

## **ETUDE THERMOANALYTIQUE ET LYODISPONIBILITE DE DISPERSIONS SOLIDES DU TOLBUTAMIDE**

*A. Chauvet<sup>1\*</sup>, J. Canotilho<sup>2</sup>, A. T. B. de Sousa<sup>2</sup> et J. Masse<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier I, 34060 Montpellier, France

<sup>2</sup>Laboratoire de Galénique et Technologie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université de Coimbra, Rua de Norte, 3000 Coimbra, Portugal

### **Abstract**

We have established the phase diagram tolbutamide (TBM)–PEG 6000 and determined the eutectic composition 1/9 (w/w) in tolbutamide and melting temperature  $56.2^{\circ}\text{C}\pm 0.3$ ; no solid solution has been found. Negative mixing enthalpies of physical mixture ( $-2.5\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) and solid dispersions coprecipitate ( $-3.9\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) melt ( $-9.9\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) for eutectic composition involve the existence of interactions between drug and carrier. We have determined the dissolution kinetics: amount % dissolved (10 min)  $65.87\pm 0.55$  (physical mixture),  $78.02\pm 0.02$  (coprecipitate),  $99.90\pm 0.10$  (melt). We have observed a good agreement between dissolution kinetics and mixing enthalpies data.

**Keywords:** eutectic composition, coprecipitate, melt, physical mixture, thermal analysis

### **Introduction**

L'optimisation de l'activité thérapeutique d'un médicament très peu soluble dans l'eau peut être obtenue en utilisant les propriétés de l'eutectique principe actif/excipient [1, 2]. L'excipient doit être hydrophile pour favoriser une augmentation de la cinétique de dissolution; cette dernière se traduit par une augmentation des niveaux plasmatiques après administration orale [3, 4].

Parmi les excipients souvent utilisés figure le polyéthylène glycol (PEG 6000) [5]. Nous avons établi le binaire tolbutamide–PEG 6000. La composition eutectique a été déterminée et des dispersions solides préparées selon la méthode de Chiou et Riegelman [6]. Ces dispersions solides sont obtenues par précipitation ou par fusion. Ainsi en utilisant le PEG 6000 la température de fusion eutectique est inférieure à  $63^{\circ}\text{C}$  ( $T_f$  de fusion de l'excipient, celle du

\* Correspondence à envoyer à: A. Chauvet.

principe actif étant généralement supérieure). Cette température peu élevée évite la décomposition thermique du principe actif.

Nous avons évalué l'enthalpie de mélange des dispersions solides et du mélange physique [7]. Nous avons déterminé les cinétiques de dissolution du mélange physique, du cofondu, du coprécipité et du tolbutamide dans les mêmes conditions opératoires.

## Partie expérimentale

### Appareils

Nous avons utilisé les appareils suivants

– Le système d'analyse thermique FP800 METTLER avec le module pour analyse calorimétrique différentielle FP51 (ACD) et le programmeur FP80 HT couplé à l'enregistreur GA 11. L'ensemble est relié à un microordinateur EPSON HX 20 permettant d'évaluer les températures et les domaines de fusion, de cristallisation et éventuellement de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes.

– L'appareil de dissolution à palettes tournantes HANSON RESEARCH NORTHBRIDGE (Etats Unis) conforme à l'USP XX/NFXV.

– Le spectrophotomètre UV-Visible de SHIMADZU type UV 160.

### Conditions opératoires

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre de 3 à 5 mg, la vitesse de chauffage de  $10 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$ , la sensibilité étant choisie en fonction de la quantité de chaleur absorbée ou dégagée par l'échantillon. Les manipulations ont été effectuées en capsules serties non étanches sous flux d'azote ( $20 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ).

Les températures de fusion ( $T_{\text{onset}}$ ) ont été déterminées selon les recommandations de l'I.U.P.A.C., par mesure de la transparence au point d'intersection du prolongement de la ligne de base avec la tangente à la plus grande pente du pic du côté des basses températures. Trois expérimentations sont systématiquement réalisées. L'écart type sur la moyenne évalué par la méthode de distribution de Student, est égal à  $\pm 0,3^\circ\text{C}$ .

Pour l'étude de la dissolution, les prélèvements en vue de la mesure de l'absorbance sont effectués automatiquement puis recyclés. Le milieu réactionnel est l'eau distillée et désionisée (1000 ml). L'établissement, pour le tolbutamide de la droite d'étalonnage ( $y = -2,9216 \cdot 10^{-5} + 2,6299 \cdot 10^{-2}x$ ) de la concentration  $y$  en fonction de la densité optique  $x$  conduit à un coefficient de corrélation  $R^2 = 0,999$  pour un maximum d'absorption à la longueur d'onde de 229 nm. Le

polyéthylène glycol 6000 ne modifie pas le maximum d'absorption du tolbutamide.

Le coprécipité est préparé par dissolution à froid de la composition eutectique 1/9 (p/p) tolbutamide/PEG 6000 dans une quantité minimale de dichlorométhane. Le produit formé après évaporation à température ambiante est trituré et maintenu à 20°C sous vide dans un désiccateur pendant une semaine.

Le cofondu est obtenu par fusion à 60°C du mélange physique de composition eutectique. La préparation est maintenue à 20°C sous vide dans un désiccateur pendant une semaine. Il est trituré au mortier d'agate.

Les mélanges physiques sont préparés par trituration au mortier d'agate des différentes compositions tolbutamide-PEG 6000.

## Résultats expérimentaux

### Réactifs

Le Tolbutamide\* répond à la formule brute  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$  de poids moléculaire 270,35. C'est une poudre blanche soluble dans les solvants organiques mais très peu soluble dans l'eau. Ce sulfamide possède des propriétés hypoglycémiantes.

En ACD le comportement thermique du tolbutamide soumis à un cycle chauffage refroidissement est représenté Fig. 1.

Lors de la montée en température deux pics endothermiques sont observés. Le premier à  $T_t = 40,1^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_E = 9,8 \pm 0,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  correspond à la transformation réversible de la forme A (commerciale) en la forme I qui fond à  $T_f = 127,4^\circ\text{C}$  avec une enthalpie de  $96,1 \pm 2,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  Fig. 1a.

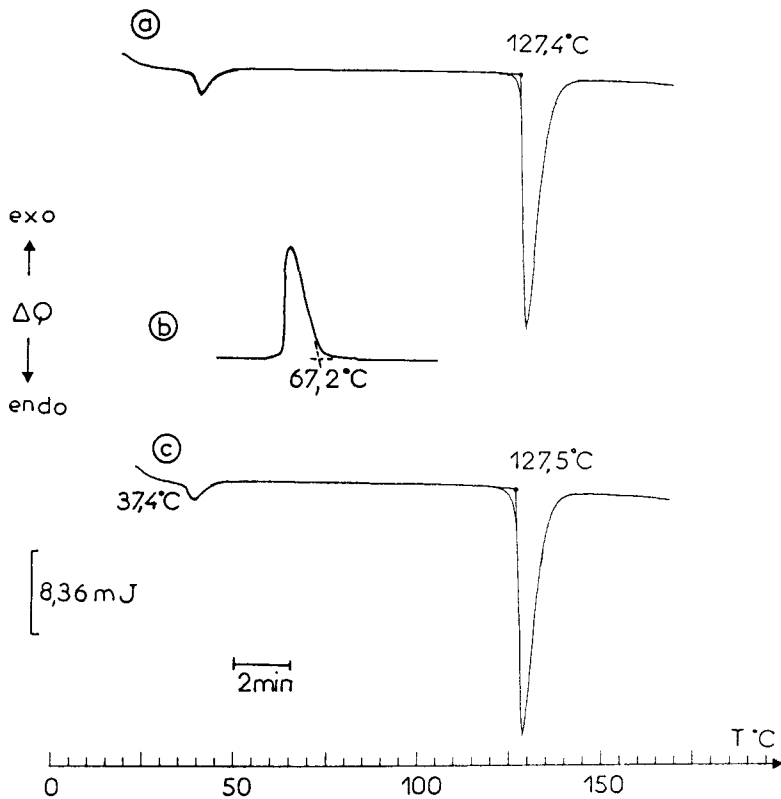
Le refroidissement du fondu à la vitesse de  $5 \text{ deg}\cdot\text{min}^{-1}$  conduit à la recristallisation à la température  $T_r = 67,2^\circ\text{C}$  avec une enthalpie  $\Delta H_R = -72,8 \pm 2,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  Fig. 1b. Le rechauffage de l'échantillon met en évidence deux pics endothermiques à  $T_t = 40,2^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_t = 9,9 \pm 0,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  et  $T_f = 127,5^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_f = 99,2 \pm 2,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  dont l'interprétation est identique à celle donnée précédemment Fig. 1c. La thermomicroscopie confirme ces résultats.

Le polyéthylène glycol 6000\*\* présente un poids moléculaire moyen de 6000 sa formule brute est  $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ .

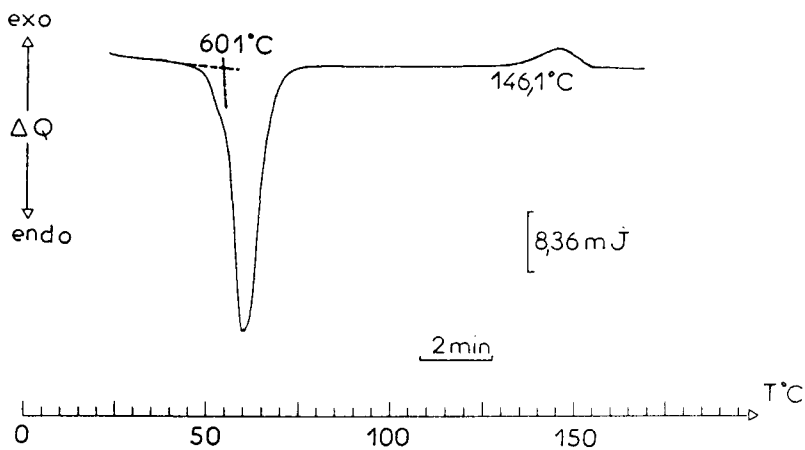
En ACD la fusion intervient à  $T_f = 60,1^\circ\text{C}$ , l'enthalpie de fusion étant  $\Delta H_f = 198,0 \pm 3,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . La courbe met également en évidence un phénomène exothermique à  $T_{ox} = 146,1^\circ\text{C}$  avec une enthalpie de  $\Delta H_{ox} = -20,8 \pm 0,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Ce dernier

\* Produit SIGMA

\*\* Art. MERCK n° 807491



**Fig. 1** Courbes d'ACD du cycle chauffage refroidissement du tolbutamide; a) premier chauffage b) recristallisation c) deuxième chauffage



**Fig. 2** Courbes d'ACD du PEG 6000

accident correspondrait à une oxydation du PEG 6000. Après fusion et recristallisation, lors d'un deuxième traitement thermique la température de fusion obtenue est  $T_f = 61,5^\circ\text{C}$  avec une enthalpie  $\Delta H_f = 199,6 \pm 3,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  (Fig. 2).

### *Les mélanges physiques*

Nous avons représenté les courbes d'ACD obtenues pour cinq compositions Fig. 3. Trois endothermes sont observés, ils correspondent respectivement à la transformation forme A en forme I du tolbutamide à la fusion eutectique et à la fin de fusion. Le changement de phase forme A  $\rightarrow$  forme I s'estompe lorsque la composition en tolbutamide diminue en se rapprochant de la composition eutectique.

### *Etablissement du diagramme de phase*

Nous avons réalisé l'étude des différents mélanges physique de composition comprise entre 3 et 97% en masse de principe actif, par ACD et par thermomicroscopie. Les résultats ainsi obtenus permettent de tracer le diagramme de phase (Fig. 4).

Ce diagramme présente un invariant stable l'eutectique E retrouvé pour toutes les compositions de 3 à 97% en principe actif ce qui exclut la formation de solution solide. L'eutectique est tel que:

"E"	: PEG + principe actif $\rightleftharpoons$ liquide eutectique E
$X_E$	: 90% PEG 6000
$T_{fE}$	: $56,2 \pm 0,3^\circ\text{C}$
$\Delta H_{fE}$	: $183,5 \pm 2,5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$

Nous avons déterminé par analyse calorimétrique différentielle les enthalpies de fusion eutectique du mélange physique du coprécipité et du cofondu Tableau 1.

L'enthalpie de fusion théorique de la composition eutectique

$$\sum_i^n \Delta H_{fi}$$

étant déterminée, nous pouvons évaluer l'enthalpie de mélange  $\Delta H_m$ , différence entre l'enthalpie eutectique expérimentale et théorique [7].

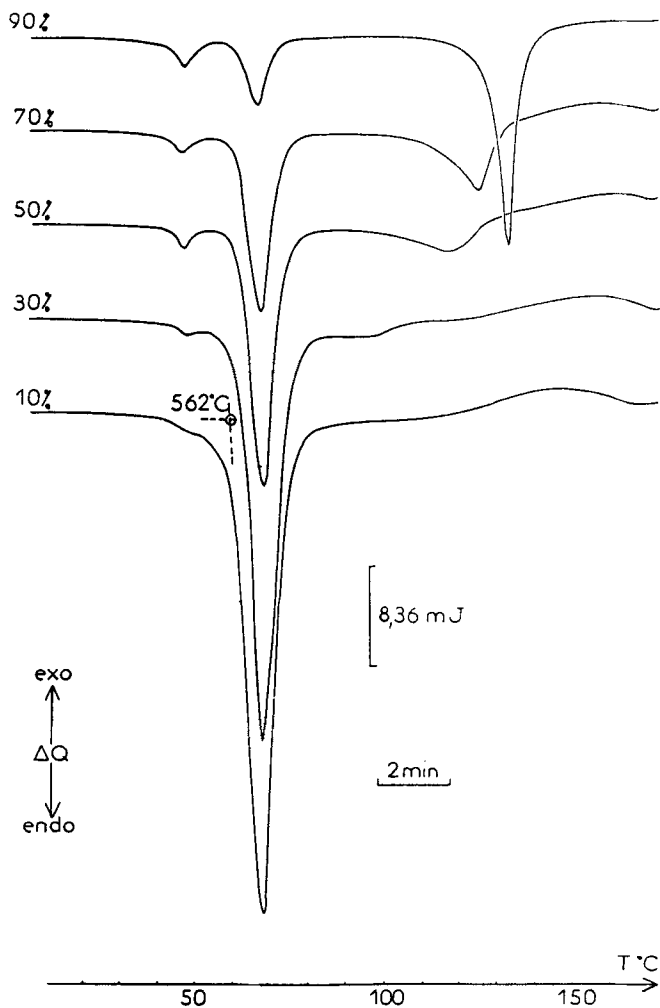
Cette dernière montre que pour la composition eutectique, le composé à la concentration la plus faible est très dispersé et interagit fortement avec le milieu dispersif (PEG 6000).

Les liaisons qui se créent sont des liaisons types hydrogène.

Les valeurs négatives des enthalpies de mélange s'expliquent par la formation d'amas de molécules de PA à l'intérieur du milieu dispersif.

**Tableau 1** Enthalpies de fusion du mélange physique, du coprécipité, du cofondu, à la composition eutectique 90% en masse de PEG 6000

	$\Delta H_f / J \cdot g^{-1}$			$\Delta H_m / J \cdot g^{-1}$ Enthalpies de mélange
	Tolbutamide	PEG 6000	Composition eutectique	
a) Mélange physique	96.1	196.0	183.5	-2.5
b) Coprécipité	96.6	198.4	184.3	-3.9
c) Cofondu	99.2	199.6	178.4	-9.9

**Fig. 3** Courbes d'ACD des mélanges physiques 90, 70, 50, 30, 10% en masse de tolbutamide

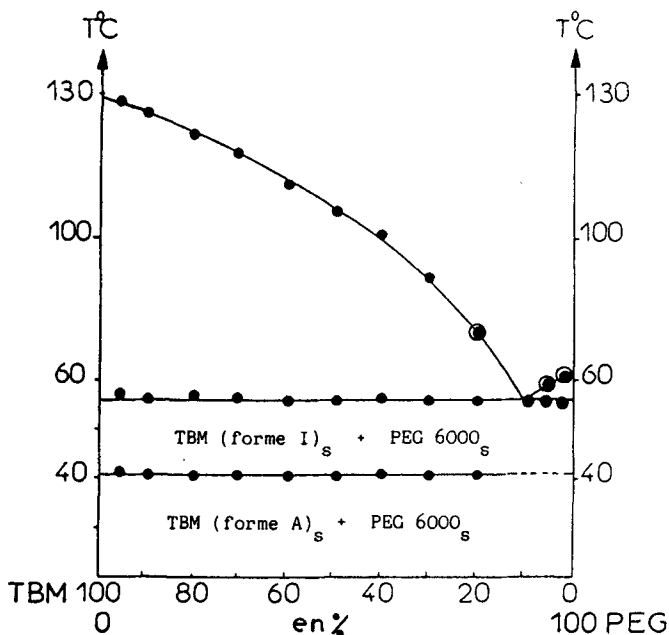


Fig. 4 Diagramme de phase tolbutamide (TBM), PEG 6000 par ACD (●) et par thermomicroscopie (○)

#### Etude de la cinétique de dissolution

Nous avons comparé les résultats obtenus pour le principe actif d'une part le mélange physique et les dispersions solides présentant la même composition d'autre part (Fig. 5). La cinétique de dissolution est très augmentée pour le mélange physique et les dispersions par rapport au principe actif seul.

Les résultats obtenus antérieurement par X. Ma *et coll.* [8] mettaient en évidence une augmentation de la cinétique de dissolution du cofondu et du coprécipité pour une composition 1/4 (p/p) en tolbutamide comparativement au mélange physique. En ce qui concerne les travaux de Ginity *et coll.* [6], l'étude a porté sur une composition 1/2 (p/p) en tolbutamide. Les cinétiques de dissolution sont nettement inférieures à celles que nous avons déterminées pour la composition eutectique: en 10 minutes par exemple les pourcentages de tolbutamide dissous sont respectivement: 100; 65; 45 pour les compositions 1/9, 1/4, 1/2.

Pour un mode opératoire déterminé la composition eutectique correspond à une augmentation notable de la cinétique de dissolution.

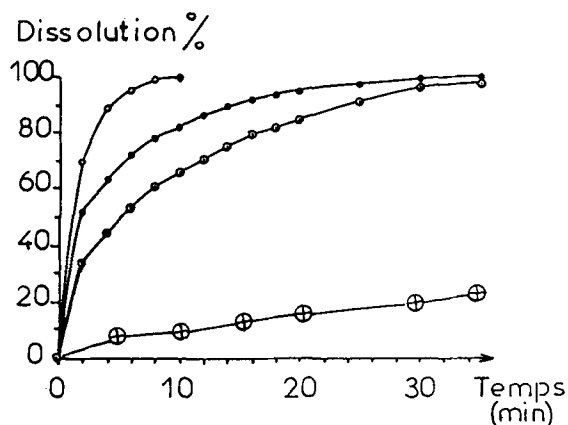


Fig. 5 Cinétique de dissolution: mélange physique 90% en masse de PEG 6000; coprécipité 90% en masse de PEG 6000; cofondu 90% en masse de PEG 6000; échantillon commercial de tolbutamide

## Conclusions

L'établissement du diagramme de phase du tolbutamide/PEG 6000 permet de déterminer la composition de l'eutectique. La présence d'un palier d'eutexie pour toutes les compositions de 3 à 97% en principe actif indique l'absence de solution solide.

Les enthalpies de mélange des dispersions solides indiquent notamment une interaction importante pour le cofondu en relation avec une meilleure cinétique de dissolution que pour le coprécipité et le mélange physique.

Cette prévision est confirmée par la cinétique de dissolution très élevée pour le cofondu.

Ainsi se trouve illustré l'intérêt de l'analyse calorimétrique différentielle dans la prévision de cinétique de dissolution.

Cet exemple montre l'importance de la connaissance des équilibres entre phases et de la composition de l'eutectique dans la technologie pharmaceutique.

Ce travail se situe dans l'axe de recherche privilégié par le Ministère de la Recherche en 1987, intitulé "Optimisation de l'activité thérapeutique de médicaments liposolubles".

## Bibliographie

- 1 K. Sekiguchi et N. Obi, Chem. Pharm. Bull., 9 (1961) 866.
- 2 A. H. Goldberg, M. Gibaldi et J. L. Kanig, J. Pharm. Sci., 55 (1966) 482.
- 3 H. Sekikawa, N. Fukuda, M. Takada, K. Ohtani, T. Arita et M. Nakano, Chem. Pharm. Bull., 31 (1983) 1350.



- 4 A. A. A. Rahman, A. E. Aboutaleb, B. A. Mulley et S. M. Ahmed, *J. Pharm. Belg.*, 47 (1992) 141.
- 5 J. L. Ford, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 13 (1987) 1741.
- 6 W. L. Chiou et S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1281.
- 7 U. S. Rai, K. D. Mandal et N. P. Singh, *J. Thermal Anal.*, 35 (1989) 1687.
- 8 X. Ma, S. K. Rong, Q. Q. Wu et G. X. Zhou, *Acta Pharm. Sinica*, 27 (1992) 144.
- 9 W. J. Ginity, P. Maincent et H. Steinfink, *J. Pharm. Sci.*, 10 (1984) 1441.

**Zusammenfassung** — Es wurde das Phasendiagramm Tolbutamid (TBM)-PEG 6000 erstellt und die eutektische Zusammensetzung mit 1/9 (w/w) Tolbutamid sowie die Schmelztemperatur mit  $56.2^{\circ}\text{C} \pm 0.3$  bestimmt; es wurden keine Mischkristalle gefunden. Negative Mischungsenthalpien des physikalischen Gemisches ( $-2.5 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ), des festen Dispersionskoprazipitates ( $-3.9 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) und der Schmelze ( $-9.9 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) für die eutektische Zusammensetzung setzen die Existenz von Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Trägersubstanz voraus. Weiterhin wurde die Kinetik des Lösungsvorganges untersucht (Angaben in Prozent aufgelöster Substanz innerhalb von 10 min):  $65.87 \pm 0.55$  (physikalisches Gemisch),  $78.02 \pm 0.02$  (Koprazipitat) und  $99.90 \pm 0.10$  (Schmelze). Zwischen Auflösungskinetik und Mischungsenthalpien wurde eine gute Übereinstimmung beobachtet.