

UN NOUVEL EXCIPIENT EN FORMULATION PHARMACEUTIQUE
DE COMPRIMÉS DE THEOPHYLLINE, TYPE MATRICE HYDROPHILE:
LA PULPE DE FRUIT DU BAOBAB (ADANSONIA DIGITATA L.)

E. ARAMA - P. MICHAUD - R. ROUFFIAC - F. RODRIGUEZ

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES - LABORATOIRE DE PHARMACIE GALÉNIQUE
31062 TOULOUSE CEDEX (FRANCE)

RESUMÉ. — *L'objectif principal de ce travail est de déceler parmi les ressources naturelles locales, celles qui, sans faire appel à des techniques particulières de transformation nécessitant un matériel complexe, sont susceptibles de rentrer directement dans la fabrication de formes pharmaceutiques.*

Le «Pain de Singe» (pulpe sèche de fruit du baobab: Adansonia digitata L.), matière première provenant du Mali (Afrique Occidentale), est soumis à une étude galénique en vue de son utilisation ultérieure en formulation pharmaceutique de comprimés.

Les tests rhéologiques et les paramètres technologiques, obtenus après des essais de compression directe de l'excipient seul, révèlent son double rôle: il peut être utilisé à la fois comme lubrifiant et comme agent liant.

Les qualités mécaniques des comprimés ainsi obtenus sont acceptables. L'examen de leur temps de désagrégation et la présence de mucilage dans la composition du produit, ont incité les auteurs à la mise au point d'une formule très simple de comprimés à libération prolongée ne contenant que l'excipient et le principe actif, la théophylline.

Les résultats des tests de dissolution, comparés à ceux obtenus avec d'autres formes de théophylline à libération prolongée dont des spécialités, sont satisfaisants et permettent de penser que ce type d'excipient peut se comporter comme une matrice hydrophile, bien que les comprimés réalisés soient sensibles à l'agitation.

SUMMARY. — *The main purpose of our work was to detect, among the local natural resources, those which could be used in the preparation of dosage forms without requiring special transformation technics entailing the use of complex materials.*

A raw material coming from Mali (Western Africa) was studied in view of its possible use in tablet dosage forms.

The results of the rheologic tests and the technical parameters obtained after direct tableting of the excipient alone show its double roll: it has lubricating as well as binding properties. The mechanical features of the tablets thus obtained were acceptable. An examination of disintegration time and the presence of mucilage in the product formulation spurred the AA. to develop a quite simple substained-re-

lease tablet containing only the excipient and the active substance theophylline.

The results of the dissolution tests, compared with those yielded by other sustained release theophylline forms including specialties not having a hydrophilic matrix, were promising and led us to believe that this kind of excipient can behave as a hydrophilic matrix, even though the obtained tablets are sensitive to stirring.

Introduction

La possibilité de produire localement des médicaments à partir des matières premières facilement accessibles est une initiative qui est entreprise dans de nombreux pays en développement; elle est fortement encouragée par l'OMS, l'ONUDI, le PNUD, et d'autres organismes internationaux.

Le baobab, plante alimentaire (1) de consommation courante, intervient sous diverses formes dans les activités quotidiennes des populations en Afrique, en Asie et à Madagascar. Cette utilisation séculaire limite les risques potentiels encourus et permet dans une certaine mesure de garantir l'emploi de ce produit dans le domaine pharmaceutique. D'autres plantes, comestibles ou non, sauvages ou cultivées ainsi que des produits minéraux à l'état naturel, bénéficient déjà de cette tentative (2-6).

Nous avons retenu la pulpe de fruit du baobab pour nos essais qui portent sur la formulation d'un principe actif de référence: la théophylline.

Les tests, notamment ceux de dissolution, réalisés sur les comprimés obtenus, ont permis de faire des comparaisons à d'autres formes de théophylline dont certaines ont déjà fait l'objet de travaux antérieurs (7, 8).

I. DESCRIPTION DE LA MATIERE PREMIERE

Origine botanique et constituants chimiques:

Le produit étudié est d'origine naturelle. Il provient de la pulpe de fruit de *Adansonia digitata* L. (synonyme: *A. sphaerocarpa* A. Chev), de la famille des Bombacacées.

L'aire du baobab englobe pratiquement toute l'Afrique tropicale. L'arbre se distingue par son port très caractéristique avec un tronc énorme.

Les fruits, couramment appelés «Pain de Singe», renferment de nombreuses graines noires, dures, dans une pulpe blanche, farineuse, acidulée.

Cette pulpe contient 80% de glucides, environ 11% de cellulose, du mucilage; elle renferme en outre tous les acides aminés sauf la cystine et le tryptophane (1).

Le produit que nous avons utilisé correspond tout simplement à la pulpe sèche et pulvérisée qui se présente sous forme d'une poudre blanc-jaunâtre.

Essais préliminaires

L'étude de la répartition granulométrique de la poudre initiale a été faite par la technique des tamis superposés (ouverture des mailles en mm:

0,080; 0,125; 0,200; 0,315). Après des études préalables de compression directe visant à sélectionner les fractions granulométriques les plus intéressantes, seules les fractions ayant un diamètre inférieur à 0,125 mm ont été retenues pour la suite des travaux.

Les réactions d'identité des amidons sont positives. L'indice de gonflement a été réalisé à température ambiante (12,5 ml). La perte à la dessiccation a été faite au moyen d'une thermobalance Metler LP16 à rayonnement infrarouge (9,5%).

Les tests rhéologiques effectués selon les méthodes préconisées par De-
vised et col. (9) et celles de *Guyot et col.* (10), laissent présager un bon comportement en compression:

— la vitesse d'écoulement de 100 g de poudre à travers un entonnoir calibré est de 9 secondes. Le volume de tassement (V10-V500) est inférieur à 20 ml.

Pour une chambre de compression de 1 cm de profondeur soit 1000 centièmes de millimètre:

— la marge de comprimabilité (enfonce-ment maximum du poinçon supérieur nécessaire à l'obtention de comprimés les plus durs possibles) est voisine de 800 (800 centièmes de mm);

— la valeur du point F (enfonce-ment minimum nécessaire à l'obtention d'un comprimé de dureté nulle: colonne de poudre de densité suffisante pour présenter l'aspect d'un comprimé pouvant être éjecté par le sabot) est de l'ordre de 200 (200 centièmes de mm).

TABLEAU I

Paramètres de compression directe et caractéristiques des comprimés (F.Ps = force poinçon supérieur; F.Pi = force poinçon inférieur; F.R. = force résiduelle; F.E. = force d'éjection).

Essai n°	1	2	3
Résultats			
F.Ps (daN)	478,5	776	899,4
F.Pi (daN)	265,6	454	594,7
F.R. (daN)	31,2	42	34,2
F.E. (daN)	48,8	63,5	40
F.Pi./F.Ps (%)	55,5	63,5	66
Epaisseur (mm)	4,9	4	3,5
Dureté (Kgf)	8	11	11,5
Friabilité (%)	0,9	0,8	0,6
Délitement (min)	35	38	40
Poids comprimé (mg)	510	505	510

Les essais de compression directe de l'excipient tout seul, effectués à trois forces différentes, ont donné les résultats suivants (Tableau I).

La force de compression n'a pas une grande influence sur le temps de délitement; quand la force augmente, la dureté fait de même et la friabilité diminue.

II. FORMULATION

Les propriétés lubrifiantes et liantes du «Pain de Singe», associées aux critères technologiques satisfaisants (coulabilité, compressibilité) nous ont permis de concevoir une formule très simple ne contenant que deux éléments.

TABLEAU II

Variables indépendantes et leurs niveaux en unités expérimentales (U.E.) et réelles (U.R.).

Variables indépendantes	U.E.	-1,414	-1	0	1	1,414
	U.R.					
Théophylline X ₁ base = 200; pas = 50		129,3	150	200	250	270,7
«Pain de Singe» X ₂ base = 140; pas = 49,5		70	90,5	140	189,5	210

TABLEAU III

Plan expérimental composite centré, orthogonal rotatif et composition des formules (Théo = Théophylline; «P.S.» = «Pain de Singe»).

N°	Variables indépendantes				Poids (mg)
	U.E. (niveaux)		U.R. (mg)		
	X1	X2	Théo	«P.S.»	
1	-1	-1	150	90,5	240,5
2	1	-1	250	90,5	340,5
3	-1	1	150	189,5	339,5
4	1	1	250	189,5	439,5
5	-1,414	0	129,3	140	269,3
6	1,414	0	270,7	140	410,7
7	0	-1,414	200	70	270
8	0	1,414	200	210	410
9	0	0	200	140	340
10	0	0	200	140	340
11	0	0	200	140	340
12	0	0	200	140	340
13	0	0	200	140	340

La formulation a été réalisée en utilisant une méthodologie déjà décrite dans des travaux antérieurs (7, 8, 13) et faisant appel aux techniques d'optimisation (11, 12): les plans expérimentaux. Pour deux facteurs à contrôler pris à cinq niveaux différents (Tableau II), le plan comprend treize expériences. Les valeurs réelles des niveaux de base (niveau 0 en unités expérimentales) et du pas de variation de chaque facteur sont fixées après des essais préliminaires de formulation. Les formules élaborées à la suite des combinaisons de niveaux selon le Tableau III, sont réalisées selon un ordre randomisé.

III. FABRICATION DES COMPRIMÉS

La fabrication des comprimés est faite sur machine alternative Korsch, instrumentée (14), modèle EDKO, munie de poinçons d'un centimètre carré de surface. Compte tenu des quantités variables et relativement importantes de principe actif, la réalisation des formules du plan expérimental a eu lieu après granulation par voie humide: les constituants sont mélangés à sec avec un mélangeur-malaxeur Kenwood, puis humectés par de l'eau distillée. Le produit est ensuite granulé sur un granulateur Freewitt (o.m. 2,5 mm) puis séché à l'étuve à 40° jusqu'à obtention d'une humidité relative à 40%. Il est ensuite calibré (o.m. 1 mm). Des essais préliminaires nous ont permis de fixer la force de compression autour de 1000 daN.

IV. ESSAIS DES COMPRIMÉS

La dureté moyenne sur 6 comprimés est mesurée au dynamomètre de Stockes, la friabilité sur 10 comprimés avec l'appareil Erweka, modèle TAP.

Le temps de désagrégation sur 6 comprimés est déterminé par l'appareil Erweka, modèle ZT 3U, conforme à la Pharmacopée Européenne; nous n'avons pas utilisé de disques au-dessus des comprimés de théophylline.

Les cinétiques de dissolution sont réalisées au moyen du Dissolutest Pro-labo à 6 postes, à deux vitesses d'agitation (60 et 90 tr/min), dans un milieu à 37°, à volume et à pH variables (deux heures dans une solution acide: pH 1.2, volume 500 ml; deux heures dans un tampon de pH 5.6, volume 750 ml; quatre heures dans un tampon alcalin pH 7.4, volume 1000 ml).

Un système automatique adapté (15) assure l'ajustement des pH et volume, réalise les prélèvements et effectue les dosages par spectrophotométrie U.V. à 272 nm (spectrophotomètre HP 8451A).

V. ANALYSE STATISTIQUE ET ELABORATION DE LA FORMULE OPTIMALE

L'exploitation statistique des résultats des essais effectués sur les treize formules (% dissous, dureté, friabilité, temps de délitement) et les valeurs théoriques calculées à partir du modèle expérimental d'équation: $y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 + b_{12}X_1X_2$ (7, 8, 11, 12, 13) permettent d'a-

TABLEAU IV

Formule optimale (Formule 2).

	U.E.	U.R.	Poids unitaire (mg)
Théophylline X ₁	1,4	270	
«Pain de Singe» X ₂	-0,97	91,8	361,8

boutir à une formule optimale (Tableau IV) qui tient compte d'exigences bien précises:

- un pourcentage dissous à huit heures voisin de 80% (60 tr/min);
- une dureté maximum, une friabilité minimum;
- un temps de délitement voisin de deux heures.

Ceci est réalisé grâce à un programme Optim déjà utilisé dans des travaux précédents (7, 8, 13).

La formule optimisée prévue a été réalisée et les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau V.

TABLEAU V

Paramètres de compression et essais des comprimés de la formule optimale (F.Ps = force poinçon supérieur; F.Pi = force poinçon inférieur; F.R. = force résiduelle; F.E. = force d'éjection; C.I. = travail du cycle idéal; C.E. = travail du cycle effectif; Ep. = épaisseur du comprimé).

F.Ps (daN)	F.Pi (daN)	F.R. (daN)	F.E. (daN)	F.Pi/F.Ps (%)	C.I. (J)	C.E. (J)	Ep. (mm)
1121	910,2	18,5	20,5	81,2	30,9	13	2,5
Poids (mg)		Dureté (Kgf)		Friabilité (%)	% Dissous à 8h		Délitement (min)
362,5		14,5		0,19	76,4		125

Les Figures n. 1a et 1b représentent respectivement l'évolution des forces en fonction du temps et le cycle de compression (évolution de la force du poinçon supérieur en fonction de son déplacement).

Nous pouvons noter que le mélange se prête bien à la compression: le rapport de lubrification est bon (>80%), avec une force maximale d'éjection voisine de 20 daN. Par ailleurs les qualités mécaniques des comprimés sont appréciables.

Les cinétiques de dissolution (Fig. n. 2) montrent que les comprimés présentent une certaine sensibilité à l'agitation. A 60 tr/mn la libération est assez régulière sans influence notable du changement de pH.

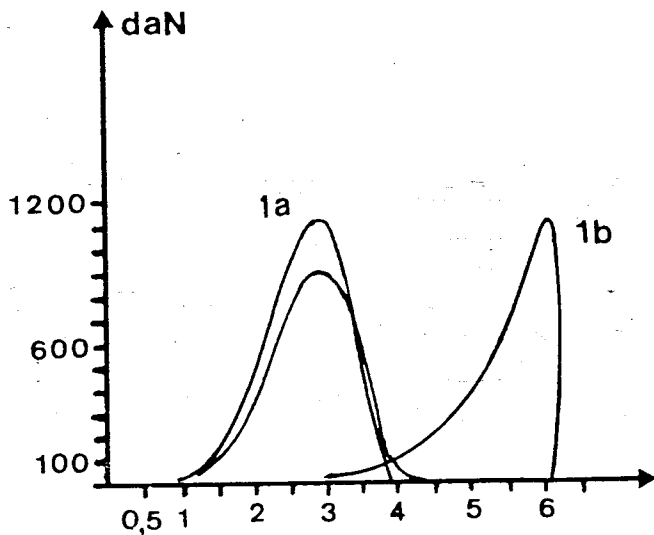


Fig. n. 1

Evolution des forces (1a: abscisse = temps en millisecondes) et cycle de compression (1b: abscisse = déplacement en millimètres).

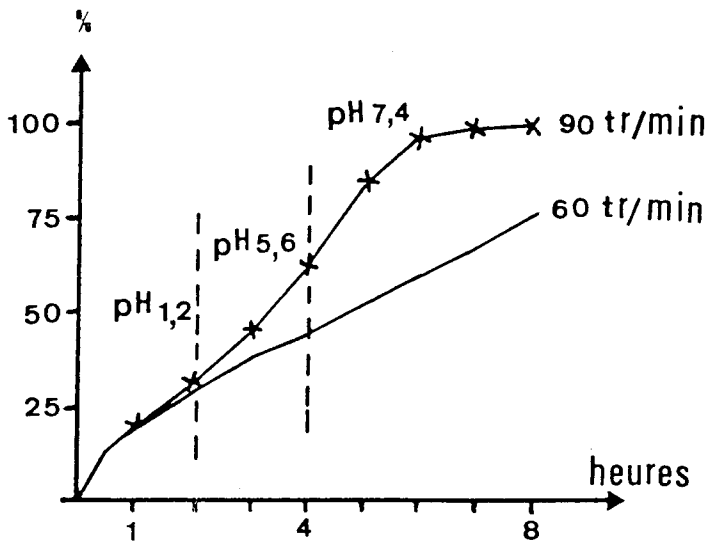


Fig. n. 2

Cinétiques de dissolution de la formule 2.

VI. ÉTUDE COMPARATIVE DES CINÉTIQUES DE DISSOLUTION DES FORMULES

La formule ainsi mise au point (formule 2) sera comparée à certaines spécialités commercialisées de théophylline (deux formes de microgranules conditionnées en gélules, une forme de type matrice hydrophile) et à une première formule (de type matrice hydrophile) résultat d'une optimisation similaire antérieure (7, 8). Cette première formule (formule 1) contient 224 mg de théophylline, environ 11,3 mg de liant hydrophile (méthylcellulose) et 0,5% de lubrifiant (stéarate de magnésium). Le Tableau VI donne la liste des formules comparées.

TABLEAU VI

Liste des produits (P.A. = Principe actif; gél. = gélule;
HPMC = hydroxypropylméthylcellulose; MC = méthylcellulose.

	Dose P.A.	Agent matriciel	Fournisseur des spécialités
Armophylline® : gél (microgranules)	200	Gomme laque Polyvidone	Rorer S.A.
Dilatrane® : gél (microgranules)	300	Ethylcellulose Eudragit L. Polyvidone	Fison S.A.
Théostat® : comprimé	300	HPMC faible viscosité HPMC haute viscosité	Sinbio
Formule 1: comprimé	224	MC	—
Formule 2: comprimé	270	«Pain de Singe»	—

Allure générale des courbes

Les Figures n. 3a et n. 3b donnent une vue d'ensemble des cinétiques de dissolution des différentes formules à 60 et 90 tr/min.

À 60 tr/min les formules réalisées au laboratoire (formule 1 et formule 2) sont les plus lentes, avec une certaine régularité de libération quelque soit le pH de dissolution. Viennent ensuite le Théostat et le Dilatrane. À pH 7.4, la vitesse de libération de l'Armophylline s'accélère très vite.

À 90 tr/min, la formule étudiée semble être beaucoup moins lente que les autres.

L'influence de l'agitation n'est pas très importante sauf pour la formule 1 et la formule 2, qui paraissent plus sensibles.

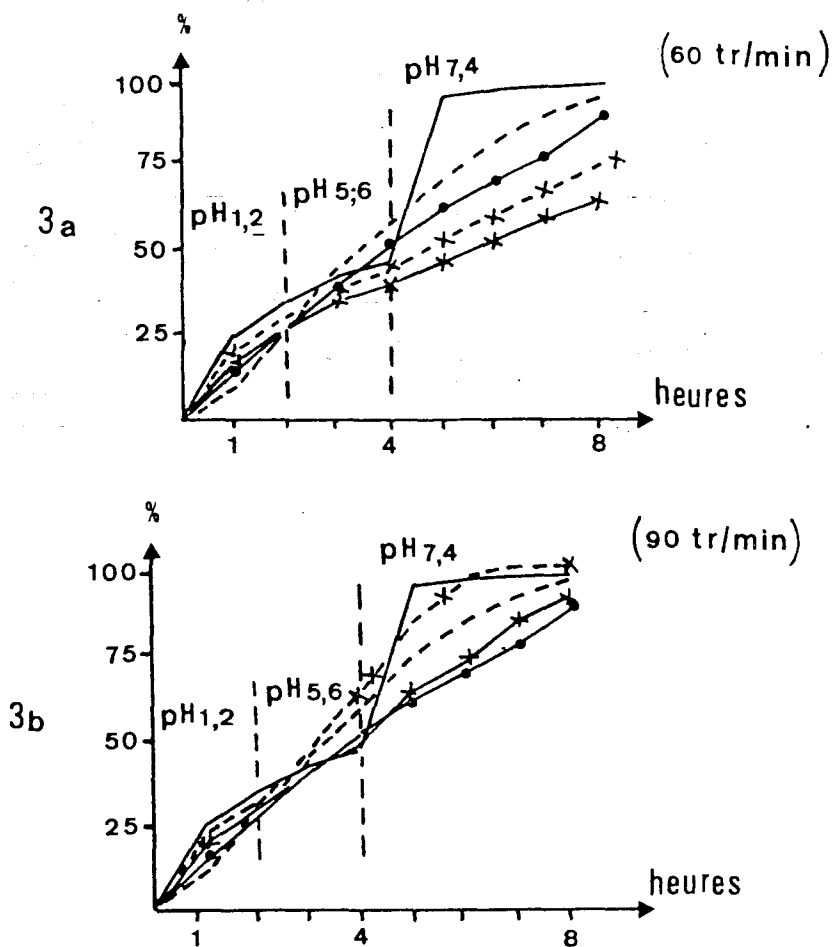


Fig. n. 3

Cinétiques de dissolution des formules:

— Armophylline® - - - - Dilatrane® • - - - • Theostat® x - - - x Formule 1
 x - - - x Formule 2 (3a: 60 tr/min; 3b: 90 tr/min).

Représentation des résultats de dissolution par la fonction de Weibull

Parmi les nombreuses méthodes d'interprétation des résultats de dissolution, nous avons choisi la représentation par la fonction de Weibull dont plusieurs travaux ont montré l'intérêt (16, 17, 18, 19, 20). Cette fonction encore appelée fonction de distribution de Rosin, Rammler, Sperling Bennet et Weibull (R.R.S.B.W.) définit une large variété de courbes et permet par

une approche globale du processus de la dissolution, de mieux comparer de nombreux résultats à l'aide d'un même modèle.

L'équation de la fonction de Weibull est de la forme $y = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{T}\right)^B}$

où:

- y représente le pourcentage cumulé de la dose de principe actif dissous au temps t;

t est le temps de prélèvement expérimental (t_0 = temps de latence généralement est pris égal à zéro);

B (paramètre de forme) définit la courbe du point de vue de la convexité et de la présence ou non de point d'inflexion;

- T (paramètre de temps) exprime l'étalement de la courbe sur l'axe des temps.

Toute cinétique de dissolution peut être ainsi définie par les paramètres B et T de la fonction de Weibull dont l'une des solutions particulières est donnée par la relation suivante:

$$t-t_0 = T - y = 1 - e^{-1} - y = 0.632;$$

T correspond donc au temps nécessaire pour avoir 63.2% de principe actif dissous.

Après une double transformation logarithmique, la fonction de Weibull peut s'écrire sous la forme:

$$\log[-\ln(1-y)] = B \log(t-t_0) - B \log T \text{ soit } Y_i = BX_i + A$$

qui est l'équation d'une droite où:

$$Y_i = \log[-\ln(1-y)];$$

$$X_i = \log T;$$

A = intersection de la droite avec l'axe des pourcentages dissous

B = pente de la droite.

À partir des couples de résultats expérimentaux (temps, pourcentages dissous issus des densités optiques) et à l'aide d'un programme utilisant la régression linéaire (méthode des moindres carrés), on peut estimer les paramètres B et A donc T. Les valeurs calculées de B et T réintroduites dans l'équation initiale permettent de tracer une courbe théorique moyenne comme l'illustre la Fig. n. 4.

Ce calcul a été effectué sur microordinateur (Apple III); le Tableau VII donne les valeurs des paramètres B et T. Les coefficients de corrélation linéaire (R) entre les droites théoriques et les points expérimentaux sont tous significatifs à $P = 0,01$ (valeur critique de $R = 0,8343$ pour 6 DL).

Les valeurs de B sensiblement voisines indiquent que les courbes ont la même forme. Le Tableau VII permet de classer les différentes formules en fonction de T:

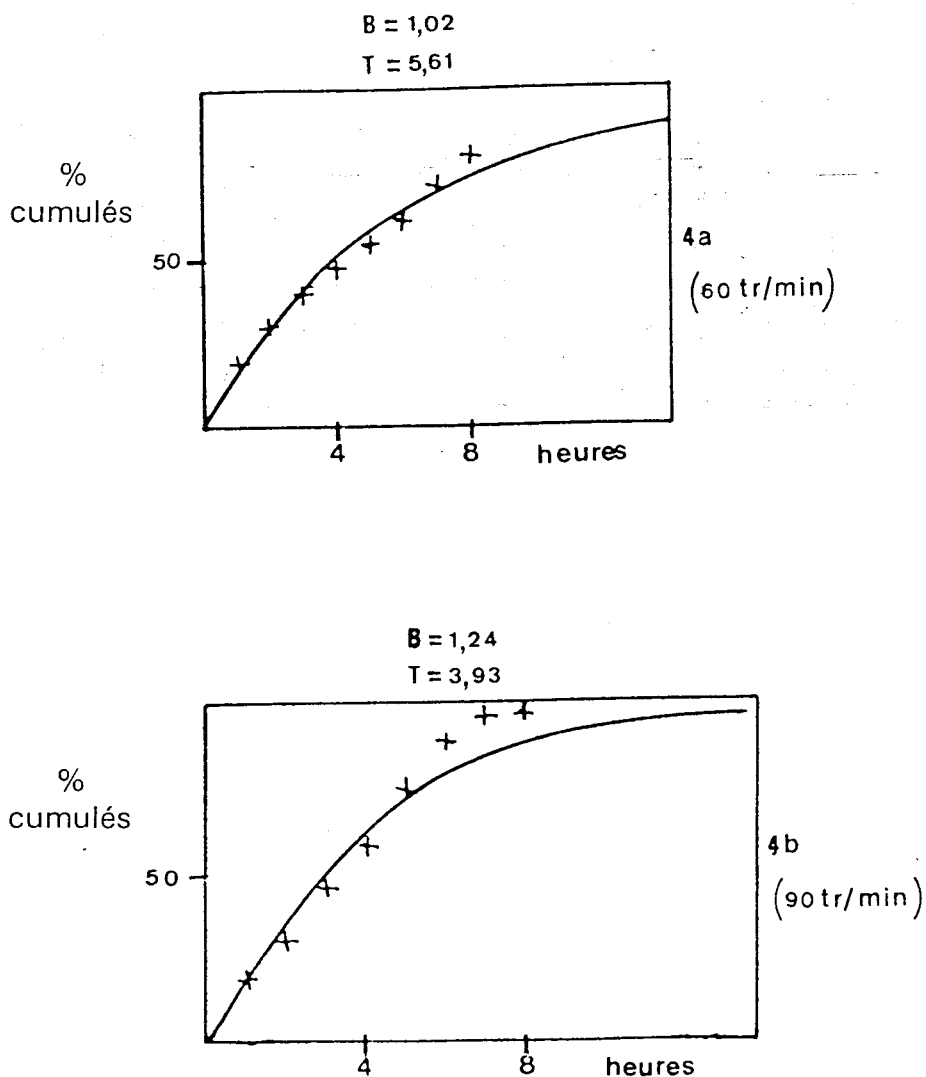


Fig. n. 4

Modélisation de la cinétique de dissolution (formule 2) par la représentation de Weibull:

$$y = 1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{T}\right)^B}$$

(4a: 60 tr/min; 4b: 90 tr/min).

TABLEAU VII

Paramètres de la fonction de Weibull (Armo. = Armophylline; Dilat. = Dilatrane; Théos. = Théostat; F.1 = Formule 1; F.2 = Formule 2).

		Armo.	Dilat.	Théos.	F.1	F.2
60 tr/min	B	1,02	1,57	1,2	0,85	1,02
	T	4,61	4,28	5,13	8,05	5,61
	R	0,911	0,996	0,998	0,996	0,986
90 tr/min	B	1,02	1,55	1,2	1,21	1,24
	T	4,61	4,05	5,13	4,74	3,93
	R	0,911	0,994	0,998	0,970	0,950

- À 60 tr/min, la plus lente est la formule 1, suivie de la formule 2. Parmi les spécialités, le Théostat précède l'Armophylline et le Dilatrane.

- À 90 tr/min, l'ordre change: le Théostat reste toujours la plus lente des spécialités retenues mais aussi de tout l'ensemble; la formule 2 soumise à l'étude est par contre la plus rapide; ceci confirme tout simplement qu'elle est plus sensible à l'agitation.

Conclusion

Le «Pain de Singe» présente les caractères d'un excipient qui joue à la fois le rôle de liant, de lubrifiant et de diluant. Ceci a permis la mise au point d'une forme orale très simple ne contenant que la théophylline et ce nouvel excipient.

L'étude des cinétiques de dissolution obtenues avec cette forme et quatre théophyllines prises comme références, permet de la ranger parmi les formes à libération prolongée. Le «Pain de Singe» se rattache en particulier au groupe des matrices hydrophiles.

Dans les pays en développement qui ne cessent d'importer à grands frais les matières premières ou les médicaments, nous estimons que le «Pain de Singe», s'il est facilement disponible, peut occuper une place importante en technologie pharmaceutique.

Nous remercions Mr. L. Bonnet, biologie quantitative, Université P. Sabatier Toulouse pour l'élaboration du programme Optim.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) LUVEN P., ADRIAN J., *Ann. Nutr.*, **14**, 263; 1960.
- 2) OBIORAH B., *Pharm. Intern.*, **3**, 54; 1982.
- 3) SIREGAR CH., Amidon de manioc et fabrication de comprimés trisulfamidés, Thèse Doctorat d'Etat ès-Sciences Pharmaceutiques, Montpellier I, 1981.
- 4) WAHI S.P., JAIN V.K., SINHA PRABHA Mrs, *Indian Drugs*, **22**, 647; 1985.
- 5) SIREGAR CH., JACOB M., DURU C., DELACOURTE-THIBAUT A., GUYOT J.C., BATAILLE B., PUECH A., *J. Pharm. Belg.*, **41**, 139; 1986.
- 6) DESHPANDE A.V., PANYA L.B., *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 495; 1987.
- 7) MAGBI M., Optimisation d'une théophylline à libération prolongée et comparaison à quelques spécialités, Thèse 3ème Cycle, Pharm. Toulouse 3, 1985.
- 8) ROUFFIAC R., MAGBI M., RODRIGUEZ F., BENKADDOUR N., BONNET L., *J. Pharm. Belg.*, **42**, 5; 1987.
- 9) DEVISE B., DELACOURTE A., GUYOT J.C., TRAISNEL M., *Pharm. Acta Helv.*, **50**, 432; 1975.
- 10) DELACOURTE A., DEVISE B., GUYOT J.C., TRAISNEL M., *Sci. Techn. Pharm.*, **11**, 131; 1982.
- 11) BOX G.E.P., HUNTER J.S., *Ann. Math. Stat.*, **28**, 195; 1957.
- 12) GUITARD P., La méthode de Box et Wilson, une aide pour le développement pharmaceutique, 9è Colloque Pharm. industr. Lille, 1977.
- 13) BENKADDOUR N., Méthodes d'expérimentation et d'optimisation - Application à la formulation de matrices à libération prolongée, Thèse Doctorat d'Etat ès-Sciences Pharmaceutiques, Toulouse 3, 1986.
- 14) BENZAKEN A., ROUFFIAC R., RODRIGUEZ F., *Sci. Tech. Pharm.*, **12**, 239; 1983.
- 15) SELVES J.L., BETEILLE J.P., RODRIGUEZ F., MICHAUD P., ROUFFIAC R., Automatisation d'un dispositif de dissolution, 4è Congrès Intern. Technol. Pharm. (APGI), Paris, III, 374; 1986.
- 16) GUEURTEN D., *Pharm. Acta Helv.*, **59**, 267; 1984.
- 17) LANGENBUCHER F., *Pharm. Ind.*, **38**, 472; 1976.
- 18) GIBASSIER D., SADO P., LE VERGE R., DEVISSAGUET J. PH., *Labo. Pharm.*, **30**, 249; 1982.
- 19) SCIUS J.P., BOYMOND C., STAMM A., *Labo. Pharm.*, **31**, 74; 1983.
- 20) GIBASSIER D., BURGOT G., BURGOT J.L., SADO P.A., LE VERGE R., *S.T.P. Pharma.*, **1**, 967; 1985.

Pervenuto in Redazione il 3 Novembre 1987.