

## Étude des interactions SR 33557/PEG 6000

J. Lheritier <sup>a,\*</sup>, A. Chauvet <sup>b</sup> et J. Masse <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Sanofi Recherche, Service Galénique, 371, rue du Professeur Joseph Blayac, 34184 Montpellier Cedex 04, France*

<sup>b</sup> *Université Montpellier I, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Chimie Générale et Minérale, 15 avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier Cedex 1, France*

(Reçu le 8 septembre 1993; accepté le 19 janvier 1994)

### Résumé

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposés d'étudier les interactions d'un principe actif: le SR 33557 et d'un excipient, le polyéthylène glycol 6000. Le diagramme de phase a été établi pour les compositions de 3 à 97% en masse de PEG 6000.

La composition eutectique se situe à 80% en masse de PEG 6000, sa température de fusion et son enthalpie sont respectivement:  $T_E = 59,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$  et  $(\Delta H_{TE})_{\text{exp}} = 176,0 \pm 0,5 \text{ J g}^{-1}$ . Nous avons tenté de décrire et de quantifier les interactions caractérisant l'eutectique à l'aide de l'enthalpie, l'entropie, l'enthalpie libre de mélange et le paramètre d'interaction de Flory–Huggins " $\chi$ " des deux espèces chimiques. Ces interactions seraient susceptibles d'expliquer en partie la meilleure solubilité du principe actif (SR 33557) associé à un excipient polymère (PEG 6000), pour la composition eutectique et de justifier la réalisation de tels diagrammes en vue d'une application pharmaceutique.

## Study of SR 33557/PEG 6000 interactions

### Abstract

We have studied the interactions between an active ingredient (SR 33557) and polyethylene glycol 6000, an excipient. The phase diagram has been established for the compositions, ranging from 3 to 97% w/w PEG 6000.

The eutectic mixture was found at 80% w/w PEG 6000; its fusion temperature and its enthalpy were  $T_E = 59.3 \pm 0.3^\circ\text{C}$ , and  $(\Delta H_{TE})_{\text{exp}} = 176.0 \pm 0.5 \text{ J g}^{-1}$ , respectively. We have also tried to describe and quantify the interactions which characterise the eutectic by determining the enthalpy, the entropy, the "free" mixture enthalpy and the Flory–Huggins parameter of interaction " $\chi$ " of two chemical compounds. These interactions would partly explain why the solubility of the active ingredient (SR 33557) is improved when it is associated with a polymer, for the eutectic mixture, and why such diagrams are necessary for pharmaceutical application.

\* Correspondant.

## INTRODUCTION

Les composés organiques médicamenteux sont dans la plupart des cas administrés par voie orale [1]. Leur efficacité dépend de leur absorption au niveau de tractus gastrointestinal. Pour qu'une substance médicamenteuse franchisse les membranes biologiques, il est souhaitable que le principe actif se présente sous la forme d'une solution et non pas sous la forme d'un agrégat; d'où l'intérêt d'améliorer la solubilité. Pour augmenter cette solubilité, il est possible d'associer le principe actif avec des excipients ou transporteurs, qui répondent aux critères suivants: être physiologiquement inertes, très solubles dans l'eau, stables jusqu'à leur point de fusion. La composition eutectique, lorsqu'elle existe, constitue un invariant stable susceptible d'entraîner une amélioration de la solubilité par rapport à la substance médicamenteuse seule [2]. Il est possible d'envisager que ce comportement particulier soit lié à des interactions entre le principe actif et l'excipient. Différents auteurs ont décrit ces interactions en terme d'enthalpie de mélange  $\Delta H_m$  de système binaire associant des composés organiques [3, 4].

Dans ce travail, nous nous intéressons à l'association SR 33557 [5] et polyéthylène glycol 6000. Pour ce principe actif, très peu soluble en milieu aqueux et destiné à être administré par voie orale, l'amélioration de la solubilité et/ou des cinétiques de dissolution constituent un facteur important.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### *Appareils*

Nous avons utilisé l'analyseur thermique Du Pont de Nemours 990 avec le module 951 pour l'analyse thermogravimétrique (TG) qui permet en outre d'obtenir la courbe de thermogravimétrie dérivée (TGD).

Le Mettler FP 800 avec le module pour analyse calorimétrique différentielle FP 51 (ACD) et le programmeur FP80 HT couplé à l'enregistreur GA 11.

Le microscope polarisant Leitz SM POL, la platine chauffante Mettler FP 52 à chauffage et refroidissement programmés par l'appareil de commande Mettler FP5; la vidéo caméra Sony DXC 101 P avec moniteur qui permet de visualiser les différents changements de phase et d'allure de l'échantillon.

Le système d'analyse thermique FP 800 Mettler relié à un micro ordinateur Epson HX 20 permettant d'évaluer les températures et les domaines de fusion, de cristallisation, et éventuellement de transformation ainsi que les enthalpies correspondantes.

Le goniomètre CGR avec monochromateur pour la diffraction de rayons X, le cuivre étant l'anticathode ( $K\alpha = 1,5405 \text{ \AA}$ ).

### Conditions opératoires

Les courbes TG sont obtenues avec des prises d'essais comprises entre 5 mg et 15 mg, la vitesse de chauffage étant de  $10 \text{ deg min}^{-1}$ . Les manipulations sont réalisées sous courant d'azote ( $20 \text{ ml min}^{-1}$ ).

En analyse calorimétrique différentielle (ACD), les prises d'essai sont de l'ordre de 3 à 5 mg, la vitesse de chauffage de  $10 \text{ deg min}^{-1}$ , 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 ( $20 \text{ ml min}^{-1}$ ). Les températures de fusion ( $T_{\text{onset}}$ ) ont été déterminées selon les recommandations de l'IUPAC, par mesure de la température 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  $\pm 0,3^\circ\text{C}$ .

L'examen thermomicroscopique (TM) s'effectue sur l'échantillon avant et après fusion; les conditions de recristallisation sont précisées en fonction de la vitesse de refroidissement ou de chauffage lors d'une solidification vitreuse. Pour mettre éventuellement en évidence les dépôts d'eau, une goutte d'huile de silicone est ajoutée entre lame et lamelle. Un dégagement de bulles est alors caractéristique de ce phénomène. Les vitesses de chauffage sont de  $10 \text{ deg min}^{-1}$  et  $3 \text{ deg min}^{-1}$ , au voisinage du changement de phase.

Les diagrammes de diffraction de rayons X (RX) ont été réalisés avec une vitesse de  $15^\circ\theta \text{ h}^{-1}$ ; le réglage est vérifié au moyen de l'enregistrement des diagrammes fournis par un échantillon référence de gypse. La reproductibilité des mesures est de 2% sur l'ensemble du diffractogramme.

Le diagramme de phase a été réalisé pour les compositions, comprises entre 3 et 97 en masse pour cent de PEG 6000. Chaque mélange physique est obtenu par trituration au mortier des deux constituants préalablement pesés.

### Réactifs

Le SR 33557 (CAS 114432-13-2) est un principe actif (PA) de formule brute  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  et de masse moléculaire 550,726. Cette nouvelle molécule issue de Sanofi Recherche, se présente sous forme de poudre cristalline blanche à beige très peu soluble en milieu aqueux. Ce principe actif doit être conservé à l'abri de la lumière au risque d'observer une coloration jaune. Trois grammes de poudre fondus représentent un volume de 2,6 ml soit une densité de 1,15 ( $d_{\text{PA}}$ ).

Le polyéthylène glycol (PEG 6000) de formule  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$  et de masse moléculaire moyenne 6000, distribué par la société ICI (France), est soluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques

polaires. Trois grammes de poudre fondus représentent un volume de 2,8 ml soit une densité de 1,07 ( $d_{\text{PEG}}$ ).

## RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

### Thermogravimétrie (TG)

Les résultats relatifs aux pertes de masse du SR 33557 et du PEG 6000 sont représentés en Fig. 1 et consignés dans le Tableau 1.

Le SR 33557 se décompose en un seul stade entre 275 et 460°C où il perd 75,7% de sa masse.

Pour le PEG 6000, la décomposition s'effectue en deux stades, (167°C → 280°C et 280°C → 455°C) qu'il y ait absence ou non d'un courant d'azote (Fig. 1, courbes a, b); cependant, la perte de masse est plus élevée pour le premier stade sans courant d'azote (5,1 mg) qu'en sa présence (0,4 mg).

En ce qui concerne les mélanges physiques dont les courbes TG sont représentées en Fig. 2, la température correspondant à la vitesse maximum de décomposition, augmentent avec la proportion en PEG 6000. Les mélanges nécessitent plus d'énergie pour se décomposer.

Cela laisserait supposer l'existence d'interactions entre le principe actif et le PEG 6000 à l'état fondu.

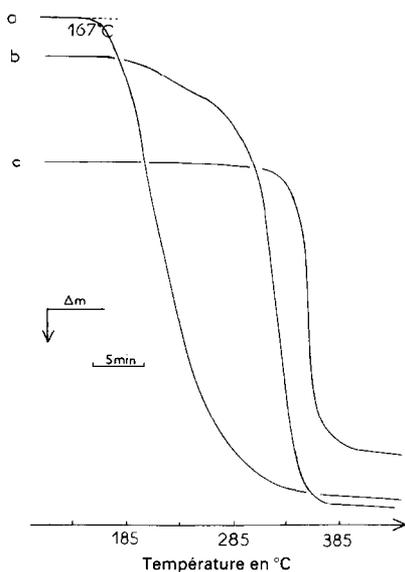


Fig. 1. Courbes de thermogravimétrie: a, PEG 6000 sans courant d'azote; b, PEG 6000 avec courant d'azote; c, SR 33557 avec courant d'azote.

**TABLEAU I**  
 Résultats de l'étude thermogravimétrique réalisée sur le SR 33557, PEG 6000 et les mélanges physiques

Echantillons	Prise d'essai/mg	Stades <sup>a</sup>	Température/°C		Perte de masse		Cinétique de décomposition/ mg min <sup>-1</sup>	Température correspondant à la vitesse maximum de décomposition/°C
			Début	Fin	mg	%		
SR 33557	14,8	I (+)	275	460	11,2	75,7	20,00	365
PEG 6000	8,7	I (+)	167	280	0,4	4,6	0,46	325
	9,4	II (+)	280	455	8,2	94,3	10,76	
		I (-)	167	280	5,1	54,2	5,25	250
		II (-)	280	440	4,2	44,7	2,61	
<b>Mél. Physiques (% PEG 6000)</b>								
3	14,0	I (+)	300	450	12,0	85,7	18,20	375
10	12,7	I (+)	325	380	6,4	50,4	8,00	
		II (+)	380	500	1,9	15,0	2,48	380
20	14,4	I (+)	300	425	8,4	58,3	3,40	
		II (+)	425	475	3,2	22,2	1,88	385
30	12,0	I (+)	305	387	5,6	47,0	2,52	
		II (+)	387	475	4,7	39,2	4,40	387
40	12,2	I (+)	300	420	9,8	80,3	7,00	
		II (+)	420	470	1,0	8,2	1,00	390
50	13,6	I (+)	275	388	6,4	47,0	4,48	
		II (+)	388	475	5,6	41,2	2,20	390
60	13,8	I (+)	325	410	5,0	36,2	4,80	
		II (+)	410	475	5,9	42,8	3,12	415
70	14,0	I (+)	320	415	6,4	45,7	4,30	
		II (+)	415	485	7,5	53,6	4,45	420
80	15,1	I (+)	300	420	10,5	69,5	4,40	
		II (+)	420	475	4,5	29,8	4,52	425
90	12,7	I (+)	325	430	8,0	63,0	4,00	
		II (+)	430	475	4,6	36,2	4,88	440
97	15,6	I (+)	325	463	12,2	78,2	4,80	

<sup>a</sup> (+) Avec courant d'azote; (-) sans courant d'azote.

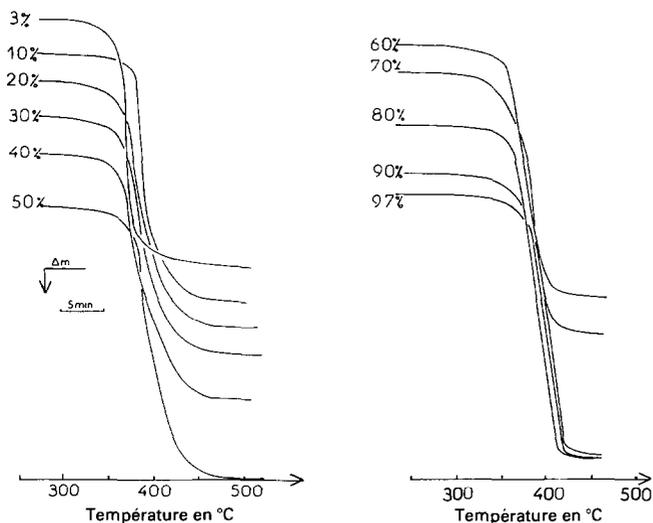


Fig. 2. Courbes de thermogravimétrie des différents mélanges physiques de composition 3 à 97% en masse de PEG 6000.

De plus, nous observons que la température à laquelle les mélanges physiques commencent à se décomposer, est supérieure à celle du SR 33557 seul.

### Analyse calorimétrique différentielle

#### Principe actif: SR 33557

Le principe actif, SR 33557 a été soumis à un traitement thermique avant et après trituration au mortier d'agate, pendant cinq minutes, ceci afin de préciser l'influence de la trituration sur le polymorphisme et de la forme polymorphe utilisée pour le diagramme de phase. Dans chacun des cas, un seul accident endothermique est observé (Fig. 3) aux températures  $T_{fI} = 89,1^{\circ}\text{C}$  avec une enthalpie  $\Delta H_f = 70,8 \pm 1,7 \text{ J g}^{-1}$  pour le principe actif non trituré et  $T_{fII} = 81,8^{\circ}\text{C}$  avec une enthalpie  $\Delta H_{fII} = 63,4 \pm 1,8 \text{ J g}^{-1}$  pour le SR 33557 trituré. (Les chiffres romains sont attribués sous réserve de l'existence d'autres formes polymorphes.)

#### Transporteur: PEG 6000

La courbe d'ACD obtenue (Fig. 3), présente deux accidents, l'un endothermique, la fusion ( $T_f = 62,7^{\circ}\text{C}$  avec une enthalpie  $\Delta H_f = 187,5 \pm 1,1 \text{ J g}^{-1}$ ), l'autre exothermique ( $T_0 = 145,0^{\circ}\text{C}$  avec une enthalpie  $\Delta H_0 = -20,8 \pm 1,1 \text{ J g}^{-1}$ ) correspondant à l'oxydation de la forme polymère [6]. La trituration est sans influence sur le comportement thermique du PEG 6000.

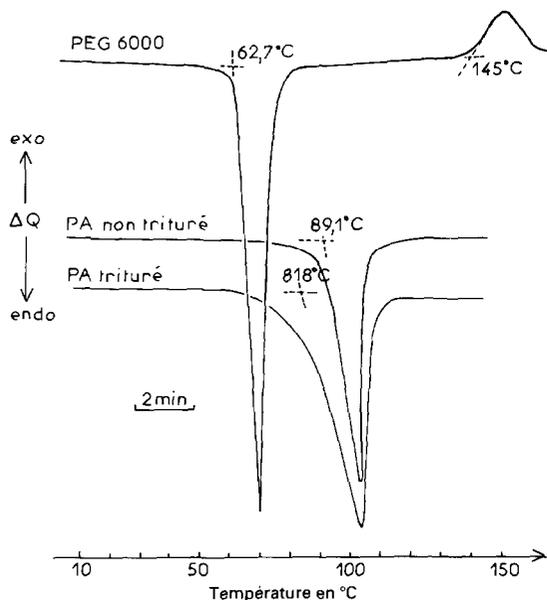


Fig. 3. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle du PEG 6000, du SR 33557 non trituré et du SR 33557 trituré.

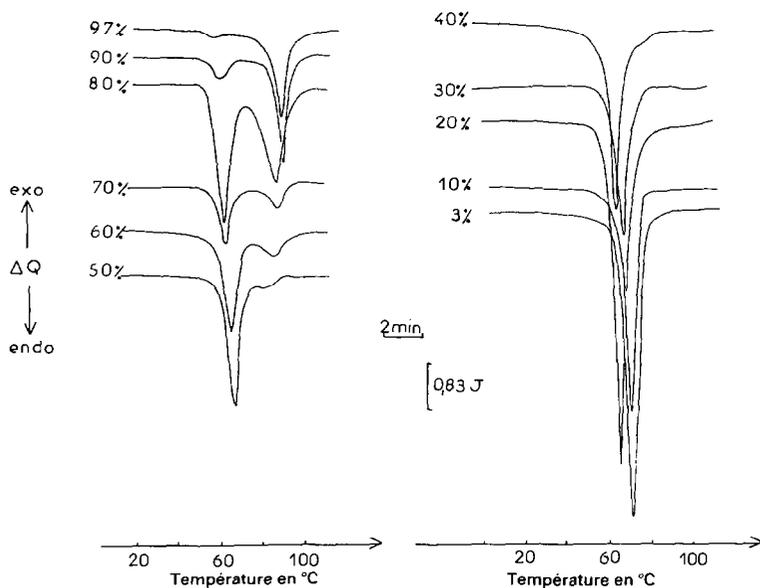


Fig. 4. Courbes d'analyse calorimétrique différentielle des différents mélanges physiques de composition 3 à 97% en masse de SR 33557.

### Mélanges physiques

Les mélanges physiques ont été soumis dans les mêmes conditions, à l'ACD pour toutes les compositions. Les courbes obtenues sont représentées

TABLEAU 2

Résultats de l'analyse calorimétrique différentielle et de la thermomicroscopie pour les mélanges physiques de 3 à 97% en masse de PEG 6000

SR 33557 (%/m)	Température/°C				PEG 6000 (%/m)
	Palier d'eutexie		Fin de fusion		
	ACD	TM	ACD	TM	
100			89,1	84,8	0
97	58,0	57,0	88,5	–	3
90	57,0	57,0	88,1	–	10
80	58,0	58,0	88,2	–	20
70	58,0	58,0	87,3	–	30
60	58,7	58,0	86,1	–	40
50	58,0	57,0	80,2	–	50
40	57,5	58,0	74,5	–	60
30	58,2	58,0	–	–	70
20	59,3	59,0	–	–	80
10	–	58,0	58,6	–	90
3	–	58,0	60,0	–	97
0			62,7	62,2	100

en Fig. 4. L'absence de solution solide est confirmée. Les températures "onset" pour la fusion eutectique et au sommet de l'accident correspondant à la fin de fusion, sont indiquées dans le Tableau 2.

Le diagramme de phase ainsi obtenu (Fig. 5) met en évidence un seul invariant stable tel que:

Eutectique E = SR 33557 + PEG 6000  $\leftrightarrow$  liquide eutectique

$X_E = 80\%$  en masse de PEG 6000;  $T_E = 59,3^\circ\text{C}$ ;  $(\Delta H_{fE})_{\text{exp}} = 176,0 \pm 0,5 \text{ J g}^{-1}$ .

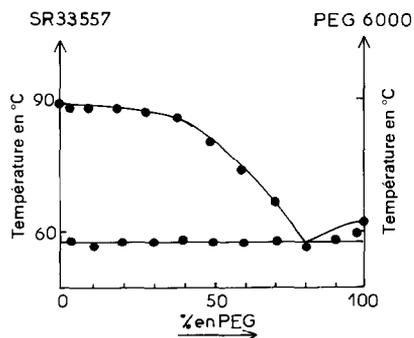


Fig. 5. Diagramme de phase du SR 33557  $\leftrightarrow$  PEG 6000.

*Thermomicroscopie*

Le SR 33557, le PEG 6000 et les différents mélanges physiques proches de l'eutectique sont observés.

Le SR 33557 fond à  $T_{fI} = 84,8^{\circ}\text{C}$  sans jaunissement. Le PEG 6000 fond à  $T_f = 62,2^{\circ}\text{C}$ . Les résultats obtenus pour les mélanges physiques sont indiqués dans le Tableau 2.

*Diffraction de rayons X*

Les spectres de diffraction de rayons X du SR 33557, du PEG 6000 et du mélange physique à 80% en masse de polyéthylène glycol sont représentés en Fig. 6 et les résultats expérimentaux indiqués dans le Tableau 3.

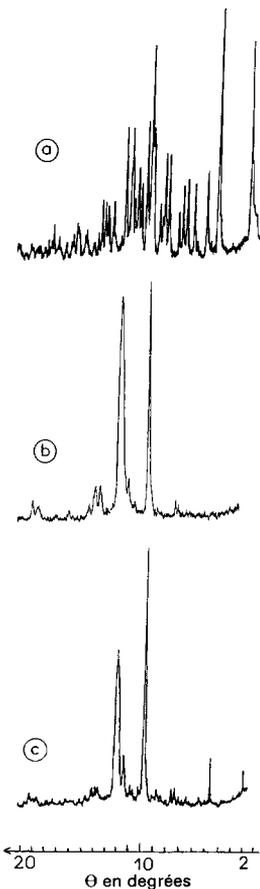


Fig. 6. Spectres de diffraction de rayons X: (a) SR 33557, (b) PEG 6000, (c) mélange physique eutectique à 80% en masse de PEG 6000.

TABLEAU 3

Valeurs des distances  $d$  inter-réticulaires et intensités relatives du SR 33557, PEG 6000 et du mélange physique à 80% en masse de PEG 6000

SR 33557		PEG 6000		Mélange physique 80% m/m PEG 6000	
$I/I_0/\%$	$d/\text{Å}$	$I/I_0/\%$	$d/\text{Å}$	$I/I_0/\%$	$d/\text{Å}$
89	18,78			6	18,78
100	9,36			11	9,36
34	8,10			4	8,10
32	6,85			3	6,85
32	6,32			3	6,32
		6	6,23		
		8	6,14		
33	6,07			4	6,04
19	5,84			4	5,83
38	5,30			5	5,28
38	5,12			6	5,12
17	5,06				
18	4,94			3	4,92
48	4,64	100	4,65	100	4,62
83	4,57				
49	4,43			6	4,43
27	4,29			4	4,28
39	4,19			7	4,17
22	4,09				
51	4,03	15	4,03	28	4,00
48	3,85	88	3,83	56	3,85
		71	3,79	47	3,79
21	3,60				
18	3,48				
18	3,42			4	3,42
18	3,37	12	3,39	4	3,37
		13	3,31	4	3,31
				2	3,21
		5	3,19	2	3,20
12	3,12				
9	3,11			2	3,10
11	2,99			2	3,00
15	2,97				

Plusieurs remarques peuvent être émises: dans le cas du mélange physique, la plupart des réflexions correspondant au SR 33557 voient leur intensité considérablement diminuée, entre autres, les réflexions correspondant aux valeurs de " $d$ ": 9,36 (100 → 11); 8,10 (34 → 4); 6,85 (32 → 3); 4,29 (27 → 4); 3,60 (21 → 0); 3,48 (18 → 0). Certaines réflexions sont en dessous du seuil de sensibilité de l'appareil et ont même disparu: 5,06; 4,09; 3,60 et

au delà de 2,99. Des réflexions de faible intensité dans le mélange physique et communes au SR 33557 et au PEG 6000 sont en fait produites par la grande quantité de PEG 6000 dans ce mélange physique. Pour le SR 33557 si l'on considère les raies de diffraction de valeur "d" 9,36 et 8,10 leur rapport d'intensité est proche de 33 alors que dans le mélange physique, les mêmes raies ont un rapport d'intensité de 83. Or s'il s'agissait d'un simple mélange, ce rapport ne devrait être que peu modifié et indépendant de la quantité de principe actif.

Par ailleurs des modifications dans l'allure des raies de diffraction (dédoublement) du principe actif seul et dans le mélange physique apparaissent. Ces remarques laissent supposer que la composition eutectique n'est pas un simple mélange du principe actif et du polyéthylène glycol mais une composition particulière où des modifications dans l'orientation de certains plans réticulaires interviennent.

### Thermochimie

L'établissement du diagramme de phase nécessite le chauffage de chacun des mélanges physiques donc la formation d'un mélange homogène en phase liquide des deux substances. Le critère thermodynamique de formation de cette solution est que l'énergie libre de Gibbs  $G_{ij}$  [7] soit inférieure à la somme des énergies libres  $G_i$  et  $G_j$  de chacun des constituants

$$\Delta G_m = G_{ij} - (G_i + G_j) \quad (1)$$

donc  $\Delta G_m < 0$ .

$\Delta G_m$  est l'enthalpie libre de mélange reliée à  $\Delta H_m$  (enthalpie de mélange) et  $\Delta S_m$  (entropie de mélange)

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m \quad (2)$$

$\Delta H_m$  est la différence entre l'enthalpie de fusion eutectique obtenue expérimentalement ( $\Delta H_{fE}$ )<sub>exp</sub> et l'enthalpie de fusion théorique ( $\Delta H_f$ )<sub>E</sub> si la composition eutectique est un simple mélange des deux constituants [8].

$$(\Delta H_f)_E = \sum X_i \Delta H_{fi} \quad (3)$$

où  $X_i$  et  $\Delta H_{fi}$  représentent respectivement la fraction molaire et l'enthalpie de fusion de chaque phase en présence

$$\Delta H_m = (\Delta H_{fE})_{\text{exp}} - (\Delta H_f)_E \quad (4)$$

Dans le cas d'une solution idéale, l'énergie d'interaction entre deux molécules de solvant et deux molécules de soluté sont les mêmes [7] et la différence de volume  $\Delta V_m$  entre les molécules de solvant et de soluté à l'état fondu est égale à zéro donc  $\Delta H_m = 0$ .

Lorsque l'excipient est constitué par une molécule polymère dont la taille et la conformation diffèrent de celles de petites molécules, le modèle représenté par Flory–Huggins [9, 10] est approprié pour décrire "l'écart à l'idéalité" et les interactions entre les deux substances.

La molécule polymère est alors considérée comme constituée d'un ensemble de segments de taille identique à la molécule de principe actif. La fraction molaire est remplacée par la concentration volumique

$$\phi_i = n_i v_i / (n_i v_i + n_j v_j) \quad (5)$$

où  $n_i$ ,  $n_j$  et  $v_i$ ,  $v_j$  sont respectivement le nombre de moles à l'eutectique et le volume molaire de chacune des phases en présence.

L'expression (4) s'écrit donc

$$\Delta H_m = (\Delta H_{fE})_{\text{exp}} - \sum \phi_i \Delta H_{fi} \quad (6)$$

où, s'il est tenu compte du paramètre d'interaction " $\chi$ " entre les deux espèces chimiques [11]

$$\Delta H_m = n_i \phi_j \chi RT \quad (7)$$

D'autre part, l'entropie de mélange ( $\Delta S_m$ ) a pour expression

$$\Delta S_m = -R(n_i \ln \phi_i + n_j \ln \phi_j) \quad (8)$$

A partir de l'équation (2) l'enthalpie libre de mélange  $\Delta G_m$  s'écrit

$$\Delta G_m = RT_E(n_i \phi_j \chi + n_i \ln \phi_i + n_j \ln \phi_j) \quad (9)$$

Si les indices  $i$  et  $j$  sont respectivement affectés au SR 33557 et au PEG 6000, les résultats obtenus sont les suivants:  $n_i = 0,036$ ;  $n_j = 0,013$ ;  $v_i = 478,89$ ;  $v_j = 5607,47$ ;  $\phi_i = 0,19$ ;  $\phi_j = 0,81$ ;  $(\Delta H_{fE})_{\text{exp}} = -575,2 \pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta H_m = -399 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta H_{fi} = 38 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $\Delta S_m = 0,52 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ ;  $\Delta H_{fj} = 1194 \pm 3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ;  $T_E = 332,3 \text{ K}$ .

Le facteur d'interaction énergétique entre une molécule du SR 33557 et un segment de taille équivalente de la molécule polymère est: " $\chi$ " =  $-0.7$ .

Le paramètre " $\chi$ " contient un terme énergétique qu'il est possible d'assimiler à l'interaction entre une molécule de principe actif et un segment de taille identique de la molécule polymère.

La valeur négative obtenue de paramètre de Flory–Huggins et l'enthalpie de mélange  $\Delta H_m = -399 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$  exothermique montreraient que les interactions entre le SR 33557 et le PEG 6000 sont du type liaisons hydrogène entre les groupements OH de l'excipient et NH du principe actif. Cette hypothèse semble confirmée par les valeurs des températures de décompositions (TG) plus élevées pour les mélanges fondus que pour chacun des composés pris séparément. Ces interactions SR 33557, PEG 6000 seraient responsables de l'augmentation de la solubilité du SR 33557 comme nous l'avons montré précédemment [5].

## CONCLUSION

Ce travail montre l'importance de l'établissement d'un diagramme de phase associant principe actif et molécule polymère afin de déterminer la composition particulière des invariants stables éventuels.

Les différentes valeurs thermodynamiques obtenues en analyse thermique et la spectrométrie de diffraction de rayons X révèlent que l'eutectique constitue une composition particulière, susceptible d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution d'un principe actif peu soluble en milieu aqueux.

## REFERENCES

- 1 L'Industrie Pharmaceutique, Ses Réalités, Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique Française, 1987, p. 24.
- 2 W.L. Chiou and S. Riegelman, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1971) 1281.
- 3 U.S. Rai, K.D. Mandal et N.P. Singh, *J. Therm. Anal.*, 35 (1989) 1687.
- 4 A. Chauvet, A. El Moussaoui et J. Masse, *Thermochim. Acta*, 210 (1992) 133.
- 5 J. Lheritier, A. Chauvet, B. Abramovici et J. Masse, *Int. J. Pharm.*, sous presse.
- 6 U.W. Gedde, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 16 (1990) 2465.
- 7 R.J. Young et P.A. Lovell, *Introduction to Polymers*, IIème éd., Chapman and Hall, Londres, 1991, p. 138.
- 8 U.S. Rai, O.P. Singh, N.P. Singh et N.B. Singh, *Thermochim. Acta*, 71 (1983) 373.
- 9 M.L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.*, 64 (1942) 1712.
- 10 P.J. Flory, *J. Chem. Phys.*, 10 (1942) 51.
- 11 B. Wunderlich, *Thermal Analysis*, Academic Press, New York, 1990, p. 177.