

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIERE : CHIMIE

MÉMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Amélioration de la solubilité et de la vitesse de dissolution du
piroxicam par la technique de dispersion solide**

Présenté par :

M^{lle} BENSAAADI Lilia

M^{lle} HADOUCHE Katia

Déposé, le 11 / 10 / 2021, devant le Jury composé de :

<i>Mr MAMOU</i>	<i>Marzouk</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENT</i>
<i>Mme BELMAHDI</i>	<i>Lila</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>Mme KHALDI</i>	<i>Nassima</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH, le tout puissant, pour la force, la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donné pour accomplir ce travail.

*Le présent mémoire qui a pour thème "Amélioration de la solubilité et de la vitesse de dissolution du piroxicam par la technique de dispersion solide " rentre dans le cadre de l'obtention du Master2 chimie pharmaceutique dont les enseignements sont dispensés par l'Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou et l'encadrement est assuré par Mme **BELMAHDI LILA**.*

La pratique s'est déroulée au laboratoire de chimie physique de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzo et au laboratoire contrôle qualité de SOMEDIAL (oued smar).

Cette expérience nous a permis d'apprendre énormément tant en terme de connaissances théoriques et pratiques que sur le plan personnel, ainsi vous trouverez dans ce mémoire, le résultat d'une pratique que nous qualifierons à la fois de formatrice et enrichissante.

Nous tenons à signifier notre reconnaissance à l'ensemble des personnes physiques ou morales qui ont contribué de près ou de loin à faciliter nos tâches dans le cadre de cette étude et nos remerciements vont particulièrement à :

A NOTRE PROMOTRICE

Madame **BELMAHDI LILA**

M.A.A UMMTO

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites et la spontanéité avec laquelle vous avez dirigé ce travail.

Vos conseils, vos orientations nous ont été précieuses, nous espérons être dignes de votre confiance. Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur **MAMOU Marzouk**

MCA UMMTO

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de ce travail, malgré vos multiples occupations.

Nous avons eu le privilège de compter parmi vos étudiants.

Nous rendons hommage à votre sérieux, votre humanisme, votre dynamisme et votre haute compétence.

Nous vous prions de bien vouloir, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance, de notre respect et de notre grande estime.

Madame KHALDI Nassima

MAA UMMTO

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en participant à notre jury de soutenance et surtout d'avoir veillé à nous assurer une formation de qualité.

Veillez trouver ici l'expression de notre considération et profond respect.

*Nos remerciements vont tout particulièrement en exprimant nos
reconnaisances pour Monsieur **TACHUEMMOUT.L.** Cadre dans le
laboratoire pharmaceutique **MERINAL***

*ainsi que Madame **MAKHLOUFI .N.** DRH de **SOMEDIAL** filiale de
SAIDAL,*

*qui nous ont donné la chance d'effectuer notre stage pratique au niveau
de **SOMEDIAL,***

Vous n'avez épargné ni temps ni effort pour

que ce travail puisse être accompli.

Veillez accepter l'expression de nos sincères gratitude

*Enfin, nous tenons à remercier Mme **BELKADI.S.** Cheffe du laboratoire
pédagogique de chimie physique (**UMMTO**), veuillez trouver nos sincères
reconnaisances pour l'aide que vous nous avez fournis.*



Je dédie ce travail...

A mes chers parents

Sans tous ce que vous m'avez donné, votre soutien moral continu et vos encouragements au cours de toutes ces années, rien n'aurait été possible. Nulle dédicace ne pourra exprimer mon affection et mon amour. Que dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

A mon frère et ma sœur

Que ce travail reflète ma profonde affection et mon attachement sincère. Je vous souhaite une vie heureuse pleine de bonheur et de réussite.

A mon oncle Karim

Merci pour tes encouragements et tes prières. Que dieu t'accorde bonheur et santé.

A la mémoire de ma grande mère paternelle

J'aurai tant aimé que tu sois à mes côtés en ce jour, tu attendais avec impatience la fin de mes études. Que ce travail soit un hommage que je rends à ta mémoire. Que dieu t'accueille dans son vaste paradis.

A ma grande mère maternelle

Merci pour ta générosité, tes encouragements et tes prières. Que dieu te donne santé et t'accorde longue vie.

A mes chères amies

En souvenir des bons moments passés ensemble et pour ceux à l'avenir.

A mon binôme

Merci pour tous les bons et les mauvais moments qu'on a partagé au cours de cette expérience



Lilia




Je dédie ce modeste travail à

À la mémoire de mon cher grand-père. Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence, toi qui as été un second père pour moi, m'a toujours encouragé et cru en moi. J'aurais tant aimé que tu sois à mes côtés en ce jour. J'espère que du monde qui est sien maintenant, tu es fière de ta petite fille. Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

À mamie, ma grand-mère qui aussi été et est ma seconde mère, m'a toujours conseillé et orienté vers le bon chemin, Ce travail est le fruit de tes efforts et ton soutien. Que Dieu te donne la santé t'accorde une longue vie et te garde pour nous.

À mes très chers parents ABEDALLAH et NADIA ; Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous que Dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants

À ma source de bonheur, mon fiancé et futur mari Mr MERDJANE Karim, tu es ma force et la lumière de mon chemin. Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi; tes sacrifices ton soutien en supportant énervement et stress sans jamais perdre ton sang-froid, ta gentillesse et ta générosité sans égale m'ont permis de réussir mes études ,tu as su irradier ces moments de ta bonne humeur et apporter tes précieux conseils. Ton soutien sans faille a été bien plus précieux que tu ne peux l'imaginer.



À mon cher frère Mahdi, ton soutien moral et matériel et ton encouragement, m'ont permis de toujours aller de l'avant. Je te souhaite une vie personnelle heureuse, et avenir professionnel fleurissant.

À chères mes sœurs, ma jumelle Massilia et ma petite sœur Khelloudja, merci pour votre soutien, votre amour dévoué, vos conseils et vos encouragements. Je vous souhaite une vie heureuse, pleine de bonheur et de réussite.

À toute ma famille, cousins et cousines, oncles et tantes. Je vous porte tous dans mon cœur.

À mes chers beaux-parents, mon beau-frère Farid, mes belles sœurs Taous et Salima, En témoignage de ma profonde affection et mon grand respect. Je dédie spécialement ce travail pour vous cher grand-père Mr MERDJANE AREZKI, vous êtes un homme en or et un exemple de bravoure et de persévérance, que dieu vous procure parfaite santé et vous garde pour nous tous.

À mes petits cousin et cousines Meriem ; Mélyna, Youssar, Aylane, Eléna, Leaticia, Adem et Alyne auxquels je souhaite un avenir radieux plein de réussite

À mon cousin HADOUCHI R, et mon amie IBRIHEN N. pour leur disponibilité. Je tiens à vous exprimer mes sincères gratitude

À mon binôme avec qui j'ai partagé cette expérience avec ses hauts et ses bas, et à qui je souhaite un avenir fleurissant plein de réussite

À tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de la loin à la réalisation de ce travail.



Katia

Sommaire

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur les dispersions solides et le piroxicam

Introduction 2

1.1. Dispersions solides..... 2

1.1.1. Définition 2

1.1.2. Classification 2

1.1.3. Avantages..... 4

1.1.4. Inconvénients..... 5

1.1.5. Préparation..... 5

1.1.6. Caractérisation..... 6

1.2. Piroxicam 8

1.2.1. Définition 8

1.2.2. Propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques 9

Conclusion..... 9

Partie expérimentale

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

2.1. Matériel 10

2.1.1. Matières premières 10

2.1.2. Réactifs..... 10

2.1.3. Verrerie 11

**2.1.4. Appareils et équipement utilisés pour la formulation des dispersions solides
..... 11**

**2.1.5. Appareils et équipement utilisés pour la caractérisation des dispersions solides
..... 11**

2.2. Méthodes 12

2.2.1. Caractérisation des amidons 12

2.2.1.1. Caractérisation chimique..... 12

2.2.1.2. Caractérisation physique 13

2.2.1.3.	Caractérisation rhéologique	13
2.2.1.4.	Caractérisation fonctionnelle.....	14
2.2.1.5.	Caractérisation micrométrique	14
2.2.2.	Etude de la solubilité à saturation du piroxicam avec les différents amidons	15
2.2.3.	Préparation des dispersions solides	16
2.2.4.	Préparation des mélanges physiques.....	16
2.2.5.	Caractérisation des dispersions solides et mélanges physiques	17
2.2.5.1.	Spectroscopie infrarouge (IR)	17
2.2.5.2.	Microscopie électronique à balayage (MEB)	17
2.2.5.3.	Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	17
2.2.5.4.	Diffraction des rayons X (DRX)	18
2.2.5.5.	Etude de la dissolution	18

Chapitre 3 : Résultats et discussion

3.1.	Caractérisation des amidons	20
3.1.1.	Caractérisation chimiques.....	20
3.1.2.	Caractérisation physique.....	22
3.1.3.	Caractérisation rhéologique.....	22
3.1.4.	Caractérisation fonctionnelle	23
3.1.5.	Caractérisation micrométrique	24
3.2.	Etude de la solubilité à saturation du piroxicam avec les différents amidons	25
3.3.	Préparation des dispersions solides	26
3.3.1.	Aspect	26
3.3.2.	Rendement	27
3.4.	Préparation des mélanges physiques	28
3.4.1.	Aspect	28
3.4.2.	Rendement	28
3.5.	Caractérisation des dispersions solides et des mélanges physique	29
3.5.1.	Spectroscopie infrarouge (IR).....	29
3.5.2.	Microscopie électronique à balayage (MEB).....	30
3.5.3.	Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	31
3.5.4.	Diffraction des rayons X(DRX)	31
3.5.5.	Etude de la dissolution.....	32
Conclusion		35
Références bibliographiques		36

Glossaire

Principe actif

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes c'est l'élément possédant des propriétés curatives et/ou préventives du médicament. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

Médicament

Le terme médicament désigne toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives pour les maladies humaines ou animales. Il peut également être défini comme étant un produit qui peut être administré à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer, corriger, ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique, immunologique, ou métabolique.

Biodisponibilité

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

Excipient

C'est tout composant autre que le(s) principe(s) actif(s) présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, sa fonction est de servir de vecteur (véhicule ou base) au (x) principe(s) actif(s).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, souvent abrégés en AINS, sont des médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation. Le terme « non stéroïdien » est utilisé pour les distinguer des glucocorticoïdes.

La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est la cause la plus fréquente des polyarthrites chroniques. C'est une maladie dégénérative inflammatoire chronique, elle est caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes.

Maltodextrine

Elle correspond à un polysaccharide issu de l'hydrolyse partielle d'un amidon (retrouvé dans les céréales) ou d'une fécule (pomme de terre). Produit à l'échelle industrielle à l'aide d'enzymes, les maltodextrines sont utilisées pour aromatiser les aliments, ou comme excipients dans les médicaments ou comme agent de charge.

Amidon

L'amidon est un sucre complexe qui sert de réserve glucidique chez les végétaux. C'est l'équivalent du glycogène chez les animaux. L'amidon est un mélange de deux polysaccharides, l'amylose et l'amylopectine, dont les proportions sont variables selon les espèces. Ils présentent une formule générale $(C_6H_{10}O_5)_n$ où n est un entier compris en moyenne entre 500 et 1000.

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AM : amidon de maïs

AMP : amidon de maïs pré-gélatinisé

APT : amidon de pomme de terre

APTS : amidon de pomme de terre soluble

AR : amidon de riz

BCS : système de Classification Biopharmaceutique (Biopharmaceutical Classification System)

D_B : densité apparente (bulk density)

DRX : diffraction des rayons X

DS : dispersion solide

DSC : differential scanning calorimetry

D_T : densité tassée (tapped density)

DXT : maltodextrines

IAE : indice d'absorption d'eau

IAH : indice d'absorption d'huile

IR : infrarouge

MP : mélange physique

PA : principe actif

PRX : piroxicam

pH : potentiel d'Hydrogène

R_{eff,p} : rayon réel des pores (effective pore radius)

trs/min : tours/min (vitesse de rotation)

UV-Vis : ultraviolet-visible

WSI : indice de solubilité dans l'eau

Liste des figures

Figure 1. Schéma illustrant les trois modes d'incorporation du PA dans une dispersion solide	2
Figure 2. Diagramme de phase d'un mélange eutectique simple	3
Figure 3. Structure du piroxicam	9
Figure 4 . Rhéomètre VT 550	13
Figure 5. Essai de solubilité à saturation du PRX avec les différents amidons	16
Figure 6. Spectrophotomètre infrarouge Perkin Elmer Spectrum Two.	17
Figure 7. Dissolutest SOTAX.	19
Figure 8. Solutions du test du degré d'amylose obtenues après 20 min	21
Figure 9. Images MEB de AM, AR et APT	22
Figure 10. Comportement rhéologique de l'APT	23
Figure 11. Courbe d'étalonnage du PRX	25
Figure 12. Aspect des DSs	26
Figure 13. Aspect des MPs	28
Figure 14. Spectres IR des DSs, MPs, PRX, DXT et amidons	29
Figure 15. Images MEB du PRX pur et de la DS APT 1 :1.....	30
Figure 16. Courbes DSC de la DS AR 1 :1 et DS APT 1 :1	31
Figure 17. Spectres DRX des différents échantillons (AR, AM, DS AM 1 :1, MP AR 1 :1 et MP AR 1 :5).....	32
Figure 18. Profils de dissolution des MPs.....	33
Figure 19. Profils de dissolution des DSs	34

Liste des tableaux

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du PRX	9
Tableau 2. Matières premières utilisées dans la préparation des DSs	10
Tableau 3. pH des différents amidons	20
Tableau 4. Taux d'humidité des différents amidons.....	20
Tableau 5. Taux d'amylose des différents amidons	21
Tableau 6. WSI et pouvoir de gonflement des amidons	23
Tableau 7. IAE et IAH des amidons	24
Tableau 8. D_B et D_T des amidons	24
Tableau 9. R eff.p des différents amidons	25
Tableau 10. Résultats de l'études de Solubilité du PRX avec les différents amidons.....	26
Tableau 11. Rendements des DSs.....	27
Tableau 12. Rendements des MPs	28

A decorative graphic on a white background. It features three green circles of varying sizes, each composed of multiple overlapping, semi-transparent layers. The circles are arranged in a vertical line, with the largest at the top, a medium one in the middle, and the largest at the bottom. Two thin green lines originate from the top left and extend towards the middle circle, while another thin green line extends from the top right towards the bottom circle. The word "Introduction" is centered in a black, serif font with a subtle drop shadow.

Introduction

Le piroxicam (PRX) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) couramment prescrit dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Son efficacité, cependant, est partiellement limitée par sa faible solubilité ce qui ralentit sa diffusion à travers la membrane intestinale et diminue son absorption.

Diverses approches ont été adoptées pour relever le défi d'insolubilité du PRX, parmi lesquelles : la formation de sels, les complexes d'inclusion, les nanoparticules, les co-cristaux, les co-amorphes, les dispersions solides et les microcristaux. Parmi ces approches, les dispersions solides (DSs) ont démontré un potentiel prometteur pour améliorer la vitesse de dissolution du piroxicam.

Une DS est constituée, en général d'une matrice hydrophile et d'un principe actif hydrophobe. La première DS a été développée en 1961 par Sekiguchi et Obi, comme une méthode pratique pour réduire la taille des particules dans le but d'améliorer la dissolution et l'absorption des principes actifs (PAs) et depuis, cette technologie est devenue l'une des techniques bien établies pour la solubilisation des PAs peu solubles. Elle a été largement utilisée dans la littérature pharmaceutique pour la solubilisation d'un grand nombre de médicaments hydrophobes.

Dans ce contexte, l'objectif du présent travail est de traiter le problème d'insolubilité du PRX par la technique de DS, en utilisant différents types d'amidons comme véhicule à savoir : l'amidon de maïs (AM), l'amidon de maïs pré-gélatinisé (AMP), l'amidon de pomme de terre (APT), l'amidon de pomme de terre soluble (APTS) et l'amidon de riz (AR). Ces derniers sont des polysaccharides sous forme de poudre blanche très fine, très utilisés comme diluants, lubrifiant et délitant dans la formulation de différentes formes galéniques.

Les DSs ont été préparées par la méthode d'évaporation du solvant et caractérisées par différentes techniques à savoir : la spectroscopie infrarouge (IR), la diffraction des rayons X (DRX), la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la microscopie électronique à balayage (MEB) et enfin le test dissolution.

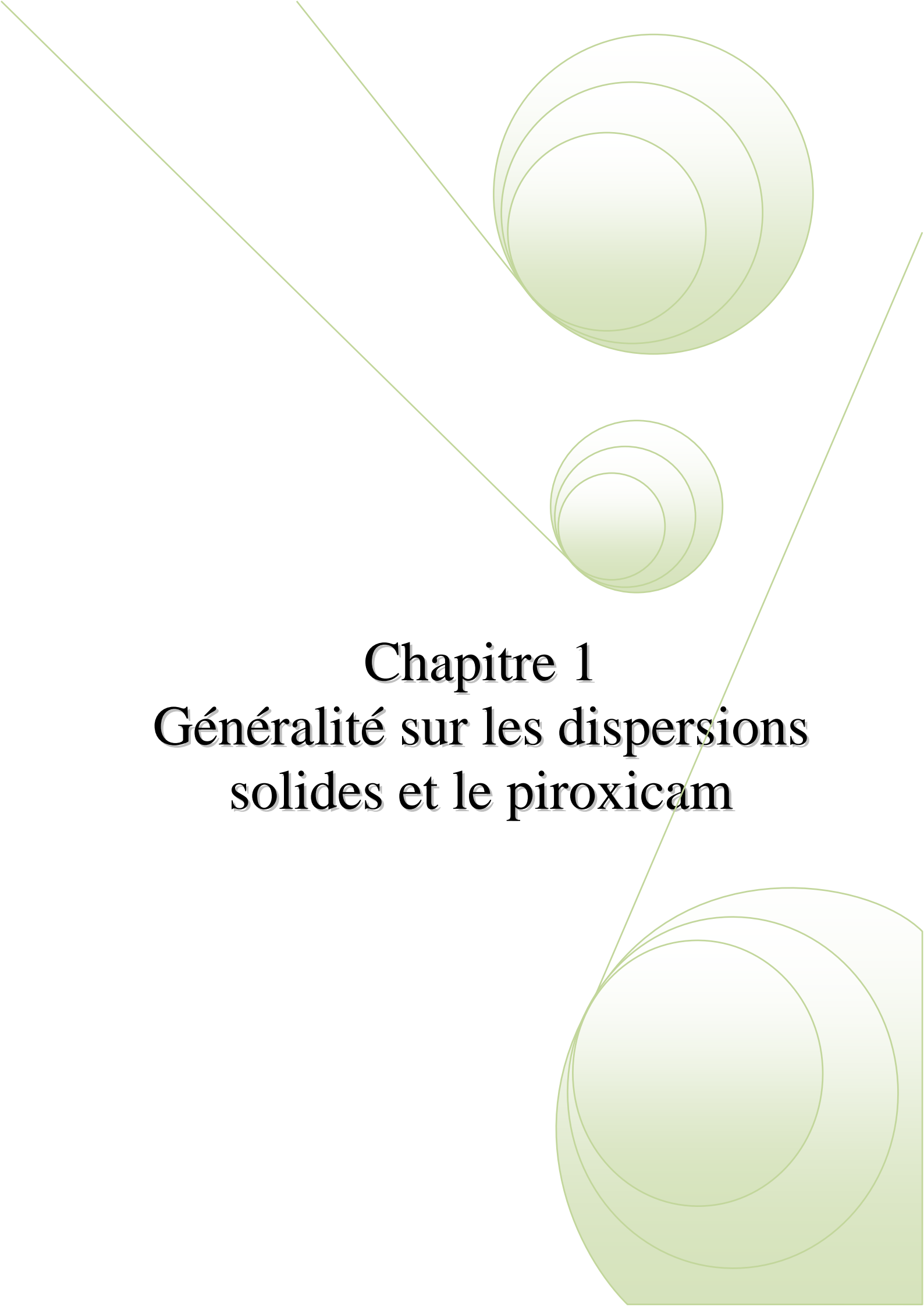
Le présent manuscrit est composé de deux parties. La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique comportant un chapitre portant sur des généralités sur les DSs et le PRX. La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale qui est présentée en deux chapitres portant sur :

- Le matériel et les méthodes utilisés dans l'étude.
- L'ensemble des résultats obtenus et leur interprétation.

Enfin, une conclusion vient récapituler l'ensemble des résultats obtenus.



Partie bibliographique

The background features a decorative graphic consisting of three green circles of varying sizes, each with a gradient from light to dark green. These circles are arranged vertically, with the largest at the top, a medium one in the middle, and the largest at the bottom. Two thin green lines intersect at the top left, forming a V-shape that frames the circles. The text is centered in the middle of the page.

Chapitre 1

Généralité sur les dispersions solides et le piroxicam

Introduction

Plus d'un tiers des médicaments énumérés dans la pharmacopée américaine tombe dans la catégorie insoluble dans l'eau. Afin de remédier à ce problème de solubilité, plusieurs approches ont été développées, notamment la formulation de dispersions solides. La technique des dispersions solides est l'une des stratégies les plus prometteuses pour améliorer la solubilité des principes actifs peu soluble dans l'eau et parmi eux le piroxicam, un AINS appartenant à la classe biopharmaceutique II.

1.1. Dispersions solides

1.1.1. Définition

Le terme « dispersion solide » se réfère à un groupe de produits solides constitués d'au moins de deux composants différents, en général une matrice hydrophile et un médicament hydrophobe. La matrice peut être soit cristalline ou amorphe. Le PA peut être dispersé à l'échelle moléculaire, sous forme de particules amorphes ou de particules cristallines [1]. La figure 1 schématise les trois (03) modes d'incorporation du PA dans une DS [2].

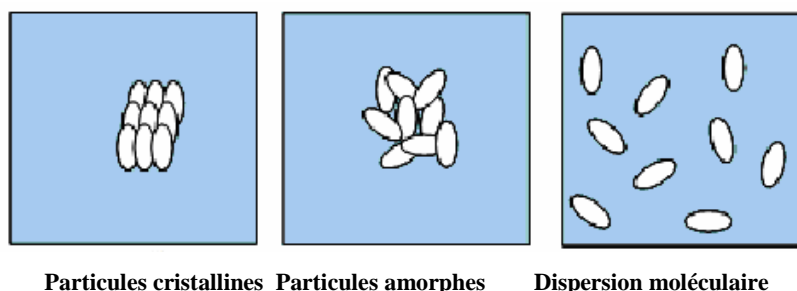


Figure 1. Schéma illustrant les trois modes d'incorporation du PA dans une DS [2].

1.1.2. Classification

Selon leurs caractéristiques physicochimiques, trois (03) classes principales de DSs peuvent être distinguées : les mélanges eutectiques simples, les solutions solides et les solutions vitreuses.

- ***Mélanges eutectiques simples***

Un mélange eutectique simple peut être décrit comme un mélange physique (MP) intime de deux composants cristallins, qui sont totalement miscibles à l'état liquide, mais pas à l'état solide. Sur la figure 2, les températures de fusion des deux matières (A et B) sont tracées en fonction de la composition du mélange. Seulement A pur, B pur et la composition eutectique

se caractérisent par une seule fusion endothermique dans une analyse de DSC. A et B ont leurs propres points de fusion. Lors de l'addition de B à A, ou de A à B, les points de fusion sont réduits [3].

A une composition particulière (la composition du mélange eutectique), le point eutectique est atteint, représentant le point de fusion le plus bas de tout mélange de A et de B. Le point E, appelé point eutectique est un mélange de deux composés qui cristallise sous forme de très fines particules ayant le point de fusion le plus bas des deux composés. En dessous de la température eutectique, aucune phase liquide n'existe [3].

Dans les systèmes binaires avec d'autres compositions que la composition eutectique, un des composants commence à cristalliser avant l'autre. Quand un mélange eutectique, composé d'un PA faiblement soluble et d'un véhicule très soluble, est exposé à l'eau ou aux fluides gastro-intestinaux, le véhicule soluble se dissout en laissant le PA dans un état cristallin très fin qui ira rapidement en solution. En raison de l'augmentation de la surface d'échange du composé insoluble, une vitesse de dissolution améliorée et par conséquent une absorption orale accrue est obtenue [3].

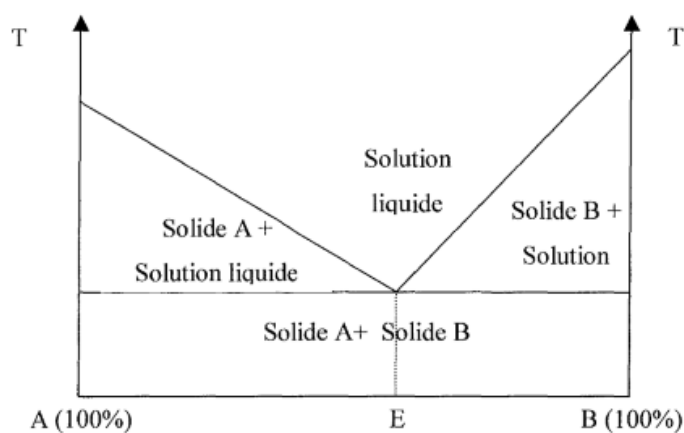


Figure 2. Diagramme de phase d'un mélange eutectique simple [4].

- **Solutions solides**

Une solution solide peut être décrite comme une solution à l'état solide, qui se compose d'une seule phase avec plusieurs composés présents dans le mélange. Elle peut être considérée comme un soluté solide dissout dans un solvant solide. Il a été rapporté qu'une solution solide d'un PA hydrophobe dans un véhicule hydrophile permet d'obtenir une vitesse de dissolution plus rapide que celle d'un mélange eutectique, car dans une solution solide, la

taille des particules du PA est réduite à son strict minimum puisqu'il est dispersé à l'échelle moléculaire dans le véhicule [5-7].

Le composé peu soluble est totalement dissous dans un véhicule solide très soluble dans l'eau et par conséquent la taille des particules du PA est réduite. De cette façon le véhicule détermine la vitesse de dissolution du PA sachant que ce dernier est déjà dissous à l'état solide, avant même qu'il soit en contact avec le milieu de dissolution. Les solutions solides sont souvent classées selon deux aspects :

- Selon leur miscibilité, nous distinguons les solutions solides continues et les Solutions solides discontinues.
- Suivant la distribution des molécules dans le véhicule, les solutions solides peuvent être classées en solutions solides de substitution et solutions solides interstitielles.

- ***Solutions vitreuses***

Une solution vitreuse, également connue en tant que solution amorphe, est un système homogène vitreux dans lequel un soluté est dissous dans un solvant vitreux solide. L'état vitreux est caractérisé par la transparence et la fragilité à une température inférieure à la température de transition vitreuse (T_g). Chiou et Riegelman (1969) [8] ont été les premiers à introduire le concept de formation d'une solution vitreuse comme une méthode pour améliorer la dissolution et l'absorption orale.

Le principal avantage des solutions vitreuses par rapport aux solutions solides, est qu'elles ne possèdent pas un fort réseau comme les véritables solutions solides. Un inconvénient important des solutions vitreuses est que l'état vitreux est métastable par rapport à l'état cristallin, et en fonction de ses propriétés physico-chimiques et les conditions de stockage, une solution vitreuse peut se transformer en un solide cristallin.

1.1.3. Avantages

Parmi les propriétés avantageuses des DSs dans l'industrie pharmaceutique, nous pouvons mentionner :

- ***Granulométrie réduite des particules***

Les dispersions moléculaires, comme les DSs, correspondent à la plus faible réduction de la taille des particules. Après dissolution du véhicule, le PA est dispersé à l'échelle moléculaire dans le milieu de dissolution. La grande surface d'échange formée conduit à un taux de dissolution accru et, par conséquent, à l'amélioration de la biodisponibilité [9].

- ***Meilleure mouillabilité des particules***

Une forte contribution à l'augmentation de la solubilité du médicament est liée à l'amélioration de sa mouillabilité vérifiée dans les DSs. L'introduction des tensioactifs dans la troisième génération des DSs a renforcé l'importance de cette propriété [9].

- ***Porosité élevée des particules***

Les particules des DSs ont un degré de porosité élevé. L'augmentation de la porosité dépend aussi des propriétés du véhicule, par exemple, les DSs contenant des polymères linéaires produisent des particules plus grosses et plus poreuses que celles contenant des polymères réticulés et, par conséquent, entraînent une augmentation du taux de dissolution. La porosité accrue des particules des DSs accélère également le profil de libération du médicament [9].

- ***Etat amorphe du principe actif***

A l'état amorphe, les PAs cristallins peu solubles dans l'eau, ont tendance à avoir une plus grande solubilité. Généralement, l'amélioration de la libération d'un PA peut être obtenue en l'utilisant dans son état amorphe, car aucune énergie n'est nécessaire pour briser le réseau cristallin pendant le processus de dissolution [9].

1.1.4. Inconvénients

L'inconvénient majeur des DSs avec constituants amorphes est la stabilité physique. Un système comme les DSs est caractérisé d'un point de vue thermodynamique par des fonctions d'état qui rendent compte de son équilibre. Des variations d'énergie peuvent provoquer des changements d'état ou accroître la réactivité chimique du système [10]. La température et l'humidité ont un effet plus détériorant sur les DSs que sur les MPs [10]. De plus, une grande quantité de vecteur est nécessaire pour formuler le dosage correct de PA. Cette quantité peut être tellement importante que l'administration orale peut être impossible [11].

1.1.5. Préparation

Pour la préparation des DSs différentes méthodes ont été rapportées dans la littérature. Parmi celles-ci, la fusion et l'évaporation représentent les deux principales méthodes de préparation des DSs.

- **Méthode de fusion**

Dans cette méthode, un MP composé d'un PA et d'un véhicule est chauffé jusqu'à ce qu'il soit fondu. La masse fondue est ensuite refroidie, et la DS résultante est pulvérisée et tamisée [12]. Pour refroidir et solidifier le mélange fondu, plusieurs procédés sont utilisés tels que le bain de glace sous agitation, l'épandage sur couche mince en acier inoxydable suivi par un courant d'air froid, la solidification dans des boîtes de pétri à température ambiante dans un dessiccateur et l'immersion dans l'azote liquide.

Cependant, l'utilisation des températures élevées dans ce procédé peut provoquer la dégradation de certains PAs. Ce qui constitue une limitation pour cette méthode. Aussi, en raison de la viscosité élevée de la matrice polymère à l'état fondu, une miscibilité incomplète entre le PA et le véhicule peut avoir lieu. Pour y remédier aux limites de cette méthode, plusieurs modifications ont été introduites à la méthode « fusion » d'origine, comme *l'extrusion à chaud*, *le Meltrex™* ou *l'agglomération à l'état fondu* [9].

- **Méthode d'évaporation**

La méthode d'évaporation consiste en la solubilisation du PA et du véhicule dans un solvant volatil qui est ensuite évaporé. Dans cette méthode, la décomposition thermique des médicaments ou des véhicules peut être évitée, étant donné que l'évaporation du solvant organique se produit à basse température. Un procédé classique de préparation de ces DSs consiste à dissoudre le PA et le véhicule polymère dans un solvant commun, tel que l'éthanol, le chloroforme, ou un mélange d'éthanol et de dichlorométhane. Les films obtenus sont pulvérisés et broyés. Les différences dans les procédés d'évaporation de solvant sont liées à la procédure d'évaporation du solvant, qui comprend généralement le séchage sous vide, le chauffage du mélange sur une plaque chaude, l'évaporation lente du solvant à basse température, l'utilisation d'un évaporateur rotatif, un courant d'azote, le séchage par pulvérisation, la lyophilisation et l'utilisation des fluides supercritiques (SCF) [9].

1.1.6. Caractérisation

Pour la caractérisation des DSs, différentes méthodes d'analyse physicochimique telles que la DSC, DRX et la spectroscopie IR, ainsi que l'étude biopharmaceutique basée essentiellement sur le test de dissolution peuvent être utilisées.

a) Caractérisation physicochimique

Les méthodes thermiques et spectrales (DSC, DRX et IR) sont d'un intérêt particulier. L'objectif principal de l'utilisation de ces méthodes est de faire la différence entre la structure cristalline et non cristalline des DSs.

- ***Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)***

Lorsqu'un matériau est chauffé ou refroidi, il se produit une modification dans sa structure (par exemple, la fusion ou la cristallisation), ou dans sa composition (par exemple l'oxydation). Ces modifications sont liées à l'échange de la chaleur. Certains de ces changements sont endothermiques (c'est-à-dire processus de consommation de la chaleur telle que la fusion), et d'autres sont exothermiques (c.-à-d. processus de production de la chaleur tels que la cristallisation) [12].

Pour la DS, la DSC est un outil puissant pour évaluer les interactions PA-véhicule, déterminer la solubilité d'un PA dans un véhicule polymère, détecter les modifications polymorphes et contrôler les changements induits par l'âge [12].

- ***Diffraction des rayons X (DRX)***

La DRX est la technique de base pour obtenir des informations sur la structure atomique des solides cristallins. Le phénomène de diffraction des rayons X par les cristaux résulte d'un processus de diffusion dans lequel les rayons X sont dispersés par les électrons des atomes sans changement de longueur d'onde [12]. La cristallinité dans un échantillon se traduit par une zone d'empreinte caractéristique dans le diagramme de diffraction.

Dans une DS, la cristallinité dans le PA peut être identifiée séparément de la cristallinité dans le véhicule à l'aide de la DRX. Par conséquent, il est possible de différencier les DSs, dans lesquelles le PA est dispersé au niveau moléculaire, et les DSs dans lesquelles le PA est présent sous forme cristalline. Toutefois, les cristallinités en dessous de 5 à 10% ne peuvent pas en général être détectées par la DRX [12].

- ***Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)***

La spectroscopie IR à transformée de Fourier est largement utilisée en raison de fourniture rapide de spectres à haute résolution avec des échantillons dans la gamme du nanogramme [13]. Les changements structuraux et l'absence de structure cristalline peuvent conduire à des changements dans la liaison entre les groupes fonctionnels qui peuvent être détectés par la spectroscopie IR. Etant donné que les pics dans le spectre IR ne sont pas tous sensibles à des modifications cristallines, il est possible de faire la différence entre ceux qui sont sensibles à l'évolution de la cristallinité et ceux qui ne le sont pas [12].

L'étude IR est également utilisée pour étudier l'interaction entre le PA et le véhicule en comparant ou en faisant correspondre les pics de spectres. S'il n'y a pas de changement significatif de pic dans le spectre du PA et du véhicule, c'est qu'il y'a absence d'interaction.

b) Etude biopharmaceutique

L'essai de dissolution *in vitro* est important pour contrôler une formulation pharmaceutique et expliquer son comportement biopharmaceutique [13]. L'étude des cinétiques de dissolution des DSs permet de mettre en évidence l'évolution de la solubilité et de la vitesse de passage en solution des PAs. L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les PAs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du PA dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

Le test se fait avec des appareils à palettes ou à panier tournants et la pharmacopée décrit quatre types d'appareils pour réaliser ce test. Les appareils utilisés sont tous thermostatés aux environs de 37°C. Quant au milieu de dissolution utilisé, ils sont soit de l'eau pure si la solubilité du PA varie peu en fonction du pH. En revanche, si ce n'est pas le cas, il faut prendre un milieu gastrique artificiel (tampon pH1, 2) ou utiliser un milieu intestinal artificiel (tampon pH6, 8).

A chaque essai de dissolution, les conditions opératoires doivent être précisées, telles que la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition) et le mode de prélèvement. L'essai est réalisé avec une seule unité de prise et doit être répété [14].

La nature du PA et des excipients intervient dans le choix de la méthode d'analyse, elle peut se faire par HPLC ou par spectroscopie UV-Visible.

1.2. Piroxicam

1.2.1. Définition

Le PRX est un AINS du groupe des oxicams. Il possède des propriétés antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires, et une activité d'inhibition des fonctions plaquettaires [15]. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante [16].

1.2.2. Propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques

Le PRX est une poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol.

Le PRX présente le phénomène de polymorphisme [17].

Sa structure chimique est représentée dans la figure ci-dessous :

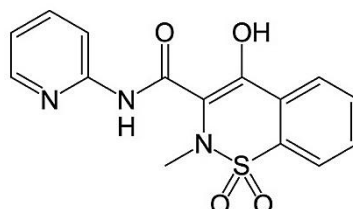


Figure 3. Structure : du piroxicam

Le tableau suivant résume l'ensemble des propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du PRX.

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques et pharmacodynamiques du PRX [18]

Propriétés physico-chimiques	Formule brute	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S
	Masse molaire	331.348 g.mol ⁻¹
	pKa	6,3
	Point de fusion	198-220°C
Propriétés pharmacodynamiques	Temps de demi-vie d'élimination	30 à 86h
	Métabolisme	4 à 10 % renal
	Posologie	Dose journalière max recommandée est 20 mg

Conclusion

La technologie des DSs est devenue un aspect très intéressant dans l'industrie pharmaceutique en vue d'améliorer la solubilité des médicaments peu solubles. Différent vecteurs peuvent être utilisés pour la formulation des DSs, c'est pourquoi leur choix ainsi que la méthode de préparation des DSs sont des facteurs primordiaux qui permettent de rendre ces dernières une solution prometteuse pour l'amélioration de la solubilité et dissolution des médicaments peu solubles.



Partie expérimentale

The page features a decorative design with three green circles of varying sizes, each composed of multiple overlapping layers. These circles are positioned in the upper right, middle right, and lower right areas. Thin green lines extend from the top left and bottom right corners towards the circles, creating a sense of movement or connection.

Chapitre 2

Matériel & méthodes

L'objectif principale de notre travail est d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du PRX, en préparant des DSs à base de différents types d'amidons : AM, AMP, APT, APTS, AR et de maltodextrines (DXT) qui sont des excipients très utilisés comme véhicule dans la fabrication de divers médicaments notamment ceux à base du PRX. Ces DSs ont été préparées à différents ratios en procédant par la technique d'évaporation de solvant et ont également été caractérisées par différentes méthodes à savoir : DRX, DSC, IR et test de dissolution.

2.1. Matériel

2.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées dans la préparation des DSs sont représentées dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2. Matières premières utilisées dans la préparation des DSs

Matière première	Rôle	Provenance
Piroxicam	Principe actif	SAIDAL Dar El Beida
Amidon de maïs	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Amidon de maïsprégélatinisé	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Amidon de pomme de terre	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Amidon de pomme de terre soluble	Excipient de formulation	MERCK Germany
Amidon de riz	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Maltodextrines	Excipient de formulation	MERCK Germany

2.1.2. Réactifs

Les réactifs utilisés dans la formulation et la caractérisation des DSs sont de provenance de la faculté des sciences UMMTO.

Les réactifs utilisés dans la caractérisation des amidons sont :

- Eau distillée
- Huile de soja
- Hexane
- Ethanol (95%)
- La soude (NaOH 1N)
- Acide acétique
- Solution d'iode

Les réactifs utilisés dans la préparation et la caractérisation des DSs sont :

- Dichlorométhane (DCM)
- Acétonitrile
- Méthanol
- Ethanol
- Eau distillée
- La soude (NaOH)
- Chlorure de sodium (NaCl)
- Acide chlorhydrique (HCl)
- Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)

2.1.3. Verrerie

La verrerie a été soigneusement nettoyée et séchée avant chaque manipulation.

- Becher
- Pipette et pro pipette
- Spatules
- Fioles
- Tubes à centrifugeuse
- Tubes hermétiquement fermés
- Mortier
- Verre de montre

2.1.4. Appareils et équipements utilisés pour la formulation des dispersions solides

- Balance analytique
- Agitateur magnétique
- Hotte
- Plaque chauffante
- Etuve
- Dessiccateur

2.1.5. Appareils et équipements utilisés pour la caractérisation des dispersions solides

- Spectrophotomètre UV-visible
- Spectrophotomètre IR
- Dissolutest
- Diffractomètre des rayons X
- Calorimètre différentiel à balayage
- Microscope électronique à balayage

2.2. Méthodes

2.2.1. Caractérisation des amidons

2.2.1.1. Caractérisation chimique

- ***Potentiel d'Hydrogène (pH)***

Cent milligrammes (100 mg) d'amidon ont été introduits dans un bécher contenant 10 mL d'eau distillée puis chauffés au micro-onde pendant 1 à 2 minutes.

Le pH a été mesuré après refroidissement.

- ***Taux d'humidité***

Une quantité de 100 mg d'amidon a été mise dans une boîte de pétri et laissée 3h dans l'étuve à 105°C puis a été pesée. Le taux d'humidité a été déterminé en utilisant la formule suivante :

$$MC = [W_1 - W_2 / W_1] \times 100$$

MC : Taux d'humidité

W₁ : Poids de l'amidon avant séchage

W₂ : Poids de l'amidon après séchage

- ***Degré d'amylose***

L'amylose des amidons a été dosé selon la méthode décrite par Juliano et al. 1971.

La détermination de la teneur en amylose des amidons passe par trois étapes à savoir l'extraction des lipides des amidons, la solubilisation des amidons délipidés et le dosage de l'amylose.

Cent milligrammes (100 mg) d'amidon + 1 mL d'éthanol (95%) + 9 mL de NaOH (1N) ont été mélangés puis chauffés au bain marie pendant 10 min. Le mélange a été transféré dans une fiole de 100 mL qui a été complétée avec l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

Cinq millilitres (5 mL) de la solution préparée a été introduite dans une fiole de 100 mL à l'aide d'une pipette, puis 1 mL d'acide acétique 1N et 2 mL de solution d'iode ont été ajoutés, la fiole a été complétée jusqu'au trait de jauge.

Une lecture UV a été faite après 20 min à 620 nm. La quantité d'amylose dans chaque essai est déterminée en se référant à une courbe d'étalonnage réalisée à base d'amylose pur.

2.2.1.2. Caractérisation physique

- *Microscopie électronique à balayage (MEB)*

L'observation des échantillons en utilisant le MEB a été réalisée au laboratoire de physique et chimie de matériaux (LPCM) afin d'examiner la taille et les caractéristiques morphologiques des grains des différents amidons.

2.2.1.3. Caractérisation rhéologique

- *Comportement rhéologique*

Un gel à 10% a été préparé : 1 g d'amidon a été introduit dans un bécher contenant 10 mL d'eau distillée, ce dernier a été mis sous agitation dans un bain marie bouillant pendant 15 min. A la fin de l'agitation, le bécher a été maintenu dans le bain marie pour 15 min supplémentaires. Le gel formé a été refroidi à l'eau courante.

Le comportement rhéologique a été étudié en utilisant l'appareil **VT 550**. Les conditions opératoires sont décrites comme suit :

Volume : 0,2 mL

Temps : 300 secondes

Température : 50 °C

Le test a été réalisé au laboratoire revêtement ,matériaux et environnement du CRD-Boumerdes à l'aide de l'appareil représenté sur la figure 4 :

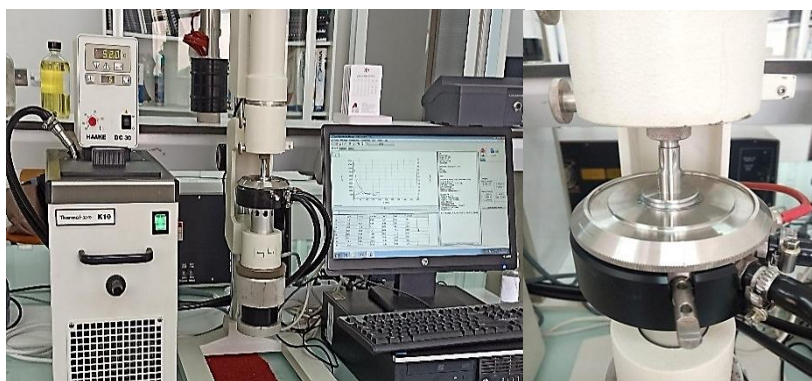


Figure 4. Rhéomètre VT 550

2.2.1.4. Caractérisation fonctionnelle

- **Indice de solubilité dans l'eau (WSI) et pouvoir de gonflement**

Des dispersions d'amidon (100mg) dans 10mL d'eau distillée ont été préparées, agitées pendant 30 min et transférées dans des tubes à centrifuger pré-pesés. Elles ont ensuite été immergées dans un bain marie pendant 30 min maintenu à des températures allant de 50°C à 90°C par incrément de 10°C, suivie d'une centrifugation à 2000tr/min pendant 15min. Les surnageants ont été transférés dans des coupelles en porcelaine pré-pesées et soumis à un séchage à 105°C. Le WSI et le pouvoir de gonflement ont été calculés comme suit :

$$\text{WSI} = (\text{Poids du surnageant après séchage} / \text{Poids de l'amidon}) \times 100$$
$$\text{Pouvoir de gonflement} = (\text{Poids du sédiment avant séchage} / \text{Poids de l'amidon})$$

- **Absorption d'eau et d'huile**

Des grains d'amidon pesés (1g) ont été dispersés dans 10mL d'eau distillée et d'huile de soja séparément et agités pendant 30 min à température ambiante. Les échantillons ont ensuite été centrifugés à 3000 tr/min pendant 30 min. les surnageants ont été jetés.

L'indice d'absorption a été calculé comme suit :

$$\text{AI} = (\text{Poids de sédiment avant séchage} / \text{Poids de l'amidon})$$

2.2.1.5. Caractérisation micrométrique

- **Test de densité**

Une quantité de 300 mg d'amidon a été mise dans une éprouvette de 5 mL, le volume a été lu puis la densité apparente (bulk density) a été calculée comme suit :

$$D_B = M / V_B$$

Où :

D_B : Densité apparente (bulk density).

M : masse de l'amidon.

V_B : Volume de l'amidon.

L'éprouvette a été tapotée au maximum pour faire descendre l'amidon puis le volume a été lu et la densité tassée (tapped density) a été calculée comme suit :

$$D_T = M / V_T$$

Où :

D_T : densité tassée (tapped density) (mg/mL)

M : masse de l'amidon (mg)

V_T : volume de l'amidon (mL)

Les densités ont été calculées en (mg/mL).

- **Test de porosité**

Initialement, le poids d'une micropipette transparente remplie de grains d'amidon a été déterminé. Ensuite, un solvant (hexane) de tension superficielle connue ($\gamma = 18.4 \text{ m N/M}$) a été progressivement versé sur le lit de granulés jusqu'à ce que l'hexane soit élue du fond de la pointe et le poids final a été déterminé. Le rayon réel des pores a été calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$R_{\text{eff.p}} = \frac{W_f - W_i}{2 \pi \gamma}$$

Avec :

R_{eff.p} : rayon réel des pores (effective pore radius)

w_i : poids de la micropipette transparente remplie de grains d'amidon

w_f : poids final de l'échantillon

γ : tension superficielle

2.2.2. Etude de la solubilité à saturation du piroxicam avec les différents amidons

L'étude de solubilité à saturation du PRX a été effectuée dans l'eau distillée comme suit :

Un excès de PRX a été mis dans un bécher contenant différentes concentrations du véhicule : 1%, 5% et 10%. Le mélange a été soumis à une agitation magnétique pendant 24h à 300 tr/min. Les dispersions ont été centrifugées à 4000 tours/minute (trs/min). Les précipités ont été jetés et les surnageants ont été récupérés et correctement dilués pour être dosés par spectroscopie UV-visible.

Les différentes étapes sont représentées sur la figure 5 (a, b et c) :

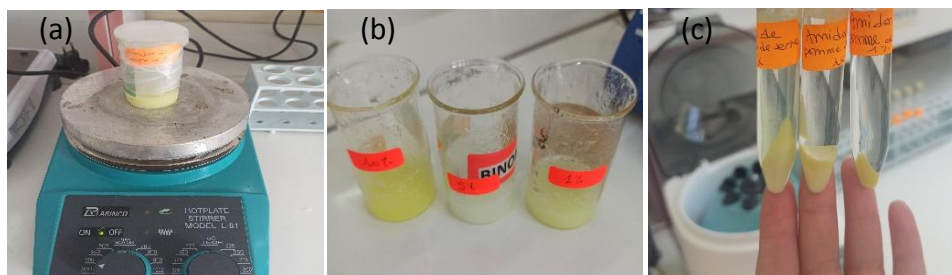


Figure 5. Essai de solubilité à saturation du PRX avec les différents amidons

Réalisation d'une courbe d'étalonnage

La réalisation d'une courbe d'étalonnage a été nécessaire afin de retrouver les différentes concentrations du PRX lors des études de solubilité.

Une gamme d'étalonnage a été réalisée à partir de dilutions d'une solution mère dosée à 100µg/mL dans l'eau distillée. L'absorbance des 6 solutions filles (2, 4, 6, 8, 10 et 20 µg/mL) a été mesurée contre un blanc constitué d'eau distillée à 357nm.

2.2.3. Préparation des dispersions solides

Les DSs ont été préparées par la méthode d'évaporation du solvant dans deux différents ratio (masse/masse) 1 : 1 et 1 : 5 ; en utilisant comme véhicule les DXT et différents types amidons, à savoir : AM, AMP, APT, APTS et AR.

Le PRX a été solubilisé dans un mélange de dichlorométhane et d'acétonitrile (60/40) à une concentration de 25mg/mL ensuite le véhicule a été ajouté. Le mélange a été mis sous agitation à 500 trs/min sous la hotte dans le but d'évaporer les solvants.

Les DSs formées ont été placées dans l'étuve à 40°C afin d'éliminer toute trace de solvants restante. Les DSs ont été récupérées, broyées et conservées dans des tubes Eppendorf mis dans un dessiccateur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

2.2.4. Préparation des mélanges physiques

Afin de comparer les caractéristiques des DSs, des MPs ont été préparés en gardant les mêmes ratios par simple broyage du PRX et des amidons / DXT dans un mortier pendant 5 min.

2.2.5. Caractérisation des dispersions solides et des mélanges physiques

2.2.5.1. Spectroscopie infrarouge (IR)

Les échantillons ont été analysés par cette technique afin de détecter la présence d'éventuelles interactions entre le PA et le véhicule dans les DSs. L'apparition ou la disparition des pics et/ou le changement de leurs positions est souvent une indication sur les interactions intermoléculaires telles qu'une liaison hydrogène.

Nos échantillons ont été analysés au laboratoire de contrôle qualité de SOMEDIAL filiale de SAIDAL (Oued Smar), en se servant d'un appareil infrarouge de la marque **Perkin Elmer Spectrum two** qui est représenté sur la figure 6 :

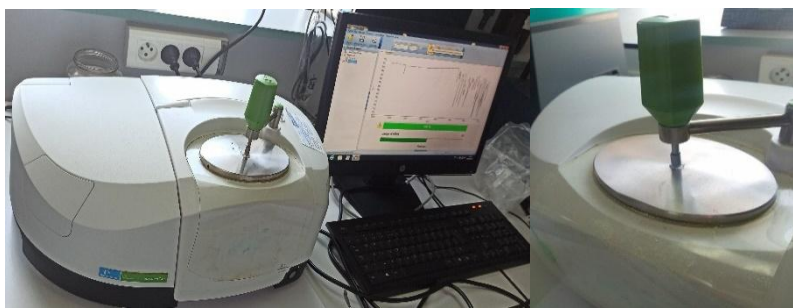


Figure 6. Spectrophotomètre infrarouge Perkin Elmer Spectrum two

2.2.5.2. Microscopie électronique à balayage (MEB)

L'observation des échantillons en utilisant le MEB a été réalisée au LPCM afin d'examiner la taille des particules et les caractéristiques morphologiques des différents DSs et MPs.

2.2.5.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La DSC a été conduite dans le but de détecter l'état physique des échantillons et donc la cristallinité des substances en question.

La DSC a été réalisée au laboratoire revêtement, matériaux et environnement du CRD – Boumerdes et le nombre d'échantillons nous a été limité à deux qui sont les suivants :

- DS APT 1 :1 ;
- DS AR 1 :1.

5 à 8 mg ont été pesés et chauffés à une vitesse de 10°C/min entre 20°C et 300°C. Les températures de fusion T_f et de transition vitreuse T_g ont été enregistrées.

2.2.5.4. Diffraction des rayons X (DRX)

Le test a été effectué au niveau du centre de recherche et de développement de SONATRACH Boumerdes (CRD/SONATRACH-Boumerdes) et ce sur quelques échantillons (matières premières, MPs, DSs aux différents ratios) pour pouvoir faire une étude comparative de leur état physique.

Ces derniers sont irradiés par des faisceaux lumineux monochromatique Cu K α (0,010 Å) et analysés entre 4° à 50° (2 θ), à un voltage de 20 kV et à un courant de 20 mA.

2.2.5.5. Etude de la dissolution

La dissolution des gélules contenant les DSs et les MPs a été effectuée au niveau du laboratoire contrôle qualité de **SOMEDIAL-SAIDAL**, en se servant de l'appareil **SOTAX – AT 7 Smart**.

Les conditions opératoires sont décrites comme suit :

- Le type d'appareil : dissolu test à panier
- Volume par bol : 900 mL.
- Milieu de dissolution : Tampon pH 1,2, Tampon pH 6,8.
- Température du bol : 37°C \pm 0,5°C.
- Temps total de dissolution : 120 min.
- Intervalles des prélèvements : 5,15, 30, 45, 60, 90 et 120 min.
- Vitesse de rotation des pales : 100 trs/ min.
- Longueur d'onde : 334 nm pour le milieu tampon pH 1,2 et 354 nm pour le milieu pH 6,8.

Afin de pouvoir calculer le pourcentage de dissolution on a préparé deux échantillons standard par dissolution de 20 mg de piroxicam dans 10 mL de méthanol ensuite dilué dans 1000mL du milieu de dissolution.

La figure 7 représente le dissolutest sur lequel la dissolution a été effectuée.



Figure 7. Dissolutest SOTAX.

The page features a decorative design with three green circles of varying sizes, each composed of multiple overlapping layers. These circles are positioned in the upper right, middle right, and lower right areas. Two thin green lines originate from the top left and extend towards the middle and bottom right circles, creating a sense of movement and connection.

Chapitre 3

Résultats & discussion

3.1. Caractérisation des amidons

3.1.1. Caractérisation chimique

- *pH*

Les résultats du test du potentiel d'Hydrogène sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3. pH des différents amidons

Amidons	pH
AM	5.63
APTS	7.13
AR	7.44
AMP	6.63
APT	7.19

Les valeurs de pH trouvées sont conformes aux normes des certificats d'analyses des matières premières des fournisseurs.

- *Taux d'humidité*

Le taux d'humidité des différents amidons est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 4. Taux d'humidité des différents amidons

Amidons	MC (%)
AMP	8.8
AR	8.6
APTS	13.8
AM	9.5
APT	17.7

D'après le tableau précédent, on constate que le taux d'humidité des amidons décroît en allant de l'APT, APTS, AM, AMP vers L'AR.

Le taux d'humidité des différents amidons est semblable à celui mentionné dans les certificats d'analyses des fournisseurs de matières premières.

- *Degré d'amylose*

Les figures ci-dessous montrent les solutions préparées et sur lesquelles la lecture UV-Visible a été effectuée lors de la réalisation du test d'amylose.



Figure 8. Solutions du test du degré d'amylose obtenues après 20 min

Les résultats du test du degré d'amylose sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Taux d'amylose des différents amidons

Amidons	Taux d'amylose (%)
AMP	33.26
AR	22.16
APTS	32.13
AM	26.41
APT	23.35

Dans les amidons d'origines botaniques « classiques » tels que la pomme de terre, le maïs, ou encore le riz, le taux d'amylose varie de 8 à 37%. Cette quantité varie en fonction de l'origine botanique, l'endroit où la plante a poussé et surtout du temps du développement de la plante. Le taux d'amylose augmente avec la croissance de la plante[19].

3.1.2. Caractérisation physique

Les images MEB des AM, AR et APT sont illustrées dans la figure 9.

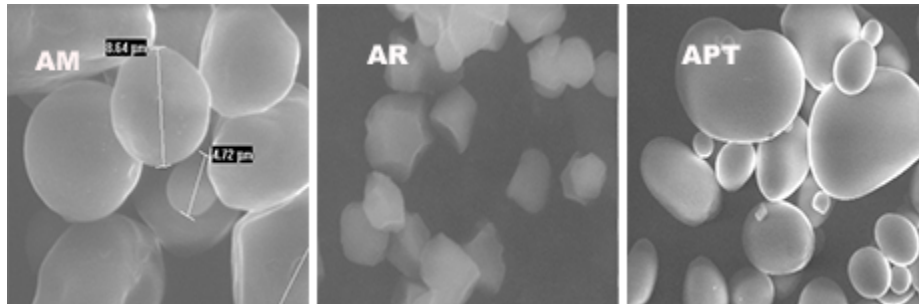


Figure 9. Image MEB d'AM, AR et APT

Les caractéristiques morphologiques, telles que la forme et la taille des grains d'amidon, présentent des différences significatives. Les grains d'APT ont une surface lisse, et une forme ovale et irrégulière ou cuboïdale. Les grains d'AM, sont angulaires, tandis que les grains d'AR sont angulaires et pentagonaux. Les grains d'AM et d'AR ont une surface moins lisse que les grains d'APT. La taille des grains varie de 1 à 110 μm . Les grains d'APT sont les plus gros (<110 μm), suivis de ceux du maïs (<25 μm) et du riz (<10 μm).

3.1.3. Caractérisation rhéologique

- *Comportement rhéologique*

Le comportement rhéologique des différents amidons varie dans une large mesure par rapport à la structure granulaire [20] et [21].

D'après les courbes tracées par le Rhéomètre, on peut dire que les amidons ont tous un comportement rhéofluidifiant.

Le comportement rhéologique de l'APT est représentée sur le graphe suivant :

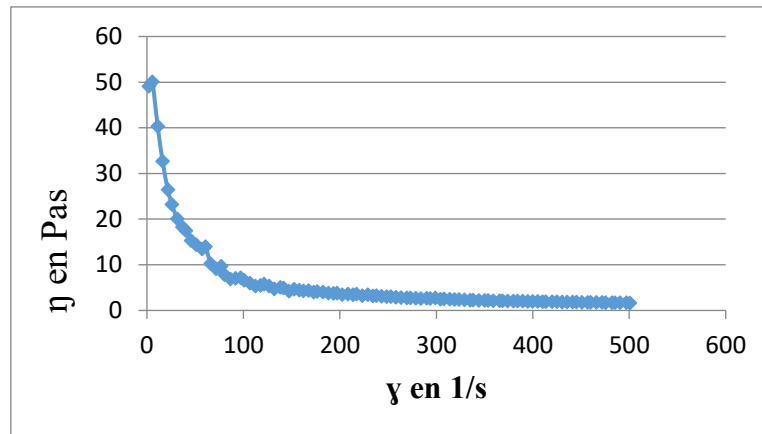


Figure 10. Comportement rhéologique de l'APT

3.1.4. Caractérisation fonctionnelle

- *Indice de solubilité dans l'eau (WSI) et pouvoir de gonflement*

Les résultats du pouvoir de gonflement et de WSI sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 6. WSI et pouvoir de gonflement des amidons

Amidons	WSI	Pouvoir de gonflement
AM	2,7	13,085
AMP	11,3	9,533
APT	14	7,575
APTS	12,8	4,904
AR	3,1	13,362
DXT	65,6	2,666

D'après les résultats obtenus, on constate des différences entre les pouvoirs de gonflement et les solubilités des amidons provenant de différentes sources. Ces différences peuvent être dues à des diversités dans la structure morphologique des grains d'amidon et leur composition chimique (taux d'amylose, lipides, protéines etc.) [22].

- *Absorption dans l'eau et l'huile*

Les résultats des indices d'absorption dans l'eau (IAE) et dans l'huile (IAH) des différents amidons sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 7. IAE et IAH des amidons

Amidons	IAE	IAH
AM	1,7531	1,4081
AMP	5,0981	1,6403
APT	1,6227	2,6297
APTS	1,8200	1,2961
AR	1,8655	1,8229

Les indices d'absorption dans l'eau et dans l'huile présentés dans le tableau ci-dessus sont acceptables en les comparant aux résultats indiqués dans la référence [23].

3.1.5. Caractérisation micrométrique

- *Test de densité*

Les densités apparentes (D_B) et tassée (D_T) ont été calculées en (mg/ml) et les valeurs sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 8. D_B et D_T des amidons

Amidons	D_B	D_T
AM	589,285	600
AMP	675	803,57
APT	550	750
APTS	600	750
AR	401,785	500

En s'appuyant sur ces résultats, on observe que la densité tassée est supérieure à la densité apparente et ceci est dû à l'élimination des espaces entre les particules.

- *Test de porosité*

Le rayon réel des pores (R eff.p) a été calculé et les valeurs sont énumérées dans le tableau suivant:

Tableau 9. Reff.p des différents amidons

Amidons	R eff.p
AM	955,4731
AMP	983,6627
APT	998,3473
APTS	987,6645
AR	988,3394

Tous les R eff.p des amidons sont de valeurs rapprochées.

3.2. Etude de la solubilité à saturation du piroxicam avec les différents amidons

Réalisation de la courbe d'étalonnage

La courbe d'étalonnage est illustrée dans la figure ci-dessous :

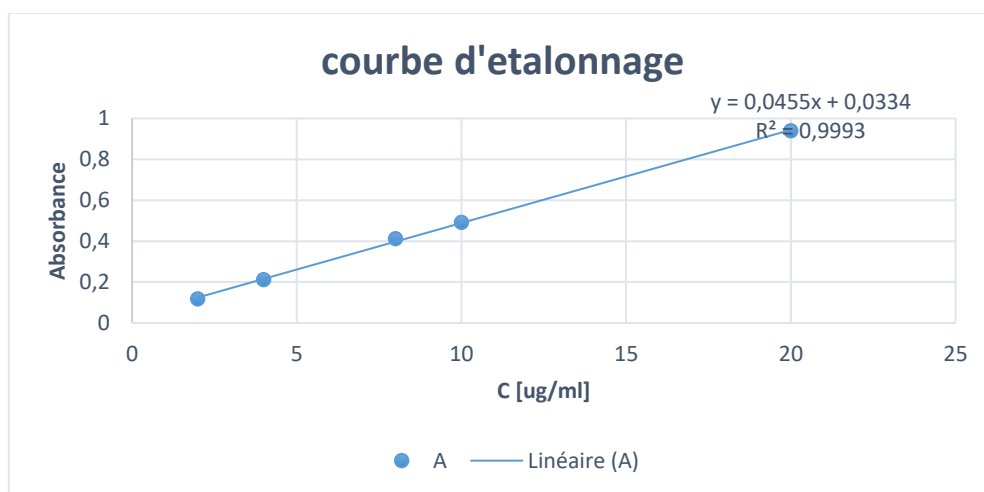


Figure 11. Courbe d'étalonnage du PRX

La valeur élevée de ce coefficient ($R^2 = 0,9993$) indique une très bonne qualité descriptive du modèle.

A partir de cette courbe les différentes concentrations du PRX lors des études de solubilité ont été calculées.

Les résultats de l'étude de solubilité à saturation du PRX dans les différents amidons à différentes concentrations sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 10. Résultats de l'étude de solubilité du PRX avec les différents amidons

Amidon	Concentration (%)	Solubilité du piroxicam ($\mu\text{g/ml}$)
Amidon de maïs	1	60,91
	5	80,22
	10	90,2
Amidon de pomme de terre soluble	1	90,93
	5	230,44
	10	280,91

On peut déduire que plus la concentration en amidon augmente, plus la solubilité du PRX est meilleure.

3.3. Préparation des dispersions solides

3.3.1. Aspect

Les poudres de DSs obtenues sont de couleur jaunâtre plus au moins claire, la présentation est illustrée dans la figure 12.



Figure 12. Aspect des DSs

La couleur jaunâtre des mélanges obtenus indique l'état moléculaire du PRX (donc l'état dissout), plus la taille des particules du PA est réduite, plus ce dernier sera soluble. L'intensité de la couleur jaunâtre justifie le pourcentage du PA à l'état moléculaire. La DS qui présente la couleur jaune la plus intense est celle à base de DXT.

3.3.2. Rendements

Le rendement R des DSs préparées a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$R\% = (M_{\text{exp}} / M_{\text{théo}}) * 100$$

Avec :

M_{exp} : masse expérimentale

$M_{\text{théo}}$: masse théorique

Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11. Rendements des DSs

DS de	Ratio	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
Amidon de maïs	1 :1	1000	703,3	70,33
	1 :5	2400	1282,8	53,45
Amidon de maïs Prégélatinisé	1 :1	1000	763,4	76,34
	1 :5	2400	2215,2	92,3
Amidon de pomme de terre	1 :1	1000	850,5	85,05
	1 :5	2400	2042,4	85,1
Amidon de pomme de terre soluble	1 :1	1000	781,6	78,16
	1 :5	2400	2089,8	87,08
Amidon de riz	1 :1	1000	871,6	87,16
	1 :5	2400	2024,6	84,36
Maltodextrines	1 :1	700	663	94,71
	1 :5	1500	1435,3	95,69

Le rendement des dispersions solides est acceptable voir excellent pour la majorité des dispersions préparées et dépend de la quantité de matière première utilisée, plus celle-ci est élevée plus le rendement est grand.

3.4. Préparation des mélanges physiques

3.4.1. Aspect

Les poudres des mélanges physiques obtenus sont de couleur blanche plus au moins claire, la présentation est illustrée dans la figure 13.

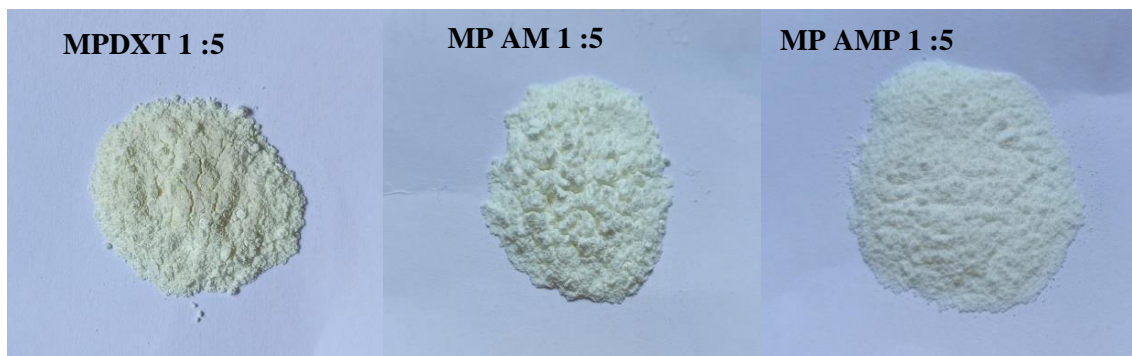


Figure 13. Aspect des MPs

3.4.2. Rendements

Les rendements des MPs sont présentés dans le tableau qui suit :

Tableau 12. Rendements des MPs

Matière	Ratio	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
Amidon de maïs	1 :1	1000	976,1	97,61
	1 :5	2400	2278	94,92
Amidon de maïs Prégélatinisé	1 :1	1000	964,6	96,46
	1 :5	2400	2322,2	96,76
Amidon de pomme de terre	1 :1	1000	893,3	89,33
	1 :5	2400	2190,8	91,28
Amidon de pomme	1 :1	1000	954,8	95,48

de terre soluble	1 :5	2400	2314,2	96,43
Amidon de riz	1 :1	1000	955,5	95,55
	1 :5	2400	2256,5	94,03

Le rendement des MPs est excellent pour tous les mélanges préparés et dépend de la quantité de matière première utilisée, plus celle-ci est élevée plus le rendement est grand.

3.5. Caractérisation des dispersions solides et des mélanges physiques

3.5.1. Spectroscopie infrarouge (IR)

Les spectres infrarouges du Piroxicam, des amidons, des mélanges physiques et des DSs formulées sont présentes dans la figure ci-dessous :

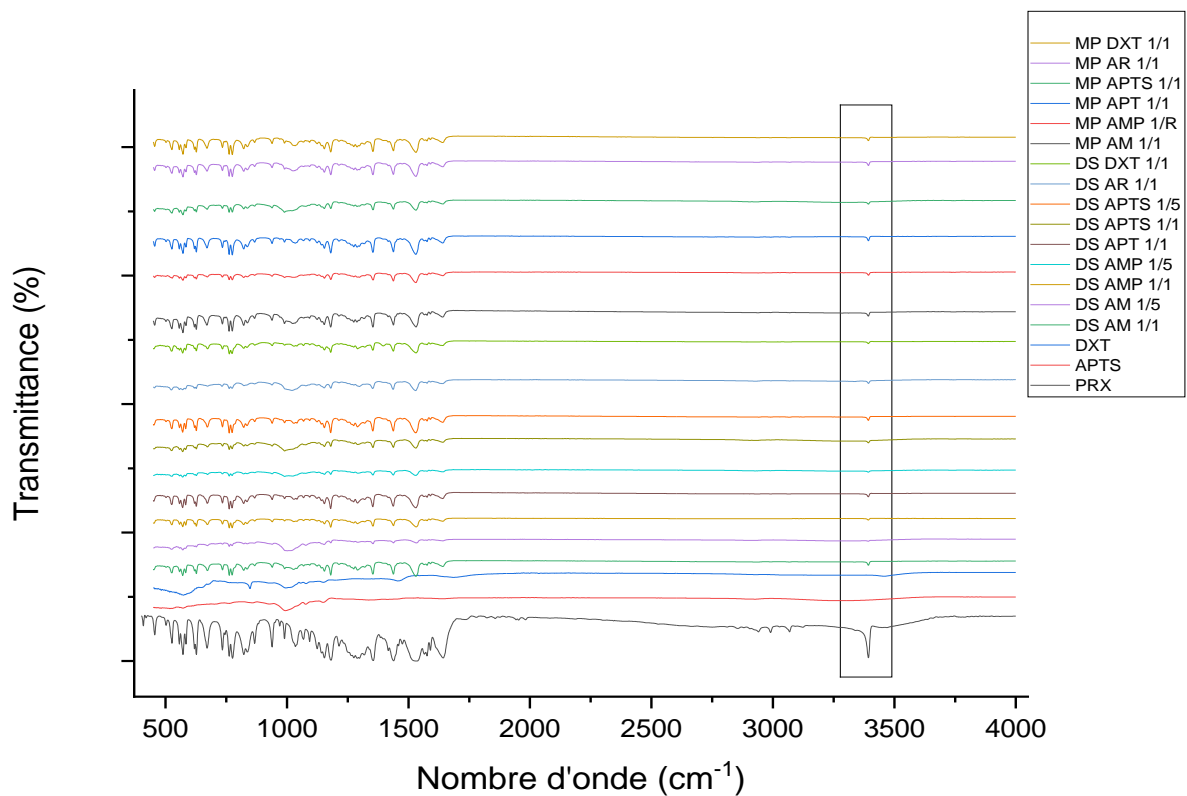


Figure 14. Spectres IR des DSs, MPs, PRX, DXT et amidons

Les bandes d'absorption du PRX obtenues sont identiques aux bandes obtenues dans le spectre infrarouge de la référence [24]. Les bandes larges observées vers les nombres d'onde entre 3300 et 3600 cm^{-1} sur le spectre IR de APTS correspondent aux groupements OH de ce

dernier. Ce qui nous confirme que les bandes observées s'agissent bien des bandes caractéristiques du PRX pur, des amidons et des maltodextrines.

La bande à 3392,03 correspondant à la bande d'élongation de la liaison O-H qui constitue la zone d'intérêt parce que sa disparition et/ou le déplacement de sa position est souvent l'indication d'interactions entre le PRX et le véhicule par la création de liaisons hydrogènes. Aucune apparition ou disparition de la bande aux environs de 3392 cm^{-1} , ou changement de sa position n'a été remarqué dans les DSs et les MPs quel que soit le ratio. Cela signifie qu'aucune interaction intermoléculaire telle qu'une liaison hydrogène n'a eu lieu entre le PRX et les véhicules.

3.5.2. La microscopie électronique à balayage (MEB)

Les images (MEB) du piroxicam pur et de la DS APT 1 : 1 sont illustrées dans la figure 15 :

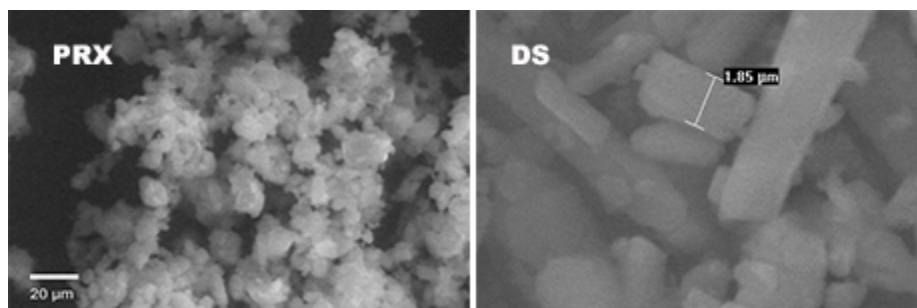


Figure 15. Images MEB du PRX pur et de la DS APT 1 : 1

Les images obtenues par microscopie électronique à balayages du PRX pur ont montré une morphologie irrégulière, avec une agglomération marquée des particules qui est due sûrement à la micronisation. Leur taille est inférieure ou égale à 5 μm .

Les particules de la DS APT 1 : 1 présentent une taille < 5 μm donc une diminution de la taille des particules a été obtenue ce qui est en faveur de la solubilité des DSs en engendrant une augmentation de la surface spécifique de contact avec les milieux aqueux améliorant ainsi la vitesse de dissolution de la dispersion solide [25].

3.5.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les courbes illustrant les résultats de l'analyse par DSC de la DS AR 1/1 et DS APT 1/1 sont représentées sur la figure 16 :

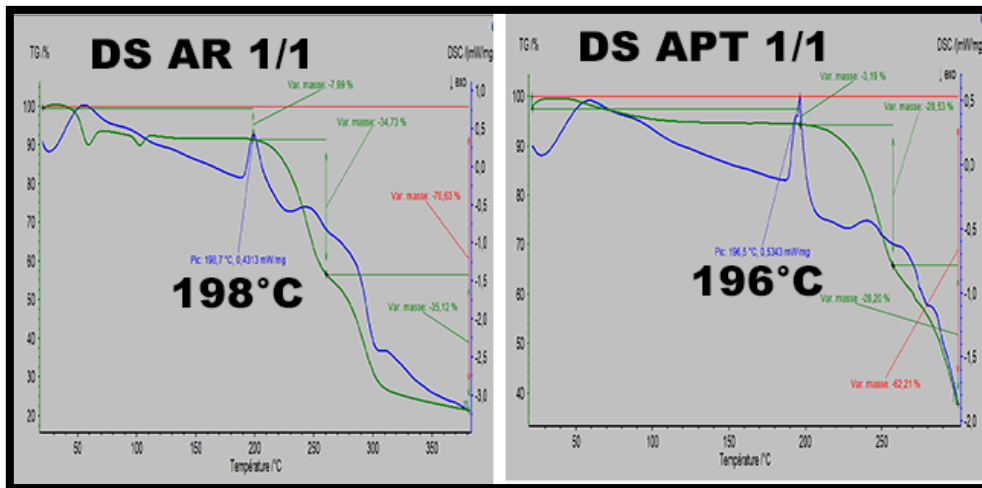


Figure 16. Courbes DSC de la DS AR 1 :1 et DS APT 1 :1

Dans la courbe DSC de la DS APT 1 :1, un pic endothermique à 196,5 °C est apparu tandis que dans celle de la DS AR 1 :1, il est apparu à 198,7 °C. Ces pics correspondent au point de fusion du PRX. Ceci implique que la DS de l'APT est moins cristalline donc plus soluble que celle de l'AR.

3.5.4. Diffraction des rayons X (DRX)

Les résultats obtenus lors de l'analyse par DRX sont représentés dans la figure ci-dessous :

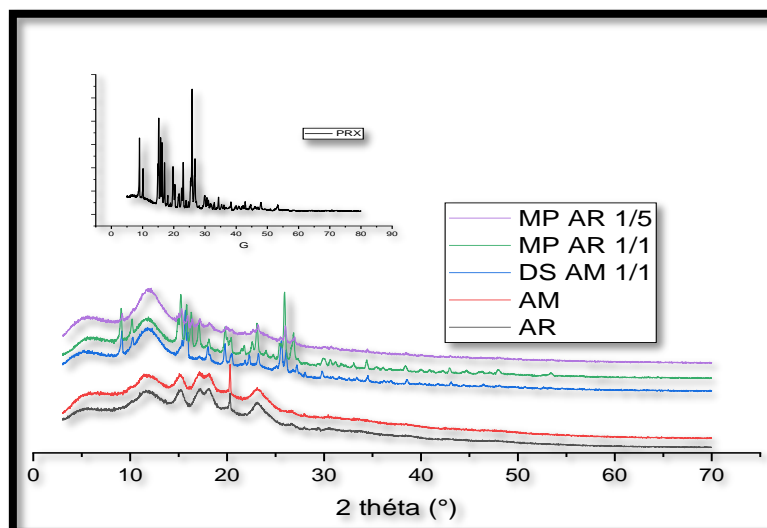


Figure 17. Spectres DRX des différents échantillons (AR, AM, DS AM 1 :1, MP AR 1 :1 et MP AR 1 :5)

À partir de l'analyse par diffraction des rayons X, on remarque que les pics observés dans le graphe du PRX sont apparus dans les diffractogrammes des MPs et des DSs, mais l'intensité des pics a diminué, en particulier pour les DSs. Cela indique une diminution de la cristallinité du PRX qui est en faveur de l'augmentation de sa solubilité et de sa vitesse de dissolution.

3.5.5. Etude de la dissolution

Le calcul des pourcentages de dissolution a été réalisé en utilisant la formule suivante :

$$\% = \frac{A_{ech} \times V_{mil} \times P_{stdr}}{A_{stdr} \times P_{ech} \times V_{stdr}} \times 100$$

A ech : Absorbance de l'échantillon

V stdr : Volume du standard

A stdr : Absorbance du standards

Pstdr : Poids du standard

V mil : Volume du milieu

P ech : Poids de l'échantillon

Les profils de dissolution des DSs et des MPs sont représentés dans les figures **18** et **19**.

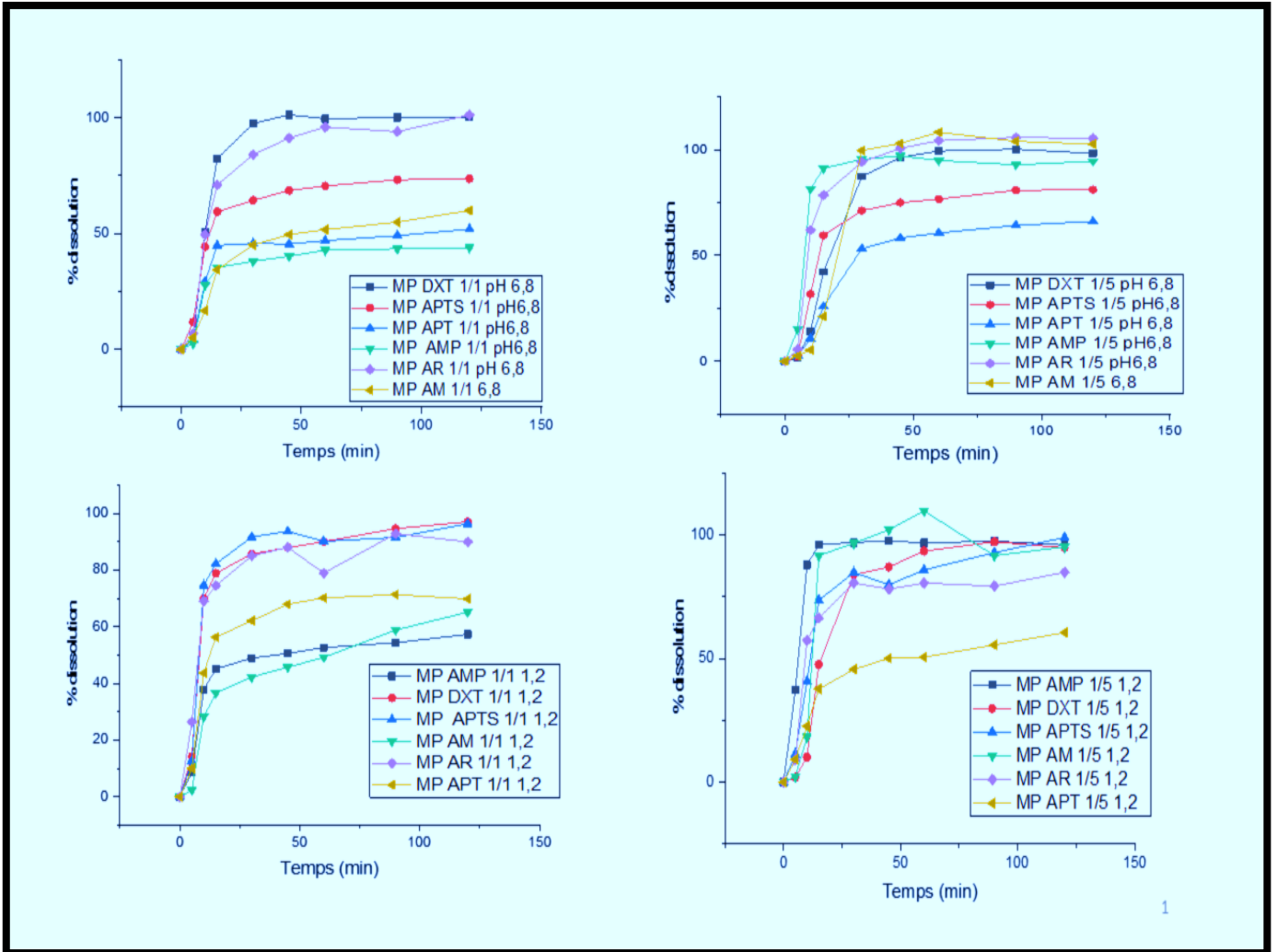


Figure 18. Profils de dissolution des MPs

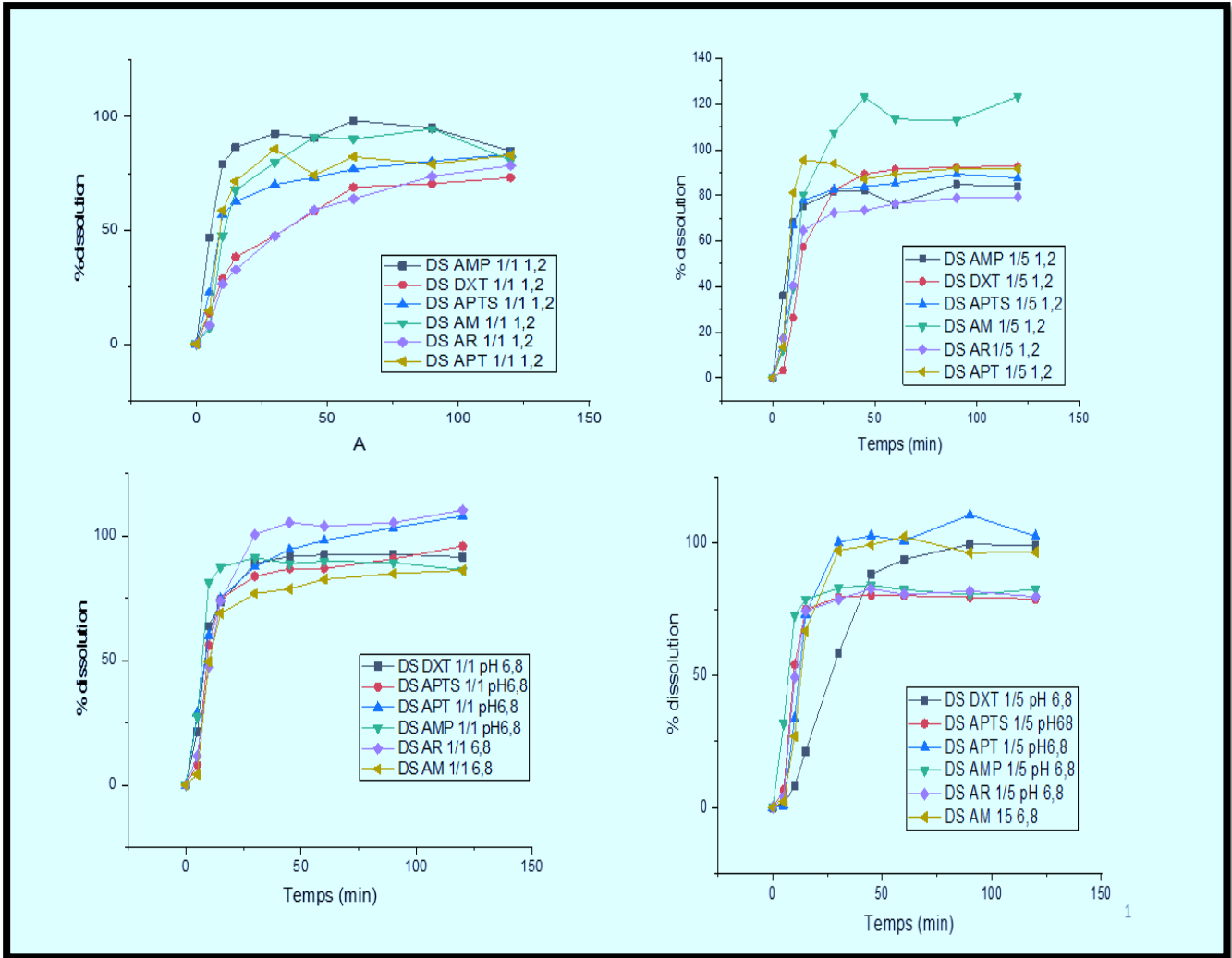


Figure 19. Profils de dissolution des DSs

Comparativement au piroxicam pur, tous les systèmes de DSs et de MPs ont montré une augmentation claire et significative de la vitesse de dissolution.

Les pourcentages de dissolution des DSs et MPs dans le milieu pH 6,8 sont meilleurs que ceux du milieu pH 1,2. Dans le milieu pH 6,8, la plupart des DSs ont atteint un pourcentage de dissolution de 100% au bout de 10mins et celles qui restent l'ont atteint au bout de 60 min.

Une amélioration de la dissolution du PRX dans toutes les DS préparées a été observée quel que soit le ratio, plus celui-ci est élevé plus la dissolution est meilleure.

A decorative graphic consisting of three green circles of varying sizes, each with a gradient and multiple overlapping outlines. Two thin green lines intersect at the top left, forming a V-shape that frames the circles. The word "Conclusion" is centered in a bold, black, serif font.

Conclusion

Une solubilité limitée d'un principe actif est l'une des difficultés majeures à laquelle les galénistes sont confrontés.

Dans le présent travail, nous avons traité la problématique d'insolubilité du piroxicam qui est un principe actif de la classe biopharmaceutique II. Nous avons opté pour la technique des dispersions solides, préparées par la méthode d'évaporation de solvant en utilisant différents types d'amidons comme véhicule.

Différents tests ont été réalisés sur les véhicules utilisés.

Les dispersions solides préparées ont été caractérisées par spectroscopie infrarouge (IR), microscopie électronique à balayage (MEB), calorimétrie différentielle à balayage (DSC), diffraction des rayons X (DRX) ainsi que le test de dissolution.

L'analyse par spectroscopie infrarouge n'a révélé aucune interaction entre le piroxicam et les véhicules. Les résultats de la DRX et DSC ont montré une diminution de la cristallinité du piroxicam. De plus, une diminution de la taille des particules a été confirmée par l'analyse par MEB. L'étude de la dissolution a affirmé une meilleure solubilité du piroxicam dans les dispersions solides par rapport aux mélanges physiques qui sont à leur tour plus soluble que le piroxicam pur. Dans le milieu pH 6.8, la plupart des dispersions solides ont atteint un pourcentage de 100% au bout de 10 min, celles qui restent l'ont atteint au bout de 60 min. Une nette amélioration de la dissolution du piroxicam a été observée dans les dispersions solides et ce proportionnellement avec l'augmentation du ratio. On peut conclure que la technique de dispersions solides est une solution efficace pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam.

Au final, on peut dire que notre objectif est atteint avec succès et que la technique de dispersion solide nous a permis d'augmenter la solubilité du piroxicam. La nature et la quantité du véhicule jouent un rôle primordial dans l'amélioration de la vitesse de dissolution.

The page features a decorative design with three green circles of varying sizes, each composed of multiple overlapping layers. These circles are positioned in the upper right, middle right, and lower right areas. Two thin green lines originate from the top left and extend towards the middle and bottom right circles, creating a sense of movement or connection. The background is plain white.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: CHIOU W. L., RIEGELMAN S. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Science*, **60**, 1281-1302.
- [2]: DHIRENDRA K., LEWIS S., UDUPA N., ATIN K. 2009. Solid dispersions: A review. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22**, 2, 234-246.
- [3]: WANG Xin.2002. Physico-chemical characterization of binary and ternary solid dispersions of itraconazole and indomethacin (DOC):Pharmacie : Université de Leuven, 5 – 15.
- [4] BHUT, V. Z., PRAJAPATI, A. B., PATEL , K. N., PATEL, B. A., PATEL, P.A.2012.Solid Dispersion as a Strategy to Enhance Solubility: A Review Article. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*.1, 1.
- [5]: LEVY G.1963. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals, *American journal of Pharmacy* ,135 ,78-92
- [6]: KANIG J.L.,1964. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **53**, 188-192.
- [7]: GOLDBERG A.H., GIBALDI M., KANIG J.L.1965.Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I. Theoretical considerations and discussion of the literature, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **54**, 1145-1148.
- [8]: CHIOU W.L., RIEGELMAN S.1969. Preparation and dissolution characteristics of several fast release solid dispersions of Griseofulvin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **58** ,1505 - 1510.
- [9]: VASCONCELOS T., SARMENTO B., COSTA P. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drug. *Drug Discovery Today*,**12**, 23-24.
- [10]: KUMAR B.2014.solid dispersion, a review pharma tutor, 5(2), 24-25.
- [11]: TAGALPALLEWAR V.R., UGHADE M.A., INDURWADE N.H., KUBARE, P.G., CHINTAWAR A.A. 2015. Enhancement of Solubility of poorly water soluble drug by solid dispersion technique. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **6**, 677-9492.

- [12]: AL-DHALLI Samer.2007. Preparation and evaluation of fenofibrate – gelucire: solid dispersions (DOC),3 – 10.
- [13]: WEHRLE P.2007. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique.
- [14]: GUERIN, C.2014. Validation d'une méthode de fabrication de gélules. Pharmacie. Université Claude Bernard - LYON 1
- [15]: BRUNTON L. L., CHABNER B. A., KNOLLMAN B. C. 2011. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (12th ed.). New York, NY, USA: McGraw-Hill Medical.
- [16]: Jaussaud P., Courtot D. (1988). Caractères analytiques, pharmacocinétiques et métaboliques du piroxicam : application au contrôle anti-dopage chez le cheval. *Revue de médecine vétérinaire*.139(10), 935-940.
- [17]: PHARMACOPEE EUROPEENNE 2009
- [18]: Piroxicam (formes systémiques). 2007. Effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés. Agence Française De Sécurité Sanitaire Et Des Produits De Santé.
- [19]: HOOVER R., VASANTHAN T.1994.The effect of annealing on the physico-chemical properties of wheat, oat, potato and lentil starches. *Journal of Food Biochemistry*, **17**, 303–325.
- [20]: TSAI M. L., Li C. F., Lii C. Y. 1997. Effects of granular structure on the pasting behavior of starches. *Cereal Chemistry*, **74**, 750–757.
- [21]: LII C. Y., TSAI M. L., TSENG K. H. 1996. Effect of amylose content on the rheological property of rice starch. *Cereal Chemistry*, **73**, 415–420.
- [22]: KAUR L., SINGH N., SODHI N. S., GUJRAL H. S. 2002. Some properties of potatoes and their starches I. Cooking, textural and rheological properties of potatoes. *Food Chemistry*, **79**, 177–181.
- [23]: CHANDRA S., SINGH S., KUMARI D.2015.Evaluation of functional properties of composite flours and sensorial attributes of composite flour biscuits. *Journal of food sciences technology*, **52** ,3681-3688.
- [24]: AHMED S., ABDUI J., HUSSEI A.2013. Formulation and evaluation of piroxicam liquid-solid compacts. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 5(1), 132-141

[25]: KUMER K.V., ARUNKUMAR N., VERMA P.R.P., RANI C. Preparation and in vitro characterization of valsartan solid dispersion using skimmed milk powder as carrier. International journal of pharm tech research. 1, 3, 431.1.

Résumé

L'objectif du présent travail est d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam qui appartient à la classe biopharmaceutique II (BCS II), en procédant à la formulation de dispersions solides (DSs) à base de différents types d'amidons. Les DSs ont été préparées par la méthode d'évaporation du solvant puis caractérisées par différentes méthodes à savoir : la spectroscopie infrarouge (IR), la diffraction des rayons X (DRX), la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la microscopie électronique à balayage (MEB) et enfin le test dissolution. L'analyse par spectroscopie infrarouge n'a révélé aucune interaction entre le piroxicam et les véhicules. Tandis que la DRX et la DSC ont montré une diminution de la cristallinité du piroxicam. De plus, une diminution de la taille des particules a été confirmée par l'analyse par MEB. Tous ces facteurs ont conduit à une amélioration de la dissolution du piroxicam qui a été confirmée par le test de dissolution. Ces résultats suggèrent que la technique de dispersion solide peut être une solution concluante pour le problème de solubilité du piroxicam ainsi que d'autres principes actifs de la classe BCS II.

Mots clés : piroxicam, amidons, dispersion solide, évaporation du solvant, dissolution

Abstract

The aim of the present work is to improve the solubility and the dissolution rate of piroxicam which belongs to the biopharmaceutical class II, by formulating solid dispersions (SDs) based on different types of starches. The SDs were prepared by the solvent evaporation method and characterized by different methods namely: infrared spectroscopy (IR), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM) and the dissolution test. The infrared spectroscopy analysis revealed no interaction between piroxicam and the vehicles. While XRD and DSC showed a decrease in the crystallinity of piroxicam. In addition, a decrease in particle size was confirmed by SEM analysis. All these factors resulted in an improvement in the dissolution of piroxicam which was confirmed by the dissolution test. These results suggest that the solid dispersion technique could be a successful solution for the solubility problem of piroxicam as well as other BCS II active pharmaceutical ingredients.

Key words: piroxicam, starches, solid dispersion, solvent evaporation method, dissolution.