

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Préparation et caractérisation de dispersions solides à base de
Piroxicam**

Présenté par : **BEDDEK
HAMRAOUI**

**Zakia
Kahina**

Soutenu publiquement, le 16 / 12 /2020, devant le Jury composé de :

Mme OUKACHA	Djamila	MCA	UMMTO	PRESIDENT
Mme BELMAHDI	Lila	MAA	UMMTO	ENCADREUR
Mme IDRIS	Imane	MCB	UMMTO	EXAMINATEUR
Mr BENCHOUAK	Mounir	MAA	UMMTO	EXAMINATEUR

Remerciements

Au terme de ce travail qui a été effectué au laboratoire de chimie Pharmaceutique de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (Faculté des Sciences) nous tenons à remercier :

*D'une façon particulière notre Promotrice, Madame **BELMAHDI Lila** Maitre assistante à l'UMMTO, d'avoir initié, dirigé, suivi ce travail avec beaucoup de compétence et d'enthousiasme et pour s'être rendu disponible quand cela était nécessaire. Merci de votre réactivité lors de la rédaction et de votre intérêt sans faille pour ce travail.*

Ce fut pour nous un grand privilège de travailler avec une personne dont on pouvait admirer au même temps les qualités scientifiques et humaines.

*Nous tenons à remercier Madame **OUKACHA Djamilia** Maitre de Conférence à l'UMMTO, pour l'honneur qu'elle nous fait, en présidant le jury de notre soutenance .*

*Nos remerciements vont également à Madame **IDRIS Imane** et Monsieur **BENCHOULAK Mounir** pour l'honneur qu'ils nous accordent en participant à notre jury de soutenance .*

*Merci au Professeur **MEKACHER** Maitre de Conférence à l'UMMTO de nous avoir accueillis dans son laboratoire de Toxicologie au CHU pour la réalisation de l'analyse spectrophotométrie infrarouge à transformé de Fourier, on ne saurait oublier de remercier chaleureusement Madame **HADHOUM** pour son accueil et son extrême gentillesse en examinant nos échantillons.*

*Il nous tient à cœur d'insister sur l'extrême gentillesse, le dynamisme époustouflant et par-dessus tout la disponibilité ainsi que l'utilité de Madame **SEDDIKI Zoubida**, Mlle **SAIDI Nabila** ainsi que Monsieur **ZEMMOURI WAHID**, qui nous ont accordé un accueil chaleureux à SONATRAC(CRD), afin de réaliser l'analyse de la Diffraction des rayons X (DRX).*



Dédicace

Je dédie ce mémoire

À Mes chers parents

Ma mère pour sa patience, son soutien, son amour et toute son assistance durant tant d'années,

Mon père qui m'a donné toute sa confiance, pour ses sacrifices, pour tout ce qu'il a fait pour que je puisse arriver à ce stade;

À mon chère unique frère Smail ;

À la personne la plus proche à mon cœur qui m'a toujours donnée confiance en moi et en mes capacités depuis mon premier jour à l'école, avec qui j'ai partagé toutes mes années d'études ma très chère sœur Celia ; Merci d'être dans ma vie cher docteur !

À mes chères sœurs Souhila Lamia Karima et notre petite princesse Amina qui ont toujours été à mes côtés ;

Sans oublier mes petits neveux et nièces : Wassim ; Malak ; Maya ; Mayessan et le petit prince Micipsa

À toute ma famille sans exception ;

À tous ceux et celles qui se reconnaîtront en ce mot « ami(e) » ; À ma binôme Zakia et toute sa famille

Kahina



Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

A mes chers parents

Pour tous vos sacrifices, votre amour, votre tendresse, vos conseils éclairés, votre confiance, et votre soutien ainsi que vos prières tout au long de mes études. Et à cette occasion je tiens à souhaiter un prompt rétablissement à ma chère maman.

Sans vous, rien n'aurait été possible. Tanmirt nwen !

A mes chères sœurs , Djouher et Karima

Pour vos encouragements permanents, et le soutien moral que vous m'apportez au quotidien, Merci à vous de m'avoir écoutée, fortifiée et comprise.

A mes chers frères : Mourad , Rachid , Yazid et Malik

Pour les liens et la complicité qui nous unissent ainsi que vos encouragements sans faille , je pourrai toujours m'appuyer sur vous .

A mon cher frère ZAKARI

Tous les mots ne peuvent traduire à quel point je te suis reconnaissante , mon ange gardien et mon fidèle compagnant dans les moments les plus délicats de mon cursus ,Merci pour ta présence , ton soutien , ton énergie positive , et ton amour .je te souhaite le meilleur !



A mes chères belles sœurs : Farida et Nadia

Pour votre soutien , vos encouragements et votre présence ainsi que votre écoute , Merci !

A mes neveux et nièces

Qui sont pour moi une bouffée d'oxygène, ma plus grande source de bonheur, puisse dieu vous garder , et éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers .

A mes chers (e) cousins et cousines, mes tantes et oncles.

A mes précieux amis (e)

Qui sont pour moi mon incroyable découverte ! En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble !

Vous trouverez dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A ma chère binôme KAHINA

Avec qui j'ai passé des moments inoubliables durant la préparation de ce projet de fin d'étude ainsi qu'à toute sa famille .

ZAKIA

Abstract

The objective of this study was to improve the dissolution rate of a poorly water-soluble drug Piroxicam, by one of the hydrophilization methods namely the solid dispersion using the co-precipitation and the co-grinding methods. In fact, we have prepared several solid dispersions with different ratios using different carriers that are: histidine, sodium bicarbonate, and sodium D-gluconate.

The SDs prepared were characterized by different methods namely: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM), X-ray Diffraction (DRX) and an in vitro dissolution test performed in a PH=1.2 medium.

SEM results showed a reduction in size and agglomeration of particles which are two factors in favour of improving the dissolution rate. Infrared spectroscopy analysis revealed the formation of a hydrogen bond between PRX and some of the carriers used. The results of X-ray diffraction confirmed a reduction in crystallinity for SDs (PRX/Sodium bicarbonate), which improve the solubility and dissolution rate of PRX. The in vitro dissolution study showed a supersaturation for all SDs. Our results suggest that the formulation of Piroxicam in the form of SD with histidine, sodium bicarbonate and sodium D-gluconate as carriers is an effective solution to the solubility and therefore the bioavailability problems of PRX.

Keywords: Piroxicam, Solid dispersion, dissolution rate, co-precipitation, co-grinding.

Résumé

L'objectif de cette étude, était d'améliorer la vitesse de dissolution d'une substance médicamenteuse peu soluble dans l'eau qui est le piroxicam, par l'une des méthodes d'hydrophilisation nommée la dispersion solide, et cela en utilisant les méthodes de Co-précipitation et de broyage- malaxage. En effet, nous avons réalisé plusieurs dispersions solides de divers ratios en utilisant différents véhicules qui sont l'histidine, le bicarbonate de sodium et le sodium D-gluconate.

Les DS préparées ont été caractérisées par différentes méthodes à savoir : La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (RTIR), la microscopie électronique à balayage (MEB), la diffraction des rayons X (DRX), et un test de dissolution in vitro conduit dans un milieu à pH=1.2.

Les résultats de la MEB ont montré une réduction de la taille et de l'agglomération des particules qui sont deux facteurs en faveur de l'amélioration de la vitesse de dissolution. L'analyse par spectroscopie infrarouge a révélé l'existence d'une liaison hydrogène entre le PRX et certains des véhicules utilisés. Les résultats de la diffraction des rayons X ont affirmé une réduction de la cristallinité pour les DSs (PR/bicarbonate de sodium), ce qui améliore d'avantage la solubilité et la vitesse de dissolution de notre Principe actif. L'étude de dissolution in vitro a montré une super-saturation pour toutes les DSs. Ces résultats suggèrent que la formulation du Piroxicam sous forme de DS avec l'histidine, le bicarbonate de sodium et le sodium D-gluconate comme véhicules représente une solution efficace au problème de solubilité et par conséquent de biodisponibilité du PRX.

Mots clés : piroxicam, dispersion solide, vitesse de dissolution, Co-précipitation, broyage-Malaxage.

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Glossaire

Introduction générale	01
------------------------------------	-----------

Synthèse Bibliographique

1.Dispersion solide.....	02
1.1. Définition	02
1.2. Avantages et inconvénients.....	02
1.3. Mécanismes impliqués dans la solubilisation améliorée d'un Pa par la technique de dispersion solide.....	03
1.4. Classification des dispersions solides	03
1.4.1. Selon l'arrangement moléculaire du Pa et du support	03
1.4.1. Selon l'état cristallin du Pa et du support	05
1.4.2. Selon les transporteurs des Pas	06
1.5. Véhicules à associer ou sélection du support dans la dispersion solide.....	07
1.6. Méthodes de préparation des dispersions solides.....	11
1.6.1. Méthode de fusion.....	11
1.6.2. Méthode d'évaporation du solvant.....	11
1.6.3. Méthode mixte	11
1.6.4. Méthode de Co-précipitation	12

SOMMAIRE

1.6.5. Méthode d'électro-filage.....	12
1.6.6. Méthode de lyophilisation.....	12
1.6.7. Méthode d'extrusion à chaud.....	12
1.6.8. Méthode assistée par micro-onde.....	12
1.6.9. Méthode d'immersion.....	13
1.6.10. Méthode de fluide supercritique	13
1.6.11. Méthode de pulvérisation.....	13
1.7. Méthodes de caractérisation des dispersions solides	13
1.7.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)	13
1.7.2. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	14
1.7.3. Diffraction des rayons X (DRX).....	14
1.7.4. Analyse thermique gravimétrique (ATG).....	14
1.7.5. Spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR)	14
1.7.6. Test de dissolution	15
2. Piroxicam	16
2.1. Définition	16
2.2. Mécanisme d'action.....	16
2.3. Propriétés Physico-chimiques	17

Partie Expérimentale

Introduction.....	19
3. Matériels et méthodes	19
3.1. Matériels	19
3.1.1. Matières première	19

SOMMAIRE

3.1.2. Véhicules utilisés	19
3.1.3. Réactifs	20
3.1.4. Verrerie	20
3.1.5. Appareillage et équipements	20
3.2. Méthodes	21
3.2.1. Préparation des dispersions solides.....	21
3.2.1.1. Préparation des DSs (PRX / bicarbonate de sodium) par la méthode de broyage malaxage	21
3.2.1.2. Préparation des DSs (PRX / Histidine) et (PRX /SDG) par la méthode de Co-précipitation	21
3.2.1.3. Préparation des mélanges physiques.....	22
3.2.2. Caractérisation des dispersions solides	22
3.2.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	22
3.2.2.2. Spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR).....	23
3.2.2.3 Diffraction des rayons X (DRX).....	23
3.2.2.4. Test de dissolution	23
3.2.2.4.1. Préparation du milieu dissolution.....	24
3.2.2.4.2. Réalisation du test.....	24
3.2.2.4.3. Réalisation d'une courbe d'étalonnage	25
4. Résultats et discussion	26
4.1. Préparation des dispersions solides.....	26.
4.1.1. Méthode de broyage-malaxage	26

SOMMAIRE

4.1.2. Méthode de Co-précipitation	27
4.2. Caractérisation des dispersions solides.....	29
4.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)	29
4.2.2. Spectroscopie infrarouge (FT-IR).....	30
4.2.3. Diffraction des rayons X (DRX).....	31
4.2.4. Test de dissolution	33
Conclusion	35

Références bibliographiques

Liste des abréviations

- A** : Amorphe.
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- ATG** : Analyse thermique gravimétrique.
- Abs** : Absorbance.
- C** : Cristallin.
- CC** : Concentration.
- CMEC** : Carboxyméthyléthylcellulose
- DMF** : *N, N*-diméthylformamide.
- D.M.S.O** : Diméthylsulfoxyde.
- DRX** : Diffraction des rayons X.
- DSC** : Calorimétrie différentielle à balayage.
- DS** : Dispersion solide.
- His** : Histidine.
- HPC** : Hydroxypropylcellulose.
- HPMC** : Hydroxypropylméthylcellulose.
- HPMCP** : hypromellose phthalate
- IR** : Infrarouge.
- MEB** : Microscope électronique à balayage.
- MP** : Mélange physique.
- MC** : Méthylation.
- Pa** : Principe actif.
- PEG** : Polyéthylèneglycol.
- PRX** : Piroxicam.
- PVA** : Polyvinylalcool

PVP : Polyvinylpyrrolidone.

SDG : Sodium D-gluconate.

USP : United States Pharmacopeia (pharmacopée américaine).

UV : UltraViolet.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N° 01 : Les classes des dispersions solides selon l'état physique et la structure moléculaire du principe actif et du support	06
Tableau N°02 : Les trois générations des dispersions solides	06
Tableau N°03 : Matières premières et leurs rôles ainsi que leurs provenances.....	19
Tableau N°04 : Rendements des DSs (PRX/bicarbonate de sodium).....	27
Tableau N°05 : Rendements des DSs (PRX / Histidine)	28
Tableau N°06 : Rendements des DSs (PRX / Sodium D-gluconate).....	28

LISTE DES FIGURES

Figure N°01 : Diagramme de phase d'un eutectique.....	04
Figure N°02 : Composition d'une solution solide substitutionnelle (a) et interstitielle (b)	05
Figure N°03 : Structure chimique d'Histidine	09
Figure N°04 : Structure chimique de bicarbonate de sodium	10
Figure N°05 : Structure chimique SDG.....	10
Figure N°06 : A gauche appareil à palettes, à droite appareil à paniers.....	15
Figure N°07 : Structure chimique du piroxicam	16
Figure N°08 : Schéma représentatif des propriétés physico-chimiques du Piroxicam	17
Figure N°09 : Micrographies électroniques à balayage à balayage de deux types de cristaux de Piroxicam : cristaux d'aiguilles (A) et cristaux cubiques (B).....	18
Figure N°10 : Préparation d'un mélange physique	22
Figure N°11 : Montage pour test de dissolution	24
Figure N°12 : Aspect des DSs ratios (1/1) et (1/3) du bicarbonate de sodium avec la méthode de broyage-malaxage.....	26
Figure N°13 : Aspect des DSs à base de SDG et l'histidine obtenues par la méthode de Co-précipitation	27
Figure N°14 Micrographie électronique à balayage du : PRX, Histidine, MP (1/3) et DS (1/3).....	29

Figure N°15 : Spectre IR du PRX, Bicarbonate de sodium, SDG, MPs (1/1), DSs (1/1) et (1/3).....	30
Figure N°16 : Diffractogrammes du PRX, bicarbonate de Sodium, MP (1/1), DS (1/1), DS (1/3).....	31
Figure N°17 : Courbe d'étalonnage des absorbances du PRX en fonction des Concentrations	32
Figure N°18 : Profils de dissolution des DSs avec le bicarbonate de sodium ratios (1/1) et (1 /3).....	33
Figure N°19 : Profils de dissolution des DSs avec l'histidine ratios (1/1) et (1 /3).	33
Figure N°20 : Profils de dissolution des DSs avec SDG pour les ratios (1/3) et (1/1)	34

Glossaire

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.

Principe actif : Le principe actif est la molécule qui dans un médicament possède un effet thérapeutique. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

BCS : BCS Ou système de classification biopharmaceutique, permet de différencier les médicaments sur base de leur solubilité et de leur perméabilité.

Les 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.

Oxicam : l'oxicam est une famille des AINS , caractérisée par un système hétérocyclique hexagonal à la fois soufré et azoté .contrairement aux AINS classiques (l'aspirine),ces composés sont dépourvus de groupement carboxylique.

Arthrose : L'Arthrose est une affection articulaire dégénérative faisant partie du groupe des maladies rhumatismales. Ce type de maladie est provoqué par des lésions au niveau du cartilage articulaire, où ce dernier fait office d'amortisseur, qui évite la friction des extrémités osseuses les unes contre les autres.

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.

Polymorphisme : Le polymorphisme est l'aptitude d'un composé à se présenter à l'état solide sous plusieurs formes cristallines différentes, sans variation de sa composition chimique.

Prostaglandines : sont des molécules d'acides gras insaturés qu'on trouve dans tous les tissus et organes. C'est sous leur influence que se déroulent la plupart des processus biochimiques de l'organisme tel que : la régulation de la tension artérielle, l'élasticité des vaisseaux, réactions anti-inflammatoires et la désagrégation des plaquettes sanguines.

Biodisponibilité : La Biodisponibilité est Définie par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède. on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale.

Solubilité : La solubilité est la capacité d'une substance, appelée soluté, à se dissoudre dans une autre substance, appelée solvant, pour former un mélange homogène appelée solution.

Sursaturation : La sursaturation est l'état d'équilibre d'une solution contenant une quantité de substance dissoute supérieure à celle qui est normalement nécessaire à la saturation de la solution .

Introduction



INTRODUCTION

L'un des défis les plus importants pour les scientifiques de la formulation dans l'industrie pharmaceutique, est la formulation de composés peu solubles pour l'administration orale. Selon la littérature, environ 70% des substances médicamenteuses nouvellement découvertes ont des problèmes de solubilité aqueuse, dont 40% appartenant à la classe biopharmaceutique II, parmi ces molécules on trouve le Piroxicam.

Une forte dose est nécessaire pour produire un effet souhaitable pour le médicament peu soluble dans l'eau car ils présentent une vitesse de dissolution diminuée et une faible biodisponibilité, cependant une forte dose peut conduire à la toxicité du médicament. Parmi les options utilisées pour augmenter la vitesse de dissolution, on peut citer : la complexation avec les cyclodextrines, la solubilisation avec des agents tensioactifs et la dispersion solide (DS) [1].

Le terme « dispersion solide » fait référence à la dispersion d'un ou plusieurs ingrédients actifs dans un support inerte à l'état solide. Le médicament peut être dispersé de manière moléculaire, en particules amorphes ou en particules cristallines [2].

L'objectif de cette étude est d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du Piroxicam qui est un principe actif appartenant à la classe biopharmaceutique II, caractérisée par une haute perméabilité et une faible solubilité. La technologie des dispersions solides est réalisée en employant différents types de véhicules et en ayant recours à deux des méthodes de préparation Co-précipitation et broyage-malaxage.

Ce manuscrit est reparti en deux parties : La première partie est consacrée pour la synthèse bibliographique où nous citerons des généralités sur les dispersions solides ainsi que sur le Piroxicam. La deuxième partie est consacrée d'une part à la description du matériel et méthodes utilisés dans cette étude et d'autre part aux résultats et discussion.

Enfin, une conclusion vient résumer l'ensemble de ces travaux, et récapituler les résultats obtenus.

Synthèse

Bibliographique



1. Dispersion solide

1.1. Définition

Le terme « dispersion solide » a été défini comme la dispersion d'un ou plusieurs principes actifs dans un support ou une matrice hydrophile à l'état solide [3].

1.2. Avantages et inconvénients

1.2.1. Avantages

Il existe diverses raisons d'améliorer la solubilité d'un médicament peu soluble dans l'eau en utilisant la technologie de dispersion solide, parmi lesquelles :

- Particules de taille réduite : La dispersion solide contient des particules de taille réduite qui, après la dissolution inerte du support ou de la matrice, le médicament est dispersé moléculairement dans le milieu de dissolution. Une surface de contact élevée se forme, ce qui augmente le taux de dissolution et améliore la biodisponibilité du médicament peu soluble dans l'eau.
- Particules avec une meilleure mouillabilité. L'amélioration de la solubilité du médicament est liée à la mouillabilité du médicament qui peut augmenter la biodisponibilité.
- Particules à porosité plus élevée : Les particules dans les dispersions solides présentent un degré de porosité plus élevé et cette augmentation dépend également des propriétés du support. Lorsque des polymères à structure linéaire sont utilisés, ils produisent des particules plus grosses et plus poreuses qu'une dispersion solide préparée avec des polymères réticulaires. La nature poreuse de la particule augmente d'avantage le taux de dissolution.
- Particules à l'état amorphe : La substance dans son état amorphe montre une solubilité plus élevée parce qu'aucune énergie n'est nécessaire pour briser le réseau cristallin pendant le processus de dissolution.

De plus les dispersions solides

- Peuvent masquer le goût amer de la drogue.
- Permettent la transformation de l'état liquide du médicament à l'état solide.
- Permettent d'avoir une distribution homogène et uniforme de petites quantités de Pa à l'état solide [1]

1.2.2. Inconvénients

- Les inconvénients majeurs de la dispersion solide sont liés à leur instabilité.
- Plusieurs systèmes ont montré des changements de cristallinité et une diminution de la vitesse de dissolution au vieillissement. L'absorption d'humidité, la séparation de phase, la croissance cristalline ou un changement d'une forme cristalline métastable à une forme stable peuvent avoir lieu, ce qui conduit à la réduction de la solubilité du médicament.
- L'humidité et la température ont plus d'effet de détérioration sur les dispersions solides que sur les mélanges physiques. Parfois, rendent parfois leurs manipulation difficile en raison de leur caractère collant.
- Habituellement, les dispersions solides sont préparées avec des polymères synthétiques solubles dans l'eau tels que la polyvinylpyrrolidone et le polyéthylèneglycol. Ces polymères montrent des résultats supérieurs dans l'amélioration de la dissolution du médicament, mais la quantité nécessaire de ces polymères est relativement importante, environ : 1/ 2 à 1/ 8 (Pa / polymère) [4].

1.3. Mécanisme impliqué dans la solubilisation améliorée d'un Pa par la technique de dispersion solide

Bien que le mécanisme ne soit pas encore bien compris, le principe de base comprend l'élimination complète ou la diminution de la cristallinité du Pa et la dispersion moléculaire du composé peu soluble dans un support hydrophile. Lorsque la dispersion solide est exposée à un milieu aqueux, le support se dissout et le Pa se libère sous forme de fines particules, ce qui augmente la surface de dissolution des Pa s peu solubles dans l'eau.

Lorsque le Pa est dans un véhicule hydrophile soluble cela améliore le taux de dissolution en réduisant la taille des particules et en augmentant la porosité ainsi que leurs mouillabilités [5].

1.4. Classification des dispersions solides

1.4.1. Selon l'arrangement moléculaire du Pa et du support

Les dispersions solides sont classées en fonction de leur arrangement moléculaire en :

1.4.1.1. Mélange eutectique

Un mélange eutectique simple est un mélange solide de cristaux très fins de deux composants, A et B qui, bien que miscibles à l'état liquide, ne le sont normalement pas à l'état solide, sauf une composition de mélange particulière : l'eutectique (E) (voir figure N°01) [6].

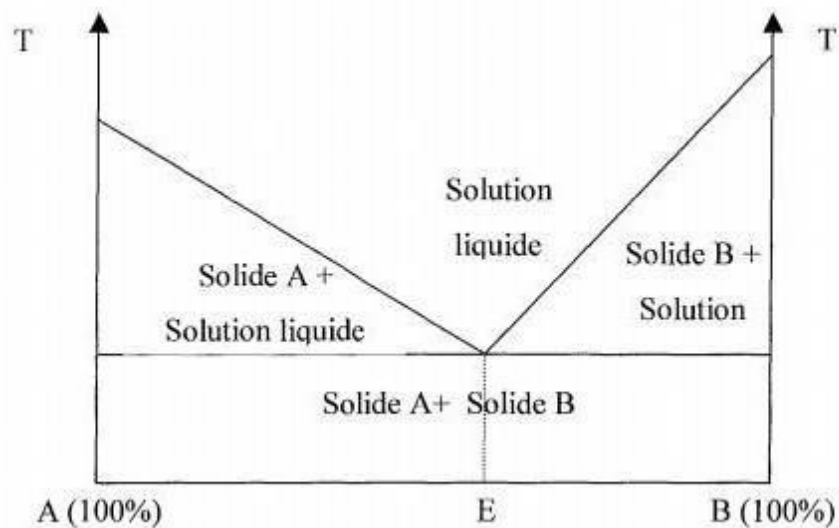


Figure N° 01 : Diagramme de phase d'un eutectique [6].

1.4.1.2. Solution solide

Les solutions solides sont comparables aux solutions liquides, constituées d'une seule phase, quel que soit le nombre de composants. Dans le cas des solutions solides, la taille des particules du PA a été réduite au minimum possible. Classées selon leur miscibilité (solutions solides continues ou discontinues) ou selon la façon dont les molécules de solvate sont réparties dans le solvant (substitutif, interstitiel) [7].

1.4.1.2.1. Solution solide continue

Dans une solution solide continue, les composants sont miscibles dans toutes les proportions. Théoriquement, cela signifie que la force de liaison entre les deux composants est plus forte que la force de liaison entre les molécules de chacun des composants individuels [8].

1.4.1.2.2. Solution solide discontinue

Dans le cas de solution solide discontinue, la solubilité de chacun des composants dans l'autre composant est limitée. Pour des raisons pratiques, Goldberg et al. ont suggéré que le terme "solution solide" ne devrait être utilisé que lorsque la solubilité mutuelle des deux composants dépasse 5% [8].

1.4.1.2.3. Solution solide substitutionnelle

Les solutions solides classiques ont une structure cristalline, dans laquelle les molécules solubles peuvent remplacer les molécules de solvant dans le réseau cristallin. La substitution n'est possible que lorsque la taille des molécules du soluté diffère d'environ 15 % de celle des molécules du solvant [9].

1.4.1.2.4. Solution solide interstitielle

Dans les solutions solides interstitielles, les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre les molécules de solvant dans le réseau cristallin. Le diamètre des molécules de soluté doit être inférieur à 0,59 fois celui des molécules de solvant (figure N°02) [10].

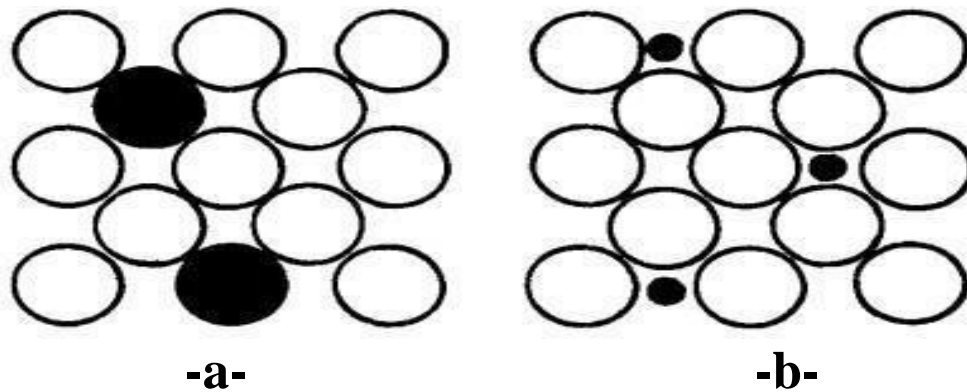


Figure N° 02 : Composition d'une solution solide substitutionnelle (a) et interstitielle (b) [10,11].

1.4.2. Selon l'état cristallin du Pa et du support

Les dispersions solides peuvent être classées selon les deux critères suivants :

- Les états physiques et la structure moléculaire du Pa, c'est-à-dire le Pa est dispersé à l'état cristallin, amorphe ou bien il est moléculairement dispersé dans le support.
- Les états physiques et la structure moléculaire du support, c'est-à-dire cristallin ou amorphe [11].

Tableau N° 01 : Les classes des dispersions solides selon l'état physique et la structure, moléculaire du principe actif et du support [11].

Classe	C-C	C-A	A-C	A-A	M-C	M-A
Principe actif	Cristallin	Cristallin	Amorphe	Amorphe	Moléculairement dispersé	Moléculairement dispersé
Support	Cristallin	Amorphe	Cristallin	Amorphe	Cristallin	Amorphe

1.4.3. Selon les transporteurs des dispersions solides

Les dispersions solides sont divisées en trois générations selon la nature des transporteurs utilisés dans le tableau N°02.

Tableau N° 02 : Les trois générations des dispersions solides.

Première génération	<p style="text-align: center;">La première description des dispersions solides donnée en 1961 se base principalement sur des transporteurs cristallins tels que l'urée, le sorbitol et le mannitol ; dans celle-ci, un Pa cristallin est dispersé dans le transporteur pour former un mélange eutectique ou mono-eutectique [12].</p>
Deuxième génération	<p style="text-align: center;">À la fin des années soixante, une deuxième génération de dispersions solides est apparue, contenant des supports amorphes au lieu des cristallins. Les supports polymères ont été les plus efficaces pour les dispersions solides, car ils sont capables de générer une dispersion solide amorphe.</p> <p style="text-align: center;">Ils sont classés en polymère entièrement synthétique et en polymère naturel [13,14].</p>
Troisième génération	<p style="text-align: center;">De nos jours, il a été démontré qu'en utilisant un agent tensioactif ou un agent auto-émulsifiant, le profil de dissolution du Médicament peut être amélioré. Ainsi, la dispersion solide de troisième génération est née. Elle consiste en un mélange d'un tensioactif et d'un Polymère amorphe comme support [15].</p>

1.5. Véhicules à associer ou sélection de support dans la dispersion solide

Un transporteur devra satisfaire aux critères suivants pour bien solubiliser un Pa :

- Facilement soluble dans l'eau avec des propriétés intrinsèques de dissolution rapide
- Non toxique, non irritant et pharmacologiquement inerte.
- Stable à la chaleur avec un point de fusion bas pour la méthode de fusion.
- Chimiquement compatible avec le Pa et ne pas former un complexe

Il est à noter qu'il est possible d'utiliser une combinaison de ces vecteurs [2].

Quelques vecteurs utilisés pour la formulation de dispersions solides sont énumérés ci-dessous.

1.5.1. Polyéthylène glycols (PEG)

Les polyéthylènes glycols sont des polymères d'oxyde d'éthylène dont la masse moléculaire varie entre 200 et 300000. Leur formule générale est : $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{OH}$. L'utilisation de PEG pour la formulation de dispersion solides est particulièrement intéressante car ils présentent une bonne solubilité dans l'eau combinée à une solubilité correcte dans un bon nombre de solvants organiques. Par ailleurs, leur point de fusion est relativement bas (65°C en moyenne) et ils permettent de solubiliser un bon nombre de principes actifs. Les PEG de masse moléculaire comprise entre 1500 et 20000 sont utilisés dans les dispersions (les plus utilisés ayant un poids moléculaire de 4000-6000). En effet, en dessous les PEG sont trop visqueux et au-delà, leur température de fusion augmente. De plus, plus leur poids moléculaire est important, moins ils sont solubles dans l'eau. Il est également à noter que le poids moléculaire du PEG peut influencer ou pas la vitesse de dissolution : tout dépend de la nature du principe actif.

Le ratio principe actif/ PEG est également important : il est préférable qu'il soit le plus faible possible. En effet, s'il est trop haut, le principe actif forme des petits cristaux au lieu de se disperser de façon moléculaire [16].

Cependant, l'utilisation de PEG pose certains problèmes :

- Bien que présentant une toxicité très modérée, les PEG à faible poids moléculaire sont plus toxiques que ceux à haut poids moléculaire.
- Quelques interactions avec certains principes actifs lors de l'utilisation de la méthode de fusion ont été observés.
- La manipulation de PEG à faible poids moléculaire est difficile car ils sont mous [16].

1.5.2. Polyvinyl pyrrolidones (PVP)

Il s'agit de polymères dont le poids moléculaire est compris entre 2500 et 3.000000. Ils présentent une température de transition vitreuse haute (155°C pour le PVP K25 par exemple) et une bonne solubilité dans de nombreux solvants organiques et l'eau. Les PVP utilisés ont un poids moléculaire de 2500-50000. L'influence de cette valeur n'est pas négligeable : en effet, plus le poids moléculaire est important, moins la solubilité dans l'eau est importante et plus la viscosité est grande. Le taux de dissolution est alors retardé. Le ratio principe actif /PVP est également influent. Tout comme pour les PEG, plus ce ratio est petit, plus la solubilité et le taux de dissolution sont importants. Enfin, ces molécules ne présentent pas de toxicité apparente : ils sont communément utilisés en tant qu'excipients dans l'industrie pharmaceutique [17].

1.5.3. Polyvinylalcool (PVA), Crospovidone (PVP-CL), Polyvinylpyrrolidone polyvinylacétate copolymères (PVP-PVA)

Ces molécules appartiennent au groupe des polyvinylyls. Alors que le PVA et le PVP- PVA sont solubles dans l'eau, le PVP-CL gonfle en milieu aqueux. Il est cependant utilisable, comme le montre l'étude faite sur le furosémide [18].

1.5.4. Les dérivés de la cellulose

La cellulose est un polysaccharide à haut poids moléculaire très répandu dans le règne végétal qui peut être alkylé de différentes manières : méthylation (MC), hydroxypropyl méthylation (HPMC). On peut citer de nombreux dérivés de la cellulose utilisés pour la formulation de dispersions solides :

✓ HPMC : Cellulose dont 16.5 à 30% des groupes hydroxyles sont méthylés et 4 à 32% sont hydroxypropylés. Leur poids moléculaire est compris entre 10000 et 1.500000. Ils sont solubles dans l'eau et les mélanges d'éthanol et de dichlorométhane ainsi que de méthanol et de dichlorométhane.

✓ HPC : Ils sont solubles dans l'eau (jusqu'à 40°C), l'éthanol, le méthanol et le chloroforme. Leur poids moléculaire est compris entre 37000 et 1.150000. Plus leur poids moléculaire est petit, et plus le ratio principe actif-HPC est faible, plus le taux de libération est grand.

✓ CMEC : Ils sont solubles dans l'eau (si le pH est supérieur à 5.6), l'acétone, l'isopropanol 70%, l'éthanol 60% et le mélange 1 : 1 éthanol/dichlorométhane

✓ HPMCP : Ils ont un poids moléculaire compris entre 20000 et 2.000000. Leur solubilité dans l'eau dépend du pH et leur solubilité dans les solvants organiques est propre à chaque molécule [16].

1.5.5. Urée

Il s'agit du métabolite ultime de la dégradation des protéines. Non toxique, elle présente une bonne solubilité aqueuse et dans de nombreux solvants organiques [16].

1.5.6. Sucres, Polyols et autres polymères

Très solubles dans l'eau et non toxiques, ils sont cependant peu intéressants pour la formulation de dispersions solides. En effet, ils présentent un point de fusion haut, une faible solubilité dans les solvants organiques. Leur utilisation peut cependant s'adapter à certains principes actifs [16].

1.5.7. Emulsifiants

Ils sont Toxiques, et utilisés en compagnie d'autres vecteurs, tels que les PEG par exemple, pour améliorer leur action [19].

1.5.9. Acides organiques et autres dérivés

Les acide citrique et succinique ont été étudiés et ont prouvé leur efficacité. Cependant, ils ne sont plus à l'heure actuelle exploités [20].

1.5.8. Histidine

Est un acide aminé pouvant être obtenu par hydrolyse de nombreuses protéines Une source particulièrement riche, l'hémoglobine (le pigment porteur d'oxygène des globules rouges) donne environ 8,5 pour cent en poids d'histidine. Isolée pour la première fois en 1896 à Partir de diverses protéines, l'histidine est l'un des acides aminés dits essentiels pour l'être humain ; il ne peut pas le synthétiser et a besoin de sources alimentaires.

La structure chimique de l'histidine est représentée dans la figure N°03 suivante :

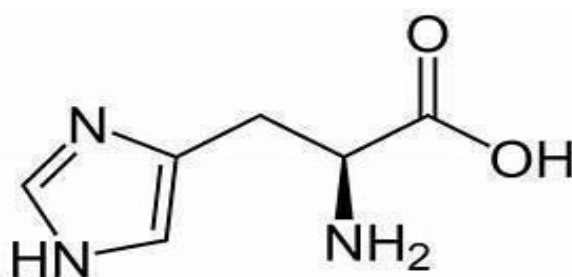


Figure N° 0 3: Structure chimique de l'histidine

1.5.9. Bicarbonate de sodium

C'est un composé ionique blanc de l'anion hydrogénocarbonate et du cation sodium, qui se présente sous forme de poudres. La forme ultra pure, très rare, est constituée de cristaux prismatiques blancs. C'est un composé inorganique décrit par la formule brute NaHCO_3 .

Il apparaît dans la nature sous la forme d'agrégats de cristaux prismatiques, le plus souvent en veines fibreuses. Au laboratoire, le bicarbonate de sodium apparaît sous la forme de fins cristaux blancs, solubles dans l'eau .

La structure chimique du bicarbonate de sodium est représentée dans la figure N°04 suivante :

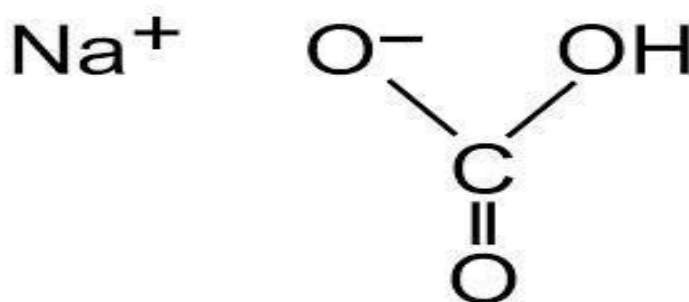


Figure N° 04: Structure chimique du Bicarbonate de sodium

1.5.10. Sodium D-gluconate (SDG)

Le SDG est un sel de sodium organique hydrosoluble de l'acide gluconique. Les sels de gluconate sont des produits d'oxydation du glucose et se produisent largement dans la nature. La structure chimique de SDG consiste en une chaîne à six carbones avec cinq groupes hydroxyle (OH) se terminant par un groupement carboxylate.

La structure chimique de SDG est représentée dans la figure N°05 suivante :

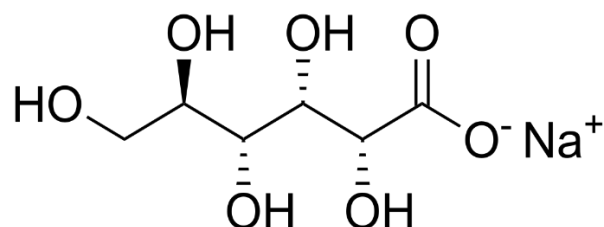


Figure N°05 : Structure chimique SDG [49].

1.6. Méthodes de préparations des dispersions solides

Diverses méthodes sont utilisées pour la préparation d'une dispersion solide. Ces méthodes sont données ci-dessous :

1.6.1. Méthode de fusion

La méthode de fusion a été utilisée pour la première fois en 1961 par Sekiguchi et Obi. Le principe de base de la méthode de fusion est qu'un mélange physique d'un médicament et d'un support hydrophile est chauffé directement jusqu'à ce qu'ils fondent à une température légèrement supérieure à leur point eutectique. Ensuite, la masse fondue est refroidie et solidifiée rapidement dans un bain de glace sous agitation. La masse solide finale est broyée et tamisée. Les principaux avantages des méthodes de fusion sont leur simplicité, leur coût relativement faible et l'absence de solvant. Les méthodes de fusion présentent également certains inconvénients : stabilité insuffisante du PA dans le support à haute température, solubilité du PA dans le support à la température de chauffage entraînant une hétérogénéité du PA en dispersion solide et, dans certains cas, une porosité moindre du produit final (comparativement aux autres méthodes, particulièrement celles à base de solvant) [21].

1.6.2. Méthode d'évaporation de solvants

La méthode d'évaporation de solvants est l'une des méthodes les plus couramment utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles dans l'eau. Cette méthode a été développée principalement pour les composants instables à la chaleur car le médicament et le support sont mélangés grâce à un solvant au lieu d'utiliser une source de chaleur comme dans la méthode de fusion. Par conséquent, cette méthode permet d'utiliser des supports avec un point de fusion excessivement élevé. Le principe de base de cette méthode est que le médicament et le support sont dissous dans un solvant volatil. La DS est obtenue en évaporant le solvant sous agitation constante [22].

1.6.3. Méthode Mixte

Elle a été étudiée pour la première fois par Goldberg et al. dans leur étude, une DS a été préparée pour améliorer la dissolution de la griséofulvine en utilisant l'acide succinique comme support et le méthanol comme solvant. La méthode mixte combine la méthode de fusion et la méthode d'évaporation du solvant. Le médicament est d'abord dissous dans un solvant approprié et incorporé dans la masse fondue du support, puis le mélange est évaporé à sec. Pratiquement, cette méthode est très utile pour les médicaments à haut point de fusion [9]. Cette méthode présente deux avantages : premièrement, la température est plus basse et le temps de mélange est plus court que dans la méthode de fusion, ce qui protège le PA de la dégradation thermique.

Deuxièmement, le support à l'état fondu est plus facilement dispersé ou dissous dans le solvant que dans la méthode d'évaporation du solvant [23].

1.6.4. Méthode de Co-précipitation

Dans cette méthode, le support est d'abord dissous dans un solvant pour préparer une solution, et le médicament est incorporé dans la solution sous agitation pour former un mélange homogène. Ensuite, de l'eau est ajoutée goutte à goutte au mélange homogène pour induire une précipitation. Enfin, le précipité est filtré et séché [24].

1.6.5. Méthode d'électro-filage

La méthode d'électro filage est une combinaison de la technologie de DS et de nanotechnologie. Dans cette méthode, les fibres solides sont produites à partir d'un flux de fluide polymère à travers une buse à l'échelle millimétrique. L'avantage de cette méthode est que le processus est simple et peu coûteux. Cette méthode convient à la préparation de nano fibres [25].

1.6.6. Méthode de lyophilisation

Dans cette technique, le médicament et le support sont co-dissous dans un solvant commun, congelés et sublimés pour obtenir une dispersion moléculaire lyophilisée. Un avantage important de la lyophilisation est que le médicament est soumis à une contrainte thermique minimale pendant la formation de la DS [26].

1.6.7. Méthode d'extrusion à chaud

L'extrusion à chaud est une méthode courante pour améliorer la solubilité de médicaments peu solubles dans l'eau, dans laquelle la DS amorphe est formée sans solvant, évitant ainsi les solvants résiduels dans la formulation. Cette méthode est réalisée par une combinaison de la méthode de fusion et d'une extrudeuse, dans laquelle un mélange homogène de médicament, polymère et plastifiant est fondu puis extrudé à travers l'équipement. Les formes des produits à la sortie de l'extrudeuse peuvent être contrôlées et ne nécessitent pas de broyage à l'étape finale [27].

1.6.8. Méthode assistée par micro-onde

Les irradiations par micro-ondes sont une méthode efficace pour la préparation de DSs. Les micro-ondes sont un rayonnement électromagnétique entre la région infrarouge et les ondes radioélectriques avec une longueur d'onde comprise entre 0,01 et 1 m. En général, les micro-ondes interagissent avec les molécules polaires. Cette interaction conduit à la génération de la chaleur dans le matériau. Le système de chauffage est contrôlé par un logiciel programmé pour modifier en permanence la puissance des micro-ondes de sorte que l'échantillon soit chauffé

légèrement au-dessus de la température de fusion du médicament, puis refroidi à la température ambiante. L'atout majeur de ce processus est un chauffage uniforme du matériau. La capacité des micro-ondes à générer un chauffage uniforme améliore l'interaction entre le PA et le support, et peut donc être significatif pour les modifications structurales [28].

1.6.9. Méthode d'immersion

Consiste à faire dissoudre le PA dans un solvant, puis le véhicule est dispersé dans la solution (PA/solvant) obtenue, l'ensemble est maintenu sous agitation pendant une durée de temps déterminé allant de quelques heures à quelques jours. Les DSs récupérées sont séparées soit par centrifugation ou par filtration [29].

1.6.10. Méthode de fluide supercritique

Les fluides supercritiques possèdent les propriétés des liquides et des gaz. Dans des conditions supercritiques, les matériaux ont des propriétés de solvant de type liquide soit une viscosité et un pouvoir de diffusion mais aussi une conductivité thermique analogues à ceux du gaz.

Ce processus comprend la dissolution du PA et du support dans du CO₂ supercritique dans des conditions précises de température et de pression, suivie d'une dépression provoquant une expansion adiabatique du CO₂ et un refroidissement rapide [11]. Le CO₂ supercritique n'est pas toxique et a le potentiel pour remplacer les solvants organiques. Les conditions de température utilisées dans ce processus sont assez douces (35–75 ° C), ce qui permet de manipuler des PA thermosensibles [30].

1.6.11. Méthode de pulvérisation

Il s'agit d'un processus continu qui se fait en une seule étape, qui est initié par atomisation de la solution PA/véhicule en fines gouttelettes qui sont ensuite séchées par mise en contact avec de l'air chaud à une hygrométrie relative bien définie [31].

1.7. Méthodes de caractérisation des DS

1.7.1. Microscopie électronique à balayage

(MEB ou SEM pour Scanning Electron Microscopy) en anglais ; est une technique de microscopie électronique capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon en utilisant le principe des interactions électron-matière. La MEB consiste en un faisceau d'électrons balayant la surface de l'échantillon à analyser, qui en réponse réémet certaines particules. Ces particules sont analysées par différents détecteurs qui permettent de reconstruire une image en trois dimensions de la surface. Le faisceau électronique est généralement produit par un canon à électrons porté à une tension élevée (quelques dizaines de kV) [32].

1.7.2. Calorimétrie différentielle à balayage DSC

Une technique fréquemment utilisée pour détecter la quantité de matériau cristallin est la calorimétrie à balayage différentiel (DSC). Dans la DSC, les échantillons sont chauffés avec une vitesse de chauffage constante. La quantité d'énergie nécessaire au et les températures auxquelles les événements thermiques se produisent peuvent être détectées. Les événements thermiques peuvent être une transition vitreuse, une recristallisation, une fusion ou une dégradation. De plus, l'énergie de fusion et de recristallisation peut être quantifiée. L'énergie de fusion peut être utilisée pour détecter la quantité de matière cristalline. Éventuellement, l'énergie de recristallisation peut être utilisée pour calculer la quantité de matériau amorphe fourni.

Si pendant les mesures DSC, le matériau amorphe cristallise, des informations sont obtenues sur la cinétique de cristallisation et sur la stabilité physique de l'échantillon amorphe. Pour quantifier la quantité de matériau cristallin, les mesures doivent être terminées avant le début de la cristallisation du matériau amorphe. Dans certains cas, cela peut être établi en appliquant des taux de numérisation élevés [33].

1.7.3. Diffraction des rayons X

C'est une méthode de caractérisation structurale dans le domaine des matériaux. Cette méthode de caractérisation ne s'applique qu'aux matériaux cristallisés (mono ou polycristallins). La diffraction des rayons X permet d'identifier les phases cristallines présentes dans les matériaux analysés et offre la possibilité d'établir leur composition chimique. Aussi elle permet d'évaluer leur degré de cristallinité et de mettre en évidence la morphologie des cristallites qui les constituent. Elle donne également la possibilité d'estimer les dimensions de ces cristallites ; et des pics de diffraction nets dans un matériau cristallin [1].

1.7.4. Analyse thermique gravimétrique (ATG)

L'ATG est une technique puissante qui vise à étudier les changements de poids d'un échantillon lorsqu'il est chauffé, refroidi ou maintenu à température constante. Elle permet également la détermination de la teneur en eau dans une DS [34].

1.7.5. Spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR)

Peut être utilisée pour détecter la variation de la distribution d'énergie des interactions entre le médicament et la matrice. Des bandes vibratoires pointues indiquent la cristallinité.

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisée pour détecter avec précision des cristallinités allant de 1 à 99% dans un matériau pur [35,36].

1.7.5. Test de dissolution

Destiné à déterminer la plus au moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, le ou les principes qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du Pa dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. Pour réaliser le test de dissolution on utilise un dissolutest, les pharmacopées préconisent 4 types de dissolutest, les plus utilisés sont : l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant (figure N°06) [37].

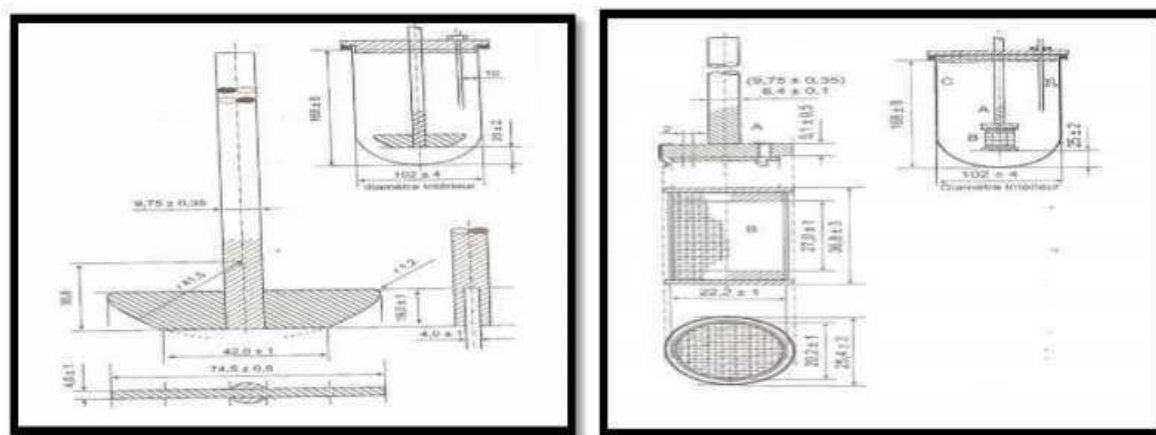


Figure N°06 : A gauche appareil à palettes, à droite appareil à paniers [37].

Pour chaque essai de dissolution les conditions opératoires doivent être précisées c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changement éventuels) et le mode de prélèvement, selon la pharmacopée [38].

L'analyse des prélèvements est réalisée par : Spectrophotomètre UV-Visible qui est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution [37].

Les absorbances mesurées sont utilisées pour calculer le pourcentage de dissolution de la forme pharmaceutique.

1. Piroxicam

2.1. Définition

Le piroxicam est une molécule du groupe des oxicams, groupe appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette molécule possède diverses propriétés liées à sa capacité à bloquer la production de prostaglandines. On peut citer entre autres sa propriété antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire.

Le piroxicam est utilisé pour le traitement des douleurs liées à la polyarthrite rhumatoïde ou à la spondylarthrite ankylosante, et en seconde intention pour celle dues à l'arthrose [39].

Nomenclature chimique du Piroxicam

1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide. (Pharmacopée européenne 6ème édition) dont la structure chimique est représentée dans la figure N°07. Il présente un proton 4-hydroxy faiblement acide, et l'azote pyridyle faiblement basique (FELDENE® (piroxicam)) [40].

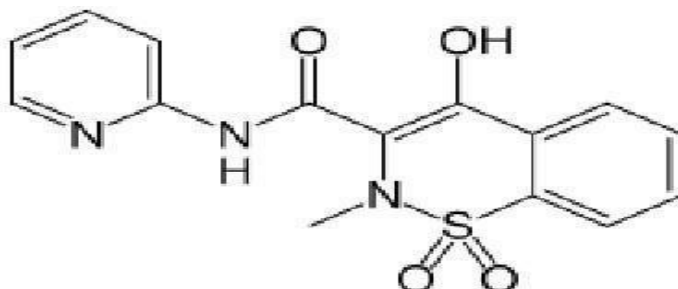


Figure N°07 : Structure chimique du piroxicam [40].

2.2. Mécanisme d'action du piroxicam

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le piroxicam agit en inhibant la production de prostaglandines. Les prostaglandines sont des médiateurs chimiques produits par l'organisme en réaction à une agression (maladies, blessures). Libérées dans l'organisme, ces substances provoquent une inflammation et même de la fièvre. L'action du piroxicam est de bloquer la production de ces médiateurs permettant une régression de l'inflammation.

2.3. Propriétés physico-chimique du piroxicam (figure N° 08)

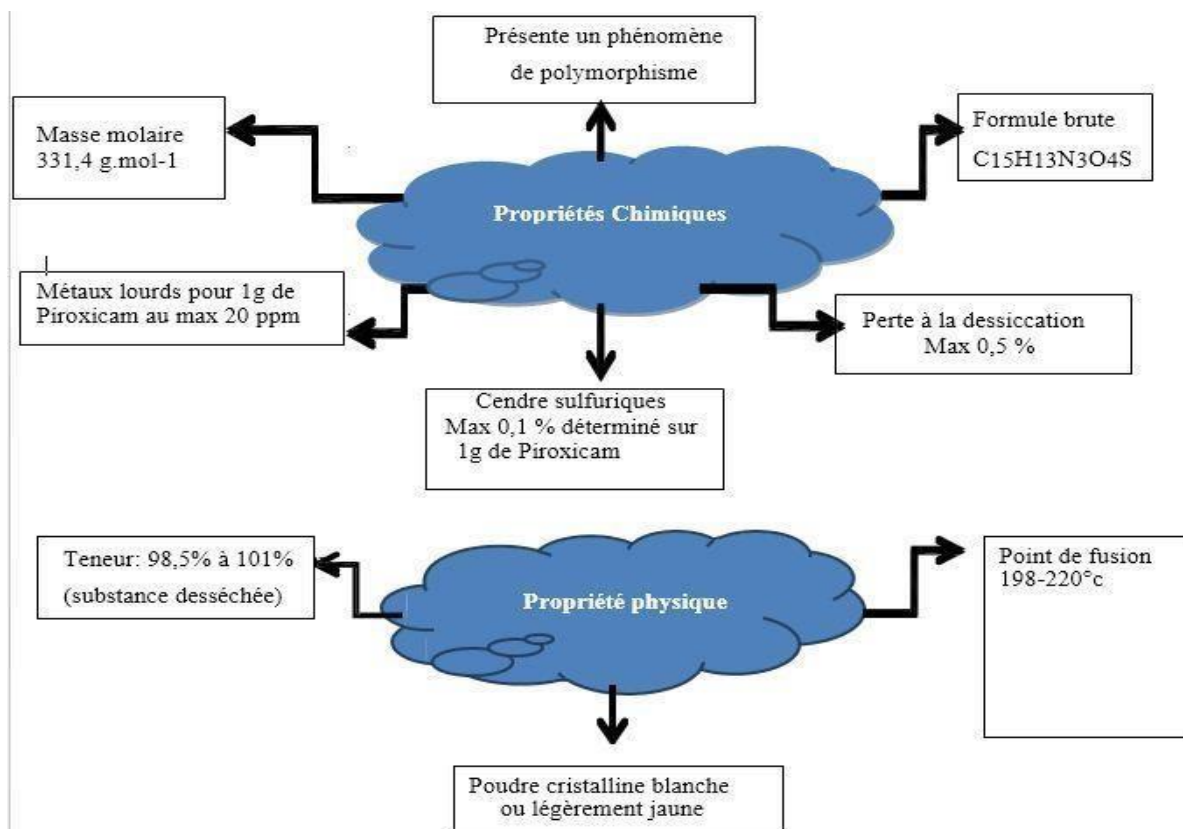


Figure N° 08 : Schéma représentatif des propriétés physico-chimiques du Piroxicam [39].

Solubilité du piroxicam

A température ordinaire, le piroxicam est insoluble dans l'eau et le cyclohexane. Il est peu soluble dans l'éther isopropylique et le toluène. Il est légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol. Enfin, il est soluble dans les solvants polaires, comme le D.M.F, le D.M.S.O, et à un moindre degré le dioxane, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Sa solubilité dans l'eau est de 23mg/L à 22°C (USP 34). Le pKa du piroxicam est de 6,3, ce qui lui confère les propriétés des acides faibles [41].

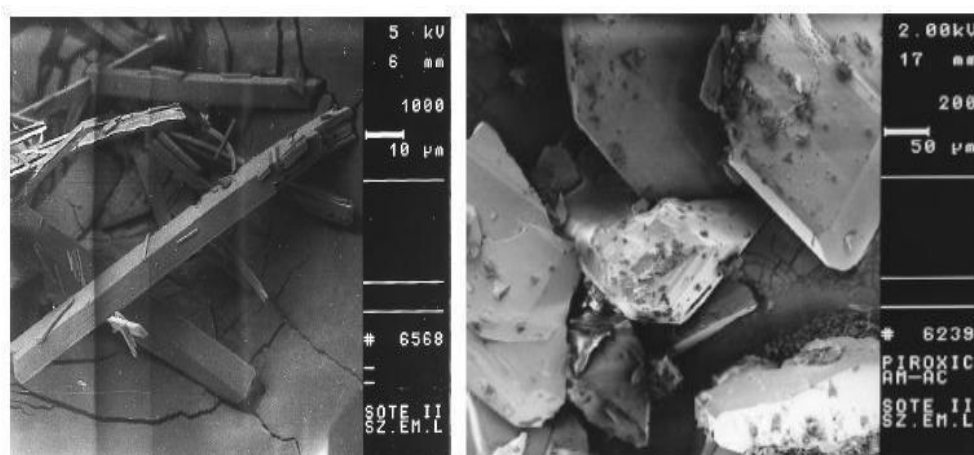
Polymorphisme du Piroxicam

Le polymorphisme au sens chimique est la possibilité pour un composé chimique donné, de présenter au moins deux structures cristallines différentes, c'est-à-dire deux arrangements différents de molécules ou d'atomes. Cette possibilité confère aux différentes formes cristallines obtenues des propriétés physico-chimiques différentes ayant des conséquences possibles sur la formulation du médicament [42, 43, 44,45].

Suivant la forme polymorphe, les propriétés physico-chimiques varient :

- Propriétés thermodynamiques : température de fusion et de sublimation, solubilité ;
- Propriétés cinétiques : vitesse de dissolution ;
- Propriétés spectroscopiques ... [46].

Concernant la molécule du Piroxicam, dans les conditions de cristallisation bien précises, des aiguilles et des cristaux cubiques se forment comme le montre ces images (figure N°09) :



(A)

(B)

Figure N° 09 : Micrographies électroniques à balayage à balayage de deux types de cristaux de Piroxicam : cristaux d'aiguilles (A) et cristaux cubiques (B) [47].

Matériels et

méthodes



MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le PRX est un produit biopharmaceutique de classe II avec une faible solubilité (23mg/L à 22°C) et une perméabilité élevée (biodisponibilité de 45 à 75% après administration orale), et il représente un des meilleurs pas de la classe des AINS (anti- inflammatoire non stéroïdien) [48].

L'objectif principal de notre travail est d'améliorer la solubilité, la dissolution et par conséquent la biodisponibilité de ce Pa.

3.1. Matériels

3.1.1. Matières premières




Le tableau N°03 suivant regroupe les matières premières utilisées dans ce travail.

Tableau N° 03 : Matières premières et leurs rôles ainsi que leurs provenances

Matière première	Rôle	Provenance
Piroxicam	Principe actif	Saidal, Dar El baida + Biopharm
Histidine	Vecteur	BiochemChemopharma
Bicarbonate de Sodium	Vecteur	BiochemChemopharma
Sodium D-gluconate	Vecteur	BiochemChemopharma

3.1.2. Véhicules utilisés

Les véhicules que nous avons utilisés dans la formulation des DSs sont :

-  Histidine
-  Bicarbonate de sodium
-  Sodium D-gluconate (SDG)

3.1.3. Réactifs

Les solvants que nous avons utilisés dans la formulation et la caractérisation des DSs sont :

- ✚ Éthanol.
- ✚ L'eau distillée.
- ✚ Diméthylsulfoxyde DMSO.
- ✚ HCL
- ✚ NaCl

3.1.4. Verrerie

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| ✚ Bechers | ✚ Mortier et pilon |
| ✚ Pipettes et pro-pipettes | ✚ Verre de montre |
| ✚ Entonnoir | ✚ Tube à centrifugeuse |
| ✚ Tamis | ✚ Tube à eppendorf |
| ✚ Barreaux magnétiques | ✚ Tube à faucon |

3.1.5. Appareillage et équipements

Les appareils et équipements utilisés(e) pour préparer et caractériser les DSs sont comme suit :

- ✚ Plaques magnétique (Heindolph ; Wisd).
- ✚ Balance analytique (KERN)
- ✚ Centrifugeuse (Hettich ZENTRIFUGEN).
- ✚ Etuve (Mettler).
- ✚ Agitateur à hélice
- ✚ Bain marie (Mettler).
- ✚ MEB (Philips electroscan).
- ✚ Spectrophotomètre IR (Perkin Elmer).
- ✚ Spectrophotomètre UV Visible (UV) mini-1240 ; (Perkin Elmer Lambda25).
- ✚ Diffraction des rayons X DRX (EMPYREAN).

3.2. Méthodes

3.2.1. Préparation des dispersions solides

Les DSs à base de PRX en utilisant l'histidine, le SDG et le bicarbonate de sodium comme véhicules ont été préparées dans différents ratios (masse/masse) à savoir (1/1) et (1/3), par deux méthodes différentes : méthode de co-précipitation et méthode de broyage- malaxage.

3.2.1.1. Préparation des DSs (PRX/bicarbonate de sodium) par la méthode de broyage-malaxage

Le PRX ainsi que le bicarbonate de sodium ont été mélangés dans un mortier puis une solution (Éthanol + eau) a été ajoutée au mélange formé, l'ensemble a été trituré pendant 30 min à l'aide d'un pilon.

Les DSs réalisées ont été ensuite transférées à l'étuve pour s'assurer de l'élimination de toute trace de solvant résiduel à une température de 40°C pendant la nuit.

Les poudres obtenues ont été broyées dans un mortier, tamisées, conservées dans des tubes Eppendorf et placées dans un dessiccateur à l'abri de la lumière et de l'humide.

3.2.1.2. Préparation des DSs (PRX/Histidine) et (PRX/SDG) par la méthode de Co-précipitation

Deux solutions : " vecteur +eau distillé" et PRX+DMSO ont été préparées.

La solution "PRX+ DMSO" a été ajoutée à la première solution goutte à goutte à l'aide d'une pipette et au bout de quelques secondes un précipité a été formé.

La suspension obtenue a été centrifugée à une vitesse de 4000 tours/minute pendant 15minutes.

Les DSs obtenue ont été mise à l'étuve pendant 48 heures afin d'éliminer toute trace de solvant.

Les poudres obtenues ont été broyées dans un mortier, tamisées, conservées dans des tubes Eppendorf et placées dans un dessiccateur à l'abri de la lumière et de l'humide.

3.2.1.3. Préparation des mélanges physiques

Afin de comparer les caractéristiques des dispersions solides à de simples mélanges physiques, ces derniers ont été préparés par simple broyage du PRX avec les différents vecteurs dans un mortier et après tamisage les mélanges ont été conservés dans des tubes Eppendorf.



Figure N° 10 : Préparation d'un mélange physique.

3.2.2. Caractérisation des dispersions solides

Les DSs formulées ont été caractérisées par les méthodes suivantes :

3.2.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La taille des particules et la morphologie des échantillons ont été étudiées en utilisant un microscope électronique à balayage de la marque Philips Electrostal.

Les échantillons qui ont été analysés sont

- ✚ PRX.
- ✚ Histidine.
- ✚ MPs (PRX/Histidine) ratio (1/1) et (1/3).
- ✚ DSs (PRX/Histidine) ratio (1/1) et (1/3).

3.2.2.2. Spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

3.2.2.2.1. Préparation des pastilles :

Une quantité de 2mg de la DS a été mélangée avec 200mg de KBr dans un mortier à l'aide d'un pilon, puis le mélange obtenu a été introduit dans une pastilleuse, et a subi une compression à une pression de 10 Tonne.

3.2.2.2.2. Analyse spectroscopique IR :

L'analyse spectroscopique IR a été effectuée dans le but de déterminer toute interaction entre le PRX et les véhicules associés, cette analyse a été effectuée sur :

- ✚ Histidine pur, DSs (PRX/Histidine) ratio (1 /1) et (1/3), MPs (PRX/histidine) ratio (1/1) et (1/3).
- ✚ Bicarbonate de sodium, DSs (PRX/Bicarbonate de soduim) ratio (1/1) et (1/3), MPs ratio (1/1) et (1/3).
- ✚ DSs (PRX/SDG) ratio (1/1) et (1/3).

Les spectres FTIR de nos échantillons ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre de la marque Spectrum Two de Perkin Elmer. La plage de balayage était de $400-4000\text{ cm}^{-1}$ avec une résolution de 0.5.

3.2.2.3. Diffraction des rayons X (DRX)

L'analyse par DRX a été effectuée dans le but de déterminer la cristallinité du Pa dans les DSs, les analyses ont été effectuées sur :

- ✚ Bicarbonate de sodium
- ✚ DSs (PRX/ bicarbonate de sodium) ratios (1/1) et (1/3).
- ✚ MPs (PRX/ bicarbonate de sodium) ratio (1/1).

3.2.2.4. Test de dissolution :

L'étude de dissolution in vitro a été réalisée pour déterminer le profil de dissolution sur :

- ✚ DSs (PRX/bicarbonate de sodium) ratios (1/1) et (1/3).
- ✚ DSs (PRX/histidine) ratios (1/1) et (1/3).
- ✚ DSs (PRX/SDG) ratios (1/1) et (1/3).

Le test de dissolution a été réalisé en utilisant le montage montré dans la figure N°11 suivante :



FigureN°11 : Montage pour test de dissolution.

3.2.2.4.1. Préparation du milieu selon la pharmacopée :

Pour préparer le milieu pH=1.2, on a mélangé 250 ml de chlorure de sodium 0.2 M avec un volume de 425 ml d'acide chlorhydrique 0.2 M, puis on a complété jusqu'à 1000 ml avec de l'eau distillée.

3.2.2.4.2. Réalisation du test de dissolution selon les conditions opératoires suivantes:

- Volume du milieu :500 ml.
- Température : $37^{\circ}\pm 0.5$.
- Agitation 50 tours/min.
- Type d'agitation : agitateur à hélice.
- Milieu : ph =1.2.
- Nombre d'essais : 2 essais pour chaque échantillon.
- Intervalle de prélèvement pour chaque échantillon : 5min, 10min, 15min, 20min, 25min, 30min, 35min, 40min, 45min, 60min, suivit par une analyse par spectroscopie UV/Visible pour chaque prélèvement.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Un volume de 500 ml de la solutions du milieu pH=1.2 a été introduit dans deux béchers; ces derniers ont été mis sous agitation avec une vitesse de 50 tours/min; la température de la solution a été stabilisée à 37°;une gélule qui contient la DS a été versée dans chaque bécher, puis un chronomètre a été lancé afin de déterminer le temps; enfin pour chaque intervalle de temps égal à 5 min, un volume de 5 ml a été prélevé de la solution et un volume égal du milieu de dissolution a été immédiatement additionné.

3.2.2.4.3. Réalisation d'une courbe d'étalonnage

Une courbe d'étalonnage a été effectuée dans le but de retrouver les différentes concentrations du PRX lors des études de dissolution, et pour cela, un balayage spectral de la molécule solubilisée dans du méthanol a été réalisé entre 200 et 800 nm. Puis, Une gamme d'étalonnage a été réalisée à partir de dilutions d'une solution mère dosée à 100 µg/ml dans le méthanol. Enfin l'absorbance des 6 solutions filles (2, 4, 6, 8, 10 et 20 µg/ml) a été mesurée contre un blanc constitué de méthanol.

Résultats et discussion



4.1. Préparation des dispersions solide

4.1.1. Méthode de broyage-malaxage

4.1.1.1 Aspect

Les DSs obtenue en utilisant le bicarbonate de sodium comme vecteur sont de couleur jaunâtre, la présentation est illustrée dans la figure N°12 ci-dessous.

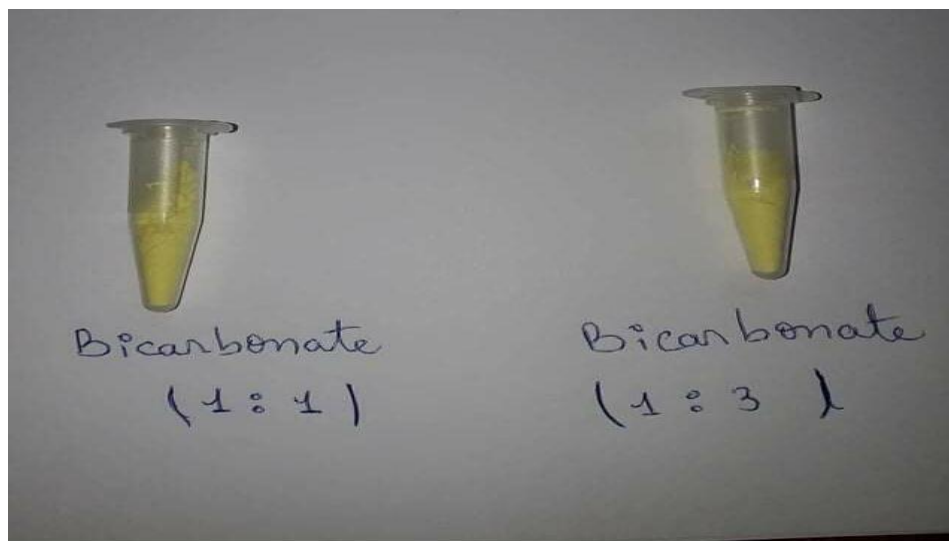


Figure N° 12 : Aspect des DSs ratio (1/1) et (1/3) avec le bicarbonate de Sodium préparées par la méthode de broyage malaxage.

Les DSs à base de bicarbonate de sodium ratios (1/1) et (1/3) présentent une couleur jaunâtre intense.

L'apparition de la couleur jaunâtre indique l'état moléculaire du Piroxicam et donc son état dissout, plus la taille des particules du PRX est réduite plus il est soluble. L'intensité de cette dernière justifie le pourcentage du Pa à l'état moléculaire dans ces DSs.

4.1.1.2. Rendement

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

$$R = (m \text{ exp} / m \text{ théo}) \times 100$$

m exp : masse expérimentale de la DS (mg).

m théo : masse théorique de la DS (mg).

Résultats et discussion

Les résultats de Rendement des DSs (PRX/bicarbonate de sodium) sont illustrés dans le tableau N°04 suivant :

Tableau N°04 : Rendements des DSs (PRX/bicarbonate de sodium)

Ratios	PRX	Bicarbonate	Ethanol	Eau	Rendement
1/1	100mg	25mg	0.5ml	0.5ml	92%
	300mg	75 mg	0.5ml	0.5ml	93%
	300mg	76.6mg	0.5ml	0.5ml	96%
1/3	100mg	75mg	0.5ml	0.5ml	94%
	200mg	151.2mg	0.5ml	0.5ml	98%

D'après les résultats obtenus, on constate que le rendement des DSs dépend de la quantité de matières premières utilisées, plus celle-ci est élevée plus le rendement est élevé.

Le rendement des DSs à base de bicarbonate de sodium en utilisant la méthode de broyage malaxage est excellent.

4.1.2. Méthode de co-précipitation

4.1.2.1. Aspect

Les DSs obtenues avec le SDG et l'histidine comme vecteurs sont de couleur jaunâtre, la présentation est illustrée dans la figure N°13 ci-dessous.

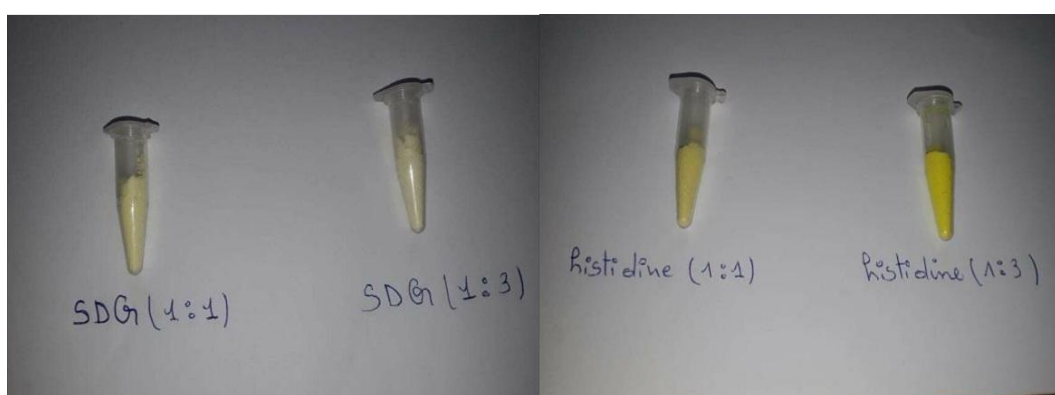


Figure N°13 : Aspect des DSs à base de SDG et d'histidine obtenues par la méthode de co-précipitation.

Les DSs à base de SDG ratios (1/1) et (1/3) présentent une couleur jaunâtre plus ou moins claire, comparé aux DSs à base d'histidine (ratios 1/1) et (1/3) qui ont une couleur plus vive. L'intensité de cette dernière justifie le pourcentage du Pa à l'état moléculaire dans ces DSs.

Résultats et discussion

4.1.2.2. Rendement

Les résultats de rendement des DSs à base de SDG et d'histidine sont illustrés dans les tableaux N°05 et N°06 suivants :

Tableau N°05 : Rendements des DSs (PRX / Histidine)

Ratios	PRX	Histidine	DMSO	EAU	Rendement
1/1	100mg	46.5mg	2ml	10ml	21%
	300mg	139.5mg	5ml	10ml	43%
	500mg	234.12mg	8ml	10ml	55.19%
1/3	100mg	139.50mg	2ml	10ml	35%
	200mg	279.27mg	4ml	10ml	56.40%
	500mg	702.37mg	8ml	17ml	60.87%

Tableau N° 06 : Rendements des DSs (PRX / SDG)

Ratios	PRX	SDG	DMSO	Eau	Rendement
1/1	100mg	65.44mg	2ml	10ml	26.4%
	300mg	196.33mg	5ml	10ml	44.81%
	500mg	329.18mg	8ml	10ml	51%
1/3	100mg	130.88mg	2ml	10ml	30%
	200mg	392.64mg	4ml	10ml	35.43%
	500mg	987.57mg	8ml	10ml	43%

Les rendements des dispersions solides à base des vecteurs (Histidine et SDG) préparées avec la méthode de Co-précipitation sont de faible à acceptable.

4.2. Caractérisation des dispersions solides

4.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Le résultat de l'analyse MEB est illustré dans la figure N° 14 suivante :

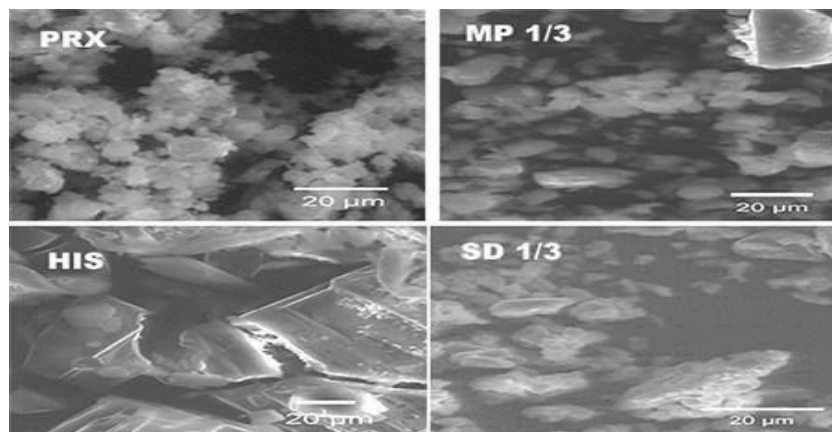


Figure N°14 : Micrographies électroniques à balayage du : PRX ; Histidine ; MPs (1/3) et DS (1/3).

D'après les images MEB, le PRX pur présente une morphologie irrégulière agglomérée dont la taille des particules est inférieure à 5 µm (confirmée par le certificat d'analyse du fournisseur).

Les cristaux d'Histidine pur apparaissent sous des formes cubiques grossières avec une taille inférieure ou égale à 100 µm.

Pour le mélange physique MP (1/3) la présence des deux formes pures (PRX et histidine) est évidente avec une diminution de la taille des particules d'histidine ; cette réduction de taille est dû à la technique de broyage avec le mortier utilisé lors de la préparation de l'échantillon. La DS (1/3) présente une morphologie nouvelle avec une taille de particules inférieure à 5 µm. Ce qui nous permet de conclure à une réduction de la taille et de l'agglomération des particules qui sont deux facteurs en faveur de l'amélioration de la vitesse de dissolution.

4.2.2. Spectroscopie infrarouge

Le résultat de l'analyse d'IR est illustré dans la figure N°15 suivante :

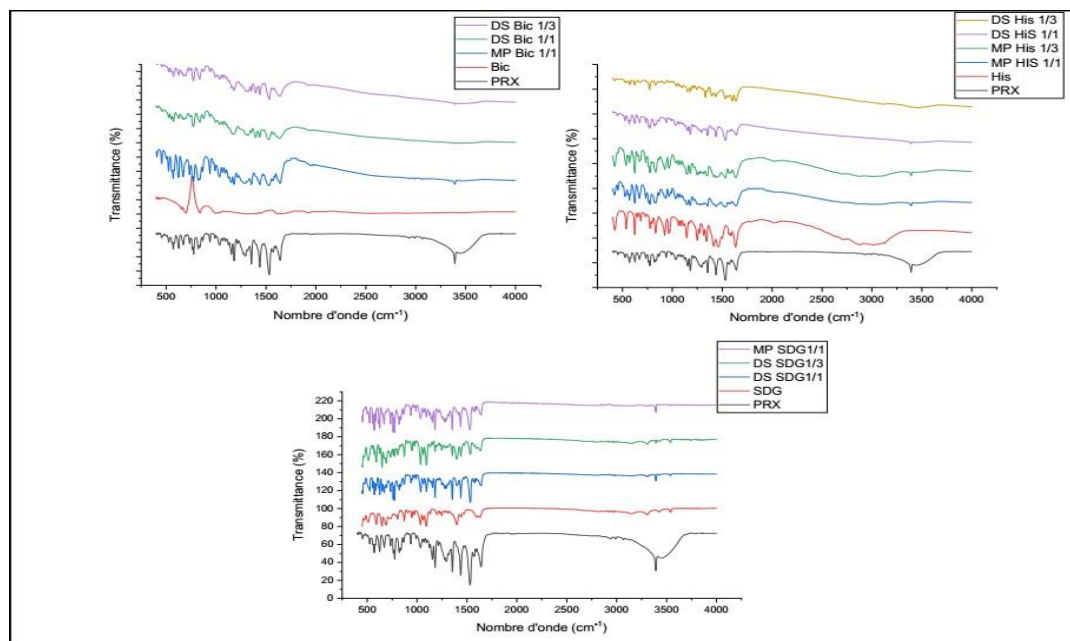


Figure N°15 : Spectre IR du PRX, Bicarbonate de sodium, SDG, MPs (1/1), DSs (1/1) et (1/3). Histidine, MPs, DSs (1/1) et (1/3).

- **Le spectre du Piroxicam**

Le spectre de notre PRX et le spectre de référence [51], sont similaires et montrent une bande à 3392.20 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H, qui constitue la zone d'intérêt car sa disparition ou son apparition est souvent l'indication d'interactions entre le PRX et le véhicule associé par la création de liaisons hydrogènes [52].

- **Bicarbonate comme vecteur**

Sur le spectre d'absorption du mélange physique ratio (1/1) ainsi que la DS (1/3), on observe l'apparition de la bande à $3392,20 \text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H du PRX. Ceci signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et le bicarbonate de sodium dans le mélange physique ainsi que la DS (1/3). Par contre sur le spectre d'absorption de la DS (1/1), on remarque la disparition de la bande d'élongation de la liaison O-H, Ce qui nous permet de conclure qu'il y a eu formation d'une liaison

Résultats et discussion

Hydrogène intermoléculaire entre le PRX et le bicarbonate dans la DS ce qui lui confère une meilleure stabilité.

- **Histidine comme vecteur**

Dans le spectre d'absorption de la DS (1/3), on observe la disparition de la bande caractéristique du PRX à 3392.20 cm^{-1} accompagné d'une intensification du pic caractérisant le groupement HN-CO de l'histidine, Ce qui indique qu'il y a eu formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les molécules du PRX et les molécules d'histidine, ce qui explique d'avantage la stabilité de notre DS.

En revanche, Les spectres d'absorption des MPs ratios (1/1) et (1/3) ainsi que la DS (1/1), n'ont pas révélé de disparition de la bande à $3392,20\text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H et aucune intensification du pic caractérisant le groupement HN-CO de l'histidine, Ce qui veut dire qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et l'histidine dans les deux mélanges physiques ainsi que la DS (1/1).

- **SDG comme vecteur**

Sur le spectre d'absorption des DSs ainsi que le mélange physique ratios (1/1), on observe l'apparition de la bande à $3392,20\text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H , ceci signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et le SDG . Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par AZZOUG et IMINE [53].

4.2.3. Diffraction des rayons X (DRX)

Les diffractogramme obtenus lors de l'analyse par DRX sont présentés dans la figure N°16 ci-dessous :

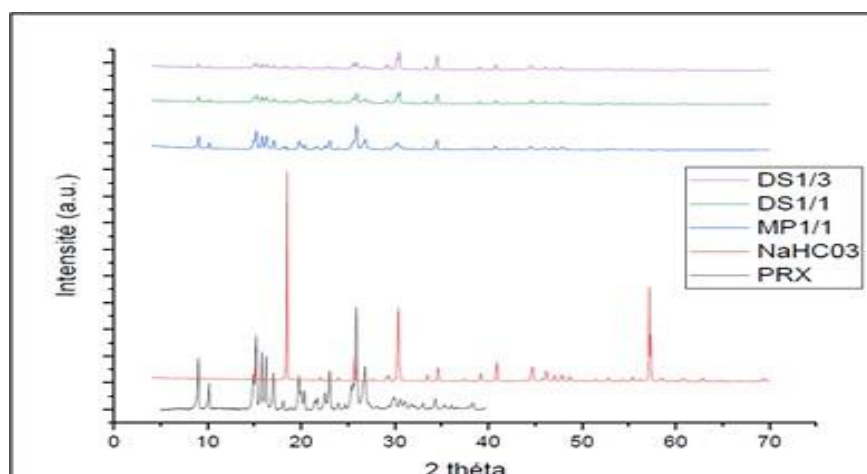


Figure N° 16 : Diffractogrammes de PRX, du bicarbonate de Sodium, MP (1/1), DS(1/1) , DS(1 /3).

Résultats et discussion

Le diffractogramme du PRX pur présente des pics nets marqués, en accord avec ceux de la littérature [53].

Selon les résultats obtenus par les analyses de DRX ; pour le diffractogramme du PRX pur et celui du bicarbonate de sodium ; on observe la présence de nombreux pics de diffraction ce qui indique que se sont sous une forme cristalline.

Le MP ratio (1/1) a montré des pics avec une intensité plus ou moins réduite, par contre dans le cas des DSs ratios (1/1) et (1/3) l'intensité des pics a été réduite d'une manière considérable, ceci signifie qu'il y a eu une réduction de la cristallinité pour les DSs, ce qui améliore d'avantage la solubilité du PRX.

4.2.4. Étude de dissolution :

4.2.4.1. Réalisation d'une courbe d'étalonnage

Dans le but de décrire la relation entre l'absorbance (ABS) et la concentration (CC) une courbe d'étalonnage de PRX a été réalisée. Les résultats de l'ajustement d'un modèle linéaire indiquent Un Coefficient de corrélation de **0,998573** et un R-carré = **99,7148%**.

La statistique de R-carré indique que le modèle ajusté explique **99,7148%** de la variabilité dans l'ABS. Le coefficient de corrélation vaut 0,998573, ce qui indique une relation forte entre les variables.

Donc on peut conclure que le modèle peut être utilisé pour déduire les concentrations du PRX à partir des absorbances et son équation est la suivante :

$$\text{ABS} = 0.0146066 + 0.0644672 * \text{CC}$$

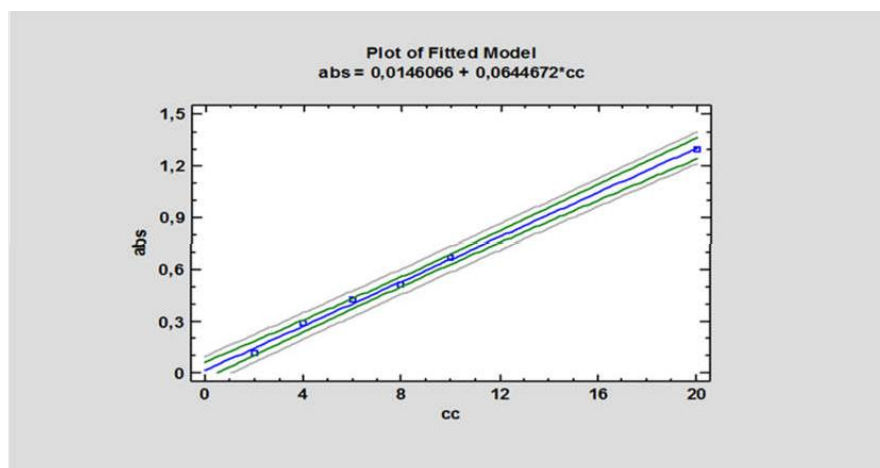


Figure N°17 : Courbe d'étalonnage des absorbances du PRX en fonction des concentrations.

Résultats et discussion

4.2.4.2. Test de dissolution :

Les figures N°18,19 et 20 suivantes représentent les profils de dissolution des DSs à base des différents vecteurs utilisés.

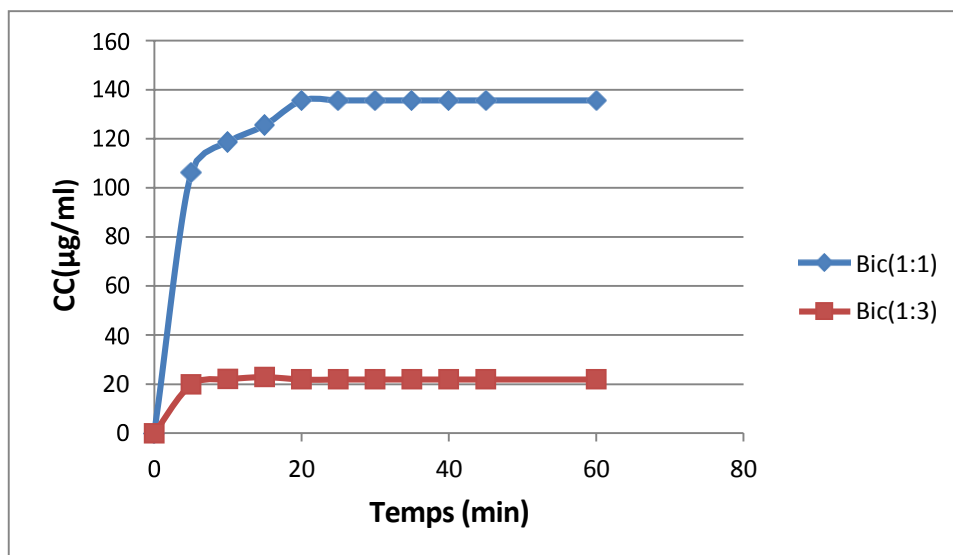


Figure N°18 : Profils de dissolution des DSs avec le bicarbonate de sodium ratios (1/1) et (1/3).

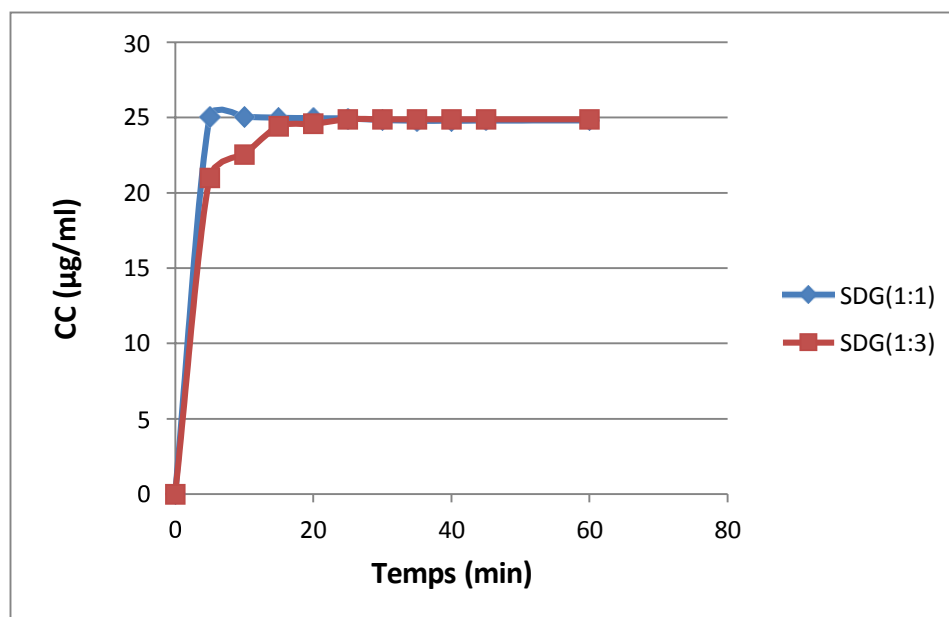


Figure N°19 : Profils de dissolution des DSs avec l'histidine ratios (1/1) et (1/3).

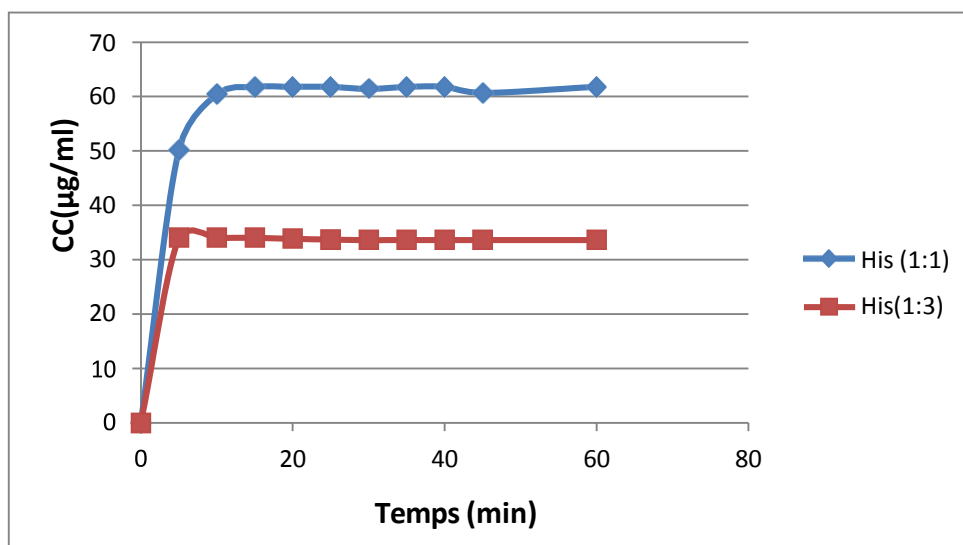


Figure N°20 : Profils de dissolution des DSs avec SDG pour les ratios (1/3) et (1/1)

D'après les graphes obtenus on remarque que :

Pour la DS histidine ratio (1/1) la concentration maximale du PRX dissout est égale à **61,82 µg/ml** au bout de **15min**. Tandis que, pour le ratio (1/3) la concentration maximale est de **34,05 µg/ml** au bout de **5min**.

Pour le bicarbonate de sodium ratio (1/1), on enregistre une concentration maximale qui est égale à **135µg/ml** au bout de **20 min**. Tandis que, pour le ratio (1/3), la concentration maximale est de **23 µg/ml** au bout de **15 min**

Pour le SDG ratio (1/1) la concentration maximale est égale **25.05 µg/mL** au bout de **5mins**. Tandis que, pour le ratio (1/3) la concentration maximale est de **24.43 µg/mL** au bout de **15m**.

Une fois que la concentration maximale est atteinte pour toutes les DSs, elle reste en équilibre jusqu'à **60 min**.

Une super-saturation est observée pour toutes les DSs ce qui veut dire que la solubilité de nos DSs est supérieure à la solubilité à saturation du PRX qui est de **23µg/ml**.

Conclusion



Conclusion et perspectives

Dans le présent travail nous avons traité l'insolubilité du principe actif (PRX) qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant à la classe biopharmaceutique II, et cela en adoptant une stratégie innovante telle que la DS.

Deux méthodes de préparation ont été utilisées : la méthode de co-précipitation et la méthode de broyage-malaxage en utilisant différents vecteurs tels que : le SDG, le bicarbonate de sodium et l'histidine, visant l'amélioration de la solubilité du PRX, sa vitesse de dissolution et par conséquent sa biodisponibilité.

Les DSs préparées ont été caractérisées par différentes méthodes : MEB, FT-IR, DRX et enfin le test de dissolution in vitro. Les résultats du MEB ont montré une réduction de la taille des particules de la DS (PRX/Histidine) et une meilleure dispersion. L'analyse de FT-IR a mis en évidence la formation de liaisons d'Hydrogènes intermoléculaires entre le PRX et l'histidine ainsi que le bicarbonate de sodium, par contre dans le cas du SDG l'analyse n'a révélé aucun changement significatif concernant les bandes caractéristiques du PRX et du support (SDG). Les résultats de La DRX ont montré une réduction de la cristallinité pour les DSs (PRX/bicarbonate de sodium), ce qui a permis d'améliorer d'avantage la solubilité de notre Pa..

L'étude de dissolution in vitro du PRX dans le milieu pH=1,2 a révélé une super-saturation pour toutes les DSs préparées par les deux méthodes et donc une amélioration remarquable de la solubilité du PRX. La meilleure DS obtenue est celle de (PRX/bicarbonate de sodium) préparée par la méthode de broyage-malaxage ratio (1/1) pour laquelle on a enregistré une concentration maximale égale à 135 ug/ml (5 fois supérieure à celle qui est normalement nécessaire à la saturation de la solution(23 ug/ml)).

Plusieurs facteurs tels que :la réduction de la cristallinité, une mouillabilité supérieure, et le caractère hydrotropique des vecteurs ont joué un rôle majeur dans l'amélioration de la solubilité du PRX.

Au final, on peut dire que notre objectif est atteint et que la solubilité du PRX, sa vitesse de dissolution ont été améliorées, ce qui contribuera ainsi à l'obtention d'une biodisponibilité orale meilleure.

Perspectives

À l'issue des résultats obtenus, il serait intéressant de :

- Faire l'analyse de la DSC ainsi que l'ATG afin de rendre les résultats plus fiables.
- De procéder à la formulation des gélules à base de la DS (PRX/bicarbonate de sodium) ratio (1/1) qui a donné le meilleur résultat.
- Enfin, faire une étude de stabilité pour déterminer la durée de vie des formules développées.

Références bibliographiques

- [1]: Saoudi N.,(2014).Formulation et évaluation d'un suppositoire de camptothécine.Mémoire Master : Génie des procédés.université A.Mira.Bijaia,P.25-29.
- [2]: Leuner C. Dressman L., (2000). Improving drug solubility for oral delivery usmg solid dispersions. Eur. J Pharm. Biopharm,vol 50,issu02, P.47-60.
- [3]: Ki Teak k. Jae-young L. Meeyeon L. Chung kil S., (2011). Solide dispersions as a drug delivery system. J.Pharm.invest ,vol41,issu03,P.125-142.
- [4]: Hicham S.,(2002).Système de délivrance des médicaments peu soluble dans l'eau par voie oral . Thèse de doctorat : Science Pharmaceutique, Université H. Poincare-Nancy, vol02, issu51, p.135.
- [5]: Sakina S.A H M S., (2016). Solid dispersion currently practiced in pharmaceutical field. Int. J.Advancements in Research &Technology,Vol05, Issue03, P.2278-7763.
- [6]: Swarbrick J., (2006). Encyclopedia of pharmaceutical .3rd edition, P.775-777.
- [7]: Patidar K. Kshirsagar MD. Saini V. Joshi PB. Soni M., (2011). Solid Dispersion Technology: A boon for poor water soluble Drugs.Indian.J.Novel Drugs Delivery, vol03, issue02 , P. 83-90.
- [8]: Safine H.,(2002). Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie.Université Henri Poincare – NANCY 1 Faculté de pharmacie, P.37.
- [9]: Singh S. Baghel R S. Yadav L., (2011). A review on solid Dispersion. Inter journal of pharmacy& life sciences, vol02, issu09, P.1078-1095.
- [10]: Fan M. Urvi G. Harsh C., (2015). Classification of solid dispersions: correlation to stability and solubility preparation and characterization techniques. Drug Development and Industrial Pharmacy, vol41, issu09, P.01-15.
- [11]: Liu R., (2008). Water-insoluble drug formulation, P.669.
- [12]: Simonelli A P . Mehta SC. Higuchi.WI., (1969). Dissolution rates of hight energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates. J. Pharm. sci, vol58, issu03, P.538-549.
- [13]: Chiu W L. Riegelman S., (1969). Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin ,J.Pharm.Sci, vol58 , issu01,P.1505-1510.
- [14]: Vasconcelos T. Sarmiento B. Costa P., (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. drug Disco, Today, vol12, issu02, P.1068-1075.

- [15]: Ahmed S A J et al., (2013). Formulation and evaluation of piroxicam liquid-solid compacts. *Inter.J.pharmacy and pharmaceutical sciences*.Vol05, Issu01,P.132-141.
- [16]: Hin. S.Oh L.Lee. Y. Choi H., (1998). Enhanced dissolution of furosemide by coprecipitating or cogrinding with crospovidone .*J Pharm.*,vol24 , issu175 ,P.17-24.
- [17]: Yuasa H. Ozeki T. Takahashi H. Kanaya Y. Ueno M., (1994). Application, of the solid dispersion method to the controlled release of medicine.6. Release mechanism of a slightly water soluble medicine andinteraction between flurbiprofen and hydroxypropyl cellulose in solid dispersion. *Chem. Pharm. Bull*, vol42, P.354-358.
- [18]: Stoll R. G. Bates TR & al., (1969). Some physical factors affecting the enhanced blepharoptotic activity of orally administred reserpine-cholanic acid coprecipitates.*J.Pharm .Sci* ,vol58 , P.1457-1459.
- [19]: Suzuki H. Sunada H., (1998). Influence of water-soluble polymers on the dissolution of nifedipine solid dispersions with combined carriers.*Chem.Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol45, P.1688-1693.
- [20]: Owussu-ababio G. Ebube NK & al., (1998). comparative dissolution stadies for mefenamic acid-polyethylen glycol solid dispersion systems and tablets. *Pharm.Dev. Technol*, vol03, P.405-412.
- [21]: Rodier E. Lochard H & al., (2005). A three step supercritical process to improve the dissolution rate of Eflucimibe. *Eur.J. Pharm Sci*, vol 26, P.184-193.
- [22]: Aleem M A., (2006). Solid dispersion-an approach to enhance the dissolution rate of Aceclofenac. Master in pharmaceutics, Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Karnataka, Bangalore, P.20.
- [23]: Huang., (2006). J.Nifedipine solid dispersion in microparticules of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery :Effect of drug loading on release kinetics. *Inter.J. Pharmaceutics*, vol319, P.44-54.
- [24]: Yu D G. Lia J J. Williams G R. Zhao M., (2018). Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs.*J.Controlled Release*,P.94.
- [25]: Bhasin N.Nirmala . Hari kumar S L., (2014). Current trends in solid dispersion. *J.Drug Delivery & Therapeutics*, Vol03,issu04,P.82.
- [26]: Chemache F . Kharmene K., (2017). Etude comparative des profils de dissolution de la prednisone comprimé à 20 mg (princeps Cortancyl® et son générique), Mémoire : Université Abderrahmane Mira.

- [27]: Gupta D. Jamwal D. Rana D. Katoch A., (2018). Microwave synthesized nanocomposites for enhancing oral bioavailability of drugs. School of Chemistry india, P.621.
- [28]: Na Li. Taylor L S., (2018). Tailoring supersaturation from amorphous solid Dispersions. J. Controlled Release, P.06.
- [29]: Baghel S. Cathcart H. O'Reilly N J., (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. J. Pharmaceutical Sciences, P.11-12.
- [30]: Tambosi G. Coelho P F. Soares L. Lenschow I C S. Zétola M. Stulzer H K. Pezzini B R., (2018). Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble.
- [31]: Tounsi A .Yakoubi L.,(2013). Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)) préparée par évaporation de solvant. Mémoire, Master : université A. MIRA - Bejaïa.
- [32]: Hussaina T. Watersa L J. Parkes G M B. Shahzad Y.,(2017). Microwave processed solid dispersions for enhanced dissolution of gemfibrozil using non-ordered mesoporous silica, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, vol05, issu20, P. 430.
- [33]: Xiangyu Ma. Robert O. Williams III., (2019). Characterization of amorphous solid dispersions: An update. J. Drug Delivery Science and Technology, P.16-18.
- [34]: Kamal D., (2009). Solid dispersion technology. Pharmabiz. com., vol05, issu03, P. 452-459.
- [35]: Kapoor. B et al., (2012). Solid Dispersion: An Evolutionary Approach for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. Inter. J. Re. Adv. Pharm. Res, vol02, issu02, P.1-16.
- [36]: Heddouche. A. Nebchi I., (2018). Mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'un comprimé : MEBEVERINE-SAIDAL® comprimé enrobé à 100 mg. Mémoire. Université m'hamed bougara boumerdes .
- [37]: Boudendouna abdelhakim ,(2015). Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Thèse, université d'alger benyoucef benkhedda.
- [38]: Pharmacopée européenne 6ème édition..., publiée le 16 juillet (2007) remplace la 5ème édition à dater du 1er janvier 2008.
- [39]: Sonia et al.,(2003). Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort).
- [40]: Santé doc.,04 sép(2014). Piroxicam : un anti-inflammatoire non stéroïdien.

- [41]: Marie S. GUERCIA C.,(2003). Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
- [42]: Edoelker.,(1999). Caractères physico-chimiques des principes actifs par leurs conséquences sur la faisabilité et la stabilité des formes galénique. STP Pharmapratique.vol09, issu05, P.399- 409.
- [43]:Bouche R et al.,(1977). Le polymorphisme des substances organiques médicamenteuses. J. la pharmacie de Belgique, volume32, issu01, P.23-51.
- [44]: Boudendouna A H.,(2010). Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Science génie matériaux. Université de Toulouse.
- [45]: Giron D.,(1988). Influence de la qualité des matières premières sur la biodisponibilité. STP Pharma pratique, vol04, issu04, P.330,340.
- [46]: Zoubeidi N.,(2002).Etude de l'influence des opérations pharmaceutiques sur les transformations du Piroxicam.Mémoire Master.Université de Ouargla.
- [47]: Cso'ka G et al.,(1999). Examination of the polymorphism of piroxicam in connection with the preparation of a new "Soft-Patch" type pharmaceutical dosage form. Drug development and industrial pharmacy, vol25, issu06, P.813–816.
- [48]: MOUHAMED Y. A., (2017). Solid dispersion technology a contemporary overview on well-established technique. Univ.J.Pharmaceutical research ,vol02, issu03.
- [49]: Zou F. Tan H. Guo.Y. Ma B, He X, Yang Zhou Y., (2017). Effect of sodium gluconate on dispersion of polycarboxy latesuper plasticizer with different grafting density in side chain. J Industrial and Engineering Chemistry, P.03.
- [50]: Marano S.Barker S A . Raimi-Abraham. B. T. Missaghi S. Rajabi-Siahboomi A.Craig D Q M.,(2016). Development of Micro-Fibrous Solid Dispersions of Poorly WaterSoluble Drugs in Sucrose using Temperature-Controlled Centrifugal Spinning.Eur.J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics, P.13.
- [51]: Wu K. Li J. Wang W. Winstead D A., (2009). Formation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam and Polyvinylpyrrolidone Using Spray Drying and Precipitation with Compressed Antisolvent . Journal of pharmaceutical sciences, vol98, Issu07, P.2428.
- [52] : Azzoug I. Imine K., (2019). Formulation d'une forme orale solide à base d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Memoire Master : Chimie Pharmaceutique. Université Mouloud Mammeri, Tizi-ouzou .

[53] : Taro K. Kenijirou H. Toyofumi S. Kazuo T. Kunikazu M. Keiji Y., (2012). Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with EUDRAGIT® EPO. J.Pharm Res ,vol29 ,P.2777-2791.