxyméthylamidon (Explotab®) qui permet, même à très faible concentration, d'atteindre des temps de désagrégation extrêmement courts (Gissinger et al., 1982; Bolhuis et al., 1984, Bolhuis et al., 1986). Les travaux de Gissinger et al. ont aussi montré que les délitants classiques que sont les amidons non-modifiés sont très valables, à condition d'être employés en fortes concentrations.

La réticulation de l'amidon est aussi employée pour préparer des dérivés d'amidons comme excipients pour la libération contrôlée des principes actifs, soit par voie ionique, soit par voie covalente. La particularité de la réticulation de l'amidon par voie ionique est que le principe actif est dissous ou dispersé dans le milieu réactionnel avant la réticulation (Kost and Shefer, 1990; Shefer et al., 1990; Trimnell et al., 1982; Shasha et al., 1981; Shasha et al., 1984; Schreiber et al., 1988; Wing et al., 1987; White and Schreiber, 1984; Coffman and Gentner, 1979; Schreiber et al., 1978).

Cependant, Mateescu et al. ont également réticulé un amidon à haute teneur en amylose (70% d'amylose) par étherification à l'aide de l'épichlorhydrine. Leur

amylose réticulé est présenté comme agent pour la libération contrôlée des médicaments sous le nom commercial de Contramid™ de la compagnie Labopharm (Mateescu et al., 1995; Mateescu et al., 1997; Lenaerts et al., 1998; Dumoulin et al., 1998a; Moussa and Cartilier, 1997; Desjardins et al., 1999; Dumoulin et al., 1998b). À haut degré de réticulation, le même amylose réticulé fut le sujet d'un autre brevet, où il est introduit comme agent liant/délimitant sous le nom commercial de Liamid™ de la même compagnie (Cartilier et al., 1997; Dumoulin et al., 1994). L'étude des propriétés liantes et délimitantes de l'amylose réticulé illustre la supériorité du pouvoir liant de l'amylose réticulé sur l'Avicel PH102®, tout en mettant en évidence l'influence du degré de réticulation sur les propriétés délimitantes (Dumoulin et al., 1994).

Moussa et al. ont exploité l'analyse d'image pour la caractérisation directe des phénomènes d'hydratation des matrices polymériques à base d'amylose réticulé (Moussa and Cartilier, 1996; Moussa et al., 1998)

Chouinard et Wilfrid ont breveté l'usage en synergie d'amylose réticulé et d'HPMC comme matrice pour la libération contrôlée des médicaments. Ils affirment que la présence de l'HPMC permet de freiner la dégradation enzymatique de la matrice et par conséquent réduit la dépendance de la vitesse de libération par rapport à la concentration des enzymes présentes dans le milieu (Chouinard and Wilfrid, 1999)

2.3.3.3. Modifications biochimiques

Afin d'améliorer les propriétés liantes et délimitantes de l'amidon natif, Wai-Chiu a hydrolysé l'amidon gélatinisé par la pullulanase, obtenant un agent liant/délimitant qui contient au minimum 20% de courtes chaînes d'amylose dont les propriétés ont été prouvées supérieures à celles de l'amidon natif. Les propriétés liantes et délimitantes d'un tel amidon s'améliorent avec l'accroissement du pourcentage des courtes chaînes d'amylose suite à l'hydrolyse de l'amylopectine (Wai-Chiu,

1991). De même, Arends-Scholte et al. ont également traité l'amidon natif à la pullulanase et ont proposé l'amidon modifié comme agent délitant (Arends-Scholte et al., 1995).

Te Wierik et al. décrivent la fabrication d'un nouvel agent liant à partir d'un amidon de pomme de terre gélatinisé, hydrolysé avec la pullanase puis partiellement hydrolysé avec l' α -amylase. Cet amidon modifié biochimiquement possède une très grande surface spécifique et d'excellentes propriétés liantes, mais sa production est toutefois conditionnelle à la déshydratation de l'amidon à l'aide d'un solvant ou par lyophilisation (Te Wierik et al., 1996). Partant, cette fois-ci, d'un amidon cireux, Te Wierik et al. décrivent la fabrication d'un excipient par débranchement enzymatique à l'aide de la pullanase, qui possède des propriétés de libération meilleures que celles de l'amidon prégélatinisé (Te Wierik et al., 1993b). Ils décrivent également le débranchement de l'amidon de pomme de terre à l'aide de la pullanase et partiellement de l' α -amylase, suivi d'un séchage par déshydratation aux solvants organiques ou par lyophilisation de l'amidon rétrogradé. Les courtes chaînes linéaires résultantes, caractérisées par leur grande surface spécifique, sont introduites comme excipients pour la libération contrôlée (Te Wierik et al., 1997).

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 3

PRÉSENTATION DES OBJECTIFS

Le but de cette thèse est de développer de nouveaux excipients, dérivés des deux polysaccharides naturels les plus abondants, soient la cellulose et l'amidon. Les deux axes principaux de ce travail sont: i) la cellulose réticulée introduite comme un agent liant/délimitant et ii) l'amylose substitué introduit comme un agent de libération contrôlée du médicament. L'étude des différentes propriétés de ces deux excipients pharmaceutiques permettra de mieux comprendre leur mécanisme de fonctionnement et donc d'étendre les possibilités de leur usage ultérieur sur le marché pharmaceutique. Les objectifs spécifiques du présent travail sont les suivants:

LA CELLULOSE RÉTICULÉE

- Optimisation de la préparation de la cellulose réticulée (CLC).
- Évaluer l'effet de la nature de la cellulose (microcristalline ou fibreuse) utilisée sur les propriétés liantes et délimitantes des poudres de CLC.
- Évaluer l'effet du degré de réticulation sur les propriétés liantes et délimitantes des poudres de CLC.
- Évaluer les cinétiques de pénétration d'eau des lits de poudres de CLC ainsi que l'hydratation des comprimés purs de CLC en fonction du taux de réticulation.
- Évaluer l'effet de la solubilité du diluant sur les propriétés liantes et délimitantes de CLC-C25 utilisé comme agent liant/délimitant
- Évaluer l'effet de la concentration de CLC-C25 sur ses propriétés liantes et délimitantes.
- Comparer la CLC-C25 aux agents liants et des délimitants couramment utilisés sur le marché.

L'AMYLOSE SUBSTITUÉ

- Optimisation de la préparation de l'amylose substitué (SA)
- Réaliser la transposition d'échelle du procédé de fabrication de SA de 25 g jusqu'à 250 g.

- Synthèse de SA à partir de différents types de réactifs : i) un époxyde et ii) un halogénure.
- Évaluer l'effet de la longueur de la chaîne du substituant sur les propriétés de libération contrôlée de SA.
- Évaluer l'effet des groupements hydroxyles du substituant sur les propriétés de libération contrôlée de SA.
- Évaluer l'effet de degré de substitution sur les propriétés de libération contrôlée de SA.
- Évaluer l'effet de la solubilité du principe actif sur les propriétés de libération contrôlée de SA (maléate de chlorphéniramine, salicylate de sodium, acétaminophène, théophylline et hydrocortisone).
- Évaluer l'effet de la force de compression sur les propriétés de libération contrôlée de SA.
- Évaluer l'effet du poids du comprimé sur les propriétés de libération contrôlée de SA.
- Évaluer l'effet de la longueur de la chaîne du substituant sur les propriétés gélifiantes de SA.
- Évaluer l'effet des groupements hydroxyles du substituant sur les propriétés gélifiantes de SA.
- Évaluer l'effet de degré de substitution sur les propriétés gélifiantes de SA.
- Évaluer l'effet des enzymes du TGI sur les propriétés de libération contrôlée de SA.
- Évaluer la résistance enzymatique des comprimés de SA.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 4

LA CELLULOSE RÉTICULÉE: UN EXCIPIENT PHARMACEUTIQUE

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

*4.1. CROSS-LINKED CELLULOSE AS A TABLET EXCIPIENT.
A BINDING/DISINTEGRATING AGENT*

C. Chebli and L. Cartilier

Int. J. Pharm. (1998) 171: 101-110



Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent

C. Chebli, L. Cartilier *

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, QC H3C 3J7, Canada

Received 22 January 1997; received in revised form 17 February 1998; accepted 5 May 1998

Abstract

The properties of a new tablet binding/disintegrating agent, cross-linked cellulose (CLC), were evaluated in comparison with other binding/disintegrating agents widely used in tablet manufacture such as Avicel PH101[®] and Avicel PH102[®], as well as with superdisintegrants known for their high efficiency such as Ac-Di-Sol[™] and Explotab[®]. CLC-C25 was obtained by a simple reaction of cellulose with epichlorohydrin in a strongly basic medium. The granule swelling power, and the rate and amount of water uptake of tablets were determined. The influence of different fillers was evaluated by measuring the disintegration time and the crushing strength of the tablets. The effect of CLC-C25 concentration on the physical properties of direct compressed tablets was also studied. CLC-C25 demonstrated good binding/disintegrating properties. © 1998 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Cross-linked cellulose; Binder, Disintegrant; Tablet hardness; Disintegration time; Polymer

1. Introduction

In the preparation of a tablet from a drug as a dosage form, pharmaceutical ingredients are required: fillers are added to increase bulk to the formulation, and lubricants, to reduce friction during the tableting process. Some pharmaceutical ingredients require a binder for tableting. This provides the cohesiveness necessary for bonding

together ingredient granules under compression. The quantity used must be carefully regulated, since the tablet must disintegrate after administration to liberate the drug. Disintegrants are usually added for the purpose of causing the compressed tablet to break apart when placed in an aqueous medium. Some excipients, such as Avicel PH101[®] and Avicel PH102[®], demonstrate both properties, being disintegrants and binders (Lieberman et al., 1989). For a successful formulation, equilibrium between binder and disintegrant concentrations must be reached for the ingredient granules to be

*Corresponding author. Tel.: +514 343 2470; fax: +514 343 2102; e-mail: cartilil@pharm.umontreal.ca

easily compressed, to form a tablet and finally disintegrate after reaching an aqueous medium.

The solubility of the filler in a formulation affects both the rate and mechanism of tablet disintegration. Water-soluble fillers tend to dissolve rather than disintegrate, while insoluble fillers produce rapid disintegration. It has been shown that superdisintegrants have a greater effect on disintegration time in an insoluble system than in a soluble or partially soluble system (Bathia et al., 1978; Cartilier et al., 1987; Sheen and Kim, 1989; Johnson et al., 1991).

Cellulose is a polymer of D-glucose in which the individual units are linked by β -glucosidic bonds from the anomeric carbon of one unit to the C-4 hydroxyl of the next unit. It is a linear polysaccharide, the isolated form containing an average of 3000 units per chain, corresponding to an average molecular weight of about 500000. It is a natural polysaccharide, where hydroxyl groups of each glucose have different reactivities: the C-6 OH group (OH^1) is the most reactive (primary carbon), the C-2 OH group is less reactive (OH^2) and the C-3 OH group (OH^3) is the weakest for the 'bent' conformation with reasonable distance which allows the formation of a hydrogen bond between C-3 OH and the neighboring oxygen molecule (Fig. 1) (Champetier, 1933; Walton and Blackwell, 1973; Streitweiser and Heathcok, 1985).

Cross-linked cellulose (CLC) (Fig. 2) was prepared by cellulose treatment with epichlorohydrin

in a strongly basic medium at 60–65°C (Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985). In this way, two neighboring cellulose chains are attached to form a network which binding and disintegrating properties are a function of the cross-linking degree (CLD). The studied polymer will be hereinafter referred as CLC-C25, where CLC means cross-linked cellulose, C is the type of cellulose used (microcrystalline) and 25 represents the degree of cross-linking expressed as the ratio: g of epichlorohydrin/100 g of cellulose. CLC-C25 was proven to have better disintegrating properties of those of superdisintegrants known for their high efficiency (Ac-Di-Sol™ and Explotab®), and good binding properties in comparison to Avicel PH101 and Avicel PH102.

This paper presents facts and experimental results on the use of CLC-C25 as a binding/disintegrating agent.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Avicel PH101® and Avicel PH102® (FMC Corporation, Avicel sales, Philadelphia, PA), Spray-dried lactose® (Mallinckrodt Chemicals, Toronto), Lactose 100 mesh® (Mallinckrodt), dicalcium phosphate known as Emcompress® (Mendell, New York), cross-linked car-

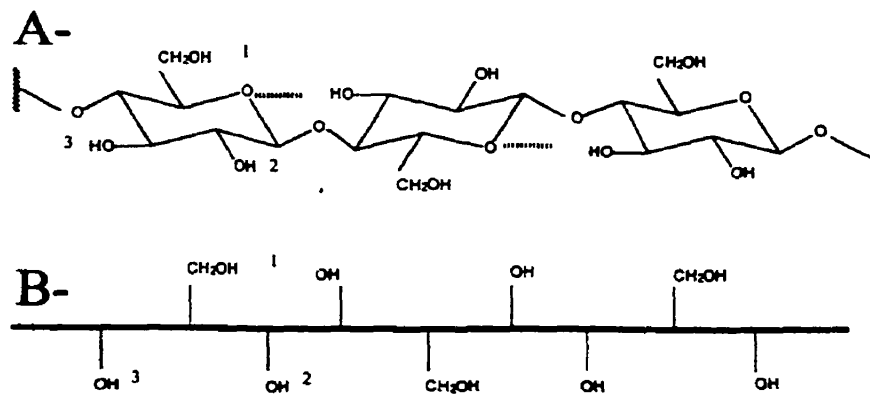


Fig. 1. Cellulose: (A) Conventional 3-D structure (B) Conventional 2-D structure.

boxymethylcellulose, Ac-Di-Sol™, (FMC, Food and Pharmaceutical Products division, Philadelphia, PA), sodium starch glycolate, Explotab® (FMC) magnesium stearate (Sigma, St. Louis, MO), epichlorohydrin (Sigma) and acetaminophen (Mallinckrodt).

2.2. CLC synthesis

20 ml of NaOH 1N was added to 15 g of cellulose. The system was homogenized for 10 min on ice ($T < 5^{\circ}\text{C}$). For the synthesis of CLC-C25, 3.2 ml of epichlorohydrin were added gradually and homogenization continued for another 15 min. The milky solution obtained was then heated gradually to 60–65°C. Once system temperature reached 50°C, the milky solution changed to a yellowish color. The system was heated for 1.5 h

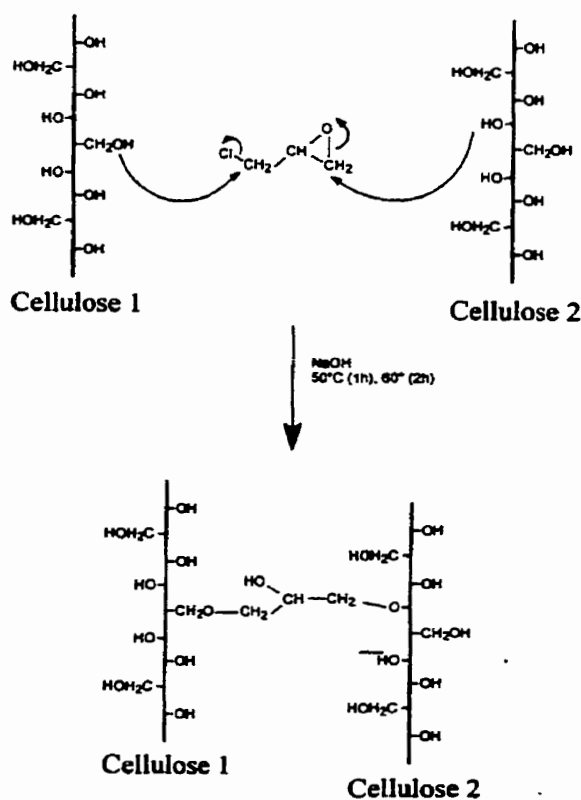


Fig. 2. Synthesis of cross-linked cellulose.

at 60–65°C. The CLC-C25 gel was then neutralized with distilled water and washed twice through a Büchner funnel with a solution of 85/15 acetone/water and finally twice more with 100% acetone. The resulting solid gel was exposed overnight to air.

2.3. Surface morphology

The surface morphology of Avicel PH101® and CLC-C25 particles was observed by scanning electron microscopy (SEM-Jeol, JSM 840, Jeol, Tokyo) (Cartilier and Tawashi, 1993).

2.4. Particle size analysis

Granulometric analysis of Avicel PH101® and CLC-C25 particles was done on a light microscope (Nikon type 104, Labophot 2) in conjunction with a camera system (Dage, Mit 81) connected to a Macintosh Quadra 900 computer system. Image Grabber™ 2.1 (Neotech™) and Ultimage™ / × 1.41 (Graftek) computer programs were used for digitizing and analyzing particle images. Approximately 20 particles were analyzed under different magnifications in methanol 95% for better dispersion.

The following parameters were calculated: (1) projected surface area diameter (μm), which is equal to the diameter of the disk with the same area as the particle; (2) area (μm^2); (3) elongation factor, which is equal to the ratio of max intercept over mean perpendicular intercept. The more elongated the shape of an object, the higher its elongation factor; (4) Heywood circularity factor, which is equal to the ratio of particle diameter over perimeter of the circle with the same area as the particle. The closer is the shape of an object to a disk, the closer the Heywood circularity factor is to 1 (Ultimage™ / × 1.41).

2.5. Swelling capacity of powder bed

A total of 5 g of Avicel PH101®, Avicel PH102® and CLC-C25 powder was dispersed in distilled water and liquid paraffin. The dispersed systems were centrifuged for 3 h at 3500 rpm (Centra-8R Centrifuge, IEC Division of Damon).

Table 1
Tablet composition

Filler	Disintegrant (%)	Binder/disintegrant (%)	Mg stearate
Emcompress ⁺	Explotab ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	0.5
	Ac-Di-Sol ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	0.5
	—	CLC-C25 (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
	—	Avicel PH101 ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
	—	Avicel PH102 ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
Lactose 100 mesh ⁺	Explotab ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	0.5
	Ac-Di-Sol ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	0.5
	—	CLC-C25 (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
	—	Avicel PH101 ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
	—	Avicel PH102 ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
Spray-dried lactose ⁺	Explotab ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	0.5
	Ac-Di-Sol ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	0.5
	—	CLC-C25 (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
	—	Avicel PH101 ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5
	—	Avicel PH102 ⁺ (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	0.5

Precipitated volumes of powder (in water and in liquid paraffin) were recorded and the ratio of $V_{H_2O}/V_{paraffine}$ was defined as the swelling capacity of the powder bed (Cartilier et al., 1987). A single measurement was taken for each sample.

2.6. Preparation of tablets

Different lots of tablets were prepared with different fillers, as described in Table 1, on a hydraulic 30-ton press (C-30 Research & Industrial Instruments, London).

Tablets weighing 500 mg each could include in their composition a filler as Emcompress[®], Spray-dried lactose[®], or Lactose 100 mesh[®], various concentrations of binder/disintegrant (Avicel PH101[®] and Avicel PH102[®]), or different disintegrating agents (Ac-Di-Sol[™] or Explotab[®]), and 0.5% of magnesium stearate used as a lubricant.

2.7. Water penetration into tablets

The method adopted to measure the rate of water penetration into tablets was similar to that described by several investigators (Van Kamp et al., 1986; Sheen and Kim, 1989; Pourkavoos and Peck, 1993). The apparatus consisted of a fritted

glass disk filter (Pyrex, n° 36060, 15 ml, ASTM 40–60) connected to a 2 ml pipette (0.01 ml divisions) via tygon tubing. The filter and the pipette were in a vertical position. The assembly was filled with distilled water and adjusted to zero reading on the pipette. The tablet was placed in direct contact with the moist fritted glass disk, so water could draw into the tablet through it. Water uptake was recorded as the change in water level in the pipette versus time at room temperature. Three measurements were taken for each excipient. Tablets weighing 500 mg each, compressed on a hydraulic press at 2 ton/cm² compression force, were studied. They contained 100% of the excipients studied, CLC-C25, Avicel PH101[®] and Avicel PH102[®].

2.8. Disintegration of tablets

Disintegrating time was measured in distilled water at $37 \pm 1^\circ\text{C}$, pH 6.5, according to the method described by the US Pharmacopoeia USP XXIII<2040>Disintegration and Dissolution of Nutritional Supplements, using a tablet disintegration tester apparatus (Vanderkamp Tablet Disintegration Tester, Van-Kel Industries, NJ). The tablets were considered completely disintegrated

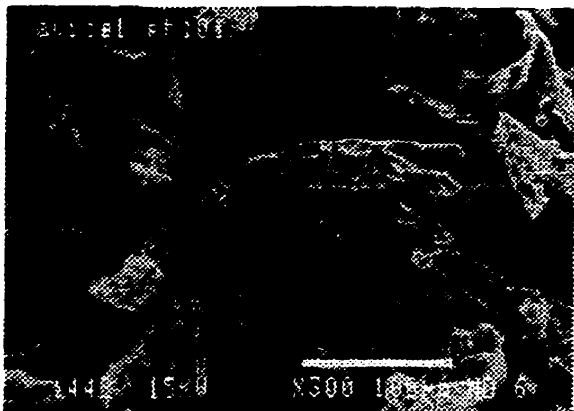


Fig. 3. Photomicrograph of Avicel PH101[®] ($\times 300$).

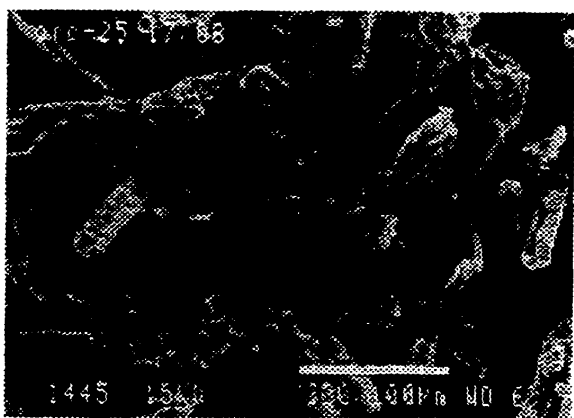


Fig. 4. Photomicrograph of CLC-C25 ($\times 300$).

when all particles passed through the wire mesh; tablets with a surface erosion disintegration pattern retained their shape and only reduced their size with time.

Three measurements were taken for each tablet formulation. Mean values and standard deviations were calculated.

2.9. Tablets hardness

Crushing strength of the tablets was estimated on the Amtrex Schleuniger-4M tablet hardness tester (Vector Corporation, Iowa). Three tablets from each formulation were used in each deter-

mination and the mean values expressed in kg force.

3. Results and discussion

3.1. Surface morphology

According to scanning electron photomicrographs, Avicel PH101[®] consisted of relatively large and irregular particles, among which were numerous smaller more regularly shaped particles (Fig. 3). The structure of CLC-C25 particles consisted mainly of large and roughly more elongated particles, among which were fewer small particles (Fig. 4).

3.2. Particle size analysis

Table 2 gives the parameters related to the size and shape of cellulose particles before (Avicel PH101[®]) and after (CLC-C25) the cross-linking reaction. Because cellulose chains cannot realign themselves when cross-linked, the chains extensibility of cross-linked cellulose is reduced. This is generally observed as an increase in the elongation factor since cross-linked cellulose chains are brought closer to each other in a parallel way. As seen on the scanning electron photomicrographs, CLC-C25 particles are more elongated and have a bigger projected surface area diameter which is equal to the diameter of the disk with the same area as the particle. This leads to an increase in the Heywood factor which describes the circularity of the particle: the closer the shape of an object to a disk, the closer the Heywood factor is to 1.

3.3. Swelling capacity of powder bed by water penetration

According to Table 3, the results obtained show that Avicel PH101[®], Avicel PH102[®] and CLC-C25 promoted no swelling since their swelling capacity ratio was approximately equal to 1. This proves the fact that CLC-C25 does

not disintegrate the tablet by swelling mechanism but by adsorption of water molecules, filling the void space and exerting an opposite force to those keeping the chains together.

3.4. Water uptake of tablets

Water uptake by Avicel PH101[®], Avicel PH102[®] and CLC-C25 is presented in Table 3. Avicel PH101[®] and CLC-C25 had approximately the same rate of water penetration. One can assume that the density of the powder affected the water penetration rate, i.e. by the presence of fine particles and porosity of the tablet (Wan and Choong, 1986).

3.5. Disintegrating properties

The results of the disintegration study are shown in Figs. 5–7. According to these data, CLC-C25 appears to be an interesting disintegrant. Its disintegrating properties are compared to those of superdisintegrants, without being affected by the solubility of the filler used in the formulation, as in the case of the superdisintegrants. Tablets containing Emcompress[®] as insoluble filler (Fig. 5) clearly proved the high efficiency of CLC-C25 as a disintegrant used at levels 10–20%, with an approximate disintegration time three to five times less than those of Explotab[®] and Ac-Di-Sol[™] (Table 4). Fig. 5 also

shows that an increase in the studied excipients concentration, increases the disintegration time except for CLC-C25, where at levels 10–20% it disintegrates the tablets three to five times faster than the studied disintegrants.

Tablets containing Lactose 100 mesh[®] as soluble filler also proved the high ability of CLC-C25 as a disintegrant used at levels 10–20% when compared to the superdisintegrants Explotab[®] and Ac-Di-Sol[™], and to the binding/disintegrating agents Avicel PH101[®] and Avicel PH102[®] (Fig. 6). Lactose 100 mesh[®] tablets show the same effect of the excipient concentration on the disintegration time as in Emcompress[®] tablets. On the other hand, Lactose 100 mesh[®] tablets took longer to disintegrate than Emcompress[®] tablets. One can deduce the effect of the filler solubility on the disintegration time of the tablet: the more soluble is the filler, the longer is the disintegration of the tablet.

Tablets containing Spray-dried lactose[®] as highly soluble filler show a significant increase in disintegration time (Fig. 7). Although it takes twice the time for CLC-C25 to disintegrate Spray-dried lactose[®] tablets compared to the superdisintegrants Explotab[®] and Ac-Di-Sol[™], CLC-C25 can still be considered an excellent disintegrant (Table 4).

A comparison of Figs. 5–7 illustrates that tablets containing soluble fillers, such as Lactose 100 mesh[®], and Spray-dried lactose[®] take longer

Table 2
Particle size analysis parameters (magnification $\times 40$)

Excipient	Diameter (μm)	Area $\times 10^2$ (μm^2)	Elongation	Heywood factor $\times 10^{-1}$
Avicel PH101 [®]	45 \pm 9	22.0 \pm 7.9	2.8 \pm 0.2	12.5 \pm 0.6
CLC-C25	50 \pm 6	20.7 \pm 4.3	3.6 \pm 0.3	17.9 \pm 1.9

Table 3
Swelling and water uptake of excipients

Excipient	Swelling capacity $V_{\text{H}_2\text{O}}/V_{\text{paraffin}}$	Initial water uptake ¹ $\times 10^{-3}$ (ml/s) W_i	Saturation volume (ml) S_i
Avicel PH101 [®]	0.95	5.9 \pm 0.4	0.40 \pm 0.01
Avicel PH102 [®]	0.95	1.8 \pm 0.1	0.27 \pm 0.01
CLC-C25	0.92	3.5 \pm 0.2	0.44 \pm 0.01

¹ Initial water uptake rate is the slope of the linear part of volume uptake (ml) versus time (s).

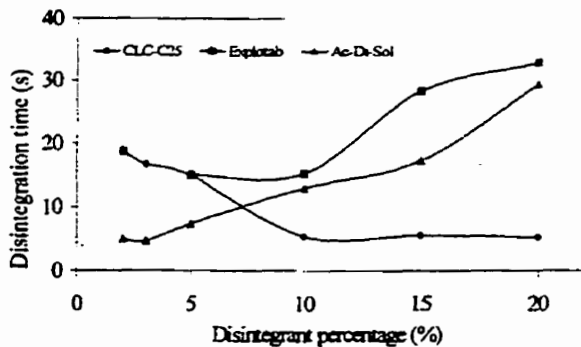


Fig. 5. Disintegration test for tablets containing Emcompress® as a filler.

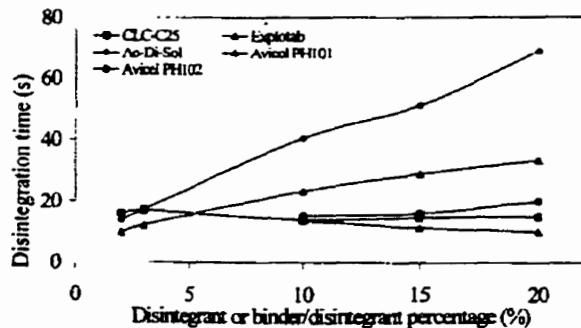


Fig. 6. Disintegration test for tablets containing Lactose 100 mesh® as a filler.

to disintegrate. Knowing that Emcompress® is insoluble in water, therefore, the matrix can be easily and quickly broken up with no increase in the void space, allowing the disintegrant to absorb

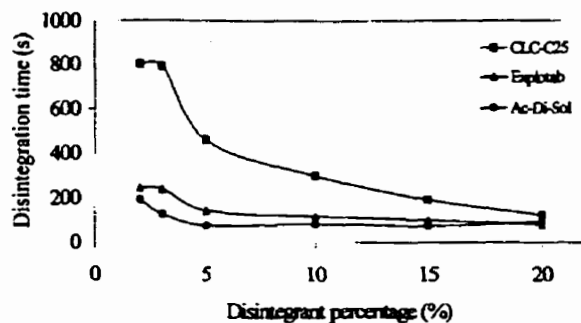


Fig. 7. Disintegration test for tablets containing Spray-dried lactose® as a filler.

water fast into the tablet, thus speeding up the disintegration process. As for Spray-dried lactose®, it dissolves faster than Lactose 100 mesh®, leading to a disintegration time of tablets in min. Since lactose is water-soluble, it dissolves and increases the void space of the tablet, then it becomes more difficult for the disintegrant to push against the insoluble remaining matrix; but CLC-C25 draws more water to saturate the increased void space, in order to exert the necessary pressure to brake apart the granules, thus increasing tablet disintegration time.

The mechanism of disintegration consequently appears to be governed first by the capillarity, then by the mechanical phenomenon, the breaking up of interparticulate bonds.

In other terms, tablet disintegration depends on solubility of the filler and/or any formulated ingredient as well as the water uptake of the disintegrating agent.

To observe this phenomenon, we studied the disintegration of tablets containing Emcompress® as insoluble filler with various percentages of diltiazem HCl salt as a soluble drug (Fig. 8). Raising the concentration of the soluble drug increased disintegration time by increasing the void space in the tablet so that more water volume was required to fulfill this function.

3.6. Binding properties

The results shown in Figs. 9–11 and Table 5 prove that CLC-C25 can be used as an excellent tablet binder.

Hardness of the tablets containing Emcompress® as insoluble filler increased when excipient concentration increased (10–20%); CLC-C25 tablets were the hardest when used at levels 10–20% compared to Avicel PH101® and Avicel PH102® while tablet hardness with Explotab® and Ac-Di-Sol™ decreased when their concentration increased (Fig. 9).

Tablets containing Lactose 100 mesh® as soluble filler also showed the efficiency of CLC-C25 as a binder (Fig. 10). CLC-C25 tablets were the hardest.

Table 4

Disintegration test for tablets containing a filler, various percentages of disintegrant or binder, disintegrant and 0.5% of magnesium stearate

Filler	Disintegrant (%)	Disintegration time (s)				
		CLC-C25	Explotab [®]	Ac-Di-Sol [™]	Avicel PH101 [®]	Avicel PH102 [®]
Emcompress [®]	2	18.7 ± 0.7 Agg.	18.7 ± 0.7	5.0 ± 0.1	—	—
	3	16.7 ± 0.7 Agg.	10.3 ± 0.3	4.7 ± 0.3	—	—
	5	15.0 ± 0.6	15.0 ± 0.9	7.4 ± 0.2	266 ± 8 Agg.	> 1200
	10	5.4 ± 0.2	15.3 ± 0.3	13.0 ± 0.9	177 ± 3 Agg.	> 1200
	15	5.5 ± 0.2	28.3 ± 1.9	17.3 ± 1.2	121 ± 1 Agg.	> 1200
	20	5.2 ± 0.3	32.7 ± 1.8	29.3 ± 0.3	72 ± 6 Agg.	> 1200
Lactose 100 mesh [®]	2	15.9 ± 0.2	9.8 ± 0.1	13.8 ± 0.2	—	—
	3	16.9 ± 0.5	12.2 ± 0.2	17.2 ± 0.8	—	—
	5	16.1 ± 0.1	15.6 ± 0.7	24.8 ± 0.9	16.0 ± 0.5	39.7 ± 0.3
	10	13.9 ± 0.4	23.3 ± 0.9	40.5 ± 1.6	13.7 ± 1.2	15.3 ± 0.7
	15	14.6 ± 0.2	28.9 ± 0.9	51.1 ± 1.6	11.3 ± 0.3	16.0 ± 0.5
	20	14.9 ± 0.2	33.3 ± 0.7	69.0 ± 2.4	10.0 ± 0.5	20.0 ± 0.9
Spray-dried lactose [®]	2	800 ± 29	243 ± 7	192 ± 6	—	—
	3	790 ± 22	238 ± 3	125 ± 12	—	—
	5	460 ± 16	142 ± 6	75 ± 8	> 1080	> 1200
	10	299 ± 14	117 ± 9	83 ± 6	> 1080	> 1200
	15	192 ± 5	100 ± 6	74 ± 4	> 1080	> 1200
	20	122 ± 9	80 ± 2	92 ± 3	> 1080	> 1200

Tablets containing Spray-dried lactose[®] as highly soluble filler were the hardest. As seen in Fig. 11, CLC-C25 tablets were as hard as Avicel PH101[®] tablets. The hardness of Avicel PH102[®] tablets was somehow stable. Explotab[®] and Ac-Di-Sol[™] tablets presented a slight decrease in the crushing strength as their concentration increases.

Tablet hardness was function of the filler morphology. Lactose 100 mesh[®] is consisted of large

and regularly shaped particles, but Spray-dried lactose[®] particles are mainly large and roughly spherical porous agglomerates. Tablets made with the last filler are the hardest, but CLC-C25 powder seemed to be (independent of the type of the filler used) even better binding material than microcrystalline cellulose PH101 and PH102, which itself has been recognized as a superior binding agents for direct compression.

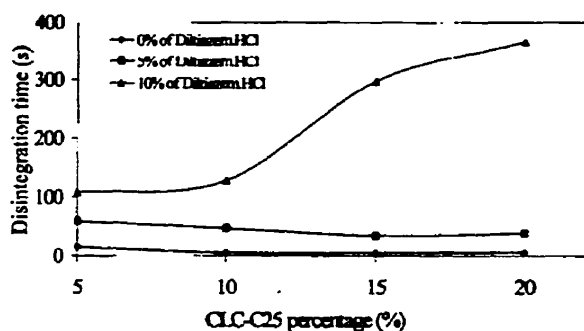


Fig. 8. Effect of a soluble drug, Diltiazem HCl, on Emcompress[®] tablet disintegration.

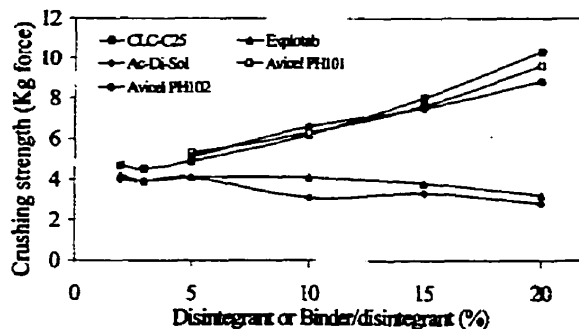


Fig. 9. Hardness test for tablets containing Emcompress[®] as a filler.

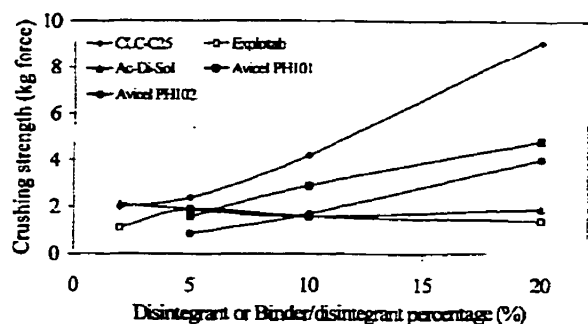


Fig. 10. Hardness test for tablets containing Lactose 100 mesh^a as a filler.

4. Conclusion

CLC-C25, a new tablet excipient, is essentially water insoluble, but is highly absorbent and provides excellent disintegration and binding properties when used in tablets at levels 10–20%. The mechanism of disintegration appears to be governed first by the capillarity, then by the mechanical phenomenon, the breaking up of interparticulate bonds.

Table 5

Hardness test for tablets containing a filler, various percentages of disintegrant or binder/disintegrant and 0.5% of magnesium stearate

Filler	Disintegrant (%)	Crushing strength (kg force)				
		CLC-C25	Explotab ^a	Ac-Di-Sol TM	Avicel PH101 [®]	Avicel PH102 [®]
Emcompress ^a	2	4.7 ± 0.1	4.2 ± 0.1	4.3 ± 0.1	—	—
	3	4.5 ± 0.1	3.9 ± 0.1	3.9 ± 0.1	—	—
	5	4.9 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	5.3 ± 0.1	5.1 ± 0.1
	10	6.2 ± 0.3	4.1 ± 0.2	3.1 ± 0.1	6.3 ± 0.1	6.6 ± 0.4
	15	8.0 ± 0.4	3.8 ± 0.3	3.3 ± 0.1	7.6 ± 0.3	7.5 ± 0.1
	20	10.3 ± 0.1	3.2 ± 0.1	2.8 ± 0.1	9.6 ± 0.1	8.8 ± 0.1
Lactose 100 mesh ^a	2	2.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	2.1 ± 0.4	—	—
	3	2.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.2 ± 0.2	—	—
	5	2.4 ± 0.6	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.1	1.6 ± 0.3	0.9 ± 0.1
	10	4.2 ± 0.1	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.1	2.9 ± 0.3	1.7 ± 0.3
	15	6.6 ± 0.5	1.8 ± 0.3	2.2 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.1 ± 0.1
	20	9.1 ± 0.3	1.4 ± 0.1	1.9 ± 0.2	4.8 ± 0.1	4.0 ± 0.1
Spray-dried lactose ^a	2	21.9 ± 0.9	18.0 ± 0.5	11.8 ± 0.2	—	—
	3	16.3 ± 0.6	14.5 ± 0.3	13.7 ± 0.6	—	—
	5	16.1 ± 2.1	15.5 ± 0.3	13.2 ± 0.2	21.7 ± 0.8	19.0 ± 0.3
	10	22.6 ± 0.2	14.4 ± 0.4	5.6 ± 0.1	19.6 ± 0.8	21.0 ± 0.6
	15	24.1 ± 0.6	10.1 ± 0.3	7.7 ± 0.9	23.1 ± 0.4	21.5 ± 0.6
	20	28.2 ± 0.7	10.6 ± 0.3	5.2 ± 0.4	29.1 ± 0.4	21.0 ± 0.3

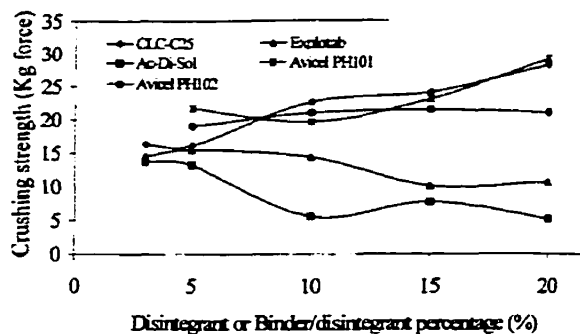


Fig. 11. Hardness test for tablets containing Spray-dried lactose^a as a filler.

CLC-C25 will make formulation simpler by introducing one double-function excipient instead of two with less probability of incompatibility of the formulative ingredients.

Acknowledgements

The authors thank Laboratoires cm², École polytechnique (Montréal, Canada), for the use of their scanning electron microscope.

References

- Bathia, R.P., Desai, K.J., Sheth, B.B., 1978. Disintegration, compressibility of tablets using CLD and other excipients. *Drug Cos. Ind.* 122, 38–52.
- Cartilier, L., Tawashi, R., 1993. Effect of particle morphology on the flow and packing properties of lactose. *S.T.P. Pharma. Sci.* 3 (3), 213–220.
- Cartilier, L., Tawashi, R., Moës, A.L., 1987. Caractérisation morphologique des grains d'amidon par série de Fourier: Application à l'étude de la désagrégation de comprimés à base d'amidon natif. *S.T.P. Pharma. Sci.* 3 (5), 388–394.
- Champetier, G., 1933. La structure de la cellulose dans ses rapports avec la constitution des sucres. Hermann et Cie, Paris.
- Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd ed., vol. 4. Wiley, New York, 1985, 386–388.
- Johnson, J.R., Wang, L., Gordon, M.S., Chowhan, Z.T., 1991. Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant in tablets by wet granulation, terms of dissolution. *J. Pharm. Sci.* 80 (5), 469–471.
- Lieberman H.A., Lachman L. and Schwartz J.B., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 2nd edn. Vols. 1, 2 & 3. New York: Marcel Dekker, 1989.
- Pourkavoos, N., Peck, G.E., 1993. The effect of swelling characteristics of superdisintegrants on the aqueous coating solution penetration into the tablet matrix during the film coating process. *Pharm. Res.* 10 (9), 13363–13371.
- Sheen, P., Kim, S., 1989. Comparative study of disintegrating agents in Tiaramide hydrochloride tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15 (3), 401–414.
- Streitweiser, A., Heathcok, C.H., 1985. *Introduction to Organic Chemistry*, 3rd ed. Macmillan, New York.
- Van kamp, H.V., Bolhuis, G.K., De boer, A.H., Lerk, C.F., Lie-a-huen, L., 1986. The role of water uptake on tablet disintegration. *Pharm. Acta Helv.* 61 (1), 22–29.
- Walton, A.G., Blackwell, J., 1973. *Biopolymers*. Academic Press, New York, pp. 466–474.
- Wan, L.S.C., Choong, Y.L., 1986. The effect of excipients on the penetration of liquids into tablets. *Pharm. Acta Helv.* 61 (6), 150–156.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

4.2. CROSS-LINKED CELLULOSE AS A TABLET EXCIPIENT.

L. Cartilier and C. Chebli

US Patent No. 5,989,589 (1999)



US005989589A

United States Patent [19] Cartilier et al.

[11] Patent Number: **5,989,589**
[45] Date of Patent: **Nov. 23, 1999**

[54] CROSS-LINKED CELLULOSE AS A TABLET EXCIPIENT

[76] Inventors: **Louis Cartilier**, 242 Hollis Road, Beaconsfield, Quebec, Canada, H9W 2M7; **Chafic Chebli**, 3070 Chemin Lake, Dollard-des-Ormeaux, Quebec, Canada, H9G 2V5

[21] Appl. No.: **08/956,117**

[22] Filed: **Oct. 24, 1997**

[51] Int. Cl.⁶ **A61K 9/22**

[52] U.S. Cl. **424/465; 424/464; 424/488; 424/489; 424/494; 514/960; 514/961**

[58] Field of Search **424/464, 465, 424/488, 489, 494; 514/960, 961**

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 3,453,368 7/1969 Magid .
- 3,622,677 11/1971 Short et al. .
- 3,725,556 4/1973 Hanssen et al. .
- 4,369,308 1/1983 Trubiano .
- 4,933,185 6/1990 Wheatley et al. .
- 5,456,921 10/1995 Mateescu et al. .
- 5,603,956 2/1997 Mateescu et al. .
- 5,616,343 4/1997 Cartilier et al. .
- 5,776,492 7/1998 Betzing et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

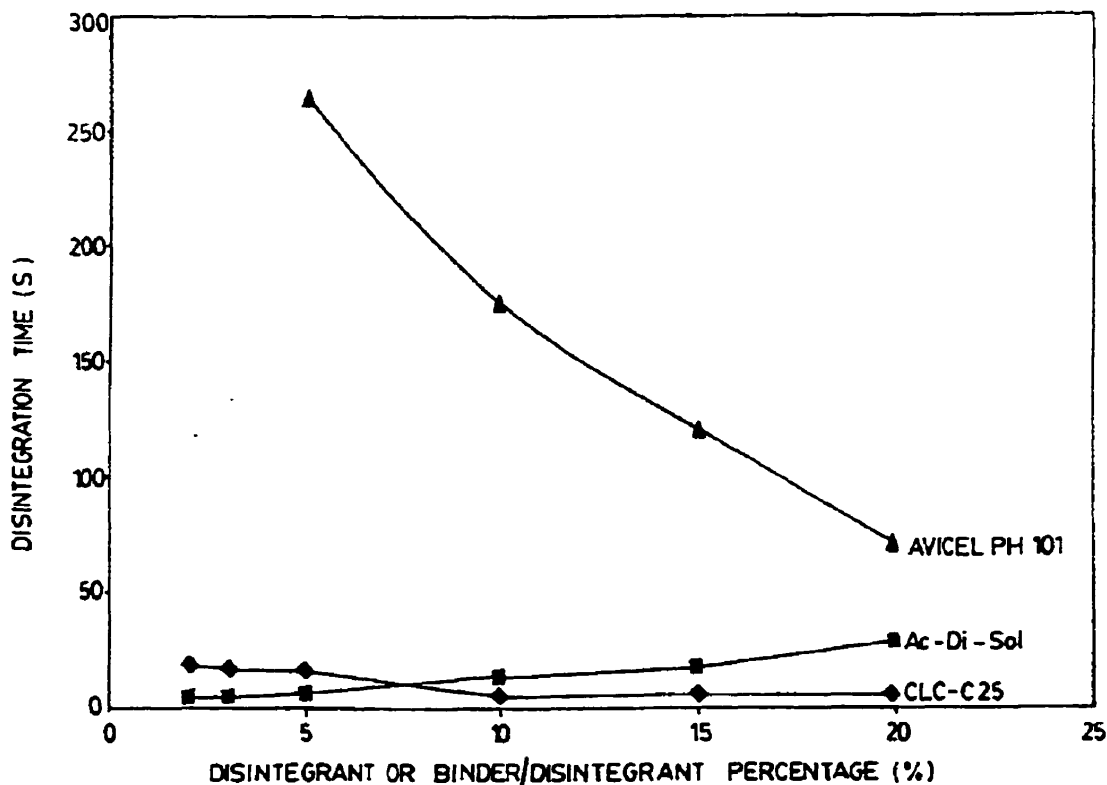
- 94/02121 2/1994 WIPO .
- 94/21236 9/1994 WIPO .
- 98/03064 1/1998 WIPO .

Primary Examiner—Thurman K. Page
Assistant Examiner—Brian K. Seidleck
Attorney, Agent, or Firm—ROBIC

[57] ABSTRACT

Cross-linked cellulose is an excellent binder disintegrant that can be used in the preparation of pharmaceutical tablets. The tablets that are so prepared are made of a compressed mixture of a powder of a pharmaceutically active ingredient with a powder of a pharmaceutical excipient including a pharmaceutically acceptable form of cross-linked cellulose in an amount up to 35% by weight with respect to the total weight of the tablet. The cross-linked cellulose is prepared by cross-linking microcrystalline or fibrous cellulose with a cross-linking agent such as epichlorohydrin in a relative amount of 2 to 50 g of cross-linking agent per 100 g of cellulose. Tests have proved that cross-linked cellulose is very easy to synthesise and has excellent binding/disintegrating properties that are function of the cross-linking degree. At low cross-linking degree, cross-linked cellulose is more a binder than a disintegrant whereas at high cross-linking degree, it is more a disintegrant than a binder.

14 Claims, 7 Drawing Sheets



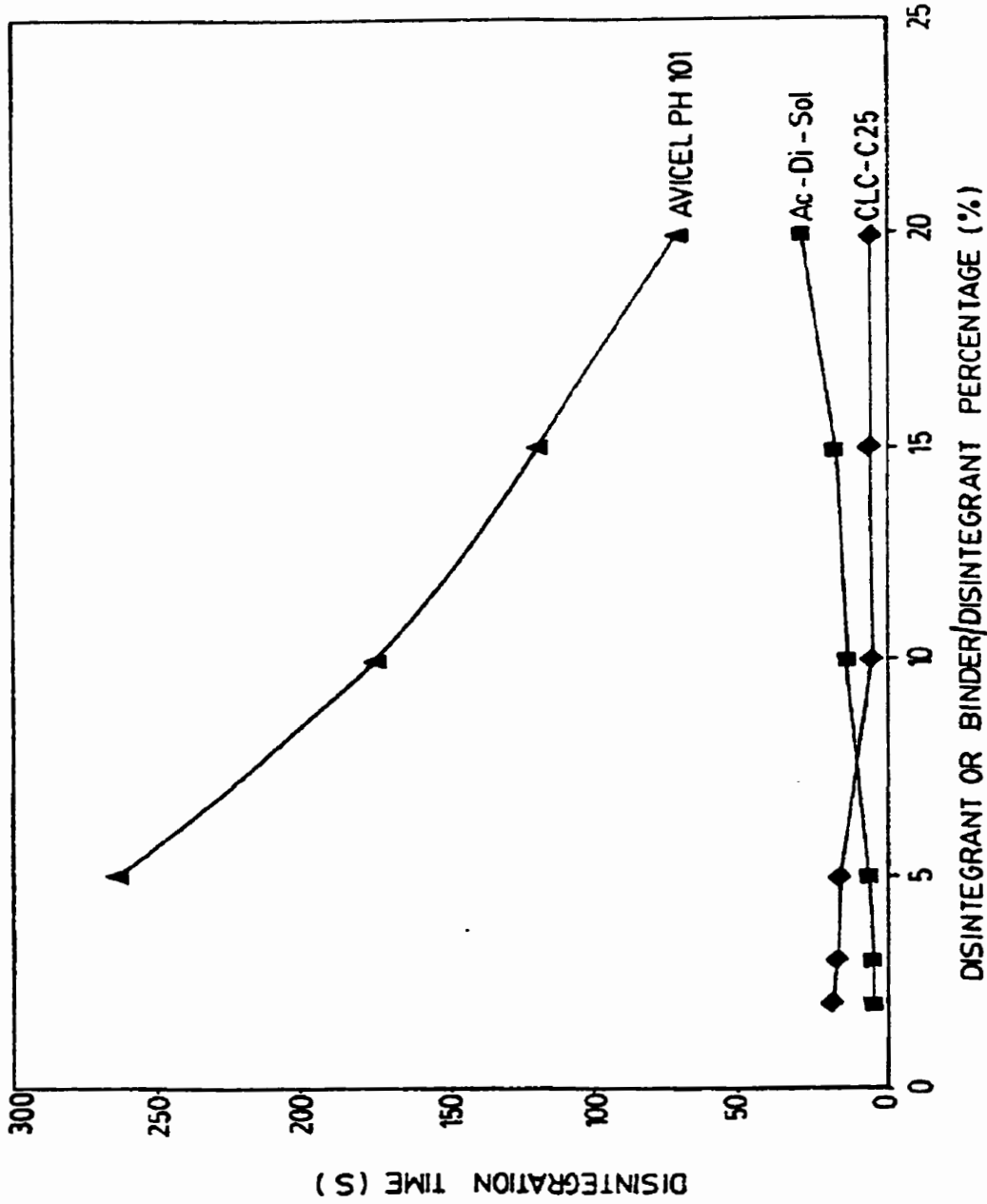


FIG. 1

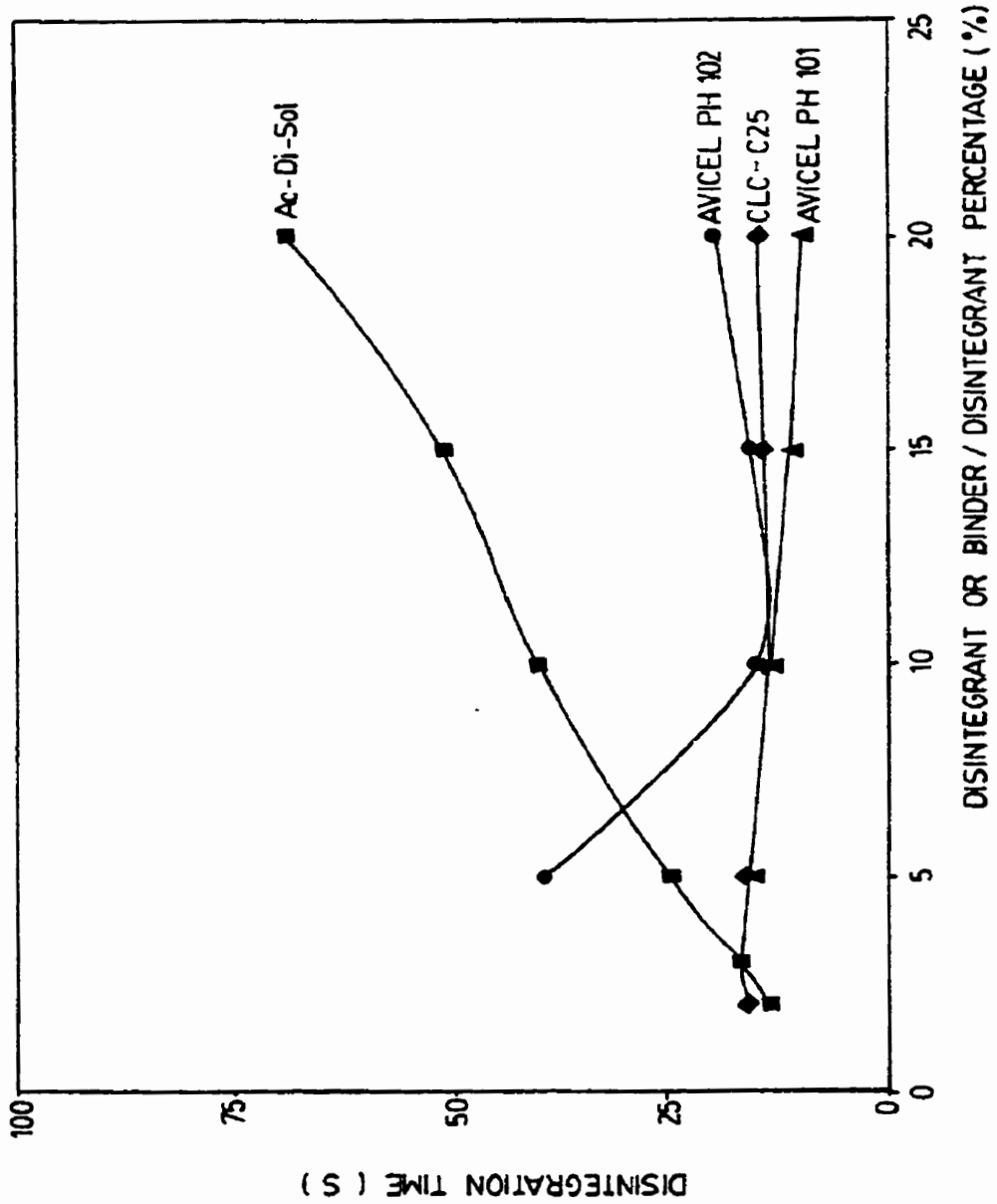


FIG. 2

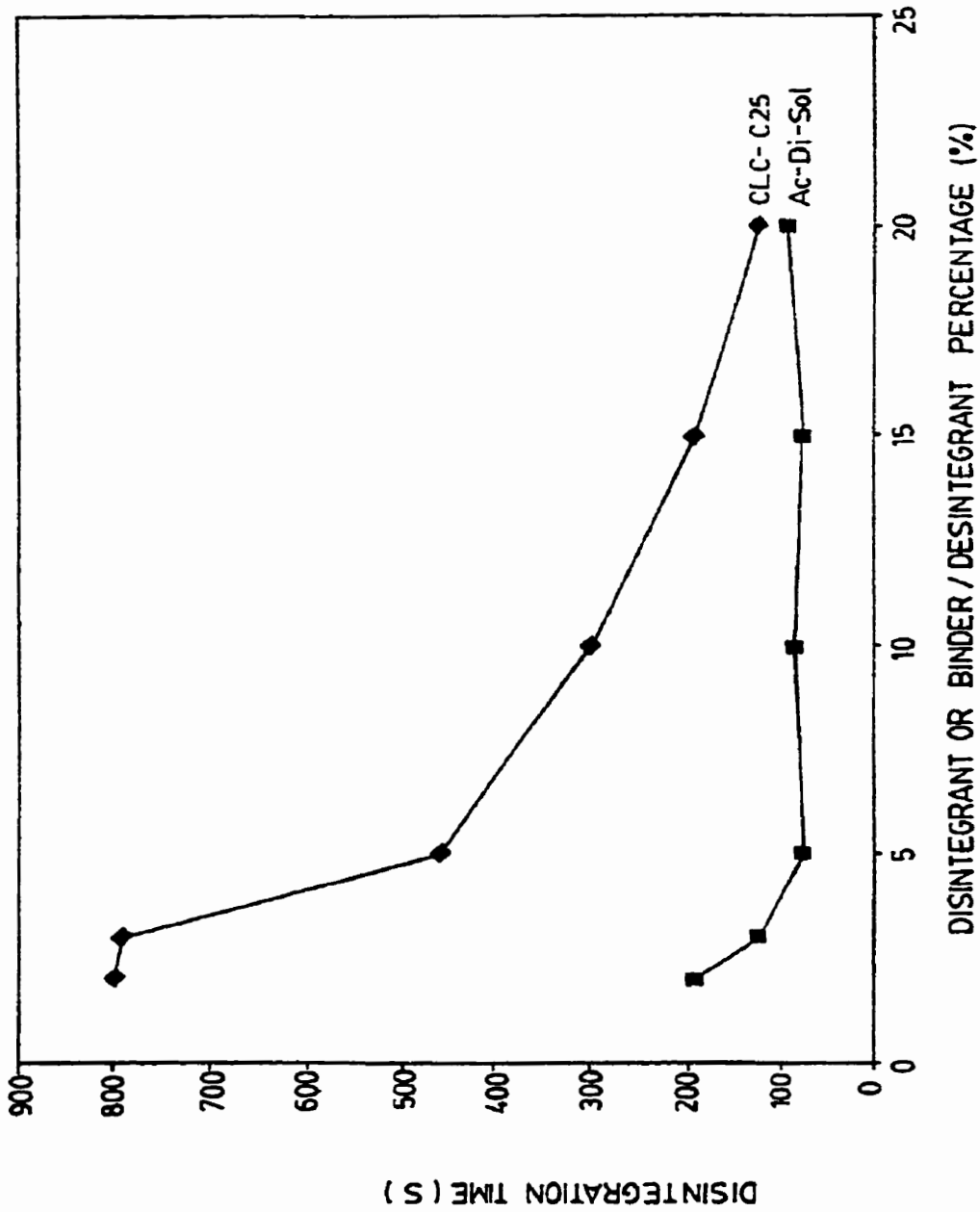


FIG. 3

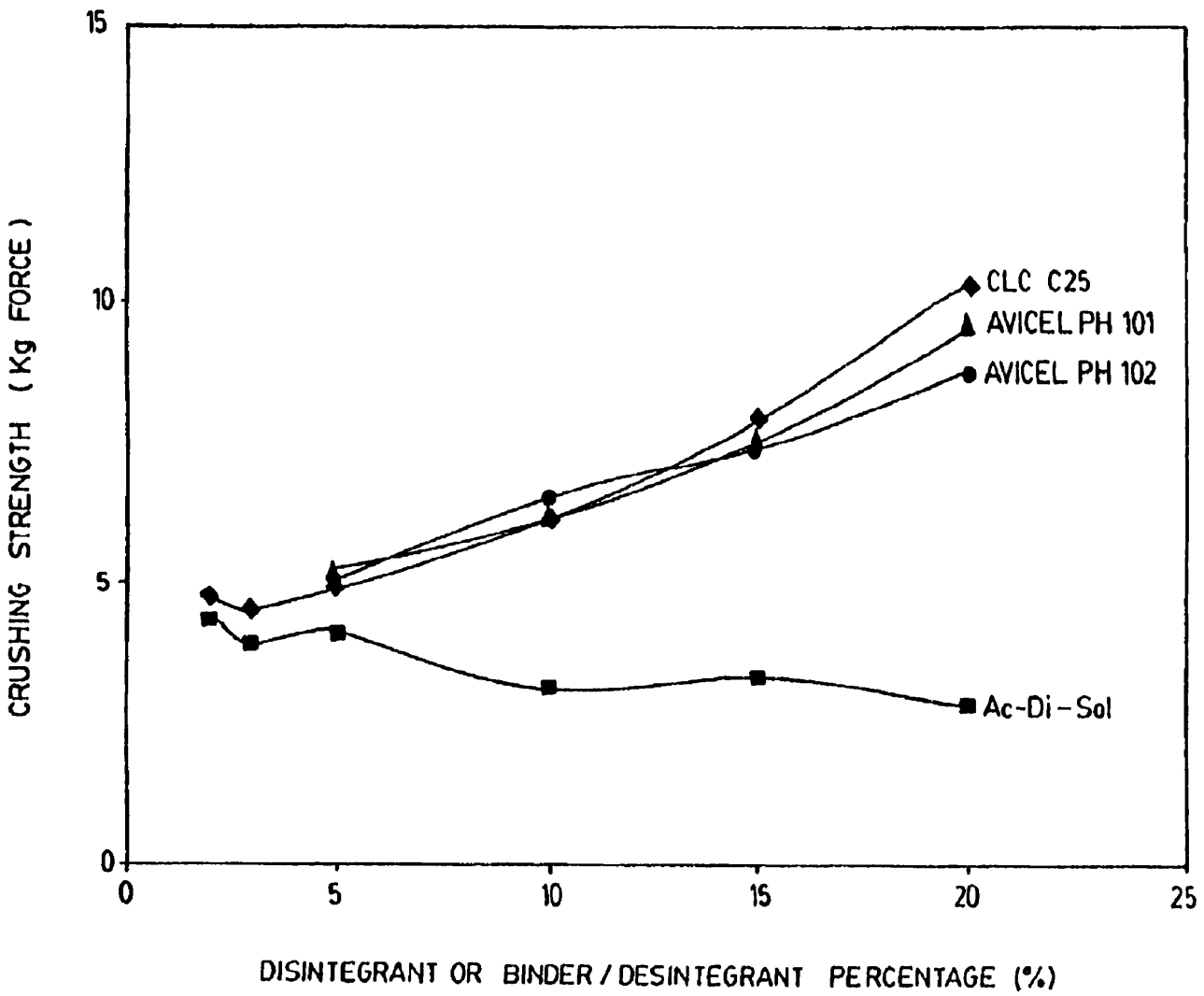


FIG. 4

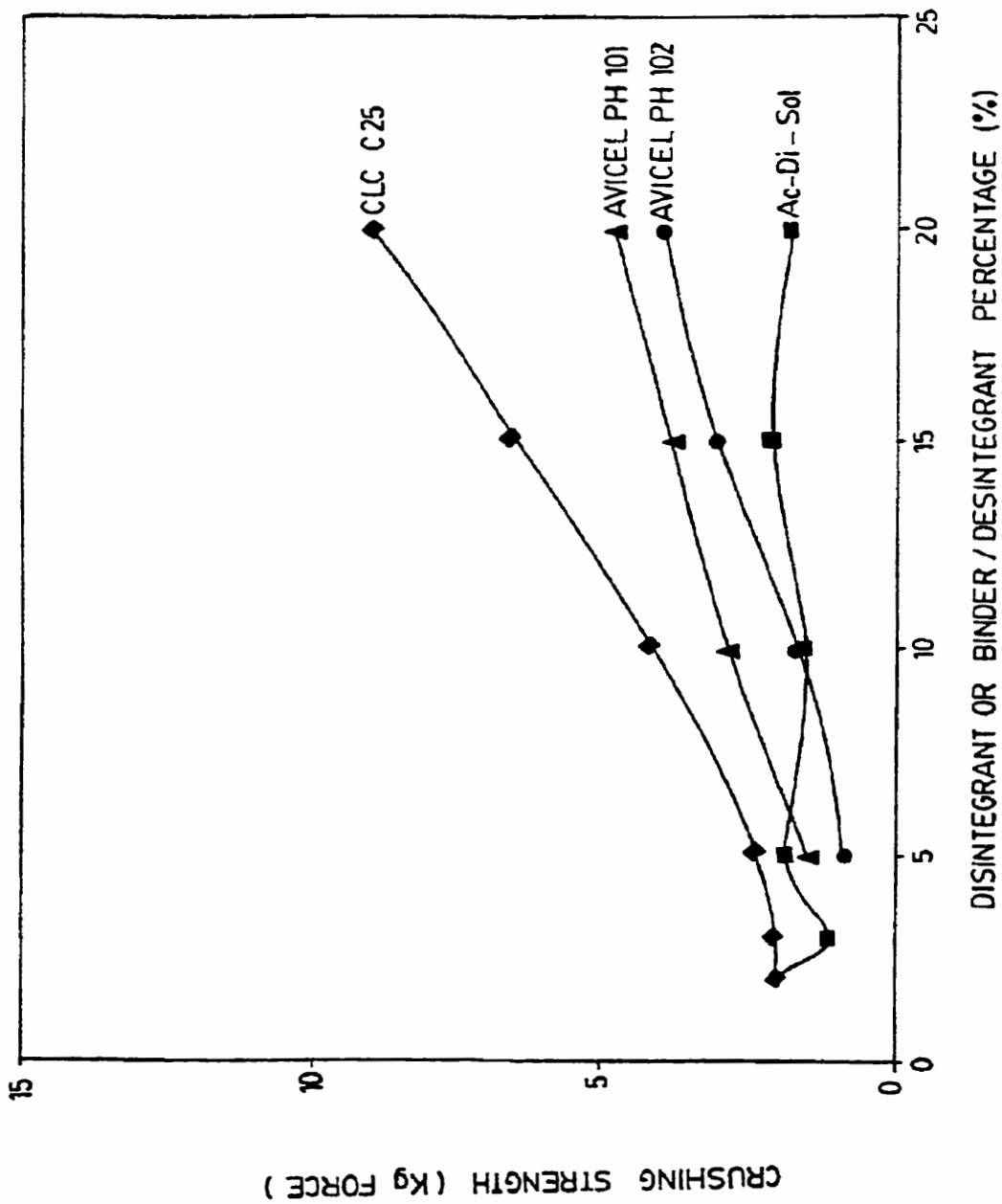


FIG. 5

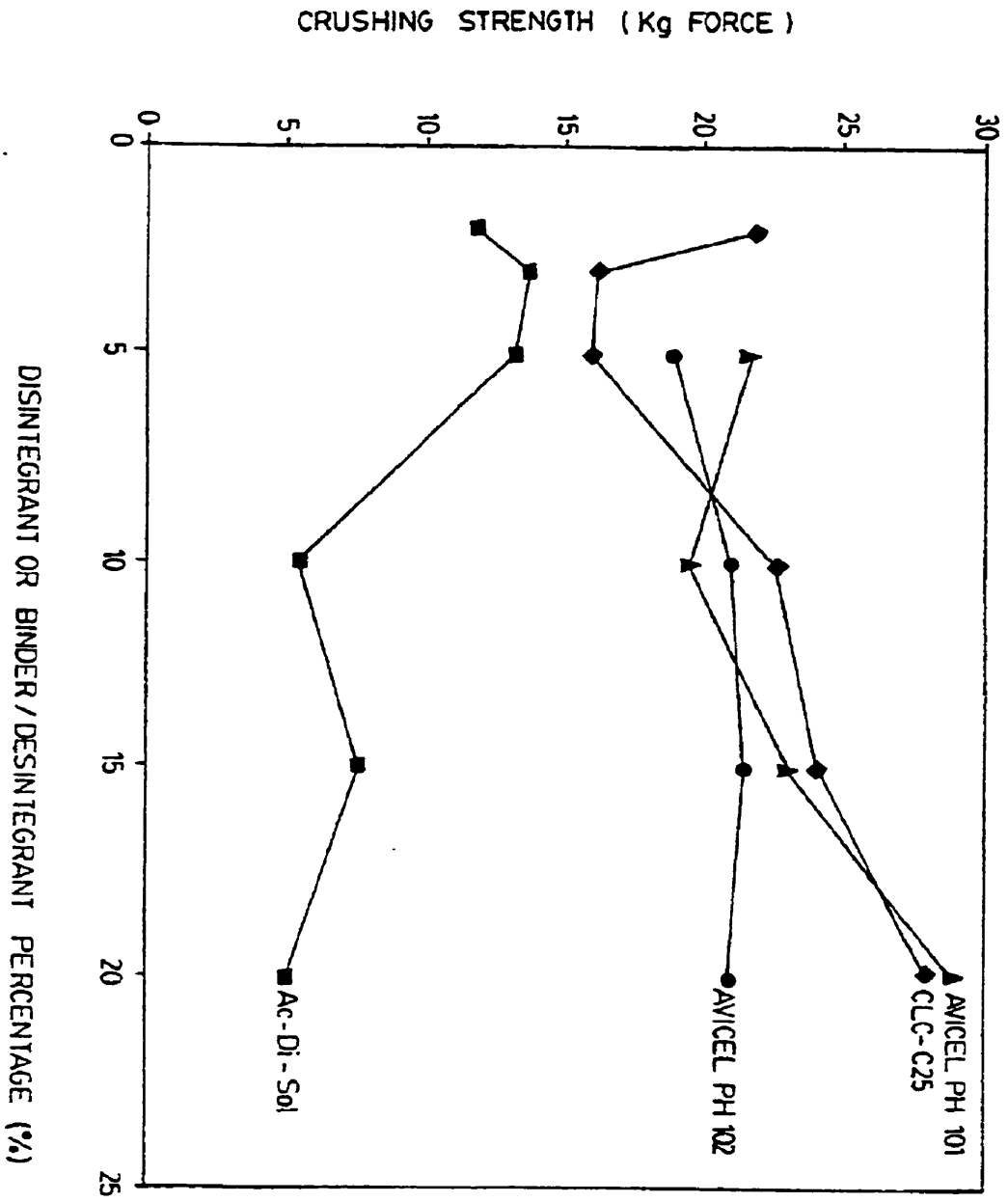


FIG. 6

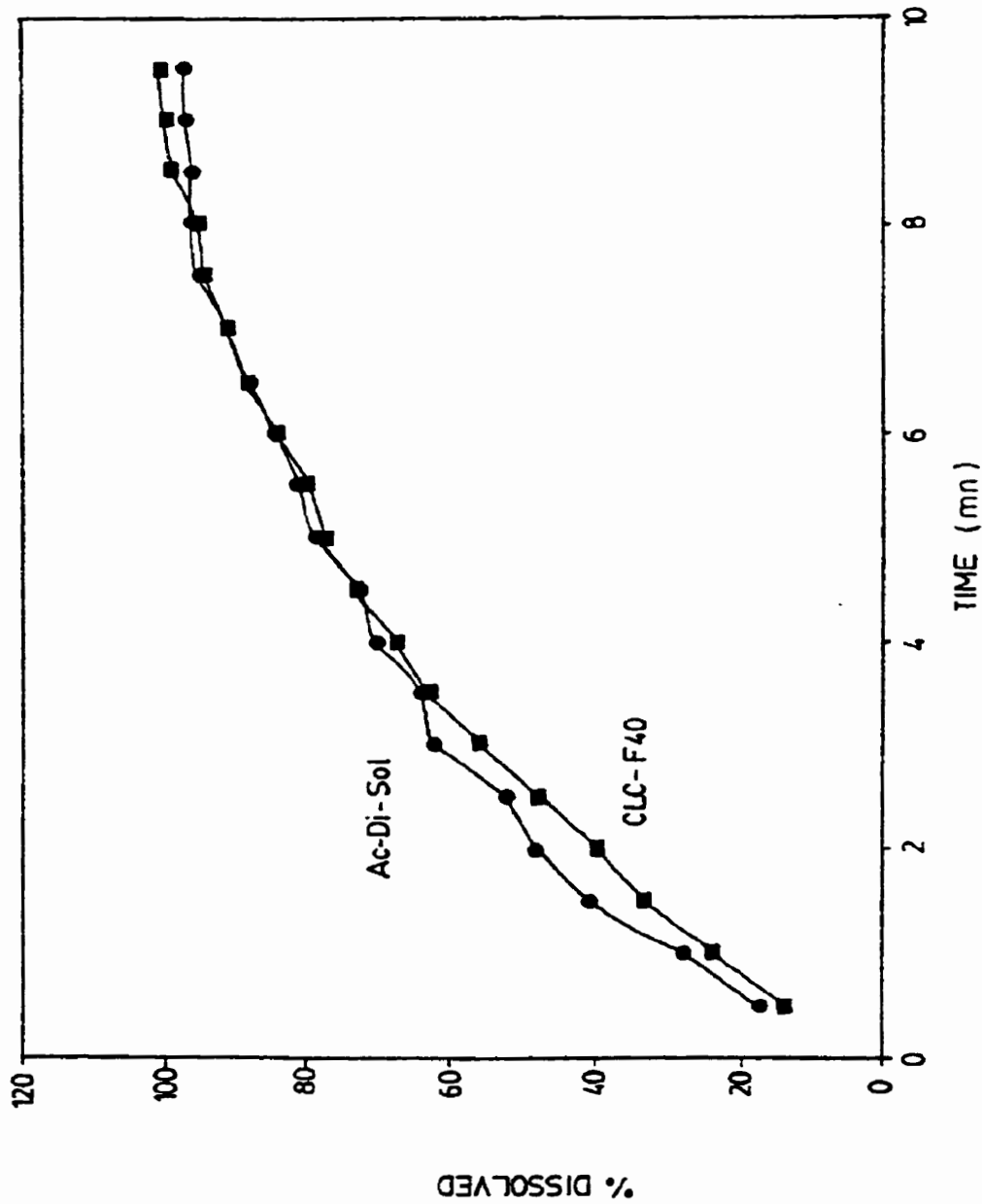


FIG. 7

5,989,589

1

CROSS-LINKED CELLULOSE AS A TABLET EXCIPIENT

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to the use of cross-linked cellulose as a binder and/or disintegrant in a pharmaceutical tablet prepared by direct compression.

BRIEF DESCRIPTION OF THE PRIOR ART

In the pharmaceutical industry, tablets appear to be the most advantageous form for the administration of a drug. Packaging and handling are normal operations onto which pharmaceutical products are submitted, which makes tablets the preferred choice. Additionally, tablets are frequently employed in non-pharmaceutical fields such as fish foods, plant growth regulators, pesticides, herbicides and the like.

The simplest and most economical procedure for the manufacturing of tablets is the direct compression of all the ingredients distributed homogeneously. The powder compression in a tablet puncher follows directly the dry blending of one or more active ingredients with at least one pharmaceutical excipient selected amongst diluents, fillers, binders, disintegrants, lubricants and the like.

Diluents or fillers are added to increase bulk to the formulation, and lubricants, to reduce friction during the tableting process.

Binders are used for tableting some pharmaceutical ingredients. They provide the cohesiveness necessary for bonding together the ingredient granules under compression. Binders (also called hereinafter "binding agents") also increase the strength of the compressed tablet and decrease its friability, leading to an improvement in the tablet appearance and mechanical characteristics. An appropriate binding agent shows flowing properties, can be blended easily and is inert and non-toxic. Conventional binders currently in use include: microcrystalline cellulose (Avicel PH101® and Avicel PH102®), polyvinylpyrrolidone (Kollidon™, Plasdone™), cornstarch, modified starches, gums, and the like. These binders are usually employed in direct compression at a concentration level of about 20% by weight.

In practice, the quantity of binder used in a formulation must be carefully regulated, since the tablet must disintegrate after administration to liberate the drug.

For this purpose, disintegrants are usually added to cause the compressed tablet to break immediately apart when placed in an aqueous medium. Typical disintegrants are gelatinised starches (Sta Rx™) or modified starches, e.g. sodium starch glycolate (Primojel™). Some of these disintegrants are called superdisintegrants because of their high efficiency, even at low concentration, and because of their high swelling capacity in the presence of water.

It is also known that some materials, such as microcrystalline cellulose (Avicel PH101® and Avicel PH102®) present binding and disintegrating characteristics and therefore are useful both as a binder and a disintegrant.

Despite the existence of many binders and disintegrants, pharmaceutical researchers continue their efforts to develop improved materials capable of being employed as a binder and/or disintegrant in the preparation of tablets obtained by direct compression. Particularly, there is still a need for a versatile binder/disintegrant, which should be efficient regardless of the solubility of the diluent or the active ingredient.

On the other hand, cross-linked cellulose is well known in the literature. It is very important in textiles. The chemical

2

nature of the cross-links may vary from ether to ester. Among the oldest cross-linking agents that have been used, one can mention formaldehyde, which imparts improved wet strength to cellulose [X. Eschaler, *J. Chem. Soc. Ind. London* 26, 821 (1907)], and N-hydroxymethyl compounds that improve the dimensional stability and increase resistance and durable press-properties of textiles. Other compounds that have been investigated as cellulose cross-linking agents and that function in this application by forming ether bonds include divinyl sulfone [see U.S. Pat. No. 2,524,399 to D. L. Schoene and V. S. Chambers], tris(azyridinyl) phosphine oxide [see W. A. Reeves et al, *Text. Res. J.* 27,260 (1957)] and epichlorohydrin, i.e. via an epoxide intermediate [J. B. McKelvey et al., *J. Appl. Polym. Sci.* 7, 1371 (1963)].

As aforesaid, cross-linked cellulose has been used so far in the textile industry only. As already mentioned hereinabove, some other cellulose derivatives and other cross-linked polymers have already been proposed as binders and/or disintegrants in the pharmaceutical industry. However, to the Applicant's knowledge, no one has suggested so far to use cross-linked cellulose in this industry.

By way of example, U.S. Pat. Nos. 2,978,446; 3,141,875 and 3,023,104 to Battista disclose a microcrystalline form of cellulose where crystalline cellulosic aggregates are prepared in an acid medium. This product is well known as a binder/disintegrant in the pharmaceutical industry and different embodiments of it are presently sold under the trademark of Avicel PII101® and Avicel PII102®. It is worth mentioning however that no chemical cross-linking is involved in the preparation of these products.

U.S. Pat. No. 5,272,191 to Herber et al discloses a water insoluble cellulose material what is sold under the trademark Ac-Di-Sol™ (which is the acronym of Accelerated Dissolution), to promote fast disintegration of pharmaceutical dosage forms. This product is obtained by internally cross-linking sodium carboxymethylcellulose. The cross-linking is achieved thermally without the use of any chemical additive (viz. cross-linking agent) to create a bridge between the macromolecular chains of cellulose. Ac-Di-Sol™ is known to quickly absorb high amounts of water by swelling, thereby leading to the disintegration of the tablet. Thus, the structure and process of preparation of this product are very different from those of cross-linked cellulose.

International laid-open patent application WO 94/21236 to Cartilier et al discloses powders of cross-linked amylose having a specific cross-linking degree for use as a binder/disintegrant. The tablets are prepared by direct compression. Cross-linked amylose tablets with a low cross-linking degree swell in aqueous media, allowing a hydrophilic matrix type controlled release of the drug throughout a gel layer [see also U.S. Pat. No. 5,456,921 and international laid-open patent application No. WO 94/02121 to Mateescu et al.]. Powders of cross-linked amylose with a high cross-linking degree allow tablets to disintegrate quickly by their high capacity of water absorption and their swelling power. Once again, it can be emphasized that amylose and cellulose have different chemical structures leading to different macromolecular aspects and thus to very different physico-chemical properties.

SUMMARY OF THE INVENTION

Surprisingly, it has now been discovered that cross-linked cellulose is an excellent binder/disintegrant and can therefore be used for the preparation of tablets. More specifically, it has been discovered that the behaviour and mechanism of

5,989,589

3

action of cross-linked cellulose as a disintegrant are substantially different from those of "similar" products, like the one sold under the trademark Ac-Di-Sol™, inasmuch as cross-linked cellulose does not swell in the presence of water whatever is its degree of cross-linking thereby leading to a different efficiency, as it will be demonstrated hereinafter.

Thus, the present invention is directed to the use of cross-linked cellulose as a binder/disintegrant in the formulation of a pharmaceutical tablet prepared by direct compression.

The pharmaceutical tablet that is so prepared consists of a compressed dry mixture of a powder of at least one pharmaceutically active ingredient with a powder of at least one pharmaceutical excipient including a binder/disintegrant present in an amount equal to or lower than 35% by weight with respect to the total weight of the tablet.

In accordance with the invention, the binder/disintegrant used in this tablet is a pharmaceutically acceptable non-swelling cross-linked cellulose having a cross-linking degree ranging from 2 to 50. This cross-linked cellulose is prepared by cross-linking cellulose selected from the group consisting of fibrous cellulose and microcrystalline cellulose, with a cross-linking agent in a relative amount of 2 to 50 g of cross-linking agent per 100 g of cellulose.

The above mentioned relative amount is based on the use of epichlorhydrin as cross-linking agent. However, it can also be adapted to any other cross-linking agent, like those named hereinafter.

Tests carried out on tablets having the above formulation have proved that cross-linked cellulose (CLC) polymers are interesting excipients for the preparation of tablets. CLC polymers can be differentiated from the other excipients by the fact that they are very easy to synthesise and their binding/disintegrating properties are function of the cross-linking degree. Thus, CLC polymers may respond to any formulator needs, when knowing that at low cross-linking degrees, CLC polymer is more a binder than a disintegrant, whereas at high cross-linking degree, it is more a disintegrant than a binder.

The invention and its advantages will be better understood upon reading of the following non-restrictive detailed description and examples made with reference to the accompanying drawings.

In these following description and examples, the various cross-linked cellulose polymers according to the invention that were prepared and tested, have been identified by the symbol:

CLC-tn

wherein

CLC stands for "cross-linked cellulose";

t is C or F, C being the abbreviation of the word "microcrystalline" and F of the word "fibrous", both of the abbreviations being indicative of the type of cellulose that is used; and

n is the degree of cross-linking expressed as the ratio of g. of cross-linking agent (essentially epichlorhydrin) to 100 g of cellulose.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a curve illustrating disintegration tests for CLC-C25 tablets containing Encompress® as a filler;

FIG. 2 is a curve illustrating disintegration tests for CLC-C25 tablets containing Lactose 100 mesh® as a filler;

4

FIG. 3 is a curve illustrating disintegration tests for CLC-C25 tablets containing Spray-dried lactose® as a filler;

FIG. 4 is a curve illustrating hardness tests for CLC-C25 tablets containing Encompress® as a filler;

FIG. 5 is a curve illustrating hardness tests for CLC-C25 tablets containing lactose 100 mesh® as a filler;

FIG. 6 is a curve illustrating hardness tests for CLC-C25 tablets containing Spray-dried lactose® as a filler; and

FIG. 7 is a curve illustrating dissolution tests for Acetaminophen tablets containing 10% of CLC-F40.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As aforesaid, the present invention lies in the use of cross-linked cellulose as a binder/disintegrant in a pharmaceutical tablet consisting of a compressed drug mixture of a powder of at least one pharmaceutically active ingredient with a powder of at least one pharmaceutical excipient including, of course, the above mentioned binder/disintegrant.

The cross-linked cellulose that is used must be a pharmaceutically acceptable cross-linked cellulose. It has a cross-linking degree ranging from 2 to 50, preferably from 3 to 40, and it is prepared by cross-linking cellulose with a cross-linking agent in a relative amount of 2 to 50 g of cross-linking agent per 100 g of cellulose.

The cross-linked amylose acting as a binder/disintegrant is present in the tablet in amount equal to or lower than 35% by weight with respect to the total weight of the tablet. Preferably, such amount ranges from 2 to 20% and, more preferably, from 10 to 20% by weight.

The cellulose used to prepare the cross-linked cellulose can be fibrous cellulose or microcrystalline cellulose.

The cross-linking agent used to cross-link the cellulose can be epichlorhydrin, sodium trimetaphosphate (STMP), adipic-acetic anhydride, phosphorus oxychloride, formaldehyde or a diepoxide, such as vinylcyclohexene dioxide or butadiene dioxide. Preferably, use is made of epichlorhydrin or STMP.

The tablets can be prepared by dry mixing the active ingredient with the excipient and then compressing the so obtained mixture in a conventional tablet puncher. In addition to the cross-linked cellulose, the excipient may also include one or more other additives selected amongst all the conventional tablet additives used in the pharmaceutical industry. Such additives include fillers, diluents, lubricants and the like.

To better illustrate the present invention, tablets containing cross-linked cellulose (CLC), magnesium stearate as a lubricant and Encompress®, Spray-dried lactose® or Lactose 100 mesh® as a diluent were prepared. The granule swelling power, the rate and the amount of water uptake of the tablets were determined. The influence of different diluents was evaluated by measuring the disintegration time and the crushing strength of the tablets. The effect of CLC concentration on the physical properties such as crushing strength and disintegration time of direct compressed tablets was also studied.

The results that were obtained, show that cross-linked cellulose has excellent binding and/or disintegrating properties. The binding and disintegrating properties of the CLC polymers that were prepared and tested are function of the cross-linking degree (n). At low cross-linking degrees (n ≤ 20), the CLC polymers are more binders than disintegrants. However, at high cross-linking degrees (n ≥ 30), the

5,989,589

5

CLC polymers are more disintegrants than binders. Consequently, CLC polymers having a "medium" cross-linking degree ($20 < n < 30$), like for example, CLC-C25, are very efficient as binding/disintegrating agents regardless of the diluent (or active ingredient) solubility.

As a matter of fact, the disintegrant properties of the CLC polymers are comparable or even superior in some instances to those of cross-linked carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol™), a superdisintegrant known for its high efficiency.

As for the binding properties of the CLC polymers, they are clearly superior both those of Avicel PH101® and Avicel PH102®, two binding/disintegrating agents widely used in

6

Preparation of tablets

Different lots of tablets were prepared with different diluents, as described in the following Table 1, using a hydraulic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The tablets that were so prepared, weighted 500 mg each and included in their composition a diluent (Encompress®, Lactose 100 mesh® or Spray-dried lactose®), various concentrations of binder/disintegrant (CLC, Avicel PH101® or Avicel PH102®), a superdisintegrating agent (Ac-Di-Sol™) and 0.5% of magnesium stearate as a lubricant.

TABLE 1

Tablet composition			
Filler	Disintegrant (%)	Binder/Disintegrant (%)	Lubricant (%)
Encompress® (add to 100%)	Ac-Di-Sol® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	—	Mg stearate (0.5)
	—	CLC-C25 (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	Avicel PH101® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	Avicel PH102® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	—	Mg stearate (0.5)
	—	—	Mg stearate (0.5)
Lactose 100 mesh® (add to 100%)	Ac-Di-Sol® (2, 3, 5, 10, 15, & 20)	—	Mg stearate (0.5)
	—	CLC-C25 (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	Avicel PH101® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	Avicel PH102® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	—	Mg stearate (0.5)
	—	—	Mg stearate (0.5)
Spray-dried lactose® (add to 100%)	Ac-Di-Sol® (2, 3, 5, 10, 15, & 20)	—	Mg stearate (0.5)
	—	CLC-C25 (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	Avicel PH101® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	Avicel PH102® (2, 3, 5, 10, 15 & 20)	Mg stearate (0.5)
	—	—	Mg stearate (0.5)
	—	—	Mg stearate (0.5)

tablet manufacture. It should be noted that the unexpected and highly effective binding properties of cross-linked cellulose, regardless of the diluent solubility, have not been observed with cross-linked carboxymethylcellulose.

Cross-linked cellulose

Cellulose is a polymer of D-glucose in which the individual units are linked by β -glucosidic bonds form the anomeric carbon of one unit to the CA4 hydroxyl of the next unit. It is a linear polysaccharide, the isolated form containing an average of 3000 units per chain, corresponding to an average molecular weight of about 500,000. It is a natural polysaccharide, where hydroxyl groups of each glucose have different reactivities. The C-6 OH group (OH^1) is the most reactive (primary carbon), the C-2 OH group is less reactive (OH^2) and the C-3 OH group (OH^3) is the weakest for the "bent" conformation with reasonable distance which allows the formation of a hydrogen bond between C-3 OH and the neighbouring oxygen molecule.

To prepare the cross-linked cellulose used in the tests, cellulose was swollen in an alkaline medium such as sodium hydroxide on ice. After complete homogenization, an appropriate amount of cross-linking agent was added and homogenization continued for 15 minutes. The milky solution was then heated gradually to 60–65° C. The obtained gel was then neutralised with distilled water and washed acetone/water and finally dried with acetone. The resulting solid gel was exposed overnight to air.

Disintegration of tablets

Disintegrating time was measured in distilled water at $37 \pm 1^\circ \text{C}$, pH 6.5, according to the method described by the U.S. Pharmacopoeia USP XXIII -<2040>Disintegration and Dissolution of Nutritional Supplements, using a tablet disintegration tester apparatus (Vanderkamp Tablet Disintegration Tester, Van-Kel Industries Inc., New Jersey, USA). The tablets were considered completely disintegrated when all particles passed through the wire mesh. Tablets with a surface erosion disintegration pattern retained their shape and only reduced their size with time. At least three measurements were taken for each tablet formulation. Mean values and standard deviations were calculated.

Tablets hardness

Crushing strength of the tablets was estimated on the Amtrex Schleuniger-4M tablet hardness tester (Vector Corporation, Iowa, USA). At least three tablets from each formulation were used in each determination and the mean values expressed in kg force.

Water penetration into tablets

The method adopted to measure the rate of water penetration into tablets was similar to that described by several investigators [Pourkavoos N. et al., *Pharm. Res.* 10(9), 13363–1371 (1993); Sheen P. et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15(3), 401–414 (1989) and Van Kamp H. V. et al., *Pharm. Acta Helv.* 61(1), 22–29 (1986)]. The apparatus consisted of a fritted glass disk filter (Pyrex, USA No. 36060, 15 ml, ASTM 40–60) connected to a 2-mL pipette (0.01 mL

5,989,589

7

divisions) via tygon tubing. The filter and the pipette were in a vertical position. The assembly was filled with distilled

8

Avicel PH101® and Ac-Di-Sol™ as binding/disintegrants, are shown in FIGS. 1-3 and the following Table 2.

TABLE 2

Filler (%)	Disintegrant (%)	Disintegration time (s)			
		CLC-C25	Ac-Di-Sol™	Avicel PH101®	Avicel PH102®
Emcompress® add to 100	2	18.7 ± 0.7 Agg ¹	5.0 ± 0.1	—	—
	3	16.7 ± 0.7 Agg	4.7 ± 0.3	—	—
	5	15.0 ± 0.6	7.4 ± 0.2	266 ± 8 Agg.	>1200
	10	5.4 ± 0.2	13.0 ± 0.9	177 ± 3 Agg.	>1200
	15	5.5 ± 0.2	17.3 ± 1.2	121 ± 1 Agg.	>1200
Lactose 100 mesh® add to 100	2	5.2 ± 0.3	29.3 ± 0.3	72 ± 6 Agg.	>1200
	3	15.9 ± 0.2	13.8 ± 0.2	—	—
	5	16.9 ± 0.5	17.2 ± 0.8	—	—
	10	16.1 ± 0.1	24.8 ± 0.9	16.0 ± 0.5	3.97 ± 0.3
	15	13.9 ± 0.4	40.5 ± 1.6	13.7 ± 1.2	15.3 ± 0.7
Spray dried lactose® add to 100	20	14.9 ± 0.2	69.0 ± 2.4	11.3 ± 0.3	16.0 ± 0.5
	2	800 ± 29	192 ± 6	10.0 ± 0.5	20.0 ± 0.9
	3	790 ± 22	125 ± 12	—	—
	5	460 ± 16	75 ± 8	>1080	>1200
	10	299 ± 14	83 ± 6	>1080	>1200
15	192 ± 5	74 ± 4	>1080	>1200	
20	122 ± 9	92 ± 3	>1080	>1200	

¹ Agg. means aggregates.

water and adjusted to zero reading on the pipette. The tablet was placed in direct contact with the moist fritted glass disk, so water could draw into the tablet though it. Water uptake was recorded as the change in water level in the pipette versus time at room temperature. Three measurements were taken for each excipient. Tablets weighting 500 mg each, compressed on a hydraulic press at 2 tons/cm² compression force, were studied. They contained 100% of the excipient studied.

EXAMPLE 1

Cross-linking of microcrystalline cellulose: CLC-C25 synthesis

20 ml of NaOH 1N was added to 15 g of microcrystalline cellulose (Avicel PH101®, FMC Corp., Avicel sales Philadelphia, U.S.A.). The system was homogenised for 10 minutes on ice (T° < 5° C.). For the synthesis of CLC-C25, 3.2 ml (d=1.18 g/ml) of epichlorohydrin (Sigma Chemical Company, St. Louis, U.S.A.) was added gradually and homogenisation continued for another 15 minutes. The milky solution obtained was then heated gradually to 60-65° C. Once system temperature reached 50° C., the milky solution changed to a yellowish colour. The system was heated for one hour and a half at 60-65° C. The CLC gel was then neutralised with distilled water and washed twice through a Büchner funnel with a solution of 85/15 acetone/water and finally twice more with 100% acetone. The resulting solid gel was exposed overnight to air.

By proceeding in the same manner, different cross-linking degrees can be obtained by simply varying the epichlorohydrin/cellulose ratio. As aforesaid, this ratio is expressed in terms of g of epichlorohydrin/100 g of cellulose and is defined as the cross-linking degree (CLD).

EXAMPLE 2

CLC-C25 disintegrating properties

The results of the comparative disintegration studies made on tablets containing CLC-C25 as prepared in example 1,

³⁰ Tablets containing Emcompress® as an insoluble filler (see FIG. 1 and Table 2) clearly proved the high efficiency of CLC-C25 as a disintegrant when used in an amount of 10 to 20% by weight in the tablets, as compared to Avicel PH101®. On the other hand, tablets containing CLC-C25 were disintegrated 3-5 times faster than those containing Ac-Di-Sol™. FIG. 1 also shows that an increase in the excipients concentration increased the disintegration time except for CLC-C25, with which, when present in an amount of 10 to 20% by weight, the tablets were disintegrated at a speed of 3-5 times faster than with Ac-Di-Sol™.

³⁵ Tablets containing Lactose 100 mesh® as a soluble filler also proved the high ability of CLC-C25 as a disintegrant used in an amount of 10-20% by weight, as compared to the superdisintegrant Ac-Di-Sol™ and to the binding/disintegrating agents Avicel PH101® and Avicel PH102® (FIG. 2). Lactose 100 mesh® tablets showed the same effect of the excipient concentration on the disintegration time as in Emcompress® tablets. On the other hand, Lactose 100 mesh® tablets took longer to disintegrate than Emcompress® tablets.

⁴⁰ Tablets containing spray-dried lactose® as highly soluble filler showed a significant increase in disintegration time as compared to the results obtained for Emcompress® and Lactose 100 mesh® (FIG. 3). Although it took twice the time for CLC-C25 to disintegrate spray-dried lactose® tablets as compared to the superdisintegrant Ac-Di-Sol™, CLC-C25 can still be considered an excellent disintegrant, when used in an amount of 10-20% by weight (Table 2).

⁴⁵ One can deduce the effect of the filler solubility on the disintegration time of the tablet: the more soluble is the filler, the longer is the disintegration time of the tablet.

⁵⁰ In conclusion, according to these data, CLC-C25 is obviously an interesting disintegrant. Its disintegrating properties are comparable to those of a superdisintegrant no matter the solubility of the filler used in the formulation, contrary to the case of the superdisintegrant Ac-Di-Sol™ and the binder/disintegrant Avicel PH101® and Avicel PH102®.

5,989,589

9

EXAMPLE 3

CLC-C25 binding properties

The results shown in FIGS. 4 to 6 and the following Table 3 prove that CLC-C25 can be used as an excellent tablet binder.

TABLE 3

Filler	Disintegrant (%)	Crushing strength (kg force)			
		CLC-C25	Ac-Di-Sol™	Avicel PH101®	Avicel PH102®
Emcompress® add to 100	2	4.7 ± 0.1	4.3 ± 0.1	—	—
	3	4.5 ± 0.1	3.9 ± 0.1	—	—
	5	4.9 ± 0.1	4.1 ± 0.1	5.3 ± 0.1	5.1 ± 0.1
	10	6.2 ± 0.3	3.1 ± 0.1	6.3 ± 0.1	6.6 ± 0.4
	15	8.0 ± 0.4	3.3 ± 0.1	7.5 ± 0.3	7.5 ± 0.1
Lactose 100 mesh® add to 100	2	10.3 ± 0.1	2.8 ± 0.1	9.5 ± 0.1	8.5 ± 0.1
	3	2.0 ± 0.1	2.1 ± 0.4	—	—
	5	2.1 ± 0.1	1.2 ± 0.2	—	—
	10	2.4 ± 0.6	1.9 ± 0.1	1.6 ± 0.3	0.9 ± 0.1
	15	4.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	2.9 ± 0.3	1.7 ± 0.3
Spray-dried lactose® add to 100	20	6.6 ± 0.5	2.2 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.1 ± 0.1
	3	9.1 ± 0.3	1.9 ± 0.2	4.8 ± 0.1	4.0 ± 0.1
	5	21.9 ± 0.9	11.8 ± 0.2	—	—
	10	16.3 ± 0.6	13.7 ± 0.6	21.7 ± 0.8	19.0 ± 0.3
	15	16.1 ± 2.1	15.2 ± 0.2	19.6 ± 0.8	21.0 ± 0.6
20	22.6 ± 0.2	5.6 ± 0.1	25.1 ± 0.4	21.5 ± 0.6	
20	24.1 ± 0.6	7.7 ± 0.9	29.1 ± 0.4	21.0 ± 0.3	
20	28.2 ± 0.7	5.2 ± 0.4	—	—	

As can be seen, the hardness of the tablets containing Emcompress® as an insoluble filler increased when the excipient concentration increased (10–20%). CLC-C25-containing tablets were the hardest when CLC-C25 was used in an amount of 10–20% by weight in the tablets, as compared to Avicel PH101® and Avicel PH102® while the hardness of the tablets with Ac-Di-Sol™ decreased when the concentration of this product increased (FIG. 6).

Tablets containing Lactose 100 mesh® as soluble filler also showed the efficiency of CLC-C25 as a binder (FIG. 2). The CLC-C25-containing tablets were the hardest.

Tablets containing spray-dried lactose® as a highly soluble filler were also the hardest. As seen in FIG. 3, the CLC-C25-containing tablets were as hard as the Avicel PH101®-containing tablets. The hardness of the Avicel PH102®-containing tablets was somehow stable. The Ac-Di-Sol™-containing tablets presented a slight decrease in the crushing strength as its concentration increased.

According to the results of this hardness study, CLC-C25 powder seems to be a more effective binding material than Ac-Di-Sol™, thereby proving that CLC-C25 is an effective disintegrant with high binding properties. On the other hand, CLC-C25 binding properties are comparable or even superior in some instances to those of commercial microcrystalline cellulose materials, like Avicel PH101® and Avicel PH102®, thereby illustrating the ability of CLC-C25 as a binder with disintegrating properties of a superdisintegrant.

EXAMPLE 4

Water uptake

The results of the tests reported in the following Table 4, obtained show that Avicel PH101®, Avicel PH102® and CLC-C25 promoted no swelling since their swelling capacity ratio was approximately equal to 1. This proves that CLC-C25 does not disintegrate the tablets by a swelling mechanism but rather by adsorption of water molecules,

10

filling the void space and exerting an opposite force to those keeping the macromolecular chains together.

TABLE 4

Swelling of excipients	
Excipient	Swelling capacity $V(H_2O)/V(\text{paraffin})$
Avicel PH101®	0.95
Avicel PH102®	0.95
CLC-C25	0.92
Ac-Di-Sol®	reference ¹

¹as mentioned in the following publication [Gissinger D. et al., A comparative study of cross-linked carboxymethylcellulose as tablet disintegrant. Pharm. Ind. 42(2), 189–192 (1980)], Ac-Di-Sol™ tends to swell to 200 times of its volume.

EXAMPLE 5

Cross-linking of fibrous cellulose: CLC-F40 synthesis

Different cross-linked celluloses were prepared using fibrous cellulose (Sigmacell® type 101, Sigma Chemical Company, St Louis, USA) as a starting material. The cross-linking was carried out in the same manner as in Example 1.

Tablets weighing 500 mg and containing 3% of CLC-F40, 15% of Acetaminophen as a model drug, 0.5% of magnesium stearate as a lubricant and Spray-dried lactose® as a diluent, were compressed at 2 tons/cm² on a hydraulic press (C-30 Reseach & Industrial Instruments Company, London, U.K.).

The dissolution of acetaminophen tablets containing CLC-F40 was studied in a number two U.S.P. XX dissolution apparatus, in an acidic medium (HCl solution, pH 1.00). Tablets were placed individually in 900 ml beakers at 37° C. in a dissolution system (Distek Dissolution System 2100A, Distek Inc., North Brunswick, N.J. U.S.A.), equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically at 242 nm on a HP spectrophotometer (Hewlett Packard 8452A, Diode Array Spectrophotometer, California, U.S.A.). 1 mL sample per unit of time was drawn up manually. Three measurements

5,989,589

11

were taken for each tablet formulation. Mean values and standard deviations were calculated.

The obtained results are reported in FIG. 7. As can be seen, CLC-F40 has the properties of a superdisintegrant. Indeed, when added in concentrations as low as 3%, CLC-F40 provoked super fast disintegration of the compressed tablets.

We claim:

1. A pharmaceutical tablet consisting of a compressed dry mixture of a powder of at least one pharmaceutically active ingredient with a powder of at least one pharmaceutical excipient including a binder/disintegrant present in an amount equal to or lower than 35% by weight with respect to the total weight of the tablet,

wherein said binder/disintegrant is a pharmaceutically acceptable, non-swelling cross-linked cellulose having a cross-linking degree ranging from 2 to 50, said cross-linked cellulose being prepared by cross-linking a cellulose selected from the group consisting of fibrous cellulose and microcrystalline cellulose, with a cross-linking agent in a relative amount of 2 to 50 g of said cross-linking agent per 100 g of said cellulose.

2. The pharmaceutical tablet of claim 1, wherein the cross-linked cellulose has a cross-linking degree ranging from 3 to 40.

3. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cross-linked cellulose has a cross-linking degree ranging from 3 to 20.

4. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cross-linked cellulose has a cross-linking degree ranging from 20 to 30.

5. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cross-linked cellulose has a cross-linking degree ranging from 30 to 40.

6. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cross-linked cellulose is present in the tablet in an amount ranging from 2 to 20% by weight with respect to the total weight of said tablet.

12

7. The pharmaceutical tablet of claim 6, the cross-linked cellulose is present in the tablet in an amount ranging from 10 to 20% by weight with respect to the total weight of said tablet.

8. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cellulose used to prepare the cross-linked cellulose is a fibrous cellulose.

9. The pharmaceutical tablet of claim 8, wherein the cross-linking agent is epichlorhydrin and the cross-linked cellulose has a cross-linking degree of 40.

10. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cellulose used to prepare the cross-linked cellulose is a microcrystalline cellulose.

11. The pharmaceutical tablet of claim 10, wherein the cross-linking agent is epichlorhydrin and the cross-linked cellulose has a cross-linking degree of 25.

12. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein the cross-linking agent is selected from the group consisting of epichlorhydrin, sodium trimetaphosphate, adipic-acetic anhydride, phosphorous oxychloride, formaldehyde and diepoxides.

13. The pharmaceutical tablet of claim 2, wherein: the cellulose used to prepare the cross-linked cellulose is selected from the group consisting of fibrous cellulose and microcrystalline cellulose;

the cross-linking agent is selected from the group consisting of epichlorhydrin, sodium trimetaphosphate, adipic-acetic anhydride, phosphorous oxychloride, formaldehyde and diepoxides; and

the cross-linked amylose is present in the tablet in an amount ranging from 10 to 20% by weight with respect to the total weight of said tablet.

14. The pharmaceutical tablet of claim 13, wherein said at least one pharmaceutical excipient also includes at least one other additives selected from the group consisting of diluents, fillers and lubricants.

* * * * *

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 5

*L'AMYLOSE SUBSTITUÉE:
UN EXCIPIENT POUR FORME À LIBÉRATION CONTRÔLÉE*

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

*5.1. SUBSTITUTED AMYLOSE AS A MATRIX FOR SUSTAINED DRUG
RELEASE*

C. Chebli, I. Moussa, S. Buzckowski and L. Cartilier

Pharm. Res. (1999) 16(9): 1436-1440

Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release

Chafic Chebli,¹ Iskandar Moussa,¹ Stéphane Buczkowski,¹ and Louis Cartilier^{1,2}

Received May 14, 1999; accepted June 11, 1999

Purpose. Amylose derivatives form an important group of polymers, and many of them can be used as drug sustained-release systems.

Methods. Substituted amylose can be prepared in a 1-step reaction with substituent(s) in a basic medium. The substituents can be represented as (A—R), where (A) serves an epoxy, halide or suitable organic or inorganic function reacting with hydroxyl groups located on the amylose chain, and (R) is an organic radical.

Results. The present work shows the synthesis of different polymers and the effect of different (A) and/or (R) and their different degrees of substitution (n) on the sustained drug release from matrix tablets prepared by direct compression.

Conclusions. SA polymers are interesting excipients for the preparation of controlled drug release tablets.

KEY WORDS: substituted amylose; polymer; sustained drug release; direct compression.

INTRODUCTION

Among the many oral dosage forms designed for controlled release of drugs, tablets are of major interest to the pharmaceutical industry because of their highly efficient manufacturing technology. Many systems have been proposed to control drug release; they are based on release controlled by drug diffusion, solvent activation, polymer swelling, chemical reaction or osmosis. Most of the time, 2 or more mechanisms that obey Fick's law are combined (1).

Biodegradable polysaccharide matrices are interesting because the degradation of a natural product like starch occurs naturally in the human body (2). Starch is composed of 2 distinct fractions: amylose is the non-ramified fraction containing about 4,000 glucose units, and amylopectin is the branched fraction containing about 100,000 glucose units (3). Starch and modified starch are widely and safely used with approval by the Food and Drug Administration in the food (thickeners, enhancers of organoleptic properties, texture modifiers) and pharmaceutical industries (fillers, binders, disintegrants) (3). Short and Verbanac (4) disclosed a binder/disintegrant constituted of starches physically modified by compaction. Trubiano (5) described modified starches which demonstrated low swelling in cold water and which are suitable for use as disintegrants in compressed tablets. Chemical modification of starch has produced cold water-soluble intact granular starches, such as starch phosphate, starch sulfate and especially carboxymethylstarch (6). However, these starches are only employed in tablets as disintegrants. Physically modified starch (pregelatinized starch) has

been used as an excipient for sustained release (7,8). Only thermally modified starches have been proposed and evaluated as hydrophilic matrices for controlled oral delivery (9,10). On the other hand, cross-linked amylose has proven to be a very efficient tool for controlled drug release (11). Cross-linked amylose is produced by the reaction of amylose with epichlorohydrin in an alkaline medium. Depending on the amount of epichlorohydrin, different degrees of cross-linking can be obtained. However, increasing the degree of cross-linking of amylose leads to an accelerated drug release rate from cross-linked amylose tablets. At high degrees of cross-linking, amylose is used as a tablet binder and/or disintegrant (12).

Amylose is essentially a linear polymer of glucopyranose units with α -D-(1,4) linkages. Linkage between the groups is specified in the ordinary way: α -Glc-(1 \rightarrow 4)- α -(Glc)n-(1 \rightarrow 4)-Glc. The preferred conformation of amylose is a helix of variable dimensions, usually left-handed, with an open core (4). The consequence is that the hydroxyl group located on C-6 is pointed out of the open core. Since it is the most reactive, followed by hydroxyl groups on C-3 and finally C-2, it is possible to use a substituting agent and chemically modify these OH groups by an etherification process, resulting in substituted amylose (SA) which is proposed hereafter as a matrix for sustained drug release (13).

The polymers we developed will be referred to hereafter as SA.s-n, where SA means Substituted Amylose, s is a code defining the substituent used and n represents the degree of substitution (DS) expressed as the ratio mole of substituent/kg of amylose. G will be used for glycidol, E4 for 1,2-epoxybutane, E12 for 1,2-epoxydodecane and C4 for 1-chlorobutane.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Hylon VII (high amylose corn starch that contains 70% of amylose chains and 30% of amylopectine) was obtained from the National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, U.S.A.), acetaminophen from Mallinckrodt Chemicals (Toronto, Ontario, Canada), and glycidol from the Sigma Chemical Company (St. Louis, MD, U.S.A.); 1,2-epoxybutane, 1,2-epoxydodecane and 1-chlorobutane were procured from the Aldrich Chemical Company (St. Louis, MD, U.S.A.). All chemicals were of reagent grade.

SA Synthesis

First, 300 g of Hylon VII were added to 1.8 L of 1N NaOH at 50°C, then the system was homogenized for 15 min in a Hobart planetary mixer, at its slowest speed. To obtain SA.G-2.7, 50 ml of glycidol were added gradually and homogenization continued for another 15 min at the same speed. The well-mixed mass was then neutralized. First, 1.5 L of distilled water (heated to 50°C) were added, followed by the necessary volume of acetic anhydride to obtain a pH of 7.0, and homogenization was continued for another 5 min at the same speed. The resultant gel was then filtered through a Büchner funnel, and washed with water and acetone. The powder product was exposed overnight to air (14,15). Different degrees of substitution can also be obtained by simply varying the substituent/amylose ratio (mole of substituent/kg of amylose).

¹ Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec H3C 3J7, Canada.

² To whom correspondence should be addressed. (e-mail: cartilil@pharm.umontreal.ca)

Preparation of Tablets

Different lots of tablets were prepared on a hydraulic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, UK) with a dwell time of 20 seconds. The drug and the SA were mixed manually in a mortar. Tablets used for dissolution tests, weighing 400 mg each, were compressed at 2.5 tons/cm² pressure. They were 12.9 mm in diameter and 2.8 mm thick. Their composition included 90% of a SA polymer, and 10% of acetaminophen as the model drug. Tablets used for water uptake, weighing 400 mg each, contained 100% of the SA polymers studied.

Dissolution Study

The dissolution of SA tablets was studied in an U.S.P. XX No. 2 dissolution apparatus. The tablets were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution, pH 7.34, at 37°C in Distek Dissolution System 2100A (Distek Inc., North Brunswick, NJ, U.S.A.) equipped with a rotating paddle (50 rpm). Drug release was followed spectrophotometrically at 242 nm, and recorded continuously. A Hewlett Packard 89092 pump (Hewlett Packard, Santa Clara, CA, U.S.A.) drew up a 1-ml sample every 30 min towards a Hewlett Packard 8452A Diode Array spectrophotometer. The drug release results were expressed using the equation proposed by Peppas (16):

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (1)$$

where M_t is the amount of drug released at time t , M_∞ is the total amount of drug released, k is a kinetic constant and n is the diffusional exponent for drug release. Thus, each release profile was expressed as a plot of M_t/M_∞ in a function of time t . Each tablet formulation was tested in triplicate.

Water Uptake

The swelling behavior of a polymer can be characterized by measuring its water uptake ability. A gravimetric method was used to record water uptake in triplicate. At appropriate time intervals, each tablet was removed from the water with forceps, briefly patted with lint-free cleaning tissues to remove the solution wetting its surface, and weighed. The swelling study was done in a distilled water medium, pH 6.5, at 37°C. The results were expressed as % of water uptake (100 × weight of water/weight of tablet before hydration) in a function of time (hours). Water uptake equilibrium was also used to evaluate the influence of the DS and of the attached chain on the swelling behavior of these polymers.

Drug Release Mechanisms

Equation 1 can be used to analyze the sustained release behavior of various pharmaceutical or other systems. Equation 1 has also been used for the first 60% of a release curve, regardless of geometric shape, and 2 competing release mechanisms, Fickian diffusional release and Case-II relaxational release, are the limits of this phenomenon (17). Fickian diffusional release occurs by molecular diffusion of the drug due to a chemical potential gradient. Case-II relaxational release is the drug transport mechanism associated with stresses and state-transition in hydrophilic glassy polymers, which swell in water

or biological fluids. The two phenomena controlling release are considered additive. Therefore, one may write (18):

$$M_t/M_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (2)$$

where the first term is the Fickian contribution and the second term is the Case-II relaxational contribution. Equation 2 can be rewritten as:

$$M_t/M_\infty = k_1 t^m [1 + (k_2/k_1) t^m] \quad (3)$$

By comparing of equations 1 and 3, it is concluded that $m = n$ when the relaxational mechanism is negligible. The percentage of drug release due to the Fickian mechanism, F , is clearly calculated as:

$$F = [1 + (k_2/k_1) t^m]^{-1} \quad (4)$$

which leads to the ratio of relaxational over Fickian contributions as:

$$R/F = (k_2/k_1) t^m \quad (5)$$

Consequently, equation 5 was used to analyze the release behavior of the drug from SA matrices by calculating the ratio k_2/k_1 (Table I).

RESULTS AND DISCUSSION

SA Synthesis

Interesting polymers can be obtained through different substituents where the maintain of the tablet structure and sustained release properties of the final product will depend on the length of the chain R , its hydrophobicity, the presence of hydroxyl groups and of an ionisable function.

Substituents can be represented as A-R, where A is the attacking head that reacts with the polymer and consequently attaches the tail R to it. Two different attacking groups were used: i) an epoxy function that generates a hydroxyl group attached to adjacent carbon after the ring opening, such as 1,2-epoxypropanol, 1,2-epoxybutane and 1,2-epoxydodecane, and ii) a halide such as 1-chlorobutane.

Table I. Ratio of Relaxational Over Fickian Contributions

Polymer	m^a	Relaxational over Fickian contribution (k_2/k_1)
SA.G-0.8	0.453	0.4
SA.G-1.5	0.453	0.9
SA.G-2.0	0.451	12.7
SA.G-2.7	0.450	15.1
SA.G-3.4	0.448	4.6
SA.G-5.4	0.446	3.5
SA.G-7.0	0.445	2.6
SA.E4-2.0	0.454	2.6
SA.E4-5.0	0.450	4.5
SA.E4-7.0	0.449	1.1
SA.E4-10.0	0.448	1.3
SA.E12-4.0	0.445	0.9
SA.E12-5.0	0.453	0.4
SA.E12-6.0	0.449	0.6
SA.E12-7.0	0.448	0.9

^a Diffusional exponent, $m = d/h$, where d is tablet diameter and h is tablet thickness.

1438

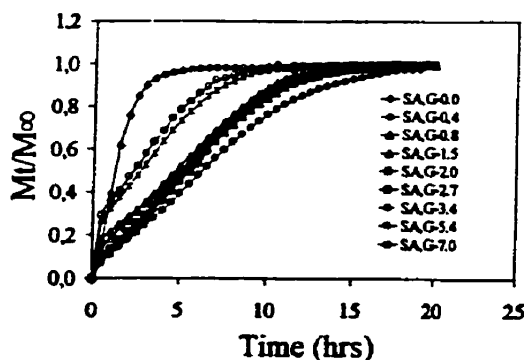


Fig. 1. Effect of DS on acetaminophen release from SA,G-n tablets.

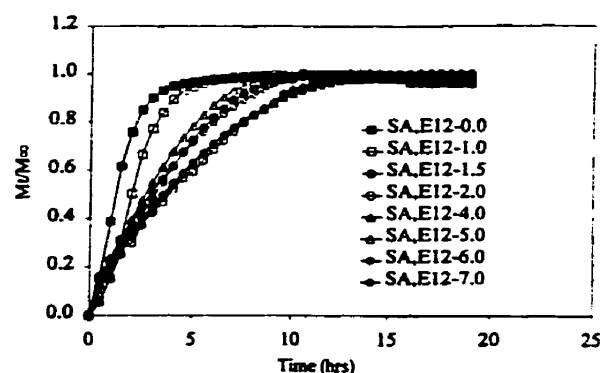


Fig. 3. Effect of DS on acetaminophen release from SA,E12-n tablets.

Dissolution Study

Effect of DS on the In Vitro SA,s-n Tablet Release Profile

Figure 1 illustrates the influence of DS on the release profile of 10% of acetaminophen as a model drug from SA,G-n tablets. Clearly, all the curves show a sustained release of the drug with a virtually linear profile. Release time of 95% of the drug ranges from 9 to 20 hours for all DSs studied. It is evident that low DSs ranging from 0.4 to 3.4 have no significant effect on the release profile. For high DSs ranging from 5.4 to 7.0, a slight decrease in total release time is observed. On the other hand, it is obvious that amylose treated under the same conditions but in the absence of a substituent does not present any sustained release properties.

The use of more hydrophobic substituents, such as 1,2-epoxybutane and 1,2-epoxydodecane, makes the resulting polymers, SA,E4-n and SA,E12-n respectively, more hydrophobic than SA,G-n polymers. As Figures 2 and 3 show, an increase of DS slows the rate of drug release till a certain limit is reached.

Knowing that the free end of 1,2-epoxybutane and 1,2-epoxydodecane chains is a methyl group, no possible side reaction may occur once attached to the amylose chains. It can be assumed that increasing the DS saturates the possible reactive sites of the amylose chains and accelerates T95% release time of the model drug, by rendering the matrix less hydrophilic, until a certain extent where no more substituents can be attached to the amylose chains. Consequently, increasing the DS has no

effect on the release profile of the drug. Figures 2 and 3 confirm that the substitution threshold (S_t) for SA,E4 and SA,E12 polymers is $DS_{St} = 5$ and $DS_{St} = 2$ respectively.

On the other hand, the free end of glycidol, once attached to the amylose chain, is a hydroxyl group. Consequently, glycidol polymerization may occur, increasing the number of hydroxyl groups and the length of the chain attached to the amylose helix, since both the number of hydroxyl groups and the length of the chain are directly proportional to the degree of glycidol polymerization.

Effect of the Number of Hydroxyl Groups Attached on the Chain on the In Vitro Release Profile

Figure 4 shows acetaminophen release from 2 SA polymers, SA,C4-n and SA,G-n, with 2 different DSs ($DS = 2.7$ and 5.4). Knowing that a 4-carbon chain with no OH groups is grafted on the SA,C4-n polymer, the polymer is more hydrophobic, thus slowing down drug release by forming a drug diffusion barrier. Consequently, an increase of DS makes the matrix more hydrophobic, slowing down the release of the drug.

On the other hand, SA,G-2.7 polymer has a 3-carbon chain with 2 OH groups grafted on the amylose helix, which makes the matrix much more hydrophilic than SA,C4-2.7 matrix, accelerating water pumping into the matrix, but also favoring the molecular rearrangement (entanglement, hydrogen bond,

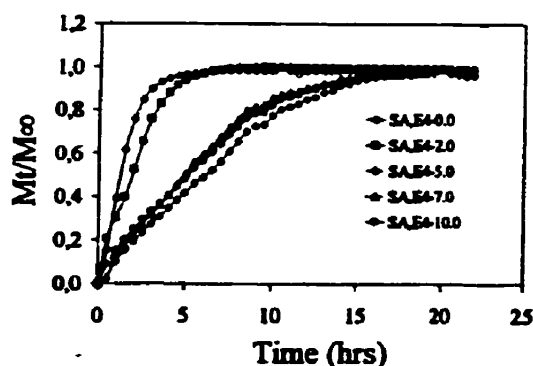


Fig. 2. Effect of DS on acetaminophen release from SA,E4-n tablets.

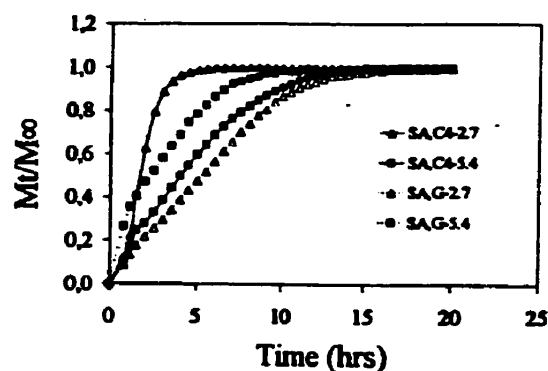


Fig. 4. Effect of OH groups attached on acetaminophen release profile.

Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release

recrystallisation of amylose chains, polymorphic transition) (19) that controls and slows down drug release.

At a DS of 5.4, the SA,G matrix swells so much that erosion of the surface takes place, increasing the release of the drug.

Effect of Attached Chain Length on the In Vitro Release Profile

Figures 2 and 3 show the release profiles of two SA polymers, SA,E4-2.0 and SA,E12-2.0 in particular, where SA,E12-2.0 has the longest sustained drug release time. This could be due to the higher steric effect of the 12-carbon chain, added to its higher hydrophobicity. Figures 2 and 3 confirm the higher steric effect of the 12-carbon chain, since St of SA,E12 polymers is $DS_{St} = 2$, compared to $DS_{St} = 5$ for SA,E4 polymers.

Water Uptake

Effect of DS on the In Vitro SA,G-n Tablet Water Uptake

The results of water absorption by SA,G-n tablets are presented in Figure 5. Analysis of water uptake as a function of time reveals a significant increase in the amount of water taken up when the DS of amylose is augmented. The absorbed quantity of water is high, especially for higher DS. No disintegration of the tablets was observed with the DSs studied. Surprisingly, DSs ranging from 0.4 to 3.4 had no effect on the drug release profile, but exerted a major action on its swelling properties. It can be assumed that increased substitution of the glucosidic units allows penetration of a larger amount of water. For higher DS ($DS = 5.4-7.0$), molecular rearrangement of the amylose chains is hindered and erosion occurs, accelerating the release rate of the drug; on the other hand, the increase in the number of OH groups enhances viscosity of the gel, decreasing the release rate. Consequently, a higher burst is observed in SA,G-n release profiles for higher DSs, then, the gel layer is formed and controls release of the drug.

Effect of Hydroxyl Groups on the Water Uptake Profile

Figure 6 shows the water uptake profiles of SA,C4-5.4, containing no free attached hydroxyl groups on the chain, and SA,G-5.4, containing 2 hydroxyl groups. The OH-rich chain

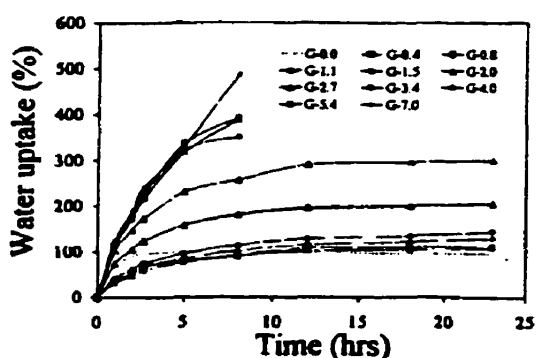


Fig. 5. Effect of DS on SA,G-n tablet water uptake profile.

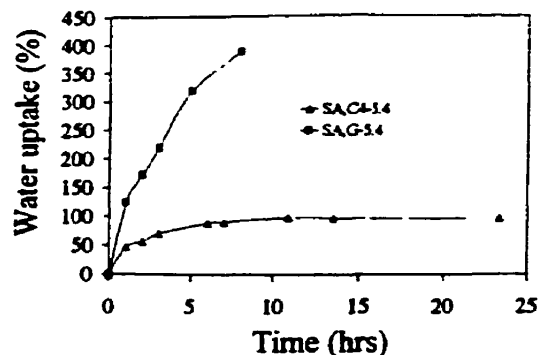


Fig. 6. Effect of OH groups on SA polymer water uptake profile.

grafted onto the SA,G polymer makes the SA,G-5.4 matrix draw almost 400% [water(g)/polymer(g)] in 7 hours, compared to a SA,C4-5.4 matrix drawing 100% [water(g)/polymer(g)] in 8 hours. Having no free hydroxyl group attached on the grafted chain, SA,C4-5.4 polymer is more hydrophobic than SA,G-5.4; therefore, it calls less water into the matrix and the release rate of the drug is consequently slower, as shown in Fig. 4. Slight erosion of SA,G-5.4 matrix might also contribute to its high drug release rate.

Effect of Attached Chain Length on the Water Uptake Profile

Figure 7 shows the water uptake profiles of SA,E4-2.0 and SA,E12-2.0 compared to SA,G-2.0. The hydrophobic aspect of the attached chains on SA,E4-n and SA,E12-n polymers makes the tablets not as absorbent as SA,G-n for the same degree of substitution. Knowing that both chains are free to move by free rotation of the C-C bond and are able to exert, to a certain extent, a repulsive force between 2 neighboring amylose helixes, they may end up in a sandwich position between 2 neighboring helixes.

SA,E4-2.0 matrix absorbs water slowly, allowing a slow molecular rearrangement before reaching the equilibrium state in 11 hours. SA,E12-2.0 matrix absorbs water faster than SA,E4-2.0, leading to a faster molecular rearrangement and reaching faster the equilibrium state in 6 hours. However,

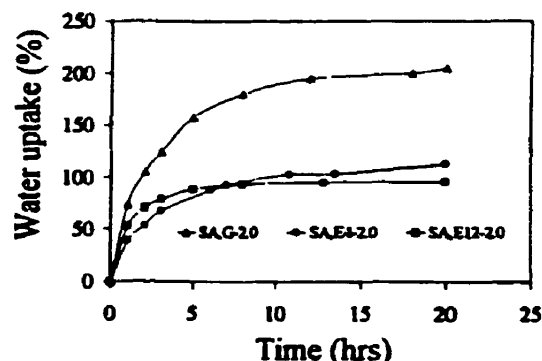


Fig. 7. Effect of the length of chain attached on SA polymer water uptake profile.

SA.E12 helixes are still able to form a gel network and, therefore, control drug release.

Analysis of Drug Transport in SA Polymers

Acetaminophen release data from SA polymers are very reproducible with a margin of error of approximately 1% (error bars are not plotted since they overcrowd the figures). Data on drug transport in SA polymers are analyzed using exponential expressions (Eqs. 1 and 2), leading to the ratio of relaxational over Fickian contributions (Eq. 5). Table I shows the k_2/k_1 ratio values.

For low DSs, SA,G matrices, having k_2/k_1 ratios lower than 1, reach the equilibrium state of relaxation so fast with Fickian diffusion of the drug being the dominant drug transport mechanism. At specific DSs ($2.0 < DS < 2.7$), SA,G chains call more water into the tablet (Fig. 5), which leads to a more gelatinous structure of the matrix. Relaxation and stresses of SA chains due to water uptake will then predominately control drug transport out of the matrix. For higher degrees, SA,G matrices allow penetration by a larger amount of water so that molecular rearrangement is hindered and erosion occurs, accelerating drug transport out of the matrix and allowing a decrease in k_2/k_1 ratio.

SA.E4-2.0 matrix absorbs water slowly, allowing a slow molecular rearrangement before reaching the equilibrium state in 11 hours (Fig. 7). Consequently, drug release is more controlled by this slow chains relaxation ($1.1 < k_2/k_1 < 4.5$), allowing the total release of the drug in almost 6 hours (Fig. 2). As for SA.E12-2.0 matrix, it absorbs water faster than SA.E4-2.0, leading to a faster molecular rearrangement and reaching a faster equilibrium state in 6 hours (Fig. 7). It can be concluded that drug release is more controlled by the diffusion through the matrix than by the relaxation of the chains, as k_2/k_1 ratios are smaller than 1. In addition to this fast rearrangement of chains, the hydrophobic 12-carbon chain attached to the amylose chains retard the diffusion phenomenon of the drug by steric effect, leading to a total release of the drug in almost 12 hours (Fig. 3).

CONCLUSIONS

SA polymers are interesting excipients for the preparation of controlled drug release tablets. Their advantages include very easy synthesis of the polymer, easy manufacturing of tablets by direct compression, and the safety of modified amylose.

In the case of SA,G-n polymers, DSs ranging from 0.4 to 3.4 have no significant effect on release of the model drug but exert a very remarkable influence on the water uptake of these polymers.

On the other hand, the versatility of the hydrophilic/hydrophobic aspect of SA matrices can reduce or inhibit α -amylase activity through the steric effect of a hydrophobic

substituent grafted on the amylose helix, or the increased viscosity of the amylose matrix by the presence of a hydrophilic substituent. Grafting an ionisable function on the amylose chain could also indirectly reduce α -amylase enzyme activity by complexing Ca^{2+} ions.

REFERENCES

1. S. Ségot-Chicq, E. Teillaud, and N. A. Peppas. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. I. Intérêt et applications. *S.T.P. Pharma* 1:25-36 (1985).
2. J. Kost and S. Shefer. Chemically modified polysaccharides for enzymatically-controlled oral drug delivery. *Biomaterials* 11: 695-698 (1990).
3. C. G. Biliaderis. The structure and interactions of starch with food constituents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69:60-78 (1991).
4. US Patents 3,622,677 and 4,072,535, R. W. P. Short and F. Verbanac. *Starch Suitable for Direct Compression of Tablets*. A. E. Staley Manufacturing Company, Decatur, Ill, U.S.A., 1978.
5. US Patent 4,369,308, P. C. Trubiano and N. J. Somerville. *Low-Swelling Starches as Tablet Disintegrants*, National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ, U.S.A., 1983.
6. US Patent 3,034,911, I. K. Makee and W. Herbst. *Tablet Disintegrants* (1962).
7. M. Nakano, N. Nakazono, and N. Inotsume. Preparation and evaluation of sustained release tablets prepared with α -starch. *Chem. Pharm. Bull.* 35:4346-4350 (1987).
8. P. Van Aerde and J. P. Remon. In-vitro evaluation of modified starches as matrices for sustained release dosage forms. *Int. J. Pharm.* 45:145-152 (1988).
9. J. Hermann and J. P. Remon. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In-vitro drug release evaluation of thermally modified starches. *Int. J. Pharm.* 56: 51-63 & 65-70 (1989).
10. J. Hermann and J. P. Remon. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. III. Evaluation of sustained release of theophylline formulation based on thermal modified starch matrices in dogs. *Int. J. Pharm.* 63:201-205 (1990).
11. US Patent 5,603,956, M. A. Mateescu, Y. Dumoulin, L. Cartilier, and V. Lenaerts. *Cross-linked Polyhydroxylic Material for Enzymatically Controlled Drug Release* (1997).
12. US Patent 5,616,343, L. Cartilier, M. A. Mateescu, Y. Dumoulin, and V. Lenaerts. *Cross-linked Amylose as a Binder/Disintegrant in Tablets* (1997).
13. US Patent 5,879,707, L. Cartilier, I. Moussa, C. Chebli, and S. Buczkowski. *Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release*.
14. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. John Wiley and Sons, New York, 2nd edition, 4:386-388 (1985).
15. E. A. Peterson and H. A. Sober. Chromatography of proteins. I. Cellulose ion-exchange adsorbents. *J. Am. Chem. Soc.* 78:751-755 (1956).
16. N. A. Peppas. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60:110-111 (1985).
17. G. W. Sinclair and N. A. Peppas. Analysis of non-Fickian transport in polymers using a simplified exponential expression. *J. Membrane Sci.* 17:329-331 (1984).
18. N. A. Peppas and J. J. Sahlin. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 57:169-172 (1989).
19. C. G. Biliaderis, C. M. Page, and T. J. Maurice. Non-equilibrium melting of amylose-V complexes. *Carbohydrate Polymers* 6: 269-288 (1986).

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

*5.2. EFFECT OF SOME PHYSICAL PARAMETERS ON THE SUSTAINED
DRUG RELEASE PROPERTIES OF SUBSTITUTED AMYLOSE*

C. Chebli and L. Cartilier

Int. J. Pharm. (1999) 193: 167-173



Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices

C. Chebli, L. Cartilier *

Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Received 30 April 1999; received in revised form 1 September 1999; accepted 24 September 1999

Abstract

Substituted amylose (SA) matrix drug tablets prepared by direct compression show sustained drug-release properties. The influence of compression force (CF) and tablet weight (TW) on release properties was studied. CF ranging from 0.5 to 5.0 tons/cm² has no significant effect on the release properties of SA,G (glycidol) polymers, with a degree of substitution (DS) greater than 1.5. For a low DS, an augmentation of CF increases the release time of acetaminophen, used as a model drug, until a certain limit is reached. On the other hand, TW has a major effect on the release time of acetaminophen. Release time is directly proportional to TW. The effect of the nature of the active material, its solubility and its concentration in the formulation on the release properties of SA,G polymers was also evaluated, demonstrating the versatility of the system. © 2000 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Substituted amylose; Direct compression; Tablet weight; Drug solubility; Drug loading

1. Introduction

The use of polymers for biomedical applications, especially in the pharmaceutical field, has increased dramatically in recent years. The biocompatibility and biodegradability of polysaccharides has favored them as oral drug-delivery systems.

Amylose is essentially a linear polymer of glucopyranose units with α -D-(1,4) linkages. Linkage between the groups is specified in the ordinary way: α -Glc-(1 \rightarrow 4)- α -(Glc)_n-(1 \rightarrow 4)-Glc. The preferred conformation of amylose is a helix of variable dimensions, usually left-handed, with an open core. The consequence is that the hydroxyl group located on C-6 is pointed out of the open core. Since it is the most reactive, followed by hydroxyl groups on C-3, and finally C-2, a substituting agent can be used to chemically modify these OH groups by an etherification process, resulting in substituted amylose (SA) which was

*Corresponding author. -Tel.: +1-514-3432470; fax: +1-514-3432102.

E-mail address: cartilil@pharm.umontreal.ca (L. Cartilier)

recently proposed as a matrix for sustained drug release (Cartilier et al., 1999; Chebli and Cartilier, 1999). SA polymeric matrices allow constant drug release and are obtained by direct compression of a dry admixture of the drug and the SA polymer (Chebli and Cartilier, 1999). This semi-synthetic polymer has been introduced as a new excipient for sustained drug release in solid dosage forms. SA is obtained by the reaction of high-amylose cornstarch with a substituent such as glycidol in an alkaline medium. Different degrees of substitution can be obtained by varying the ratio of substituent to amylose in the reaction vessel. The SA polymers we developed will be referred to hereafter as SA,*s*-*n* where SA means substituted amylose, *s* is a code defining the substituent used and *n* represents the degree of substitution (DS) expressed as the ratio mole of substituent/kg of amylose. G stands for glycidol.

Acetaminophen transport in SA,G matrices has been analyzed using exponential expressions leading to the ratio of relaxational over Fickian contributions (k_2/k_1) (Sinclair and Peppas, 1984; Peppas, 1985; Peppas and Sahlin, 1989). For low DSs, SA,G matrices, having k_2/k_1 ratios lower than 1, reach the equilibrium state of relaxation so that Fickian diffusion of the drug is the dominant drug transport mechanism. At specific DSs ($2.0 < DS < 2.7$), SA,G chains draw more water into the tablet, which leads to a more gelatinous structure of the matrix. Relaxation and stresses of SA chains as a result of water uptake will then predominantly control drug transport out of the matrix. For higher DSs, SA,G matrices allow the penetration of a larger amount of water so that molecular rearrangement is hindered and erosion occurs, accelerating release of the drug with a decrease in the k_2/k_1 ratio (Chebli and Cartilier, 1999).

Since all SA tablets are prepared by direct compression, this manuscript describes the influence of compression force (CF) and tablet weight (TW) on the k_2/k_1 ratio and, consequently, on the release properties of SA polymers. In addition, the influence of the nature and loading of the active material was also studied. Analyzing these properties gave a better understanding and better application of SA as polymeric systems for controlled drug release.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Hylon VII (high amylose corn starch that contains 70% of amylose chains and 30% of amylopectin) was obtained from the National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, USA), acetaminophen from Mallinckrodt Chemicals (Toronto, ON, Canada), theophylline and glycidol from Sigma Chemical Company (St Louis, MO, USA); Chlorpheniramine maleate (CPM) was obtained from Napp Technologies (Lido, NJ, USA). All chemicals were of reagent grade.

2.2. SA synthesis

First, 300 g of Hylon VII were added to 1.8 l of 1 N NaOH at 50°C; then, the system was homogenized for 15 min in a Hobart planetary mixer, at its slowest speed. To obtain SA,G-2.7, 50 ml of glycidol were added gradually and mixing continued for another 15 min at the same speed. The well-mixed mass was then neutralized as follows. First, 1.5 l of distilled water (heated to 50°C) was added, followed by the addition of the necessary volume of acetic anhydride to obtain a pH of 7.0, and homogenization was continued for another 5 min at the same speed. The resultant gel was filtered through a Büchner funnel, and washed with water and acetone. The powder product was air-dried overnight at ambient temperature (Peterson and Sober, 1956; Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985).

Other degrees of substitution were obtained by simply varying the substituent/amylose ratio (mole of substituent/kg of amylose).

2.3. Preparation of tablets

Different tablets were prepared on a hydraulic press (C-30 Research and Industrial Instruments Company, London, UK) with a dwell time of 20 s. The drug and SA were mixed manually in a mortar. To study the influence of CF on the dissolution rate, tablets containing 10% of acetaminophen as a model drug and 90% of SA,G-2.7 polymer were prepared. They weighed 400 mg

each and were compressed at various CFs ranging from 0.5 to 5.0 tons/cm². Those employed to investigate the influence of the TW on the dissolution rate contained 10% of acetaminophen as a model drug and 90% of SA,G-2.7 polymer, weighed 150, 300, 400, 500, or 800 mg, and were all compressed at 2.0 tons/cm². All tablets used to demonstrate the versatility of SA as a delivery system contained 10% of the active material (acetaminophen, theophylline or CPM) and 90% of SA,G-2.7 polymer and were compressed at 2.0 tons/cm².

2.4. Dissolution study

Drug release from SA tablets was studied using an U.S.P. 23/NF18 No. 2 dissolution apparatus. The tablets were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution, pH 7.34, at 37°C in a Distek 2100A Dissolution System (Distek, North Brunswick, NJ, USA) equipped with a rotating paddle (50 rpm). Acetaminophen, theophylline, and CPM release was followed spectrophotometrically at 242, 272, and 262 nm, respectively, and recorded continuously. Acetaminophen, theophylline, and CPM absorption showed no interference at 242, 272, and 262 nm, respectively. A Hewlett Packard 89092 pump (Hewlett Packard, Santa Clara, CA, USA) drew up a 1-ml sample every 30 min towards a Hewlett Packard 8452A Diode Array spectrophotometer. The drug-release results were expressed by the equation proposed by Peppas (1985):

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (1)$$

where M_t is the amount of drug released at time t , M_∞ is the total amount of drug released, k is a kinetic constant and n is the diffusional exponent for drug release. Thus, each release profile is expressed as a plot of M_t/M_∞ as a function of time t . Each tablet formulation was tested in triplicate.

2.5. Drug-release mechanisms

Eq. (1) can be used to analyze the sustained release behavior of various pharmaceutical or other systems. It has been used to analyze the first

60% of a release curve, regardless of geometric shape. Two competing release mechanisms, Fickian diffusional release and Case-II relaxational release, are the limits of this phenomenon (Sinclair and Peppas, 1984). Fickian diffusional release occurs by molecular diffusion of the drug because of a chemical potential gradient. Case-II relaxational release is the drug transport mechanism associated with stresses and state-transition in hydrophilic glassy polymers, which swell in water or biological fluids. The two phenomena controlling release are considered additive. Therefore, one may write (Sinclair and Peppas, 1984; Peppas and Sahlin, 1989):

$$M_t/M_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (2)$$

where the first term is the Fickian contribution and the second term is the Case-II relaxational contribution. Eq. (2) can be rewritten as:

$$M_t/M_\infty = k_1 t^m [1 + (k_2/k_1) t^m] \quad (3)$$

By comparing Eq. (1) and Eq. (3), it is concluded that $m = n$ when the relaxational mechanism is negligible. The percentage of drug release because of the Fickian mechanism, F , is clearly calculated as:

$$F = [1 + (k_2/k_1) t^m]^{-1} \quad (4)$$

which leads to the ratio of relaxational over Fickian contributions as:

$$R/F = (k_2/k_1) t^m \quad (5)$$

Consequently, Eq. (5) analyzes the release behavior of the drug from SA matrices by calculating the k_2/k_1 ratio.

3. Results and discussion

3.1. Effect of CF on acetaminophen release from SA,G-2.7 matrices

Fig. 1 shows the effect of CF on release time of the drug from tablets made of SA,G polymers of different DSs. At low DSs ($DS < 1.5$), CF had a significant effect on T95% release time of the drug until a certain limit was reached (CF = 3 and 2 tons/cm² for SA,G-1.1 and SA,G-1.5, respec-

tively). Above a certain pressure, the packing characteristics of the particles or high interparticulate friction between particles will prevent any further interparticulate movement (Parrott, 1989). The subsequent reduction of compact volume is, therefore, accompanied by elastic deformation of the initial particles. Consequently, CF ($2 < CF < 5 \text{ tons/cm}^2$) had no significant effect on the release

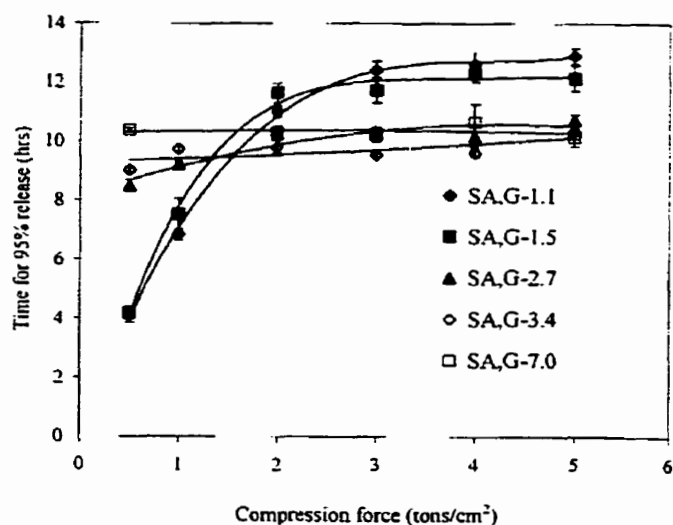


Fig. 1. Effect of compression force on acetaminophen release from glycidol (SA,G) matrices of different degrees of substitution.

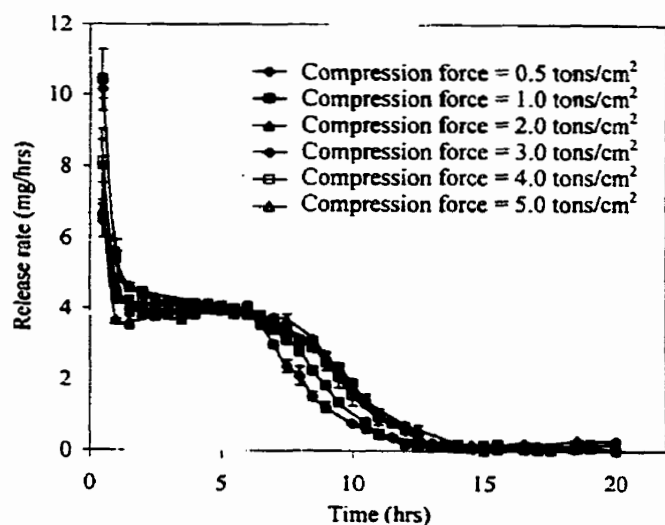


Fig. 2. Effect of compression force on the release rate of acetaminophen from glycidol (SA,G)-2.7 matrices.

Table 1

Ratio of relaxational over Fickian contributions (k_2/k_1) for acetaminophen release from SA,G-2.7 matrices

Tablet weight (mg)	Compression force (tons/cm ²)	k_2/k_1
400	0.5	1.6
400	1.0	1.0
400	2.0	0.8
400	3.0	5.1
400	5.0	7.9
150	2.0	7.9
300	2.0	0.9
400	2.0	0.8
500	2.0	0.3
800	2.0	0.3

rate of the drug. Similarly, at high DSs ranging from 2.0 to 7.0, CF had no significant impact on the drug-release rate. Since an increase in the DS augments the number of chains attached to the amylose backbone, SA chains are more spaced and more suitable for elastic deformation when compressed.

According to the curves obtained in Fig. 2, it is obvious that compaction pressure had virtually no influence on the release rate (RR) of acetaminophen from SA,G-2.7 matrices. However, a faster release was observed during the first hour of the dissolution study, and this can probably be explained by free dissolution of the active material on the matrix surface. The RR varied between 4.5 and 3.5 mg/h after 1.5 h of dissolution for all CF ranges studied.

The overall release mechanism was calculated by fitting Eq. (5) to the data. This equation was originally derived for characterizing transport mechanisms in thin discs (Peppas, 1985; Peppas and Sahlin, 1989; Chebli and Cartilier, 1999). It has also been shown that the same expression can be adapted to characterize chain relaxation over diffusion drug-release mechanisms from other geometrical forms (Ritger and Peppas, 1987a,b). Table 1 presents the k_2/k_1 ratio reflecting the contribution of polymeric chain relaxation over diffusion as the mechanism of acetaminophen transport from SA,G-2.7 matrices. At usual CFs ($0.5 < CF < 2.0$), SA,G-2.7 chains were spaced

enough that the release of dissolved acetaminophen was controlled by relaxation of the chains but diffusion out of the matrix still played an important role. Since the apparent density of the tablet is exponentially related to the applied CF until the limiting density of the tablet is approached (Parrott, 1989), an increase of CF ($2.0 < CF < 5.0$) decreases the porosity of the matrix and, consequently, reduces the void space and spacing between two neighboring chains. Acetaminophen release was then more controlled by relaxation of the chains, which explains the increased k_2/k_1 ratio.

3.2. Effect of TW on acetaminophen release from SA,G-2.7 matrices

SA,G-2.7 matrices compressed at 2 tons/cm² showed the effect of TW on acetaminophen release (Fig. 3). Increasing TW slowed down the RR of acetaminophen used as a model drug. Since release of the active material from SA,G-2.7 matrix is mainly a result of the relaxation of the

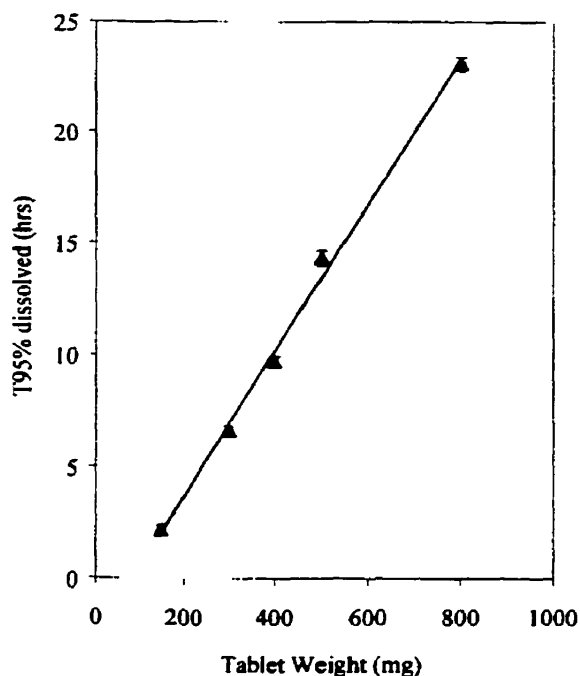


Fig. 3. Effect of tablet weight on acetaminophen release from glycidol (SA,G)-2.7 tablets.

SA,G chains (Chebli and Cartilier, 1999), and because their rearrangement and RR are virtually independent of CF (Fig. 1), TW, or more precisely, tablet size is the only parameter, if any, that will influence, the RR.

A major effect of tablet size on the drug RR can be observed in the case of SA,G-2.7 matrix tablets containing a soluble drug, i.e. acetaminophen. It is hypothesized that water penetrates at the same rate to a certain depth of the tablet regardless of its size. After hydration, molecular rearrangement occurs, allowing the formation of a gel, which will hinder water penetration in deeper layers of the tablet and limit the diffusion and subsequent release of the dissolved drug. Thus, the gel layer will have the same thickness for different tablet sizes, but the dry and partially gelified core will not be equivalent, which explains the differences in the RR. Confirming what is mentioned above, the k_2/k_1 ratio values in Table 1 show that at low TWs, the tablets were thin, releasing 100% of the drug by simple relaxation of the chains. With an increase of TWs, a gel layer is formed around a dry core hindering water penetration into it, consequently, the release of the drug is controlled by its diffusion through the gel layer.

3.3. Effect of drug loading on the release properties of SA,G-2.7 matrices

To study the effect of tablet drug loading on the *in vitro* tablet release profile, theophylline was selected as a model for release profile investigation. Batches of tablets were prepared with the SA polymer SA,G-2.7 and theophylline, with a drug percentage ranging from 3 to 50%. All tablets prepared weighed 500 mg and were compressed at 2.5 tons/cm².

The results are presented in Fig. 4. A characteristic pattern was observed, demonstrating maximum release time for a 10% concentration of the drug. However, there was a clear control of drug release for concentrations ranging from 3 to 50% of theophylline. For low drug concentrations, release was controlled by a physical association between linear chains of SA and by the viscosity of the gel; these two phenomena occur in the

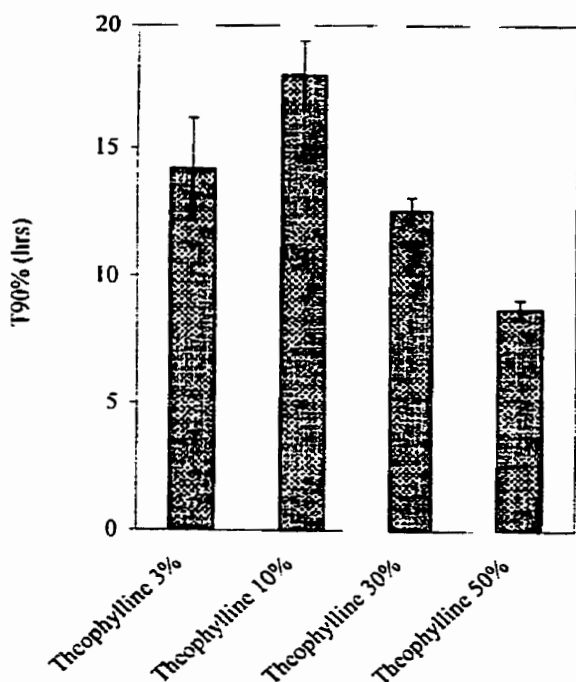


Fig. 4. Effect of theophylline loading on the sustained-release properties of glycidol (SA,G)-2.7 tablets.

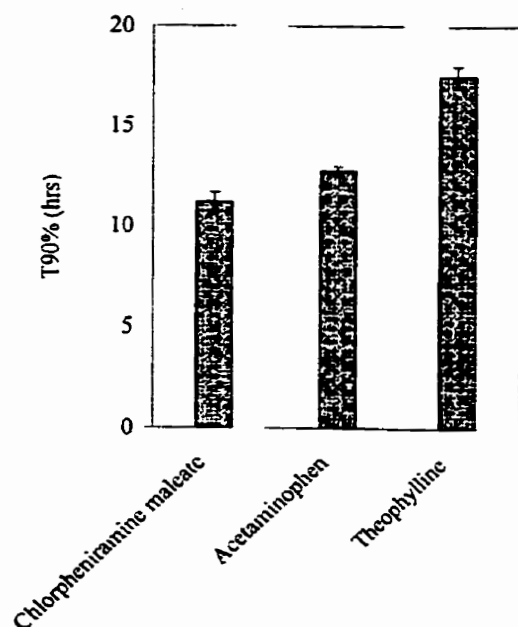


Fig. 5. Versatility of substituted amylose (SA) as a drug-delivery system.

presence of water and delay drug release by hindering drug diffusion inside the matrix. When the drug concentration increases, some erosion ap-

pears which competes with the above-mentioned mechanisms by accelerating the release process.

3.4. Versatility of SA as a drug-delivery system

Fig. 5 shows the 90% release time of different active materials. CPM was used as a freely-soluble model drug. Ninety percent of it was released in 11 h from the SA,G-2.7 matrix (TW = 500 mg and CF = 2.5 tons/cm²). The T90% of acetaminophen, as a soluble model drug, was 13 h (TW = 500 mg and CF = 2.0 tons/cm²). Theophylline, a slightly soluble model drug, was released in 18 h (TW = 600 mg and CF = 2.0 tons/cm²). Fig. 5 confirms the excellent potential of this drug-delivery system.

4. Conclusion

This study reveals that CF has no significant effect on the release properties of SA,G polymers with a DS > 2.7. For DS < 2.7, T90% release time increases with an elevation of CF until a certain limit, beyond which CF has no further influence.

On the other hand, TW of SA,G-2.7 is directly proportional to the T90% of the drug used. If the T90% of the model drug is to be augmented as in the case of a very soluble drug, SA,G-2.7 matrix weight should be increased, independently of CF. In addition to these properties, the SA,G-2.7 matrix can be employed for a wide range of model drugs, independently of their nature, solubility, and concentration.

References

- Cartilier, L., Moussa, I., Chebli, C., Buczkowski, S., 1999. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. US Patent No. 5, 879, 707.
- Chebli, C., Cartilier, C., 1999. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release, *Pharm. Res.* 16, 1436–1440.
- Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985, vol. 4, second ed., Wiley, New York, pp. 386–388.
- Parrott, E.L., 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 2, second ed., In: Lieberman, A., Lachman, L., Schwartz, J.B. (Eds.). Dekker, New York, pp. 201–220.
- Peppas, N.A., 1985. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60 (4), 110–111.

Peppas, N.A., Sahlin, J.J., 1989. A simple equation for the description of solute release: III: coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 57, 169–172.

Peterson, E.A., Sober, H.A., 1956. Chromatography of proteins: I: cellulose ion-exchange adsorbents. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 751–755.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987a. A simple equation for the description of solute release: I: Fickian and non-Fickian

release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Contr. Rel.* 5, 23–36.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987b. A simple equation for the description of solute release: II: Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Contr. Rel.* 5, 37–42.

Sinclair, G.W., Peppas, N.A., 1984. Analysis of non-Fickian transport in polymers using a simplified exponential expression. *J. Membrane Sci.* 17, 329–331.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

*5.3. RELEASE AND SWELLING KINETICS OF SUBSTITUTED AMYLOSE
MATRICES*

C. Chebli and L. Cartilier

J. Pharm. Belg. (1999) 54(2): 51-53

Chafic Chebli
Louis Cartilier

Faculté de Pharmacie, Université de
Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville,
Montréal (Québec) H3C 3J7, CANADA

RELEASE AND SWELLING KINETICS OF SUBSTITUTED AMYLOSE MATRICES

Introduction

The polymers used as matrices for the release of drugs should be biocompatible, biodegradable, and non-toxic. Biodegradable polysaccharide matrices are interesting because the degradation of a natural product like starch occurs naturally in the human body. Starch is composed of amylose and amylopectin. Amylose is essentially a linear polymer of glucopyranose units. Its preferred conformation is a helix of variable dimensions, usually left-handed, with an open core that renders the etherification of OH groups possible. The substituents used were 1,2-epoxypropanol (G for glycidol), 1-chlorobutane (C4), 1,2-epoxybutane (E4) and 1,2-epoxydodecane (E12) resulting in substituted amylose polymers: SA,G-n; SA,C4-n; SA,E4-n and SA,E12-n respectively where n is the degree of substitution (DS). Hence, SA polymers were recently proposed as matrices for sustained drug release.

Aim

In this work, we discuss the sustained release and the swelling properties of matrix tablets of different SA polymers. The release mechanism is also studied according to a derived equation of Peppas revealing the contribution of the chains relaxation over Fickian diffusion.

Experimental Methods

Materials

Hylo VII (National Starch and Chemical Company, Bridgewater, NJ, U.S.A.), Glycidol (Sigma Chemical Company, St. Louis, MD, U.S.A.), 1,2-Epoxybutane (Aldrich Chemical Company, St. Louis, MD, U.S.A.), 1,2-Epoxydodecane (Aldrich), Acetaminophen (Mallinckrodt Chemicals, Toronto, ON, Canada).

Substituted amylose synthesis

First, pretreated amylose in alkaline medium is heated to 50°C. Then, the desired quantity of the substituent is added gradually and homogenization continues at the same speed. The well-mixed mass is neutralized by adding the necessary volume of acetic acid glacial. The gel obtained is then filtered through a Büchner fun-

nel, and washed with water and acetone. The resulting powder is exposed to air overnight.

The obtained polymers will be hereinafter referred as SA,s-n where SA means Substituted Amylose, s is the substituent used and n represents the degree of substitution (DS) expressed as the ratio: *moles of substituent/Kg of Amylose*. G will be used for Glycidol, E4 for 1,2-Epoxybutane, E12 for 1,2-Epoxydodecane and C4 for 1-chlorobutane.

Preparation of tablets

Different tablets are prepared on a hydraulic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, UK). The drug and the SA were mixed manually in a mortar. The diameter of the tablets was 12.95 mm.

Tablets used for dissolution tests, weighing 400 mg each are compressed at 2.5-tons/cm² pressure. They include in their composition a substituted amylose polymer, and 10% of acetaminophen as a model drug. Tablets used for water uptake experiments, weighing 400 mg each, contain 100% of the SA polymers studied.

In vitro drug release

The dissolution of SA tablets is studied, in a U.S.P. XX dissolution apparatus N° 2.

Water uptake

The swelling behavior of SA was characterized by measuring its water uptake ability. A gravimetric method was used to record water uptake in triplicate. The swelling study was done in distilled water medium pH 6.5, at 37°C.

Drug release mechanism

Peppas equation (Eq. 1) can be used to analyze the sustained release behavior of various pharmaceutical or other systems.

$$M_t/M_\infty = k_1 t^n \quad (\text{Eq. 1})$$

It has also been used for the first 60% of a release curve, regardless of geometric shape, and two competing release mechanisms, Fickian diffusional release and Case-II relaxational release, are the limits of this phenomenon. Fickian diffusional release occurs by molecular diffusion of the drug due to a chemical potential gradient. Case-II relaxational release is the drug transport mechanism associated with stresses and state transition in hydrophilic glassy polymers, which swell in water or biological fluids. Derivation of equation 1 leads to the ratio of relaxational over Fickian contributions as:

$$R/F = (k_2/k_1) t^m \quad (\text{Eq. 2})$$

REFERENCES

- US Patent 5,879,707, L. Cartilier, I. Moussa, C. Chebli, and S. Buczkowski, *Substituted Amylose as a Matrix for Sustained-Drug Release*.

where k_1 is the Fickian contribution constant and k_2 is the Case-II relaxational contribution constant. Consequently, equation 2 is used to analyze the release behavior of the drug from SA matrices by calculating the ratio k_2/k_1 .

Results and Discussion

The release profiles of acetaminophen from SA,G-n tablets show a sustained release of the drug with a virtually linear profile. The release ranges from 9 to 20 hours for all DSs studied. For low DSs ranging from 0.4 to 3.4, DS has no significant effect on the release profile. SA,G matrices, having k_2/k_1 ratios lower than 1 (Table 1), reach the equilibrium state of relaxation very fast. Fickian diffusion of the drug being the dominant drug transport mechanism. At specific DSs ($2.0 < DS < 2.7$), SA,G chains call more water into the tablet which leads to a more gelatinous structure of the matrix. Relaxation and stresses of SA chains due to water uptake will then predominately control drug transport out of the matrix (Figure 1).

Table 1 - Ratio of relaxational over Fickian contributions

Polymer	m^1	Relaxational over Fickian contribution (k_2/k_1)
SA,G-0.8	0.453	0.4
SA,G-1.5	0.453	0.9
SA,G-2.0	0.451	12.7
SA,G-2.7	0.450	15.1
SA,G-3.4	0.448	4.6
SA,G-5.4	0.446	3.5
SA,G-7.0	0.445	2.6
SA,E4-2.0	0.454	2.6
SA,E4-5.0	0.450	4.5
SA,E4-7.0	0.449	1.1
SA,E4-10.0	0.448	1.3
SA,E12-4.0	0.445	0.9
SA,E12-5.0	0.453	0.4
SA,E12-6.0	0.449	0.6
SA,E12-7.0	0.448	0.9

¹ Diffusional exponent, $m = d/h$, where d is tablet diameter and h is tablet thickness.

For higher DSs ranging from 5.4 to 7.0, a decrease in total release time is observed. These matrices allow a penetration of a larger amount of water so that molecular rearrangements are hindered and erosion occurs, accelerating drug transport out of the matrix and allowing a decrease in k_2/k_1 ratio.

The use of more hydrophobic substituents, such as 1,2-epoxybutane and 1,2-epoxydodecane, makes the resulting polymers, SA,E4-n and SA,E12-n respectively, more hydrophobic than SA,G-n polymers. The release profiles of acetaminophen show that an increase of DS slows the rate of the drug release till a certain

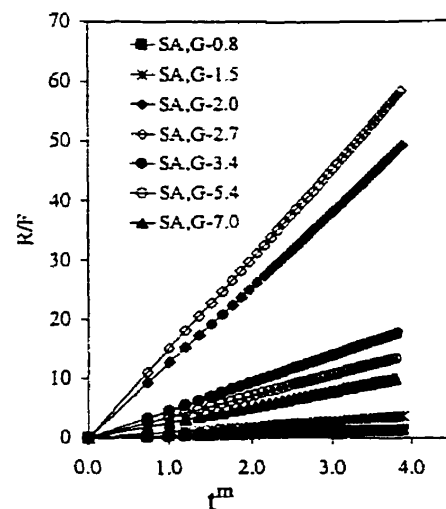


Figure 1 - Drug release mechanism of SA,G matrices

limit is reached. SA,E4-2.0 matrix absorbs water slowly, allowing a slow molecular rearrangement before reaching the equilibrium state in 11 hours.

Consequently, drug release is more controlled by this slow chains relaxation ($1 < k_2/k_1 < 4.5$), allowing the total release of the drug in almost 6 hours (R/F SAE4). As for SA,E12-2.0 matrix, it absorbs water faster than SA,E4-2.0, leading to a faster molecular rearrangement and reaching a faster equilibrium state in 6 hours (R/F SAE12). It can be concluded that drug release is more controlled by the diffusion through the matrix than by the relaxation of the chains, as k_2/k_1 ratios are smaller than 1. In addition to this fast rearrangement of chains, the hydrophobic 12-carbon chain attached to the amylose chains retard the diffusion phenomenon of the drug by steric effect, leading to a total release of the drug in almost 12 hours.

On the other hand, the free end of E4 and E12 chains is a methyl group; then no possible side

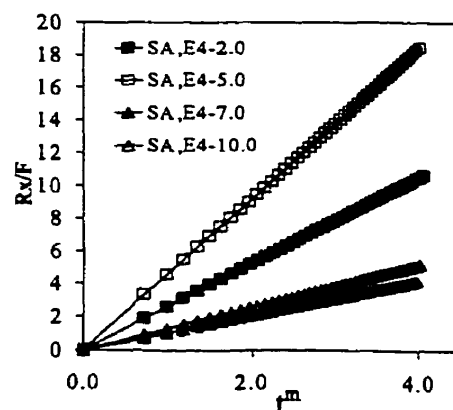


Figure 2 - Drug release mechanism of SA,E4 matrices

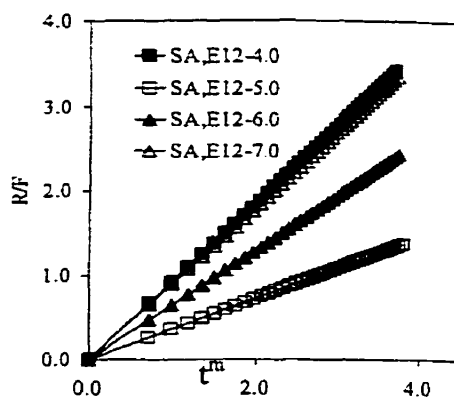


Figure 3 - Drug release mechanism of SA,E12 matrices

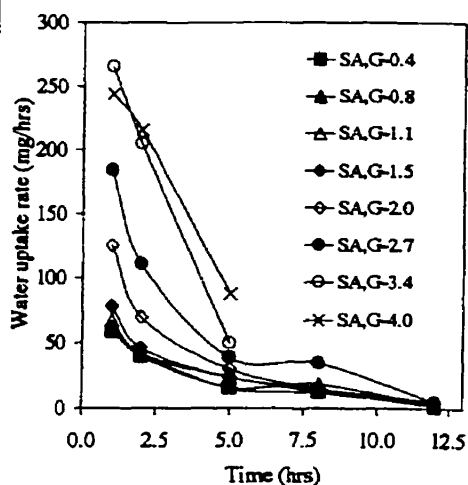


Figure 4 - Water uptake rate of SA,G tablets

reaction may occur once attached to the amylose chains. It can be assumed that increasing the DS saturates the possible reactive sites of the amylose chains by rendering the matrix less hydrophilic, until a certain extent where no more substituents can be attached to the amylose chains. However the free end of glycidol, once attached to the amylose chain, is a hydroxyl group. Consequently, glycidol polymerization may occur, increasing the number of hydroxyl groups and the length of the chain attached to the amylose helix.

Analysis of the water uptake rate of SA,G matrices as a function of time reveals a significant increase in the rate of water uptake when increasing the degree of substitution of the amylose. The absorbed quantity of water is high, especially for high DS. No disintegration of the tablets was observed for the studied DSs. Surprisingly, the DS has no or little effect on the drug release profile, but a major one on the swelling properties. One can assume that the substitution of the glucosidic units allows the penetration of a larger amount of water. For higher DS, on one hand, the molecular rearrangement of the amylose chains is hindered and erosion occurs, accelerating the release rate of the drug, on the other hand, the increase of the number of OH groups enhances the viscosity of the gel, thus, decreasing the release rate. The study of other SA polymers (SA,E12-n, SA,E4-n and SA,C4-n) showed the effect of the attached chain length, and the number of hydroxyl groups attached on the chain, on acetaminophen release profiles. The longer the chain, the more difficult for the drug to escape the matrix through the steric effect.

Conclusion

Substituted amylose polymers are interesting excipients for the preparation of drug controlled release tablets. Advantages include easy synthesis of the polymer and manufacturing of tablets by direct compression, the versatility of a hydrophilic/hydrophobic matrix and the safety of modified amylose.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

*5.4. FORMULATING WITH SUBSTITUTED AMYLOSE
FOR DRUG DELIVERY SYSTEMS*

C. Chebli and L. Cartilier

J. Pharm. Belg. (1999) 54(2): 54-56

Chafic Chebli
Louis Cartilier

Faculté de Pharmacie, Université de
Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville,
Montréal (Québec) H3C 3J7, CANADA

FORMULATING WITH SUBSTITUTED AMYLOSE (SA) FOR DRUG DELIVERY SYSTEMS

Introduction

SA polymeric matrices allow a constant release of the drug and are obtained by direct compression of a dry admixture of the drug and the SA polymer (1). Acetaminophen transport in SA,G polymers (where G is for the substituent glycidol used) was analyzed using the Peppas exponential expressions leading to the ratio of relaxational over Fickian contributions (k_2/k_1). For low degrees of substitution (DS), SA,G matrices, having k_2/k_1 ratios lower than 1, reach the equilibrium state of relaxation so fast that the Fickian diffusion of the drug is the dominant drug transport mechanism. At specific DSs ($2.0 < DS < 2.7$), SA,G chains call more water into the tablet, which leads to a more gelatinous structure of the matrix. Relaxation and stresses of SA chains due to water uptake will then predominately control the drug transport out of the matrix. For higher DSs, SA,G matrices allow the penetration of a larger amount of water so that molecular rearrangement is hindered and erosion occurs, accelerating the release of the drug and allowing a decrease in k_2/k_1 ratio.

Aim

Since all SA tablets are prepared by direct compression, this work shows the influence of the compression force and the tablet weight on k_2/k_1 ratio and consequently on the release properties of SA polymers. In addition, the influence of the nature and the loading of the active material are also studied. Analyzing these properties allows a better understanding and better application of SA matrix systems for drug controlled release.

Experimental Methods

Materials

Hydon VII (National Starch and Chemical Company, Bridgewater, NJ, U.S.A.), Glycidol (Sigma Chemical Company, St. Louis, MD, U.S.A.), Chlorpheniramine maleate (Napp Technologies Inc., Lido, NJ, U.S.A.), Acetaminophen (Mallinckrodt Chemicals, Toronto, ON, Canada), Theophylline (Sigma). All chemicals were of reagent grade.

Substituted amylose synthesis

SA synthesis was carried out as previously described (2).

Preparation of tablets

Different tablets are prepared on a hydraulic press with a dwell time of 20 seconds. The drug and the SA are mixed manually in a mortar. Tablets prepared for the study of the influence of the compression force (CF) on the dissolution rate contained 10% of acetaminophen and 90% of SA,G-2.7 polymer, weighed 400 mg each and are compressed at various compression forces ranging from 0.5 to 5.0 tons/cm². Tablets prepared for the study of the influence of the tablet weight on the dissolution rate contained 10% of acetaminophen and 90% of SA,G-2.7 polymer, weighed 150, 300, 400, 500 or 800 mg and are all compressed at 2.0 tons/cm².

In vitro drug release

The dissolution of SA tablets is studied, in a U.S.P. XX dissolution apparatus No 2.

Drug release mechanism

The drug release mechanism was investigated by using the two following Peppas equations 1 and 2 as described elsewhere (2).

$$M_t/M_\infty = k_1 t^n \quad (\text{Eq. 1})$$

$$R/F = (k_2/k_1) t^m \quad (\text{Eq. 2})$$

Results and Discussion

Figure 1 shows the effect of CF on the release time of the drug from tablets made of SA,G polymers of different DSs. At low DSs (DS < 1.5), CF has a significant effect on T95% release time of the drug till a certain limit is reached (CF = 2 and 3 tons/cm² for SA,G-1.1 and SA,G-1.5 respectively). Above a certain pressure, the packing characteristics of the particles or a high interparticulate friction between particles will prevent any further interparticulate movement. The subsequent reduction of the compact volume is therefore accompanied by an elastic deformation of the initial particles. Consequently, CF (2 < CF < 5 tons/cm²) has no significant effect on the release rate of the drug.

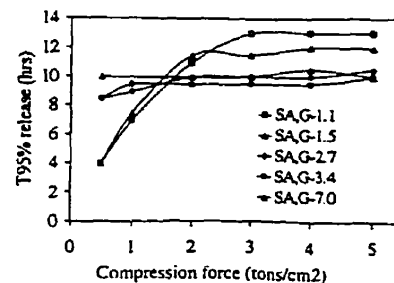


Figure 1 - Effect of Compression force on the drug release time from SA,G-n matrices

REFERENCES

- [1] US Patent 5,879,707, L. Cartilier, I. Moussa, C. Chebli, and S. Buczkowski, *Substituted Amylose as a Matrix for Sustained-Drug Release*.
- [2] *Release and swelling kinetics of substituted amylose matrices*, C. Chebli and L. Cartilier. Bième Forum des Sciences Pharmaceutiques, Spa, 6-7 mai 1999.

Similarly, at high DSs ranging from 2.0 to 7.0, CF shows no significant effect on the release rate of the drug. Since an increase in the DS increases the number of the chains attached to the amylose backbone, consequently, SA chains are more spaced and more suitable for elastic deformation when compressed.

According to the curves obtained in figure 2, it is obvious that the compaction pressure has no influence on the release rate (RR) of acetaminophen from SA.G-2.7 matrices. A faster release, though, is observed during the first hour of the dissolution study and this can probably be explained by the free dissolution of the active material on the surface of the matrix. However, RR varies between 0.06 and 0.13 mg/min.

The overall release mechanism was calculated by fitting Eq. 2 to the data. At usual CFs ($0.5 < CF < 2.0$), SA.G-2.7 chains are spaced enough that the release of dissolved acetaminophen is more controlled by the relaxation of the chains than by diffusion out of the matrix (Table I). The release mechanism remains also the same in that CF range.

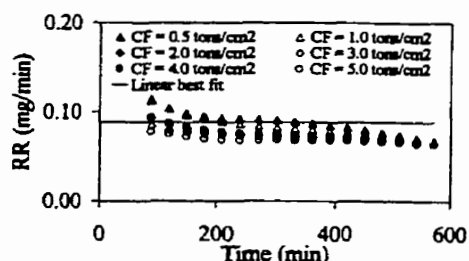


Figure 2- Release rate of acetaminophen from SA.G-2.7 matrices

SA.G-2.7 matrices compressed at 2 tons/cm² are used to show the effect of the tablet weight (TW) on acetaminophen release (figure 3). Increasing the tablet weight slows down the release rate of acetaminophen used as a model drug. Since the release of the active material from SA.G-2.7 matrix is mainly due to the relaxation of SA.G chains and since their rearrangement and the release rate is almost independent of the compression force (figure 1), the tablet weight or more precisely its size is the only parameter that will influence, if any, the release rate.

TW (mg)	CF (tons/cm ²)	k ₂ /k ₁
400	0.5	1.6
400	1.0	2.0
400	2.0	2.0
400	3.0	5.1
400	5.0	7.9
150	2.0	7.9
300	2.0	0.9
500	2.0	0.3
800	2.0	0.3

Table I- Acetaminophen release mechanism from SA.G-2.7 matrices

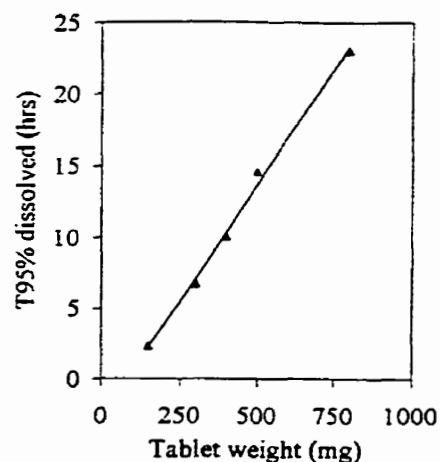


Figure 3- Effect of Tablet thickness

A major influence of the tablet size on the drug release rate can be observed in the case of SA.G-2.7 matrix tablets containing acetaminophen. It is hypothesized that water penetrates at the same rate to a certain depth of the tablet regardless its size. After hydration, a molecular rearrangement occurs allowing the formation of a gel, which will hinder the water penetration in deeper layers of the tablet and limit the diffusion and subsequent release of the dissolved drug. Thus, the gel layer will have the same thickness for the different tablet sizes, but the dry and partially gelified core will not be equivalent, explaining the differences in the release rate. Confirming what is mentioned above, k_2/k_1 ratio values of table I show that at low TWs, the tablets are thin enough to release 100% of the drug by a simple relaxation of the chains.

With an increase of TW, the tablet thickness is more important, allowing the formation of a gel layer, thus the diffusion of the drug through it and increasing the thickness of the dry core. In order to study the effect of the tablet drug loading on the in vitro tablet release profile, theophylline was selected as model for the release profile studies. All tablets prepared weighed 500 mg and are compressed at 2.5 tons/cm². The results are presented in figure 4. A characteristic pattern is observed demonstrating a maximum release time for a concentration of 10% of the drug.

However, there is a clear control of the drug release for concentrations ranging from 3 to 50% of theophylline. For low drug concentrations, the release is controlled by a physically controlled association between linear chains of substituted amylose and by the viscosity of the gel; these two phenomena occur in the presence of water and delay the release of the drug by hindering the drug diffusion inside the matrix. When the drug concentration increases, some erosion appears which competes with the above mentioned mechanisms by accelerating the release process.

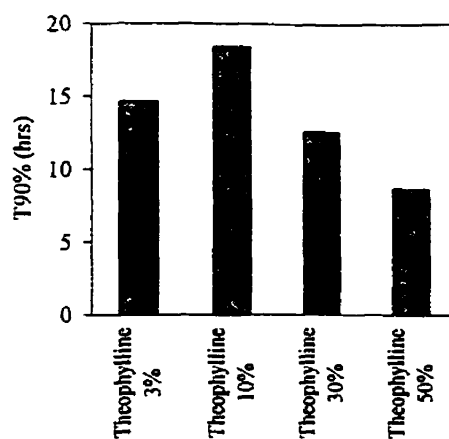


Figure 4- Effect of the drug loading

Figure 5 shows the 90% release time of different active materials. It confirms the excellent potential of this drug delivery system. CPM is used as freely soluble model drug. 90% of CPM is released in 11 hours from SA,G-2.7 matrix (TW=500 mg and CF=2.5 tons/cm²). T90% of acetaminophen, as a soluble model drug, is 13 hours (TW=500 mg and CF=2.0 tons/cm²). As for theophylline, a slightly soluble model drug, it is released in 18 hours (TW=600 mg and CF=2.0 tons/cm²).

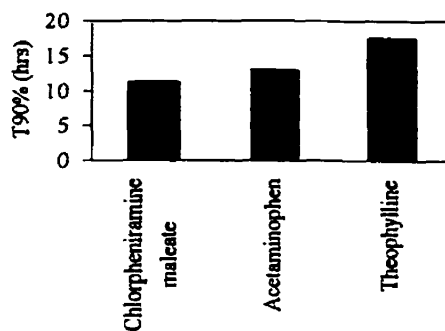


Figure 5- Versatility of SA as a drug delivery system

Conclusion

This study reveals that the compression force has no significant effect on the release properties of SA,G polymers, having a DS > 2.7. For DS < 2.7, T90% release time increases with an increase of CF till a certain limit, where CF has no more effect. On the other hand, the tablet weight of SA,G-2.7 is directly proportional to the T90% of the drug used. If T90% of the model drug is to be increased, like in the case of a very soluble drug, SA,G-2.7 matrix weight should be increased, independently of the compression force. In addition to those properties, SA,G-2.7 matrix can be used for a wide range of drugs independently of their nature, solubility and concentration.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

5.5. *SUBSTITUTED AMYLOSE AS A MATRIX FOR SUSTAINED DRUG
RELEASE. A BIODEGRADATION STUDY*

C. Chebli, L. Cartilier and N. H. Hartman

Int. J. Pharm. (2000) Soumis

Substituted Amylose as a Matrix for Sustained-Drug Release. A biodegradation study.

Chafic Chebli¹, Louis Cartilier¹ and Neil G. Hartman²

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montreal (Quebec) CANADA H3C 3J7

² Hôpital Notre-Dame du CHUM, Nuclear Medicine, 1560 Sherbrooke Street East, Montreal (Quebec) CANADA H2L 4M1

ABSTRACT

Substituted amylose (SA) polymers are prepared by reacting amylose chains with a suitable substituent. SA polymers are introduced as novel excipients for controlled release of bioactive materials. Since SA polymers are amylose-based polymers, gamma spectrometry is used to test their resistance to α -amylase enzymatic degradation. Tablets containing natural abundant rhenium (VII) oxide as a drug model are prepared. SA matrices and dry-coated tablets maintained their structure, and controlled the release of [¹⁸⁶Re] showing no significant degradation of tablets by α -amylase.

Key words. Substituted amylose, gamma spectrometry, rhenium VII oxide, biodegradation.

INTRODUCTION

Amylose is an essentially linear polymer of glucopyranose units linked through α -D-(1,4) linkages. The preferred conformation of amylose is a helix of variable dimensions, usually left-handed, with an open-core. The consequence is that the hydroxyl group located on C-6 is pointed out of the open core (Short and Verbanac, 1960). Thus, it is possible to use a substituting agent like glycidol (1,2-epoxypropanol) and chemically modify these OH groups by an etherification process, leading to

substituted amylose, SA,G-n, where SA stands for substituted amylose, G for glycidol and n the degree of substitution (DS) expressed as mole of substituent per kg of amylose. SA,G-n matrices have previously been used as a matrix for sustained drug release (Cartilier et al., 1999).

The release study of acetaminophen as a model drug from SA,G-n matrices depended on the DS and the nature of the substituent attached and clearly showed the controlled-drug

release properties of SA,G-n matrices in a phosphate buffer solution (PBS pH 7.35) containing no enzymes. T90% release time of acetaminophen as a drug model from SA,G-n matrices ranged between 5 and 20 hours (Chebli and Cartilier, 1999a; Chebli and Cartilier, 1999c).

In previous work, it was shown that for low DSs, SA,G-n matrices reach the equilibrium state of relaxation extremely fast, with Fickian diffusion of the drug being the dominant drug transport mechanism. Higher DSs ensures SA,G-n chains withdraw more water into the tablet (Figure 1), which lead to a more gelatinous structure of the matrix. Relaxation and stresses of SA chains due to water uptake will then be the predominant regulators of drug transport out of the matrix (Chebli and Cartilier, 1999b).

Since these matrices are amylose-based polymers, they are subject to biodegradation by α -amylase enzymes present in the gastro-intestinal tract. In a classic tablet dissolution study, turbidity of the medium and the interference of enzymes present complicate standard analytical operations, such as spectrophotometry, giving non-valuable results.

Seeking an accurate analytical method, gamma spectrometry is used. The idea is also to develop a simple procedure to test our different SA,G-n polymers' resistance to enzymatic biodegradation. For this reason, tablets containing natural abundant rhenium (VII) oxide as a model drug are prepared, and the PBS pH 7.35 medium is replaced by a PBS pH 6.80 (containing 100,000 units of α -amylase per liter medium). Rhenium (VII) oxide is chosen for its apt properties, having a high neutron absorption cross-section, it being soluble in water, gamma energies

between 100 keV and 200 keV for both [^{186}Re] and [^{188}Re], short half-lives of [^{186}Re] (3.77 days) and [^{188}Re] (16.44 hours), and the relatively cheap price of the rhenium VII oxide itself.

Tablets are neutron-activated in a SlowpokeTM reactor. The SlowpokeTM reactor is a safe, reliable, low-cost pool type nuclear reactor designed to operate automatically for extended periods of time without the use of skilled operators. It provides a flux of 10^{12} neutrons.cm⁻².sec⁻¹, which is higher than that available from small accelerators or radioactive sources, while avoiding the complexity and high costs normally associated with existing nuclear reactors making it particularly suitable for universities, hospitals and research establishments. Safety of operation is assured by limiting the maximum excess reactivity, thus permitting use of the inherent negative temperature coefficient as the safety mechanism.

In this manuscript, we discuss the controlled drug-release properties and the resistance to enzymatic biodegradation of different SA,G-n matrices.

EXPERIMENTAL

Materials

Hylon VII (high amylose corn starch that contains 70% of amylose chains and 30% of amylopectine) was obtained from the National Starch and Chemical Company (Bridgewater, NJ, U.S.A.), acetaminophen and Emcompress[®] from Mallinckrodt Chemicals (Toronto, Ontario, Canada), and glycidol from the Sigma Chemical Company (St. Louis, MD, U.S.A.); rhenium VII oxide was procured from the Aldrich Chemical Company (St. Louis, MD, U.S.A.) and Cotazym[®] ECS

from Organon Canada Ltd. (Scarborough, Ontario, Canada). All chemicals were of reagent grade.

Substituted amylose synthesis

First, 300 g of Hylon VII were added to 1.8 L of 1N NaOH at 50°C, and the system was homogenized for 15 minutes in a Hobart planetary mixer, at its slowest speed. To obtain SA,G-2.7, 50 ml of glycidol was added gradually and homogenization continued for another 15 minutes at the same speed. The well-mixed mass was then neutralized. First, 1.5 L of distilled water (heated to 50°C) was added, followed by the necessary volume of acetic anhydride to obtain a pH of 7.0, and homogenization was continued for another 5 minutes at the same speed. The resultant gel was then filtered through a Büchner funnel, and washed with water and acetone. The powder product was exposed overnight to air. (Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985; Peterson and Sober, 1956; Chebli and Cartilier, 1999c). Different degrees of substitution can also be obtained by simply varying the substituent/amylose ratio expressed as mole of substituent/kg of amylose.

Preparation of tablets

Different lots of tablets were prepared on a hydraulic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, UK) with a dwell time of 20 seconds. To prepare matrix tablets, weighing 400 mg, SA and rhenium (VII) oxide were mixed manually in a mortar and were compressed at 2.5 tons/cm² pressure. Their composition included 90% of a SA polymer, and 10% of rhenium (VII) oxide as model drug. Once compressed, rhenium tablets were exposed to neutrons to render them radioactive. Dry-coated tablets consisted of a core and SA,G polymeric shell. The core weighed 80 mg

and consisted of 50% of rhenium VII oxide and Emcompress®. The rhenium VII oxide and Emcompress® powder were mixed manually in a mortar and were compressed at 2.5 tons/cm² pressure. Once the core was compressed, it was neutron-activated, and then dry-coated with the shell that weighed 700 mg, and consisted either of 100% SA,G-2.7 or SA,G-4.0 polymer. All tablets prepared were 12.95 mm in diameter.

Dissolution study

The dissolution of SA tablets was studied in an U.S.P. XX No. 2 dissolution apparatus. The tablets were placed in Distek Dissolution System 2100A (Distek Inc., North Brunswick, NJ, U.S.A.) equipped with a rotating paddle (50 rpm). The tablets were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution, pH 6.8 at 37°C in the absence or the presence of α -amylase enzymes. The concentration of α -amylase enzymes was 100,000 units of α -amylase per liter medium. Volumes from each dissolution vessel were collected at various time intervals. Each tablet formulation was tested in duplicate.

Gamma spectrometry

Tablets, containing natural abundant rhenium (VII) oxide as a model drug, were neutron-activated in a Slowpoke™ reactor using the (n, γ) reaction in a flux of 1.0×10^{12} neutrons.cm⁻².sec⁻¹ for 2 hours. Since natural abundant rhenium is used, sufficient time is allowed for decay of the [¹⁸⁸Re] before commencing with the dissolution study. Volumes of 1 ml were taken from each tablet's dissolution vessel at various time intervals, and subsequently counted in a Ge(Li) detector automated well counter, and all

spectrograms were corrected for decay using the [^{186}Re] energy peaks.

RESULTS AND DISCUSSION

Release of [^{186}Re] from SA polymeric matrices

Figure 1 revealed that increased substitution of the glucosidic units allows penetration of a larger amount of water by augmenting the number of OH groups grafted on the amylose chains and consequently rendering the SA matrix more hydrophilic. Increasing the DS hinders the α -amylase enzymes reaching their site of degradation, α -D-(1,4) linkages between two glucopyranose units of amylose chains, by the steric effect due to the increased number of substituent chains grafted on the amylose backbone and the hydrogen bonding network formed between the OH groups of these last. It is noteworthy to mention that no disintegration of SA,G-n matrices was observed with the DSs studied (Chebli and Cartilier, 1999c).

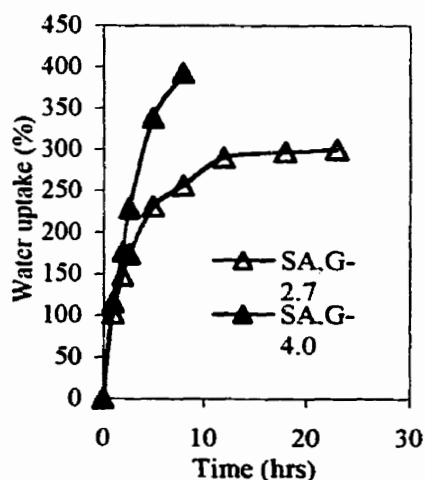


Figure 1- Water uptake of SA,G-2.7 and SA,G-4.0 matrices

Therefore, the [^{186}Re] release from SA,G direct compressed matrices

were studied in PBS pH 6.8 medium in the presence or the absence of α -amylase enzymes (Figure 2) revealing a slightly faster controlled release of the drug from SA,G-2.7 matrices in the presence of the α -amylase enzyme in the dissolution medium by 0.52 hour and no significant influence on the release properties when DS was increased to 4.0, conforming the hypothesis reported above. In other terms, increasing the DS makes the matrix less accessible to the enzymes.

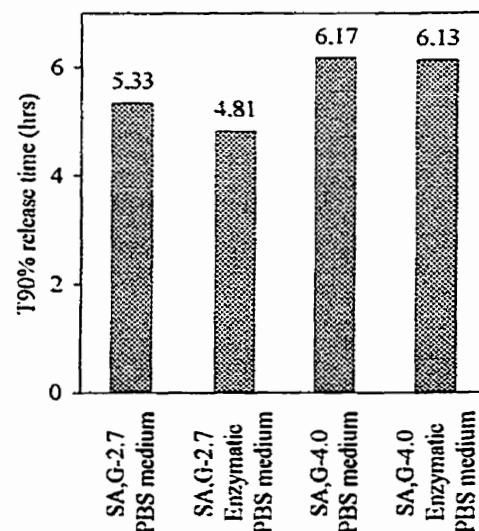


Figure 2- T90% release time of [^{186}Re] from SA,G polymeric matrices

It was also reported that the T90% release time of acetaminophen from SA,G-2.7 and SA,G-4.0 matrices in PBS pH 7.34 is 10 and 16 hours respectively, therefore an influence of activation time on SA chains conformation and their ability of gelling and controlling the release of the drug was suspected, regardless the solubility of the model drug and the dissolution medium. It was therefore decided to study the release properties of different direct compressed tablets (tablet weight = 400 mg, compression force = 2.5

tons/cm²) consisting of 90% of SA,G-2.7 and 10% of acetaminophen activated for different intervals of time.

Figure 3 shows a clear influence of activation time on T90% release time, where an increase of activation time slows down the release rate of the model drug. This could be explained by some physical or chemical changes in the SA network when energy (thermal or radiation) is supplied while activating the rhenium (VII) oxide.

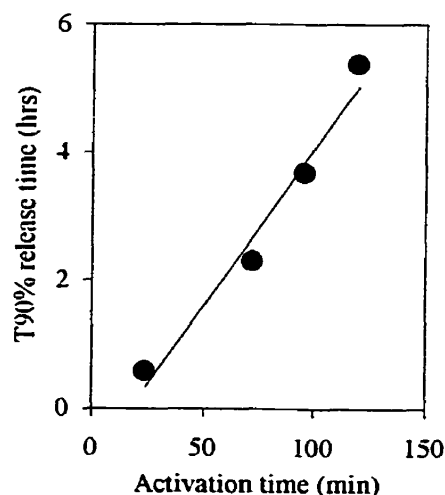


Figure 3- Influence of activation time on the release properties of SA,G-2.7 matrices

From a standpoint of product formation, several investigators studied the action of high-energy radiation on cellulose in order to understand the radiation effects on any other carbohydrates in the solid state. Cellulose in various forms has been irradiated with X-rays, β -rays, cathode rays, γ -rays and neutrons, under various atmospheric conditions (Blouin and Arthur, 1958; Glegg and Kertesz, 1957; Harmon, 1957). The overall results were similar. The physical and the chemical properties of cellulose are not affected significantly

until a certain limit is reached where the most prominent chemical effect observed was the formation of reducing group. This decrease of free OH groups could be the reason of the observed decrease of swelling properties of SA,G matrices after neutron-activation

Release of [¹⁸⁶Re] from SA dry-coated tablets

To reach our objective and be able to study the biodegradation of SA,G-n matrices, dry-coated tablets were used. They consisted of an outer coating and an inner core. The outer SA,G shell is a gel-forming matrix layer. The core is the drug reservoir containing the rhenium (VII) oxide. [¹⁸⁶Re] release occurs by its dissolution at the shell-core interface and its diffusion through the polymeric gelified membrane down a gradient in thermodynamic activity. The time that the drug uses to diffuse through the shell is expressed as a lag time.

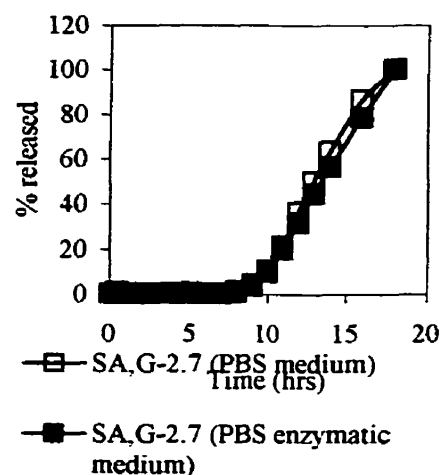


Figure 4- Release profile of [¹⁸⁶Re] from SA,G-2.7 dry-coated tablets in the presence or the absence of α -amylase enzymes

As figure 4 reveals, with a shell of either SA,G-2.7 or SA,G-4.0 (weighing 700 mg), the lag time was almost 7 hours, followed by a linear release of [^{186}Re]. During the lag time, the dissolution profiles of [^{186}Re] from either SA,G-2.7 or SA,G-4.0 in the presence or the absence of α -amylase enzymes were superimposed, proving that these SA,G polymers are resistant to biodegradation, thus the release properties of SA,G tablets are not influenced by the presence of α -amylase enzymes.

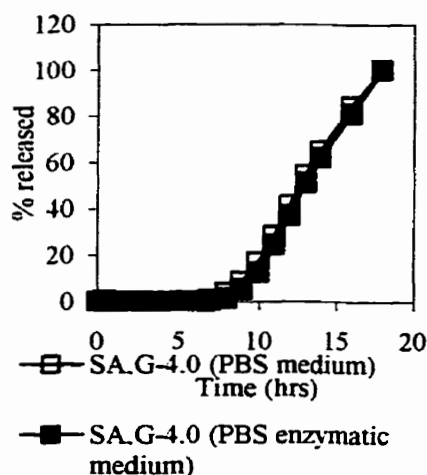


Figure 5- Release profile of [^{186}Re] from SA,G-4.0 dry-coated tablets in the presence or the absence of α -amylase enzymes

CONCLUSION

Substituted amylose polymers are interesting excipients for controlled release of drug in solid dosage forms. In addition to the easy manufacturing of tablets by direct compression, results show that SA polymers can resist α -amylase. Tablets for complex delivery such as staircase profile or retarded release systems can be developed; also

SA polymer matrices can be designed to facilitate colonic drug delivery.

On the other hand, gamma spectrometric analysis is a simple quantitative "non-invasive" analytical method that can be used when the medium turbidity and/or the interference of enzymes present complicate standard analytical operations, such as spectrophotometry or chromatography when taking in consideration the possible influence of the energy supplied to the tablets during activating.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank Dr G. Kennedy of the SlowPokeTM reactor at the École Polytechnique de Montréal for his kind help in the neutron activation of the tablets and the gamma spectrometry.

REFERENCE

- Blouin F.A. and Arthur J.C., Jr., 1958. The effect of gamma radiation on cotton. Part. I. Some of the properties of purified cotton irradiated in oxygen and nitrogen atmospheres. *Text. Res. J.*, 28, 198.
- Cartilier L., Chebli C., Moussa I. and Buczkowski S., 1999. Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release. US Patent 5,879,707.
- Chebli C. and Cartilier L., 1999a. Formulating with substituted amylose (SA) for drug delivery systems. *J. Pharm. Belg.*, 54(2), 54-56.
- Chebli C. and Cartilier L., 1999b. Release and swelling Kinetics of Substituted amylose matrices. *J. Pharm. Belg.*, 54(2), 51-54.

Chebli C. and Cartilier L., 1999c. Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release. *Pharm. Res.* 16(9), 1436-1440.

Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 1985. John Wiley and sons, New York, Second Edition, 4, 386-388.

Glegg R.E. and Kertesz Z.I., 1957. Effect of gamma radiation on cellulose. *J. Polymer. Sci.*, 26, 289.

Harmon D.J., 1957. Effects of cobalt 60 gamma radiation on the physical properties of textile cords. *Text. Res. J.*, 27, 318.

Peterson E.A. and Sober H.A., 1956. Chromatography of proteins. I. Cellulose ion-exchange adsorbents. *J. Am. Chem. Soc.* 78, 751-755.

Short R. W.P. and Verbanac. F., 1960. Starch Suitable for Direct Compression of Tablets. US Patent 3,622,677 & 4,072,535.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

5.6. SUBSTITUTED AMYLOSE FOR SUSTAINED DRUG RELEASE

L. Cartilier, I. Moussa, C. Chebli and S. Buczkowski

US Patent No. 5,879,707 (1999)



US005879707A

United States Patent [19]

Cartilier et al.

[11] Patent Number: **5,879,707**

[45] Date of Patent: **Mar. 9, 1999**

[54] **SUBSTITUTED AMYLOSE AS A MATRIX FOR SUSTAINED DRUG RELEASE**

9402121 1/1994 WIPO .
9421236 3/1994 WIPO .

[75] Inventors: **Louis Cartilier**, Beaconsfield;
Iskandar Moussa, Montreal; **Chafic Chebli**, Dollard des Ormeaux;
Stéphane Buczkowski, Montreal, all of Canada

OTHER PUBLICATIONS

- Salomon et al., *Pharm. Acta Helv.*, 55, 174-182, (1980).
- Buri P. et al, *Pharm., Acta Helv.* 55, 189-197 (1980).
- Kost J. et al., *Biomaterials*, 11, 695-698, (1990).
- Biliaderis C., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69, 60-78, (1991).
- Mateescu M. et al, *Biochimie*, 58, 875-877, (1976).
- Nakano M. et al, *Chem. Pharm. Bull.* 35, 4346-4350, (1987).
- Van Aerde P. et al, *Int. J. Pharm.*, 45, 145-152, (1988).
- Hermann J. et al, *Int. J. Pharm.*, 56, 51-63 & 65-70, (1989) and *Int. J. Pharm.*, 63, 201-205, (1990).
- Dumoulin et al., *Inter. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater*, 20, 306-307, (1993).
- Lenaerts V. et al, *J. Controlled Rel.* 15, 39-46, (1991).

[73] Assignee: **Universite De Montreal**, Montreal, Canada

[21] Appl. No.: **739,539**

[22] Filed: **Oct. 30, 1996**

[51] Int. Cl.⁵ **A61K 9/22; A61K 47/36**

[52] U.S. Cl. **424/468; 514/960**

[58] Field of Search **424/488, 468; 514/778, 960, 60; 525/54.31; 536/102, 120**

Primary Examiner—Edward J. Webman
Attorney, Agent, or Firm—Bacon & Thomas, PLLC

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

- 3,034,911 5/1962 McKee .
- 3,490,742 1/1970 Nichols et al. .
- 3,622,677 11/1971 Short et al. .
- 4,072,535 2/1978 Short et al. .
- 4,369,308 1/1983 Trubiano .
- 4,985,082 1/1991 Whistler .
- 5,108,758 4/1992 Allwood et al. .
- 5,455,342 10/1995 Redding, Jr. .
- 5,456,921 10/1995 Mateescu et al. .
- 5,585,114 12/1996 Besemer et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

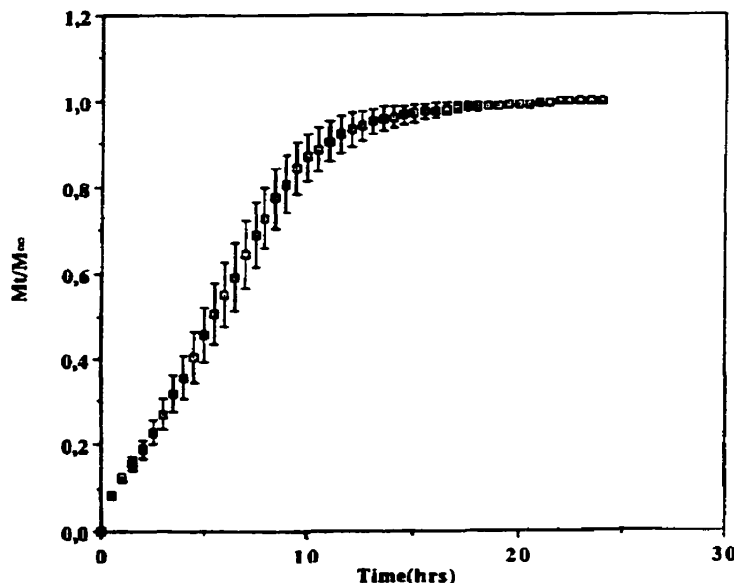
- 499648 6/1992 European Pat. Off. .

[57] ABSTRACT

A pharmaceutical sustained release tablet for oral administration is made of a compressed blend of at least two dry powders including a powder of a pharmaceutical drug and a powder of a sustained release matrix for the drug. The sustained release matrix is made of substituted amylose prepared by reacting, in a basic medium, amylose with an organic substituent having a reactive function that reacts with the hydroxy groups of the amylose molecule. This substituent is preferably an epoxy or halogen alkane or alcohol with such a matrix controlled and sustained release of a drug are achieved with a remarkable close-to-linear profile and a release time of from 9 to 20 hours.

20 Claims, 28 Drawing Sheets

- Fraction of Acetaminophen Released from SA,G-0.4 Tablets



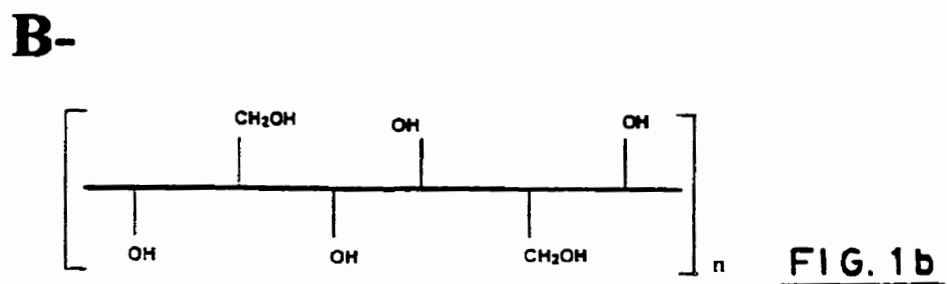
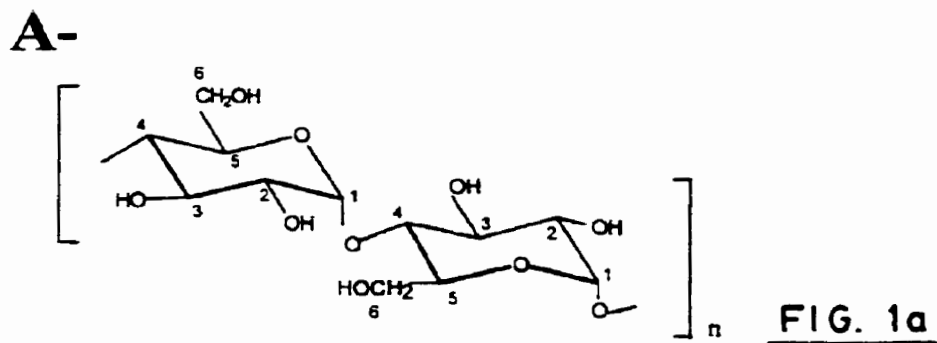


Figure 1- Amylose chemical structure
(A) 3-D presentation, (B) 2-D presentation

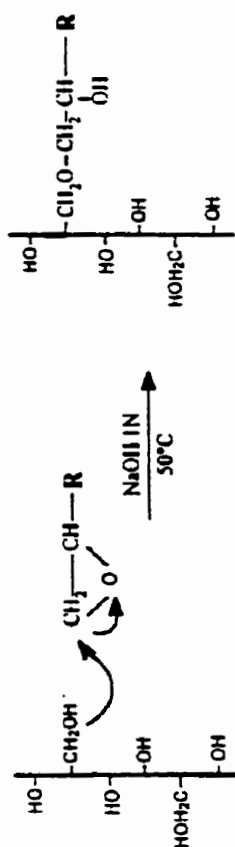


FIG. 2a

(A) SUBSTITUTION THROUGH AN EPOXIDE FUNCTION

Substituted Amylose

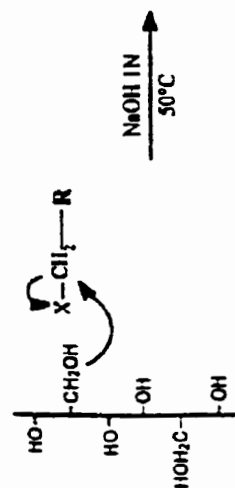


FIG. 2b

(B) SUBSTITUTION THROUGH A HALIDE LEAVING GROUP

Substituted Amylose

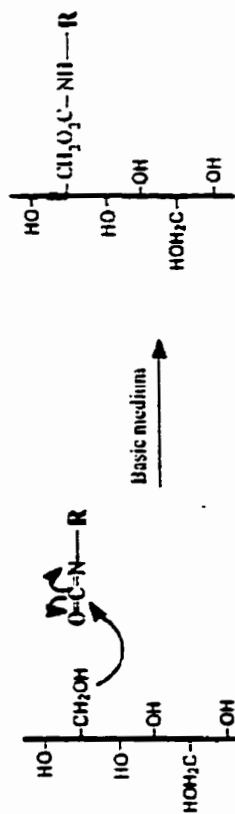


FIG. 2c

(C) SUBSTITUTION THROUGH AN ISOCYANATE GROUP

Substituted Amylose

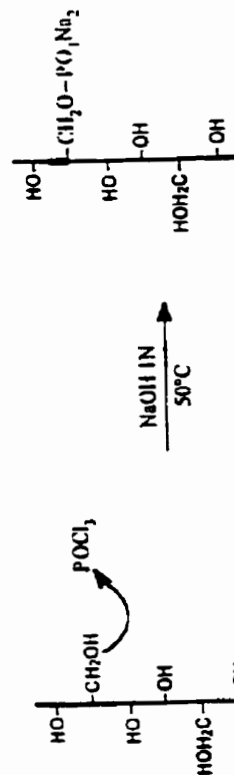


FIG. 2d

(D) SUBSTITUTION THROUGH PHOSPHORUS OXYCHLORIDE

Substituted Amylose

Amylose

- Fraction of Acetaminophen Released from SA,G-0.4 Tablets

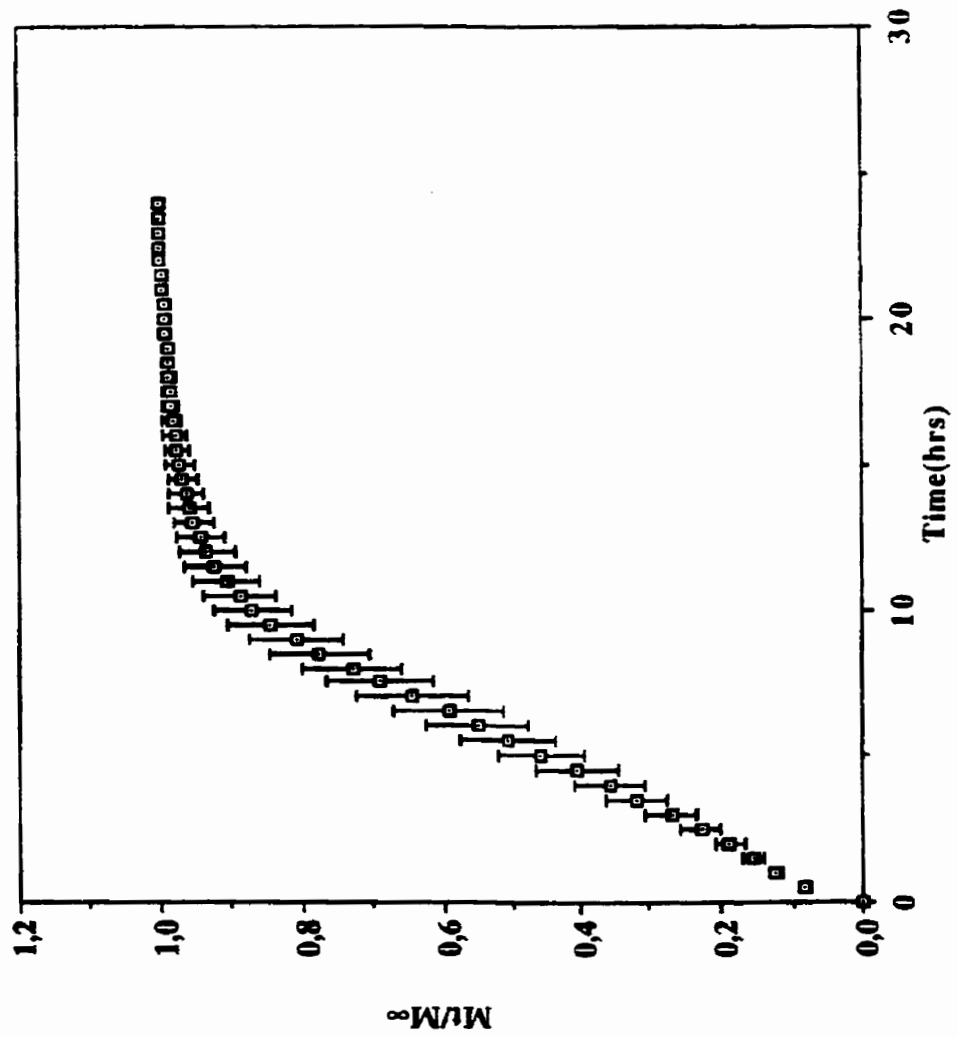


FIG. 3

FIG. 4

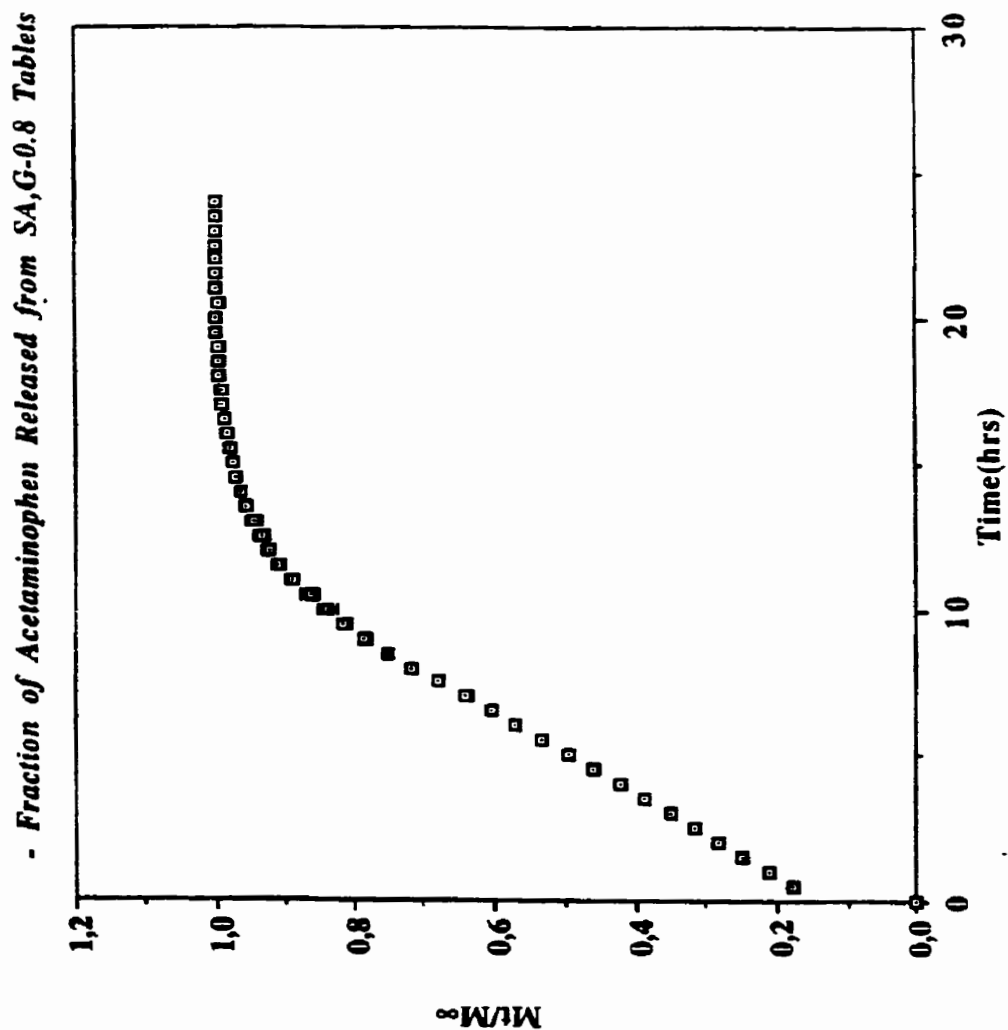


FIG. 5

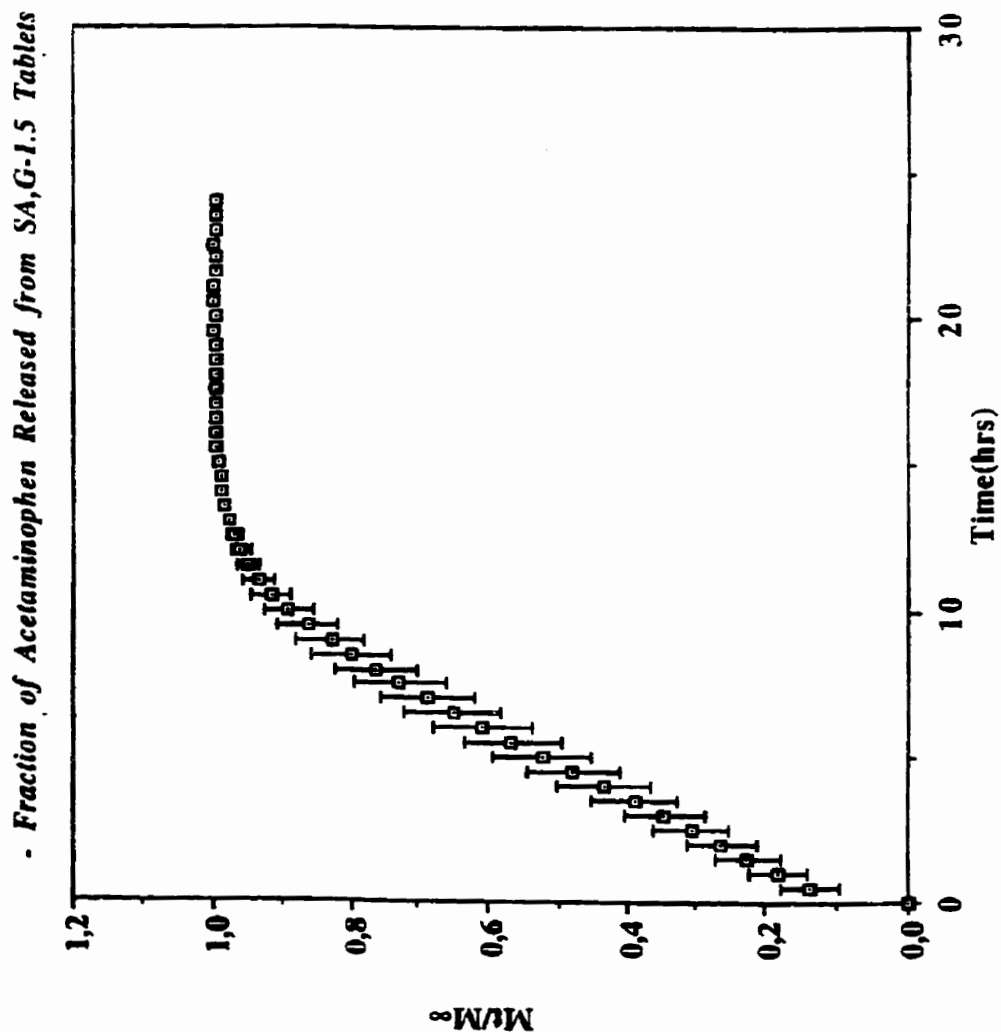
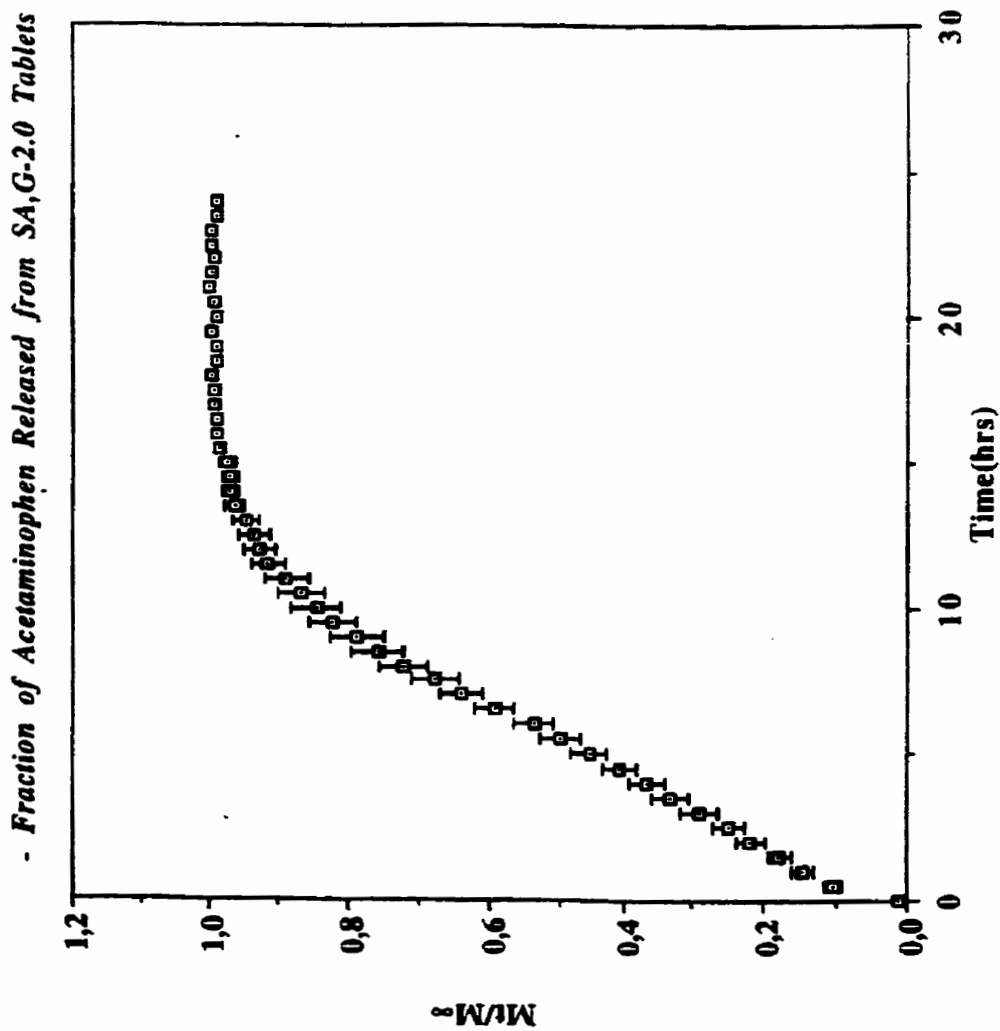


FIG. 6



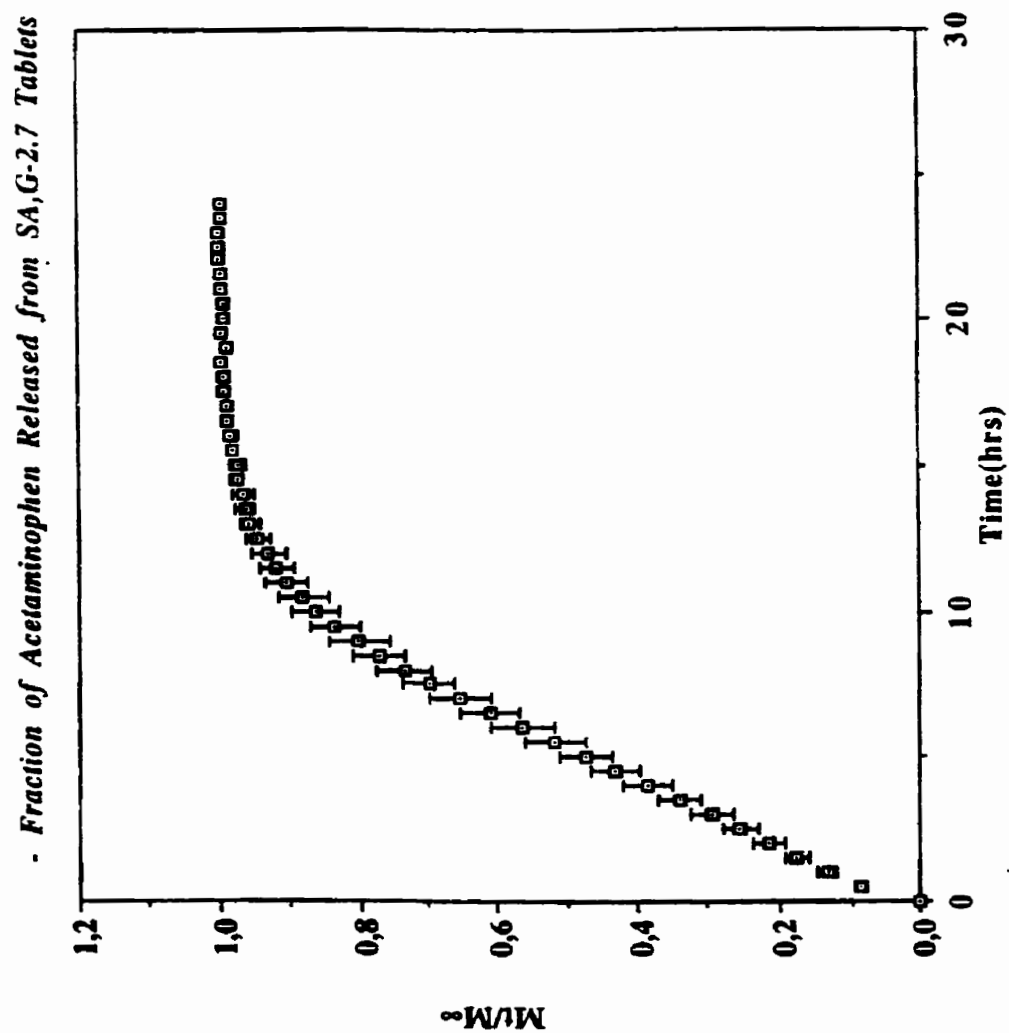


FIG. 7

- Fraction of Acetaminophen Released from SA,G-3.4 Tablets

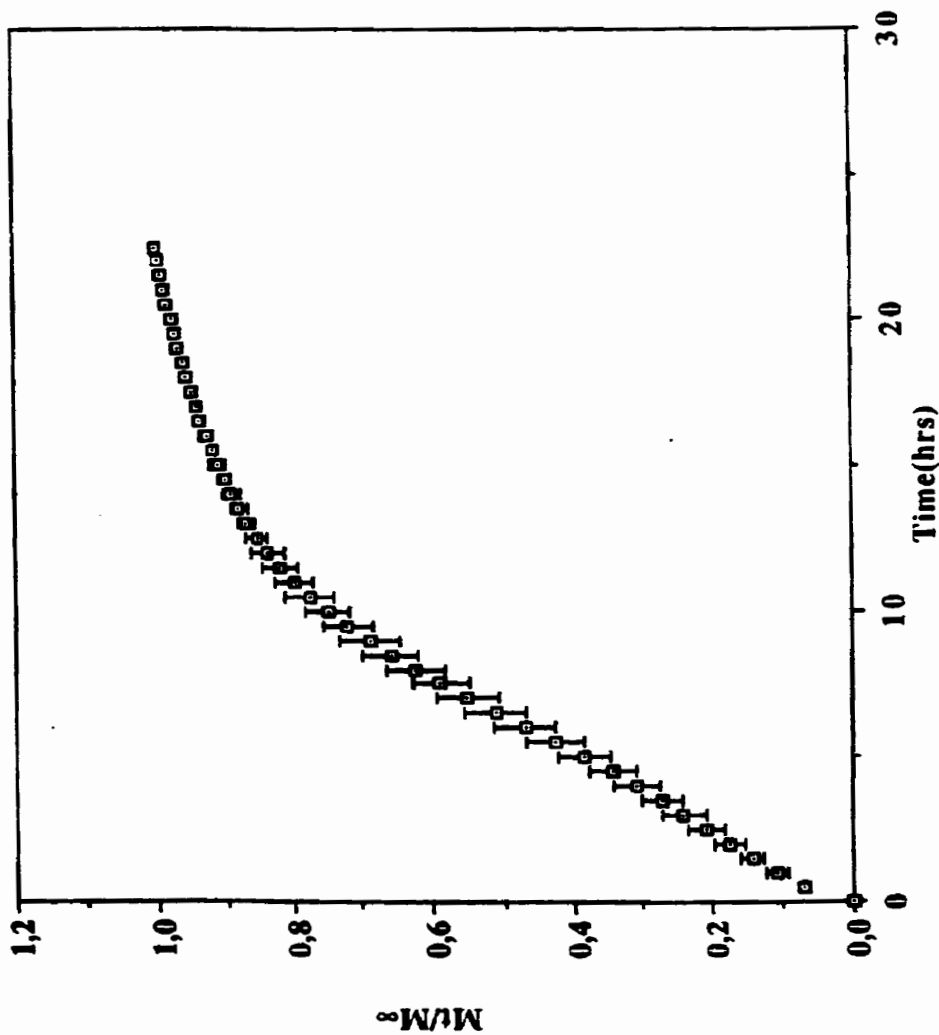


FIG. 8

- Fraction of Acetaminophen Released from SA,G-4.0 Tablets

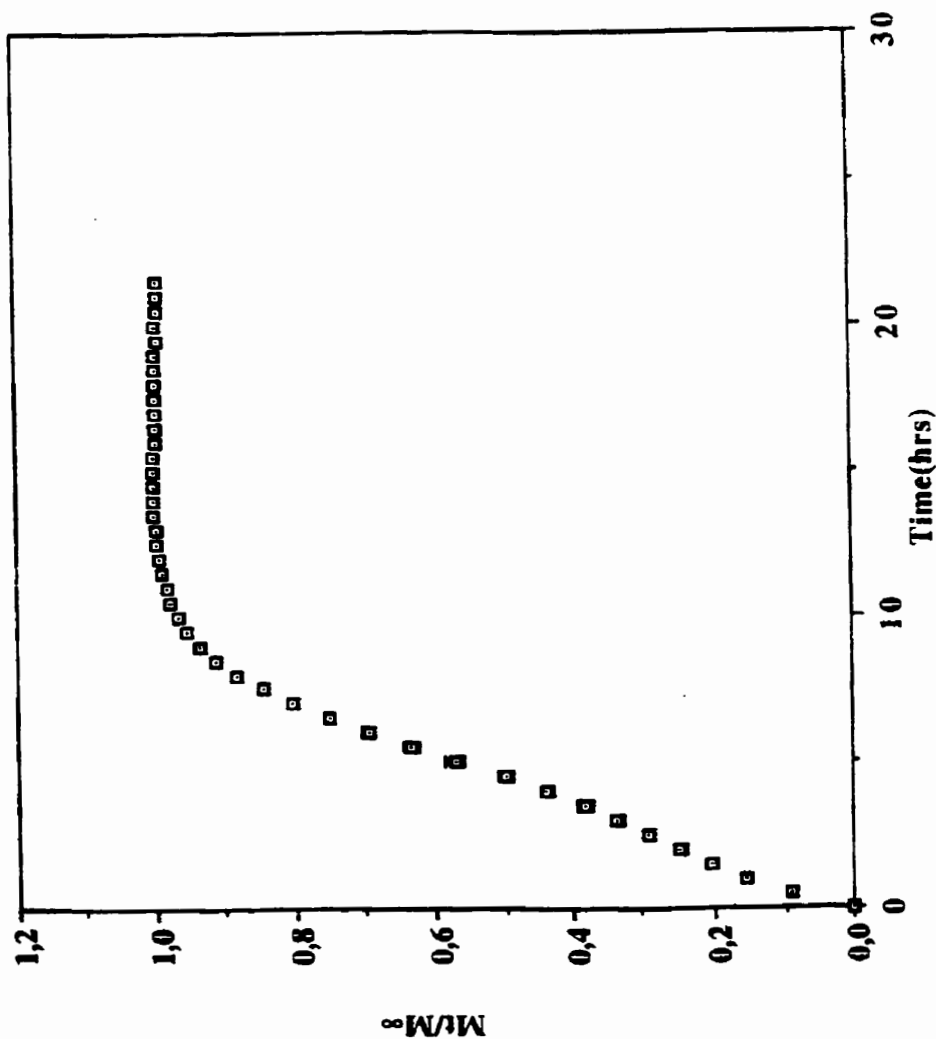


FIG. 9

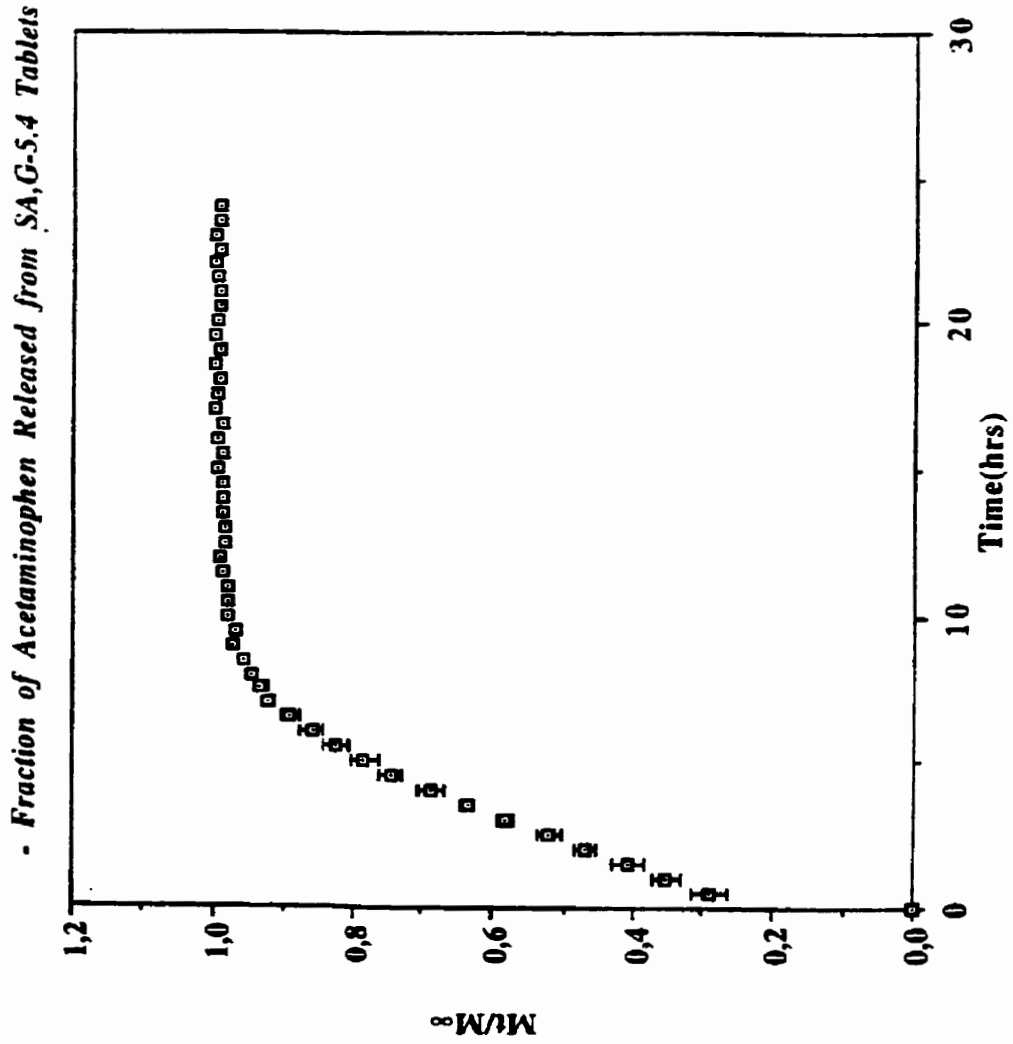


FIG. 10

- Fraction of Acetaminophen Released from SA,G-7.0 Tablets

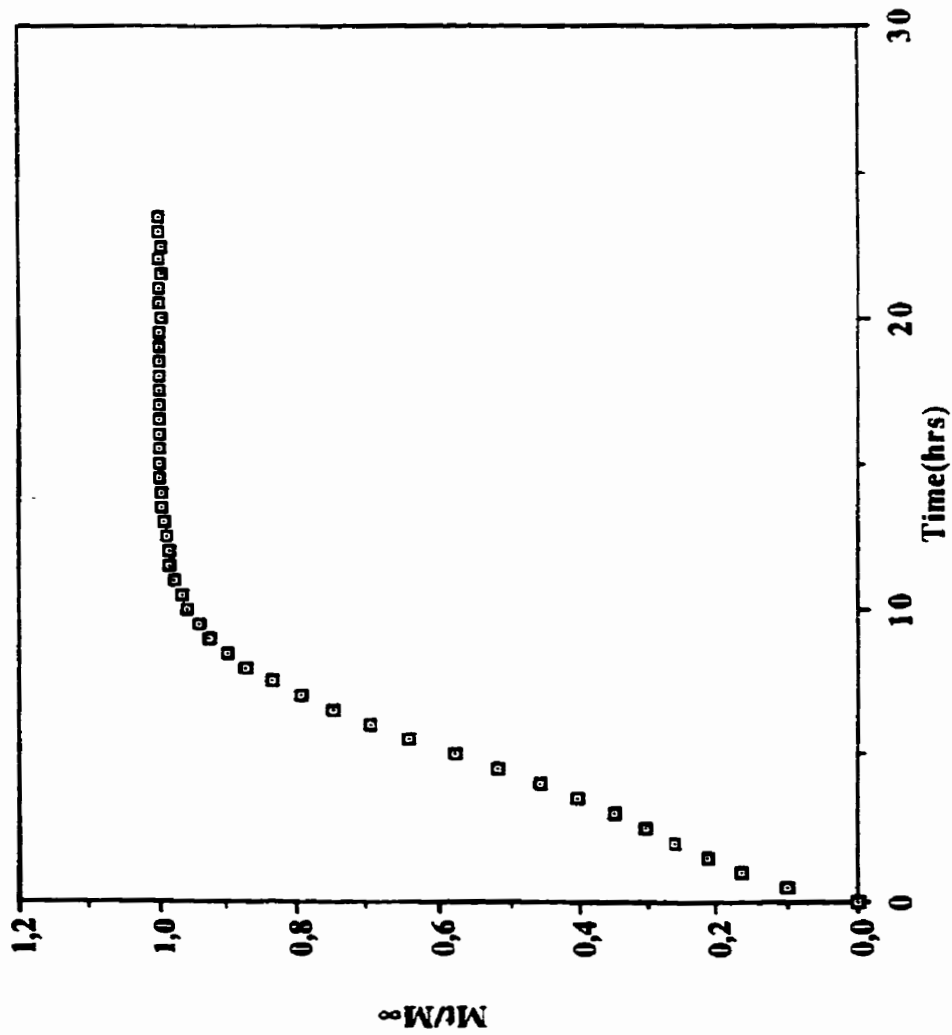


FIG. 11

-Influence of the Degree of Substitution on the Release of Acetaminophen from SA,G-n Tablets

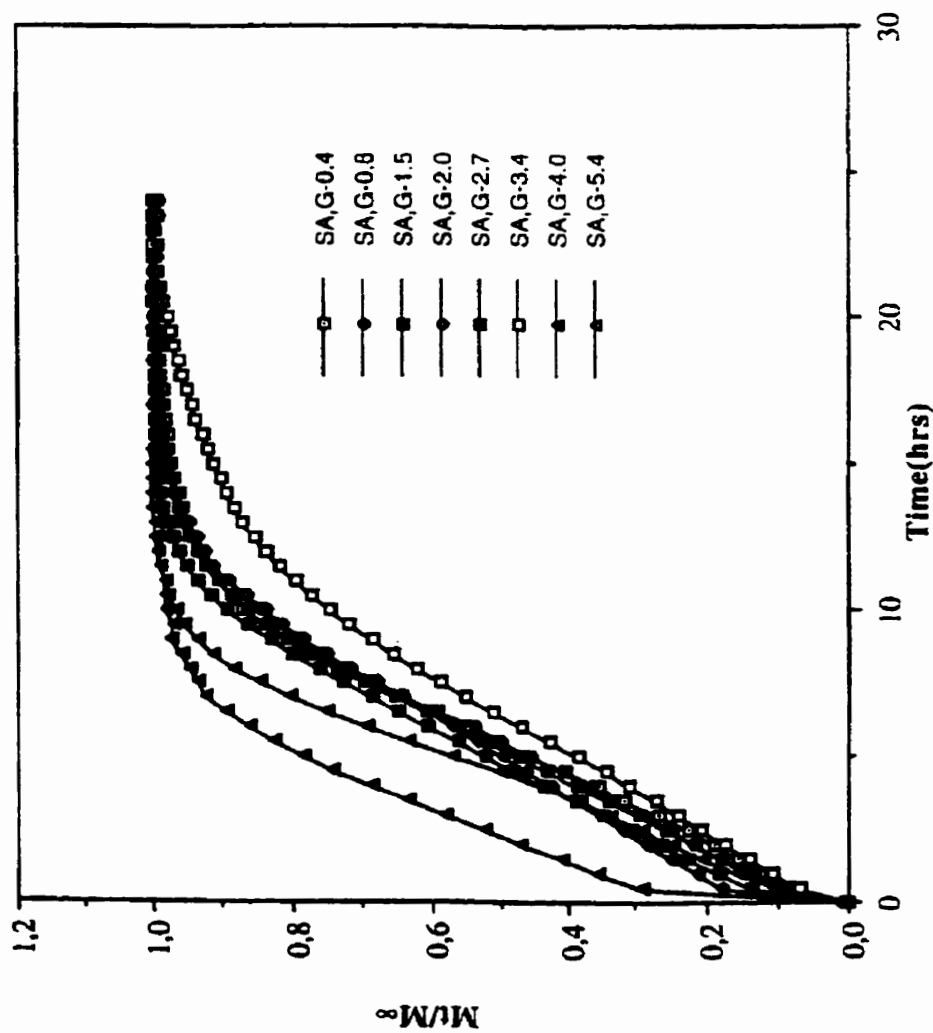


FIG. 12

- The Effect of Drug Loading on the Fraction of Acetaminophen. Released from SA,G-2.7 Tablets

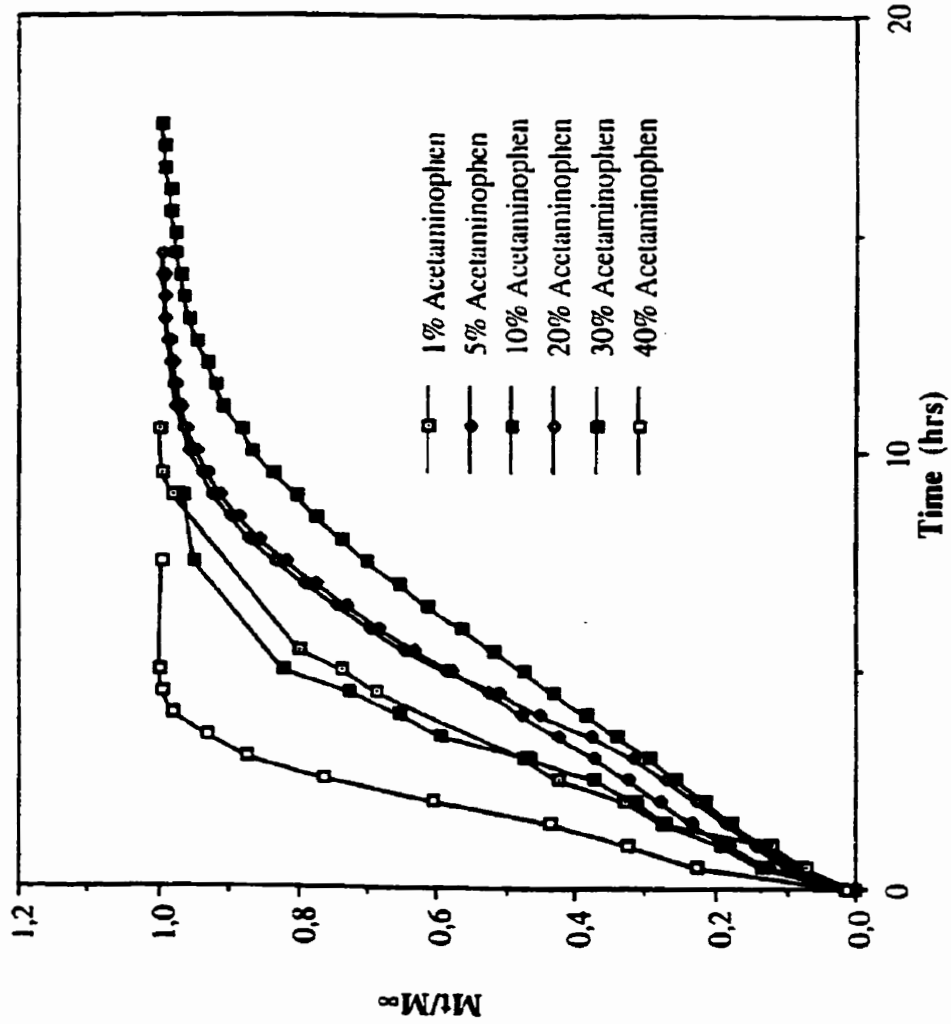


FIG. 13

- The Effect of Drug Loading on the Time of 100% Acetamin. Release from SA,G-2.7 Tablets

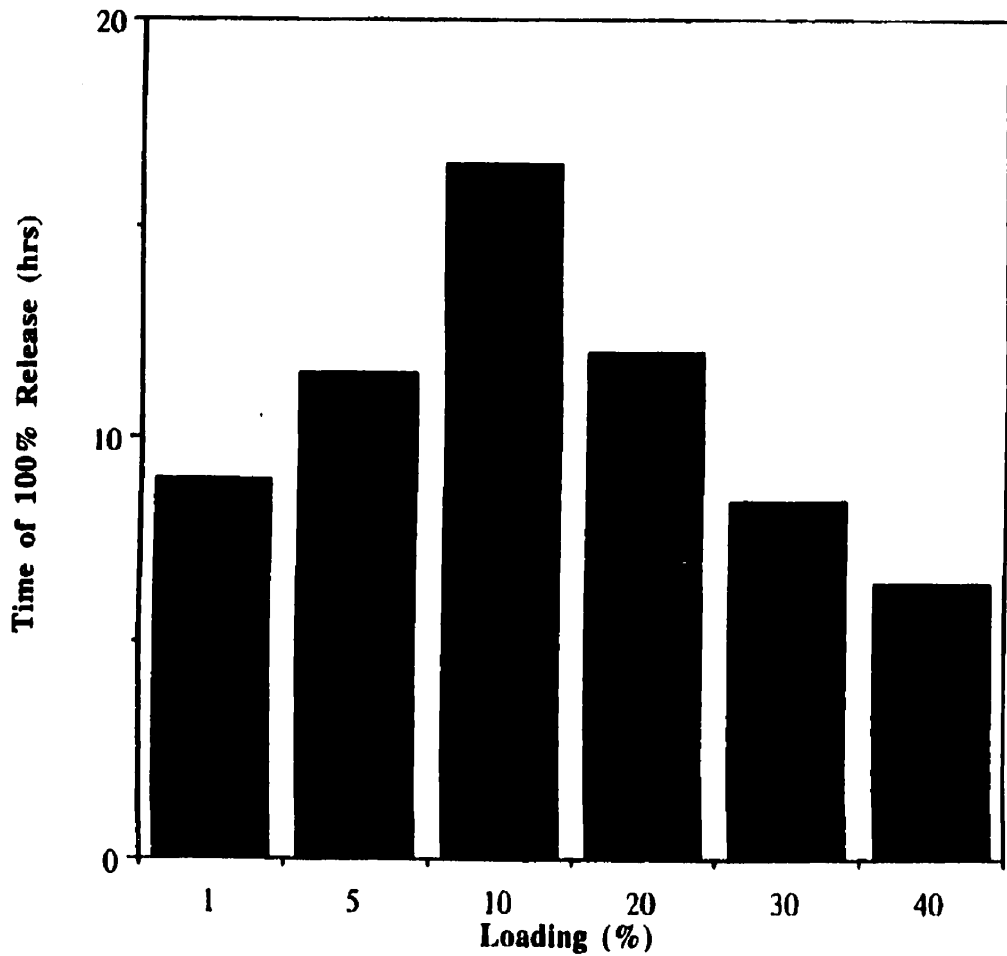


FIG. 14

- Fraction of Theophyllin Released from SA,G-2.7 Tablets

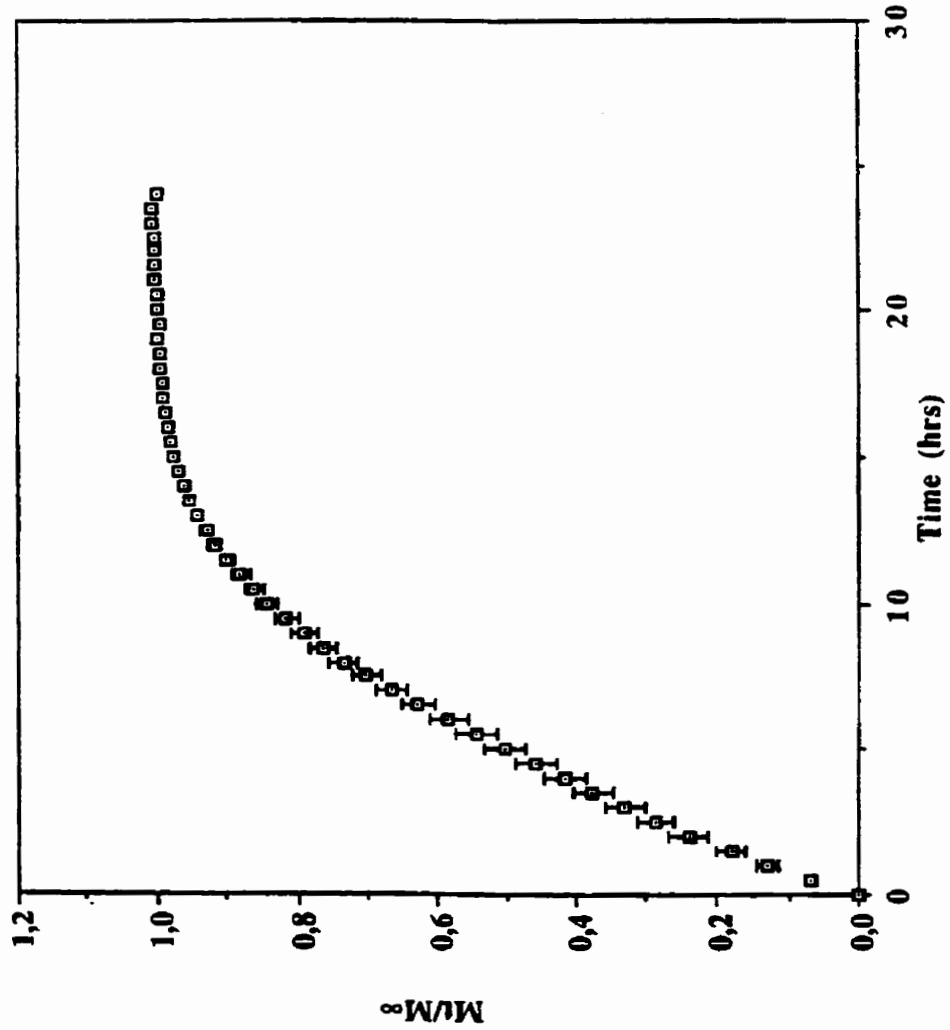


FIG. 15

Fraction of Sodium Salicylate Released from SA,G-2.7 Tablets

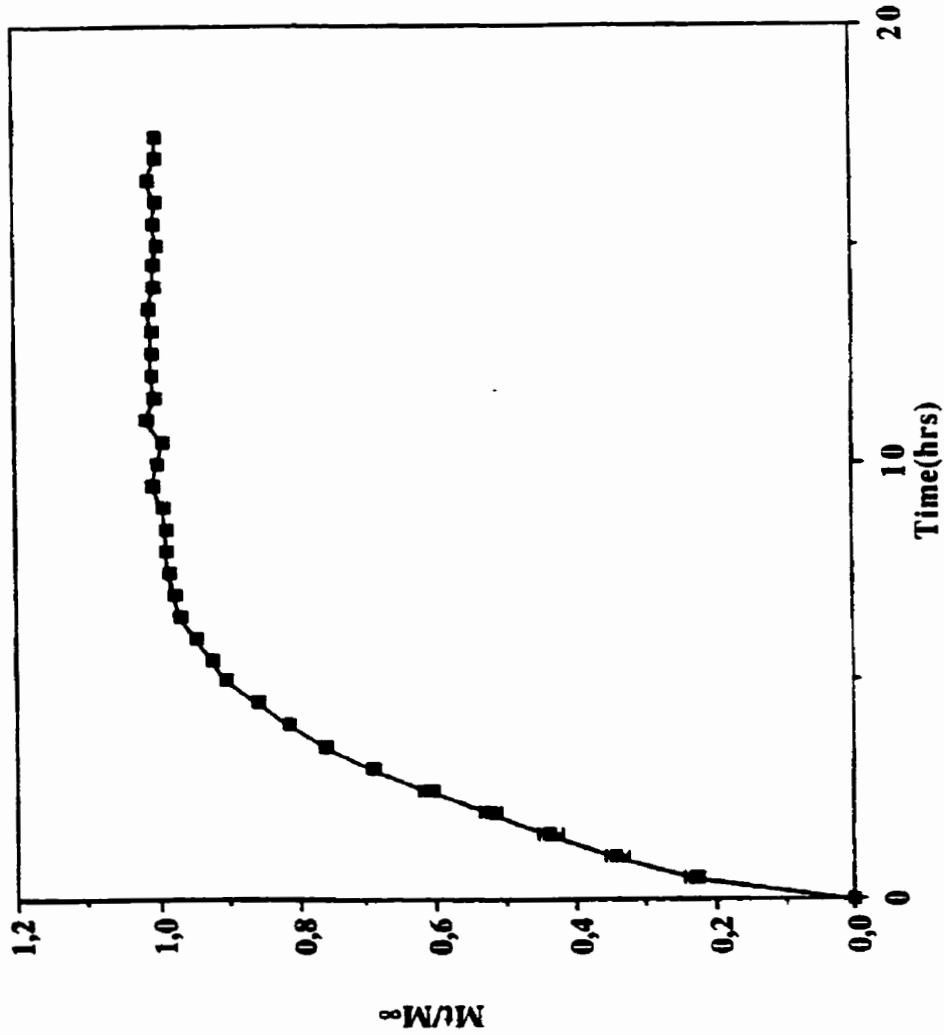


FIG. 16

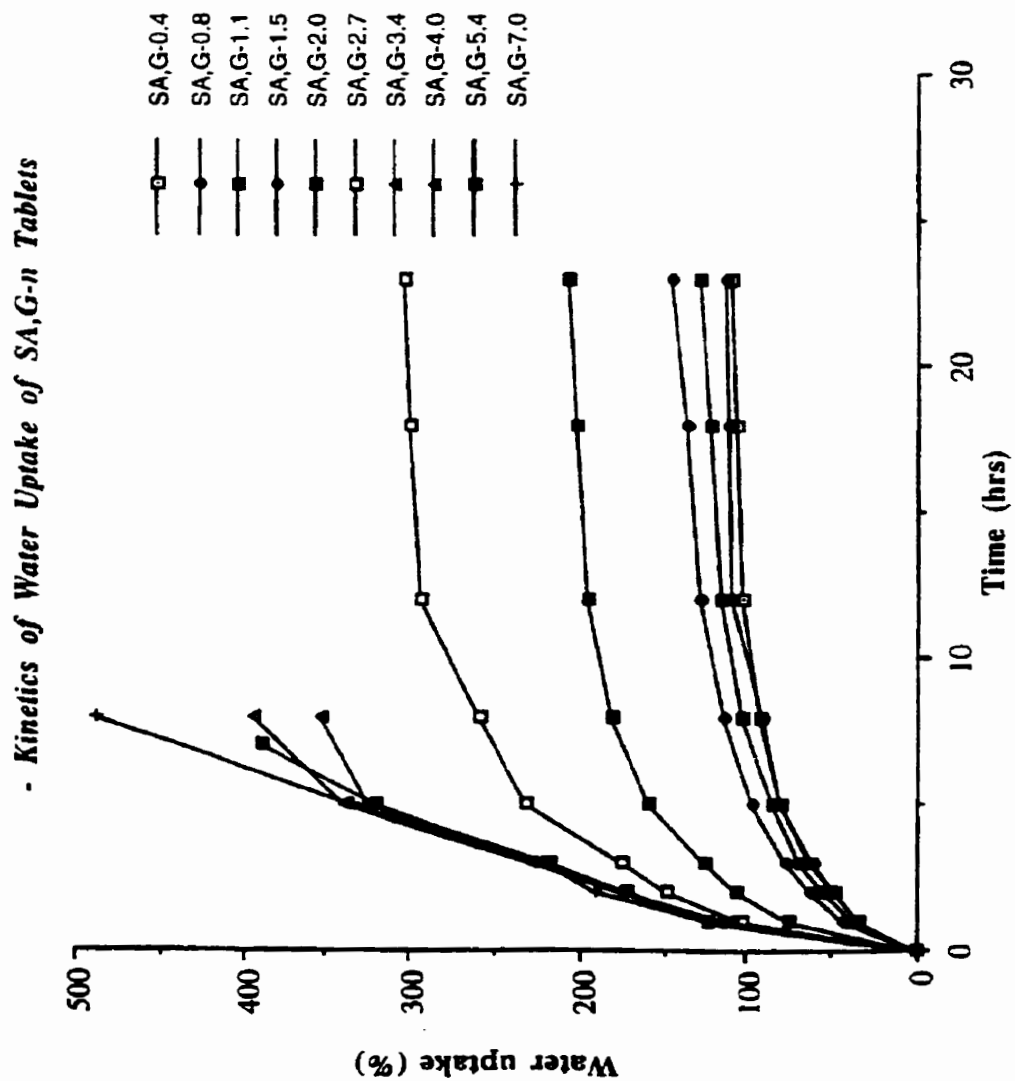


FIG. 17

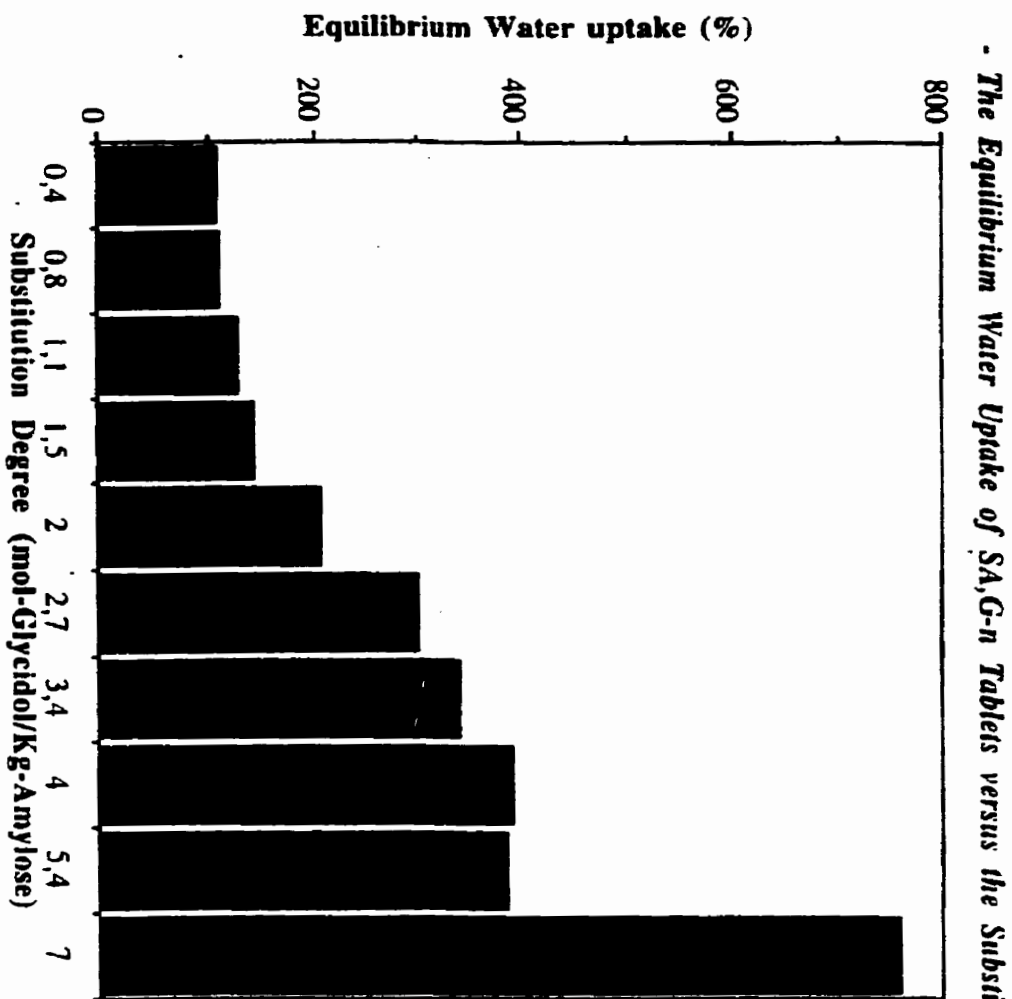


FIG. 18

Hardness test for tablets containing Lactose 100 mesh, various concentrations of Avicel PH101 or SA,G-n, and 0.5% of Magnesium stearate as a lubricant

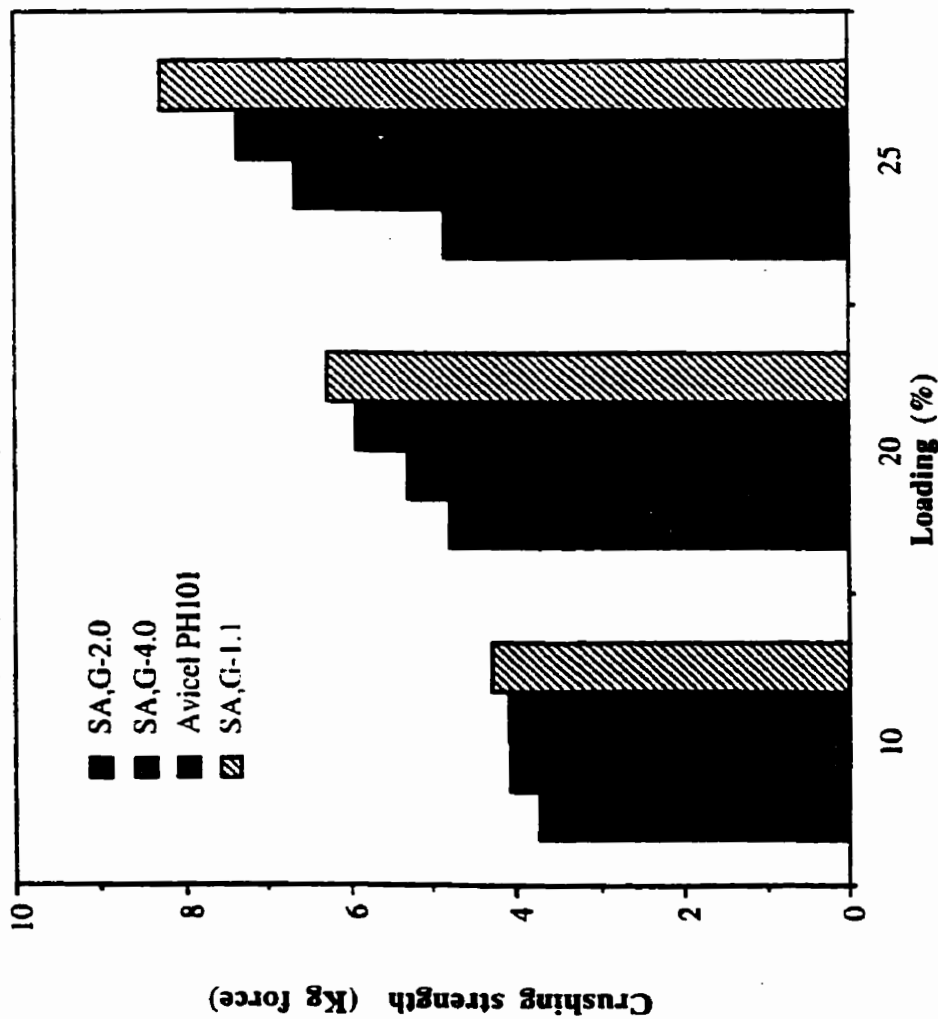


FIG. 19

- Fraction of Acetaminophen Released from SA,B-2.0 Tablets

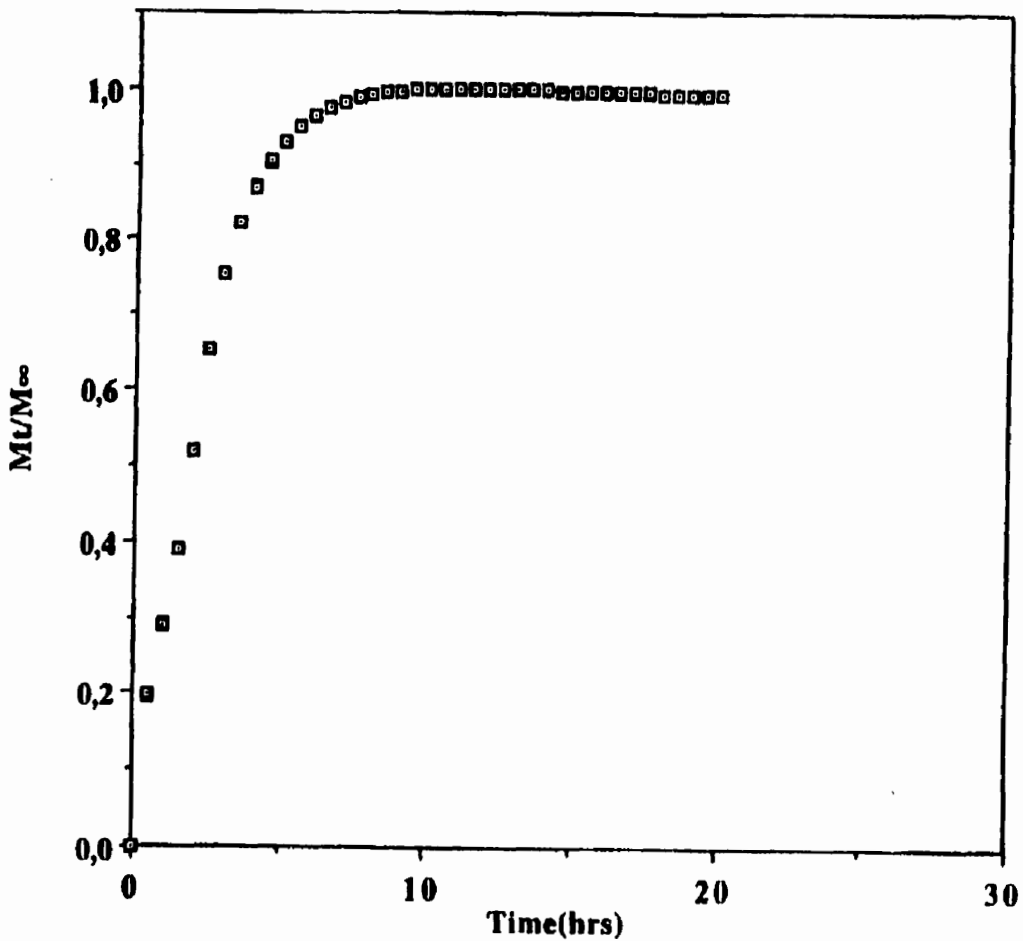


FIG. 20

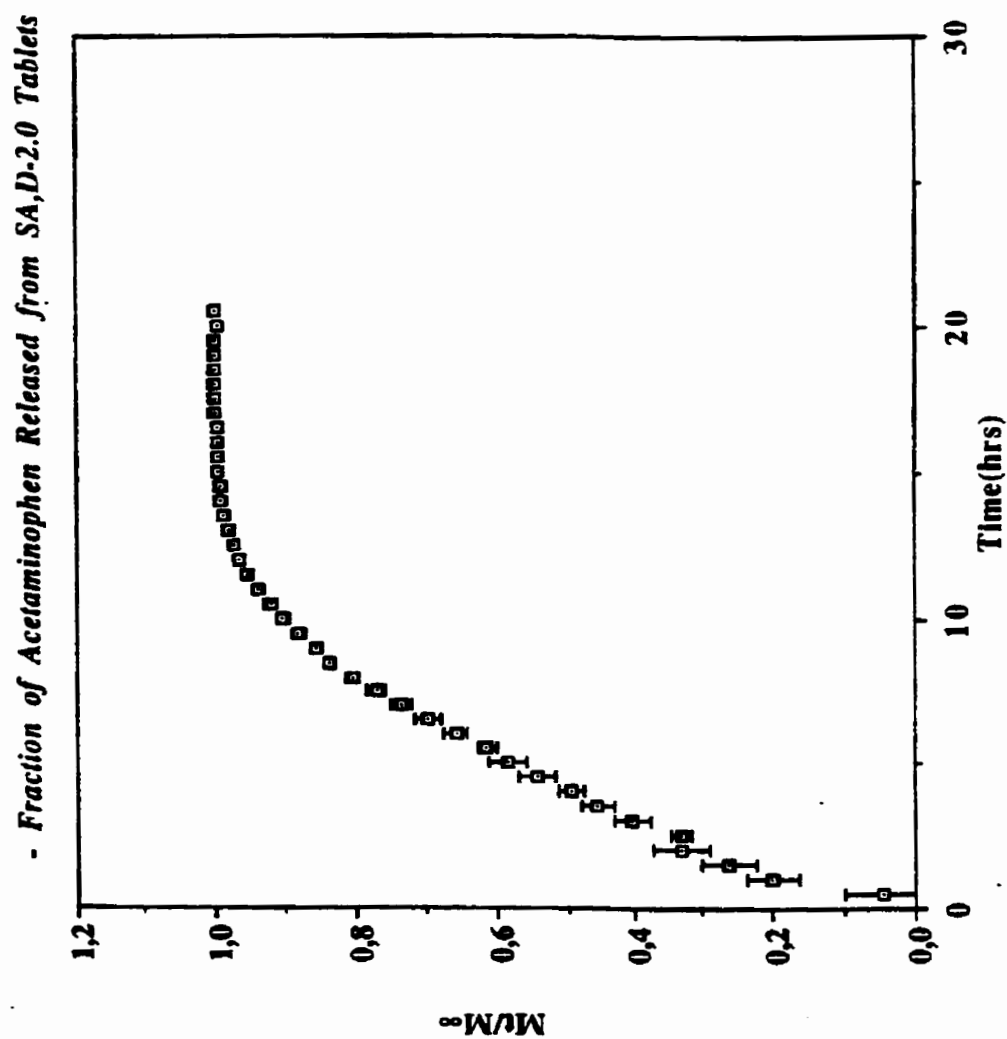
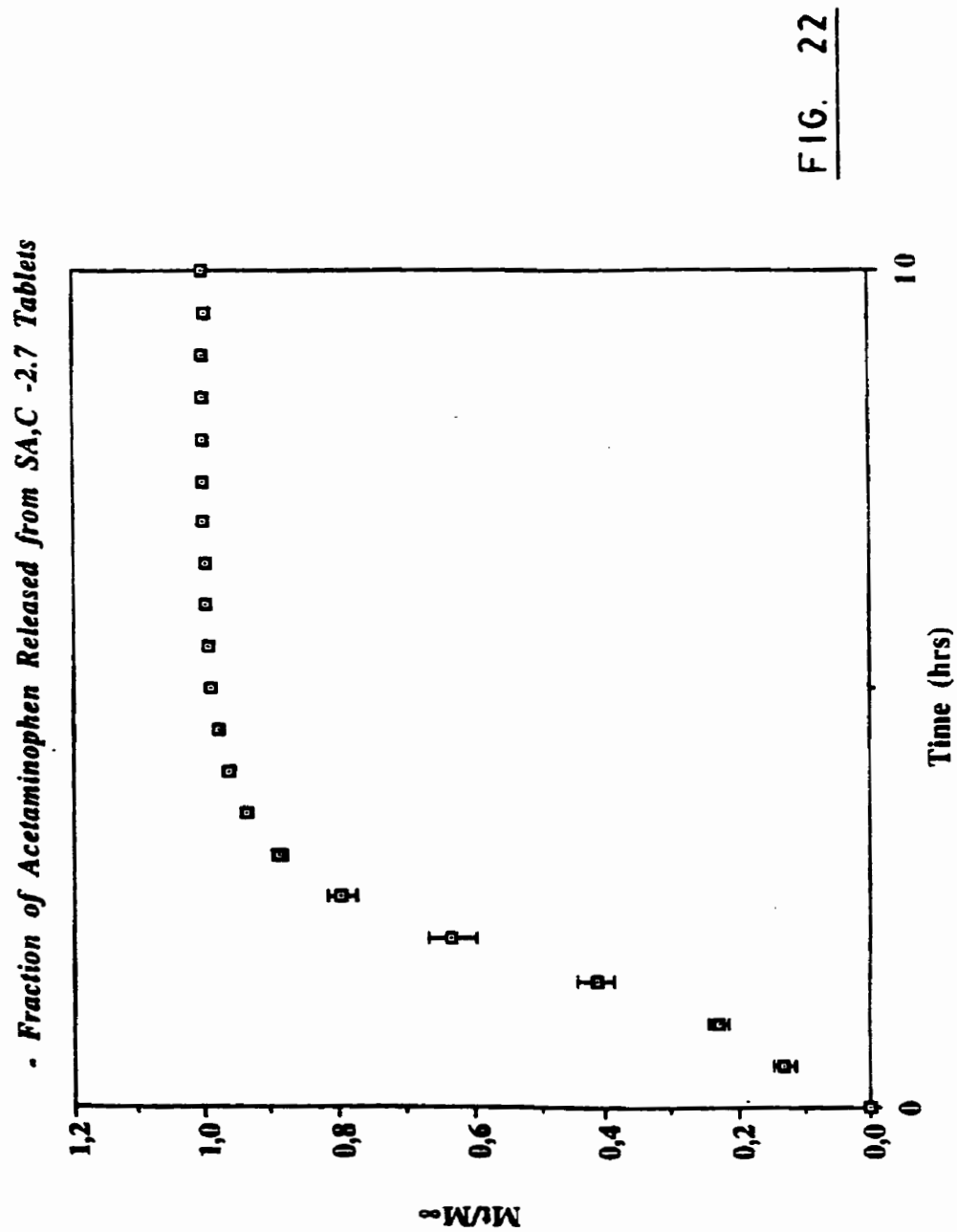


FIG. 21



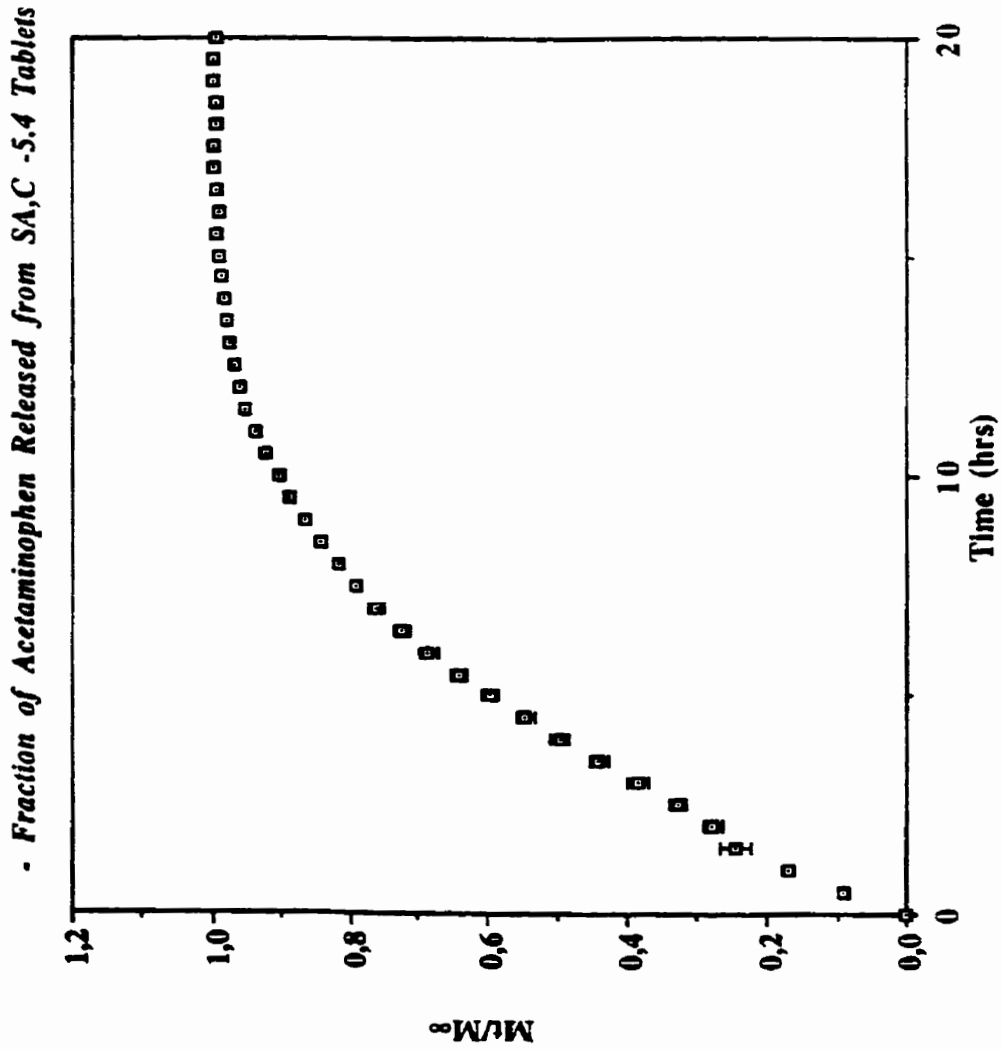
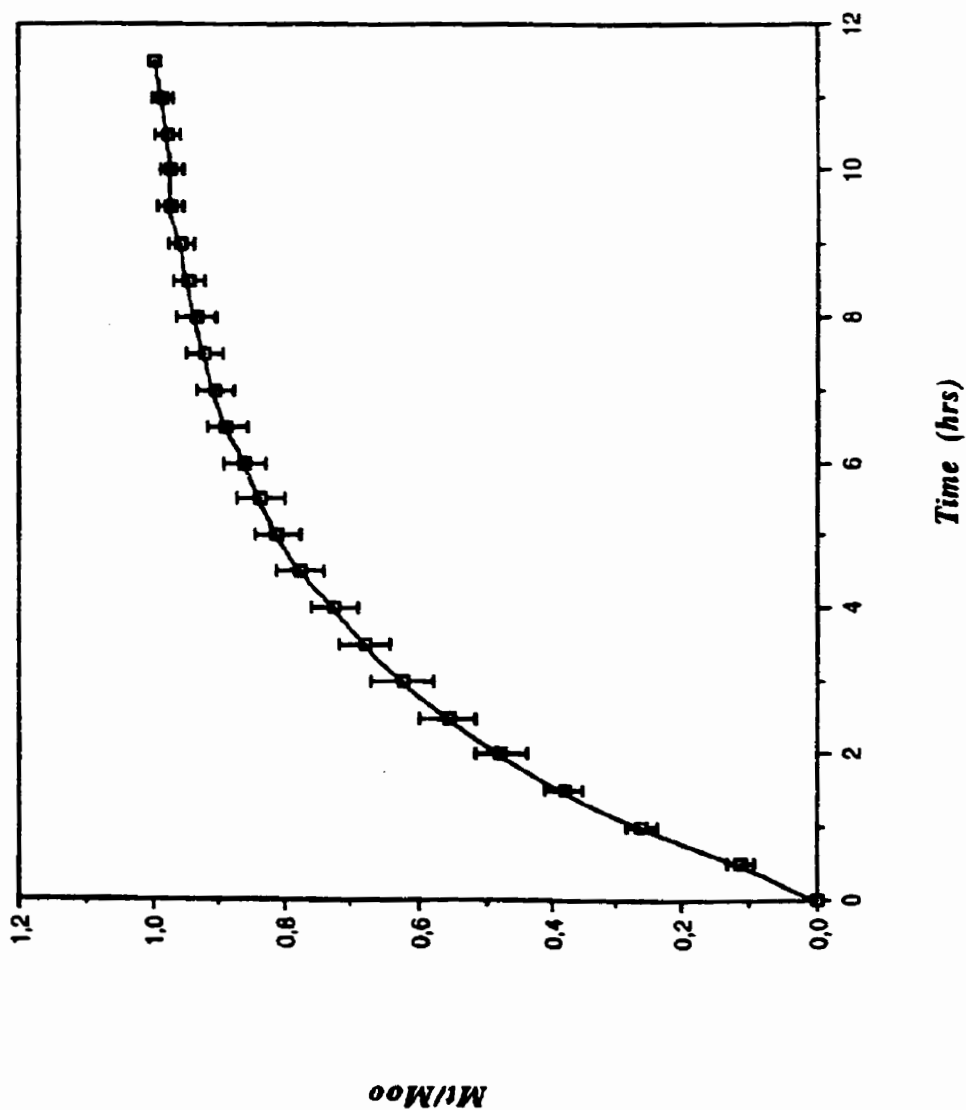


FIG. 23

FIG. 24

- Fraction of Hydrocortisone released from SA,G-2.7 Tablets
70% w/w of Drug



- Fraction of Hydrocortisone released from SA,G-2.7 Tablets
80% w/w of Drug

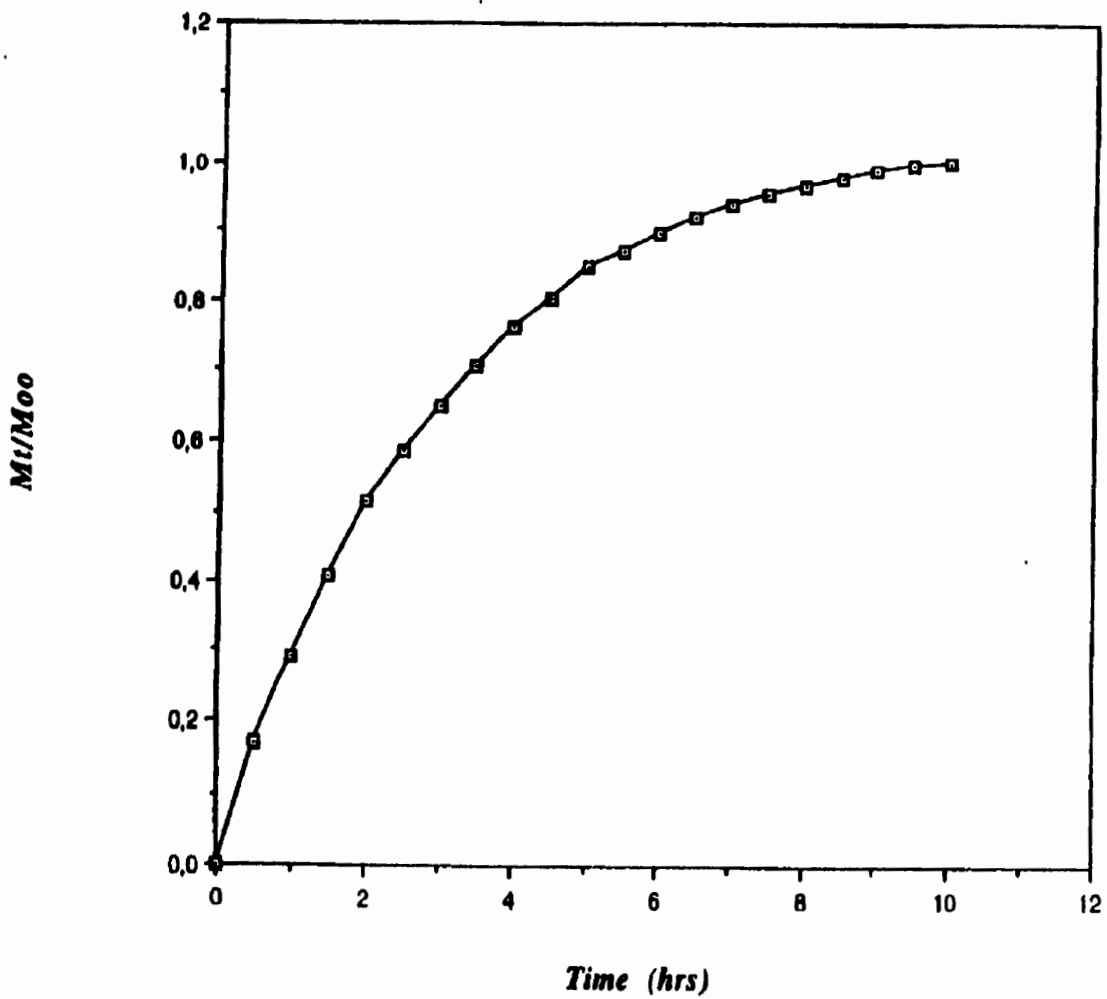


FIG. 25

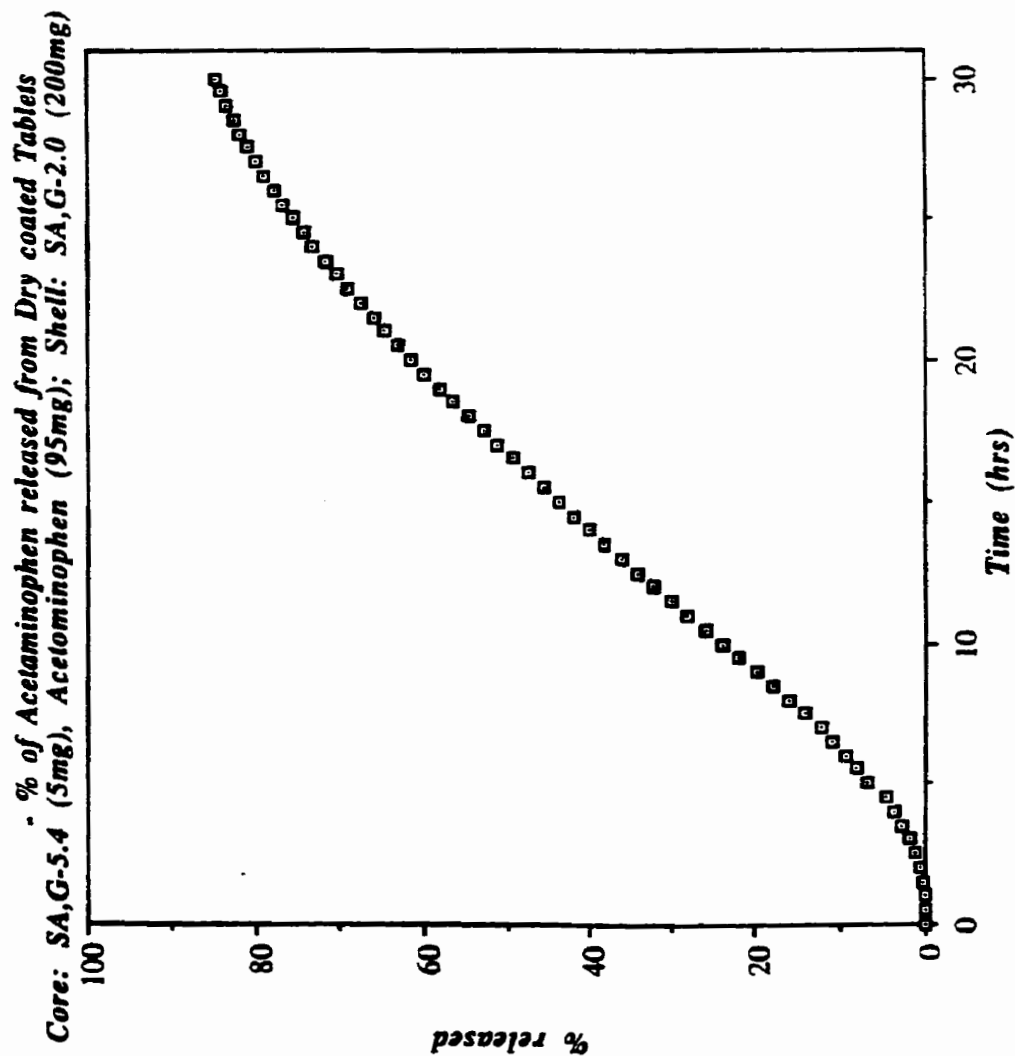
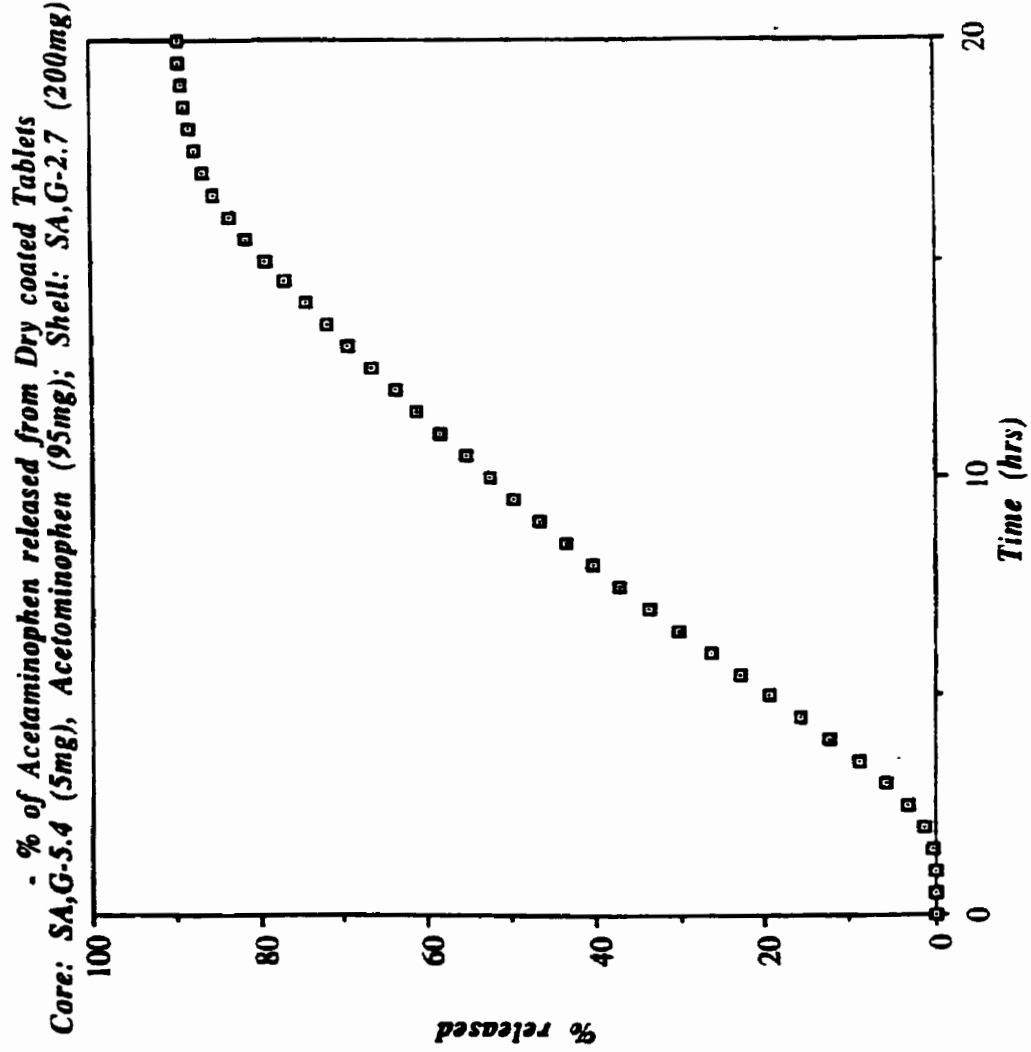


FIG. 26



5,879,707

1

SUBSTITUTED AMYLOSE AS A MATRIX FOR SUSTAINED DRUG RELEASE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a sustained release solid dosage unit.

More specifically, the invention relates to a pharmaceutical tablet comprising substituted amylose as a matrix for sustained release of the drug contained in the tablet.

BRIEF DESCRIPTION OF THE PRIOR ART

Drug controlled release system

For many years, one of the major axes in pharmaceutical research has been the synthesis of new active ingredients of improved therapeutic efficiency. Though this continues to be a fundamental trend, increased attention has also been given to controlling drug administration characteristics or pharmacological activity. Consequently, this has led to the development of new pharmaceutical dosage forms allowing control of drug release.

Among the many oral dosage forms that can be used for the controlled release of drugs, tablets are of major interest in the pharmaceutical industry because of their highly efficient manufacturing technology.

Many systems have been proposed to control drug release in a tablet. In such systems, drug release is controlled by diffusion, solvent activation, polymer swelling, chemical reaction or osmosis. Most of the time, use is made of combination of two or more mechanisms which obey the Fick's laws [Ségot-Chicq S. et al, S.T.P. Pharma, 1, 25-36 (1985)].

Several types of polymers have been proposed so far for use as a matrix for the controlled release of drugs. Examples of such polymers are poly(vinylpyrrolidone), poly(vinylalcohol), poly(ethylene oxide), cellulose and its derivatives, silicone and poly(hydroxyethylmethacrylate) [Korsmeyer R., Diffusion controlled systems: hydrogels, chap. 2, pp. 15-37 in Polymers for controlled drug delivery, Ed. Tarcha p., CRC Press, Boca Raton, USA, 1991; Salomon et al., Pharm. Acta Helv., 55, 174-182, (1980); Buri P. et al., Pharm. Acta Helv. 55, 189-197 (1980)].

Characteristics of an ideal drug controlled release system

In spite of all the existing systems, there is still a need for an "ideal" drug controlled release system which would allow a constant release of the drug and would be easy to manufacture.

Matrix tablets obtained by direct compression of a mixture of a drug with a polymer would be the simplest way to achieve this goal. Preferably, these tablets should also show good mechanical qualities (i.e. tablet hardness and resistance to friability) in order to meet the manufacturing process requirements and the subsequent handling and packaging requirements. Furthermore, the obtained polymers used as matrices should be easy to synthesize, a one step procedure being an ideal case. The obtained polymers should also be biocompatible, biodegradable and non toxic, with the proviso that biodegradable synthetic polymers have the disadvantage of a possible toxicity following absorption of the degraded products.

Polysaccharidic biodegradable matrices

Polysaccharidic biodegradable matrices for tablets are of interest because the degradation of a natural product like starch occurs naturally in the human body [Kost J. et al., Biomaterials, 11, 695-698, (1990)].

Starch is composed of two distinct fractions, consisting of (1) amylose which is a non-ramified fraction containing

2

about 4,000 glucose units and (2) amylopectin which is a branched fraction containing about 100.00 glucose units [Biliaderis C., Can. J. Physiol. Pharmacol. 69, 60-78, (1991)].

Starch and cross-linked starch obtained by treatment with reagents like epichlorohydrin, phosphorous oxychloride, adipic anhydride, etc. are widely and safely used with the agreement of the Food and Drug Administration in the food industries (thickener, enhancer of organoleptic properties, texture modifier . . .) and in the pharmaceutical industry (filler, binder, disintegrant) [see again Biliaderis C., Can. J. Physiol. Pharmacol. 69, 60-78, (1991)].

Starch is naturally hydrolysed by several amylolytic enzymes. Hence, α -amylase is an endoenzyme specific to α -(1,4)-D-glucopyranosidic bonds located within polyglucose chains. The degradation product of starch amyolysis is mainly composed of oligosaccharides, dextrans and maltose [Mateescu M. et al., Biochimie, 58, 875-877, (1976)].

Unmodified, modified, derivatized or cross-linked starches Short et al. [U.S. Pat. Nos. 3,622,677 and 4,072,535] disclose a binder/disintegrant consisting of a starch physically modified by compaction. The starch used as starting material may be any granular starch derived from the root, stem or fruit of a plant. It may be modified, derivatized or cross-linked. However, no controlled release properties are described. Furthermore, these patents do not disclose or suggest the specific role of amylose present in starch, nor do they disclose or suggest the use of amylose to improve the binding properties of the material.

Trubiano [U.S. Pat. No. 4,369,308] discloses modified starches which are low swelling in cold water and which are suitable for use as disintegrants in compressed tablets. This goal is achieved by cross-linking and pregelatinizing, in the presence of water, a cold-water-insoluble, granular starch, drying the cross-linked, pregelatinized starch if necessary, and then pulverizing the dry starch. Once again, no controlled release properties are disclosed for these starches and the specific role of amylose present in starch is not discussed nor in its use to improve the disintegrating properties of the tablets.

McKee I. [U.S. Pat. No. 3,034,911] discloses a method of producing cold water-soluble, intact granular starches such as starch phosphate, starch sulphate and carboxymethylstarch, by chemical derivatization of starch. The granular starches that are so-produced are only used in tablets as disintegrants. No controlled release properties are disclosed.

Nakano M. et al. [Chem. Pharm. Bull. 35, 4346-4350, (1987)] disclose the use of physically modified starch (pregelatinized starch) as an excipient in sustained-release tablets. This article does not mention the specific role of amylose present in starch nor does it even mention amylose.

Van Aerde P. et al. [Int. J. Pharm., 45, 145-152, (1988)] disclose the use of modified starches obtained by drum-drying or extrusion pregelatinization, particle hydrolysis or cross-linking with sodium trimetaphosphate, as an excipient in sustained-release tablets. Once again, the article does not mention the specific role of amylose present in starch nor does it even mention amylose.

Hermann J. et al. [Int. J. Pharm., 56, 51-63 & 65-70, (1989) and Int. J. Pharm., 63, 201-205, (1990)] disclose the use of thermally modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. This article discloses that thermally modified starches containing a low amount of amylose (25% and lower) give good sustained release properties, contrary to high amylose content starches which present bad controlled release properties. Hence, the role of amylose present in starch is considered negatively.

Non-granular, glassy and "short-chain" amylose

Nichols et al. [U.S. Pat. No. 3,490,742] disclose a binder-disintegrant comprising non-granular amylose. This material is prepared either by fractionating starch or by dissolving granular high amylose starch in water at an elevated temperature. No controlled release properties are disclosed.

Alwood, et al. [U.S. Pat. No. 5,108,758] disclose an oral delayed release composition comprising an active compound and glassy amylose. The composition is particularly adapted for achieving selective release of the active compound into the colon. The delayed release is due to a coating. Glassy amylose is one of the two forms of predominantly amorphous amylose, the other being a rubbery form. Here, the glassy amylose delays the release of the active compound from the composition in an aqueous environment but allows its release on exposure to an enzyme capable of cleaving the amylose. The amylose used in this composition is isolated from smooth-seed pea starch and purified by precipitation from aqueous solution as a complex with n-butanol. The alcohol is then removed from an aqueous dispersion of that complex by blowing through a suitable heated inert gas. As aforesaid, the release mechanism is based on an enzymatic reaction. There is no continuous release through the gastrointestinal tract, but only a delayed release due to the degradation of the coating into the colon. Moreover, it is disclosed that the glassy amylose should preferably not contain hydroxy groups in a derivative form.

Wai-Chiu C. et al. [see European laid-open patent application No. EP-A-499,648] disclose a tablet excipient. More particularly, they disclose a starch binder and/or filler useful in manufacturing tablets, pellets, capsules or granules. The tablet excipient is prepared by enzymatically debranching starch with an alpha-1,6-D-glucanohydrolase to yield at least 20% by weight of "short chain amylose". No controlled release properties are claimed for this excipient. Moreover, starch (unmodified, modified or cross-linked) must be enzymatically treated with an alpha-1,6-D-glucanohydrolase to be debranched and to yield the so-called "short chain amylose". Thus, starch with a high content of amylopectin is obviously preferred and amylose is rejected as not suitable because it is impossible to debranch amylose, since amylose has no branching. The role of amylose is not only ignored but considered negatively.

In connection with this reference, it must also be emphasized that "short-chain amylose" does not exist. In the present specification and appended claims, when the term "amylose" is used, it refers only to amylose having a long chain consisting of more than 250 glucose units (between 1000 and 5000 units according most of the scientific literature), joined by alpha-1,4-D glucose links, in a linear sequence. This is totally different from short chains of 20 to 25 glucose units. In each case, the three-dimensional structure is completely different thereby explaining why one obtains different behaviours.

Cross-linked amylose

Mateescu M. A. et al. [U.S. Pat. No. 5,456,921] and Lenaerts V. et al. [J. Controlled Rel. 15, 39-46, (1991)] disclose that cross-linked amylose is a very efficient tool for drug controlled release. Cross-linked amylose is produced by reaction of amylose with a cross-linking agent such as epichlorohydrin, in an alkaline medium. Different degrees of cross-linking can be obtained by varying the ratio of epichlorohydrin to amylose in the reaction vessel. Tablets prepared by direct compression of a dry mixture of cross-linked amylose and a drug swell in solution and show a sustained release of the drug. Depending on the degree of

cross-linking of the matrix, different degrees of swelling are obtained. However, with degrees of cross-linking above 11, the swollen polymeric matrix presents in vitro disintegration over a period of approximately 90 minutes. Increasing the degree of cross-linking of amylose generates an increase of drug-release time, with maximal values for low degrees of cross-linking. A further increase in the degree of cross-linking leads to an accelerated drug release from the cross-linked amylose tablets as a consequence of the erosion process.

Mateescu M. A. et al. [International laid-open patent application No. WO 94/02121] and Dumoulin et al. [Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 306-307, (1993)] disclose an enzymatically-controlled drug release system based on the addition of alpha-amylase to cross-linked amylose in a tablet, so as to modulate the release kinetics of the drug. The alpha-amylase within the tablet is able to hydrolyse alpha-1,4-glucosidic bonds present in the cross-linked amylose semi-synthetic matrix. Increasing amounts of alpha-amylase (5 to 25 EU) within the tablets induce a significant decrease in release time from 24 to 6 hours. Hence, drug release is controlled by two sequential mechanisms: (a) hydration and swelling of cross-linked amylose tablets followed by (b) internal enzymatic hydrolysis of the hydrated gel phase.

Cantilier L. et al. [International laid-open patent application WO 94/21236] disclose powders of cross-linked amylose having a specific cross-linking degree for use as a tablet binder and/or disintegrant. The tablets are prepared by direct compression. The concentration of cross-linked amylose in the tablets is lower than 35% by weight. Degrees of cross-linking from 6 to 30 and more particularly from 15 to 30 are preferred when disintegration properties are required.

All these patents, laid-open applications and articles relate to the use of cross-linked amylose, which should not be confused with linearly substituted amylose. The swelling and drug release time of the tablets made of cross-linked amylose depend strongly on the degree of cross-linking and show a very specific behaviour pattern which is totally different from the one obtained in accordance with the present invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been discovered that substituted amylose is a very interesting excipient for the preparation of drug controlled release tablets. The advantages of such excipient are numerous, and include in particular:

1. very easy synthesis;
2. easy manufacturing of the tablets by direct compression,
3. possibility of a large range of drug concentration in the tablet,
4. versatility of the matrix, which is hydrophilic;
5. good mechanical properties of the tablets by direct compression; and
6. safety of substituted amylose.

More particularly, it has been found that controlled and sustained release of a drug can be achieved when use is made of substituted amylose as a matrix in a tablet, with a remarkable close-to-linear profile and a release time of from 9 to 20 hours.

In accordance with the invention, there is provided a pharmaceutical sustained release tablet for oral administration, consisting of a compressed blend of at least two dry powders including a powder of at least one pharmaceutical drug and a powder of a sustained release matrix

5

for the drug. The sustained release matrix consists essentially of non-crystalline, uncrosslinked substituted amylose prepared by reacting, in a basic medium, amylose with at least one organic substituent having a reactive function that reacts with the hydroxy groups of the amylose molecule.

Preferably, the substituted amylose has a substituent to amylose ratio (expressed in mole of substituent per kg of amylose) that is equal to or higher than 0.4. More preferably, such ratio ranges from 0.4 to 7.0.

When the pharmaceutical drug(s) used in the tablet is (are) very slightly soluble, the powder of such drug(s) may represent up to 80% by weight of the tablet.

When, however, the pharmaceutical drug(s) is (are) highly soluble, the powder of such drug(s) should not exceed 40% by weight of the tablet.

The tablet according to the invention can also be of the dry coated type. In such a case, its core will include most of the powder of said drug(s) (for example, the core could contain 95% by weight of drug, the balance consisting of a filler or of substituted amylose). The shell will then be made almost exclusively of substituted amylose, in order to achieve the requested controlled release.

Preferably, the organic substituent is selected from the group consisting of epoxy alkanes, epoxy alcohols, epoxy ethers, epoxy aryls, cycloalkene oxides, halogeno alkanes, halogeno alcohols, alkyl and aryl isocyanates and phosphorus oxychloride.

For the purpose of simplicity, the substituted amylose prepared and used in accordance with the invention will be hereinafter referred to as SA, X-n, where SA is the acronym of substituted amylose, X is a code defining the substitute used (G for glycidol; B for 1,2-epoxybutane; C for 1-chlorobutane and D for 1,2-epoxydodecane) and n represents the degree of substitution expressed as the ratio of mole of substituent per kilogram of amylose. For example, SA, G-1.1 will mean that amylose was substituted with glycidol in a proportion of 1.1 mole of glycidol per Kg of amylose.

The invention and its advantages will be better understood upon reading the following non-restrictive detailed description and examples, reference being made to the accompanying drawings.

DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGS. 1a and 1b are 3-D and 2-D representations of the chemical structure of amylose, respectively;

FIG. 2 is a representation of the different steps of the synthesis of substituted amylose;

FIG. 3 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-0.4 tablets containing the same, as a function of the time;

FIG. 4 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-0.8 tablets, as a function of the time;

FIG. 5 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-1.5 tablets, as a function of the time;

FIG. 6 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-2.0 tablets, as a function of the time;

FIG. 7 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-2.7 tablets, as a function of the time;

FIG. 8 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-3.4 tablets, as a function of the time;

FIG. 9 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-4.0 tablets, as a function of the time;

FIG. 10 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-5.4 tablets, as a function of the time;

6

FIG. 11 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,G-7.0 tablets, as a function of the time;

FIG. 12 is a diagram showing the influence of the degree of substitution on the release of acetaminophen released from SA,G-n tablets, as a function of time;

FIG. 13 is a diagram showing the effect of drug loading on the fraction of the acetaminophen released from SA,G-2.7 tablets, as a function of time;

FIG. 14 is a diagram showing the effect of drug loading on the time of 100% acetaminophen released from SA,G-2.7 tablets;

FIG. 15 is a diagram giving the fraction of theophylline released from SA,G-2.7 tablets containing the same, as a function of the time;

FIG. 16 is a diagram giving the fraction of sodium salicylate released from SA,G-2.7 tablets containing the same, as a function of the time;

FIG. 17 is a diagram giving the kinetics of water uptake of SA,G-n tablets, as a function of the time;

FIG. 18 is a diagram showing the equilibrium water uptake of SA,G-n tablets, as a function of the substitution degree;

FIG. 19 is a diagram showing the crushing strength of SA,G-n tablets, as a function of the degree of substitution;

FIG. 20 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released of SA,B-2.0 tablets containing the same, as a function of the time;

FIG. 21 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA,D-2.0 tablets as a function of the time;

FIG. 22 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA, C-2.7 tablets, as a function of the time;

FIG. 23 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from SA, C-5.4 tablets, as a function of the time;

FIG. 24 is a diagram showing the fraction of hydrocortisone released from SA, G-2.7 tablets containing 70% of the same, as a function of the time;

FIG. 25 is a diagram showing the fraction of hydrocortisone released from SA, G-2.7 tablets containing 80% of the same, as a function of the time;

FIG. 26 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from dry-coated tablets having a shell made of SA, G-2.0, as a function of the time; and

FIG. 27 is a diagram giving the fraction of acetaminophen released from dry-coated tablets having a shell made of SA, G-2.7, as a function of the time.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Preliminary considerations

Starch is the major component of the diet in human populations. It is also the major storage carbohydrate of all higher plants. In the plant reserve organs, starch is deposited in the form of granules having a size that ranges between 1 and 100 microns.

Starch granules present a macromolecular heterogeneity. Indeed, as was already explained hereinabove, starch can be fractionated into two polydisperse polyglucan components. The first one is amylose which is an essentially linear polymer of glucopyranose units linked through α -D-(1,4) linkages (see FIGS. 1a and b). The second component is amylopectin which is a highly branched polymer containing short chains linked to the C-6-hydroxymethyl position of certain glucose moieties, via α -D-(1,6) linkages. Amylose, which is the linear polymer component, contains about

4,000 glucose units. In contrast, amylopectin, which is the branched polymer component, contains about 100,000 glucose units.

Hence, amylose and amylopectin differ not only in their chemical structures but also in their digestibility susceptibility, their stability in dilute aqueous solutions, their gel texture and their film properties.

In the case of amylose, the linkage between the groups is specified in the ordinary way: α -Glc-(1 \rightarrow 4)- α -(Glc) n -(1 \rightarrow 4)-Glc. The preferred conformation of amylose is an helix of variable dimensions, usually left-handed, with an open-core. The consequence is that the hydroxy group located on C-6 is the most reactive followed by hydroxy groups on C-3 and finally C-2 (see FIG. 1a). Thus, it is possible to use a substituent and chemically modify these OH groups by, for example, an etherification process, thereby leading to substituted amylose.

Substituted amylose synthesis

Substituted amylose (SA) synthesis is outlined in FIG. 2. As can be seen, SA is prepared by reacting amylose with a substituent, typically 1,2-epoxypropanol, in a strongly basic medium.

The substituent that can be used, can be represented by the following formula:



wherein A represents an epoxy function, a halide, or any other suitable organic function such as an isocyanate or phosphate group which is able to react with the hydroxy groups located in position 2, 3 and/or 6 on the amylose molecule, and R represents an organic radical.

One of the preferred substituted amyloses is obtained by using 1,2-epoxypropanol (glycidol) as substituent. However, interesting polymers can also be obtained with other substituents. In such cases, the controlled release properties will depend on the length of the chain R, the steric hindrance due to R, the presence of hydroxy groups on R or resulting from the reaction of the epoxy function, the presence of ionisable functions ($-\text{COOH}$, for example) and/or the hydrophobicity of R. A list of possible substituents is given in Table 1. However, this list is not exhaustive and just given to illustrate the invention.

TABLE 1

LIST OF RADICALS THAT CAN BE GRAFTED	
1. Substitution through an epoxy function (A = $\text{CH}_2-\text{CH}-$)	
1.1. Epoxy alkane	
R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,2-epoxybutane
R = $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,2-epoxydecane
R = $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{CH}_2$	1,2-epoxydodecane
1.2. Epoxy alcohol	
R = $-\text{CH}_2\text{OH}$	glycidol (1,2-epoxypropanol)
R = $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$	glycidol methyl
1.3. Epoxy ether	
R = $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	butyl glycidyl ether
R = $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$	tert-butyl glycidyl ether
R = $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	glycidyl isopropyl ether
R = $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	glycidyl butyrate
1.4. Epoxy aryl	
	2,3-(epoxypropyl) benzene

TABLE 1-continued

LIST OF RADICALS THAT CAN BE GRAFTED	
	1,2-epoxy-3-phenoxypropane glycidyl 4-methoxyphenyl ether
1.5. Cycloalkene oxide	cyclopentene oxide cyclohexene oxide cyclooctene oxide
2. Substituent through a halide (A = halogen)	
2.1. Bromo radicals (A = Br)	
2.1.1. Bromo alkane	
R = $-\text{CH}_2\text{CH}_3$	bromoethane
R = $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	1-bromopropane
R = $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	1-bromobutane
R = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	1-bromohexane
R = $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	1-bromohexane
R = $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	1-bromododecane
2.1.2. Bromo alcohol	
R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-bromo ethanol
R = $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$	3-bromo-1-propanol
R = $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$	3-bromo-1,2-propanediol
R = $-\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2$	1-bromo-2-propanol
R = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$	6-bromo-1-hexanol
R = $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{OH}$	7-bromo-1-heptanol
R = $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2\text{OH}$	10-bromo-1-decanol
R = $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2\text{OH}$	12-bromo-1-dodecanol
2.2. Chloro radicals (A = Cl)	
2.2.1. Chloro alkane	
R = $-(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$	1-chloropropane
R = $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{Cl}$	1-chlorobutane
R = $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{Cl}$	1-chlorohexane
R = $-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{Cl}$	1-chloroheptane
2.2.2. Chloro alcohol	
R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-chloro ethanol
R = $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$	3-chloro-1-propanol
R = $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$	3-chloro-1,2-propanediol
R = $-\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2$	1-chloro-2-propanol
R = $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$	4-chloro-1-hexanol
R = $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$	6-chloro-1-hexanol
2.3. Iodo radicals (X = I)	
2.3.1. Iodo alkane	
R = $-\text{CH}_2\text{CH}_3$	iodoethane
R = $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	1-iodobutane
R = $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-iodobutane
R = $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	1-iodododecane
2.3.2. Iodo alcohol	
R = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-iodo ethanol

As aforesaid, substitution can also be achieved through an isocyanate group (A being $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$). Therefore, isocyanate containing, substituent can be useful derivatives for coupling a radical R to the hydroxyl group of amylose chains through a stable urethane linkage. The reaction can be carried out in an organic solvent with triethylamine as a basic catalyst or in an aqueous basic medium, as follows:



Substitution can further be achieved by using phosphorus oxychloride to prepare phosphorylated amylose. In such case, phosphate groups are attached to the amylose chain through the hydroxyl groups of the same by allowing phosphorus oxychloride to react with alkaline amylose, as follows.



5,879,707

9

To prepare the requested substituted amylose, amylose is swollen in an alkaline medium such as NaOH (1N), heated to 50° C. After homogenization, a desired quantity of substituent is added gradually. After complete homogenization, a SA gel is obtained, which is then neutralized. Distilled water heated to 50° C. is added, followed by a sufficient amount of acetic anhydride to get a pH of 7.0. Then, a 85% v/v acetone/water solution is added to the obtained gel and the content is then washed through a Büchner funnel. Recovered gel is washed twice with 40% acetone/water and finally three times more with 100% acetone. The resulting solid is exposed overnight to air.

The degree of substitution can be adjusted varying the substituent to amylose ratio (mole of substituent per kg of amylose). Hence, different degrees of substitution were, for example, obtained with glycidol, ranging from 0.1 to 10.0. Use of substituted amylose as a matrix for sustained drug release

As aforesaid, substituted amylose is a very interesting excipient for the preparation of drug controlled release tablets. Advantages include a very easy synthesis of the polymer, an easy manufacturing of tablets by direct compression, the possibility of a large range of drug concentration in the tablet, the versatility of the matrix, which is hydrophilic, good mechanical properties of tablets obtained by direct compression and safety of substituted amylose.

The pharmaceutical sustained release tablets according to the invention can be prepared by compressing, as is known per se, a blend of at least two dry powders including a pharmaceutical drug powder in an amount of up to 80% by weight of the whole tablet, and a powder of substituted amylose used as sustained release matrix. If desired, the tablets may also include a small amount of a lubricant, and one or more fillers also in a powder form. If desired, a mixture of two or more drugs may be used instead of one.

The method of preparing such tablets is well known in the art and needs not be described further.

The pharmaceutical sustained release tablets according to the invention can also be of the dry-coated type. In such case, the amount of drug may represent up to 75% by weight of the total weight of the tablets, if the drug is poorly soluble. If it is very soluble, the amount of drug may represent up to 55% by weight of the total weight of the tablets. The dry coated tablets according to the invention can also be prepared by direct compression. First, the core of the tablet can be prepared by compressing a mixture of the drug with a very low amount of the polymer. Secondly, the core can be placed on a substituted amylose powder bed in a die and recovered by the same. This is followed by a compression of the core-shell system.

Once again, this method of preparing dry-coated tablet is well known and needs not be described further.

Bioadhesion properties

Experiments carried out by the Applicant on SA, G-n tablets have demonstrated strong adhesion to the glass vessel in vitro, for degrees of substitution higher than 4 in the case of glycidol as substituent. Thus such tablets could potentially be used as bioadhesive dosage forms.

Possibility of resistance to alpha-amylase and other enzymes

Amylose has been described as sensitive to alpha-amylase. Cross-linked amylose has also been described as sensitive to α -amylase at low degrees of cross-linking. At high degrees of cross-linking, cross-linked amylose is not useful for controlled release since it acts as a disintegrant.

Some experiments made by the Applicant have demonstrated that by choosing carefully the substituting agent and

10

the degree of substitution, it is possible to protect the amylose from degradation and evermore to modulate the rate of enzymatic degradation of the polymer. This opens the door to a very interesting field of research and development, with promising commercial applications.

For example, it has already been demonstrated that by choosing carefully the substituting agent and the degree of substitution, it is possible to protect the amylose from degradation of evermore to modulate the rate of enzymatic degradation of the polymer.

For example, it has already been demonstrated that substitution through epoxy-dodecane creates a steric hindrance and a hydrophobic environment protecting the polymer against enzymatic degradation.

However, it could also be assumed that a high degree of substitution could hinder the penetration of the enzyme inside the tablet by the high viscosity of the polymer.

Grafting of substituting agents containing carboxylic groups (A—R—COOH) could also be useful, as the carboxylic groups would be able to react with Ca⁺⁺, thereby inhibiting the alpha-amylase which needs these ions to be active.

EXAMPLE 1

Substitution of amylose with glycidol (1,2-epoxypropanol)

300 g of amylose (Hylon® VII, National Starch and Chemical Company) were added to 1.8 l of NaOH 1N heated to 50° C. The mixture was homogenized for 15 minutes in a Hobart planetary mixer, at the first speed.

60 g of glycidol (Sigma Chemical Company, St Louis, USA, batch #84H3455, C₃H₆O₂, FW=74.08, d=1.117 g/ml) were added gradually and homogenization was continued for another 15 minutes at the same speed.

The obtained gel was neutralized. First 1.5 l of distilled water heated to 50° C. was added, followed by the necessary volume of acetic anhydride in order to get a pH of 7.0. Homogenization was continued for another 5 minutes at the same speed.

The obtained gel was transferred equally into two separate 4 liters beakers. 2 Liters of a 85% acetone/water solution were added to each one and stirred manually. The content of each beaker was then washed through a Büchner funnel. The gel recovered from both beakers was washed twice with a mixture of 40% acetone/water and finally three times more with 100% acetone. The resulting powder was exposed overnight to air.

As aforesaid, the product prepared according to this example will be referred to hereinafter as SA,G-2.7 (Substituted Amylose, prepared with Glycidol and having a degree of substitution of 2.7 moles of glycidol per kg of amylose).

EXAMPLE 2

Substitution of amylose with glycidol with different degrees of substitution

By proceeding in the same manner as in Example 1, SA,G having other degrees of substitution were obtained by simply varying the glycidol/amylose ratio. This ratio may be expressed in mole of Glycidol/per kg of amylose and will be defined as the degree of substitution.

The SA,G that were so obtained will be hereinafter identified as SA,G-0.1, 0.4, 0.8, 1.1, 1.5, 2.0, 2.7, 3.4, 4.0, 5.4, 7.0 and 10.0. Table 2 shows the relative amounts of

11

amylose and glycidol that were used to obtain the aforesaid degrees of substitution.

TABLE 2

Amylose (g)	Glycidol (g)	Glycidol/Amylose (mol/Kg)
300	2.25	0.1
300	9	0.4
300	18	0.8
300	24	1.1
300	33	1.5
300	45	2.0
300	60	2.7
300	75	3.4
300	90	4.0
300	120	5.4
300	157.5	7.0
300	225	10.0

EXAMPLE 3

Effect of the degree of substitution of the polymer on the in vitro Tablet Release Profile

(a) preparation of the tablets

In order to illustrate the advantages of the present invention, acetaminophen was selected as model for a release profile study. Batches of tablets were prepared with the different substituted amylose polymers listed in Table 2, and with acetaminophen as drug with a drug percentage of 10% by weight.

The drug and the substituted amylose SA,G-2.7 were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 400 mg each were compressed at a 2.5 ton/cm² pressure on an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

The same procedure was applied with all the polymers listed in Table 2. Consequently, tablets containing SA,G-0.4, 0.8, 1.5, 2.0, 3.4, 4.0, 5.4 or 7.0 with 10% of acetaminophen were also prepared.

(b) In vitro drug release from the tablets

Tablets prepared as disclosed hereinabove in paragraph (a), were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution medium, (pH=7.34), at 37° C., in an U.S.P. XX dissolution apparatus equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically (acetaminophen: 242 nm) and continuously recorded. The drug release results were expressed using the equation proposed by Peppas [Lenaerts V. et al., J. Controlled Rel. 15, 39-46 (1991)]

$$M_t/M_\infty = k t^n$$

where M_t is the amount released at time t ; M_∞ is the total amount released; t is the time; k is a kinetic constant and n is a number characterizing the release mechanism.

Thus, each release profile was expressed as a plot of M_t/M_∞ as function of the time (t). Each tablet formulation was tested in triplicate.

(c) Results

The results are presented in FIGS. 3 to 12. FIGS. 3-11 show the release profile obtained for each polymer individually. FIG. 12 gives a general comparison which shows the influence of the degree of substitution on the release profile of acetaminophen from SA,G-n tablets (n being the degree of substitution).

Clearly, all these Figures show a controlled and sustained release of the drug, with a remarkable close-to-linear profile.

12

The release time ranges from 9 to 20 hours for all the degrees of substitution studied. From SA,G-0.4 to SA,G-2.7, one can see that there is no influence of the degree of substitution on the release profile. For higher degrees, one observes first an increase in the release time, followed by a slight decrease in the release time. Globally speaking, one can say that after reaching the value of 0.4 the degree of substitution has no or little influence on the drug release profile. It is worth noting also that in all the experiments with an acetaminophen percentage of 10%, the tablets remained intact. However, the tablets containing substituted amylose with a low degrees of substitution (0.4 to 1.5) showed a slight lamination, without major effect on the drug release rate.

EXAMPLE 4

Effect of the tablet drug loading on the in vitro tablet release profile

(a) preparation of the tablets

In order to study the effect of the tablet drug loading on the in vitro tablet release profile, acetaminophen was selected as model for a release profile study. Batches of tablets were prepared with the substituted amylose polymer SA,G-2.7 and with acetaminophen as drug, with a drug percentage ranging from 1 to 40% by weight.

The drug and the substituted amylose SA,G-2.7 were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 400 mg each were compressed at a 2.5 ton/cm² pressure on an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

The same procedure was applied with different amounts of acetaminophen in the tablets. Tablets containing 1.0, 5.0, 10.0, 20.0, 30.0 and 40.0% w/w of acetaminophen were so prepared.

(b) in vitro drug release from tablets

Tablets prepared as disclosed in paragraph (a) were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution medium, pH=7.34, at 37° C., in an U.S.P. XX dissolution apparatus equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically (acetaminophen: 242 nm) and continuously recorded. The drug release results were expressed using the same equation as given hereinabove in Example 3 (b).

Each release profile was expressed as a plot of M_t/M_∞ as a function of the time (t). Each tablet formulation was tested in triplicate.

The results are presented in FIGS. 13 and 14. A characteristic pattern is observed in FIG. 14, demonstrating a maximum release time for concentration of 10% of drug. However, there is a clear control of the drug release for concentrations ranging from 1 to 40% of acetaminophen, confirming the excellent potential of this drug delivery system.

This could be explained in the following way. It is believed that substituted amylose controls the drug release by two mechanisms at low drug concentrations, and by three mechanisms at high drug concentrations. In the case of low drug concentrations, the release is controlled by a physically controlled association between the linear chains of the substituted amylose, and by the viscosity of the gel. Both phenomena occur in the presence of water and delay the release of the drug, by hindering the drug diffusion inside the matrix. The swelling results presented in Example 6 hereinabove will confirm this theory. When the drug concentration increases, some erosion appears which competes with the above mentioned mechanisms and accelerates the release process.

13

EXAMPLE 5

Effect on the drug nature on the in vitro tablet release profile

In order to illustrate the versatility and advantages of the present invention, acetaminophen, theophylline and sodium salicylate were selected as models of release profile studies. Batches of tablets were prepared with the substituted amylose polymer SA,G-2.7 and the drug (acetaminophen, theophylline or sodium salicylate), with a drug percentage of 10%.

Acetaminophen (10% w/w) and the substituted amylose SA,G-2.7 were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 400 mg each were compressed at a pressure of 2.5 tons/cm² in an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

The same procedure was applied with different drugs in the tablets. Thus, tablets containing 10.0% w/w of theophylline or sodium salicylate were also prepared.

(b) in vitro drug release from tablets

Tablets prepared as disclosed in paragraph (a) were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution medium, pH=7.34, at 37° C., in an U.S.P. XX dissolution apparatus equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically (acetaminophen: 242 nm; theophylline: 272 nm; sodium salicylate: 296 nm) and continuously recorded. The drug release results were expressed using the same equation as given in Example 3(b).

Thus, each release profile was expressed as a plot of M_t/M_∞ as a function of time (t). Each tablet formulation was tested in triplicate.

(c) results

The results are presented in FIGS. 7, 15 and 16. It is evident that a controlled and sustained release is obtained for the three drugs, demonstrating the versatility of the system and its commercial potential. Obviously other drugs could be incorporated in the SA tablets of the present invention and would provide similar sustained release characteristics, provided of course these other drugs are in a powder form and thus be processable into a tablet.

EXAMPLE 6

Swelling studies

(a) preparation of the tablets

Tablets weighing 400 mg each, compressed on a hydraulic press at a 2.5 tons/cm² pressure were studied. They contained 100% of substituted amylose SA,G-0.4, 0.8, 1.1, 1.5, 2.0, 2.7, 3.4, 4.0, 5.4 and 7.0.

(b) Measurement of water uptake

The swelling behaviour of a polymer can be characterized by measuring its water uptake ability. This measurement helps to understand the mechanism of drug controlled release.

A gravimetric method was used to record the water uptake of the tablets prepared as disclosed in paragraph (a). The measurements were registered in triplicate. At appropriate time intervals, each tablet was removed from the water with forceps, briefly patted with lint-free cleaning tissues to remove the solution wetting its surface, and weighed. New samples were weighed for every time interval. The swelling study was done in distilled water medium pH 6.5, at 37° C.

(c) results

The results are expressed as the percentage of water uptake (100×weight of water/weight of tablet) as a function of the time (hours) (see FIG. 17). The equilibrium water

14

uptake was also used to evaluate the influence of the degree of substitution of the polymer on the swelling behaviour of these polymers (see FIG. 18). It must be noted that the equilibrium swelling was not reached in the cases of SA,G-4.0, 5.4 and 7.0, because the tablets could not be removed without damage after 10 hours of immersion. However, it is still possible to observe an increase in water uptake in function of the degree of substitution, even for these high degrees of substitution.

Analysis of the water uptake as a function of the time reveals a significant increase in the amount of water uptake when rising the degree of substitution of the amylose. The adsorbed quantities are high, especially for high degrees of substitution. No desaggregation of the tablets was observed for the studied degrees of substitution. Surprisingly, the degree of substitution has no or little effect on the drug release profile, but a major one on the swelling properties. One can cautiously advance that the substitution of the glucose hydroxy groups by glycidol allows the penetration of a larger amount of water. Such, in turn allows a complete gelification of the tablet, thus helping the drug diffusion and release. Increasing the degree of substitution will bring more and more new hydroxy groups coming from the glycidol molecules (see FIG. 2). This will hinder too much the molecular rearrangement process and accelerate the drug release rate. However, this will also favour the water uptake and will create a highly viscous structure which will slow down the drug diffusion. This could explain the two different patterns observed for the swelling and the drug release.

It is worth noting that this particular behaviour is characteristic of this new family of polymers.

EXAMPLE 7

Preparation of tablets for the crushing-strength studies

Different batches of tablets were prepared with the different glycidol substituted amylose polymers described in Table 3, in order to study their binding properties.

All the tablets that were so prepared, contained α -monohydrate lactose 100 mesh as a filler and magnesium stearate as a lubricant. These two products are used on a current basis in the pharmaceutical industry. As is known, α -monohydrate lactose 100 mesh presents poor binding properties. Magnesium stearate is also recognized to decrease crushing-strength of lactose tablets. In spite of the poor binding properties of such lubricant and filler, good results were obtained. This illustrates the unexpected binding properties of substituted amylose.

More specifically, the tablets that were prepared included in their composition:

α -monohydrate lactose 100 mesh (MALLINCKRODT) as a filler;

various concentrations of SA,G-1.1; SA,G-2.0; SA,G-4.0; and

magnesium stearate (SIGMA CHEMICAL COMPANY, St. Louis, USA) as a lubricant.

A well known binder, Avicel PH-101® (FMC Corp., Philadelphia, USA) was also used in some tablets in place of substituted amylose for comparison purpose, since this product is one of the best binding agents presently available on the market.

Typically, α -monohydrate lactose 100 mesh, magnesium stearate and substituted amylose were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 500 mg each were compressed at a 2 tons/cm² pressure in an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

5,879,707

15

TABLE 3

Formulation	Proportions of ingredients in the tablets (expressed in % by weight)					Mg st.
	SA, G-1.1	SA, G-2.0	SA, G-4.0	Avicel PH 101	Lactose 100 mesh	
1	0	0	0	0	99.5	0.5
2	10	0	0	0	89.5	0.5
3	20	0	0	0	79.5	0.5
4	25	0	0	0	74.5	0.5
5	0	10	0	0	89.5	0.5
6	0	20	0	0	79.5	0.5
7	0	25	0	0	74.5	0.5
8	0	0	10	0	89.5	0.5
9	0	0	20	0	79.5	0.5
10	0	0	25	0	74.5	0.5
11	0	0	0	10	89.5	0.5
12	0	0	0	20	79.5	0.5
13	0	0	0	25	74.5	0.5

EXAMPLE 8

Crushing-strength studies

Binding characteristics of tablets

The crushing-strength of the tablets described in Example 7 was measured with the Amrex Schleuniger-4M tablet hardness tester (Vector Corporation, Iowa, U.S.A.). Five tablets from each formulation were used in each determination and the mean values expressed in Kg force. The results are presented in Table 4 and FIG. 19.

The good influence of SA,G-n on the mechanical properties of the tablets are clearly demonstrated, specially when looking at the performances of the tablets containing Avicel-PH101®. The influence of the degree of substitution is also shown.

This example makes it clear that one may obtain by direct compression controlled release tablets with good mechanical properties. Such is another advantage of the use of substituted amylose.

TABLE 4

Polymer	%	Hardness tests for tablets containing various percentages of SA, G-n or AVICEL®					Mean
		Crushing strength (Kg force)					
		1	2	3	4	5	
SA, G-1.1	0	3.8	4.1	3.4	3.7	4.1	3.8 ± 0.1
	10	4.3	4.3	4.0	4.5	4.3	4.3 ± 0.1
	20	6.6	5.8	5.6	6.8	6.5	6.3 ± 0.2
SA, G-2.0	25	7.6	8.2	9.2	8.3	8.2	8.3 ± 0.3
	0	3.8	4.1	3.4	3.7	4.1	3.8 ± 0.1
	10	3.7	3.9	3.6	3.8	3.7	3.7 ± 0.1
SA, G-4.0	20	4.8	4.5	5.1	4.5	5.0	4.8 ± 0.1
	25	5.2	4.6	4.8	4.7	5.0	4.8 ± 0.1
	0	3.8	4.1	3.4	3.7	4.1	3.8 ± 0.1
Avicel PH 101	10	4.2	4.0	4.0	3.9	4.2	4.0 ± 0.1
	20	5.0	5.2	5.2	5.4	5.6	5.3 ± 0.1
	25	6.6	6.5	6.8	6.8	6.5	6.7 ± 0.1
Avicel PH 101	0	3.8	4.1	3.4	3.7	4.1	3.8 ± 0.1
	10	4.0	3.9	4.1	4.2	4.1	4.1 ± 0.1
	20	5.9	6.1	5.7	5.7	6.3	5.9 ± 0.1
	25	6.9	7.6	7.3	7.5	7.5	7.4 ± 0.1

EXAMPLE 9

Modification of the substituent

(a) Synthesis of substituted amylose through 1,2-epoxybutane

16

As aforesaid, substituted amylose can be prepared using other substituent than glycidol. In such cases, the controlled release properties of the final product will depend on the length of the chain R that will be grafted onto the amylose, the steric hindrance due to R, the presence of hydroxy groups on R or resulting from the reaction of the epoxy or other function, or the hydrophobicity of R.

1,2-epoxybutane was selected as a model of alternative substituent. The corresponding substituted amylose was prepared by reacting amylose with 1,2-epoxybutane in a strongly basic medium. Different degrees of substitution were obtained by simply varying the substituent/amylose ratio (mole of substitute/kg of amylose).

First, 50 g of amylose (Hylon® VII, National Starch and Chemical Company) were added to 300 ml of NaOH 1N heated to 50° C. The mixture was homogenized for 15 minutes in a Cafrano stirrer (type RZR50), at 800 rpm. 6 ml of 1,2-epoxybutane (Aldrich Chemical Company, St. Louis, USA, FW=72.11, d=0.837 g/ml) were added gradually and homogenization was continued for another 15 minutes at the same speed.

The obtained gel was then neutralized. 250 ml of distilled water heated to 50° C. was added. Thereafter, a sufficient amount of acetic anhydride was added in order to get a pH of 7.0. Homogenization was continued for another 5 minutes at the same speed.

The obtained gel was transferred equally into two separate 2 liter beakers. 300 ml of 85% acetone/water solution were added to each beaker and stirred manually. The content of each beaker was then washed through a Büchner funnel. The gel recovered from both beakers was washed twice with 300 ml of 40% acetone/water and finally three times more with 300 ml of 100% acetone. The resulting powder was exposed overnight to air.

One of the products prepared according to this example will be referred to hereinafter as SA,B-2.0 where SA means substituted amylose, B is a code for 1,2-epoxybutane and 2.0 represents the degree of substitution expressed as the ratio of mole of substituent per kilogram of amylose.

(b) preparation of the tablets

Acetaminophen was selected as a model for a release profile study of the above mentioned SA,B-2.0. Batches of tablets were prepared with the so prepared SA,B-2.0 and acetaminophen, with a drug percentage of 10% by weight.

The drug and the substituted amylose SA,B-2.0 were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 400 mg each were compressed at a 2.5 tons/cm² pressure in an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

(c) in vitro drug release from tablets

Tablets prepared as disclosed in paragraph (b) were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution medium, pH=7.34, at 37° C., in U.S.P. XX dissolution apparatus equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically (acetaminophen: 242 nm) and continuously recorded. The drug release results were expressed using the equation as given hereinabove in example 3(b).

Each release profile was expressed as a plot of M/M as function of the time (t). Each tablet formulation was tested in triplicate.

The results are presented in FIG. 20. A controlled release of the drug can be observed. More specifically, what was already observed for amylose substituted by glycidol can also be observed for amylose substituted by 1,2-epoxybutane.

EXAMPLE 10

Modification of the substituent

(a) Synthesis of substituted amylose through 1,2-epoxydodecane

5,879,707

17

Using the same proceeding as disclosed hereinabove in example 9(a), substituted amylose was prepared using 1,2-epoxydodecane as a model of alternative substituent. More specifically, substituted amylose was prepared by reacting amylose with 1,2-epoxydodecane (Aldrich Chemical Company, St. Louis, USA, FW=184.32, d=0.844 g/ml) in a strongly basic medium. Different degrees of substitution were obtained by simply varying the substitute/amylose ratio (mole of substitute /kg of amylose).

One of the products prepared according to this example will be referred to hereinafter as SA,D-2.0 where SA means substituted amylose, D is a code for 1,2-epoxydodecane and 2.0 represents the degree of substitution expressed as the ratio of mole of substituent per kilogram of amylose.

(b) preparation of the tablets

Acetaminophen was selected as a model for a release profile study of the above mentioned SA,D-2.0. Batches of tablets were prepared with the substituted amylose polymer, SA,D-2.0 and acetaminophen, as drug, with a drug percentage of 10% by weight.

The drug and the substituted amylose SA,D-2.0 were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 400 mg each were compressed at a 2.5 tons/cm² pressure in an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

(c) in vitro drug release from tablets

Tablets prepared as disclosed in paragraph (b) were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution medium, pH=7.34, at 37° C., in an U.S.P. XX dissolution apparatus equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically (acetaminophen: 242 nm) and continuously recorded. The drug release results were expressed using the equation as given in example 3(b).

Thus, each release profile was expressed as a plot of M_t/M as a function of the time (t). Each tablet formulation was tested in triplicate.

The results are presented in FIG. 21. Once again, a controlled release of the drug was observed. Also, it is possible to see the effect of the chain length and its hydrophobicity by comparing the results in FIGS. 20 and 21. The hydrophobicity decreases the penetration of the water into the tablet and decreases the release rate of the drug.

If a comparison is now made with the result obtained with SA,G-2.0 (see FIG. 6), one can see that the absence of OH terminal groups in the substituent chain seems to decrease the interactions between the macromolecular chains and thus the viscosity, which leads to a small decrease in the release time as compared to SA,G-2.0. In any event, a high potential exists for the use of substituents which would be selected as a function of the hydrophobicity of the drug to be released.

EXAMPLE 11

Modification of the substituent

(a) Synthesis of substituted amylose through 1-chlorobutane
The synthesis of substituted amylose through a halide function was investigated.

Using the substantially same proceeding as disclosed hereinabove in Example 9(a), substituted amylose was prepared using 1-chlorobutane as a model of alternative substituent. The only difference in the synthesis process was that before the addition of the reactant, the pH was adjusted to a slight alkalinity to avoid degradation of said reactant.

Different degrees of substitution were obtained by simply varying the substituent to amylose ratio (mole of substitute/kg of amylose).

18

Two products prepared according to this example will be referred to hereinafter as SA, C-2.7 and SA, C-5.4, respectively where SA means substituted amylose. C is a code for 1-chlorobutane and 2.7 and 5.4 represent two degrees of substitution expressed as the ratio of mole of substituent per kilogram of amylose.

(b) preparation of the tablets

Acetaminophen was selected as a model for a release profile study of the above mentioned SA, C-2.7 and SA, C-5.4. Batches of tablets were prepared with these two substituted amylose polymers and acetaminophen as drug, with a drug percentage of 10% by weight.

The drug and the substituted amylose SA, C-2.7 and SA, C-5.4 were mixed manually in a mortar. Tablets weighing 400 mg each were compressed at a 2.5 tons/cm² pressure in an IR 30-tons press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The diameter of the tablets was 1.26 cm.

(c) in vitro drug release from tablets

Tablets prepared as disclosed in paragraph (b) were placed individually in 900 ml of a phosphate buffer solution medium, pH=7.34, at 37° C., in an U.S.P. XX dissolution apparatus equipped with a rotating paddle (50 rpm). The drug release was followed spectrophotometrically (acetaminophen; 242 nm) and continuously recorded. The drug release results were expressed using the equation as given in example 3(b).

Thus, each release profile was expressed as a plot of M_t/M as a function of the time (t). Each tablet formulation was tested in triplicate.

The results are presented in FIGS. 22 and 23. Once again, a good controlled release of the drug was observed.

One can also see that the rate of drug delivery depends on the degree of substitution. This clearly demonstrates that one can use any suitable function which is able to react with the hydroxy groups located on the amylose molecule to finally obtain substituted amylose.

EXAMPLE 12

Effect of the tablet drug loading on the in vitro tablet release profile

Using the very same proceedings as disclosed hereinabove in Example 4, tablets containing 70 and 80% by weight of hydrocortisone as a drug to be released and SA, G-2.7 as a matrix for the drug, were prepared and tested.

The results that were so obtained as presented in FIGS. 24 and 25. As can be seen, even with up to 80% of drug within the tablets, an excellent controlled release was obtained. Such is quite unusual in tablets prepared by direct compression with such a high amount of drug.

As a matter of fact, it appears that drug release control is achieved not only through diffusion and swelling, but also through physical erosion.

EXAMPLE 13

Dry-coated tablets

Dry coated tablets using substituted amylose as a matrix were prepared by direct compression.

The cores of such tablets were prepared by compressing a mixture of 95 mg of acetaminophen with 5 mg of SA, G-5.4 in an IR 30 tons press.

Then, the cores were placed on a polymer powder bed made in a die, and were covered with the same polymer powder, so as to form a core-surrounding shell.

The core-shell system was then compressed in the die, thereby giving the requested dry-coated tablets.

As a shell-forming polymer powder, use was made of SA, G-2.0 and SA, G-2.7, respectively, in an amount of about 200 mg per tablet.

The dry-coated tablets that were so prepared were tested in vitro, using the same proceedings as disclosed in all the previous examples.

The obtained results are reported in FIGS. 26 and 27. As can be seen, good release control was obtained in both cases. This makes it clear that in accordance with the invention, one may incorporate very large amounts of drug in a tablet and still obtain very good release control.

Of course, numerous modifications could be made to the above invention as it was disclosed and exemplified, without departing from the scope of the appended claims.

We claim:

1. A pharmaceutical sustained release tablet for oral administration, consisting essentially of non-crystalline, a compressed blend of at least two dry powders including a powder of at least one pharmaceutical drug and a powder of a sustained release matrix for the drug,

wherein said sustained release matrix consists of uncrosslinked substituted amylose prepared by reacting in a basic medium, amylose with at least one organic substituent having a reactive function that reacts with the hydroxy groups of the amylose molecule.

2. The tablet of claim 1, wherein the blend of dry powders also includes a lubricant powder.

3. The tablet of claim 2, wherein the lubricant is magnesium stearate.

4. The tablet of claim 2, wherein the blend of dry powders further includes a filler powder.

5. The tablet of claim 2, wherein the filler is lactose.

6. The tablet of claim 1, wherein the substituted amylose has a substituent to amylose ratio (expressed in mole of substituent per kg of amylose) that is equal to or higher than 0.4.

7. The tablet of claim 1, wherein the substituted amylose has a substituent to amylose ratio (expressed in mole of substituent per kg of amylose) that ranges from 0.4 to 7.0.

8. The tablet of claim 1, wherein the organic substituent is selected from the group consisting of epoxy alkanes, epoxy alcohols, epoxy ethers, epoxy aryls, cycloalkene oxides, halogeno alkanes, halogeno alcohols, and alkyl and aryl isocyanates.

9. A pharmaceutical sustained release tablet for oral administration, consisting of a compressed blend of at least two dry powders including a powder of at least one pharmaceutical drug and a powder of a sustained release matrix for the drug,

wherein said sustained release matrix consists essentially of non-crystalline, uncrosslinked substituted amylose prepared by reacting in a basic medium, amylose with at least one organic substituent having a reactive function that reacts with the hydroxy groups of the amylose molecule, wherein the reactive function of the substituent is an epoxy group.

10. The tablet of claim 9, wherein the organic substituent is 1,2-epoxypropanol.

11. The tablet of claim 9, wherein the organic substituent is 1,2-epoxybutane.

12. The tablet of claim 9, wherein the organic substituent is 1,2-epoxydodecane.

13. A pharmaceutical sustained release tablet for oral administration, consisting of a compressed blend of at least two dry powders including a powder of at least one pharmaceutical drug and a powder of a sustained release matrix for the drug,

wherein said sustained release matrix consists essentially of non-crystalline, uncrosslinked substituted amylose prepared by reacting in a basic medium, amylose with at least one organic substituent having a reactive function that reacts with the hydroxy groups of the amylose molecule wherein the reactive function of the substituent is a halide.

14. The tablet of claim 13, wherein the organic substituent is 1-chlorobutane.

15. A pharmaceutical sustained release tablet for oral administration, consisting of a compressed blend of at least two dry powders including a powder of at least one pharmaceutical drug and a powder of a sustained release matrix for the drug,

wherein said sustained release matrix consists essentially of non-crystalline, uncrosslinked substituted amylose prepared by reacting in a basic medium, amylose with at least one organic substituent having a reactive function that reacts with the hydroxy groups of the amylose molecule,

wherein the reactive function of the substituent is an isocyanate group.

16. The tablet of claim 6, wherein:

said at least one pharmaceutical drug is very slightly soluble; and

said powder of said at least one pharmaceutical drug represents up to 80% by weight of the whole tablet.

17. The tablet of claim 6, wherein:

said at least one pharmaceutical drug is very soluble; and said powder of said at least pharmaceutical drug represents up to 40% by weight of the whole tablet.

18. The tablet of claim 6, wherein:

said tablet is a dry coated tablet including a core surrounded by a shell;

said core includes said powder of said at least one pharmaceutical drug; and

said shell is made of said powder of said sustained release matrix consisting of substituted amylose.

19. The tablet of claim 6, wherein:

said tablet is a dry coated tablet including a core surrounded by a shell.

20. The tablet of claim 1, wherein the substituent is phosphorus oxychloride.

* * * * *

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 6

RÉSULTATS NON-PUBLIÉS

6.1. La Cellulose Réticulée (CLC)

6.1.1. La transposition d'échelle de la fabrication de CLC

La CLC est obtenue par la réaction de la cellulose avec l'épichlorhydrine, un agent de réticulation, dans un milieu basique. Différents degrés de réticulation ont été obtenus en variant le rapport *épichlorhydrine/cellulose* (g/100g). Une première transposition d'échelle de la fabrication de CLC a permis la fabrication de lots de 250g. En bref, la synthèse de CLC se divise en trois étapes:

- i- *La réaction chimique*: la cellulose est traitée dans la soude ce qui permet son activation. Après l'homogénéisation du milieu, l'agent de réticulation est ensuite ajouté au milieu réactionnel. L'homogénéisation se poursuit. Le milieu réactionnel est ensuite transféré dans un bain-marie et chauffé graduellement jusqu'à 60-65°C. Finalement, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau, puis neutralisé par l'ajout d'acide acétique glacial.
- ii- *Le lavage*: le milieu réactionnel est lavé et purifié des impuretés produites lors de la réaction (excès d'agent de réticulation, etc.) par des solutions acétone/eau et ensuite filtré sur un entonnoir Büchner.
- iii- *Le séchage*: la CLC est obtenue sous forme de poudre blanche, suite à la déshydratation par technique d'échange de solvant avec l'acétone pure 100% et par filtration de la suspension sur un entonnoir Büchner.

6.1.2. La mise en évidence des propriétés liantes et délitantes de la CLC

Dans le but de mettre en évidence les propriétés d'agent liant/délitant de la CLC et d'optimiser son usage dans la fabrication des formes orales solides, différents comprimés de 500 mg contenant 10% de CLC de différents degrés de réticulation, du lactose 100 mesh comme diluant, 0.5% de stéarate de magnésium comme lubrifiant et 15% d'acétaminophène ont été comprimés à 2 t/cm².

En augmentant le degré de réticulation, le temps de désagrégation passe de 176 secondes à 50 secondes; alors que la dureté des même comprimés passe de 4 kgf à 6 kg f. Par conséquent, le degré de réticulation est directement proportionnel à la

dureté des comprimés et inversement proportionnel à leur temps de désagrégation. D'après la figure 6.1, la CLC-C25 a été proposée comme agent liant/délimitant.

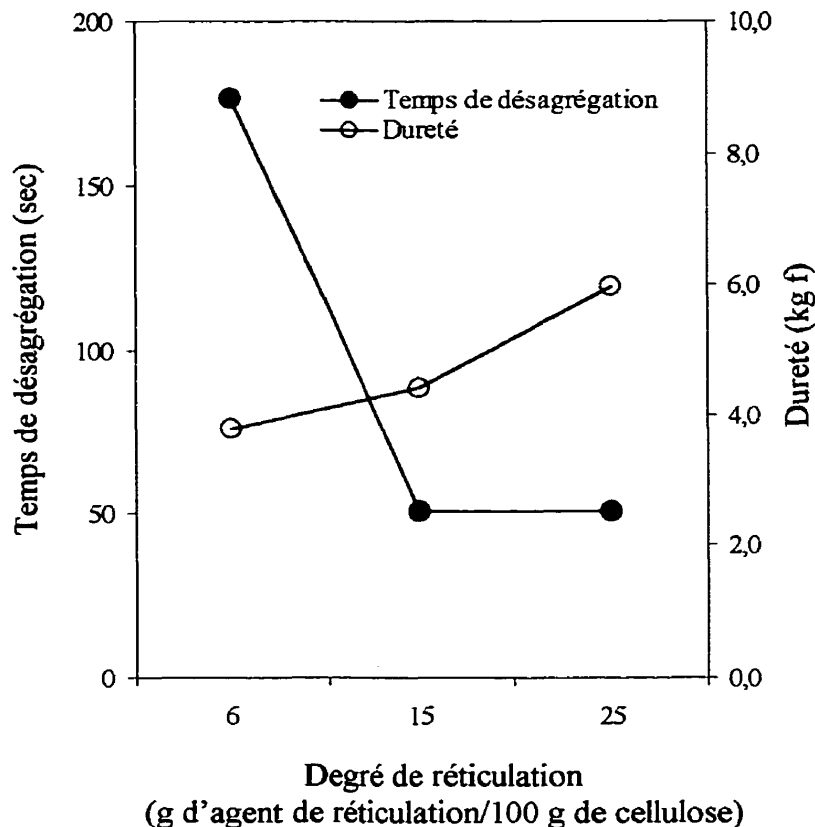
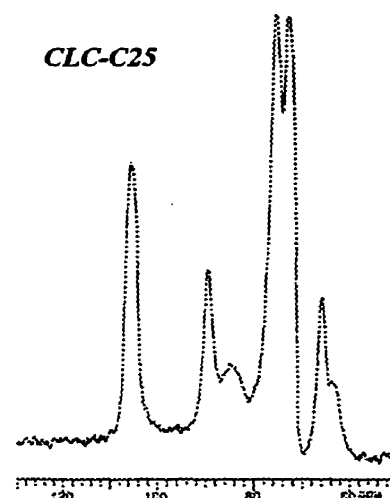


Figure 6.1. Influence du degré de réticulation sur les propriétés liantes et délimitantes de la CLC à une concentration de 10% du poids du comprimé

6.1.3. Caractérisation structurale de CLC-C25

La ^{13}C RMN du solide est une méthode analytique très performante pour obtenir des renseignements qualitatifs sur la structure des composés étudiés, en particulier, le polymorphisme de CLC-C25.

Multiplicité des pics	Polymorphe I (ppm)	CLC-C25 (ppm)
C(1)	105.0	105.4
C(2), C(3) & C(5)	74.1, 72.0	75.2, 73.6
C(4)	90.0	89.3
C(6)	67.0	66.0



Multiplicité des pics	Polymorphe II (ppm)	Avicel PH101 (ppm)
C(1)	107.9, 106.2	105.9, 104.7
C(2), C(3) & C(5)	77.7, 76.0, 73.4	75.6, 72.9, 72.0
C(4)	88.9	89.4
C(6)	64.0	66.0

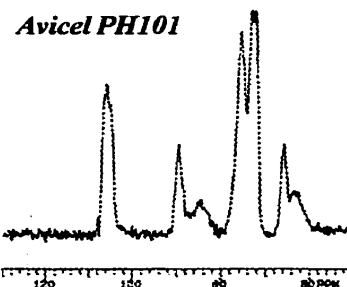


Figure 6.2. Spectres ^{13}C RMN CP/MAS de l'Avicel PH101® et la CLC-C25

Le polymorphe II de la cellulose se distingue du polymorphe I par la multiplicité des pics de C(1) et ceux de C(2), C(3) et C(5). Les spectres de ^{13}C RMN du solide montrent que l'Avicel PH101® est un polymorphe II ayant un doublet pour le carbone C(1) et un triplet pour les carbones C(2), C(3) et C(5), alors que la CLC-C25 est un polymorphe de type I avec un singulet pour le carbone C(1) et un doublet pour les carbones C(2), C(3) et C(5), pourtant, les déplacements en ppm des pics C(4) et C(6) des deux produits sont identiques. D'où l'hypothèse que la CLC-C25 est un mélange des deux polymorphes. Sachant que le polymorphe I est plus cristallin que le polymorphe II, la CLC-C25 adsorbera plus rapidement l'eau et finira par désagréger un comprimé plus rapidement que l'Avicel PH101®.

6.2. L'Amylose Substitué (SA)

6.2.1. La synthèse de l'amylose substitué

Grâce au lien α -D-(1,4) qui lie deux unités glucosiques voisines de la chaîne amyliée, la conformation adoptée par cette dernière est une hélice gauche de dimensions variées. Étant un carbone secondaire, C(6) est plus réactif que C(2) et C(3) qui sont des carbones tertiaires. Pourtant, on n'exclut pas l'éthérisation au niveau des carbones 2 et 3.

Différentes approches chimiques de la préparation du SA existent selon la nature du substituant qu'on désire greffer sur les chaînes amyliées. Un substituant typique peut être représenté par $A-R$, soit une tête réactive A et la chaîne à greffer R .

Deux approches sont envisagées:

- i- Substitution via une fonction époxyde
- ii- Substitution via une fonction halogénure

La réaction d'un oxirane avec un alcool produit la formation d'un hydroxy-éther. Lorsqu'un α -époxyde non-symétrique réagit, soit un alcool primaire, soit un alcool secondaire se forme selon le clivage du lien C-O qui a lieu; ceci est illustré à la figure 6.3, où l'amylose prétraité dans la soude, attaque le carbone (α) par déplacement nucléophile, ce qui ouvre le cycle par déplacement de l'oxygène tout en formant un alcool secondaire qui donne un SA après l'acidification.

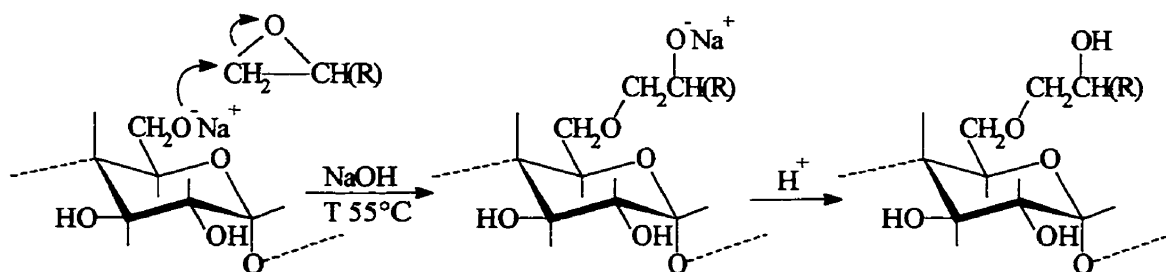


Figure 6.3. Représentation de la synthèse d'un polymère SA à partir d'un substituant époxyde.

La formation d'un SA, à partir d'un halogénure d'alkyle est très semblable à celle d'un époxyde du point de vue du déplacement nucléophile de l'halogénure; la cinétique de la réaction révèle cependant la formation d'un état de transition instable, dans lequel le groupe attaquant ainsi que le groupe partant sont faiblement attachés au carbone d'une façon linéaire pendant que les 3 autres liens se trouvent dans un plan perpendiculaire au lien faible (Figure 6.4).

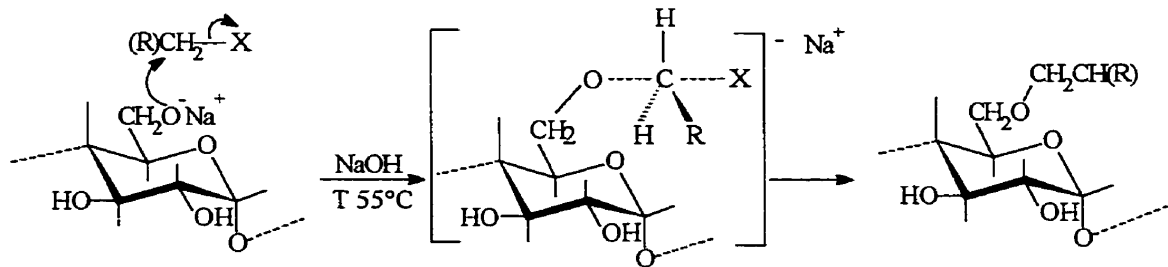


Figure 6.4. Représentation de la synthèse d'un polymère SA à partir d'un substituant halogénure.

L'amylose substitué est obtenu suite à l'éthérification de l'amidon à haute teneur en amylose (Hylon VII contient 70% d'amylose) par un agent de substitution comme le 1,2-époxypropanol (glycidol) [G], 1,2-époxybutane [E4], 1,2-époxydodécane [E12] ou 1-chlorobutane [C4], dans un milieu basique, formant les familles SA,G-n, SA,E4-n, SA,E12-n et SA,C4-n respectivement, où n est le degré de substitution exprimé en mole de substituant par kg d'amylose. Différents degrés de substitution ont été obtenus en variant le rapport *agent de substitution/amylose*. Une première transposition d'échelle de la fabrication de SA a permis aisément la fabrication de lots de 300g.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 7

DISCUSSION GÉNÉRALE

LA CELLULOSE RÉTICULÉE

Les excipients pharmaceutiques, supposés inertes et compatibles, sont utilisés dans la fabrication des comprimés dans le but d'assurer une bonne régularité de la dose médicamenteuse, une bonne comprimabilité des mélanges de poudres, une dureté suffisante et une désagrégation facile. Par contre, plusieurs d'entre eux sont multi-fonctionnels et peuvent, selon leur concentration, affecter différemment les propriétés finales du comprimé. En fait, en diminuant le nombre des adjuvants utilisés, on réduit le risque d'influence sur la biodisponibilité du médicament et la compatibilité des ingrédients de la formulation. Le chapitre 4 présente la cellulose réticulée (CLC) comme un nouvel agent liant/délitant pour la formulation des formes orales solides à libération immédiate du médicament. En plus de ses excellentes propriétés liantes et délitantes, la CLC résulte de la modification chimique d'un polysaccharide naturel, la cellulose, non-dégradable par les enzymes du TGI, éliminant aussi tout risque d'incompatibilité des produits de dégradation.

Étude morphologique de CLC-C25

La morphologie des particules de la CLC-C25, a été comparée à celle du produit initial, Avicel PH101®, par microscopie électronique de balayage (SEM); elle révèle une majorité de particules de CLC-C25 grandes et allongées, d'à peu près 100 µm (Section 4.1).

Effet de la concentration de CLC sur la dureté et la désagrégation des comprimés

Contrairement au temps de désagrégation, la dureté des comprimés contenant de la CLC croît avec la concentration de CLC pour l'intervalle des degrés de réticulation étudiés. À une concentration comprise entre 10 et 20%, les propriétés liantes et délitantes sont excellentes révélant l'usage potentiel de la CLC comme agent liant/délitant dans les comprimés (Section 4.1 et 4.2).

Effet du degré de réticulation de CLC sur la dureté et la désagrégation des comprimés

Une étude de l'effet du degré de réticulation de CLC sur les propriétés liantes et délitantes de CLC montre que la dureté des comprimés double lorsqu'on passe du degré de réticulation 6 (CLC-C6) au degré de réticulation 25 (CLC-C25), alors que la désagrégation des comprimés est trois fois plus rapide. Par conséquent, la CLC-C25 a été proposée comme agent liant/délitant, employé préférablement à une concentration qui varie entre 10 et 20%, pour la fabrication des formes orales solides (Section 6.1.2).

Effet de la solubilité du diluant sur les propriétés de CLC-C25

Le tableau 4.1.3 montre que le rapport de gonflement d'un lit de poudre de CLC-C25 est voisin de l'unité, confirmant que le mécanisme de désagrégation est essentiellement gouverné par la capillarité et l'adsorption d'eau, d'où, l'importance d'évaluer l'effet de la solubilité du diluant, l'excipient majoritaire d'une formulation pharmaceutique, sur les propriétés délitantes de la CLC-C25.

Une simple comparaison des figures 4.1.5 - 4.1.7, révèle que les comprimés contenant des diluants solubles mettent plus de temps à atteindre une désagrégation complète que ceux contenant des diluants moins solubles. Sachant que l'Emcompress® est insoluble dans l'eau, les comprimés contenant ce dernier comme diluant, permettent à la CLC-C25 d'adsorber rapidement la quantité suffisante d'eau pour aboutir à la désagrégation complète des comprimés en seulement quelques secondes. Alors que le temps de désagrégation des comprimés contenant des diluants plus solubles comme les lactoses se chiffre en minutes. La dissolution du diluant provoque un vide important, *Void space*, à l'intérieur du comprimé, d'où la nécessité de l'adsorption d'un plus grand volume d'eau par la CLC-C25 afin de remplir ce vide et d'exercer une force s'opposant aux forces liantes et ainsi désagréger le comprimé.

Les propriétés liantes et délitantes de la CLC-C25

La cellulose se trouve dans un état fibreux très solide dû principalement aux attractions interchaînes des groupements hydroxyles qui peuvent s'exercer grâce à la conformation étirée qu'impose la configuration $\beta(1\rightarrow4)$ entre les unités glucosidiques. Ceci a pour conséquence de rendre la cellulose insoluble dans les solvants ordinaires.

Les deux paramètres fondamentaux dont la force de cohésion de comprimés dépend sont (i) le mécanisme de lien dominant et (ii) la surface sur laquelle ce mécanisme est actif. Pour des comprimés pharmaceutiques, trois types de liens sont normalement considérés: (i) les ponts solides, (ii) un enchevêtrement mécanique et (iii) une force intermoléculaire active à distance (Ferrari et al., 1996). Par nature, la cellulose est un polysaccharide linéaire riche en groupements hydroxyles amenant l'apparition des ponts hydrogène intermoléculaires. Par contre, la réticulation formant des ponts glycériques entre deux chaînes voisines, accentue la linéarité ainsi que la rigidité du réseau cellulosique, diminuant ainsi les enchevêtrements des fibres. On peut avancer l'hypothèse que, sous l'effet de la force de compression, les chaînes cellulosiques réticulées seraient disposées parallèlement, augmentant les forces intermoléculaires tout en assurant une bonne dureté de la matrice.

La caractérisation granulométrique par analyse d'image de la CLC-C25 met en lumière l'effet de la réticulation sur la morphologie des particules. Au point de vue macromoléculaire, la formation des ponts de réticulation entre deux chaînes cellulosiques voisines force ces dernières à s'aligner selon une direction parallèle. Par conséquent, il est supposé que les chaînes cellulosiques réticulées sont plus rapprochées les unes des autres selon une direction parallèle, ce qui augmente leur élancement. L'élancement des particules, par contre, a aussi été l'objet d'une étude par microscopie électronique à balayage, révélant que les particules de CLC-C25 possèdent une surface projetée plus grande que celle de l'Avicel PH101®, amenant à une augmentation de 43% du facteur d'Heywood qui décrit la circularité des particules: plus la particule est circulaire plus le facteur d'Heywood est voisin de

l'unité (Section 4.1). Cette augmentation de l'élongation des particules peut être la conséquence de l'augmentation de l'élongation au niveau macromoléculaire. Alors que l'un des deux paramètres fondamentaux dont la force mécanique des comprimés dépend, est la surface de contact des particules liantes avec d'autres composants voisins. En conclusion, la réticulation force les chaînes cellulosiques à s'aligner augmentant leur surface de contact dans la forme solide, renforçant leur rigidité et améliorant, par conséquent, encore plus le pouvoir liant de la CLC-C25 par rapport à l'Avicel PH101®.

D'autre part, le phénomène de la désagrégation a été l'objet de plusieurs travaux (Guyot-Hermann, 1992). Deux mécanismes principaux de désagrégation ont été proposés: (i) un mécanisme qui fait référence au gonflement du délitant développant une force qui oppose les forces cohésives maintenant l'intégrité du comprimé et (ii) l'autre mécanisme qui fait référence à l'annihilation des liens intermoléculaires par l'eau résultant dans le développement d'une force de répulsion. Des études de gonflement des lits de poudres et des comprimés de 100% de CLC ont mis en évidence le mécanisme d'action de la CLC dans la désagrégation des comprimés (Section 4.1). Contrairement aux délitants couramment utilisés dans la formulation des formes solides pour la libération immédiate, la CLC ne gonfle pas, mais adsorbe à très grande vitesse la quantité d'eau suffisante pour remplir le vide inter et intramoléculaire et exercer une force opposée à la force liante qui maintient les particules du comprimé ensemble (Section 4.2). Par conséquent, le mécanisme de désagrégation de la CLC ne dépend que de l'appel d'eau à l'intérieur du comprimé et est supposé plus rapide des 2 mécanismes discutés par Guyot-Hermann dont un dépend de l'absorption d'eau et le gonflement des particules et l'autre de l'absorption d'eau et l'annihilation des liens intermoléculaires.

Caractérisation de CLC-C25 par ¹³C RMN

Une étude de ¹³C RMN du solide a montré la présence du squelette cellulosique dans les deux spectres et met également en lumière l'effet de la réticulation sur la conformation des chaînes cellulosiques. Ainsi le polymorphe

cellulosique I est dit métastable et la réticulation provoque un changement de conformation des chaînes amenant à la formation de CLC-C25 en type I. Sachant que la cristallinité du polymorphe I est presque le double de celle du polymorphe II (Tableau 2.2), et que la CLC-C25 désagrège le comprimé par adsorption du liquide du milieu de désagrégation et non pas par le gonflement, on comprend que la CLC-C25 arrive à adsorber plus d'eau provoquant ainsi la désagrégation rapide de la forme solide. Par conséquent, les propriétés délitantes de la CLC-C25 sont supérieures à celles de l'Avicel PH101® et d'autre part, comparables ou parfois supérieures à celles de l'Ac-Di-Sol® (Section 6.1.3).

CLC-C25 comme un agent liant/délitant

Les comprimés contenant la CLC-C25 étaient plus durs que ceux qui contiennent l'Avicel PH101®, indépendamment de la solubilité du diluant. En plus, pour obtenir la même dureté finale, la quantité requise en CLC-C25 est presque la moitié de celle requise en Avicel PH101®, d'où la supériorité de la CLC-C25 comme agent liant. D'autre part, les propriétés délitantes de CLC-C25 ont été comparées à celles de l'Ac-Di-Sol®, montrant que pour une concentration d'excipient inférieure à 5% du poids du comprimé, le pouvoir délitant de l'Ac-Di-Sol® est très nettement supérieur à celui de CLC-C25. Pour une concentration comprise entre 10 et 20% du poids du comprimé, les propriétés délitantes de la CLC-C25 sont comparables et parfois supérieures à celles de l'Ac-Di-Sol® quand ce dernier est utilisé à une concentration inférieure à 5%.

En conclusion, la CLC-C25 est un excellent agent liant/délitant lorsqu'il est utilisé à une concentration comprise entre 10 et 20% du poids du comprimé. Ses propriétés liantes sont supérieures à celles de l'Avicel PH101® et ses propriétés délitantes équivalentes et parfois supérieures à celles de superdélitants tels que l'Ac-Di-Sol® (Sections 4.1 et 4.2).

L'AMYLOSE SUBSTITUÉ

L'utilisation des polymères comme matrice pour la libération contrôlée d'un principe actif suscite un grand intérêt auprès des manufacturiers d'excipients pharmaceutiques. L'amylose est un polymère de séquence glucosidique et un matériau susceptible d'être modifié chimiquement dans le but de réaliser un système universel pour la libération contrôlée de médicaments. La réalisation de comprimés matriciels destinés à la voie orale se fait par la compression directe, soit la méthode la plus simple pour obtenir une forme pharmaceutique solide. Les travaux réalisés (Chapitre 5) démontrent l'originalité de l'amylose substitué (SA) et l'impact qu'il peut avoir dans la fabrication des formes à libération contrôlée. Grâce à la facilité de la préparation de l'amylose substitué, plusieurs dérivés SA ont été obtenus suite à l'éthérisation de l'amidon à haute teneur en amylose par divers agents de substitution dans un milieu basique, dans le but de contrôler la rétrogradation et le taux de gélification des matrices SA.

Effet de la nature du substituant et du degré de substitution sur les propriétés de libération contrôlée de SA

L'effet du degré de substitution (DS) sur les cinétiques de libération d'une matrice de SA a été étudié ainsi que l'influence de la longueur de la chaîne du substituant et le nombre de groupements hydroxyles générés par la substitution. Les travaux du chapitre 5 ont aussi suggéré une dépendance possible du profil de libération envers la cinétique de gonflement d'une matrice hydrophile. Par conséquent, les propriétés de gonflement des matrices à base de SA ont été aussi étudiées.

Les cinétiques de libération de l'acétaminophène à partir des matrices d'amylose substitué par l'époxypropanol (SA,G-n) sont peu affectées par le DS ce qui garantit la reproductibilité aisée des lots industriels. Toutefois, pour un DS supérieur à 3.4, la libération du principe actif est légèrement accélérée. D'autre part, le DS exerce une influence très significative sur le gonflement des matrices de SA,G. Ces dernières gonflent jusqu'à 400% de leur volume initial lorsqu'on augmente le DS qui les rend

plus hydrophiles. Aux DSs élevés, les matrices sont tellement hydratées qu'un phénomène d'érosion de surface prend place, ce qui provoque la libération accélérée du principe actif.

Ainsi, pour des DSs croissants, il n'y a pas de relation qui puisse être établie entre la vitesse de libération de PA et le gonflement des matrices, ce qui est une caractéristique très particulière des matrices à base de SA.

Quand d'autres agents de substitution moins hydrophiles que le glycidol sont utilisés, comme l'époxybutane (E4) et l'époxydodécane (E12), une augmentation du DS jusqu'à une certaine limite diminue la vitesse de la libération de l'acétaminophène. Au-delà de cette limite, le DS n'exerce aucune influence sur les propriétés de libération de la matrice. Ce DS est désigné comme étant le seuil de saturation (DS_{th}) des sites de la chaîne amyliée potentiellement substituables en présence d'un agent de substitution. Les DS_{th} des matrices SA,E4 et SA,E12 étaient 5 et 2 respectivement. La substitution de la chaîne amyliée par E4, E12 ou le 1-chlorobutane (C4) qui ont des chaînes alcanes de 4, 12 et 4 carbones respectivement, générant un seul groupement hydroxyle dans le cas de E4 et E12, donnent aux SA,E4, SA,E12 et SA,C4 une nature moins hydrophile que celle de SA,G possédant un greffon de 3 carbones et 2 groupements hydroxyles. Par conséquent, une augmentation du DS, rend les matrices SA,E4, SA,E12 et SA,C4 moins hydrophiles tout en formant une barrière de diffusion contrôlant la libération du principe actif par effet stérique. Contrairement à ces dernières, une augmentation du DS rend les matrices SA,G plus hydrophiles avec une plus grande aptitude à capter l'eau, favorisant des arrangements moléculaires qui permettent le contrôle de la diffusion du principe actif (Section 5.1).

Notons que la partie terminale du greffon glycidol est un groupement hydroxyle susceptible de réagir chimiquement avec une autre molécule de glycidol libre dans le milieu. Par conséquent, le greffon glycidol peut subir une polymérisation qui augmente le nombre des hydroxyles et la longueur du greffon attaché; ceux-ci

sont directement proportionnels au DS, et rendent la matrice SA,G (à haut degré de substitution) extrêmement hydrophile, augmentant l'espacement inter-chaînes et diminuant tellement la rétrogradation de l'amylose, qu'une érosion physique des matrices SA,G se manifeste. Celle-ci est responsable de la diminution du temps de libération de PA et de la difficulté de déterminer le DS_{th} pour les matrices SA,G (Section 5.1).

Le mécanisme de transfert de masse dans SA

La compréhension des propriétés de gélification et du mécanisme du transport de la matière dans la matrice est essentielle pour l'utilisation de ces matrices pour la libération contrôlée des médicaments. Le mécanisme de la libération est étudié grâce à une modification de l'équation de Peppas qui révèle la contribution de la relaxation des chaînes par rapport à la diffusion Fickienne de la matière selon le rapport cinétique k_2/k_1 , où k_1 est la constante cinétique de diffusion et k_2 est celle de la relaxation des chaînes (Section 5.3). Pour un DS inférieur à 2.0, les matrices de SA,G possèdent un rapport cinétique inférieur à l'unité, et atteignent rapidement un état d'équilibre de relaxation. Par conséquent, la libération du PA est contrôlée par sa diffusion à travers la matrice rapidement gélifiée. Pour un DS compris entre 2.0 et 2.7, les chaînes amyloacées sont plus espacées, plus hydrophiles et leur rétrogradation est plus gênée. Ces dernières vont appeler plus d'eau causant la formation d'une structure gélatineuse de la matrice, amenant à une libération du PA principalement gouvernée par la relaxation des chaînes, mettant en évidence un rapport cinétique élevé. Alors que, pour des DSs élevés, les matrices SA,G sont de plus en plus hydrophiles, leur temps de libération totale diminue (Section 5.1) ainsi que leur rapport cinétique, et cela ne peut être dû qu'au grand d'appel d'eau qui inhibe l'arrangement moléculaire et accélère la libération du PA par érosion physique de la matrice (Section 6.2.2).

Quant aux autres matrices, moins hydrophiles, *SA,E4-n* et *SA,E12-n*, elles appellent plus lentement l'eau ce qui permet un réarrangement moléculaire plus long.

SA,E4-2.0 absorbe l'eau lentement atteignant son état d'équilibre après 11 heures, ce qui amène une libération contrôlée par la relaxation des chaînes du PA en 6 heures... alors que la matrice SA,E12-2.0, étant plus hydrophobe que SA,E4-2.0, atteint son équilibre plus vite, en 6 heures, laissant le PA diffuser à travers la matrice gélifiée pendant 12 heures. Outre que la libération du PA à partir des matrices SA,E12 est plus contrôlée par la diffusion du PA à travers la matrice que par la relaxation de ces chaînes (rapport cinétique voisin de l'unité), le caractère hydrophobe des greffons attachés (chaînes alcanes de 12 carbones) sur le squelette amylicé ainsi que l'effet stérique retardent également la diffusion du PA (Section 5.3).

SA,G-2.7, un excipient universel pour matrices à libération contrôlée

Dans le but de répondre aux besoins et aux intérêts des manufacturiers d'excipients pharmaceutiques, SA,G-2.7 a été proposé comme excipient matriciel universel pour la libération soutenue ou contrôlée des médicaments. En effet, les systèmes à base de SA,G-2.7 s'hydratent et gonflent formant des matrices d'une structure gélifiée rigide qui ne s'érode pas, et qui contrôle la libération du médicament essentiellement par la relaxation et l'arrangement des chaînes amylicées (Section 5.6).

Une matrice à base de SA consiste essentiellement en de la matière polymérique d'où l'importance d'une dureté suffisante pour maintenir l'intégrité structurale des formes solides à libération contrôlée de médicaments lors de la fabrication. Plusieurs lots de comprimés de 400 mg contenant différentes concentrations de polymère SA,G-2.7 (10, 20 & 25% w/w), un lubrifiant et du Lactose 100 mesh® comme diluant ont été comprimés à 2.5 ts/cm². Une étude comparative de la dureté des polymères SA,G-2.7 et de l'Avicel PH101® a été réalisée, révélant pour l'amylose substitué des propriétés liantes fortement comparables à l'Avicel®, un liant largement utilisé dans les formulations pharmaceutiques (Section 5.6). Par conséquent, l'amylose substitué possède

d'excellentes propriétés liantes qui permettent la compression directe sans l'ajout d'agent liant et par conséquent l'augmentation de la teneur en PA dans le comprimé.

Les propriétés galéniques du système SA,G ont aussi été évaluées révélant l'effet de la force de compression et de la taille du comprimé sur les propriétés de libération des matrices SA,G. La force de compression (CF) a un effet important sur le temps de libération totale du principe actif pour un DS inférieur à 1.5, jusqu'à une certaine limite où CF n'a plus aucune influence, soient 3.0 et 2.0 ts/cm² pour SA,G-1.1 et SA,G-1.5 respectivement. Cependant, pour un DS de 2.7, CF ne montre aucun effet significatif sur les propriétés de libération de la matrice SA,G-2.7.

Puisque la libération du PA est complètement indépendante de CF, pour un DS de 2.7, la taille des comprimés (TW) est alors le seul paramètre affectant significativement le taux de la libération du principe actif de la matrice universelle: le temps de libération du PA de la matrice universelle SA,G-2.7 est directement proportionnel à TW. Il est supposé que l'eau pénètre la matrice avec la même vitesse jusqu'à une certaine profondeur indépendamment de la taille des comprimés. Après l'hydratation, un arrangement moléculaire se produit et forme un gel qui entravera la pénétration de l'eau dans les couches plus profondes du comprimé, et limitera la diffusion et la libération subséquente du PA dissous. Donc, la couche du gel aura la même épaisseur pour toutes les matrices, quelle que soit leur taille, mais le noyau sec et partiellement gélifié ne sera pas équivalent, ce qui explique les différences dans les vitesses de libération confirmant que TW est directement proportionnel au temps de libération totale du médicament (Section 5.2).

Pourtant, le profil de libération d'un principe actif dépend aussi de sa nature, sa solubilité et sa concentration. Tenant en considération l'effet du DS, de la nature de l'agent de substitution, ainsi que de la taille des comprimés, la matrice à base de SA,G-2.7 contrôle la libération de plusieurs PAs de différentes solubilités allant d'extrêmement soluble jusqu'à pauvrement soluble (classification selon l'USP XXIII), pendant plus de 10 heures. L'effet de la charge du principe actif présente un

profil caractéristique de la matrice SA,G-2.7 démontrant un temps de libération maximal pour une concentration de 10% du principe actif. Cependant, il y avait un contrôle clair de la libération pour des concentrations variant de 3 à 50% du poids de la matrice (Section 5.2 et 5.4). Cependant, ce temps de libération totale pourrait ensuite être augmenté en élevant le poids du comprimé puisque ces essais ont été effectués sur des comprimés de 400 mg.

Bioérosion des comprimés de SA

Sachant que les matrices SA sont à base d'amylose, elles sont sujet à la biodégradation par les enzymes présentes dans le TGI (α -amylase). Dans une étude classique de dissolution du comprimé, la turbidité du milieu due à la présence, soit des enzymes, soit des produits de dégradation, complique les opérations analytiques habituelles, telles que la spectrophotométrie et la chromatographie donnant des résultats faussés ou très compliqués à analyser. Dans le but de trouver une méthode analytique exacte, la spectroscopie gamma a été employée. L'idée était aussi de développer une procédure simple et quantitative pour tester la résistance du système universel, SA,G-2.7, à la biodégradation enzymatique. L'oxyde de rhénium (VII) a été choisi comme PA modèle pour ses propriétés d'absorption du neutron, sa solubilité dans l'eau, ses énergies gamma pour les deux isotopes [^{186}Re] et [^{188}Re], 100 keV et 200 keV respectivement, les demi-vies courtes des isotopes [^{186}Re] (3.77 jours) et [^{188}Re] (16.44 heures), et surtout pour sa manipulation facile lors de la préparation des formes solides puisqu'il est inactif avant l'irradiation. Afin de rendre l'oxyde de rhénium (VII) actif, et pouvoir suivre sa libération du système SA,G-2.7 par la spectroscopie gamma, l'oxyde de rhénium (VII) est irradié par un flux de neutrons de 1.0×10^{12} (neutrons/cm².sec¹) dans un réacteur Slowpoke™. Pour éviter l'influence de ce transfert d'énergie sur les propriétés physiques, chimiques et par conséquent les propriétés de libération du système, des comprimés enrobés à sec ont été préparés. Ceux-ci consistaient en (i) un noyau-réservoir contenant 50% d'oxyde de rhénium (VII) et de l'Emcompress® et (ii) une enveloppe polymérique gélifiante de SA,G-2.7. Après la compression du noyau, ce dernier a été irradié et ensuite

enrobé à sec par compression par la couche polymérique de SA,G-2.7. La dissolution de ces comprimés enrobés à sec a été réalisée dans un tampon phosphate pH 6.80, contenant 100,000 unités enzymatiques d' α -amylase par litre. La section 5.5 révèle que les systèmes SA contrôlaient la libération du PA modèle avec un temps de latence d'environ de 7-8 heures en présence ou en absence de l' α -amylase, montrant que la présence de l' α -amylase n'influence pas les propriétés de libération du système SA et ne crée pas des fissures ou des pores dans l'enrobage polymérique pouvant accélérer la libération du PA.

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

CHAPITRE 8

CONCLUSION

Dans le cadre de ce projet de recherche, deux polysaccharides, la cellulose et l'amidon à haute teneur en amylose, ont été chimiquement modifiés afin d'obtenir de nouveaux excipients pharmaceutiques.

Le premier volet de ce projet comportait l'étude des propriétés liantes et délitantes de la cellulose réticulée, révélant l'originalité et la nette supériorité de la CLC-C25 comme agent liant/délitant comparativement aux autres excipients pharmaceutiques couramment utilisés dans la fabrication des formes solides à libération immédiate, comme l'Avicel PH101® (agent liant) et l'Ac-Di-Sol® (agent superdélitant). Parmi les avantages de la CLC-C25, on retrouve:

- i- La simplicité et le faible coût du procédé de fabrication.
- ii- Pour un intervalle de concentrations allant de 5 à 20% du poids du comprimé, la CLC-C25 requiert à peu près la moitié de la quantité requise par l'Avicel PH101® pour donner la même dureté au comprimé. Notons que la concentration de l'Avicel PH101® est directement proportionnelle au temps de désagrégation du comprimé.
- iii- Pour un intervalle de concentrations allant de 5 à 20% du poids du comprimé, les propriétés délitantes de la CLC-C25 sont équivalentes et parfois supérieures à celles du superdélitant l'Ac-Di-Sol® utilisé à des concentrations de 2 à 3%. Ajoutons que la concentration de l'Ac-Di-Sol® est inversement proportionnelle à la dureté des comprimés.
- iv- Pour un intervalle de concentrations allant de 5 à 20% du poids du comprimé, la CLC-C25 est un excipient à double fonction qui est plus facile et avantageux à contrôler et gérer que deux excipients différents.
- v- La concentration de la CLC-C25 est directement proportionnelle à la dureté du comprimé et inversement proportionnelle au temps de désagrégation du comprimé.
- vi- La particularité du mécanisme de désagrégation, soit l'adsorption et l'appel d'eau à l'intérieur du comprimé et non pas le gonflement des chaînes cellulosiques.

- vii- La solubilité du diluant ne semble pas influencer les propriétés liantes de la CLC-C25.
- viii- La CLC-C25 est un excipient à double fonction, réduisant les risques de compatibilité lors de la mise au point d'une formulation d'une forme solide.
- ix- L'usage de la CLC-C25 est plus avantageux et moins coûteux que l'Avicel PH101® et l'Ac-Di-Sol® utilisés ensemble.
- x- La CLC-C25 peut également être préparée à partir d'un réactif, le trimétaphosphate de sodium, plus accepté que l'épichlorhydrine par les agences de santé (FDA, HPB).
- xi- La CLC-C25 peut être considérée théoriquement comme non-toxique puisqu'elle est à base d'un polysaccharide non-digestible par le jus du tractus gastro-intestinal.

Le second volet de la thèse portait sur l'exploration des propriétés physico-chimiques et pharmaceutiques de l'amylose substitué en tant que système universel pour la libération contrôlée des substances actives, présentant la particularité d'être à la fois plus original et plus performant que ce qui peut exister dans le domaine de la libération contrôlée. Parmi les raisons pour lesquelles, l'amylose substitué est considéré comme un tel système, on retrouve:

- i- La simplicité du procédé de fabrication, le faible coût et la disponibilité des matières premières peuvent rendre la production de SA,G-2.7 industriellement réalisable à un coût très compétitif.
- ii- Le degré de substitution n'a aucune influence significative sur les propriétés de libération de SA ce qui garantit une reproductibilité aisée de la performance des lots industriels de SA,G-2.7.
- iii- Une fabrication simple, rapide et économique du système universel SA,G-2.7 par compression directe d'un mélange sec des poudres de SA,G-2.7 et du principe actif.

- iv- SA,G-2.7 possède d'excellentes propriétés liantes qui permettent la compression directe sans l'ajout d'agent liant et donc l'augmentation de la teneur en PA dans le comprimé.
- v- L'insensibilité du profil de libération à une variation de la force de compression facilitant la fabrication des comprimés par compression directe.
- vi- Le temps de libération est directement proportionnel à la taille du comprimé ce qui facilite la formulation des formes à libération contrôlée en associant le temps de libération désiré à la taille du comprimé.
- vii- Une grande capacité de charge en PA pouvant aller jusqu'à 65% du poids du comprimé.
- viii- Le système SA,G-2.7 contrôle la libération du PA pendant 10 à 30 heures indépendamment de sa solubilité et de sa nature.
- ix- Le système SA,G-2.7 résiste à la biodégradation des enzymes amylolytiques qui existent dans le TGI offrant un système inerte pour la libération ciblée des PAs soit dans l'estomac, le duodénum et même le colon.
- x- Le système SA,G-2.7 semble être théoriquement non-toxique puisqu'il est constitué d'un amidon modifié.
- xi- Grande versatilité de profils de libération: le système SA,G-2.7 permet d'obtenir les profils de libération les plus complexes en offrant une libération d'ordre zéro, retardée, à palliers, et même une libération de deux ou plusieurs PAs simultanément ou séquencés dans le temps
- xii- La facilité d'utilisation pour un développement rapide et économique de nouvelles formulations

La performance de ces deux technologies et notre confiance dans leur supériorité et leur originalité, ont donné lieu à l'octroi de deux brevets ("*Cross-linked Cellulose as a Tablet Excipient US Patent 5,989,589*" et "*Substituted Amylose as a Matrix for Sustained drug Release US Patent 5,879,707*"), à la naissance de deux

compagnies de recherche et de développement pharmaceutique (*Cellulose Project Inc.* et *Amylose Project Inc.*) et à l'espoir de les commercialiser un jour. D'ailleurs, "*il faut défier l'avenir si l'on ne veut pas être réduit à le redouter...*" (*Duham*)

**MODIFICATION DE POLYSACCHARIDES NATURELS POUR
L'OBTENTION DE NOUVEAUX EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES:
LIANTS, DÉLITANTS ET AGENTS DE LIBÉRATION CONTRÔLÉE.**

BIBLIOGRAPHIE

Abdel-Alim H., Mahmoud H. M. and Zein El-Deen E. (1986), *Influence of physical properties of binders and powders on the characteristics of the granules*, S.T.P. Pharma. Sci. 2(15): 313-316

Al-Gohary O. M. N. (1991), *An in vitro study of the interaction between mebeverine hydrochloride and magnesium trisilicate powder*, Int. J. Pharm. 67: 89-95

Alwood M. C., Archer D. B. and Ring S. G. (1992), *Delayed release formulations*, US Patent 5,108,758

Ansel H. C., Popovich N. G. and Short G. (1990), *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 5th edition, ed. by Ansel H. C. and Popovich N. G., Lea & Febiger, Philadelphia, p. 459

Arends-Scholte A. W., Bergsma J., Eissens A. C., Gotlieb K. F., Lerk C. F., Swinkels J. J. M. and Te Wierik G. H. P. (1995), *Starch products as tableting excipient, method for preparing same, and method for making tablets*, International Patent Application No. PCT/NL95/00321

Armstrong N. A. (1986), *Criteria of assessing direct compression diluents*. Manuf. Chem. 57: 29-31

Armstrong N. A. (1997), *Direct compression characteristics of granulated lactitol*. Pharm. Technol. Eur. 9: 24-30

Armstrong N. A. (1998), *Selection of excipients for direct compression tablet formulations*. Pharm. Technol. Eur. 39: 24-30

Armstrong N. A., Patel A., Jones T. M. (1987), *The compressional properties of dextrose monohydrate and anhydrous dextrose of varying water contents in "Pharmaceutical Technology: tableting technology"*, ed. by Rubinstein M. H., Vol. 1, Ellis Horwood, Chichester, pp. 127-138

Atwell W. A. , Hosney R. C. and Lineback D. R. (1980), *Debranching of wheat amylopectin*, Cereal Chem. 57:12-16

Ayling G. (1999), *Calcium fortified milk in Asia using co-processed microcrystalline cellulose*, 3rd International Symposium on Recombined Milk and Milk Products, Penang, Malaysia, 23-26 May 1999 and International Dairy Federation, Brussels, Belgium, pp. 117-118

Badenhuizen N. P. (1969), *The Biogenesis of Starch Granules in Higher Plants*, Appleton-Century-Crofts, New York, pp.5-25

Baker R. W. and Lonsdale H. K.(1974), *Controlled release: mechanisms and rates in "Controlled release of biologically active agents: advances in experimental medicine*

and biology" ed by Tanquary A. C. and Lacey R. E., Plenum Press, New York, pp. 15-71

Banker G. S. and Anderson N. R. (1986), *Tablets* in "The theory & practice of industrial pharmacy", ed. by Lachman L., Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 293-345

Banks W. and Greenwood C. T. (1975), *Starch and its components*, Edinburg University Press, Edinburg

Basedow A. M. and Möschl G. A. (1986), *Sorbitol instant – An excipient with unique tableting properties*, Drug Dev. Ind. Pharm. **12**: 2061-2089

Bathia R.P., Desai K.J. and Sheth B.B. (1978), *Disintegration/compressibility of tablets using CLD and other excipients*. Drug Cos. Ind., **122**: 38-52.

Battista O. A. and Smith P. A. (1961), *Level-off degree of polymerization cellulose products*, US Patent 2,978,446

Bayne W., Place V., Theeuwes F., Rogers J. D., Lee R. B., Davies R. O. and Kwan K. C. (1982), *Kinetics of osmotically controlled indomethacin delivery systems after repeated dosing*, Clin. Pharmacol. Ther. **32**: 270

Bécharde S. R., Levy L. and Clas S.-D. (1995), *Thermal, mechanical and functional properties of cellulose acetate phthalate (CAP) coatings obtained from neutralized aqueous solutions*, Int. J. Pharm. **11**: 205-213

Beermann B., Kellstrom K. and Rosen A. (1972), *Metabolism of propanthelin in man*, Clin. Pharmacol. Ther. **13**: 212-217

Besemer A. C. and Lerk C. F. (1996), *Composition for controlled release of an active substance and method for the preparation of such a composition*, US Patent 5,585,114

Betzing J., Heinrich J. and Bartholomaeus A. (1998), *Rapidly disintegrating medicinal form of Tramadol or Tramadol salt*, US Patent 5,776,492

Biliaderis C. G. (1991), *The structure and interactions of starch with food constituents*. Can. J. Physiol. Pharmacol. **69**: 60-78

Biliaderis C. G. (1992), *Structures and phase transitions of starch in food systems*, Food Technol., June, pp. 97-123

Biliaderis C. G., Grant D. R. and Vose J. R. (1981), *Structural characterization of legume starches. I. Studies on amylose, amylopectin and β -limit dextrin*, Cereal Chem. **58**:496-502

- Biliaderis C. G., Page C.M. and Maurice T.J. (1986), *Non-equilibrium melting of amylose-V complexes*, Carbohydr. Polym. **6**: 269-288
- Blouin F.A. and Arthur J.C., Jr. (1958), *The effect of gamma radiation on cotton. Part. I. Some of the properties of purified cotton irradiated in oxygen and nitrogen atmospheres*, Text. Res. J. **28**: 198-203
- Bogan R. T., and Brewer R. J. (1985), *Cellulose esters, organic* in "Encyclopedia of pharmaceutical technology", Second Edition, Vol. 3, pp. 158-181
- Bolger W. P. and Gavin J.J. (1959), *An evaluation of tetracyclin preparations*, N. Engl. J. Med., **261**(17): 827-838
- Bolhuis G. K. and Lerk C. F. (1973), *Comparative evaluation of excipients for direct compression, I*, Pharm. Weekbl. **108**: 469-481
- Bolhuis G. K., Van Kamp H. V. and Lerk C. F. (1986), *On the similarity of sodium starch glycolate from different sources*, Drug Dev. Ind. Pharm. **12**(4): 621-630
- Bolhuis G. K., Van Kamp H. V., Lerk C. F., Gielen J. W., Arends A. W. and Stuut G. J. (1984), *Effect of variation of degree of substitution, crosslinking and purity on the disintegration efficiency of sodium starch glycolate*, Acta Pharm. Tech. **30**(1): 24-32
- Bolhuis G. K., Van Kamp H. V., Lerk C. F., and Sessink G. M. (1982), *On the mechanism of action of modern disintegrants*, Acta Pharm. Tech. **28**(2): 111-114
- Bos C. E., Bolhuis G. K., Lerk C. F. and Duineveld C. A. A. (1992), *Evaluation of modified rice starch, a new excipient for direct compression*, Drug Dev. Ind. Pharm. **18**: 93-106
- Brandl M., Magill A., Rudraraju V. and Gordon M. S. (1995), *Approaches for improving the stability of Ketorolac in powder blends*, J. Pharm. Sci. **84**(10): 1151-1153
- Brewer R. J., and Bogan R. T. (1985), *Cellulose esters, inorganic* in "Encyclopedia of pharmaceutical technology", Second Edition, Vol. 3, pp. 139-157
- Brønsted H. Hovgaard L. and Simonsen L. (1995), *Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery III. In vitro and In vivo degradation*, STP Pharma Sci. **5**: 60-64
- Bruck S. D. (1983), *Pharmacological basis of controlled drug delivery* in "Controlled drug delivery -Basic concepts-", ed by Bruck S. D., CRC Press Inc, Boca Raton, pp. 2-13
- Bryan J. W. and McCallister J. D. (1992), *Matrix forming capabilities of three calcium diluents*, Drug Dev. Ind. Pharm. **18**: 2029-2047

- Buri P. et al. (1980), *Formulation of sustained-release tablets. II. Hydrophilic matrices*, Pharm Acta Helv. **55**(7-8): 189-197
- Callahan J. C., Cleary G. W., Elefant M., Kaplan G., Kensler T. and Nash R. A. (1982), *Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients*, Drug Dev. Ind. Pharm. **8**: 355-369
- Caraballo I., Millan M. and Rabasco A. M. (1996), *Relationship between drug percolation threshold and particle size in matrix tablets*, Pharm. Res. **13**(3): 387-390
- Cartilier L. and Chebli C. (1999), *Cross-linked Cellulose as a Tablet excipient*, US Patent 5,989,589
- Cartilier L., Mateescu M.A., Dumoulin Y., and Lenaerts V. (1997), *Cross-linked Amylose as a Binder/disintegrant in Tablets*, US Patent 5,616,343
- Cartilier L., Moussa I., Chebli C., and Buczkowski S. (1999), *Substituted Amylose as a Matrix for Sustained-Drug Release*, US Patent 5,879,707
- Cartilier L. and Moës A. L. (1987), *Influence du type de lactose sur l'homogénéité de mélanges de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé*, STP Pharma. Sci. **5**(3): 152-159
- Cartilier L. and Tawashi R. (1993), *Effect of particle morphology on the flow and packing properties of lactose*. S.T.P. Pharma. Sci. **3**(3): 213-220
- Cartilier L., Tawashi R. and Moës A.L. (1987), *Caractérisation morphologique des grains d'amidon par série de Fourier: Application à l'étude de la désagrégation de comprimés à base d'amidon natif*. S.T.P. Pharma. Sci. **3**(5): 388-394
- Chakrabarti S. and Southard M. Z. (1997), *Control of poorly soluble drug dissolution in condition simulating the gastrointestinal tract flow. 2. Cocompression of drugs with buffers*, J. Pharm. Sci. **86**(4): 465-469
- Champetier G. (1933), *La structure de la cellulose dans ses rapports avec la constitution des sucres*, Hermann et C^{ie}, Paris
- Chebli C. and Cartilier L. (1998), *Cross-linked cellulose as a tablet excipient. A binding/disintegrating agent*, Int. J. Pharm. **171**: 101-110
- Chebli C. and Cartilier L. (1999a), *Release and swelling kinetics of substituted amylose matrices*, J. Pharm. Belg. **54**(2): 51-54
- Chebli C. and Cartilier L. (1999b), *Formulating with substituted amylose (SA) for drug delivery systems*, J. Pharm. Belg. **54**(2): 54-56

- Chebli C., Moussa I., Buczkowski S. and Cartilier, C. (1999), *Substituted amylose as a matrix for sustained drug release*, Pharm. Res. **16**(9): 1436-1440.
- Chebli C. and Cartilier L. (2000a), *Effect of some physical parameters on sustained drug release properties of substituted amylose matrices*, Int. J. Pharm. **193** 167-173
- Chebli C., Cartilier L. and Hartman N. H. (2000b), *Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. A biodegradation study*, Int. J. Pharm. (in press)
- Chiba Y., Kohri N., Iseki K. and Miyazaki K. (1991), *Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human echinococcosis, by preparing solid dispersion with polyethylene glycol*, Chem. Pharm. Bull. **39**(8): 2158-2160
- Chien Y. W. (1992), *Concepts and system design for rate-controlled drug delivery in "Novel drug delivery systems"* ed by Chien Y. W., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 1-42
- Chouinard F. and Wilfrid J. (1999), *Pharmaceutical controlled release tablets containing a carrier made of cross-linked amylose and hydroxypropylmethylcellulose* US Patent No. 5,885,615
- Chowhan Z. T. and Chi L.-H. (1986), *Drug-excipient interactions resulting from powder mixing III: Solid state properties and their effect on drug dissolution*, J. Pharm. Sci. **75**(6): 534-541
- Cid E. and Jaminet Fr. (1971), *Influence des adjuvants sur la vitesse de dissolution et la stabilité de l'acide acétylsalicylique dans les comprimés*, J. Pharm. Belg. **26**(4): 369-374
- Clark A. H. and Ross-Murphy S. B. (1987), *Structural and mechanical properties of biopolymers gels*, Adv. Polym. Sci. **83**: 57-192
- Code of federal regulations* (1992), Food starch-modified, Section 172.892, Title 21, Office of the federal register national archives and records administration, Washington, D. C., p.102
- Coffman C. B. and Gentner W. A. (1980), *Persistence of several controlled release formulations of trifluralin in greenhouse and field*, Weed Sci. **28**(1): 21-23
- Colonna P. and Thibault J. F. (1986), *Bases moléculaires des phénomènes de gélification des polysaccharides* in "Propriétés fonctionnelles des polysaccharides", APRIA (Association pour la Promotion Industrie Agriculture), Paris, INRA-NANTES, pp. 77-93
- Cordoba-Borrego M., Cordoba-Diaz M. and Cordoba-Diaz D. (1999), *Validation of high-performance liquid chromatographic method for the determination of*

norfloxacin and its application to stability studies, J. Pharm. Biomed. Anal. **18**(6): 919-926

Costello R. and Mattocks A. (1962), *Discoloration of tablets containing amines and lactose*, J. Pharm. Sci. **51**(2): 106-108

Couvreur P., Gillard J., Van Den Schrieck H. G. (1974), *Mécanisme de désintégration des comprimés à base d'amidon*, J. Pharm. Belg. **29**(5): 399-414

Couvreur P. and Roland M. (1976), *Revue bibliographique. Les mécanismes de désintégration des comprimés à base d'amidon*, J. Pharm. Belg. **31**(5): 511-532

Crowley P. J. (1999), *Excipients as stabilizers*, PSTT **2**: 237-243

Cummings J. H. et al. (1996), *In vivo studies of amylose and ethylcellulose-coated [¹³C] glucose microspheres as a model for drug delivery to the colon*, J. Control. Release **40**: 123-131

Cunningham C. R. (2000), *Functional comparaison of partially pregelatinized maize starch and various superdisintegrants in a direct-compression hydrochlorothiazide formulation*, COLORCON web site (www.colorcon.com)

Daniel J. R., (1985), *Cellulose structure and properties* in "Encyclopedia of pharmaceutical technology", Second Edition, Vol. 3, pp. 90-123

Danishefsky I., Whistler R. L. and Bettelheim F. A. (1970), *Introduction to polysaccharide chemistry* in "The carbohydrates. Chemistry and biochemistry" ed by Pigman W. and Horton D., Second edition, Vol. IIA, Academic Press, New York, pp. 375-412

D'Arcy P. F., Griffin J. P., Jenkins J. S., Kirk W. F. and Peacock A. W. C. (1971), *Sustained release formulation of prednisolone administered orally to man*, Pharm. Sci. **60**: 1028-1033

Dakkuri A., Schroeder H. G. and DeLuca P.P. (1978), *Sustained release from inert wax matrices. II. Effect of surfactants on tripeleminamine hydrochloride release*, J. Pharm. Sci. **67**(3): 354-357

Dawoodbhai S. and Rhodes C. T. (1990), *Pharmaceutical and cosmetic uses of talc*, Drug Dev. Ind. Pharm. **16**: 2409-2429

Debord B., Lefebvre C. Guyot-hermann A. M., Hubert J., Bouché R. and Guyot J. C. (1987), *Study of different crystalline forms of mannitol: Comparative behaviour under compression*, Drug Dev. Ind. Pharm. **13**: 1533-1546

De Camp W. H. (1989), *The FDA perspective on the development of stereoisomers*, Chirality 1: 2-6

Desai S. J., Simonelli A. P. and Higuchi W. I. *Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices*, J. Pharm. Sci. 54: 1459-1464

Desjardins A., Bouzerda M. and Chouinard F. (1999), *Development and scale-up of compression-coated levalbuterol controlled released tablets using Contramid® technology*, 26th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Abstract, June 1999, Boston, USA

Doelker E. (1985), *Systèmes matriciels et libération d'ordre zéro : Le rôle de l'excipient*, Bull. Tech. 78: 51-60

Doelker E. (1993), *Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products*, Drug Dev. Ind. Pharm. 19(17-18): 2399-2471

Donavan J. W. (1979), *Phase transitions of starch-water system*, Biopolymers 18: 263-275

Dudley R. L., Fyfe C. A., Stephenson P. J., Deslandes Y., Hamer G. K. and Marchessault R. H. (1983), *High-resolution ^{13}C CP/MAS NMR spectra of solid cellulose oligomers and the structures of cellulose II*, J. Am. Chem. Soc. 105: 2469-2472

Dumoulin Y. (1999), *L'amylose réticulé, un nouvel excipient pharmaceutique*, thèse de doctorat, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Dumoulin Y., Alex S., Szabo P., Cartilier L., Mateescu M. A. (1998a), *Cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis*, Carbohydr. Polym. 37: 361-370

Dumoulin Y., Carrière F. and Ingenito A. (1998b), *Manufacture of cross-linked amylose useful as a excipient for control release of active compounds*, US Patent No. 5,807,575

Dumoulin Y., Clément P., Mateescu M.A. and Cartilier L. (1994), *Cross-linked Amylose as a binder/disintegrant in compressed tablets*. S.T.P. Pharma. Sci. 4(5): 329-335

Dunn R. L. (1991), *Polymeric matrices* in "Polymeric drugs and drug delivery systems" ed by Dunn R. L. and Ottenbrite R. M., ACS Symposium Series 469, Washington U.S.A.

Durso D. F. and Soltes E. J. *Wood and agriculture residues: Research on use for feed, fuels and chemicals*, Academic Press Inc., New York, p.79

Duvall R. N., Koshy K. T. and Dashiell R. E. (1965), *Comparative evaluation of dextrose and spray-dried lactose in direct compression systems*, J. Pharm. Sci., **54**(8):1196-1200

Eliasson A.-C., Carlsson T. L.-G., Larsson K. and Mieziš Y. (1981), *Some effects of starch lipids on the thermal and rheological properties of wheat starch*, Starch-Starke **33**: 130-134

Eliasson A.-C. and Krog N. (1985), *Physical properties of amylose-mono-glyceride complexes*, J. Cereal Sci. **3**: 2369-248

El-Samaligy M. S., Amin S. Y. and Gindy H. S. (1994), *Formulation and evaluation of sucralfate suspension*, Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences **35**(1/6): 365-381

Encyclopedia of pharmaceutical technology (1985), Vol. 1, page 450-460

Encyclopedia of Polymer Science and Engineering (1985a), John Wiley and sons, New York, Second Edition, Vol. 3, 86-269

Encyclopedia of Polymer Science and Engineering (1985b), John Wiley and sons, New York, Second Edition, Vol. 4, 386-388

Evan I. D. and Haisman D. R. (1982), *The effect of solutes on the gelatinisation temperature range of potato starch*, Starch **34**: 224-231

Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni M. C., Rossi S., Caramella C. and Nyström C. (1996), *Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials*, Int. J. Pharm. **136**: 71-79

Fisher D. K. and Thompson D. B. (1997), *Retrogradation of maize starch after thermal treatment within and above the gelatinisation temperature range*, Cereal Chem. **74**: 344-351

FMC Corporation, Ac-Di-Sol (Accelerate DisSolution) modified cellulose gum, Food and Pharmaceutical Products Division, 2000 Market Street, Philadelphia, PA 19061, U.S.A..

French D. (1972), *Fine structure of starch and its relationship to the organization of the granules*, J. Jpn. Soc. Starch Sci. **19**:8-33

French D. (1975), *Chemistry and biochemistry of starch*, in "Biochemistry of carbohydrates", International Review Science, Vol. 5, ed by Whelan W. J., Butterworths and Co. Ltd., London, England, pp. 267-335

Galliard T. and Bowler P. (1987), *Morphology and composition of starch* in "Starch: properties and potential", ed by Galliard T., John Wiley and Sons, New York, pp. 55-78

Gebler K., Kraub N., Steiner T., Betzel C., Sandmann C. and Saenger W. (1994), *Crystal structure of β -D-cellobiose hemihydrate with implications for the structure of cellulose II*, *Science* **266**: 1027-1029

Gidley M. J. (1987), *Factors affecting the crystalline type (A-C) of native starches and model compounds: A rationalization of observed effects in terms of polymorphic structures*, *Carbohydr. Res.* **161**: 301-304

Gidley M. J. (1989), *Molecular mechanisms underlying amylose aggregation and gelation*, *Macromolecules* **22**: 351-357

Gidley M. J. and Bulpin P. V. (1987), *Crystallisation of malto-oligosaccharides as models of the crystalline forms of starch: minimum chain-length requirement for the formation of double helices*, *Carbohydr. Res.* **161**: 291-300

Gissinger D. and Stamm A. (1980a), *A comparative study of cross-linked carboxymethylcellulose as tablet disintegrant*. *Pharm. Ind.* **42**(2): 189-192

Gissinger D. and Stamm A. (1980b), *A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **6**(5): 511-536

Gissinger D., Stamm A. and Mathis C. (1982), *Contribution technique et pratique à l'étude des désintégrants utilisables en compression directe*, *Labo-Pharma – Probl. Tech.* **30**(317): 69-74

Glegg R.E. and Kertesz Z.I. (1957), *Effect of gamma radiation on cellulose*. *J. Polym. Sci.*, **26**: 289-293

Golightly L. K., Smolinske S. S., Bennett M. L., Sutherland E. W. and Rummack B. H. (1988), *Pharmaceutical excipients. Adverse effects associated within active ingredients in drug products (Part I) [Review]*, *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* **3**(2): 128-165

Gore A. Y. (1991), *Fluidized bed granulation*, in "Granulation technology for bioproducts", Chap. III, ed by Kadam K. L., Boca Raton, CRC Press, Florida, pp. 29-69

Gorecki D. K. J., Richardson C. J., Pavlakidis P. and Wallace S. M. (1989), *Dissolution rates in calcium carbonate tablets: A consideration in product selection*, *Can Pharm. J.* **122**: 484-508

Gracza R. (1965), *Minor constituents of starch*, in "Starch: Chemistry and technology", Vol. I, ed by Whistler R. L. and Paschall E. F., Academic Press, New York, pp. 105-131

Greenwood C. T. (1976), *Starch* in "Advances in cereal science and technology", Vol. I, ed by Pomeranz Y., American Association of Cereal Chemists, St. Paul, MN., pp. 119-157

Gunjo-Smith Z., Marshall J. J., Mercier C., Smith E. E. and Whelan W. J. (1970), *A revision of the Meyer-Bernfeld model of glycogen and amylopectin*, FEBS Lett. **12**:101-104

Guyot-Hermann A. M. (1992), *Tablet disintegration and disintegrating agents*, S.T.P. Pharm. Sci. **2**(6): 445-462

Hamilton R. M. and Paschall E. F. (1967), *Production and uses of starch phosphates* in "Starch: Chemistry and Technology", Vol. 2 ed by Whistler R. L. and Paschall E. F., Academic Press, New York, Chap. XIV, pp. 351-368

Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994), ed by Wade A. and Weller P. J., The Pharmaceutical Press, London, UK

Hanssen D., Knecht A. (1973), *Method of manufacturing rapidly disintegrating pharmaceutical tablets*, US Patent 3,725,556

Harmon D.J. (1957), *Effects of cobalt 60 gamma radiation on the physical properties of textile cords*. Text. Res. J., **27**: 318-324

Healey J. N. C., Rubinstein M. H. and Walters V. (1974), *The mechanical properties of some binders used in tableting*, J. Pharm. Pharmacol. **26**(Suppl.): 41P-46P

Healy D. P., Dansereau R. J., Dunn A. B., Clendenning C. E., Mounts A. w. and Deepe G. S. Jr (1997), *Reduced tetracycline bioavailability caused by magnesium aluminium silicate in liquid formulations of bismuth subsalicylate*, Ann. Pharmacother. **31**(12): 1460-1464

Heller J. (1990), *Use of enzymes and bioerodible polymers in self regulated and triggered drug delivery systems* in "Pulse and self-regulated drug delivery", ed. by Kost J., CRC Press, Boca Raton, pp.93-108

Heller J. and Baker R. W. (1980), *Theory and practice of controlled drug delivery from bioerodible polymers* in "Controlled release of bioactive materials", ed. by Baker R. W., Academic Press, New York, pp.1-17

Heller J., Pangburn S. H. and Roskos K. V. (1990), *Development of enzymatically degradable protective coatings for use in triggered drug delivery systems: derivatized starch hydrogels*, *Biomaterials* **11**: 345-350

Herman J. and Remon J. P. (1989), *Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In-vitro drug release evaluation of thermally modified starches*. *Int. J. Pharm.* **56**: 65-70

Herman J. and Remon J. P. (1990), *Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. III. Evaluation of sustained release of theophylline formulation based on thermal modified starch matrices in dogs*. *Int. J. Pharm.* **63**: 201-205

Herman J. and Remon J. P. and De Vilder J. (1989), *Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. I. Production and characterization of thermally modified starches*. *Int. J. Pharm.* **56**: 51-63

Hermans P. H. (1946), *Contribution to the physics of cellulose fibers*, Elsevier, Amsterdam

Hermans P. H. and Weidinger A. (1949), *Quantitative X-ray investigations on the crystallinity of cellulose fibers. A background analysis*, *J. Appl. Phys.* **19**: 491-506

Hiatt G. D. and Rebel W. J. (1971), *Cellulose and cellulose derivatives*, Vol. 5, Wiley Interscience, New York, pp. 766-773

Higuchi T. (1963), *Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices*, *J. Pharm. Sci.* **52**: 1145-1149

Hizukuri S. (1986), *Polymodal distribution of the chain lengths of amylopectins, and its significance*, *Carbohydr. Res.* **147**: 342-347

Hizukuri S., Kaneko T. and Takeda Y. (1983), *Measurement of the chain length of amylopectin and its relevance to the origin of crystalline polymorphism of starch granules*, *Biochim. Biophys. Acta* **760**: 188-191

Hizukuri S., Takeda Y., Yasuda M. and Suzuki A. (1981), *Multi-branched nature of amylose and the action of debranching enzymes*, *Carbohydr. Res.* **94**: 205-213

Hollinger G., Kuniak L. and Marchessault R. H. (1974), *Thermodynamic aspects of the gelatinisation and swelling of crosslinked starch*, *Biopolymers* **13**: 879

Hood L. F. (1982), *Current concepts in starch structure* in "Food carbohydrates", ed by Lineback D. R. and Inglett G. E., AVI Publishers Company, Westport, CT., pp. 217-236

Hoover R. and Sosulski F. W. (1991), *Composition, structure, functionality, and chemical modification of legume starches: A review*, Can. J. Physiol. Pharmacol. **69**: 79-92

Horii F., Yamamoto H., Hirai A. and Kitamaru R. (1987), *Structural study of amylose polymorphs by cross-polarisation-magic-angle spinning, ¹³C NMR spectroscopy*, Carbohydr. Res. **160**: 29-40

Hsieh D. T. and Langer R. (1981), *Zero-order drug delivery systems with magnetic control* in "Controlled release delivery systems" ed by Roseman T. J. and Mansdorf S.Z., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 121-132

Hulleman S. H. D., Helbert W. and Chanzy H. (1996), *Single crystals of V amylose complexed with glycerol*, Int. J. Biol. Macromol. **18**: 115-122

Ibrahim N. I. And Herbert R. M. (1993), *Cold water soluble films and film forming compositions*, US Patent No. 5,272,191

Ichikawa H., Tokumitsu H., Jono K., Fuduka T. Osaka Y., and Fukumori Y. (1994), *Coating of pharmaceutical powders by fluidized bed process. VI. Microencapsulation using blend and composite latices of copoly(ethylacrylate-methyl methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate)*, Chem. Pharm. Bull. **42**(6):1308-1314

Iranloye T. A. and Parrott E. L. (1978), *Effects of compression force, particle size and lubricants on dissolution rate*, J. Pharm. Sci. **67**: 535-539

Jaminet Fr. (1968), *Aspects techniques et thérapeutiques actuels de la fabrication des comprimés*, Pharm. Acta Helv. **43**(3) :129-152

Jaminet Fr. (1980), *Pharmacie galénique moderne et formes pharmaceutiques nouvelles*, J. Pharm. Belg. **35**(3): 200-220

Jane J.-L., Kasemsuwan T., Leas S., Zobel H. and Robyt J. F. (1994), *Anthology of starch granule morphology by scanning electron microscopy*, Starch-Starke **46**(4): 121-129

Jantzen G. M., and Robinson J. R. (1996), *Sustained- and controlled-release drug delivery systems* in "Modern pharmaceuticals", ed by Banker G, S. and Rhodes C. T., New York, Marcel Dekker Inc., Vol. 72, pp. 575-609

Jenkins P. J. and Donald A. M. (1995), *The influence of amylose on starch granule structure*, Int. J. Biol. Macromol. **17**(6): 315-321

Johansson M. E. (1984), *Granular magnesium stearate as a lubricant in tablet formulations*, Int. J. Pharm. **21**: 307-315

Johnson J.R., Wang L., Gordon M.S. and Chowhan Z.T. (1991), *Effect of formulation solubility and hygroscopicity on disintegrant in tablets by wet granulation in terms of dissolution*. J. Pharm. Sci., **80**(5) 469-471

Kainuma K. and French D. (1972), *Naegeli amyloextrin and its relationship to starch granule structure. II. Role of water in crystallization of B-starch*, Biopolymers **11**: 2241-2250

Kanig J. L. (1964), *Properties of fused mannitol in compressed tablets*, J. Pharm. Sci. **53**: 188-192

Kanig J. L. (1970), *Symposium on new techniques I. Direct compression of pharmaceutical tablets*, London, (Kingsley and Keith Chemical Ltd. And Ed. Mendell Co. Inc.)

Kanig J. L. and Rudnic E. M (1984), *The mechanism of disintegrant action*, Pharm. Technol. **8**(4): 50-63

Kassenbeck P. (1978), *Contribution to the knowledge on distribution of amylose and amylopectin in starch granules*, Starch-Starke **30**: 40-46

Katdare A. V. and Bavitz J. F. (1987), *A study of compactibility characteristics of a direct compression and a wet granulation formulation of norfloxacin*, Drug Dev. Ind. Pharm. **13**, 1047-1061

Khan K. A., Rhodes C. T. (1973), *The production of tablets by direct compression*, Can. J. Pharm. Sci. **8**: 1-5

Khan K. A., Rhodes C. T. (1975), *Water-sorption properties of tablet disintegrants*, J. Pharm. Sci. **64**(3): 447-451

Kilzer F. J. (1971), *Cellulose and cellulose derivatives of "High polymer series"*, ed by Bikales N. M. and Segal L., Wiley-Interscience, New York, Vol. 5, pp. 1019

Kim H. and Fassihi R. (1997), *Application of a binary polymer system in drug release modulation. I. Characterization of release mechanism*, J. Pharm. Sci. **54**(3): 316-322

Kolpak F. J. and Blackwell J. (1976), *Determination of the structure of Cellulose II*, Macromolecules **9**(2): 273-278

Korsmeyer R. W. (1990), *Diffusion controlled systems: hydrogels* in "Polymers for controlled drug delivery" ed by Tarcha P. J., CRC Press Inc., Boca Raton, pp. 15-34

Kost J. and Shefer S. (1990), *Chemically modified polysaccharides for enzymatically-controlled oral drug delivery*, Biomaterials **11**(9): 695-698

- Kroon-Batenburg L. M. J., Bouma B. and Kroon J. (1996), *Stability of cellulose structures studied by MD simulations. Could mercerized cellulose II be parallel?*, *Macromolecules* **26**: 5695-5699
- Kroon-Batenburg L. M. J. and Kroon J. (1997), *The crystal and molecular structures of cellulose I and II*, *Glycoconj. J.* **14**: 677-690
- Krówczyński L. (1987), *Extended-release dosage forms* in "Extended-release dosage forms", Chap. I, ed by Krówczyński L., CRC Press Inc., Boca Raton
- Krueger B. R., Walker C. E., Knutson C. A. and Inglett G. E. (1986), *Differential scanning calorimetry of raw and annealed starch isolated from normal and mutant maize genotypes*, *Cereal Chem.* **64**: 187-190
- Kwan K. C., Dobrinska M. R., Rogers J. D., Till A. E., and Yeh K. C. (1986), *Biopharmaceutics* in "The theory and practice of industrial pharmacy" ed by Lachman L., Lieberman H. A. and Kanig J. L., Lea & Febiger, Philadelphia, pp.197-242
- Leigh S., Carless J. E. and Burt B. W. (1967), *Compression characteristics of some pharmaceutical materials*, *J. Pharm. Sci.* **56**: 888-892
- Lenaerts V., Dumoulin Y. and Mateescu M. A. (1991), *Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets*, *J. Control. Release* **15**: 39-46
- Lenaerts V., Moussa I., Dumoulin Y., Mebsout F., Chouinard F., Szabo P., Mateescu M. A., Cartilier L. and Marchessault R. (1998), *Cross-linked high amylose starch for controlled release of drugs: recent advances*, *J. Control. Release* **53**: 225-234
- Lerk C. F. and Bolhuis G. K. (1973), *Comparative evaluation of excipients for direct compression, I*, *Pharm. Weekbl.* **108**: 469-481
- Lerk C. F., Bolhuis G. K. and De Boer A. H. (1974), *Comparative study of excipients for direct compression, II*, *Pharm. Weekbl.* **109**: 945-955
- Lerk C. F., Bolhuis G. K. and Smedema S. S. (1977), *Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients*, *Pharm. Acta Helv.* **52**(3):33-39
- Liang C. Y. and Marchessault R. H. (1959), *Infrared spectra of crystalline polysaccharides. II. Native celluloses in the region from 640 to 1700 cm⁻¹*, *J. Polym. Sci.* **39**: 269-278
- Lieberman H. A., Lachman L. and Schwartz J. B. (1989), *Pharmaceutical Dosage forms: Tablets*, 2nd edition, Vol. 1, 2 & 3, New York, Marcel Dekker

Lii C.-Y. and Lineback D. R. (1977), *Characterization and comparison of wheat amylopectin*, Cereal Chem. **54**: 138-149

Lineback D. R. (1986), *Current concepts of starch structure and its impact on properties*, J. Jpn. Soc. Starch Sci., **33**: 80-88.

Lineback D. R. and Rasper V. F. (1988), *Wheat carbohydrates*, in "Wheat: Chemistry and technology", Vol. I, ed by Pomeranz Y., American Association of Cereal Chemists, St. Paul, MN., pp. 277-372

Lisinska G. and Leszczynski W. (1989), *Potato starch processing* in "Potato science and technology" Chap. 6, ed by Lisinska G. and Leszczynski W., Elsevier Applied Science, London

Lordi N. G. (1986), *Sustained release dosage forms* in "The theory and practice of industrial pharmacy" ed by Lachman L., Lieberman H. A., and Kanig J. L., Lea & Febiger, Philadelphia, pp. 430-456

Lowenthal W. (1972), *Disintegration of tablets*, J. Pharm. Sci. **61**(11): 1695-1711

Magid L. (1969), *Stabilization of vitamin C tablets*, US Patent 3,446,894

Malfroid F., Bentejac R. (1982), *Formulation de comprimés à libération prolongée de type matrice hydrophile. Étude de dérivés cellulosiques*, Labo Pharma -Probl. Tech.- **30**(325): 727-730

Manners D. J. (1974), *The structure and metabolism of starch* in "Essays in biochemistry", Vol. 10, ed by Campbell P. N. and Dickens F., Academic Press, New York, pp. 37-71

Manners D. J. (1985), *Some aspects of the structure of starch*, Cereal Food. World, **30**: 461-467

Manners D. J. and Matheson N. K. (1981), *The fine structure of amylopectin*, Carbohydr. Res. **90**: 99-110

Marchessault R. H. and Sundararajan P. R. (1983), *The polysaccharides* ed by Aspinall G. O., Vol. 2, Academic Press, New York, pp. 25-65

Marrinan H. J., and Mann J. (1956), *Infrared spectra of crystalline modifications of cellulose*, J. Polym. Sci. **21**: 301-311

Mateescu M. A., Schell H. D., Mihailescu F. and Cornoiu I. (1976), *The use of cross-linked amylose in establishing the alpha or beta amylase activity of an amylolytic preparation*, Biochimie **58**: 875-877

- Mateescu M. A., Lenaerts V. and Dumoulin Y. (1995), *Use of cross-linked amylose as a matrix for the slow release of biologically active compounds*, US Patent 5,456,921
- Mateescu M. A., Dumoulin Y., Cartilier L. and Lenaerts V. (1997), *Cross-linked Polyhydroxylic Material for Enzymatically Controlled Drug Release*, US Patent 5,603,956
- McKee I. K. and Herbst W. (1962), *Tablet Disintegrants*, US Patent 3,034,911
- McKelvey J. B., Benerto R. R., Berni R. J. and Burgis B. G. (1963), *The action of epichlorhydrin in the presence of alkalies and various salts on the crease recovery of cotton*, J. Appl. Polym. Sci., 7: 1371-1376
- Mendes R. W., Gupta M. R., Katz I. A. and O'Neil J. A. (1974), *Nu-tab as a chewable direct compression carrier*, Drug Cosmet. Ind. 115(6):42-46 and 130-133
- Mercier C. (1973), *The fine structure of corn starch of various amylose-percentage: waxy, normal and amylo maize*, Starch-Starke 25: 78-83
- Meyer K. H. and Bernfeld P. (1940), *Recherches sur l'amidon. V. L'amylopectine*, Helv. Chim. Acta 23: 875-885
- Meyer K. H. and Misch L. (1937), *Positions des atomes dans le nouveau modèle spatial de la cellulose*, Helv. Chim. Acta 20: 232-244
- Miles M. J., Morris V. J., Orford P. D. and Ring S. D. (1985a), *The roles of amylose and amylopectine in the gelation and retrogradation of starch*, Carbohydr. Res. 135: 271-281
- Miles M. J., Morris V. J. and Ring S. D. (1985b), *Gelation of amylose*, Carbohydr. Res. 135: 257-269
- Millan M., Caraballo I. and Rabasco A. M. (1998), *The role of the drug/excipient particle size ratio in the percolation model for tablets*, Pharm. Res. 15(2): 216-220
- Milojevic S., Newton J. M., Cummings J. H., Gibson G. R., Bothman R. L., Ring S. G., Allwood M. C. and Stockham M. (1995), *Amylose, the new perspective in oral drug delivery to the human large intestine*, STP Pharma. Sci. 5(1): 47-53
- Mithal B. M. (1983), *Tablets* in "A textbook in pharmaceutical formulation", Vallabh Prakashan, Delhi, pp.123-141
- Mohile R. B. (1986), *Formulations of sustained release oral dosage form using pregelatinized starch*, Ind. J. Pharm. Sci. 48: 150-155

- Motycka S. and Naira J. G. (1978), *Influence of wax coatings on release rate of anions from ion-exchange resin beads*, J. Pharm. Sci. **67**(4): 500
- Moussa I. S. and Cartilier L. (1996), *Characterization of moving fronts in cross-linked amylose matrices by image analysis*, J. Control. Release **42**: 47-55
- Moussa I. S. and Cartilier L. (1997), *Evaluation of cross-linked amylose press-coated tablets for sustained drug delivery*, Int. J. Pharm. **149**: 139-149
- Moussa I. S., Lenaerts V., Cartilier L. (1998), *Image analysis studies of water transport and dimensional changes occurring in the early stages of hydration in cross-linked amylose matrices*, J. Control. Release **52**: 63-70
- Munoz N., Ferrero C., Munoz-Ruiz A., Velasco M. W. and Jimenez-Castellanos M. R. (1998), *Effect of explotab on the tabletability of a poorly soluble drug*, Drug Dev. Ind. Pharm. **24**(8): 785-791
- Murthy K. S. and Zografi G. (1970), *Oil-water partitioning of chlorpromazine and other phenothiazine derivatives using dodecane and n-octanol*, J. Pharm. Sci.:59-1281-1287
- Nakano M., Nakazono N. and Inotsume N. (1987) *Preparation and evaluation of sustained release tablets prepared with α -starch*. Chem. Pharm. Bull. **35**(10): 4346-4350
- Nuessle A. C., Ford F. M., Hall W. P. and Lippert A. L. (1956), *Some aspects of the cellulose-phosphate-urea reaction*, Text. Res. J. **26**: 32-39
- Obara S., Maruyama N., Nishiyama Y. and Kokubo H. (1999), *Dry coating: An innovative enteric coating using a cellulose derivatives*, Eur. J. Pharm. Biopharm. **47**(1): 51-59
- Ogawa K. and Yui T. (1998), *X-ray diffraction study of polysaccharides in "Polysaccharides: Structural diversity and functional versatility"*, ed by Dimitriu S., Marcel Dekker Inc., New York, Chap. 3, pp. 101-129
- Ott E., Spurlin H. M. and Grafflin M. W. (1954), *Cellulose and cellulose derivatives* Wiley Interscience, New York, Part I, Vol. 5, pp. 1-508
- Park E. S., Maniar M. and Shah J. (1996), *Effects of model compounds with varying physicochemical properties on erosion of polyanhydride devices*, J. Control. Release **40**: 111-121
- Park K., Shalaby W. S. W. and Park H. (1993), *Biodegradable drug delivery systems in "Biodegradable hydrogels for drug delivery"*, ed. by Park K., Shalaby W. S. W. and Park H., Technomic Publication, Pennsylvania, pp. 189-232

Parrott, E.L. (1989), *Compression*, in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Volume 2, Chap. 4, 2nd edition, ed. by Lieberman, A., Lachman, L. and Schwartz, J.B., Dekker, New York, pp. 201-220

Patil S. K. (1991), *Starches in bakery foods* in "Technical bulletin of the american institute of baking", ed. by Ranhotra G., Research and Development, Vol. XIII, No. 6, pp. 1-8

Peck G. E., Baley G. J., McCurdy V. E., and Banker G. S. (1989), *Tablet Formulation and design* in "Pharmaceutical Dosage Forms: tablets", Volume 1, Chap. 2, 2nd edition, ed. by Lieberman, A., Lachman, L. and Schwartz, J.B., Dekker, New York, pp. 78-128

Peppas, N.A. (1985), *Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers*, Pharm. Acta Helv. **60**(4): 110-111

Peppas N. A. and Bindschaedler C. (1986), *Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. IV. Systèmes à gonflement contrôlé*, S.T.P. Pharma. Sci. **2**: 38-46

Peppas, N.A. and Sahlin, J.J. (1989), *A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation*, Int. J. Pharm. **57**: 169-172

Perrier P. R. and Kesselring U. W. (1983), *Quantitative assessment of the effect of some excipients on nitrazepam stability in binary powder mixtures*, J. Pharm. Sci. **72**(9): 1072-1074

Pesonen T., Paronen P. and Puurunen T. (1989), *Evaluation of a novel cellulose powder as a filler-binder for direct compression*, Pharm. Weekblad -Scientific edition **11**: 13-19

Peterson, E.A. and Sober, H.A. (1956), *Chromatography of proteins. I. Cellulose ion-exchange adsorbents*, J. Am. Chem. Soc. **78**: 751-755.

Pifferi G., Santoro P. and Pedrani M. (1999), *Quality and functionality of excipients. [Review]*, Farmaco **54**(1-2): 1-14

Pitt C. G., Andrady A. L., Bao Y. T. and Samuel N. K. P. (1987), *Estimation of rates of drug diffusion in polymers* in "Controlled-release technology. Pharmaceutical applications" ed. Lee P. I. and Good W. R., ACS Symposium Series, Washington, U.S.A.

Poukavoos N. and Peck G. E. (1993), *The effect of swelling characteristics of superdisintegrants on the aqueous coating solution penetration into the tablet matrix during the film coating process*, Pharm. Res. **10**(9): 1363-1371

Raymond S., Heyraud A., Tran Qui D., Kwick A. and Chanzy H. (1995), *Crystal and molecular structure of β -D-cellobiosehemihydrate as a model of cellulose II*, *Macromolecules* **28**: 2096-2100

Redding B. K. Jr. (1995), *Method and apparatus for the modification of starch and other polymers*, US Patent 5,455,342

Reeves W. A., Drake G. L., Chance L. H. and Guthrie J. D. (1957), *Flame retardants for cotton using APO- and APS-THPC resins*, *Text. Res. J.* **27**: 260-265

Ring S. G. (1985), *Some studies on starch gelation*, *Starch-Starke* **37**: 80-83

Ring S. G., Colonna P., L'Anson K. J., Kalichevsky M. T., Miles M. J., Morris V. J. and Orford P. D. (1987), *The gelation and crystallization of amylopectin*, *Carbohydr. Res.* **162**: 277-293

Ringard J. and Guyot-Hermann A. M. (1978), *Influence de l'établissement d'un réseau hydrophile et continu d'amidon sur les propriétés des comprimés. I. Répercussion sur le temps de délitement et la dissolution des principes actifs*, *J. Pharm. Belg.* **32**(2): 99-118

Ringard J. and Guyot-Hermann A. M. (1979a), *Influence de l'établissement d'un réseau hydrophile et continu d'amidon sur les propriétés des comprimés. II. Répercussion sur les qualités du comprimé en fonction de la force de compression*, *J. Pharm. Belg.* **34**(3): 175-182

Ringard J. and Guyot-Hermann A. M. (1979b), *Influence de l'établissement d'un réseau hydrophile et continu d'amidon sur les propriétés des comprimés. III. Essai de détermination de la qualité optimale d'agent délitant à utiliser*, *J. Pharm. Belg.* **34**(4): 204-211

Ritger P. L. and Peppas N. A. (1987a), *A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs*, *J. Control. Release* **5**: 23-36

Ritger P. L. and Peppas N. A. (1987b), *A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swelling devices*, *J. Control. Release* **5**: 37-42

Robin J. P., Mercier C., Charbonnière R. and Guilbot A. (1974), *Lintnerized starches. Gel filtration and enzymatic studies of insoluble residues from prolonged acid treatment of potato starch*, *Cereal Chem.* **51**: 389-406

Robyt J. F. (1998), *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Springer-Verlag, New York, pp. 157-168

Ron E. and Langer R. (1992), *Erodible systems* in "Treatise on controlled drug delivery: Fundamentals, optimization and applications, ed by Kydonieus A., Marcel Dekker, New York, pp. 199-224

Rosen H. B., Khon J., Leong K. and Langer R. (1988), *Bioerodible polymers for controlled release systems* in "Controlled release systems: Fabrication technology" ed by Hsieh D. S. T., CRC Press, Boca Raton, Vol. II, Chap. 5

Ross P., Mayer R. and Benziman M. (1991), *Cellulose biosynthesis and function in bacteria*, Microbiol. Rev. **55**(1): 35-58

Rowe R. C. and Roberts R. J. (1998), *Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: knowledge-based and expert systems*, PSTT **1**(4): 153-159

Rubinstein M. H. (1988), *Tablets* in "Pharmaceutics: The science of dosage form design", ed. by Aulton M. E., New York, pp. 304-321

Rudnic E. M., Kottle M. K. (1996), *Tablets dosage forms* in "Modern Pharmceutics" ed by Bankers G. S., and Rhodes C. T., New York, Marcel Dekker Inc., Vol. 72, pp. 333-394

Rutenburg M. W. and Solarek D. (1984), *Starch derivatives: Production and uses* in "Starch: Chemistry and technology" 2nd edition, ed by Whistler R. L., Bemiller J. N. and Paschall E. F., Academic Press, Florida, Chap. X, pp. 311-387

Salomon J.-L. and Doelker E. (1980), *Formulation des comprimés à libération contrôlée. I. Matrices inertes*, Pharm. Acta Helv. **55**(6) 174-182

Sanghvi P. P., Collins C. C. and Shukla A. J. (1993), *Evaluation of Preflo modified starches as new direct compression excipients I: Tableting characteristics*, Pharm. Res. **10**: 1597-1603

Santus G. and Baker R. W. (1995), *Osmotic drug delivery: a review of the patent literature*, J. Control. Rel. **35**: 1-21

Sarko A., Germino F. J. and Zeitlin B. R. (1964), *Water-soluble amylose: Preparation and properties*, J. Appl. Polym. Sci. **8**: 1343-1355

Sarko A., Southwick J. and Hayashi J. (1976), *Packing analysis of carbohydrates and polysaccharides. 7. Crystal structure of Cellulose III_T and its relationship to other cellulose polymorphs*, Macromolecules **9**(5): 857-864

Sarko A. and Wu H. C. (1978), *The crystal structure of A, B and C-polymorphs of amylose and starch*, Starch-Starke **30**: 73-78

Schoene D. L. and Chambers V. S. (1950), *Cellulose treated with divinyl sulfone to shrinkproof it*, US Patent 2,524,399

Schreiber M. M., Shasha B. S., Ross M. A. Orwick P. L. and Edgecomb Jr D. W. (1978), *Efficacy and rate of release of EPTC and Butylate from starch encapsulated formulations under greenhouse conditions*, Weed Sci. **26**(6): 679-686

Schreiber M. M., White M. D., Wing R. E., Trimnell D. and Shasha B. S. (1988), *Bioactivity of controlled release formulations of starch-encapsulated EPTC*, J. Control. Release **7**: 237-242

Schwartz J. B., Simonelli A. P. and Higuchi W. I. (1968), *Drug release from wax matrices. II. Application of a mixture theory to the sulphanilamide-wax system*, J. Pharm. Sci. **57**: 278-282

Scott A. W. (1990), *Non-medicinal ingredients. [Review]*, Drug Saf. **5**(Suppl. 1): 95-100

Ségot-Chicq S., Teillaud E. and Peppas N. A. (1985), *Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. I. Intérêt et applications*, S.T.P. Pharma. Sci. **1**: 25-36

Selzer T., Radau M. and Kreuter J. (1999), *The use of isothermal heat conduction microcalorimetry to evaluate drug stability in tablets*, Int. J. Pharm. **184**(2): 199-206

Serad G. A. (1985), *Cellulose esters, organic* in "Encyclopedia of pharmaceutical technology", Marcell Dekker, New York, Second Edition, Vol. 3, pp. 181-226

Serajuddin A. T. M., Thakur A. B., Ghoshal R. N., Fakes M. G., Ranadive S. A., Morris K. R., and Varia S. A. (1999), *Selection of solid dosage form composition through drug-excipient compatibility testing*, J. Pharm. Sci. **88**: 696-704

Shah A. C. (1988), *Design of oral sustained release drug delivery systems: in vitro/in-vivo considerations* in "Oral sustained release formulations –Design and evaluation–" ed. by Yacobi A. and Halperin-Walega E., Oxford, Pergamon Press, pp. 35-56

Shah R. C., Raman P. V. and Sheth P. V. (1977), *Polyethylene Glycol as a binder for tablets*, J. Pharm. Sci. **66**(11): 1551-1552

Shangraw R.F., Wallace J.W. and Bowers F.M. (1981), *Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression, Part II*, Pharm. Technol. **5**(10): 44-60

Shangraw R.F., Wallace J.W. and Bowers F.M. (1987), *Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression, Part IV*, Pharm. Technol. **11**(6): 136-143

Shasha B. S., Trimnell D. and Otey F. H. (1981), *Encapsulation of pesticides in a starch-calcium adduct*, J. Polym. Sci.: Polymer Chemistry Edition **19**: 1891-1899

Shasha B. S., Trimnell D. and Otey F. H. (1984), *Starch-borate complexes for EPTC encapsulation*, J. Appl. Polym. Sci. **29**: 67-73

Sheen P. and Kim S. (1989), *Comparative study of disintegrating agents in Tiaramide hydrochloride tablets*, Drug Dev. Ind. Pharm., **15**(3): 401-414

Shefer A., Shefer S., Kost J. and Langer R. (1992), *Structural characterization of starch networks in the solid state by cross-polarization magic-angle-spinning ^{13}C NMR spectroscopy and wide angle X-ray diffraction*, Macromolecules **25**: 6756-6760

Shefer S., Twick Y., Kidron M., Bar-On H. and Kost J. (1990), *Chemically modified starch for protein oral drug delivery*, Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. **17**, Controlled Release Society.

Sheth B. B., Bandelin F. J. and Shangraw R. F. (1980), *Compressed tablets* in "Pharmaceutical dosage forms: Tablets", Vol. 1, ed by Lieberman H. A. and Lachman, Marcel Dekker, New York, pp. 109-224

Short R. W. P. and Verbanac F. (1978), *Precompacted-starch binder-disintegrant-filler material for direct compression tablets and dry dosage capsules*, US Patent 4,072,535

Short R. W. P. and Verbanac F. (1971), *Compressed tablets containing compacted starch as binder/disintegrant ingredient*, US Patent 3,622,677

Shulka A. J. and Price J. C. (1991), *Effect of moisture content on compression properties of directly compressible high beta-content anhydrous lactose*, Drug Dev. Ind. Pharm. **17**: 2067-2081

Sinclair G. W. and Peppas N. A. (1984), *Analysis of non-Fickian transport in polymers using a simplified exponential expression*, J. Membrane Sci. **17**: 329-331

Sinko P. and Khon J. (1993), *Polymeric drug delivery* in "Polymeric drug delivery systems – Properties and applications-", ed by El-Nokaly A. M., Piatt D. M. and Charpentier B. A., ACS Symposium series 520, Washington, Chap. II

Solarek D. B. (1986), *Phosphorylated starches and miscellaneous inorganic esters*, in "Modified starches: Properties and uses", Chap. VII, ed by Wurzburg O. B., CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 97-112

Stipanovic A. J. and Sarko A. (1976), *Packing analysis of carbohydrates and polysaccharides. 6. Molecular and crystal structure of regenerated cellulose II*, Macromolecules **9**(5): 851-857

Streitweiser A. and Heathcok C.H.(1985), *Introduction to Organic Chemistry*, Third Edition, Macmillian Publishing Company, New York, U.S.A.

Sunada H., Danjo K. and Yonezawa Y. (1999), *Pharmaceutical evaluation of multipurpose excipients for direct compressed tablet manufacture: Comparaison of the capabilities of multipurpose excipients with those in general use*, Drug Dev. Ind. Pharm. **25**(8): 869-878

Te Weirik G. H. P., Bergsma J., Arends-Scholte A. W., Boersma T., Eissens A. C. and Lerk C. F. (1996), *A new generation of starch product as excipient in pharmaceutical tablets. I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products*, Int. J. Pharm. **134**: 27-36

Te Weirik G. H. P., Eissens A. C., Bergsma J., Arends-Scholte A. W. and Lerk C. F. (1997), *A new generation of starch product as excipient in pharmaceutical tablets. II. High surface area retrograded pregelatinized potato starch products in sustained-release tablets*, J. Control. Release **45**: 25-33

Te Weirik G. H. P., T., Eissens A. C., Besemer A. C. and Lerk C. F. (1993a), *Preparation, characterization and application of linear dextrans. Part I. Preparation and characterization of amylopectin metastable amylopectins, and metastable amylose*, Pharm Res.. **10**: 1274-1279

Te Weirik G. H. P., Van der Veen J., T., Eissens A. C. and Lerk C. F. (1993b), *Preparation, characterization and application of linear dextrans. Part VI. General applicability and mechanism of programmed release from amylopectin tablets*, J. Control. Release **27**: 9-17

Trimnell D., Shasha B. S., Wing R. E. and Otey F. H. (1982), *Pesticide encapsulation using a starch-borate complex as wall material*, J. Appl. Polym. Sci. **27**: 3919-3928

Trubiano P. C. (1983), *Low-Swelling Starches as Tablet Disintegrants*, US Patent 4,369,308

Upadrashta S. M., Katikaneni P. R. and Nuessle N. O. (1992), *Chitosan as a tablet binder*, Drug Dev. Ind. Pharm. **18**(15): 1701-1708

Van Aerde P. and Remon J. P. (1988), *In-vitro evaluation of modified starches as matrices for sustained release dosage forms*. Int. J. Pharm. **45**: 145-152

Van kamp H.V., Bolhuis G.K., De boer A.H., Lerk C.F. and Lie-a-huen L. (1986), *The role of water uptake on tablet disintegration*. Pharm. Acta Helv. **61**(1): 22-29

Veregin R. P., Fyfe C. A. and Marchessault R. H. (1987), *Investigation of the crystalline V amylose complexes by high-resolution ¹³C CP/MAS NMR spectroscopy*, Macromolecules **20**: 3007-3012

- Visavarungroj N. and Remon J. P. (1990), *Cross-linked starch as binding agent. I. Conventional wet granulation*, Int. J. Pharm. **59**: 73-78
- Visavarungroj N. and Remon J. P. (1991), *An evaluation of hydroxypropyl starch as disintegrant and binder in tablet formulation*, Drug Dev. Ind. Pharm. **17**(10): 1389-1396
- Visavarungroj N. and Remon J. P. (1992), *Evaluation of maltodextrin as binding agent*, Drug Dev. Ind. Pharm. **18**(15): 1691-1700
- Wai-Chiu C. (1991), *Enzymatically debranched starches as tablet excipients*, European Patent Application No. EP-A-499,648
- Walton A.G. and Blackwell J. (1973), *Biopolymers*, Academic press, New York, U.S.A., Chapter 11, pp. 466-474
- Wan Lucy S.C. and Choong Y.L. (1986), *The effect of excipients on the penetration of liquids into tablets*, Pharm. Acta Helv. **61**(5-6): 150-156
- Wan Lucy S.C. and Prasad Kanneganti P.P. (1989), *Uptake of water by excipients in tablets*, Int. J. Pharm. **50**: 147-153
- Wellard H. J. (1954), *Variations in the lattice spacing of cellulose*, J. Polym. Sci **13**: 471-476
- Westman L. and Lindström T. (1981), *Swelling and mechanical properties of cellulose hydrogels. I. Preparation, characterization, and swelling behavior*, J. Appl. Polym. Sci. **26**: 2519-2532
- Wheatley M. A., Langer R. S. and Eisen H. N. (1990), *System for controlled release of biologically active compounds*, US Patent 4,933,185
- Whistler R. L. (1991), *Microporous granular starch matrix compositions*, US Patent 4,985,082
- White M. D. and Schreiber M. M. (1984), *Herbicide activity of starch encapsulated trifluralin*, Weed Sciences **32**: 387-394
- Whiteman M. and Yarwood R. J. (1988), *The evaluation of six lactose-based materials as direct compression tablet excipients*, Drug Dev. Ind. Pharm. **14**: 1023-1040
- Wing R. E., Maiti S. and Doane W. M. (1988), *Factors affecting release of butylate from calcium ion-modified starch-borate matrices*, J. Control. Release **5**: 79-89

- Wing R. E., Maiti S. and Doane W. M. (1988), *Amylose contents of starch controls the release of encapsulated bioactive agents*, *J. Control. Release* **7**: 33-37
- Wirth D. D., Baertschi S. W., Johnson R. A., Maple S. R., Miller M. S., Hallenbeck D. K. and Gregg S. M. (1998), *Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine*, *J. Pharm. Sci.* **87**: 31-39
- Wiseman E. H. and Federici N. J. (1968), *Development of a sustained-release aspirin tablet*, *J. Pharm. Sci.* **57** 1535-1539
- Wu H. C. H. and Sarko A. (1978a), *The double-helical molecular structure of crystalline B-amylose*, *Carbohydr. Res.* **61**: 7-26
- Wu H. C. H. and Sarko A. (1978b), *The double-helical molecular structure of A-amylose*, *Carbohydr. Res.* **61**: 27-40
- Wurzburg O. B. (1986), *Cross-linked starches*, in "Modified starches: Properties and uses", ed by Wurzburg B., CRC Press, Boca Raton, Florida, Chap. III, pp. 41-53
- Yamaguchi M., Kainuma K. and French D. (1979), *Electron microscopy observations of waxy-maize starch*, *J. Ultrastruct. Res.* **69**: 249-261
- Young A. H. (1986), *Fractionation of starch* in "Starch: Chemistry and technology", Second Edition, Chap. III, ed by Whistler R. L., BeMiller J. N. and Paschall E. F., Academic Press, Florida, pp. 249-283
- Zobel H. F., French A. D. and Hunkle M. E. (1967), *X-ray diffraction of oriented amylose fibers. II. Structure of V-amyloses*, *Biopolymers* **5**: 837-845
- Zografi G. and Kontny M. J. (1986), *The interactions of water with cellulose- and starch-derived pharmaceutical excipients*, *Pharm. Res.* **3**(4): 187-194