

Incidences du polymorphisme des matières premières dans le développement des formes pharmaceutiques orales solides à libération prolongée

آثار تعدد أشكال المواد الخام في تطوير أشكال الدواء عن طريق الفم الصلبة والمطرودة الإفراج

Effects of raw material polymorphism on the development of sustained release oral solid dosage forms

MERAH Abdelali⁽¹⁾

Chimie Minérale, Département de Pharmacie. Faculté de Médecine, Université BADJI Mokhtar Annaba 23000. Algérie

Résumé

Parmi les nombreuses propriétés du principe actif, la nécessité d'étudier le polymorphisme lors des études de préformulation est primordiale avant tout processus de formulation de médicament. En effet, le polymorphisme des substances actives c'est-à-dire l'aptitude des médicaments à se présenter sous différentes structures cristallines et les différences de propriétés physico-chimiques engendrées par ce phénomène peuvent avoir des conséquences sur la biodisponibilité, la processabilité galénique et la stabilité des médicaments.

Dans cette étude qui traite l'incidence du polymorphisme des matières premières lors du développement des formes pharmaceutiques solides orales à libération prolongée, nous sommes essentiellement intéressés au polymorphisme du principe actif, dans notre cas, le piroxicam, et, aux conséquences engendrées par cette transition polymorphique lors des étapes de formulation d'une matrice hydrophile à l'hydroxypropylméthylcellulose 4000.

La caractérisation physicochimique (DSC, DRX...) des polymorphes du piroxicam et des comprimés correspondants (conventionnels et LP) d'une part, le contrôle de libération in vitro du principe actif à partir des formes pharmaceutiques développées d'autre part, ont permis de mettre en évidence le rôle de l'HPMC 4000 dans la protection des polymorphes du piroxicam.

Enfin, l'analyse physicochimique, notamment la spectroscopie infrarouge a confirmé cette hypothèse et a donc montré que l'hydroxypropylméthylcellulose 4000 incorporé à un taux équivalent à 5% dans les comprimés de piroxicam, en plus de l'effet prolongé engendré, permettrait de stabiliser la forme II lors de la compression ; phénomène clairement illustré par les profils de dissolution.

Mots clés : polymorphisme – DRX – DSC – Infrarouge – Piroxicam – Cinétique de dissolution – Libération prolongée – Matrice hydrophile.

ملخص

ومن بين العديد من الخصائص نشاطا من حيث المبدأ، والحاجة إلى دراسة تعدد الأشكال في الدراسات preformulation أمر ضروري قبل أي عملية صياغة المخدرات. في الواقع، تعدد الأشكال من المواد الفعالة وهذا يعني قدرة الدواء ليكون حاضرا في هياكل الكريستال مختلفة، والاختلافات في الخصائص الفيزيائية الناجمة عن هذه الظاهرة يمكن أن تؤثر على التوافر البيولوجي، للتجهيز الدواء وثباتية الدواء.

في هذه الدراسة التي تتناول تأثير تعدد الأشكال من المواد الخام خلال تطوير أشكال الدواء عن طريق الفم متينة مع إطلاق سراح متواصلة، ونحن مهتمون أساسا في تعدد الأشكال من العنصر النشط، في هذه الحالة، بيروكسيكام، والعواقب الناجمة عن هذا التحول متعدد الأشكال خلال خطوات صياغة المتحكم في hydroxypropylmethylcellulose 4000.

توصيف الفيزيائية (DSC، حيود الأشعة السينية ...) الكريات البيضاء من بيروكسيكام وأقرص المقابلة (التقليدية وليرة لبنانية) من جهة واحدة، في المختبر السيطرة الإفراج عن العنصر النشط من أشكال الدواء المتقدمة من ناحية أخرى، سمحت تسليط الضوء على دور HPMC 4000 في حماية الكريات البيضاء من بيروكسيكام. وأخيرا، أكد تحليل الفيزيائية، بما في ذلك التحليل الطيفي IR هذا الافتراض، وبالتالي أظهرت أن hydroxypropylmethylcellulose 4000 أدرجت في يعادل نسبة 5% في حبة من بيروكسيكام، بالإضافة إلى المفعل الطويل ولدت، فإن تحقيق الاستقرار شكل الثاني خلال ضغط؛ ويتضح ظاهرة بشكل واضح ملامح حل.

Président :

Pr. DEHHIL Mazouz

Encadreur :

Pr. CHAFFAI Nacera

Membres de Jury

Pr.GHENASSI F/Z

Pr.KACIMI Ghouti

Date de soutenance :

03/10/2015

Correspondance :

Dr MERAH Abdelali

E-mail :

123minpharm@gmail.com



ISSN 1172-4555

كلمات البحث: تعدد الأشكال - DSC - DRX - الأشعة تحت الحمراء - بيروكسيكام - حركية حل - تمديد الافراج عن - المتحكم.

Abstract

Among the many properties of the active ingredient, the need to study the polymorphism in the preformulation studies is essential before any process of drug formulation. Indeed, polymorphism of active substances that is to say, the ability of drugs to be in different crystal structures and differences in physicochemical properties caused by this phenomenon can affect bioavailability, pharmaceutical processability and drug stability.

In this study which addresses the impact of polymorphism of raw materials in the development of solid oral dosage forms, sustained-release, we mainly interested polymorphism of the active principle, in our case, piroxicam, and the consequences caused by this polymorphic transition during the steps of formulating a hydrophilic matrix hydroxypropylmethylcellulose 4000.

Physicochemical characterization (DSC, DRX...) of polymorphic piroxicam and corresponding tablets (conventional and LP) on the one hand, the in vitro release control of the active ingredient from the dosage forms developed on the other hand, helped to highlight the role HPMC 4000 in the protection of polymorphs of piroxicam.

Finally, the physicochemical analysis, including IR spectroscopy confirmed this hypothesis and therefore showed that hydroxypropylmethylcellulose 4000 incorporated at a rate equal to 5% in the tablets of piroxicam, in addition to the prolonged effect generated, would stabilize Form II during compression; phenomenon clearly illustrated by the dissolution profiles.

Keywords : polymorphism - DRX - DSC - Infrared - Piroxicam – Dissolution kinetics – Extended Release - hydrophilic matrix.



Sur la photographie de droite à gauche

Pr. CHAFFAI Nacera

Pr. DEHHIL Mazouz

Dr MERAH Abdelali

Pr.GHENASSI F/Z

Pr.KACIMI Ghouti