



## **Etude expérimentale de la dissolution des matrices hydrophiles complexes à base d'hypromellose et de principes actifs**

Eric Serris, Frédéric Gruy, Gérard Thomas, Sandra Lefbre, Régis Cazes, Gérard Trouve

► **To cite this version:**

Eric Serris, Frédéric Gruy, Gérard Thomas, Sandra Lefbre, Régis Cazes, et al.. Etude expérimentale de la dissolution des matrices hydrophiles complexes à base d'hypromellose et de principes actifs. Michel Cournil. XI Congrès de la Société Française de Génie des Procédés. Des réponses industrielles pour une société en mutation., Oct 2007, Saint Etienne, France. Société Française de Génie des Procédés, pp.ISBN=2-910239-70-5, 2007. <hal-00457798>

**HAL Id: hal-00457798**

**<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00457798>**

Submitted on 18 Feb 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## Etude expérimentale de la dissolution des matrices hydrophiles complexes à base d'hypromellose et de principes actifs

SERRIS ERIC<sup>(1)\*</sup>, GRUY FRÉDÉRIC<sup>(2)</sup>, THOMAS GÉRARD<sup>(1)</sup>, LEFBVRE SANDRA<sup>(3)</sup>, CAZES RÉGIS<sup>(4)</sup>, TROUVE GÉRARD<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, Centre SPIN, Département PMMC, LPMG UMR 5148, 158 Cours Fauriel 42023 Saint-Etienne Cedex 2, France

<sup>(2)</sup> Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne, Centre SPIN, Département GENERIC, LPMG UMR 5148, 158 Cours Fauriel 42023 Saint-Etienne Cedex 2, France

<sup>(3)</sup> SEPPIC 127, chemin de la Poudrerie, 81108 Castres

<sup>(4)</sup> SEPPIC 75 quai d'Orsay, 75321 PARIS Cedex 07

### Résumé

L'influence de l'hypromellose ainsi que des liants sur le relargage du principe actif dans les matrices hydrophiles a été largement étudié. Mais ces études se limitent à des systèmes binaires (hypromellose et principe actif) ou ternaires (hypromellose, principe actif et liant). De plus, l'utilisation dans les formulations de mélanges d'hypromellose est assez peu étudiée. Aussi une étude de la cinétique de dissolution de comprimés à libération retardée issus de mélange de complexité croissante a été entreprise. En effet, l'adjonction de l'hypromellose au principe actif dans une formulation permet d'avoir une libération retardée. Mais généralement la formulation d'un comprimé pharmaceutique est bien plus complexe avec la présence de liant et de charge. Ce travail a permis d'essayer les influences relatives des excipients sur les profils de libération du principe actif.

### Mots-Clés:

*Hypromellose ; dissolution ; mélanges, formulation.*

### I. Introduction

Depuis le début des années 1960 (Christenson et Dale, 1962) les matrices hydrophiles contenant de l'hydroxypropylmethyl cellulose appelé hypromellose pour la pharmacopée sont utilisées pour permettre une libération modifiée du principe actif. De nombreuses études (Gao *et al.*, 1996 ; Mitchell *et al.*, 1993 ; Ranga *et al.*, 1990) passent en revue l'influence de la nature de l'hypromellose et du principe actif sur les profils de dissolution. Ces travaux permettent d'avoir une idée assez précise des phénomènes qui se déroulent lors de la dissolution de ces matrices hydrophiles. En effet, au contact de l'eau, l'hypromellose gonfle et un gel se forme autour du comprimé. Ce gel joue le rôle de barrière physique permettant le contrôle de la diffusion du principe actif. Les paramètres principaux qui influent sur la cinétique de dissolution sont les substituants de l'hypromellose, la masse moléculaire du polymère, sa fraction massique, la solubilité du principe actif ainsi que les tailles des grains. Récemment certains travaux sur l'influence de la présence d'un liant ou d'une charge se sont développés (Leyina *et al.*, 2004 ; Rekhi *et al.*, 1999) Le but de ce travail est d'étudier la dissolution des comprimés dont la formulation présente une complexité croissante. Le comprimé de mélange de principe actif et d'hypromellose est considéré comme une référence, nous allons ensuite étudier des mélanges contenant le principe actif et des mélanges d'hypromellose, un principe actif, une hypromellose et un liant pour terminer par un principe actif, un mélange d'hypromellose et un liant.

---

\* Corresponding Author: [serris@emse.fr](mailto:serris@emse.fr)

## **II. Matériaux et méthodes**

### **II.1 Les produits**

Les principaux paramètres gouvernant la dissolution des comprimés sont liés de la poudre elle-même. Pour les hypromelloses, toutes proviennent de la société Shin-Etsu et le nom du produit commercial est la métolose. Deux métoloses ont été choisies avec des différences au niveau des substituants de la chaîne cellulosique. En effet, la métolose 90SH est une hypromellose de type 2208 pour la pharmacopée américaine, ce qui veut dire que sur la chaîne cellulosique, il y a 22% en moyenne de groupement méthoxyl et 8% de groupement hydroxypropoxyl. De même la seconde hypromellose étudiée est la métolose 60SH de type 2910 pour la pharmacopée américaine, ce qui veut dire 29% de méthoxyl et 10% d'hydroxypropoxyl. De plus cette métolose est caractérisée par sa viscosité à 2% dans l'eau, donc lorsqu'une métolose 60SH4000 est utilisée, c'est un polymère d'hydroxypropylmethyl cellulose avec comme substituants 29 % de méthoxyl, 10% d'hydroxypropoxyl et dont la viscosité à 2% dans l'eau est de 4000 Cps. Six métoloses sont employées, les 60SH50, 60SH4000, 90SH100, 90SH4000, 90SH15000, 90SH100000. La cellulose microcristalline (MCC) est fournie par la société FMC, l'avicel PH 101. Le principe actif modèle est l'aspirine fournie par la société Rhodia. Les caractéristiques des poudres sont portées dans le Tableau 1, la masse volumique est obtenue par pycnométrie hélium avec le pycnomètre Accupyc 1330 (Micromeritics), la granulométrie grâce au granulomètre Malvern Mastersizer 2000 et les valeurs de surface spécifique des poudres sont mesurées par adsorption de krypton avec comme appareil un Micromeritics Asap 2000 et comme méthode de calcul de surface spécifique, la méthode B.E.T.

*Table 1. Caractéristiques des poudres*

Produit	$\rho$ kg.m <sup>-3</sup>	D <sub>50</sub> / $\mu$ m	S <sub>BET</sub> / m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup>
60SH50	1330 ± 10	90 ± 20	0.39 ± 0.01
60SH4000	1310 ± 10	75 ± 20	0.48 ± 0.01
90SH100	1350 ± 10	75 ± 10	0.42 ± 0.01
90SH4000	1370 ± 20	70 ± 10	0.54 ± 0.01
MCC	1750 ± 10	120 ± 30	0.2 ± 0.02
Aspirine	1400 ± 10	120 ± 30	0.18 ± 0.01

### **II.2. Réalisation des comprimés**

Dans un premier temps, chaque mélange de poudre est réalisé dans un récipient et dans ce mélange 0.5% en masse de stéarate de magnésium est rajouté comme lubrifiant interne. La masse totale des comprimés est fixée à 300 mg. Ce mélange est homogénéisé avec un passage au turbula à 20 tr.min<sup>-1</sup> pendant dix minutes. Ensuite le mélange est comprimé dans une matrice cylindrique en acier avec un diamètre interne de 10 mm et avec une presse LLOYDS LR 50K. La procédure de compression est la suivante, une montée en pression à 8 mm.s<sup>-1</sup> et une descente en pression à 1.667 mm.s<sup>-1</sup> avec une pression maximale de 100 MPa. Les comprimés réalisés ainsi ont une épaisseur de 3 mm environ avec des porosités faibles et assez variables (entre 7% et 15%) suivant le mélange initial. Les résistances à la rupture sont bien supérieures à 50 N. Voici par exemple dans la Table 2 les porosités et les résistances à la rupture des comprimés de mélanges binaires (les erreurs de mesures inférieures à 5%).

*Table 2. Caractéristiques des comprimés*

Comprimés	Porosité (%)			Rméca (N)		
	50	30	10	50	30	10
Fraction massique en métolose (%)						
60SH50/aspirine	12.4	8.2	5.4	97	68	57
60SH4000/aspirine	9.3	6.9	4.8	97	80	60
90SH100/aspirine	10.6	7.6	4.6	98	67	54
90SH4000/aspirine	12	7.5	5.7	119	84	65

Les résistances à la rupture de tous les comprimés sont bien toutes supérieures à 50 N. Pour la porosité, plus il y a d'hypromellose, plus la porosité du comprimé est grande. Ceci est du au

fait que l'hypermellose est un produit élastique, donc sa présence dans le comprimé génère plus de pores que l'aspirine, qui est fragile.

### II.3. Mode opératoire et méthode de dosage pour la dissolution des comprimés

La dissolution des comprimés se déroule dans un bol et l'agitation est réalisée à l'aide de palettes, ce matériel est décrit en détail dans la pharmacopée européenne (Pharmacopée Européenne).

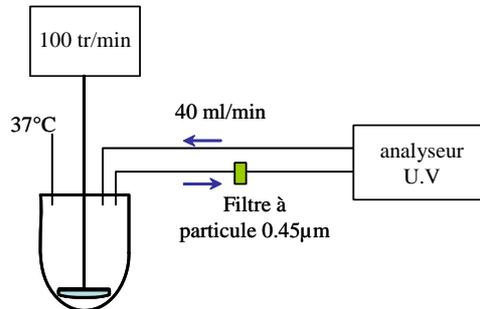


Figure 1. Schéma du dissoluteur de notre laboratoire

Nous travaillons avec une solution d'eau purifiée, nous gardons un volume constant de 1 litre. La vitesse d'agitation est de 100 tr.min<sup>-1</sup>. Un filtre (à particules) de 0,45 µm est installé pour arrêter les particules de polymères en suspension ainsi que les particules solides d'aspirine et de liant non dissoutes. L'analyseur spectrométrique de lumière ultraviolette est un VARIAN SCAN 300 double faisceaux que nous utilisons en continu grâce à une pompe péristaltique de débit 40 mL.min<sup>-1</sup> connectée à une cuve à circulation de trajet optique de 1cm. La durée des expériences est de 12 heures. Nous définissons le degré d'avancement de la réaction de dissolution  $\lambda(t)$  comme la concentration en principe actif au temps  $t$  divisée par la concentration à la fin de la réaction de dissolution. Ce nombre  $\lambda$  est adimensionnel et est compris entre 0 et 1.

## III. Résultats expérimentaux et discussion

### III.1 Dissolution des comprimés issus de mélanges binaires métolose/aspirine

#### III.1.1 Influence de la fraction massique en métolose

Les mélanges étudiés contiennent de 10 à 50% en masse de métolose, le reste (c'est-à-dire de 90 à 50%) est constitué d'aspirine. Les courbes d'évolution du degré d'avancement en fonction du temps pour la dissolution des comprimés de mélanges d'aspirine avec de la métolose 90 SH sont présentées sur la Figure 2.

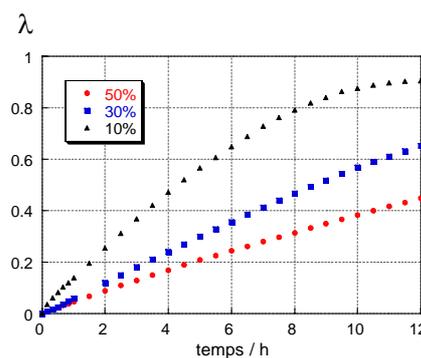


Figure 2. Profils de dissolution des comprimés de mélanges métolose 90SH aspirine a) influence

Lorsque la fraction massique en hypermellose augmente, la dissolution est plus lente. Donc plus il y a d'hypermellose, plus la barrière de gel est grande et elle retient plus longtemps le principe actif. La dissolution est plus lente. La concentration d'hypermellose dans le gel est donc un facteur influant sur la dissolution du principe actif. Cette observation est la même dans les travaux de (Wan *et al.*, 1995) et de (Rekhi *et al.*, 1999).

III.1.2 Influence de la viscosité des métoloses

Les mélanges étudiés contiennent 50% en masse de métolose et de 50% en masse d'aspirine. Les courbes d'évolution du degré d'avancement en fonction du temps pour la dissolution des comprimés de mélanges d'aspirine avec de la métolose 90 SH sont présentées sur la Figure 3.

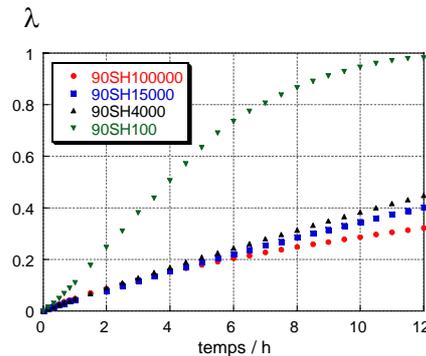


Figure 3. Profils de dissolution des comprimés de mélanges métolose 90SH aspirine a) influence

Plus la viscosité est importante, plus la dissolution est lente. Ceci peut être expliqué par le fait qu'un gel plus visqueux va retenir encore plus le principe actif et sa diffusion est encore plus gênée. Il en résulte des dissolutions de plus en plus lentes. La différence entre les viscosités les plus élevées (de 4000 à 100000 cPs) n'est toutefois pas très marquée.

III.1.3 Dissolution des comprimés contenant des métoloses 60SH

Les mélanges étudiés contiennent de 10 à 50% en masse de métolose, le reste (c'est-à-dire de 90 à 50%) est constitué de l'aspirine. Les courbes d'évolution du degré d'avancement en fonction du temps pour la dissolution des comprimés de mélanges d'aspirine avec de la métolose 60 SH sont présentées sur la Figure 4.

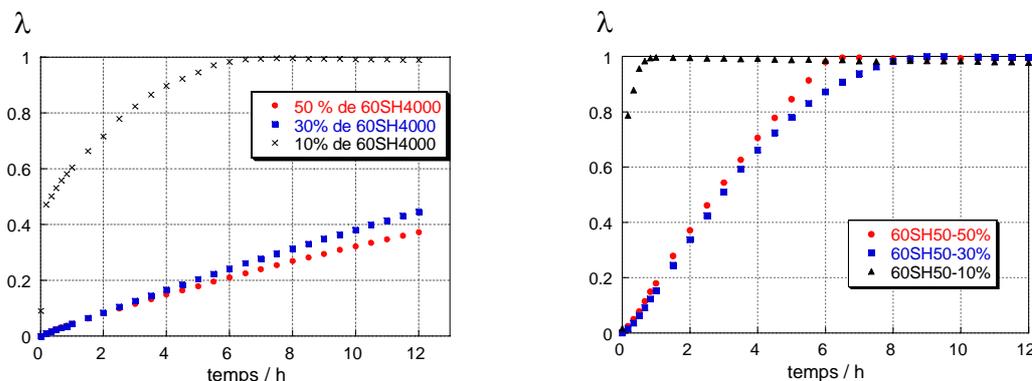


Figure 4. Profils de dissolution des comprimés de mélanges aspirine / métolose 60SH

Les comprimés contenant 10% en masse de métolose (60SH50 et 60SH4000) se désintègrent entièrement lorsque celui-ci est plongé dans le réacteur. La courbe de dissolution est donc celle d'un tas de poudre contenant un peu de gel mais pas suffisamment pour englober tout le comprimé. L'influence de la fraction massique sur les profils de dissolution est un peu binaire. C'est-à-dire soit le gel se forme et quelque soit la fraction massique le profil de dissolution est presque le même. Soit le gel ne se forme pas et alors il y a dissolution d'un tas de poudre. Et cette remarque est valable pour la métolose de viscosité basse de 50 cPs et moyenne 4000 de cPs. Donc à partir d'une certaine fraction massique ce paramètre a peu d'influence sur la dissolution de l'aspirine. Une explication à ce phénomène est qu'il existe une fraction massique seuil au-delà de laquelle ce paramètre n'a plus d'influence sur les profils de dissolution. Pour l'influence de la viscosité sur les profils de dissolution, nous retrouvons la

même tendance dans le paragraphe 1.1.2, plus la viscosité est élevée, plus la dissolution est lente.

### III.2 Dissolution des comprimés issus de mélanges ternaires mélange de métolose/aspirine

L'étude des mélanges d'hypromellose est utile car dans le commerce il existe qu'une certaine gamme de produit avec des viscosités données. Si pour une application donnée, il faut une hypromellose de 1000 cPs (à 2% dans l'eau toujours), un mélange de deux hypromelloses est donc nécessaire. C'est pour cette raison que nous avons réalisé un mélange comprenant 60% en masse de 60SH4000 et 40% de 90SH100, ce mélange est appelé 75SH1000e. En effet, comme c'est un mélange de métolose 60SH et 90SH, le préfixe 75SH semble justifié, ensuite 1000e car c'est un mélange dont la viscosité est de 1000 cPs et qui expérimental. Ce mélange a ensuite servi pour réaliser des comprimés contenant de 10 à 50% en masse de ce mélange avec en complément, l'aspirine. L'influence de la fraction massique du mélange de métolose 75SH1000e sur les profils de dissolution des comprimés est présentée sur la Figure 5.

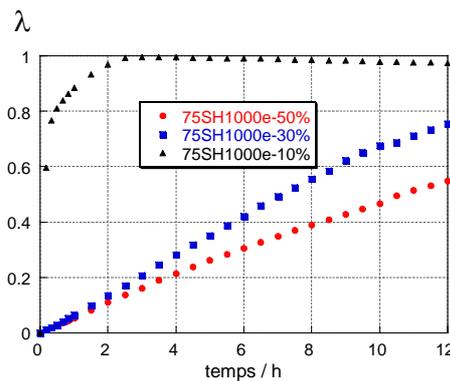


Figure 5. Comparaison des profils de dissolution pour les diverses métoloses

Ces profils de dissolutions en fonction de la fraction massique ressemblent à ceux de la Figure 3. En effet, plus il y a d'hypromellose dans le comprimé et plus la dissolution est lente. De même, le comprimé contenant 10% en masse de métolose ne forme pas un gel englobant le comprimé. Ces remarques sont également valables pour les deux autres mélanges 60SH500e (mélange réalisé à partir de 55% en masse de 60SH50 et 45% de 60SH4000) et 90SH1000e (mélange réalisé à partir de 60% en masse de 90SH4000 et 40% de 90SH100). Ces profils de dissolution semblent donc être similaires à ceux des métoloses seules.

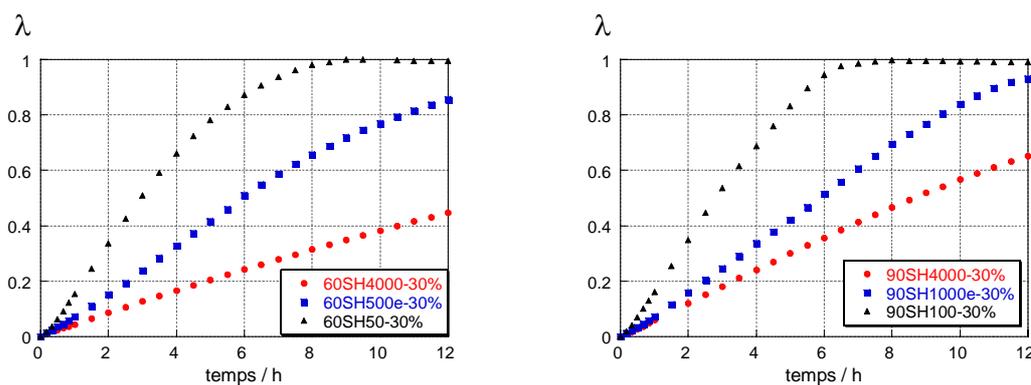


Figure 6. Comparaison des profils de dissolution pour les comprimés de mélanges binaires et ternaires contenant 30% en masse de métoloses.

Pour confirmer cette première conclusion, comparons les profils de dissolutions des mélanges ternaires avec les mélanges binaires associés (comprenant les deux métoloses qui ont servi à obtenir le mélange ternaire). La comparaison entre les profils de dissolutions des mélanges

ternaires (mélanges notés 60SH500e et 90SH1000e sur la figure suivante) et des deux mélanges binaires associés est présentée sur la Figure 6.

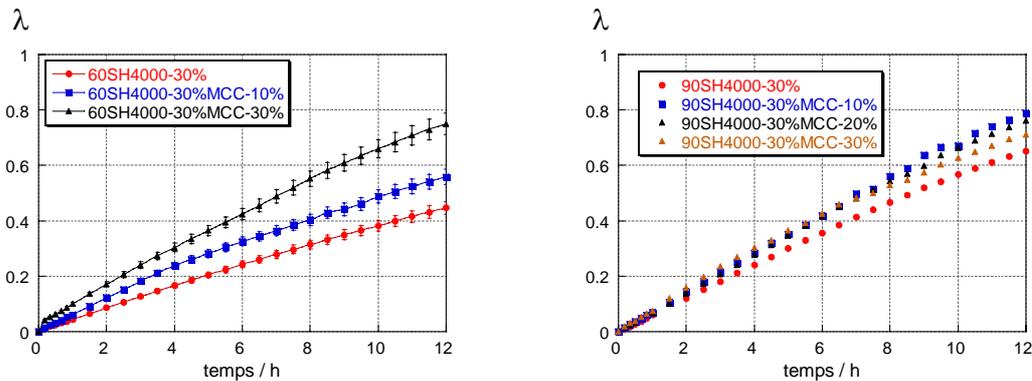
Pour les trois graphes de cette figure, le profil de dissolution du comprimé de mélange ternaire est intermédiaire entre les deux profils de dissolutions des comprimés binaires. La dissolution des comprimés des mélanges ternaires se déroule comme un mélange binaire avec une métolose de viscosité égale à celle du mélange. Le fait de mélanger deux métoloses n'altère en rien leurs propriétés vis-à-vis de la dissolution des comprimés en mélange avec un principe actif. Ce mélange se comporte comme une métolose seule dont la viscosité est égale à celle du mélange.

### III.3 Influence de la présence de MCC sur les profils de dissolution

Dans de nombreuses formulations, l'emploi d'un liant ou d'une charge est nécessaire pour avoir un comprimé d'une masse donnée. Un des liants les plus utilisés est la cellulose microcristalline (MCC), qui se comprime facilement et confère une résistance à la rupture élevée aux comprimés. C'est pour cette raison que nous étudions son influence sur les profils de dissolution des matrices hydrophiles.

#### III.3.1 Influence de la présence de MCC sur les profils de dissolution des mélanges ternaires

Pour les mélanges ternaires métolose/MCC/aspirine, l'influence de la présence du liant MCC est étudiée avec deux métoloses (60SH4000 et 90SH4000) et pour des fractions massiques de 10 à 30%. Les graphes de la Figure 7 représentent les profils de dissolutions des mélanges ternaires métoloses/MCC/aspirine.



*Figure 7. Influence de la fraction massique de la MCC sur les profils de dissolution des comprimés de 90SH4000/MCC/aspirine et 60SH4000/MCC/aspirine*

Pour les comprimés contenant à la fois de la métolose 60SH et 90SH la présence de liant accélère la dissolution. Cette augmentation est plus importante pour les comprimés contenant de la métolose 60SH4000. De plus, pour les mélanges comprenant la métolose 60SH4000 plus il y a de MCC et plus la dissolution est rapide. Pour les comprimés contenant de la métolose 90SH4000, la dissolution est légèrement plus rapide mais il n'y a pas de réel lien entre les changements de profils de dissolution et l'augmentation de la fraction massique en MCC. Une explication de ce phénomène peut être la conjonction de deux faits. En effet, la présence de MCC augmente la porosité des mélanges ternaires par rapport aux mélanges binaires. Regardons l'évolution de cette porosité pour le mélange 60SH4000/MCC/aspirine dans le tableau ci-dessous.

*Table 3. Porosités des comprimés de mélanges ternaires*

composition du mélange	30/0/70	30/10/60	30/20/50	30/30/40
60SH4000/MCC/aspirine (en % massique)				
porosité des comprimés	8.7	11.2	11.6	13.4

La porosité passe de 8.7% pour un binaire métolose/aspirine, à 13.4% pour le comprimé contenant 30% de MCC. Cette évolution est due au fait que l'aspirine fragile est remplacée par

un produit élastique comme la MCC. Il en résulte un effet porogène sur les comprimés de mélange. De plus, la formation du gel pour des comprimés contenant de la métolose 90SH est plus rapide que celle avec de la métolose 60SH. Donc lors des premiers instants de la dissolution et de la formation du gel, plus il y a de MCC et plus l'aspirine se dissout pour les ternaires comprenant de la métolose 60SH. Pour vérifier cela, prenons les graphes de la Figure 8 et réalisons un zoom sur la première heure.

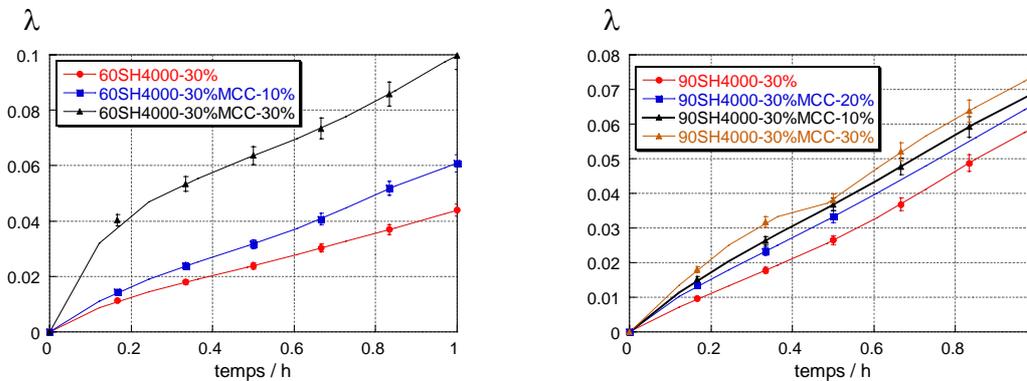


Figure 8. Courbe initiale de dissolution

Pour les comprimés contenant 30% de MCC et 30% de 60SH4000, il y a 4% d'aspirine qui est dissoute au bout de dix minutes alors que pour le mélange contenant seulement 30% de 60SH4000, il y a 1% d'aspirine dissoute. Pour les comprimés de mélange ternaire contenant de la métolose 90SH4000, la dissolution est un peu plus rapide que pour les comprimés de mélange binaire mais il n'y a pas de tendance qui se dégage. Il y a donc plus d'aspirine dissoute dans les premiers instants pour les ternaires contenant de la métolose 60SH4000. Comme il y a moins d'aspirine dans le gel, la dissolution de l'aspirine est plus rapide et donc la diffusion à travers de gel l'est aussi, ce qui entraîne une dissolution plus rapide avec la présence de MCC. La dissolution des comprimés ternaires contenant de la MCC accélère la dissolution des comprimés. Pour les comprimés contenant de la métolose 60SH4000, plus il y a de MCC et plus la dissolution est rapide du fait que le comprimé possède une porosité plus grande que les comprimés de mélanges binaires. Donc il y a une compétition entre l'établissement de la première couche de gel et la dissolution du principe actif en périphérie du comprimé.

### III.3.2 Influence de la présence de MCC sur les profils de dissolution des mélanges quaternaires

L'étude de ces mélanges « quaternaires » est similaire à celle des mélanges ternaires. L'influence de la présence de MCC est étudiée avec des comprimés de mélanges de ce liant avec le mélange métoloses/métoloses 60SH500e. La teneur en MCC varie entre 0 et 30% en masse. Le reste du comprimé étant l'aspirine. Les graphes de la Figure 9 représentent les profils de dissolutions des mélanges « quaternaires » 60SH500e/MCC/aspirine.

Les courbes de dissolution des comprimés de mélanges ternaires comprenant le mélange des métoloses 60SH500e ont une allure différente des autres. Certains profils de dissolution possèdent des décrochements et une accélération de la dissolution qui semble aléatoire. Les profils bizarres sont le reflet d'une dissolution d'un comprimé réalisé avec un mélange inhomogène. En effet, la courbe de l'avancement dépasse assez largement 1 en fin d'expérience, preuve qu'il y a plus d'aspirine dans le comprimé que dans le mélange théorique initial. De plus, il y a une inhomogénéité spatiale, car la profil de dissolution se comporte comme les autres comprimés puis s'accélère brutalement. Ceci peut être expliqué par le fait que le gel se forme initialement normalement et lorsque le gel arrive au niveau du comprimé « pauvre » en hypromellose, celui-ci devient moins épais et/ou moins dense et la diffusion est plus rapide.

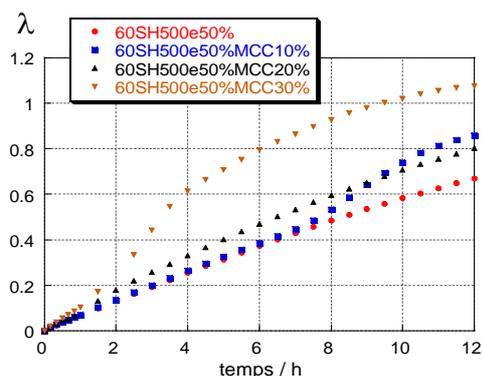


Figure 9. Influence de la fraction massique de la MCC sur les profils de dissolution des comprimés de 60SH500e /MCC/aspirine

#### IV. Conclusion

Dans cette étude visant à se rapprocher des formulations des comprimés industriels de matrice hydrophile nous avons essayé de montrer l'influence des divers excipients sur les profils de dissolution. En effet, la présence d'hypromellose est nécessaire pour avoir les profils de dissolution voulue et plus la fraction massique en hypromellose est importante et plus la dissolution est lente. De même, plus la viscosité de l'hypromellose est élevée et plus la dissolution des comprimés est lente. Si un mélange d'hypromellose est réalisé pour avoir une viscosité intermédiaire, les profils de dissolution sont inchangés, le mélange se comporte comme une hypromellose seule. De plus, la présence de MCC dans les formulations peut avoir dans certains cas un effet sur les profils de dissolutions en provoquant une accélération de la dissolution à cause de son effet porogène sur les comprimés et de la compétition entre dissolution du principe actif et formation du gel. Enfin, pour les formulations les plus complexes des problèmes d'homogénéité de mélange sont apparus.

#### Références

- Christenson, G.L., L.B. Dale, Nov 1962. Sustained release tablet. US Patent 3 065 143
- Gao, P., J.W.Skoug, P.R.Nixon, T.R.Ju, N.L.Stemm, K-C.Sung, 1996. Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets . 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. Journal of Pharmaceutical Sciences 85(7), 732-739
- Levina, M., Ali R. Rajabi-Siahboomi, 2004. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. Journal of pharmaceutical sciences 93(11), 2746-2754
- Mitchell, K., J.L.Ford, D.J.Armstrong, P.N.Elliott, J.E.Hogan and C. Rostron, 1996. The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices. Int. Journal of Pharmaceutics 100, 175-179
- Ranga Rao, K.V., K.Padmalatha Devi, P.Buri, 1990. Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices. Journal of Controlled Release, 12, 133-141
- Rekhi, G.S., R.V.Nellore, A.S. Hussain, L.G.Tillman, H.J.Malinowski, L.L. Augsburger, 1999. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended release matrix tablets. Journal of Controlled Release, 59, 327-342
- Pharmacopée Européenne, 5.08 ; Chapitre 2.9.3 Essai de dissolution des formes solides
- Sai, Cheong, Wan, L., Paul Wan Sia Heng, Lee Fun Wong, 1995. Matrix swelling: a simple model describing extent of swelling HPMC matrices. Int. Journal of Pharmaceutics 116, 159-168