

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Etude de la cinétique de dissolution des dispersions solides à
base de piroxicam**

Présenté par : **KABECHE Lydia**

BAHAMID Karima

Soutenu publiquement, le *28/09/2017,* *devant le Jury composé de :*

AYATI	Fadila	MCB	UMMTO	PRESIDENT
ABBERBACHE	Nafissa	Gérante-consultante	EURL TSPPA	ENCADREURB
BELMAHDI	LILA	MAB	UMMTO	Co-ENCADREUR
TALBI	Ouarda	MAA	UMMTO	EXAMINATEUR
BENCHOULAK	Mounir	MAA	UMMTO	EXAMINATEUR

Remerciements

Nous remercions, en premier lieu, Dieu de nous avoir permis d'accomplir ce travail à temps.

*Nous voudrions remercier tout particulièrement **Mme BELMAHDI** qui a dirigée ce travail. Elle nous a incitée à entreprendre ce travail de thèse. Elle nous a ensuite suivies avec rigueur, apportant son soutien à ce travail. Ainsi que **Mme ABBERBACHE** d'avoir proposer ce thème.*

Remerciements aux membres du jury :

*Nous exprimons notre reconnaissance à **Mme AYATI** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Notre reconnaissance va aussi au **Mr BENCHOUAK**, et a **Mme TALBI**, qui ont acceptés de participer au jury de cette thèse.*

*Remerciements a tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, nous ont aidés et encouragés à la réalisation de ce modeste travail : **Rabiaa, Malika, Thanina, Dr Mekacher, Dr Mamou, Mr Helouane et Mr boudinre.***

Lydia et Karima

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ma mère, ma chandelle de nuit et soleil du jour

*Que nulle dédicace, ne puisse exprimer, ce que je lui dois pour son affection et
son soutien et sacrifices.*

A mon père qui a toujours cru en moi.

*A mon fiancé Bilal pour son soutien moral, et son profond attachement qui
m'en permit de réussir.*

*A mon très cher frère Karim et ma chère sœur Dyhia pour leurs
encouragements et leurs soutiens*

A ma grande mère pour ses prières

A mon adorable neveu Gaya et mes chers cousins : Lea , Ylan et celine

*A tous mes amies : Dahlia, Fassadith, Sabrina, Thiziri , Ouerdia et
Celia*

Et à toute ma famille

A mon binôme.

Karima

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

Aux deux personnes les plus chères à mon cœur : mes parents qui n'ont lésiné sur aucun moyen dans le but de ma réussite. Je les remercie pour leurs innombrables sacrifices, je vous serai éternellement reconnaissante.

A mes très chères sœurs : Cilia, Thilleli, Thafsouth, Sarah et en particulier ma petite Dehbia.

A mes ami (e)s : Sandra, Thiziri,

Foufou, Fuju, Ghiles, Sabrina, Mouloud et Djilalli .

A la mémoire de ma grand mère Sadia et mon grand père

Mouloud

A toute la famille

A mon binôme

Lydia

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Glossaire

Introduction générale.....1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : Formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides (piroxicam/ lactose)

Introduction.....3

1.1. Dispersions solides.....3

1.1.1. Définition.....3

1.1.2. Avantages et inconvénients.....3

1.1.3. Transporteurs utilisés.....4

1.1.4. Procédés de fabrication.....4

1.1.5. Méthodes de caractérisation des dispersions solides.....5

1.2. Piroxicam.....6

1.2.1. Définition.....6

1.2.2. Caractéristiques physiques et chimiques.....6

1.3. Lactose.....7

1.3.1. Définition.....7

1.3.2. Rôle.....8

1.4. Formulation.....8

1.4.1. Gélules.....8

1.4.1.1. Définition.....8

1.4.1.2. Avantages et inconvénients.....8

1.4.2. Sachets.....8

1.4.2.1. Définition.....	8
1.4.2.2. Avantages et inconvénients.....	9
1.4.3. Comprimés dispersibles.....	9
Conclusion.....	9

CHAPITRE 2 : Etude de la cinétique de dissolution

Introduction.....	11
2.1. Définition du test de dissolution.....	12
2.2. Intérêt.....	12
2.3. Facteurs influençant le test de dissolution.....	12
2.4. Appareillage.....	13
2.5. Comparaison de profils de dissolution in vitro.....	14
Conclusion.....	15

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3 : Matériels et méthodes

Introduction	16
3.1. Matériels.....	16
3.1.1. Matières premières.....	17
3.1.2. Réactifs.....	17
3.1.3. Matériels utilisés dans la préparation et la caractérisation des dispersions solides..	17
3.1.4. Verreries.....	17
3.2. Méthodes.....	18
3.2.1. Méthode de préparation des dispersions solides.....	18
3.2.2. Caractérisation des dispersions solides.....	19
3.2.3. Formulation des gélules et étude de dissolution.....	21
3.2.4. Formulation des sachets et études de dissolution.....	24

CHAPITRE 4 : Résultats et discussions

4.1. Résultats de préparation des dispersions solides.....	25
Rendement.....	25

4.2. Résultats de la caractérisation des dispersions solides.....	26
4.2.1. Microscope électronique à balayage (MEB).....	26
4.2.2. Infrarouge (IR).....	27
4.2.3. Etude de dissolution.....	29
4.3. Résultats de la formulation des gélules et sachets.....	32
4.3.1. Résultat de la formulation des gélules.....	32
4.3.1.1. Etude de dissolution.....	33
4.3.1.2. Etude comparative entre les gélules formulées et commerciales.....	34
4.3.1.3. Etude comparative entre les gélules formulés et comprimés dispersibles.....	35
4.3.2. Résultats de la formulation des sachets.....	35
4.3.2.1. Etude de dissolution.....	35
4.3.2.2. Etude comparative entre les sachets formulés et les gélules commerciales...37	
4.3.2.3. Etude comparative entres les sachets formulés et comprimés dispersibles...37	
Conclusion générale.....	38
Bibliographie	
Annexe	
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 1. Propriétés physiques et chimiques du piroxicam.....	7
Tableau 2. Avantages et inconvénients des sachets.....	9
Tableau 3. Matières premières utilisées pour la préparation des gélules et sachets.....	16
Tableau 4. Quantités de différents constituants spécifiques à chaque ratio.....	19
Tableau 5. Quantités des échantillons pour l'étude de dissolution.....	20
Tableau 6. Rendement des dispersions solides (piroxicam/ lactose monohydraté).....	25
Tableau 7. Rendement des dispersions solides (piroxicam/ lactose spray dried).....	25
Tableau 8. Valeurs de f1 et f2 pour les gélules formulées et gélules commerciales.....	34
Tableau 9. Valeurs de f1 et f2 pour les gélules formulées et comprimés dispersibles.....	35
Tableau 10. Valeurs de f1 et f2 pour les sachets formulés et gélules commerciales.....	37
Tableau 11. Valeurs de f1 et f2 pour les sachets formulés et comprimés dispersibles.....	37

Liste des figures

Figure 1 .structure du piroxicam	6
Figure 2. Structure du lactose.....	7
Figure 3 .dispositif confectionné pour le test de dissolution.....	20
Figure 4 .poudre à base de dispersion solide (piroxicam/ spray dried) 60/40 dissoute dans un verre d'eau	24
Figure 5. Micrographie électronique à balayage de piroxicam.....	26
Figure 6. Micrographie électronique à balayage de lactose spray dried	26
Figure 7. Micrographie électronique à balayage de la DS acétone 50/50 spray dried.....	26
Figure 8. Spectre infrarouge de lactose monohydraté et spray dried.....	28
Figure 9. Spectre infrarouge des mélanges physiques et dispersions solides.....	29
Figure 10 .pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/monohydraté) dans l'eau distillée.....	30
Figure 11. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/spray dried) dans l'eau distillée.....	31
Figure 12. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/monohydraté) dans l'eau de robinet.....	31
Figure 13. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/spray dried) dans l'eau de robinet.....	31

Figure 14. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/monohydraté) dans le milieu pH=1.2.....	31
Figure 15. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/spray dried) dans le milieu pH=1.2.....	31
Figure 16. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/spray dried) dans le milieu pH=4.5.....	
Figure 17. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/monohydraté) dans le milieu pH=4.5.....	32
Figure 18. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/monohydraté) dans le milieu pH=6.8.....	32
Figure 29. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes dispersions solides (piroxicam/spray dried) dans le milieu pH=6.8.....	32
Figure 20. Gélules formulées	34
Figure 21. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, gélule commerciale et comprimé dispersibles dans l'eau distillée.....	34
Figure 22. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, gélule commerciale et comprimé dispersibles dans le milieu pH=1.2.....	34
Figure 23. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, gélule commerciale et comprimé dispersibles dans le milieu pH=4.5.....	35
Figure 24. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, gélule commerciale et comprimé dispersibles dans le milieu pH=4.5.....	35
Figure 25. Cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimés dispersibles et gélules commerciales dans l'eau distillé.....	37
Figure 26. Cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimés dispersibles et gélules commerciales dans le milieu pH=1.2.....	37

Figure 27. Cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimés dispersibles et gélules commerciales dans le milieu pH=4.5.....38

Figure 28. Cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimés dispersibles et gélules commerciales dans le milieu pH=6.8.....38

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

BCS : système de classification des produits biopharmaceutiques (Biopharmaceutical Classification System)

UV/vis : ultraviolet-visible

IR: infrarouge

MEB: microscope électronique à balayage

DS : dispersion solide

MP : mélange physique

C_{max} : Concentration maximale

pH : Potentiel d'Hydrogène

tr/min : tour/min intensité d'homogénéisation et d'agitation

F2 : facteur de similitude

F1 : facteur de différence

FDA : Food and Drug Administration

USP : pharmacopée américaine (United states pharmacopeia)

R_t : Pourcentage de dissolution à un temps donné pour le lot à tester

T_t : Pourcentage de dissolution à un temps donné pour le lot de référence

m/m : masse par masse

Glossaire

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.

Amidon de maïs

L'amidon de maïs est un glucide complexe (polysaccharide) composé de chaînes de molécules de D-glucose. Il s'agit d'une molécule de réserve pour les végétaux supérieurs et un constituant essentiel de l'alimentation humaine.

Stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium est un sel constitué de deux anions stéarate et d'un cation magnésium. Cette substance de consistance onctueuse est utilisée en confiserie ou comme lubrifiant dans la fabrication des comprimés et des gélules.

Aspartame

L'aspartame est un édulcorant artificiel découvert en 1965. C'est un dipeptide composé de deux acides aminés naturels, l'acide L-aspartique et la L-phénylalanine, ce dernier sous forme d'ester méthylique. L'aspartame a un pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose et est utilisé pour édulcorer les boissons et aliments à faible apport calorique ainsi que les médicaments. Cet additif alimentaire est utilisé dans un grand nombre de produits et autorisé dans de nombreux pays.

Mélange eutectique

Mélange présentant la propriété d'avoir une température de fusion unique et définie pour une composition déterminée ; le mélange eutectique présente alors certaines propriétés physiques qui sont celles des corps purs, et notamment la propriété d'avoir la même composition en

phase liquide et en phase solide. La température de fusion de l'eutectique est inférieure à la température de fusion du mélange des mêmes corps dans d'autres proportions.

La loi de Beer-Lambert

La loi de Beer-Lambert établit un lien de proportionnalité entre l'absorption de la lumière dans une solution, la concentration d'un élément chimique de cette solution et la longueur parcourue par la lumière.

La 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

Introduction générale

Introduction générale

La recherche pharmaceutique est confrontée depuis longtemps à des problématiques de stabilité et de solubilité des principes actifs. Les nouvelles molécules possèdent des propriétés de solubilité dans l'eau souvent très faible. Le liquide gastro-intestinal étant un milieu aqueux, Ces principes actifs ont une faible vitesse de dissolution, ce qui ralentit leur diffusion à travers la membrane intestinale et diminue leur absorption. [1]

L'arrivée de ces principes actifs peu solubles a développé de nouvelles réponses techniques pour obtenir une forme orale soluble dans l'organisme et stable dans le temps. Parmi ces résolutions, la dispersion solide, une technique de plus en plus utilisée. Cette méthode permet d'obtenir une bonne solubilité du principe actif dans une matrice solide. [1] D'autant plus que 80 % du marché mondial des médicaments est représenté par la forme sèche (poudres, granulés, gélules, comprimés). [2]

Le Piroxicam est l'un des meilleurs principes actifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui est limitée par ses effets secondaires gastro-intestinaux et par sa faible solubilité dans l'eau. Cependant, ces problèmes peuvent être surmontés par la préparation des systèmes véhicule/principe actif.

Pour contrôler une qualité et évaluer la performance des produits médicamenteux, le test de dissolution reste un élément nécessaire et son importance réside dans le fait qu'un médicament avant qu'il soit absorbé et disponible dans la circulation générale, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique.

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est la formulation des gélules et sachets avec un taux de dissolution amélioré par rapport aux produits de références en utilisant la technique des dispersions solides.

Notre manuscrit sera composé essentiellement de deux parties. La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique comportant deux chapitres portant sur :

- Les généralités sur les matières premières et des dispersions solides ainsi que leurs caractérisations.
- Cinétique de dissolution des dispersions solides.

Introduction générale

La deuxième partie sera consacrée à l'étude expérimentale qui est composé éventuellement de deux parties portant sur :

- Les méthodes, matériels et les technique utilisées pour la Préparation de dispersions solides (Piroxicam/lactose) de ratios 50/50 et 60/40 en utilisant deux solvants : éthanol et acétone et deux types de lactose : spray dried et monohydraté comme véhicule. Ensuite, la dispersion solide la plus soluble a était choisie pour la formulation des gélules et sachets.
- La présentation et interprétation des résultats d'analyse effectuées sur les dispersions solides, dans un second lieu, une comparaison entre deux profils de dissolution réalisés sur les gélules formulées, les gélules commerciales, les comprimés dispersibles et les sachets formulés.

Enfin, une conclusion générale résume l'ensemble des résultats obtenus

Partie bibliographique

**Chapitre 1 Formulation galénique de mélanges pulvérulents à
base de dispersions solides**

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

Introduction

Le Piroxicam possède des effets thérapeutiques rapides mais malheureusement il présente un problème d'insolubilité comme tous les principes actifs de la classe II. Afin d'améliorer sa solubilité et bénéficier de ses effets il faut procéder à la technique de dispersion solide qui nécessite bien sûr l'utilisation d'un véhicule (lactose).

Pour pouvoir être administrée au patient, la molécule biologiquement active doit, en effet, être formulée sous forme de gélules et sachets.

1.1. Dispersion solide

1.1.1. Définition

Les dispersions solides sont des dispersions d'un solide dans un autre parmi lesquelles on distingue les mélanges eutectiques, qui ont été les premiers découverts par rapport aux solutions solides [3].

1.1.2. Avantages et inconvénients

Avantages

- Les paramètres, tels que le poids moléculaire du transporteur, la composition et la cristallinité du principe actif, la porosité et la mouillabilité des particules, une fois contrôlés avec succès, peuvent produire des améliorations de la biodisponibilité.
- Simplicité de fabrication.
- Améliorer la dissolvabilité dans l'eau d'un médicament peu soluble dans l'eau dans un produit pharmaceutique.
- Réduction de la taille des particules [4].

Inconvénients

- Inconvénients majeurs est leur instabilité .ils montrent des changements dans la cristallinité et une diminution du taux de dissolution.
- la température et l'humidité ont un effet plus détériorant sur les dispersions solides que sur les mélanges physiques [5].

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

1.1.3. Transporteurs utilisés

Le choix du véhicule est important. Il doit permettre la bonne dispersion du principe actif tout en n'interférant pas avec les composants du liquide gastro-intestinal ou les aliments.

Les transporteurs utilisés pour la formulation de dispersions solides sont cités ci-dessous. Il est à noter qu'il est possible d'utiliser une combinaison de ces véhicules.

- Polyéthylène glycols (PEG).
- Polyvinylpyrrolidones (PVP).
- Polyvinylalcool(PVA), Crospovidone (PVP-CL), Polyvinylpyrrolidone-polyvinylacétate copolymères (PVP-PVA).
- Les dérivés de la cellulose.
- Polyacrylates et polyméthacrylates.
- Urée.
- Sucres, Polyols et autres polymères.
- Emulsifiants.
- Acides organiques et autres dérivés [6].

1.1.4. Procédé de fabrication

Deux méthodes principales permettent d'obtenir la dispersion moléculaire du principe actif dans le vecteur : la méthode du Hot-Melt et la méthode du solvant.

a) Méthode du Hot Melt (co-fusion)

Cette méthode permet la formulation de solutions solides en mélangeant tout d'abord le principe actif et le vecteur à une température élevée. Le mélange est alors refroidi rapidement : la solidification du vecteur entraîne une sursaturation du principe actif qui, à l'état moléculaire, est emprisonné dans la matrice du vecteur au fur et à mesure de sa solidification.

La méthode du Hot Melt présente cependant certaines limites :

- Les deux composants doivent être parfaitement miscibles à l'état liquide. Si ce n'est pas le cas, la dispersion du principe actif n'est pas moléculaire.

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

- Dans le cas où l'un des composants (ou les deux) est thermosensible elle n'est pas applicable.
- Il n'est pas possible de produire de larges quantités.

Ces limitations ont amené au développement dans les années 70 d'une nouvelle méthode de préparation. Cette méthode est appelée la méthode du solvant [6].

b) Méthode du solvant

Tachinabi et Nakumara ont été les premiers à dissoudre le principe actif et le transporteur dans un solvant commun avant de l'évaporer sous vide pour produire une solution solide. Telles solutions sont communément appelées des Co-précipité.

De nombreux points doivent être pris en considération lors de l'application de la méthode du solvant :

- Le principe actif et le vecteur doivent être solubles dans le solvant
- Il est important de s'assurer que l'ensemble du solvant est retiré avant administration[3].

1.1.5. Caractérisation des dispersions solides

Avant toute formulation, il est impératif de caractériser ces dispersions solides réalisées, telles que :

1.1.5.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Le MEB 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 électrons-matière.

Elle 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 [6].

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

1.1.5.2. Spectroscopie infrarouge

Dans un spectromètre infrarouge, un rayon de lumière infrarouge est produit et séparé en deux faisceaux. L'un passe au travers de l'échantillon, l'autre au travers d'une référence qui est parfois le composé dans lequel l'échantillon a été dissous. Les faisceaux sont ensuite réfléchis jusqu'à un détecteur, après être passés par un séparateur qui alterne rapidement les faisceaux entrant dans le détecteur. Les positions des bandes d'adsorption d'un spectre IR sont repérées soit en longueur d'onde (nm), soit en nombre d'onde (cm⁻¹). Le système de détection mesure la différence d'énergie entre les deux faisceaux et émet un signal proportionnel à cette différence et le spectre ainsi obtenu est tracé [7].

1.1.5.3. Spéctrophotométrie UV/VIS

C'est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert [8].

1.2. Piroxicam

1.2.1. Définition

Le Piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des oxicams. Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, activité antipyrétique, activité anti-inflammatoire. Sa structure chimique est représentée dans la figure ci-dessous [9].

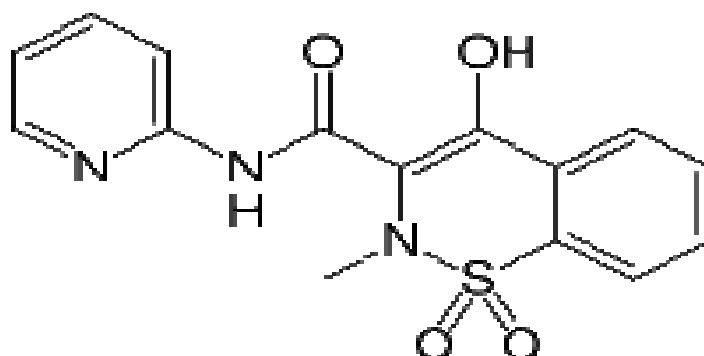


Figure 1: structure du piroxicam

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

1.2.2. Caractéristiques physiques et chimiques

Tableau 1. Propriétés physiques et chimiques du Piroxicam [10]

Propriétés chimiques	Formule brute	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
	Masse molaire	$331.348 \text{ g.mol}^{-1}$
	pKa	6,3
	Perte à la dessiccation	Au maximum 0.5 %
Propriétés physiques	Point de fusion	$198 - 200^\circ\text{C}$
	Pression de vapeur saturante	$4,67 \times 10^{-15} \text{ mm Hg à } 25^\circ\text{C}$
	Solubilité	23 mg/L eau à 20°C
	Aspect en solution	Clair, jaune

1.3. Lactose

1.3.1. Définition

Le lactose, connu également sous le nom de sucre de lait, est constitué par un disaccharide, c'est-à-dire par la réunion de deux sucres : le glucose et le galactose [11].

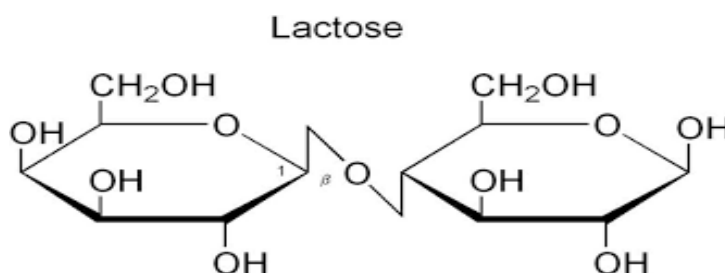


Figure 2 . Structure du lactose

1.3.2. Rôle

Le lactose est un diluant utilisé dans la formulation galénique dans l'industrie pharmaceutique [11]. Il permet aussi de solubiliser le principe actif insoluble dans l'eau, et

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

donc modifier la biodisponibilité, faciliter l'administration et pouvoir stabiliser le PA (conservation) [7].

1.4. Formulation

1.4.1. Gélules

1.4.1.1. Définition

Les gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties : une capsule inférieure cylindrique au fond hémisphérique (le corps) et une capsule supérieure (la tête) un peu plus courte [12].

1.4.1.2. Avantages et inconvénients

Avantage

- Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable.
- Protégées le principe actif de l'air et de la lumière.
- Libération facile des principes actifs dans le tube digestif.
- Pour les enfants, les gélules peuvent être ouvertes et la poudre mélangée à une boisson.
- A l'officine, la forme gélule est facilement réalisée [13].

Inconvénients

- Les gélules sont plus chères que les comprimés.
- Elles se collent plus facilement à la paroi de l'œsophage [13].

1.4.2. Sachets

1.4.2.1. Définition

Le sachet est un Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie [14].

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

1.4.2.2. Avantages et inconvénients

Les avantages et inconvénients de la forme sachet sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2. Avantage et inconvénients des sachets [13]

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Forme propre, léger, facile à transporter- Conditionnement de poudres, de suspensions buvables, de pâtes- Renseignements imprimés sur chaque sachet pour éviter les confusions- Bonne conservation	<ul style="list-style-type: none">- Forme industrielle, d'où le prix élevé- Sachet s'ouvre difficilement- Adhérence de la poudre sur les parois internes du sachet, donc perte du principe actif

1.4.3. Comprimés dispersibles

Définition

Comprimés non enrobés ou pelliculés, destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène [14] .

Conclusion

Des années de recherche et de développement ont fait de la technologie de dispersion solide un aspect important dans l'industrie pharmaceutique. Le rôle croissant des dispersions solides dans le développement pharmaceutique est dû au nombre croissant de Médicaments peu solubles dans l'eau et amélioration des techniques de fabrication.

Chapitre 1 formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides

Les gélules et sachets sont des formes très utilisées, elles sont classées dans les formes à libération rapide voir même très rapide. Elles présentent certains avantages de formulation par rapport aux comprimés. Cependant, la production industrielle est plus difficile pour les gélules que pour les sachets

Chapitre 2

Etude de la cinétique de dissolution

Introduction

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Le principe actif doit franchir plusieurs étapes entre le moment de son administration et celui de l'obtention de l'effet. Ces étapes sont groupées en trois phases :

1. **La phase biopharmaceutique** qui comporte les étapes de la mise à disposition de l'organisme des principes actifs.
2. **La phase pharmacocinétique** qui correspond au devenir in vivo du principe actif.
3. **La phase pharmacodynamique** qui correspond à la réponse pharmacodynamique résultant de l'interaction d'un principe actif et d'un récepteur. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché.

La phase biopharmaceutique contrôle la biodisponibilité et donc l'efficacité du médicament puisque seule la partie dissoute atteint l'organe cible et est pharmacologiquement active. La détermination de la dissolution in vitro est donc un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques.

La première référence concernant la dissolution provient d'un article de Noyes et Withney en 1897 décrivant « la vitesse de dissolution des substances solides dans leur propre solution »

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot (C_s - C)}{h \cdot V}$$

C : concentration du principe actif dans le milieu gastro-intestinal à l'instant t (mole.m⁻³)

t : temps (s)

A : surface solide au contact du liquide (m³)

D : coefficient de diffusion du principe actif (m².s⁻¹)

C_s : solubilité du principe actif dans le milieu gastro-intestinal (mole.m⁻³)

h : épaisseur de la couche limite (m)

V : volume du liquide (m³) [15]

2.1. Définition de la dissolution

L'essai de dissolution est un test pharmacotechnique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents [15].

2.2. Intérêt

L'intérêt de l'essai de dissolution est de contrôler une formulation et expliquer le comportement biopharmaceutique en cours de :

- Pré formulation : Choix du principe actif...
- Développement : Etude comparative entre plusieurs formes pour :
 - Optimiser la formulation.
 - S'assurer que la libération est totale.
 - Mesurer la vitesse à laquelle le principe actif contenu dans la forme se dissout dans un milieu donné.
- Contrôle qualité : contrôle de reproductibilité inter lots. Fixation des normes de dissolution [16].

2.3 Facteurs influençant le test de dissolution

Les facteurs interférant dans une détermination de la vitesse de dissolution peuvent être classés en :

- ❖ Facteurs dépendant du médicament :
 - Les propriétés physico-chimiques du principe actif : solubilité, granulométrie, polymorphisme.
 - Les excipients : Liants, délitants, lubrifiants, tensioactifs, diluants.
 - La forme pharmaceutique : Nature de la forme galénique, procédé de fabrication, conditions de conservation, interactions principe actif/excipients.
- ❖ Facteurs dépendants de la méthode de dissolution :
 - L'appareillage : agitation, méthode de prélèvement, filtration, vibrations.

- Les paramètres de dissolution : nature, pH et volume du milieu de dissolution, vitesse de rotation, temps de prélèvement température, gaz dissous [15].

2.4 Appareillage

2.4.1. Appareil à palettes tournantes :

- Récipient cylindrique muni d'un couvercle.
- Un agitateur constitué d'une tige qui se termine par le mobile tournant assurant l'agitation.
- Bain d'eau avec thermostat ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$)

2.4.2. Appareil à panier tournant :

- Récipient identique à celui décrit pour l'appareil à palettes.
- Un agitateur constitué par une tige verticale à l'extrémité de laquelle est fixé un panier cylindrique.

2.4.3. Appareil à cylindre réciproque :

- Cet appareil correspond à une amélioration de l'appareil de désagrégation.
- Il a été plus particulièrement développé pour étudier la dissolution des formes à libération prolongée et pour simuler les variations de pH rencontrées au niveau du tractus gastro-intestinal.

2.4.3. Appareil à flux continu :

- La dissolution est assurée par le passage du milieu de dissolution par le renouvellement permanent de l'interface solide-liquide.
- Le milieu chargé, en principe actif, est récupéré dans le collecteur. Le système fonctionne en circuit ouvert, du solvant neuf est amené en permanence [15].

2.5. Comparaison des profils de dissolution in vitro

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de

l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité.

L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse de la libération du principe actif.

Méthodes de comparaison

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques.
- Méthode modèle dépendant.
- Méthode modèle indépendant.

On s'intéresse à la méthode indépendante dite méthode de « fit factor », qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs (facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2), ont été adoptés par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution. Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i}$$

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation suivante :

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\}$$

Avec :

m est le nombre de points dans le temps.

R_i est le pourcentage dissout de la référence au temps i .

T_i est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

La fourchette acceptable du f_1 est < 10 et du $f_2 > 50$. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu).
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation [3].

Conclusion

L'essai de dissolution trouve son importance dans le contrôle d'une formulation mais aussi pour expliquer son comportement. Il est destiné à déterminer plus ou moins la grande aptitude d'une forme galénique à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elle contient. Il permet ainsi la validation des choix à faire à différents stades de développement de la forme médicamenteuse.

Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériels et méthodes

Introduction

Selon le système des classifications bipharmaeutique, le Piroxicam est un produit de classe II caractérisé par une faible solubilité aqueuse et haute perméabilité intestinale, considéré comme l'un des meilleurs principes actifs des AINS.

L'objectif de notre étude est donc de préparer des dispersions solides (Piroxicam/lactose) en utilisant comme véhicule le Lactose : spray dried et monohydraté ; et ce en utilisant la méthode d'évaporation de solvant, qui fait l'objet de dissolution afin de choisir le meilleur ratio pour la formulation des gélules et sachets. Les résultats obtenus seront ensuite comparés à ceux des gélules commerciale et comprimés dispersibles présents sur le marché.

3.1. Matériel

3.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées dans la préparation des dispersions solides et la formulation des gélules et sachets sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau N°3 : Matières premières utilisées pour la formulation des gélules et sachets

Matière première	Provenance
Piroxicam (principe actif)	EURL TSPPA
Lactose monohydraté (véhicule de DS)	EURL TSPPA
Lactose spray dried (véhicule de DS)	EURL TSPPA
Amidon de maïs (excipient de formulation)	SAIDAL DAR EL BEIDHA
Stéarate de magnésium (excipient de formulation)	SAIDAL DAR EL BEIDHA
Sorbitol (excipient de formulation)	SAIDAL DAR EL BEIDHA
Aspartam (excipient de formulation)	Grossiste alimentaire
Arome alimentaire citron (excipient de formulation)	Grossiste alimentaire

Des produits finis tel que PIROXICEN comprimé dispersible et PRELDENE gélule ont été utilisés dans l'étude comparative de dissolution.

3.1.2. Réactif

Les réactifs utilisés dans la préparation des dispersions solides et dans l'étude de dissolution sont de provenance de la faculté des sciences de l'UMMTO ; à savoir :

- Chlorure de sodium (NaCl) .
- Acide chlorhydrique (HCl) 0.2M.
- Acétate de sodium anhydre.
- Acide acétique glacial.
- La soude (NaOH) 0.2M.
- Eau distillée.
- Méthanol.
- Ethanol.
- Phosphate monopotassique (KH₂PO₄).

3.1.3. Matériel utilisés lors de la préparation et de la caractérisation

- Evaporateur rotatif.
- Plaque chauffante.
- Balance analytique.
- Etuve.
- Dessiccateur.
- Agitateur à hélice.
- pH mètre.
- Appareil UV/visible.
- Microscope électronique à balayage (Philips Electroscan).
- Appareil spectroscopie infrarouge.

3.1.4. Verrerie

La verrerie utilisée a été soigneusement nettoyée et séchée avant chaque manipulation :

- Bêchers.
- Fiole jaugée.
- Eprouvette.
- Entonnoir.
- Spatule.
- Mortier.

- Ballon.
- Tubes hermétiquement fermés.
- Pipette.
- Verre de montre.

3.2. Méthodes

3.2.2. Méthode de préparation des dispersions solides

Nous avons suivi les étapes énumérées ci-dessous pour la préparation des dispersions solides par la méthode d'évaporation du solvant ; tout en utilisant le mélange de solvant (Eau /ethanol) et (eau /acétone).

❖ Pour l'éthanol

- 1- Faire dissoudre le lactose dans l'eau distillée pendant 5mn.
- 2- Faire dissoudre le piroxicam dans 250 ml de l'éthanol pendant 30mn avec un léger chauffage.
- 3- Le tout mis dans un ballon et placé dans l'évaporateur rotatif (78°C) jusqu'à évaporation du solvant.
- 4- Le ballon est transféré dans l'étuve, pour une éventuelle élimination de toute trace de solvant .

❖ Pour l'acétone

1. Faire dissoudre le lactose dans l'eau distillée pendant 5mn.
 2. Faire dissoudre le piroxicam dans 100 ml de l'acétone pendant 45min .
 3. Le tout mis dans un ballon et placé dans l'évaporateur rotatif (50°C) jusqu'à évaporation du solvant .
 4. Le ballon est transféré dans l'étuve pour une élimination complète de trace de solvant
- Le lactose utilisé est : le lactose monohydraté et le lactose spray dried.

Ainsi nous avons réalisés 8 dispersions solides (Piroxicam/lactose), dont les quantités des différents constituants sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau N°4 : Quantités de différents constituants spécifiques à chaque ratio

Ratios	Piroxicam (g)	Lactose (g)
50/50	1	1
60/40	1	0,6

Les poudres obtenues ont été légèrement broyées dans un mortier et conservées dans des tubes hermétiquement fermés, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Des mélanges physiques ont été aussi préparés avec le Piroxicam et les deux lactoses respectivement en gardant les mêmes ratios et par simple mélange en utilisant un mortier.

3.2.3. Méthodes de caractérisation

3.2.3.1. Etude de dissolution

L'essai de dissolution des principes actifs solides dans la majorité des pharmacopées, et particulièrement dans l'USP, consiste à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié [17].

Les conditions opératoires sont décrites comme suit :

- Volume par bol : 500ml.
- Milieu de dissolution : L'eau de robinet, L'eau distillé, Tampon pH 1,2, Tampon acétate pH 4,5 pH 6,8 [18].
- Température du bol : $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- Temps total de dissolution : 45min.
- Intervalles des prélèvements : 5,15, 30, 45min.
- Vitesse de rotation des pales : 50 tours/ min.
- Longueur d'onde : 346nm.

Le dispositif confectionné pour le test de dissolution est représenté dans la figure ci-dessous

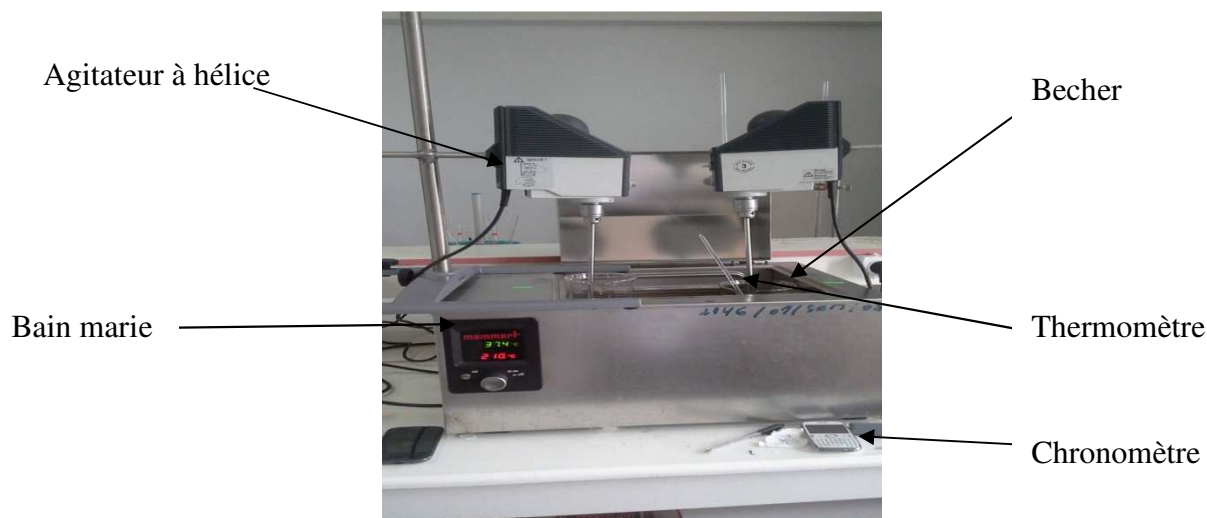


Figure N°3 : dispositif confectionné pour le test de dissolution.

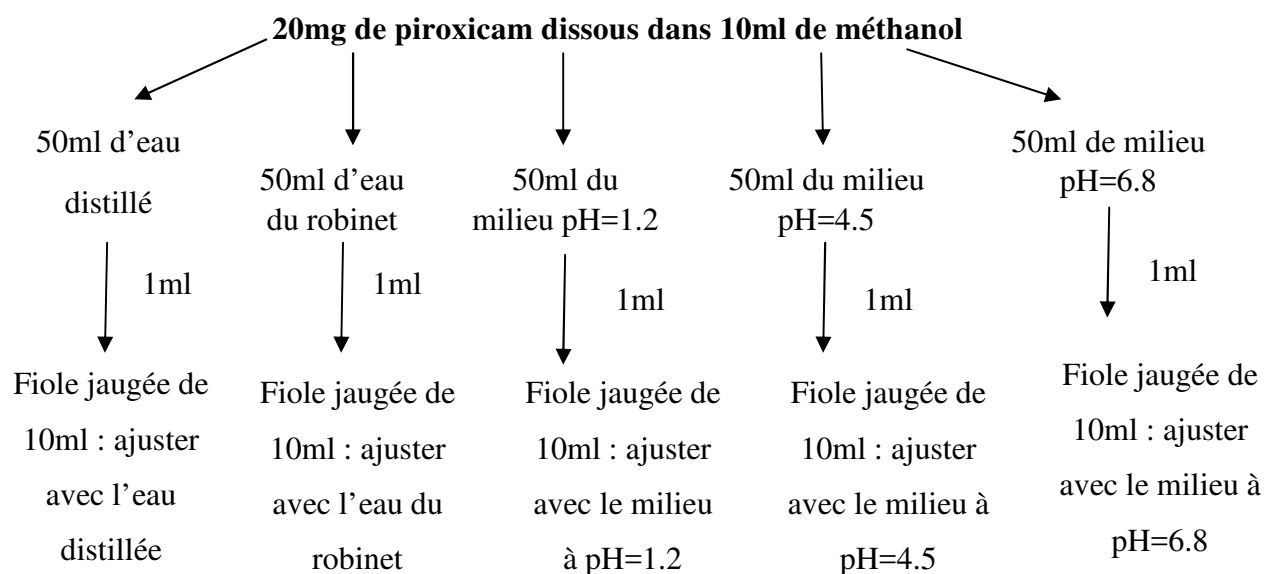
La quantité spécifique à chaque ratio qui est équivalente à 20mg du piroxicam est représentée dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau N°5 : Quantités des échantillons pour l'étude de dissolution.

Ratios	Quantités en mg
Piroxicam pur	20
Ethanol	
50/50 spray dried	43,62
60/40 spray dried	33,24
50/50 monohydraté	48,89
60/40 monohydraté	35,87
Acétone	
50/50 spray dried	45,35
60/40 spray dried	33,46
50/50 monohydraté	45,48
60/40 monohydraté	38,87

Chaque échantillon été analysés par spectrophotométrie UV/visible puis L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les pourcentages dissous et en abscisse le temps.

Pour cela nous avons préparé des solutions standards spécifiques à chaque milieu en utilisant le protocole suivant :



3.2.3.2. Microscopie électronique à balayage (MEB)

L'observation des échantillons en utilisant le MEB a été réalisée au laboratoire de recherche à HASNAOUA afin d'examiner la taille des particules et les caractéristiques morphologiques des différents DS.

3.2.3.3. Spectroscopie infrarouge

Les échantillons ont été analysés par cette technique afin de détecter la présence d'une interaction entre le principe actif et le véhicule dans les dispersions solides. 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.

3.3. Formulation des gélules et étude de dissolution

3.3.2. Formulation des gélules

❖ Composition

Principe actif : piroxicam 20mg.

Excipients : stéarate de magnésium 1%, amidon de maïs.

Produit de référence : PRELDENE® gélule à 20 mg (Doctissimo).

❖ La méthode de formulation choisie

Taille de gélule imposée (gélule taille N°2) Taille N°2 : le volume est de 0,37ml.

❖ Les étapes

1) Détermination des quantités des matières premières pour un lot de 10 gélules

Excipients.

- Nombre de gélules : 10.
- Le volume total = $10 \times 0,37 = 3,7$ ml.
- Reste à calculer la formule massique en mg.

a- Détermination du volume de 33,24mg de la poudre du ratio 60/40 correspondant à 20mg du piroxicam.

Nous voulons remplir 10 gélules avec 33,24mg de dispersion solide (60/40) pour chaque unité, ce qui nous fera au total 332,4mg pour remplir toutes les gélules. Pour avoir la densité de 332,4mg nous avons pris une éprouvette de 5ml et déterminer ainsi le volume de cette masse qui est de 1ml, ce résultat implique que la densité de ce mélange est de 332mg/ml.

Calculons maintenant le volume qui correspond à 33,24mg :

$$V = m/d = 33,24/332,4 = 0,1 \text{ ml}$$

b- Détermination de la masse de stéarate de magnésium (avec un pourcentage de 1% [19]).

$$\begin{array}{l} 100\% \longrightarrow 0,37\text{ml} \\ 1\% \longrightarrow X \end{array}$$

Donc $X = 0.0037\text{ml}$ (cela correspond au volume de stéarate de magnésium pour une gélule).

-calculons la masse :

$$m = d \cdot v$$

$$m = 1.092 \times 0.0037 = 0.0040\text{g} = 4\text{mg}$$

Avec $d = 1.092\text{ g/ml}$: la densité de stéarate de magnésium.

c- Détermination de la quantité de l'amidon de maïs :

Etant donné la masse totale = la somme massique de tous les ingrédients.

$$M_t = M_{pa} + M_s + M_a$$

Dont : M_{pa} : Masse de la dispersion solide.

M_s : Masse de stéarate de magnésium.

M_a : Masse de l'amidon de maïs.

$$M_a = M_t - (M_{pa} + M_s)$$

$$\text{Avec } M_t = 222\text{mg}$$

$$M_a = 184,7\text{ mg}$$

2)- Préparation du mélange pulvérulent

- S'assurer que le mortier et le pilon sont bien secs.
- Y introduire la quantité totale de la dispersion solide (60/40) et de stéarate de magnésium et continuer à ajouter l'amidon de maïs à parts égales.
- Effectuer des mouvements en 8, S ou en cercle en évitant d'écraser les grains de poudre sur la paroi.
- Remplir enfin les gélules (le remplissage est fait manuellement).

3.5.2. Étude de dissolution

Les gélules formulées ont fait l'objet d'une étude de dissolution comparative avec des gélules et comprimés commerciaux (® PIROXICEN comprimé et PRELDENE® gélule) dans les milieux suivants : eau distillée, milieu à pH 1.2, 4.5 et 6.8, et cela en suivant les mêmes conditions que celles utilisées pour les différentes dispersions solides préparées.

3.4. Formulation de sachets et étude de dissolution

Formulation de sachets

❖ Composition

Principe actif : piroxicam 20mg

Excipients :

Lactose	13,33mg
Arome citron	608,335mg
Aspartame	425,834mg

Les sachets préparés sont de 5g contenant chacune :

1.06g de notre mélange de poudre qui est composé de 33,24mg de dispersion solide de ratio 60/40 .

Le produit fini est représenté dans la figure suivante :



Figure N°4 : poudre à base de dispersion solide piroxicam/lactose 60/40 dissoute dans un verre d'eau.

Chapitre 4

Résultats et discussions

4.1. Résultats de préparation des dispersions solide

Rendement

Le rendement des dispersions solides préparées a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$R = (m_{\text{exp}} / m_{\text{théo}}) \cdot 100$$

m_{exp} représente la masse expérimental et $m_{\text{théo}}$ la masse théorique qui est de 2 et 1,6g, les résultats sont représentés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 6 .Rendement des dispersions solides (Piroxicam / lactose monohydraté)

Ethanol			
Ratio	Masse théorique	Masse expérimental	Rendement
60/40	1.6g	1.427g	89.24%
50/50	2g	1.636g	81.83%
Acétone			
60/40	1.6g	1.32g	82.50%
50/50	2g	1.759g	87.95%

Tableau 7 .Rendement des dispersions solides (Piroxicam / lactose spray dried)

Ethanol			
Ratios	Masse théorique	Masse expérimental	Rendement
60/40	1,6g	1.54g	96,25%
50/50	2g	1,834g	91,72%
Acétone			
60/40	1,6g	1.53g	95.62%
50/50	2g	1.764g	88.2%

Interprétation

Le rendement est excellent avec les deux solvants mais il est nettement meilleur en utilisons de l'éthanol comme solvant pour la préparation des dispersions solides.

4.2. Résultats de la caractérisation des dispersions solides

4.2.1. Le MEB (microscopie électronique à balayage)

La micrographie électronique à balayage du piroxicam pur et des différents ratios des dispersions solides a révélée des différences dans la forme et taille des cristaux. La présentation des micrographies électronique à balayage des différents produits est illustrée dans les figures ci-dessous.

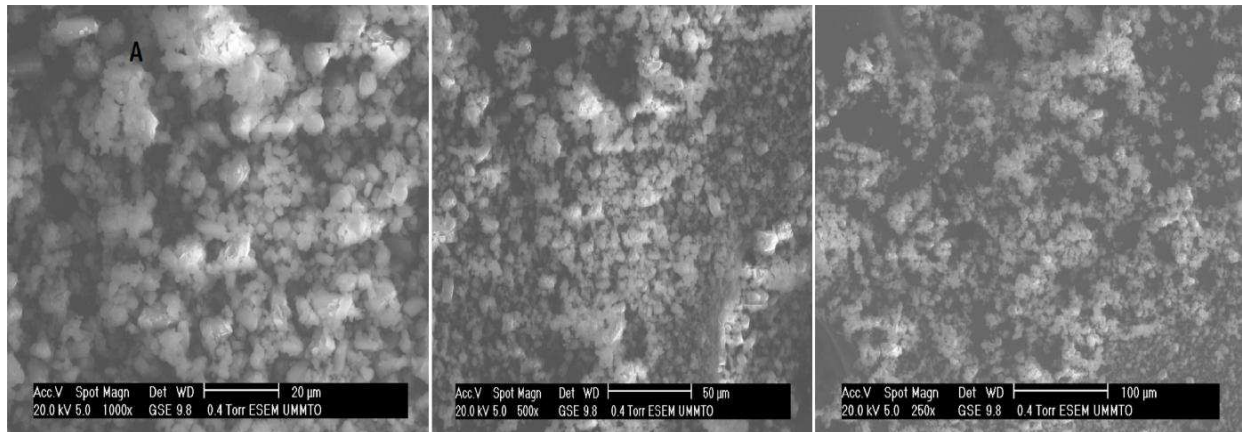


Figure 5. micrographie électronique à balayage de piroxicam

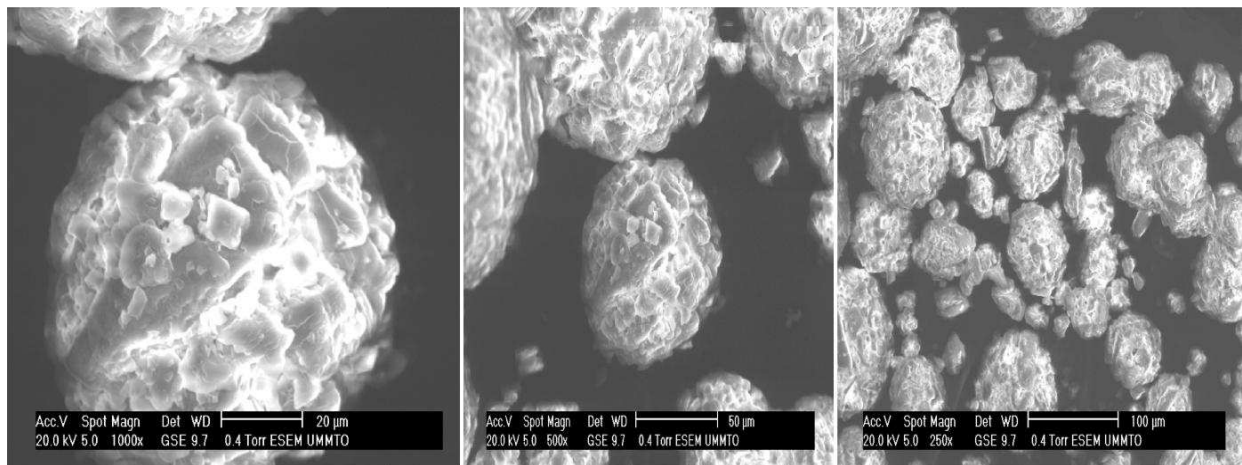


Figure 6. Micrographies électronique à balayage de lactose spray dried

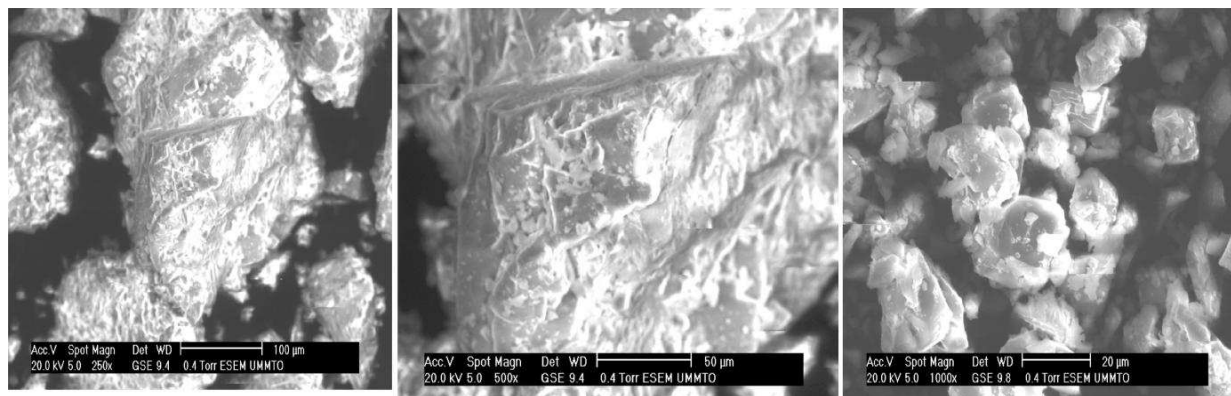


Figure 7 .Micrographies électronique à balayage de DS acétone 50/50 spray dried

Discussion

Le Piroxicam présente une morphologie dentelée irrégulière, plus ou moins sphérique et très fine dont la taille des particules est inférieure à 5 μm .

Pour le lactose spray dried, les particules sont sphériques, de taille inférieur ou égale à 100 μm .

Les dispersions solides présentent une morphologie angulaire dont la taille des particules varie entre 10 à 20 μm .

4.2.2. Résultat de l'IR

4.2.2.1.Spectroscopie infrarouge du lactose

Les spectres infrarouges des deux lactoses utilisés dans l'étude sont représentés dans la figure N°8 ci-dessous.

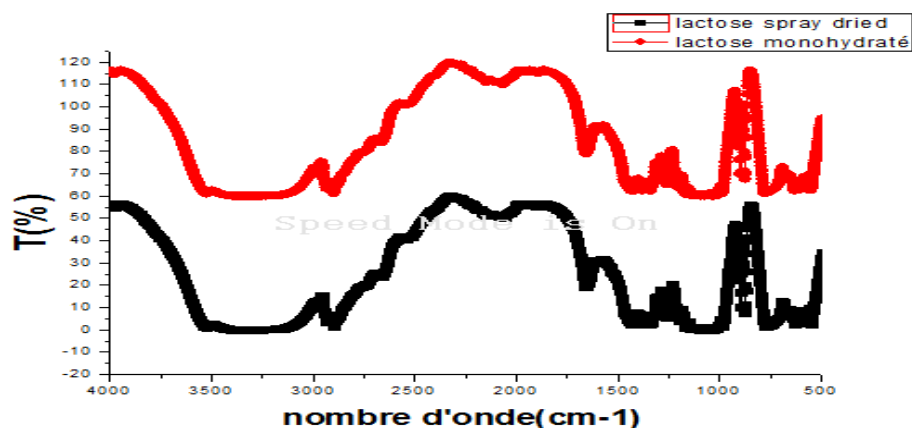


Figure 8 : spectre infrarouge de lactose monohydraté/spray dried

Discussion

La superposition des deux spectres IR du lactose monohydraté et celui de spray dried signifie que les deux lactoses sont similaires chimiquement.

4.2.2.2. Spectroscopie infrarouge des mélanges physiques et dispersions solides :

Les spectres infrarouges des mélanges physiques et dispersions solides sont représentés dans la figure N°9 ci-dessous :

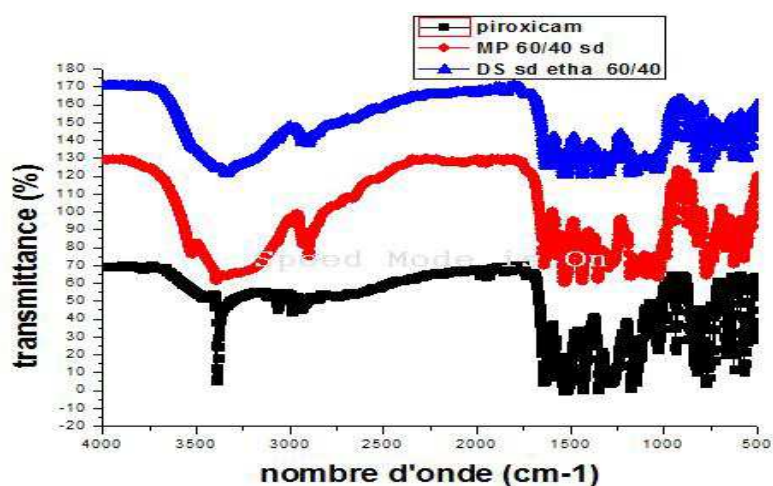


Figure 9. Spectroscopie infrarouge des mélanges physiques et dispersions solides

Discussion

L'apparition ou la disparition de pics et/ou le déplacement de leurs positions est souvent l'indication d'interactions comme la création de liaisons hydrogènes.

L'absence de nouveaux pics dans les mélanges physiques et les dispersions solides et la non variation de leurs positions indiquent l'absence d'interactions significatives entre le piroxicam et le véhicule donc la stabilité de nos formulation.

4.2.3. Etude de dissolution

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

$$\% = \frac{P_{e\text{stdr}} \cdot A_{e\text{ch}}}{A_{s\text{tdr}} \cdot P_{e\text{ch}}} \cdot 100$$

P_{stdr} : Prise d'essai du standard (20mg)

P_{ech} : prise d'essai de l'échantillon

A_{ech} : Absorption de l'échantillon

A_{stdr} : Absorption du standard

L'absorbance des standards dans l'eau du robinet, l'eau distillée, milieu à pH 1.2, 4.5 et 6.8 sont respectivement : 0.715,0.605, 0.743,0.615, 0,529. Le pourcentage de dissolution des différents ratios ainsi que du Piroxicam pur dans les milieux de dissolutions est représentée sous forme de graphique dans les figures suivantes :

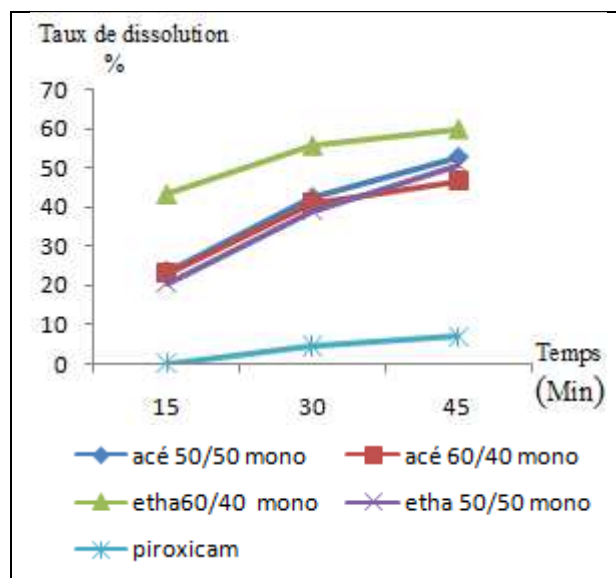


Figure 10. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose monohydraté) dans l'eau distillé

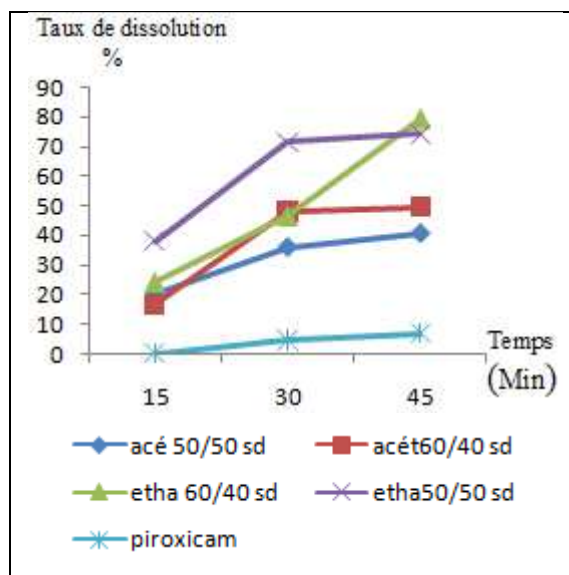


Figure 11. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose spray dried) dans l'eau distillé

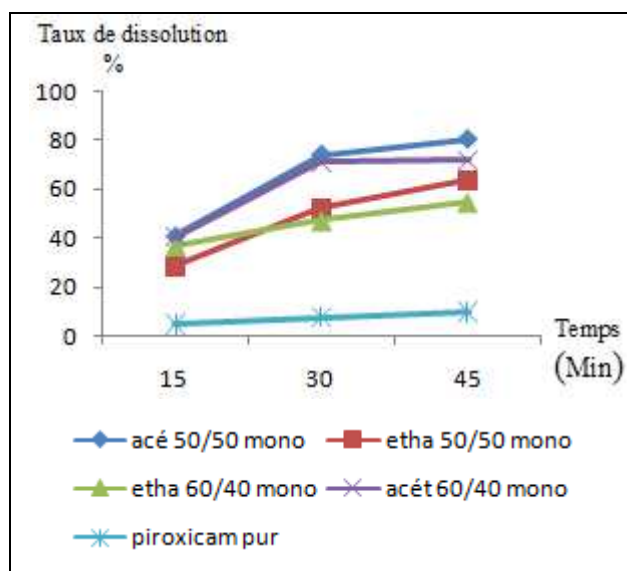


Figure 12. pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose monohydraté) dans l'eau de robinet

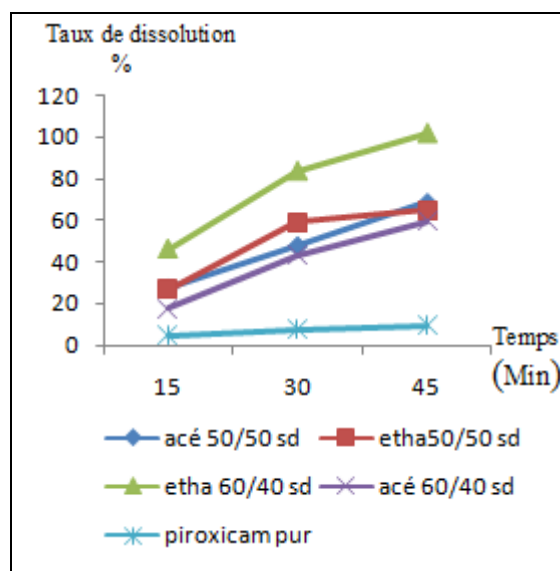


Figure 13. pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose spray dried) dans l'eau de robinet

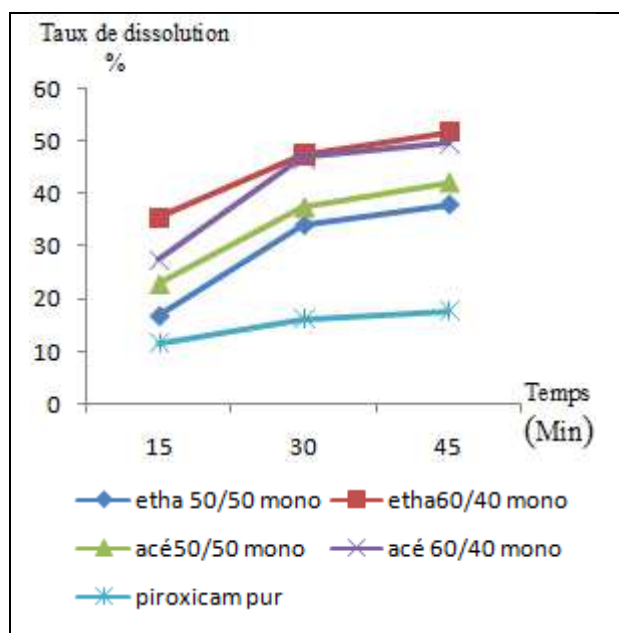


Figure 14. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose monohydraté) dans le milieu pH=1.2

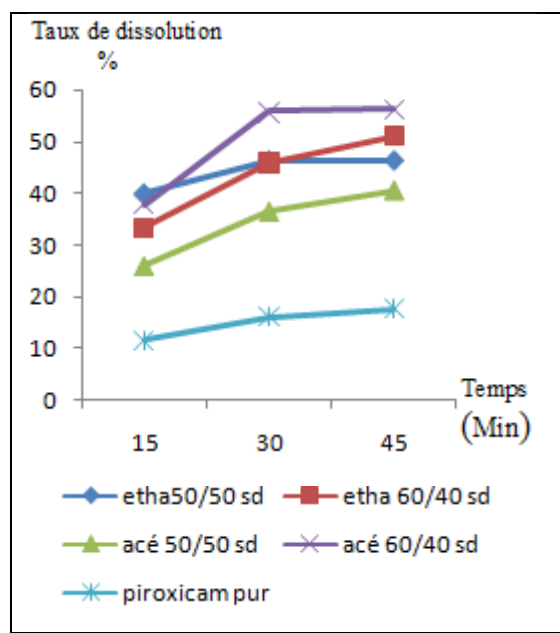


Figure 15. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose spray dried) dans le milieu pH=1.2

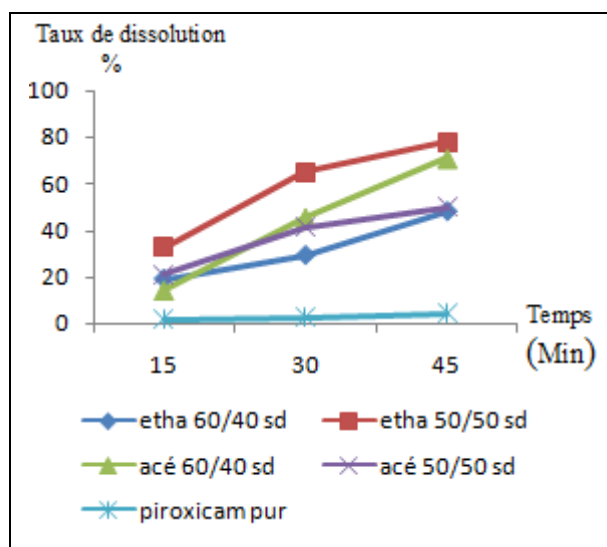


Figure 16. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose spray dried) dans le milieu pH=4.5

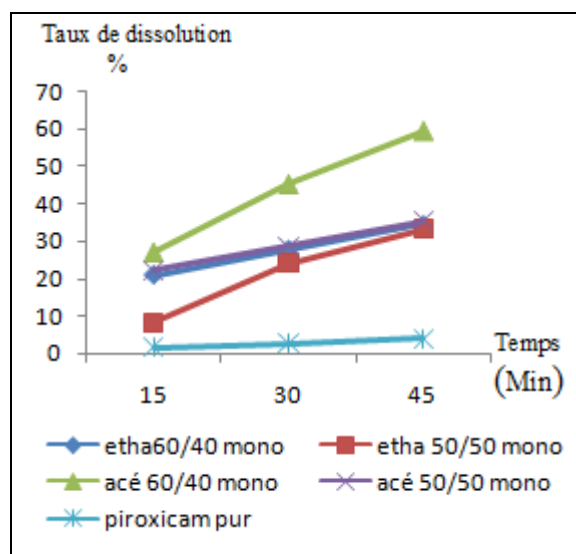


Figure 17. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose monohydraté) dans le milieu pH=4.5

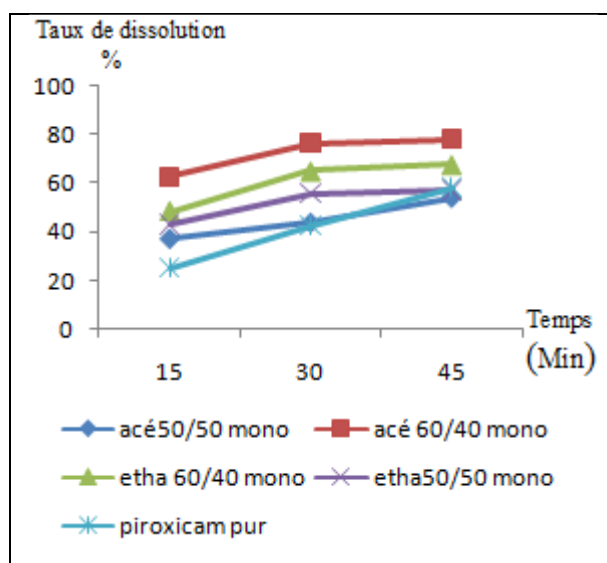


Figure 18. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose monohydraté) dans le milieu pH=6.8

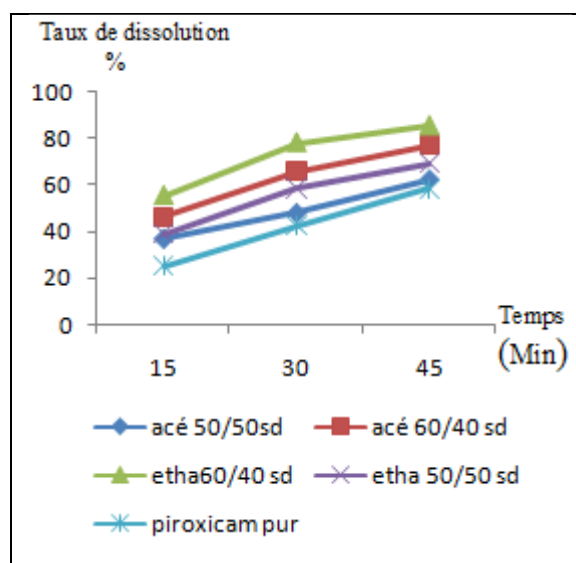


Figure 19. Pourcentage de dissolution du piroxicam et des différentes DS (piroxicam/lactose spray dried) dans le milieu pH=6.8

Discussion

Les courbes présentent le pourcentage de dissolution en fonction de temps. On observe une croissance au bout de 45minute donc une amélioration dans le taux de dissolution de différentes dispersions solides par rapport au Piroxicam pur et par rapport à un simple mélange physique.

Le taux de dissolution est important en utilisons le lactose spray dried ou il atteint 85,53% pour l'éthanol 60/40 dans le milieu pH=6,8.

Donc Le milieu intestinal (pH 6.8) a donné un meilleur pourcentage de dissolution que les deux autres milieux (pH 1.2 et pH 4.5), ce qui est logique puisque le Piroxicam est un acide faible, avec un pKa de 6,3, et le degré d'ionisation est plus élevé dans un milieu à un pH plus élevé.

4.3. Résultats de la formulation de gélules et sachets

1.3.1. Les résultats de la formulation des gélules

Les gélules, à base de dispersions solides (piroxicam/lactose spray dried) de ratio 60/40, présentent la composition suivante :

Piroxicam	20mg
Lactose	13,33mg
Amidon de maïs	184,7mg
Stéarate de magnésium	4mg

Enveloppe : gélule vide de taille N°2, à deux capsules (corps blanc et la tête verte opaque).

Le produit fini des gélules à base de dispersions solides piroxicam/lactose 60/40 est représenté dans la figure suivante :



Figure 20.gélules formulées

1.3.1.1. Etude de dissolution

Les résultats de l'étude de dissolution des gélules formulées ainsi que les gélules et comprimés dispersibles commerciaux sont représentés dans les graphes suivants :

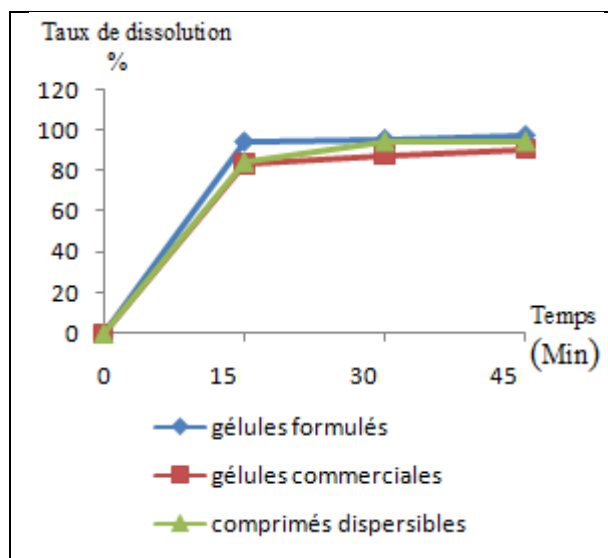


Figure 21. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, la gélule et comprimé dispersibles commerciaux dans l'eau distillé

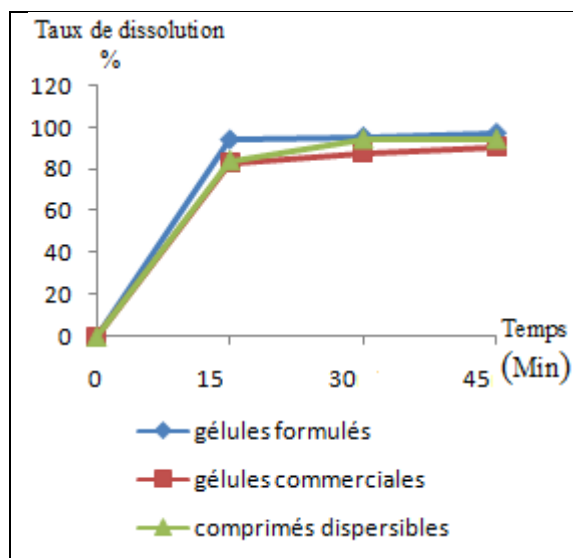


Figure 22. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, la gélule et comprimé dispersibles commerciaux dans le milieu pH=1.2

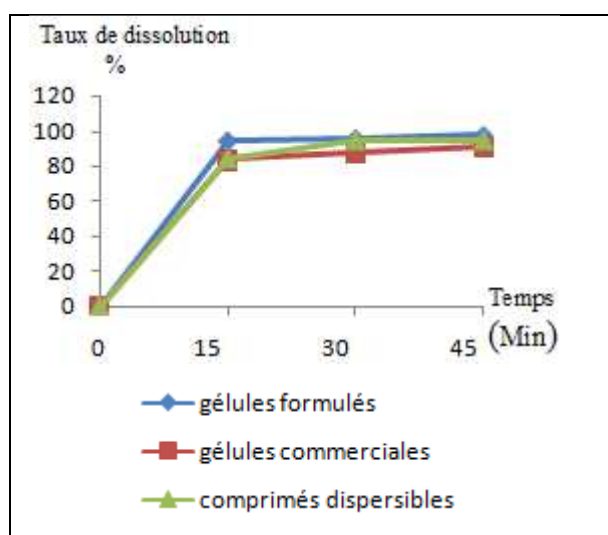


Figure 23. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, la gélule et comprimé dispersibles commerciaux dans le milieu pH=4.5

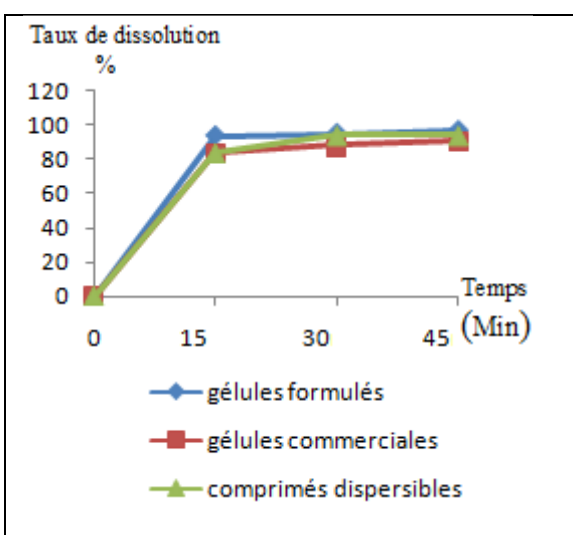


Figure 24. Cinétique de dissolution pour la gélule formulée, la gélule et comprimé dispersibles commerciaux dans le milieu pH=6.8

Discussion

La gélule formulée présente un taux de dissolution important au pH=6,8 qui atteint les 97,35% (voir annexe 3).

Les gélules à base de dispersions solides Piroxicam/lactose 60/40, dosés à 20mg de Piroxicam présentent un taux de dissolution meilleur que ceux des spécialités du commerce.

Interprétation

On peut déduire à partir des résultats obtenus lors de la dissolution effectuée sur les trois milieux et l'eau distillée que la cinétique de dissolution du Piroxicam présente la même allure pour la gélule formulée et la gélule commerciale ainsi que le comprimé dispersibles, qui est croissante dans le premier temps (15min), puis se stabilise décrivant un palier au-delà de 15min. Donc on pourra dire que c'est une dissolution rapide allant de 80 à 90% dans les différents milieux.

1.3.1.2. Etudes comparatives des gélules formulées et commerciales

Pour comparer les profils de chaque gélule formulée avec la gélule commerciale nous avons utilisé la méthode de « fit factor » basé sur le calcul de deux facteurs : f1 et f2

Tableau 8 . Valeurs f1 et f2 pour les gélules formulées et gélules commerciales.

Milieu de dissolution	Valeur f1	Valeur f2	Normes	Conclusion
L'eau distillée	10,05	51,84	Si f1 > 10 et f2 < 50 les deux courbes sont considérées différentes Si f1 < 10 et f2 > 50 les deux courbes sont considérées identiques	Cinétique différente
pH=1,2	6,90	64,11		Cinétique semblable
pH=4,5	21,92	48,13		Cinétique différente
pH=6,8	9,02	52,60		Cinétique semblable

Discussion :

Les résultats des facteurs f1 et f2 montrent une similarité entre les profils de dissolution dans les milieux pH=1,2 et 6,8 avec le produit de référence, et une cinétique différente avec le milieu pH=4.5 et l'eau distillé.

1.3.1.1. Etude comparatives entre les gélules formulées et les comprimés dispersibles

Tableau 9 . Valeur de f1 et f2 pour les gélules formulées et comprimés dispersibles

Milieu de dissolution	Valeur de f1	Valeur de f2	Conclusion
L'eau distillée	6,78	58,44	Cinétique semblable
pH=1,2	4,59	66,68	Cinétique semblable
pH=4,5	83,50	21,24	Cinétique différente
pH=6,8	5,01	60,32	Cinétique semblable

Discussion

Les résultats des facteurs f1 et f2 montrent une similarité entre les profils de dissolution dans les milieux pH=1,2, l'eau distillé et pH=6,8 avec le comprimé dispersibles et montrent une différence dans le milieu pH=4,5

Donc il faut noter que ces deux facteurs f1 et f2 nous permettent pas de déduire la vraie cinétique de dissolution, vu que le test doit être reproduit au moins 6fois.

1.3.1. Résultats de dissolutions de forme sachet

1.3.1.1. Etude de dissolution

Les résultats de l'étude de dissolution des sachets formulés ainsi que les gélules et comprimés dispersibles commerciaux sont représentés dans les graphes suivants :

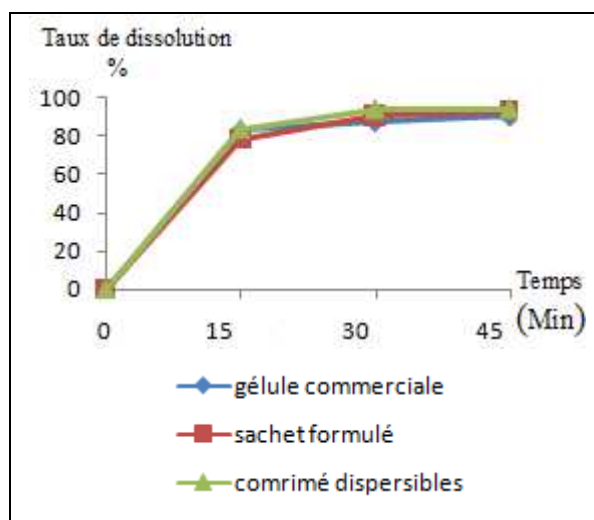


Figure 25. cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimé dispersibles et gélule commerciale dans l'eau distillé

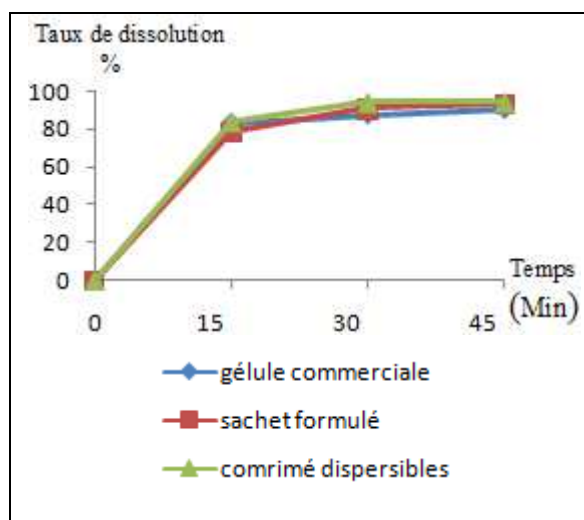


Figure 26. cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimé dispersibles et gélule commerciale dans le milieu pH=1.2

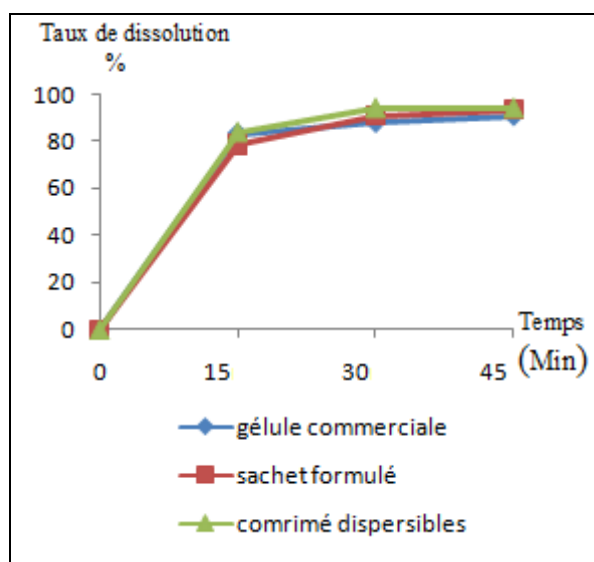


Figure 27. cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimé dispersibles et gélule commerciale dans le milieu pH=4.5

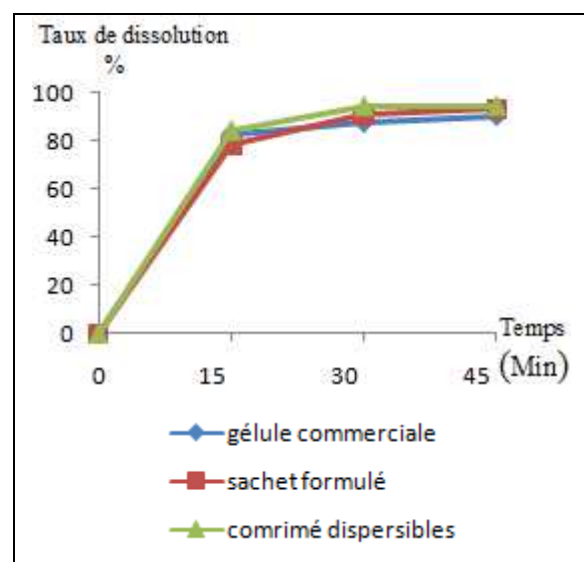


Figure 28. cinétique de dissolution du sachet formulé, comprimé dispersibles et gélule commerciale dans le milieu pH=6.8

Discussion

On remarque à partir des résultats obtenus lors de la dissolution effectuée sur les trois spécialités (gélules commerciales, comprimés dispersibles et sachets formulés) dans les trois milieux y compris l'eau distillée, qu'ils présentent la même allure, cela signifie que la cinétique d'absorption de notre sachet formulé n'est pas modifiée par rapport aux spécialités du commerce.

1.3.1.1. Etude comparative entre les sachets formulés et gélules commerciales

Tableau 10. Valeurs de f1 et f2 pour les sachets formulés et les gélules commerciales

Milieu de dissolution	Valeur de f1	Valeur de f2	Conclusion
L'eau distillée	17,52	41,42	Cinétique différente
pH=1,2	21,56	38,34	Cinétique différente
pH=4,5	11,76	53,29	Cinétique différente
pH=6,8	4,16	70,75	Cinétique semblable

Discussion :

Les résultats des facteurs f1 et f2 montrent une différence dans tous les milieux sauf le milieu pH=6,8 entre les profils de dissolution avec le sachet formulé.

1.3.1.1. Etude comparative entre les sachets formulés et les comprimés dispersibles

Tableau 11. Valeurs de f1 et f2 pour les sachets formulés et les comprimés dispersibles

Milieu de dissolution	Valeur de f1	Valeur de f2	Conclusion
L'eau distillée	20,42	76,52	La cinétique est différente
pH=1,2	16,04	35,09	La cinétique est différente
pH=4,5	39,92	24,05	La cinétique est différente
pH=6,8	3,71	69,91	La cinétique est identique

Discussion

Les résultats des facteurs f1 et f2 montrent une différence dans tous les milieux sauf le milieu pH=6,8 entre les profils de dissolution avec le comprimé dispersibles.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'amélioration de la forme galénique est l'une des préoccupations majeures de l'industrie pharmaceutique, elle dépend de la nature du principe actif.

Dans notre travail, nous avons utilisé la technique de dispersion solide par co-précipitation dite par solvant afin d'améliorer la solubilité du piroxicam en utilisant la moindre quantité possible de lactose comme véhicule (étant un excipient à effet notoire). A partir de la meilleure dispersion solide sur le plan physico-chimique et biopharmaceutique, nous avons procédé à la formulation galénique en visant deux formes pharmaceutiques connues par leur libération rapide ; à savoir gélule et sachet.

En effet, après avoir réalisé plusieurs dispersions solides de ratios 60/40 et 50 /50 en utilisant les deux lactoses monohydraté et spray dried, et effectué une étude de dissolution, nous avons enregistré le meilleur pourcentage de dissolution pour l'éthanol ratio 60/40 (piroxicam/lactose spray dried) dans tous les milieux, sachant que dans l'eau distillée, il est de 79.26% et dans l'eau du robinet de 100% et c'était le but recherché.

Les gélules formulées à partir de meilleur ratio présentent un pourcentage de dissolution de 81.02% en 45mn dans le milieu gastrique, ce qui répond largement à la recommandation de l'USP 32 et la British pharmacopoeia qui suggèrent que le meilleur pourcentage de dissolution pour une gélule est de 75 %, atteint en 45mn dans le milieu gastrique. Ainsi que pour les sachets formulés présente un taux de 76.31%.

Pour cela, nous pouvons dire que l'étude comparative des pourcentages de dissolutions de la gélule formulée, de la gélule commerciale ainsi que le comprimé, a révélé un pourcentage nettement supérieur pour notre gélule par rapport aux deux formes commerciales dans les milieux pH 1.2, 6.8 et l'eau distillée. Ainsi que le pourcentage de sachet est meilleur dans les pH 1.2, 4.5 et 6.8.

La détermination du pourcentage de dissolution des formes formulées et des formes de références nous a permis de tracer les profils de dissolution de chacun d'eux.

Mais ce dernier lui seul ne nous a pas permis de trancher quant à la similarité ou la différence entre les profils.

Le calcul de F1 et F2 nous a permis de trancher sur la conformité des formes formulées par rapport au formes de référence

Conclusion générale

Donc on peut conclure que :

- Une cinétique différente entre la gélule formulée significative par comparaison à la gélule de référence dans l'eau distillé et PH 4.5
- Une cinétique différente entre la gélule formulée et le comprimé dispersibles dans le milieu pH4.5
- Une cinétique différente entre le sachet formulé et le comprimé dispersibles ainsi qu'avec les gélules formulés dans le milieu PH1.2 ,4.5 et l'eau distillé

Enfin on peut dire que cette différence signifie une modification de la cinétique d'absorption.

Perspectives :

- ✓ D'utiliser un plan d'expérience afin d'optimiser la formulation des gélules et sachets pour obtenir un produit fini de meilleures qualités (dissolution, aspect, goût)
- ✓ De faire une étude de stabilité pour déterminer la durée de vie de ces formules développées.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] B. Anil, R. Rahul, and S. Supriya. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of Piroxicam, International journal of pharmacy and technologies, (3), 2, 2680-2700, 2011.
- [2] D. Wiem, étude des interactions physicochimiques des bétabloquants avec les excipients, diplôme national d'ingénieur, 2013.
- [3] H. Safine. Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale. Thèse de doctorat en Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1. 2002.
- [4] S. Mogal, P. Gurjar, D. Yamgar , and A. Kamod. Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. Scholars Research Library. Page 1581 -1582. 2012.
- [5] B.Kumar ,solid dispersion, a review pharma tutor, 5(2),page 24-25,2014 .
- [6] L. Haouchene, S. Halit. Hydrophilisation du Piroxicam avec le lactose monohydraté par la méthode de Co-précipitation. Mémoire de fin d'études, faculté des sciences, chimie pharmaceutique, UMMTO, 2015.
- [7] S.Boumati, R.Yahiaoui. Formulation galénique à base de dispersion solide (Piroxicam /lactose) dosé à 20mg. Mémoire de fin d'études, faculté des sciences, chimie pharmaceutique, UMMTO ,2016.
- [8]S. Hajib, étude comparative des profils de dissolution du paracétamol : princeps et génériques, mémoire de fin d'études, Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, 2014-2015.
- [9] <http://www.doctissimo.fr/principe-actif-6209-PIROXICAM.htm>
- [10] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Piroxicam>
- [11] <https://sf4b0c292a460b48b.jimcontent.com/download/.../les-COMPRIMES.pdf>
- [12] Docteur cheikh ; les capsules formes pharmaceutique ,2008.
- [13] E. Montagnac. Formes pharmaceutiques ue2.11. S1 2010-2011.
- [14] Module de pharmacologie. Les formes pharmaceutiques 5/1/2016 page 3.
- [15] L. Elberbouchi, Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expérience cas de l'amlodipine comprimé. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed faculté de médecine et de pharmacie -rabat, 2010.

Références bibliographiques

[16] D. Mansouri, étude comparative du test de dissolution entre deux produits générique et princeps à base de prednisolone présentes sous des comprimés orodispersibles. Mémoire de fin d'études, faculté des sciences, chimie pharmaceutique, UMMTO, 2012.

[17] H.Abchiche., N.Sahraoui. M. Mellal. Modélisation de la cinétique de dissolution des comprimés à partir de trois granulométries différentes de PA. Université des sciences et de la technologie Houari-Boumediene, faculté de génie mécanique et des procédés,2016.

[18] Pharmacopée Européenne, édition 7, préparation des milieux de dissolution.

[19] A. Arunachalam, M. Karthikeyan, S. Ashutoshkumar, S. Manidipa, K. Konam, p. Hari prasad, S.Sethuraman, R.Senthilraj.. Préparation and in vitro évaluation of solid dispersion of piroxicam HPMC K100M by using spray drying technique. Journal of Global Trends in Pharmaceutical Science. Vol.2, Issue 1, p. 43-54. 2011.

Annexes

Annexe I : Résultats de l'étude de dissolution de l'éthanol

Tableau 12. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et de mélanges physiques dans l'eau de robinet

$\lambda=346$	Ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
piroxicam pur	/	20	0.033	0.053	0.069	/	/	/	4.61	7.41	9.65	/	/	/
Lactose spray dried	60 /40	33.24	0.547	0.996	1.213	0	0	0	46.03	83.81	102	0	0	0
	50/50	43.62	0.420	0.920	1.008	0	0	0	26.93	58.99	64.33	0	0	0
Lactose monohydraté	60 /40	35.87	0.470	0.604	0.702	0	0	0	36.65	47.10	54.74	0	0	0
	50/50	48.89	0.502	0.911	1.111	0	0	0	28.72	52.12	63.5	0	0	0

Tableau 13. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans l'eau distillée

$\lambda=346$	Ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 Nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
piroxicam pur	/	20	0.001	0.028	0.042	/	/	/	0.16	4.62	6.94	/	/	/
Lactose spray dried	60 /40	33.24	0.245	0.469	0.797	0	0	0	24.36	46.66	79.26	0	0	0
	50/50	43.62	0.501	0.945	0.980	0	0	0	37.96	71.61	74.27	0	0	0
Lactose monohydraté	60 /40	35.87	0.470	0.604	0.650	0	0	0	43.31	55.66	59.90	0	0	0
	50/50	48.89	0.303	0.573	0.749	0	0	0	20.48	38.74	50.64	0	0	0

Tableau 14. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 1,2

$\lambda=346$	Ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
piroxicam pur		20	0.089	0.102	0.132	/	/	/	11.79	16.15	17.76	/	/	/
Lactose spray dried	60 /40	33.24	0.413	0.568	0.631	0.205	0.215	0.251	33.44	45.99	51.09	16.60	17.41	20.32
	50/50	43.62	0.649	0.749	0.749	0.109	0.162	0.213	40.04	46.25	46.25	6.72	9.99	13.14
Lactose monohydraté	60 /40	35.87	0.473	0.632	0.69	0.099	0.107	0.154	35.49	47.46	51.77	7.42	8.02	11.55
	50/50	48.89	0.304	0.617	0.688	0.101	0.133	0.168	16.73	33.99	37.87	5.56	7.32	9.24

Tableau 15. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 4,5

$\lambda=346$	Ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
piroxicam pur	/	20	0.01	0.016	0.024	/	/	/	1.6	2.6	3.9	/	/	/
Lactose spray dried	60 /40	33.24	0.193	0.298	0.492	0.108	0.143	0.159	18.88	29.15	48.13	10.56	13.99	15.55
	50/50	43.62	0.439	0.868	1.045	0.099	0.107	0.158	32.72	64.71	77.90	7.38	7.97	11.77
Lactose monohydraté	60 /40	35.87	0.230	0.306	0.380	0.106	0.124	0.135	20.85	27.74	34.45	9.61	11.24	12.23
	50/50	48.89	0.122	0.361	0.497	0.064	0.115	0.120	8.11	24.01	33.05	4.25	7.64	7.98

Tableau 16. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 6,8

$\lambda=346$	Ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
piroxicam pur	/	20	0.531	0.900	1.234	/	/	/	25.09	42.53	58.31	/	/	/
Lactose spray dried	60 /40	33.24	0.487	0.687	0.75	0.113	0.248	0.300	55.39	78.19	85.53	12.85	28.20	34.12
	50/50	43.62	0.450	0.675	0.799	0.139	0.187	0.201	39	58.50	69.25	12.04	16.20	17.42
Lactose monohydraté	60 /40	35.87	0.458	0.615	0.6	0.104	0.116	0.152	48.27	64.82	67.45	10.96	12.22	16.02
	50/50	48.89	0.557	0.719	0.739	0.097	0.126	0.141	43.11	55.63	57.18	7.54	9.79	10.96

Annexe II : Résultats de l'étude de dissolution de l'acétone

Tableau 17. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans l'eau du robinet

$\lambda=346$	ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
Lactose spray dried	60 /40	33.46	0.215	0.517	0.711	0	0	0	17.97	43.22	59.43	0	0	0
	50/50	45.35	0.448	0.778	0.982	0	0	0	27.63	47.98	60.57	0	0	0
Lactose monohydraté	60 /40	38.87	0.560	0.991	0.999	0	0	0	40.29	71.31	71.89	0	0	0
	50/50	45.48	0.659	1.202	1.305	0	0	0	40.53	73.9	80.26	0	0	0

Tableau 18. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans l'eau distillée

$\lambda=346$	ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
Lactose spray dried	60 /40	33.46	0.170	0.486	0.502	0	0	0	16.79	48.01	49.59	0	0	0
	50/50	45.35	0.274	0.494	0.558	0	0	0	19.97	36.01	40.67	0	0	0
Lactose monohydraté	60 /40	38.87	0.272	0.484	0.548	0	0	0	23.13	41.16	46.6	0	0	0
	50/50	45.48	0.325	0.584	0.726	0	0	0	23.62	42.44	52.77	0	0	0

Tableau 19. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu Ph1, 2

$\lambda=346$	ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
Lactose spray dried	60 /40	33.46	0.471	0.692	0.699	0.209	0.228	0.262	37.89	55.67	56.23	16.81	18.34	21.07
	50/50	45.35	0.436	0.614	0.685	0.119	0.190	0.220	25.9	36.47	40.6	7.07	11.28	13.06
Lactose monohydraté	60 /40	38.87	0.398	0.675	0.715	0.079	0.112	0.137	27.59	46.74	49.54	5.47	7.75	9.48
	50/50	45.48	0.386	0.631	0.711	0.098	0.129	0.174	22.84	37.37	42.08	5.55	7.31	9.86

Tableau 20. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 4,5

$\lambda=346$	ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
Lactose spray dried	60 /40	33.46	0.143	0.467	0.730	0.110	0.122	0.135	13.89	45.38	70.94	10.69	11.85	13.12
	50/50	45.35	0.295	0.577	0.696	0.042	0.088	0.103	21.15	41.37	49.90	3.01	6.31	7.38
Lactose monohydraté	60 /40	38.87	0.321	0.538	0.707	0.119	0.138	0.141	26.85	45.01	59.15	9.95	11.54	11.79
	50/50	45.48	0.308	0.396	0.491	0.075	0.108	0.118	22.02	28.31	35.10	5.36	7.72	8.43

Tableau 21. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 6,8

$\lambda=346$	ratios	Prise d'essai (mg)	Absorbance						Pourcentage de dissolution					
			DS			MP			DS			MP		
			15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm	15 nm	30 nm	45 nm
Lactose spray dried	60 /40	33.46	0.41	0.581	0.681	0.114	0.238	0.254	46.32	65.70	76.94	12.88	26.89	28.70
	50/50	45.35	0.442	0.573	0.742	0.140	0.190	0.199	36.89	47.76	61.9	11.67	15.83	16.59
Lactose monohydraté	60 /40	38.87	0.645	0.783	0.799	0.1	0.107	0.148	62.73	76.15	77.76	9.72	10.40	14.39
	50/50	45.48	0.45	0.528	0.649	0.082	0.119	0.131	37.4	43.89	53.95	6.81	9.89	10.88

Annexe III. Étude de dissolution des gélules formulées et sachet

Tableau 22 : Pourcentages de dissolution des gélules formulées et gélules commerciales

Pourcentage de dissolution			
Eau distillé			
15min	30min	45min	Gélules formulé
82,97	88,92	91,23	
70,90	82,47	83,30	Gélules commerciale
PH=6,8			
94,23	95,55	97,35	Gélules formulé
83,17	87,61	90,45	Gélules commerciale
PH=4,5			
34,14	45,52	55,28	Gélules formulé
50,40	52,35	61,78	Gélules commerciale
PH=1,2			
65,14	70,39	81,02	Gélules formulé
58,95	67,02	75,63	Gélules commerciale

Tableau 23 : pourcentage de dissolution de la forme sachet

Pourcentage de dissolution		
15min	30min	45min
Eau distillé		
56,19	62,64	76,36
PH=1,2		
31,76	76,31	82,63
PH=4,5		
36,09	49,10	63,57
PH=6,8		
78,44	90,92	93,28

Annexe IV : exemple de calculs des quantités des échantillons pour l'étude de dissolution

Ce calcul se fait en deux étapes :

- 1) Détermination de la quantité de piroxicam présente dans la masse expérimentale de la dispersion solide sachant que dans la préparation nous avons utilisés 1g de piroxicam.

AN :

$$1.6\text{g} \longrightarrow 1\text{g de piroxicam}$$

$$1.427\text{g} \longrightarrow X$$

Donc $X=0.891\text{g}$ de piroxicam

- 2) calculer la quantité de la DS correspond à 20mg de piroxicam (car les spécialités formulées ainsi que celles de références sont dosés à 20 mg du piroxicam).

AN:

$$1.6\text{g} \longrightarrow 0.891\text{g}$$

$$X \longrightarrow 0.02\text{g}$$

Donc la quantité de la dispersion solide (60/40 éthanol monohydraté) est de 35.87mg.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'améliorer le taux de dissolution et la solubilité de piroxicam qui est un principe actif de la classe II, caractérisé par une faible solubilité et une haute perméabilité. Pour atteindre cet objectif, des dispersions solides ont été préparées et cela en utilisant la technique de co-précipitation qui consiste à la préparation d'une solution de piroxicam dans le lactose comme véhicule. Ainsi plusieurs paramètres ont été étudiés, à savoir : le pourcentage de dissolution du piroxicam présent dans plusieurs milieux (eau distillée, eau de robinet, milieux à pH= 1,2 ; 4,5 et 6,8), la taille et la distribution granulométrique par le MEB et l'identification par infrarouge afin de réaliser la formulation galénique à libération rapide, telle que : gélules et sachets.

Nous avons enregistré le plus grand pourcentage de dissolution du piroxicam pour l'éthanol ratio 60/40 et une nette amélioration de la dissolution de gélules formulées par rapport à la forme commerciale.

Mot clé: Dissolution, piroxicam, dispersions solides, solubilité.

Summary:

The objective of this work is to improve the dissolution rate and the solubility of piroxicam which is an active principle of class II, characterized by low solubility and high permeability. To achieve this objective, solid dispersions have been prepared by using the co-precipitation technique which consists in the preparation of a solution of piroxicam in lactose as a vehicle. Several parameters were studied, namely: the percent dissolution of piroxicam present in several media (distilled water, tap water, media at pH = 1.2, 4.5 and 6.8), size and distribution granulometry by SEM and infrared identification to obtain the rapid release galenic formulation, such as: capsules and sachets.

We recorded the highest percentage dissolution of piroxicam for ethanol ratio 60/40 and a marked improvement in the dissolution of capsules formulated compared to the commercial form

Key word: Dissolution, piroxicam, solid dispersions, solubility.