Excipients lipidiques et technologie d'enrobage sans solvant
Impact fonctionnel et biopharmaceutique

Van-Trung-Tin HUYNH[1], Suênia de PAIVA LACERDA[1], Maëla CHOIMET[2], Eric BEYSSAC[3], Maria-Inês RE[1]

[1]RAPSODEE - Centre de recherche d'Albi en génie des procédés des solides divisés, de l'énergie et de l'environnement, Albi – France

[2]SEPPIC S.A. - Établissement de Castres, Castres – France

[3]UFR de Pharmacie, Université de Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand – France

Contexte

L'enrobage des noyaux actifs mène à la modification des propriétés de surface de ceux-ci et ainsi donne de différentes propriétés d'usage (e.g., amélioration de palatabilité, modification du profil de libération). Le lit d'air fluidisé est une des technologies efficaces en termes de mélange et transfert thermique. Traditionnellement, la méthode d'enrobage en lit fluidisé consiste à dissoudre/disperser une matière enrobante dans un solvant organique ou un véhicule aqueux et à appliquer cette préparation sur les particules d'un substrat en état fluidisé. De nos jours, les procédés qui exercent moins d'impact sur l'environnement retiennent de plus en plus d'attention dans l'industrie pharmaceutique. L'enrobage à l'état fondu représente un procédé écologique dans cette catégorie. En effet, la non-utilisation de solvants organiques ou véhicules aqueux permet d'éliminer certaines opérations unitaires succédant l'enrobage telles que séchage, récupération de solvants organiques et contrôle régulier de leurs résidus dans les produits finis. D'un point de vue de la science de matériaux, les lipides se trouvent abondants dans la nature et biocompatibles. De plus, leur faible viscosité en fonction de la température et leur profil chimique stable rendent ces corps gras matières préférées et propres aux exigences techniques de cette technologie d'enrobage encore « jeune ». En général, les limites et potentiels de la technologie « hot-melt coating » ainsi que le manque de compréhension de certaines propriétés physiques des lipides (e.g., cristallisation, polymorphisme) représentent les verrous scientifique et technologique à lever pour que ce procédé plus respectueux de l'environnement et ces excipients verts trouvent plus d'applications dans le domaine pharmaceutique (Girod Fullana & Aubert-Pouessel, 2019).

Matières & Méthodes

Empiriquement et selon le profil de solidification des lipides, les conditions thermiques opératoires dans un procédé d'enrobage avec des milieux fondus sont définies à une température à laquelle une fraction importante de lipides se solidifie afin d'éviter l'occurrence d'agglomération (Müller et al., 2018). Dans cette étude d'enrobage en lit d'air fluidisé avec enrobant à l'état fondu, l'on cherche à améliorer la compréhension du procédé et des produits enrobés via plusieurs types de caractérisation, y compris celle de la composition de l'enrobant fondu. Le prélèvement d'échantillons au cours de l'enrobage (Figure 1) est réalisé pour le suivi de l'évolution de la granulométrie du substrat avec l'enrobage (Figure 2), des évolutions polymorphiques et de vérification de l'effet de l'enrobage (et de sa composition) sur le relargage du substrat dans un milieu aqueux (Figure 3). D'autres techniques (e.g., imagerie MEB, goniométrie à l'état fondu) apportent les informations complémentaires. Dans cette étude, le substrat est le NaCl et, l'agent enrobant est un lipide naturel (cire d'abeilles), mélangé ou non à des tensioactifs hydrophile et/ou lipophile de chez SEPPIC.

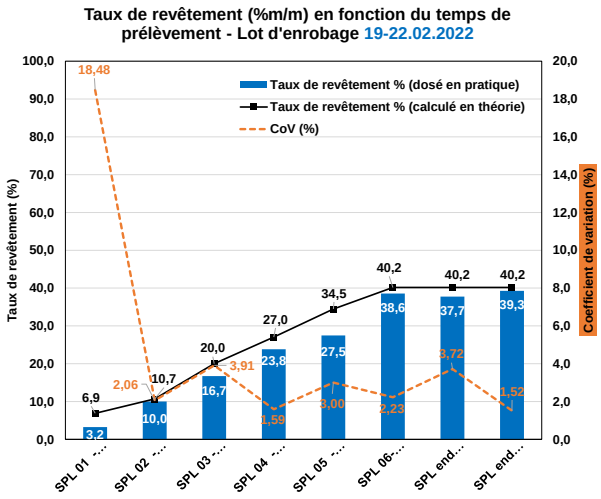

Figure 1. Taux de revêtement des échantillons prélevés d'un lot d'enrobage

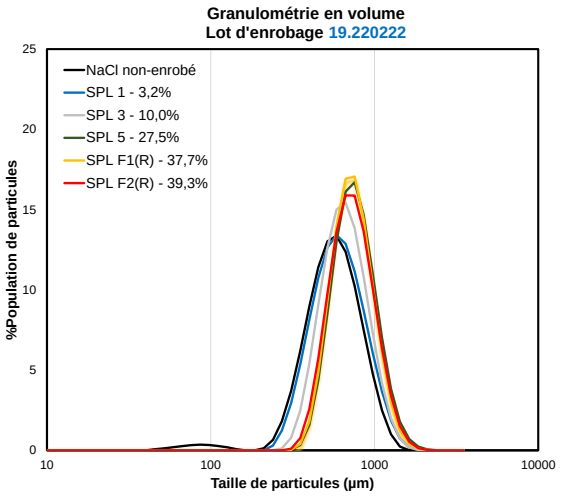

Figure 2. Evolution granulométrique en volume des particules enrobées

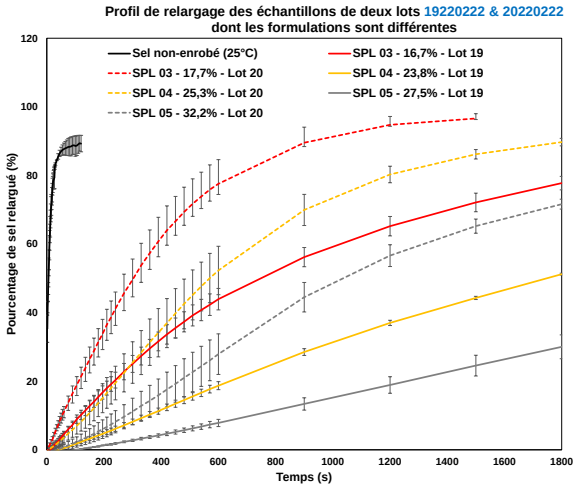

Figure 3. Profil de relargage des échantillons dont les taux de revêtement sont différents prélevés lors d'enrobage avec deux formulations lipidiques

Conclusions

Les résultats montrent l'effet remarquable des tensioactifs hydrophiles et hydrophobes utilisés sur le procédé d'enrobage (manufacturabilité) et également sur les propriétés fonctionnelles des produits enrobés.

Références bibliographiques

Girod Fullana, S.; Aubert-Pouessel, A., Emerging green excipients for pharmaceutical industry, 2019, *Techniques de l'ingénieur*, 2019, article ref. no. chv4024. https://doi.org/10.51257/a-v1-chv4024

Müller, M. G.; Lindner, J. A.; Briesen, H.; Sommer, K.; & Foerst, P., On the properties and application of beeswax, carnauba wax and palm fat mixtures for hot melt coating in fluidized beds. *Advanced Powder Technology,* 2018, 29 (3), 781-788. https://doi.org/10.1016/j.apt.2017.12.020

Remerciements : Support de l'équipe de la plateforme GALA et du pôle Technicien & Ingénieur du centre RAPSODEE – Albi, don de matières premières.