

# Traitement des réponses fonctionnelles

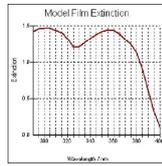
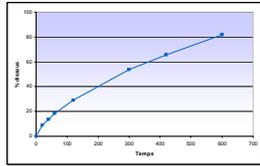
## Application à l'étude d'une formule à libération prolongée

H. Boudendouna<sup>1</sup>, S. Cazalbou<sup>1</sup>, F. Rodriguez<sup>1</sup>, M. Claeys-Bruno<sup>2</sup>, M. Sergent<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie, 31400 Toulouse,

<sup>2</sup> Université Paul Cézanne Aix Marseille III 13397 MARSEILLE cedex 20,

### Comment traiter une courbe, un profil de dissolution ?

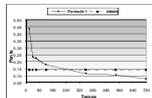


Transformation en réponse quantitative par quantification de l'écart à l'idéal (à minimiser) permettant un traitement mathématique

#### 3 types d'indicateurs

##### Ecart Absolu Moyen

Les pentes de chaque segment de la courbe correspondant aux différents temps des mesures ont été comparées à la pente idéale de la droite de dissolution.



L'écart absolu moyen a été considéré après dénormalisation du temps pour pondérer le critère.

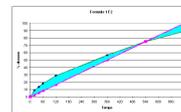
##### Discrépance

La discrécance est une mesure de l'écart existant entre une situation de référence (généralement l'uniformité parfaite) et une configuration donnée. Elle se calcule par la formule suivante :

$$D_n^*(x) = \frac{1}{2n} + \max_{1 \leq i \leq n} |x_i - \frac{2i-1}{2n}|$$

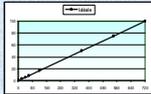
##### Intégrale

L'intégrale représente la différence d'aire entre la courbe idéale et une courbe de dissolution.



### Libération prolongée

Les formules de comprimés à libération prolongée sont capables de présenter une courbe de dissolution proche de celle idéale qui correspond à un profil de dissolution d'ordre zéro de 12h.



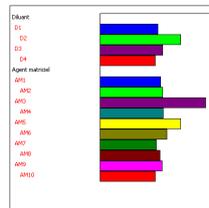
Libération d'un principe actif prolongée sur 12h

### Préformulation : Etude de screening

Domaine expérimental : 4 diluants (D1...D4), 10 Agents matriciels (AM1,..., AM10)

Stratégie expérimentale : matrice de criblage asymétrique en 16 expériences.

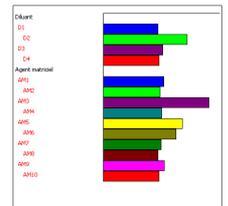
#### Traitement de l'EAM :



#### Effets des facteurs



#### Traitement de la discrécance :



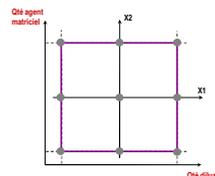
Conclusions identiques avec les deux indicateurs

### Optimisation : Surfaces de réponse

2 facteurs continus +  
Modèle du 2<sup>ème</sup> degré

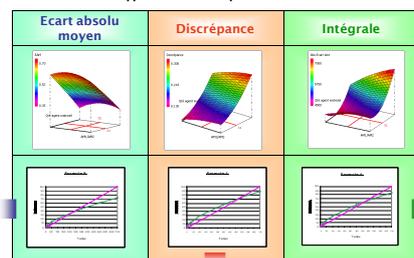
$$\eta = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{11} X_1^2 + \beta_{22} X_2^2 + \beta_{12} X_1 X_2$$

Plan composite centré  
9 expériences



#### Traitements mathématiques :

Conclusions différentes en fonction de l'indicateur



Les conclusions de l'EAM orientent vers des dissolutions dont la pente reste faible et proche de l'idéal, au détriment du pourcentage total

L'intégrale semble être un bon compromis en considérant le pourcentage final dissous mais en pénalisant les dissolutions trop rapides au début.

La discrécance favorise les conditions permettant un pourcentage de dissolution plus élevé, au détriment de la pente

### Conclusions

Réponses fonctionnelles :  
Difficiles à traiter car l'interprétation est dépendante de l'indicateur.

Le choix de l'indicateur va dépendre de l'objectif