

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*

**Formulation d'une forme orale solide à base d'un  
anti-inflammatoire non stéroïdien**

*Présenté par* : AZZOUG Imane  
IMINE Kahina

*Soutenu publiquement, le* 18/07/2019, devant le Jury composé de :

| <i>Nom et Prénom</i>          | <i>Grade</i>                                   | <i>Affiliation</i>             | <i>Qualité</i>      |
|-------------------------------|--|--------------------------------|---------------------|
| <i>Mme Klaleche<br/>Lynda</i> | <i>MCA</i>                                     | <i>UMMTO</i>                   | <i>Président</i>    |
| <i>Mr Mamou<br/>Marzouk</i>   | <i>MCHU</i>                                    | <i>UMMTO</i>                   | <i>Examineur</i>    |
| <i>Mme Belmahdi lila</i>      | <i>MAB</i>                                     | <i>UMMTO</i>                   | <i>Encadreur</i>    |
| <i>Mme Chekoufi<br/>Naima</i> | <i>Chef de département physico-<br/>chimie</i> | <i>Saidal Dar El<br/>Beida</i> | <i>Co-encadreur</i> |

# Remerciements

Nous remercions tout d'abord le **bon Dieu** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail, et qui nous a orientées au chemin du savoir et aux portes de la réussite.

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

**A notre promotrice**

**Madame BELMAHDI. L**

Nous exprimons notre profonde gratitude, pour tous les efforts que vous avez consentis ainsi que votre disponibilité tout au long de l'élaboration de ce travail.

Vos encouragements, vos précieux conseils et la confiance que vous nous avez toujours témoignée ont été déterminants dans la réalisation de ce mémoire.

**A notre Co-promotrice**

**Madame CHEKOUFI. N**

Nous vous remercions pour les connaissances que vous n'avez cessé de nous prodiguer tout au long de notre travail, de la confiance que vous nous avez accordée et de votre disponibilité et encouragement qui ont été la source de notre motivation. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

**A notre présidente de jury**

**Madame KLALECHE. L**

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez de bien vouloir présider le jury de notre soutenance.

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

**A notre membre du jury**

**Monsieur Mamou. M**

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en acceptant d'examiner notre travail et de participer à ce jury.

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

Nous exprimons nos vifs remerciements pour l'ensemble des ingénieurs des laboratoires chimie-pharmaceutique, chimie physique, chimie environnement de l'UMMTO, pour leur soutien et disponibilité, qui nous ont permis d'effectuer notre travail dans de très bonnes conditions ;Nous remercions ainsi tout le personnel du laboratoire d'analyse et contrôle qualité du groupe SAIDAL (Dar el Beida) pour leur accueil et leur soutien dans la construction de ce travail.

## *Dédicaces*

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail :  
A mes chers parents, qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études, et qui ont toujours sacrifié pour m'assurer une belle vie et atteindre mes objectifs. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et l'affection que j'éprouve pour vous. Je vous aime très fort.

A Mon cher grand père paternel, Ma chère grand-mère maternelle.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mon grand père maternel, et de ma grand-mère paternelle qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mon unique frère Yacine

A mes tantes, mes cousins et cousines, mes oncles.

A tous mes amies et mes proches Pour leur soutien et leur aide  
A ma binôme KAHINA, avec qui j'ai passé des moments inoubliables  
durant mon parcours universitaire, ainsi que toute sa famille

IMANE

## *Dédicaces*

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail :  
A mes chers parents, qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, qui m'ont toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études, et qui ont toujours sacrifié pour m'assurer une belle vie et atteindre mes objectifs. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut, tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et l'affection que j'éprouve pour vous. Je vous aime très fort.

A mes deux frère Slimane et Daoued

A mes tantes, mes cousins et cousines, mes oncles.

A tous mes amies et mes proches Pour leur soutien et leur aide  
A ma binôme IMANE, avec qui j'ai passé des moments inoubliables  
durant mon parcours universitaire, ainsi que toute sa famille.

KAHINA

## SOMMAIRE

|  |   |
|--|---|
| Liste des abréviations                                       |   |
| Liste des tableaux   |   |
| Liste des figures  |   |
| Glossaire  |   |
| Introduction générale.....                                   | 1 |
| <b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b>                                |   |
| Chapitre 1   |   |
| 1.1. Piroxicam.....  | 3 |
| 1.1.1. Définition .....                                      | 3 |
| 1.1.2. Caractéristiques physico-chimiques .....              | 4 |
| 1.2. Dispersion solide .....                                 | 5 |
| 1.2.1. Définition .....                                      | 5 |
| 1.2.2. Intérêt des dispersions solides .....                 | 5 |
| 1.2.3. Classification des dispersions solides.....           | 5 |
| 1.2.3.1. Sur la base du nombre de composants employés.....   | 5 |
| 1.2.3.2. Sur la base du transporteur employé.....            | 5 |
| 1.2.4. Types de dispersions solides.....                     | 6 |
| 1.2.4.1. Mélange eutectique simple.....                      | 6 |
| 1.2.4.2. Solution solide .....                               | 6 |
| 1.2.4.2 a. Solution solide de substitution.....              | 7 |
| 1.2.4.2 b. Solution solide d'insertion .....                 | 7 |
| 1.2.4.2 c. Solution continue.....                            | 7 |
| 1.2.4.2 d. Solution discontinue .....                        | 7 |
| 1.2.4.3. Dispersion solide amorphe.....                      | 8 |
| 1.2.4.3 a. Solution amorphe .....                            | 8 |
| 1.2.4.3 b. Suspension amorphe .....                          | 8 |
| 1.2.5. Avantages des dispersions solides .....               | 8 |
| 1.2.6. Inconvénients des dispersions solides.....            | 8 |
| 1.2.7. Méthodes de préparation des dispersions solides ..... | 9 |
| 1.2.7.2 Méthode de fusion.....                               | 9 |
| 1.2.7.3 Méthode de solvant .....                             | 9 |

|  |    |
|--|----|
| 1.2.7.2 a. Technique d'évaporation.....                            | 9  |
| 1.2.7.2 b. Technique de lyophilisation.....                        | 9  |
| 1.2.7.2 c. Technique de pulvérisation .....                        | 10 |
| 1.2.7.4 Méthode mixte.....   | 10 |
| 1.2.7.5 Méthode de fluide supercritique.....                       | 10 |
| 1.2.7.6 Méthode de broyage-malaxage.....                           | 11 |
| 1.2.7.7 Méthode d'électro filage .....                             | 11 |
| 1.2.7.8 Méthode assistée par micro-onde.....                       | 11 |
| 1.2.7.9 Méthode de Co-précipitation .....                          | 12 |
| 1.2.7.10 Méthode de Co-broyage .....                               | 12 |
| 1.2.7.11 Méthode d'immersion.....                                  | 12 |
| 1.2.8 Caractérisation des dispersions solides.....                 | 12 |
| 1.2.8.2 Microscopie électronique à balayage (MEB) .....            | 12 |
| 1.2.8.3 Diffraction des rayons X (DRX) .....                       | 12 |
| 1.2.8.4 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....          | 13 |
| 1.2.8.5 Analyse thermique gravimétrique (ATG) .....                | 13 |
| 1.2.8.6 Spectroscopie vibrationnelle.....                          | 13 |
| 1.2.8.5 a. Spectroscopie Raman.....                                | 13 |
| 1.2.8.5 b. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ..... | 13 |
| 1.2.8.7 Etude de dissolution in vitro .....                        | 14 |
| 1.3 Capsule .....  | 14 |
| 1.3.4 Définition.....  | 14 |
| 1.3.5 Enveloppe et contenu .....                                   | 14 |
| 1.3.6 Capsule à enveloppe dure ou gélule.....                      | 15 |
| 1.3.6.2 Définition.....  | 15 |
| 1.3.6.3 Intérêt des gélules.....                                   | 15 |
| 1.3.6.4 Production .....   | 15 |

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### Chapitre 2 : Matériels et méthodes

|  |    |
|--|----|
| 2.1. Matières .....                    | 16 |
| 2.1.1. Matières premières .....        | 16 |
| 2.1.2. Véhicules utilisés.....         | 17 |
| 2.1.2.1.Sodium D-gluconate (SDG) ..... | 17 |

---

|   |    |
|---|----|
| 2.1.2.2. Carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa) .....                       | 17 |
| 2.1.2.3. Aerosil .....  | 17 |
| 2.1.2.4. Bentonite .....  | 18 |
| 2.1.3. Réactifs .....   | 18 |
| 2.2. Matériels .....  | 18 |
| 2.2.1. Verreries .....  | 18 |
| 2.2.2. Appareils et équipements .....                                       | 19 |
| 2.3. Méthodes .....   | 19 |
| 2.3.1. Préparation des dispersions solides .....                            | 19 |
| 2.3.1.1. Méthode d'immersion .....  | 19 |
| 2.3.1.2. Méthode de broyage-malaxage .....                                  | 20 |
| 2.4. Caractérisation des dispersions solides .....                          | 20 |
| 2.4.1. Microscopie électronique à balayage (MEB) .....                      | 20 |
| 2.4.2. Spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) ..... | 21 |
| 2.4.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) .....                   | 21 |
| 2.4.4. Diffraction des rayons X (DRX) .....                                 | 21 |
| 2.4.5. Test de dissolution .....  | 21 |
| 2.4.5.1. Préparation d'un échantillon standard .....                        | 21 |
| 2.4.5.2. Conditions opératoires .....                                       | 22 |
| 2.4.5.3. Analyse spectroscopique UV .....                                   | 22 |
| 2.5. Formulation des gélules .....  | 22 |
| 2.5.1. Composition .....  | 22 |
| 2.5.2. Etude de dissolution .....   | 23 |
| Chapitre 3 : Résultats et discussion  |    |
| 3.1. Préparation des dispersions solides .....                              | 25 |
| 3.1.1. Méthode d'immersion .....  | 25 |
| 3.1.2. Méthode de broyage .....   | 25 |
| 3.2. Caractérisation des dispersions solides .....                          | 26 |
| 3.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB) .....                      | 26 |
| 3.2.2. Spectroscopie infrarouge .....                                       | 27 |
| 3.2.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) .....                   | 28 |
| 3.2.4. Diffraction des rayons X (DRX) .....                                 | 28 |
| 3.2.5. Etude de dissolution .....   | 29 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 3.3. Formulation des gélules..... | 31 |
| 3.3.1. Composition .....          | 31 |
| 3.3.2. Etude de dissolution ..... | 31 |
| Conclusion générale .....         | 33 |
| Références bibliographiques       |    |

## Liste des abréviations

|                |  |
|----------------|--|
| <b>Abs</b>     | Absorbance.  |
| <b>AC</b>      | Acide citrique.                                      |
| <b>AO</b>      | Acide organique.                                     |
| <b>CMC Na</b>  | carboxyméthylcellulose sodique.                      |
| <b>COX</b>     | Cyclo-oxygénase.                                     |
| <b>CV</b>      | Carboxyvinylque.                                     |
| <b>DMF</b>     | <i>N, N</i> -diméthylformamide.                      |
| <b>D.M.S.O</b> | Diméthylsulfoxyde                                    |
| <b>DRX</b>     | Diffraction des rayons X.                            |
| <b>DSC</b>     | Calorimétrie différentielle à balayage.              |
| <b>DS</b>      | Dispersion solide.                                   |
| <b>EC</b>      | Ethylcellulose.                                      |
| <b>HPC</b>     | Hydroxypropylcellulose.                              |
| <b>HPMC</b>    | Hydroxypropylméthylcellulose.                        |
| <b>IR</b>      | Infrarouge.  |
| <b>LSS</b>     | Lauryl sulfate de sodium.                            |
| <b>MEB</b>     | Microscope électronique à balayage.                  |
| <b>MP</b>      | Mélange physique                                     |
| <b>PA</b>      | Principe actif.                                      |
| <b>PEG</b>     | Polyéthylèneglycol.                                  |
| <b>POE</b>     | Poly oxyde d'éthylène.                               |
| <b>PRX</b>     | Piroxicam.   |
| <b>PVP</b>     | Polyvinylpyrrolidone.                                |
| <b>SDG</b>     | Sodium D-gluconate.                                  |
| <b>USP</b>     | United States Pharmacopeia (pharmacopée américaine). |
| <b>UV</b>      | Ultra Violet.  |

## Liste des tableaux

**Tableau 01** : Propriétés physico-chimiques du Piroxicam

**Tableau 02** : Générations de dispersions solides

**Tableau 03** : Matières premières ; leurs rôles et leurs provenances

**Tableau 04** : Excipients de formulation et leur rôle

**Tableau05** : Rendements des DSs (PRX / SDG)

## Liste des figures

- Figure 1.** Structure chimique du piroxicam
- Figure 2.** Acidité du groupe énolique
- Figure 3.** Solution solide cristalline de substitution
- Figure 4.** Solution solide cristalline d'insertion
- Figure 5.** Schéma A : Solution amorphe. B : Suspension amorphe
- Figure 6.** Procédés d'élimination de solvant
- Figure 7.** Schéma explicatif de la méthode mixte.
- Figure 8.** Schéma de principe d'un équipement d'électro-filage
- Figure 9.** Les différentes tailles de gélules
- Figure 10.** Structure chimique du SDG
- Figure 11.** Structure chimique de CMCNa
- Figure 12.** Structure de la montmorillonite
- Figure 13.** Solutions (PRX/véhicule) : a) avant centrifugation b) après centrifugation
- Figure 14.** DSs a) Avant séchage b) Après séchage
- Figure 15.** Appareil de dissolution utilisé
- Figure 16.** a) Constituants de la gélule Formulée ; b) Formule
- Figure 17.** DSs CMCNa, bentonite et l'aérosil.
- Figure 18.** Aspect des DSs (PRX/SDG).
- Figure 19.** Micrographies électroniques à balayage de : PRX ; SDG ; MP (1:1) et DS (1:1).
- Figure 20.** Spectres IR du PRX, SDG, Aérosil, Bentonite, CMCNa, MP et DSs.
- Figure 21.** Courbes DSC de SDG pur, MP et DS (1:1).
- Figure 22.** Spectres DRX de PRX et des différents véhicules, DSs ainsi que le MP SDG (1:1).
- Figure 23.** Profil de dissolution de PRX, MP SDG (1 :1), DSs et de la formulation.
- Figure 24.** Gélules formulées

## GLOSSAIRE

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : sont des médicaments destinés à contrôler les effets de la réaction inflammatoire quel que soit son origine, ce sont donc des médicaments symptomatiques ; qui agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques, antipyrétiques et à doses plus élevées, anti-inflammatoires.

**Copolymère** : est un polymère issu de la polymérisation d'au moins deux types de monomère, chimiquement différents. Il est donc formé d'au moins de deux motifs de répétition.

**Cyclo-oxygénase** : est une enzyme capable de métaboliser l'acide arachidonique, qui participe dans la formation des membranes cellulaires, en prostaglandines H<sub>2</sub>, responsables de nombreuses fonctions physiologiques. Les COXs sont également en partie responsables des phénomènes inflammatoires.

**Cyclo-oxygénase -1 (COX-1)**:est une enzyme qui régule les prostaglandines physiologiques ; elle se trouve dans la plupart des tissus de l'organisme. Dans le tractus gastro-intestinal, elle maintient la muqueuse normale de l'intestin et l'estomac, protégeant ainsi cette dernière des sucs digestifs. L'enzyme est également impliquée dans la fonction rénale et plaquettaire.

**Cyclo-oxygénase-2 (COX-2)**: est une enzyme induite aux sites de l'inflammation dans les états inflammatoires ; elle est responsable de la synthèse des prostaglandines inflammatoires, causant ainsi l'inflammation, la douleur et la fièvre.

**Eudragit®** : c'est un nom commercial qui désigne les polymères amorphes : Polyacrylates et polyméthacrylates, utilisé pour améliorer la solubilité du PA grâce à leurs propriétés de gonflement, ainsi que leur solubilité en milieu acide.

**Feuillets** : Dans le monde des argiles, les feuillets sont définis comme étant des unités structurales, qui correspondent à une combinaison de couches tétraédriques ou octaédriques, formées par un ensemble d'atomes. La zone se situant entre les feuillets est appelée zone interfoliaire.

**Fluide supercritique :** Tout corps pur possède un point critique correspondant à une pression et une température donnée. Lorsque le corps pur est soumis à une pression et une température supérieures à celles de son point critique, ce corps pur est en phase dite "supercritique". Il présente alors un comportement intermédiaire entre l'état liquide et l'état gazeux, avec des propriétés particulières : une masse volumique élevée comme celle des liquides, un coefficient de diffusivité intermédiaire entre celui des liquides et des gaz, et une faible viscosité (comme celle des gaz).

**Gelucire® :** est une marque d'excipients semi-solides à base de glycérides, classés en deux chiffres, le premier correspondant au point de fusion et le second à la valeur théorique de la balance lipophile-hydrophile (HLB).

**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.

**Oxicams :** 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.

**Poloxamère :** est un copolymère amphiphile à bloc constitué de trois séquences : poly (oxyde d'éthylène) -poly (oxyde de propylène) -poly (oxyde d'éthylène). Le bloc central est hydrophobe et les deux blocs d'extrémité sont hydrophiles.

**Polyarthrite rhumatoïde :** est une maladie auto-immune inflammatoire chronique dans laquelle le système immunitaire du patient attaque les propres tissus de l'organisme. Elle touche généralement les articulations des mains et les poignets.

**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.

## **Résumé**

L'objectif de cette étude était d'améliorer la vitesse de dissolution d'un médicament peu soluble dans l'eau, le piroxicam, par la technique de dispersion solide. Les dispersions solides ont été préparées par deux méthodes différentes : la méthode de broyage-malaxage et la méthode d'immersion avec différents véhicules.

Différentes techniques ont été utilisées pour caractériser les formulations obtenues à savoir : la diffraction des rayons X, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, la calorimétrie différentielle à balayage, la microscopie électronique à balayage et un test de dissolution in vitro conduit dans un milieu pH =1.2.

Les résultats de la MEB ont montré une réduction de la taille des particules. L'analyse par spectroscopie infra-rouge a révélé l'existence d'une liaison hydrogène entre le PRX et certains des véhicules utilisés ; tandis que la DRX et la DSC ont montré une diminution de la cristallinité ou l'obtention de l'état amorphe du PRX selon le support utilisé. Les données issues du test de dissolution ont montré que les dispersions solides préparées par la méthode de broyage-malaxage présentaient un profil de libération immédiate tandis que celles préparées par la technique d'immersion ont permis une libération contrôlée du PRX dans le temps.

Au final, une formule de gélule a été proposée à base de la DS à libération immédiate.

**Mots clés : piroxicam, AINS, vitesse de dissolution, gélules.**

## **Abstract**

The objective of this study was to improve the dissolution rate of a poorly soluble drug, piroxicam, by the solid dispersion technique. The solid dispersions were prepared by two different methods: the kneading method and the immersion method with different carriers.

Various techniques were used to characterize the formulations obtained, namely: X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry, scanning electron microscopy and an in vitro dissolution test conducted in an acidic medium.

The SEM results showed a reduction in particle size. Infrared spectroscopy analysis revealed the existence of a hydrogen bond between the PRX and some of the carriers used; while the XRD and DSC showed a decrease in crystallinity or transformation of PRX into the amorphous state according to the support used.

The data from the dissolution test showed that the solid dispersions prepared by kneading method exhibited an immediate release profile while those prepared by the immersion technique allowed a controlled release of PRX over time.

At the end, a capsule formula was proposed based on the immediate release SD.

**Key words: Piroxicam, NSAIDs, dissolution rate, capsules.**

### Introduction générale

Une bonne solubilité dans l'eau et les fluides du corps humain est une condition nécessaire pour qu'un principe actif (PA) pharmaceutique soit thérapeutiquement efficace [1]. Ce point est particulièrement crucial pour l'administration orale des médicaments qui est, de loin, le modèle le plus fréquent d'administration des PAs. Cependant, les nouvelles molécules actives sont de plus en plus complexes et de moins en moins solubles. La classification BCS (biopharmaceutics classification system) indique d'ailleurs que 40% des PAs sont considérés comme peu soluble. Ce taux atteint même 90% si l'on ne considère que les médicaments en cours de développement [1]. Face à cette situation, le développement de nouvelles stratégies de formulation visant à améliorer la solubilité des PAs peu solubles apparaît donc comme un défi actuel majeur de développement pharmaceutique.

Plusieurs protocoles de formulation ont déjà été développés pour tenter d'augmenter la solubilité des PAs peu solubles. Ils impliquent généralement des modifications chimiques ou physiques des PAs, telles que l'utilisation des pro-drogues, la formation de sels et les co-cristaux, les formulations lipidiques, les cyclodextrines et les dispersions solides (DSs) [1].

Dans le présent travail, nous avons traité la problématique d'insolubilité d'un PA appartenant à la classe biopharmaceutique II qui est le PRX, caractérisé par une haute perméabilité et une faible solubilité. Notre objectif était donc d'améliorer sa solubilité et sa vitesse de dissolution et par conséquent sa biodisponibilité en adoptant la technique de dispersion solide.

En effet, les dispersions solides sont l'une des stratégies les plus efficaces pour améliorer la dissolution de médicaments peu solubles.

Deux méthodes de préparations et plusieurs véhicules ont été choisis pour préparer nos DSs dans le but d'obtenir des DSs avec des propriétés de libération différente : une libération immédiate et une libération contrôlée.

Une fois préparée et caractérisée par différentes techniques, une des DSs a été choisie à fin de la formuler sous forme de gélules.

Le présent manuscrit est organisé de la manière suivante :

Une partie bibliographique, décomposée en trois petites parties, qui comprends premièrement une description de notre PA (PRX) puis des généralités sur les DSs et enfin quelques généralités sur les gélules ainsi que leur production.

Une partie expérimentale qui comprend deux chapitres. Le premier décrit le matériel et les méthodes utilisées dans l'étude.

Le second regroupe les résultats obtenus ainsi que leurs interprétations.

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

# **Chapitre I**

Partie bibliographique.

## Chapitre I : Partie bibliographique.

Comprendre les propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques des médicaments est important dans la conception des produits pharmaceutiques, ainsi que l'absorption d'un médicament au niveau du tractus gastro-intestinal qui dépend entre autre de sa solubilité aqueuse et de sa perméabilité intestinale. Sur cette base Amidon et al. (1995) ont établi un système de classification biopharmaceutique (BCS) des principes actifs qui nous renseigne et oriente sur la biodisponibilité in vivo de la substance active par corrélation avec sa solubilité et sa perméabilité in vitro. Il regroupe quatre classes [1] :

Classe I : Bonne solubilité / Bonne perméabilité

Classe II : Faible solubilité / Bonne perméabilité

Classe III : Bonne solubilité / Faible perméabilité

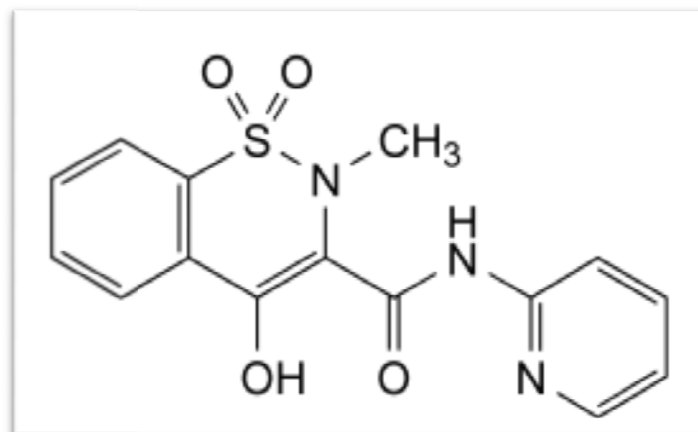
Classe IV : Faible solubilité / Faible perméabilité

Parmi les molécules appartenant à la classe biopharmaceutique II, on peut citer le PRX qui est caractérisé par une perméabilité élevée et une faible solubilité où cette dernière pose un problème majeur.

### 1.1.Piroxicam

#### 1.1.1. Définition

Le PRX est le 1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide dont sa formule brute :  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , sa structure est présentée dans la figure 1ci-dessous [2] :



**Figure 1.** Structure chimique du piroxicam [2].

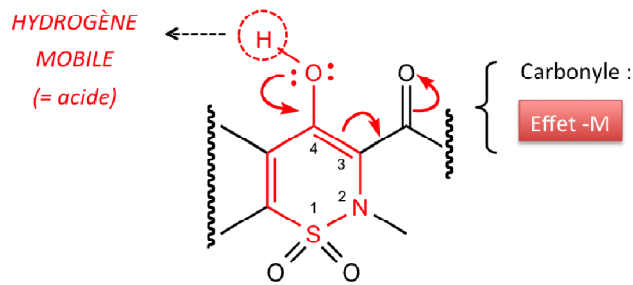
Il appartient aux AINS du groupe des oxicams qui sont des dérivés récents de l'hydroxy-4-benzothiazine-3-carboxamide possédant des propriétés antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Il est utilisé dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose. Ses effets anti-inflammatoires sont associés à une inhibition réversible des cyclooxygénases COX-1 et COX-2, qui inhibent la synthèse de la prostaglandine et d'autres médiateurs de l'inflammation [3].

### 1.1.2. Caractéristiques physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques de PRX sont présentées dans le tableau 1 suivant :

**Tableau 1** : Propriétés physico-chimiques du Piroxicam

| Propriété     | Description   |
|---------------|---|
| Masse molaire | 331,4 g/mol [2].  |
| Aspect        | Poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune [2].  |
| Polymorphisme | Le PRX existe sous deux principales formes polymorphes : I (cristaux à aiguille blanche) et II (prismes jaunes ou cristaux cubiques) [3].   |
| Solubilité    | Pratiquement insoluble dans l'eau (0.023mg/ml). Légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol. Enfin, il est soluble dans le D.M.F, le D.M.S.O, le chloroforme, l'acétone, l'acétate d'éthyle et le chlorure de méthylène [3,4].  |
| Acide faible  | Le PRX conserve un caractère acide marqué en raison de la présence d'un groupe énolique. L'effet électro-attracteur (-M) du carbonyle voisin augmente la stabilité de la charge négative de la base conjuguée : le proton énolique s'arrache facilement, ce qui lui confère des propriétés d'acides faibles comme le montre la figure 2 ci-dessous [5]. |
| Stabilité     | Le PRX présente une bonne stabilité durant deux ans à la température de 40°C et il est photo stable [4].  |



**Figure 2.** Acidité du groupe énolique [5].

## 1.2. Dispersion solide

### 1.2.1. Définition

Le terme dispersion solide désigne la dispersion d'un ou plusieurs PAs dans un support ou une matrice inerte soluble dans l'eau à l'état solide [6].

### 1.2.2. Intérêt

Son but est l'amélioration des caractéristiques de dissolution (solubilité et vitesse de dissolution) des substances actives peu solubles dans l'eau pour améliorer éventuellement la biodisponibilité [7].

### 1.2.3. Classification de dispersions solides

Les DS<sub>S</sub> peuvent être classées de diverses manières :

#### 1.2.3.1. Sur la base du nombre de composants employés

- **DS binaire** : deux composants sont utilisés : PA et support.
- **DS ternaire** : préparée en utilisant un PA, un support et un tensioactif [8].

#### 1.2.3.2. Sur la base du transporteur employé

Selon la nature du véhicule utilisé les DS<sub>S</sub> sont classées en générations résumées dans le tableau 2 suivant :

**Tableau 2 :** Générations de dispersions solides [9].

| Dispersion solide          |   |  |   |   |
|----------------------------|---|--|---|---|
| Première                   |   | Deuxième   | Troisième   | Quatrième   |
| Type de transporteurs      | Transporteurs cristallins   | Polymères amorphes.  | Surfactant ou mélange tensioactif-polymère amorphe  | Polymère insoluble dans l'eau ou polymère gonflable             |
| Exemples de transporteurs. | - L'urée<br>- AO (AC..etc)<br>- les sucres ( galactose et saccharose)   | • Polymères naturels: les dérivés de la cellulose :HPMC,EC, HPC et le cyclodextrine... etc.<br>• Polymère synthétique:comprend le PVP, PEG ...etc.   | Tensio actifs:poloxamère, Gelucire® 44/14, LSS, huile de ricin hydrogénée, POE.                                     | EC, HPC, Eudragit®, CV (Carbopol®) , CMCNa et HPMC              |
| Propriétés principales     | -Taux de dissolution inférieurs à ceux de la 2 <sup>ème</sup> génération en raison du transporteur cristallin<br>- Bonne stabilité. | - Taux de dissolution du médicament plus élevés par rapport à la 1 <sup>re</sup> génération<br>- Précipitation sous sursaturation en raison de la solubilisation forcée dans le support.<br>- faible stabilité | - Taux de dissolution le plus élevé<br>- diminution de la précipitation sous la sursaturation<br>- stabilité accrue | - Augmentation du taux de dissolution<br>- Libération prolongée |

#### 1.2.4. Types de dispersions solides

Le PA peut être dispersé à l'état moléculaire ou sous forme de particules amorphes ou cristallines. Par conséquent, en fonction de leur arrangement moléculaire, différents types de DSs peuvent être distingués :

##### 1.2.4.1. Mélange eutectique simple

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 à l'état d'eutectique[7].

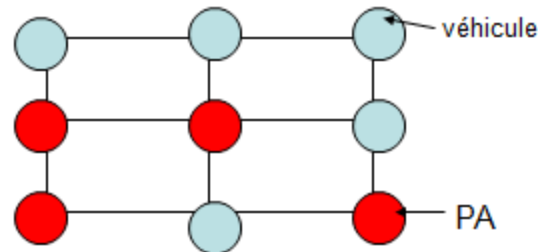
##### 1.2.4.2. Solution solide

Il s'agit de dispersion non pas de particules mais de molécules du PA au sein des molécules du transporteur. C'est une « solution » du PA au sein du véhicule hydrosoluble à l'état solide d'où le nom de « solution solide » appelée encore cristal mixte [10].

En fonction de la manière dont les PAs sont distribuées dans le support cristallin, on distingue :

### 1.2.4.2 a. Solution solide de substitution

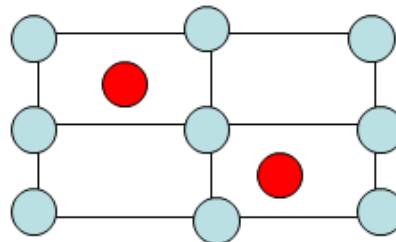
Dans une DS substitutionnelle, les molécules de principe actif remplacent certaines molécules du réseau cristallin du vecteur comme l'illustre la figure (3). Cette substitution aura lieu si la différence entre le diamètre effectif des molécules dissoutes et celui des molécules du véhicule est inférieur à 15% [10].



**Figure 3.** Solution solide cristalline de substitution [11].

### 1.2.4.2 b. Solution solide d'insertion

Elle peut se produire si la molécule du produit à solubiliser a un diamètre nettement inférieur à celui des molécules du véhicule. ; Il y a alors insertion des molécules du corps dissous dans les espaces interstitiels séparant les molécules du véhicule (figure 4) [11].



**Figure 4.** Solution solide cristalline d'insertion [11].

Elles peuvent être classées en fonction de leur miscibilité en :

### 1.2.4.2 c. Solution continue

Si la solubilité des deux constituants est possible en toutes proportions (miscibles). La cristallisation se fait en système homogène, en une seule phase [11].

### 1.2.4.2 d. Solution discontinue

Si à partir d'une certaine proportion, il n'y a plus de solubilité, et l'on trouve le mélange hétérogène avec la possibilité d'un eutectique [11].

### 1.2.4.3. Dispersion solide amorphe

Ce concept a été appliqué pour la première fois par Chiou et Riegelman pour améliorer la dissolution, qui inclue [12] :

#### 1.2.4.3 a. Solution amorphe

C'est un système homogène (miscible) dans lequel un PA amorphe est dissout dans un support amorphe (Chiou et Riegelman, 1969) [13].

#### 1.2.4.3 b. Suspension amorphe

La suspension fait référence à un mélange hétérogène (non miscible), dans lequel les molécules du PA amorphe sont mises en suspension dans un véhicule amorphe comme l'illustre la figure (5) [13].

Les sucres tel que : saccharose, glucose ainsi que les polymères amorphes : PVP....etc, sont les exemples de supports utilisé [14].

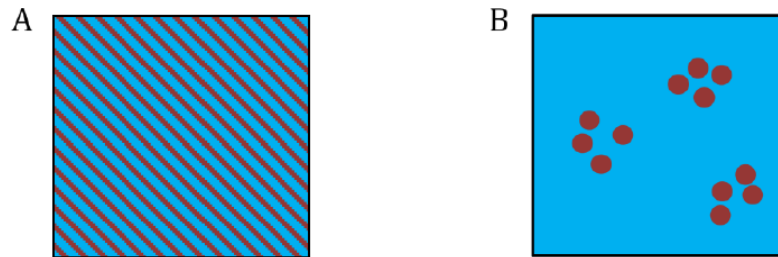


Figure 5. Schema A : Solution amorphe. B : Suspension amorphe [15].

### 1.2.5. Avantages des dispersions solides

1. Réduire la taille de la particule.
2. Améliorer la mouillabilité et la porosité du PA.
3. Diminuer la structure cristalline du PA.
4. Masquer le goût de la substance médicamenteuse.
5. Obtenir une répartition homogène quand on doit utiliser de petites quantités en PA [7].

### 1.2.6. Inconvénients des dispersions solides

Malgré la grande expertise des DSs, elles ne sont pas largement utilisées dans les produits commerciaux, principalement parce qu'il est possible que :

1. Lors de la transformation (contrainte mécanique) ou du stockage (contrainte de température et d'humidité), l'état amorphe se cristallise. Cela peut entraîner une diminution de la solubilité et de la vitesse de dissolution. Par conséquent, l'exploitation du plein potentiel des solides amorphes nécessite leur stabilisation à l'état solide.
2. Elles nécessitent des méthodes de préparation laborieuses et coûteuses.

3. Manque de reproductibilité des caractéristiques physico-chimiques.
4. Difficulté à incorporer dans la formulation des formes posologiques.
5. Transposition d'échelle du processus de fabrication difficile [6].

### 1.2.7. Méthodes de préparation des dispersions solides

Différentes méthodes de préparation ont été rapportées dans la littérature dont les classiques : celles de fusion et de solvant. Ainsi que autres décrites ci-dessous :

#### 1.2.7.1.Méthode de fusion

Le procédé de fusion consiste soit à préparer un mélange physique (médicament /véhicule) et à le chauffer directement jusqu'à sa fusion ou l'incorporation du PA au véhicule préalablement fondu. Le mélange fondu est ensuite refroidie rapidement puis la masse solide finale est broyée, pulvérisée et tamisée [6].

#### 1.2.7.2.Méthodes de solvant

Ces méthodes ont été développées principalement pour les composants instables à la chaleur, car le procédé sera effectué par un solvant plutôt que par la chaleur. Par conséquent, elles permettent également l'utilisation de supports dont le point de fusion est trop élevé pour les procédés de fusion. Le principe de base de telles méthodes consiste à dissoudre le médicament et le support dans un solvant commun volatil afin de les mélanger de manière homogène. Ensuite, une DS est obtenue en éliminant le solvant par l'un des moyens suivants (figure 6) [16] :

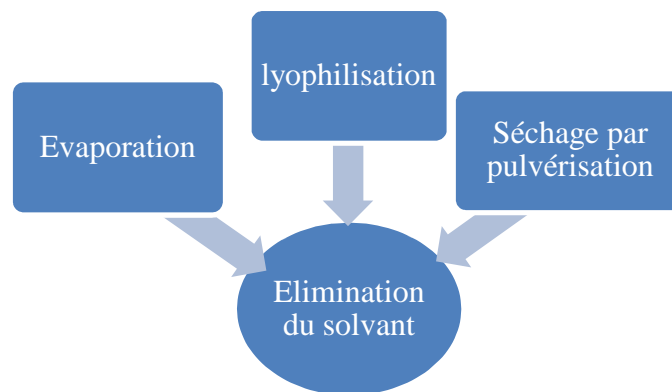


Figure 6. Procédés d'élimination de solvant

#### 1.2.7.2 a. Technique d'évaporation

Le procédé est souvent réalisé à l'aide d'un évaporateur rotatif [13].

### 1.2.7.2 b. Technique 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 [13].

### 1.2.7.2 c. Technique de pulvérisation

Est 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 [9].

### 1.2.7.3. Méthode mixte

Cette méthode consiste à dissoudre le PA dans un solvant approprié et à incorporer la solution obtenue directement dans la masse fondue du véhicule (figure 7). Cette méthode est particulièrement utile pour les médicaments à point de fusion élevé ou thermolabiles [17].

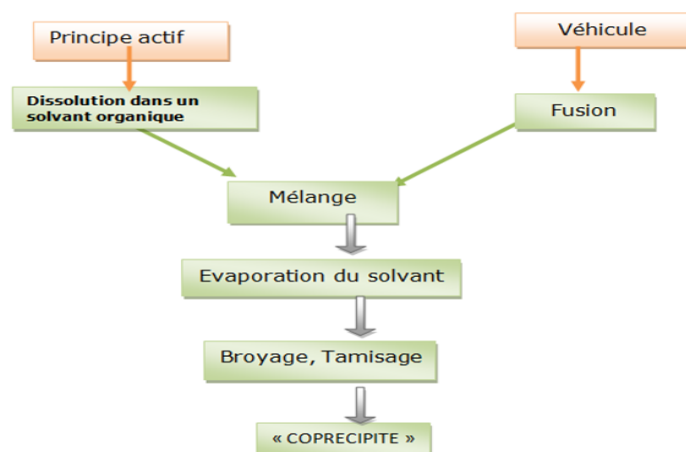


Figure 7 .Schéma explicatif de la méthode mixte.

### 1.2.7.4. Méthode de fluide supercritique

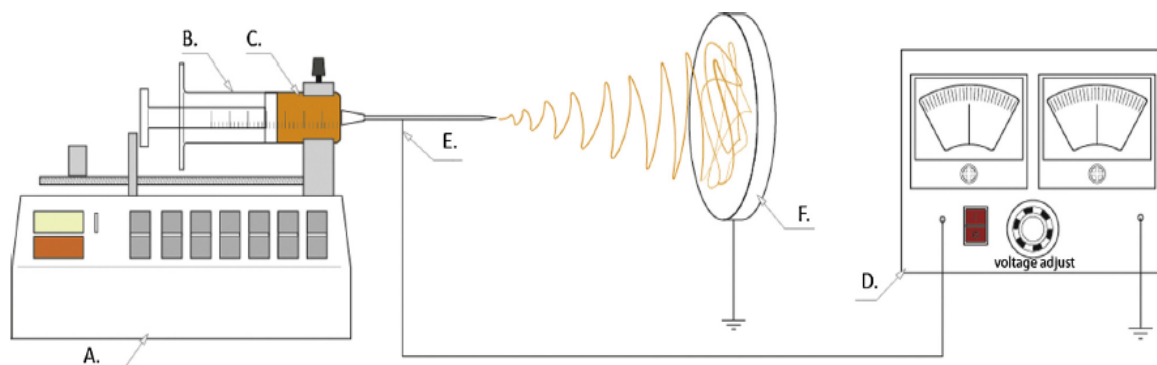
Les fluides supercritiques possèdent les propriétés des liquides et des gaz. Dans des conditions supercritiques, les matériaux ont des propriétés de solvant de type liquide et une viscosité, un pouvoir de diffusion et une conductivité thermique analogues à ceux du gaz. Ce processus comprend la dissolution du PA et du support dans du CO<sub>2</sub> supercritique dans des conditions précises de température et de pression, suivie d'une dépression provoquant une expansion adiabatique du CO<sub>2</sub> et un refroidissement rapide [13]. Le CO<sub>2</sub> supercritique n'est pas toxique et a le potentiel pour remplacer les solvants organiques et les conditions de température utilisées dans ce processus sont assez douces (35–75 ° C), ce qui permet de manipuler des PA thermosensibles [18].

### 1.2.7.5. Méthode de broyage-malaxage

Un mélange de PA et de support pesé avec précision est mouillé avec un solvant ou un mélange de solvants et malaxé pendant un temps bien déterminé dans un mortier. La pâte formée est ensuite séchée et tamisée [13].

### 1.2.7.6. Méthode d'électro-filage

L'électro-filage basé sur les interactions directes entre les fluides de travail et les champs électriques. Cette technique implique la préparation d'une solution d'un polymère/PA dans un solvant volatil, éjectée ensuite d'une seringue à embout métallique vers un collecteur et une différence de potentiel élevée est appliquée entre les deux (figure 8) ; Cela peut solidifier les jets de fluide à une vitesse extrêmement rapide (souvent à une échelle de temps de l'ordre de 2-10s) après évaporation du solvant. Les produits collectés comprennent généralement des fibres à l'échelle nanométrique [19].



(A) pompe à seringue; (B) une seringue; (C) solution de polymère; (D) alimentation haute tension; (E) électrode; (F) collecteur mis à la terre.

**Figure 8.** Schéma de principe d'un équipement d'électro-filage [20].

### 1.2.7.7. Méthode assistée par micro-onde

Les irradiations par micro-ondes est 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 micro-onde 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 [21].

#### **1.2.7.8. Méthode de co-précipitation**

C'est une méthode qui consiste à ajouter la solution du médicament goutte à goutte à celle du support sous agitation constante. Au cours de ce processus, le médicament et le support sont co-précipités pour former des particules, à la fin, la suspension de ce dernier est filtrée et séchée [22].

#### **1.2.7.9. Méthode de co-broyage**

Un mélange physique de médicament et de support est mélangé pendant un certain temps en utilisant un mélangeur à une vitesse particulière [23].

#### **1.2.7.10. 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 quelque jour. Les DSs récupérées sont séparées soit par centrifugation ou par filtration [24].

### **1.2.8. Caractérisation des dispersions solides**

Une variété de techniques sont utilisées pour la caractérisations des DSs soit pour détecter la présence de formes cristallines produites lors de processus de formulation ou pendant le stockage de la préparation, soit pour rechercher d'éventuelles interactions entre le PA et support ainsi que pour étudier la morphologie de surface ; citant :

#### **1.2.8.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)**

C'est une technique visuelle basée sur des interactions électroniques avec l'échantillon [25]. Elle permet de déterminer la morphologie externe de l'échantillon et d'examiner la taille des particules [26].

#### **1.2.8.2. Diffraction des rayons X sur poudre (DRX)**

Les rayons X sont une forme de rayonnement électromagnétique de longueurs d'onde allant de 0.001-10 nm à plusieurs centaines de Å. C'est une technique couramment utilisée pour détecter la présence de cristaux et évaluer la cristallinité des DSs. Lorsque ces rayons sont appliqués, ces atomes sont irradiés et génèrent une série de pics distincts, utilisés pour identifier les composants cristallins. Même si la composition chimique de deux matériaux est identique, la DRX peut encore distinguer ces deux matériaux en fonction de leurs structures

moléculaires différentes. Les parties cristallines donnent une diffraction étroite et pics pointue et la composante amorphe donne un très large pic [25].

#### **1.2.8.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)**

DSC est une technique thermo-analytique bien connue, qui consiste à chauffer un échantillon à une vitesse constante afin de déterminer les températures critiques auxquelles se produisent la fusion ou la dégradation [16] ; ainsi que la cristallinité en quantifiant la chaleur associée à la fusion du matériau : lorsque la température d'un solide amorphe augmente, des transitions vitreuses peuvent se produire, cela est dû au changement de la capacité calorifique de l'échantillon [26].

#### **1.2.8.4. 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 [7].

#### **1.2.8.5. Spectroscopie vibrationnelle**

Les plus importantes parmi les méthodes spectroscopiques vibrationnelles sont la spectroscopie infrarouge et la spectroscopie Raman. Les deux techniques offrent des informations sur la structure et la conformation moléculaire à l'état solide en sondant les vibrations des atomes [27].

##### **1.2.8.5 a. Spectroscopie Raman**

La spectroscopie Raman est une diffusion de la lumière, utilisée pour diagnostiquer la structure interne de molécules et de cristaux, elle peut également servir pour déterminer la présence de formes cristallines grâce à leur capacité à détecter une différence subtile d'énergie vibratoire entre les états cristallin et amorphe; les bandes vibratoires pointues révélant la présence de formes cristallines [16].

##### **1.2.8.5 b. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)**

La spectroscopie FTIR peut être appliquée pour suivre les changements de liaison entre les groupes fonctionnels [28]. Elle détecte aussi les variations de la distribution d'énergie résultant de l'interaction entre le PA et le véhicule, par le déplacement des pics caractéristiques du PA formulé sous forme de DS comparé au PA pur et au véhicule pur. Le degré de cristallinité augmenté peut être détecté à l'aide de pics aigus [8].

### 1.2.8.6. Etude de dissolution in vitro

L'essai de dissolution permet l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du PA au cours du temps [29]. Le principe repose sur le fait que la poudre ou la forme solide testée est sous agitation uniforme, en utilisant soit un agitateur à l'intérieur du dispositif (palette) ou faire tourner le récipient contenant la forme galénique (panier). L'essai se fait avec une unité de prise dans des conditions appropriées de température, PH et vitesse de rotation. Des prélèvements des échantillons sont effectués à des moments bien déterminés pour l'évaluation de la cinétique. Les résultats ainsi obtenus permettent de tracer des courbes de % en fonction du temps [30].

Une molécule, un PA, ne font pas à eux seuls un médicament, lors de son processus de fabrication; une fois le mélange de substances actives est préparé, vient l'étape de la mise en support galénique afin de rendre le PA administrable. Les capsules constituent l'un des exemples le plus fréquent de formes utilisé dans l'industrie pharmaceutique.

## 1.3. Capsule

### 1.3.1. Définition

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance(s) active(s). Les capsules sont destinées à l'administration par voie orale [2].

### 1.3.2. Enveloppe et contenu

- L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. D'autres excipients tels que des agents tensioactifs, des opacifiants, des conservateurs antimicrobiens, des édulcorants, des colorants autorisés par l'Autorité compétente et des aromatisants peuvent également être ajoutés. Les capsules peuvent porter des indications imprimées.
- Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Il est constitué d'une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients tels que solvants, diluants, lubrifiants et désagrégeants. Le contenu ne doit pas provoquer de détérioration de l'enveloppe. En revanche, celle-ci est profondément altérée par les sucs digestifs ; il en résulte la libération du contenu [2].

### 1.3.3. Capsule à enveloppe dure ou gélule

#### 1.3.3.1. Définition

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique [2].

#### 1.3.3.2. Intérêt des gélules

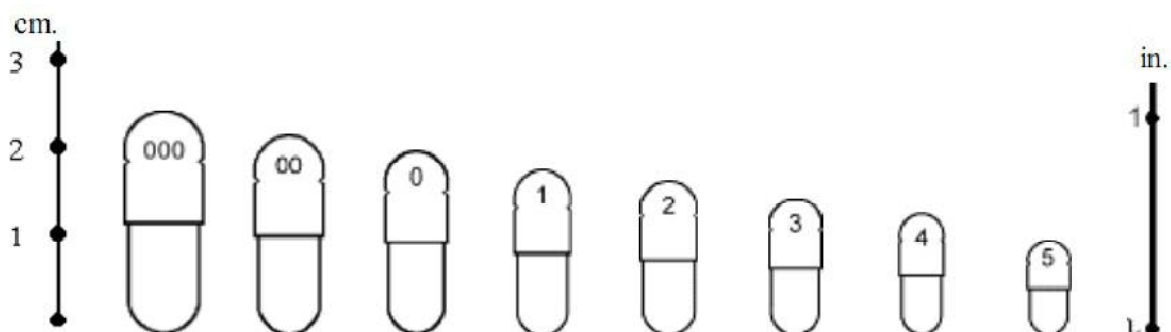
Cette forme est intéressante vu ses avantages :

- Administration de PAs à odeur ou à saveur désagréables.
- Protection des PAs contre la lumière et l'air.
- Formulation beaucoup plus facile que les comprimés.
- Nombre d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles.
- Libération facile des PA dans le tube digestif.
- Possibilité de réaliser des formes gastro-résistantes et à libération modifiée
- Une forme très utilisée dans la phytothérapie. [31,32].

#### 1.3.3.3. Production

Le(s) PA(s), généralement sous forme solide (poudre ou granulés) homogène, sont introduites dans l'une des 2 parties de l'enveloppe, puis la seconde est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés [2].

Les laboratoires fabricants de gélules proposent différentes tailles allant des triples zéro(000), les plus grosses, aux numéros cinq (5), les plus petites dont chacun correspond à un volume exprimée en ml (figure 9) [31,32].



**Figure 9.** Les différentes tailles de gélules [31]

# **Chapitre II**

Matériels et méthodes

La vitesse de dissolution dans les fluides organiques est généralement l'étape limitant la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau, pour cela elle est toujours un problème majeur dans le développement pharmaceutique des formes à administrer par voie orale. Par conséquent l'augmentation de la solubilité est essentielle pour atteindre des concentrations systémiques adaptées au traitement pour une meilleure efficacité.

La présente étude décrit la formulation des DS<sub>s</sub> destinées à augmenter la solubilité de PRX en préparant des formes à libération immédiate par la méthode de broyage ainsi que des formes à libération contrôlée par la méthode d'immersion. Le test de dissolution in vitro, la DRX, l'IRTF, la DSC ainsi que la MEB ont été utilisés pour examiner les caractéristiques physico-chimiques des DSs obtenues.

## 2.1. Matières

### 2.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées durant l'étude sont présentés dans le tableau 3.

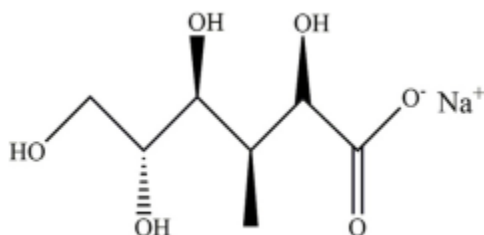
**Tableau 03** : Matières premières ; leurs rôles et leurs provenances

| Matières premières | Rôle                     | Provenances   |
|--------------------|--------------------------|---|
| Piroxicam          | Principe actif           | Laboratoire de chimie analytique dpt pharmacie fac médecine UMMTO |
| Sodium D-gluconate | Vecteur                  | BiochemChemopharma  |
| HPMC               | Excipient de formulation | Sigma   |
| Amidon de maïs     | Excipient de formulation | Merck   |
| Aérosil            | Vecteur                  | Sigma   |
| CMCNa              | Vecteur                  | Fluka   |
| Bentonite          | Vecteur                  | Biochem Chemopharma   |

## 2.1.2. Véhicules utilisés

### 2.1.2.1. Sodium D-gluconate

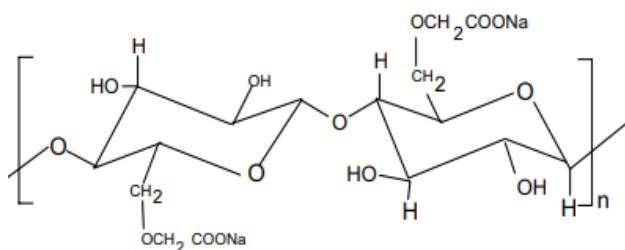
Le gluconate de sodium est un sel de sodium de l'acide gluconique qui est un acide organique doux, provenant de l'oxydation de glucose, ayant des propriétés non corrosives, non odorantes, non volatiles dont la structure est présentée dans la figure 10 ci-dessous [33, 34].



**Figure10.** Structure chimique du SDG [35].

### 2.1.2.2. Carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa)

Est un polymère hydrosoluble dérivé de la cellulose. Il s'agit d'éther de cellulose obtenu en faisant réagir de la cellulose alcaline avec du monochloracétate de sodium [36]. Sa structure chimique est représentée dans la figure 11 suivante :



**Figure11.** Structure chimique de CMCNa [37].

### 2.1.2.3. Aérosil

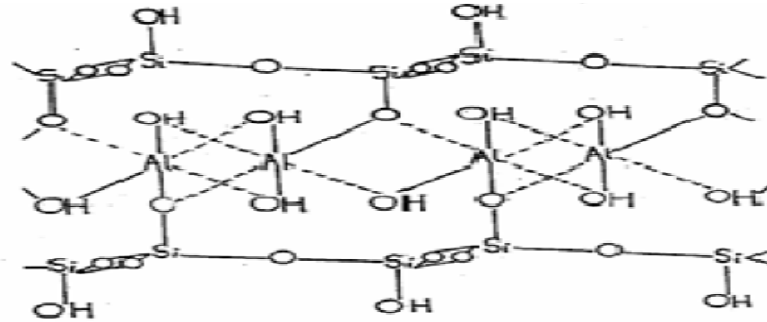
Est une silice colloïdale amorphe à base de dioxyde de silicium colloïdal hydrophile ( $\text{SiO}_2$ ), obtenu par hydrolyse à haute température du tétrachlorure de silicium dans une flamme de gaz d'oxygène. Les groupes siloxane et silanol sont situés à la surface des particules d'aérosil et ces dernières sont responsables du comportement hydrophile. En particulier, les aérosilshydrophiles sont désignés par un numéro qui fait référence à la surface spécifique ( $\text{m}^2 / \text{g}$ ) [38].

L'aérosil utilisé dans notre étude est l'aérosil 200 présentant une surface spécifique de  $200\text{m}^2/\text{g}$

#### 2.1.2.4. Bentonite

La bentonite est une roche argileuse constituée principalement, par un minéral argileux appelé Montmorillonite d'origine volcanique, dont la structure reste peu connue [39].

D'après Hoffman, la montmorillonite est un aluminosilicate, composé d'unités structurales dites feuillets (figure 12) [40].



**Figure 12.** Structure de montmorillonite [40].

Les minéraux argileux se caractérisent par trois propriétés principales :

- Leurs multiples possibilités d'échanges ioniques ;
- Leurs capacités d'adsorption d'eau et de gonflement ;
- Leurs formes et leur surface spécifique [40].

#### 2.1.3. Réactifs

Différents solvants ont été utilisés dans la formulation et la caractérisation des DSs :

- Eau distillée.
- Ethanol.
- Méthanol.
- DMF.
- Acétonitrile.

### 2.2. Matériels

#### 2.2.1. Verreries

- Pipettes.
- Bêchers.
- Tubes à essai.
- Tubes hermétiquement fermés.

- Erlenmeyer.
- Entonnoirs.
- Mortier en agate.
- Boîtes de Pétri.
- Verres de montre.
- Spatule.
- Fioles Jaugées.

### 2.2.2. Appareils et équipements

Les appareils et équipements utilisés pour préparer et caractériser les DS sont :

- Plaques magnétique (Heindolph ; Wisd).
- Balance analytique (KERN).
- Etuve (Memmerl).
- Centrifugeuse
- Spectrophotomètre UV-Visible (UV mini-1240 ; Perkin Elmer Lambda25).
- Spectrophotomètre IR (Perkin Elmer).
- DRX
- DSC
- MEB (Philips electroscan).
- Dissolutest (Sotax).

## 2.3. Méthodes

### 2.3.1. Préparation des DSs

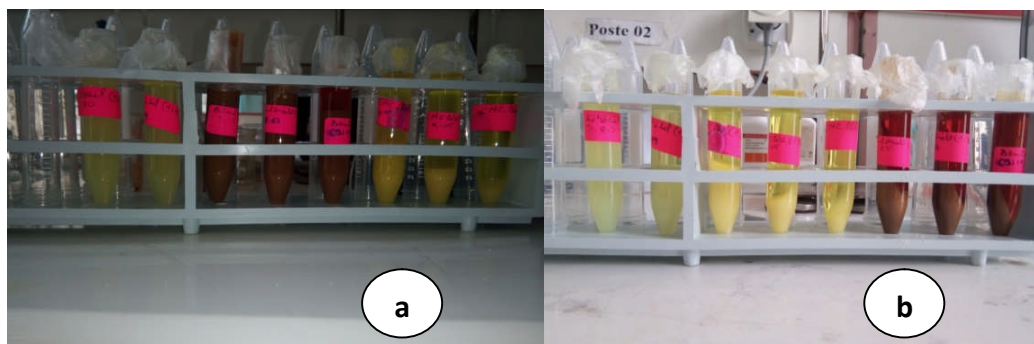
Les DSs ont été préparées par deux méthodes distinctes en utilisant différents vecteurs à différents ratios masse/masse :(1 :1), (1 :3), (1 :5).

#### 2.3.1.1. Méthode d'immersion

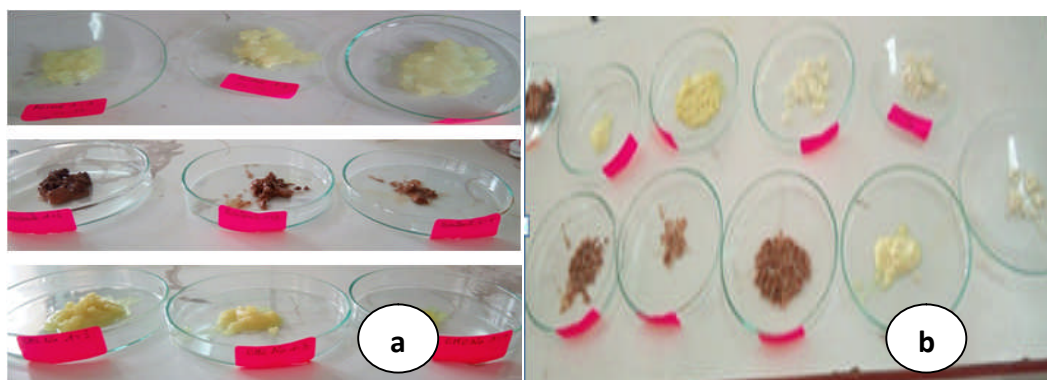
Cette méthode a été utilisée dans le but de préparer des DSs à libération contrôlée. Les dispersions solides ont été préparées avec la Bentonite ; aérosil ;CMCNa comme véhicules hydrophiles à différents ratios (masse / masse) : (1 :1),(1 :3),(1 :5), suivant plusieurs étapes :

- Dissolution du PRX dans le DMF ou un mélange de DMF et d'acétonitrile sous agitation magnétique ;
- Ajout de la bentonite, de la CMC Na ou de l'aérosil à la solution de PRX ;
- Agitation magnétiques pendant 48h des dispersions obtenues ;
- Récupération des DSs par centrifugation (figure 13) ;

- Mise à l'étuve des DSs pendant 24h à 50°C afin d'éliminer toute trace de solvants résiduels (figure 14) ;
- Enfin, broyage et tamisage des poudres obtenues.



**Figure13.**Solutions (PRX/véhicule) : a)avant centrifugation b) après centrifugation



**Figure14.**DSs a) Avant séchage b) Après séchage

### 2.3.1.2. Méthode de broyage-malaxage

Utilisée pour la préparation des DS<sub>s</sub> à libération immédiate.

Suivant le ratio utilisé, des quantités précises de PRX et du SDG ont été pesées, mélangées et broyées pendant 60 minutes après l'ajout d'un volume nécessaire d'un mélange (Eau/Ethanol)(50/50 v/v). Les DSs obtenues ont été séchées, broyées, tamisées et conservées dans un dessiccateur jusqu'à utilisation ultérieure.

Pour des raisons de comparaison, des mélanges physiques, aux mêmes ratios, ont été préparés par simple broyage dans un mortier.

### 2.4. Caractérisation des dispersions solides

Les dispersions formulées ainsi que les mélanges physiques ont été caractérisés par les méthodes suivantes :

### 2.4.1. 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 Electroscan. Les échantillons analysés sont : PRX pur, SDG, DS SDG (1 :1), et le MP SDG (1 :1).

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

L'analyse spectroscopique IR a été menée dans le but de déterminer toute interaction entre le PRX et les transporteurs qui a été effectuée sur le PRX pur ; supports, les MPs 1 :1 à base des différents véhicules et DSs : 1 :1 et 1 :5 de PRX/SDG ainsi que les DSs (1 :5) de : (PRX/Aérosil), (PRX/CMCNa) et (PRX/Bentonite)

Les spectres FTIR de nos échantillons ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre (Perkin Elmer) par la méthode ATR. La plage de balayage était de 450– 4000 $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.4.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Le degré de cristallinité ainsi que les températures de fusion  $T_f$  ont été évalués à l'aide de la DSC. La mesure a été effectuée sur le SDG pur, la DS (1 :1) et le MP (1 :1) de (PRX/SDG) sous atmosphère de gaz inerte d'azote. Environ 1-5 mg de poudre ont été placés dans le calorimètre et balayé à une vitesse moyenne de 10° C / min, dans un intervalle de température allant de 20°C à 212° C.

### 2.4.4. Diffraction des rayons X (DRX)

Dans le but de faire une étude comparative de l'état physique de nos échantillons ; les DS (1 :1), MP (1 :1) de (PRX/SDG), DS (1 :5) de (PRX/Aérosil) et celle de (PRX/Bentonite), DS (1 :3) de (PRX/CMCNa), SDG, aérosil et CMCNa pur ont été caractérisés en utilisant un diffractomètre de rayons X avec un rayonnement Cu-K $\alpha$  (1,54 Å). Tous les échantillons ont été balayés sur une plage de 5° à 40° (2 $\theta$ ).

### 2.4.5. Test de dissolution

L'étude de dissolution in vitro a été réalisée pour déterminer le profil de dissolution de PRX, MPs et DSs pour les différents ratios (PRX/SDG) ainsi que les DSs 1 :1 et 1 :5 de (PRX/Bentonite) , (PRX/Aérosil) et (PRX/CMCNa) ; à la fin le test est effectué sur les gélules formulées en utilisant l'appareil de dissolution Sotax au laboratoire de contrôle qualité du Saidal à Dar El Baida.

#### 2.4.5.1. Préparation d'un échantillon standard

Avant de commencer à réaliser notre test nous avons préparé d'abord un standard par dissolution de 11mg de PRX dans 10 ml de méthanol complété avec le milieu de dissolution jusqu'à 1L.

### 2.4.5.2. Conditions opératoires :

Les conditions nécessaires pour faire notre test de dissolution sont comme suit :

- Le milieu de dissolution était à pH 1,2
- volume de milieu : 500ml.
- Température :  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Vitesse d'agitation : 50 tr / min.
- Mode de prélèvement : Les échantillons ont été prélevés à des intervalles prédéterminés de 5, 10, 15, 30, 45 ,60et 120 min pour le PRX, les MPs ainsi que les DSsde (PRX/SDG) ; pour les autres dispersions à base de bentonite,aérosil et CMCNa des prélèvements ont été effectué à des intervalles de temps différents (5, 10, 30, 60, 120, 180,240 et300min).

### 2.4.5.3. Analyse spectroscopique UV

Les échantillons de dissolution ont été analysés par spectrophotomètre UV-VIS (Perkin Elmer Lambda25) à  $\lambda = 335\text{nm}$ .

L'appareil de dissolution utilisé est illustré dans la figure 15.



**Figure15.**Appareil de dissolution utilisé

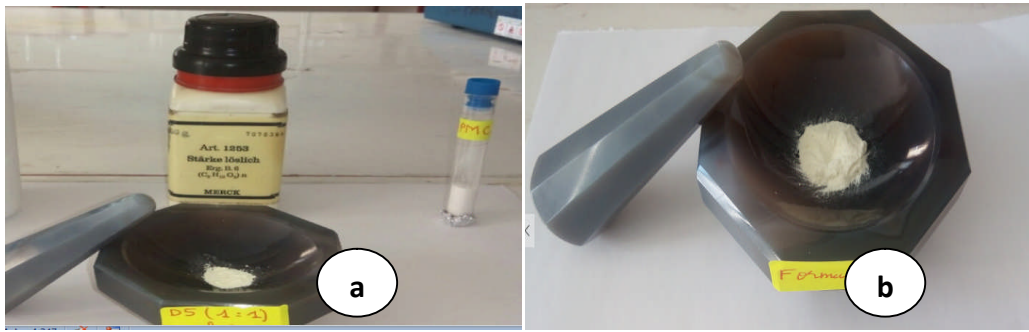
## 2.5. Formulation des gélules

Après le test de dissolution sur les DS<sub>S</sub> et MP<sub>S</sub> pour les trois ratios ; la DS (1 :1) avec le SDG a donné les meilleurs résultats c'est pourquoi il a été décidé de la formuler en gélules. Les excipients utilisés pour notre formulation et leur rôle sont regroupés dans le tableau 04 suivant :

**Tableau 04 :** Excipients de formulation et leur rôle

| Excipients     | Rôle         |
|----------------|--------------|
| HPMC           | Désintégrant |
| Amidon de maïs | Diluant      |

La formulation est illustrée dans la figure 16 suivante :



**Figure 16.** a) Constituents de la gélule Formulée ; b) Formule.

#### 2.5.4. Étude de dissolution

Une étude de dissolution a été effectuée sur les gélules ainsi formulées ; dans les mêmes conditions annoncés précédemment concernant les DSs (PRX/SDG)

# **Chapitre III**

Résultats et discussion

### 3.1. Préparation des dispersions solides

#### 3.1.1. Méthode d'immersion

##### Aspect

##### DS (PRX/Aerosil) ; (PRX/Bentonite) ; (PRX/CMCNa)

Les poudres obtenues en se servant de la méthode d'immersion sont légères, jaune claire avec l'aerosil et le CMCNa et marron avec la bentonite à qui elles doivent leur couleur, comme il est présenté dans la figure 17 suivante :

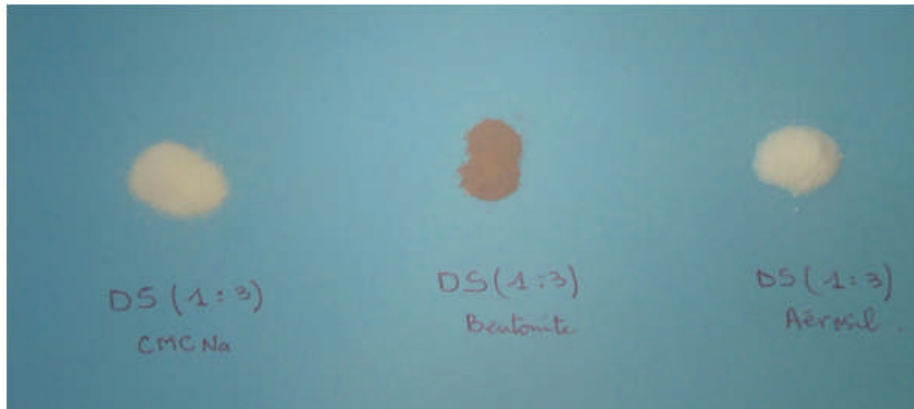


Figure 17. DSs à base de CMCNa, bentonite et d'aerosil.

#### 3.1.2. Méthode de broyage

##### Aspect

##### DS (PRX/SDG)

Les DSs obtenues en utilisant la méthode de broyage sont des poudres fines, légères, de couleur jaune claire ; comme l'illustre la figure 18.

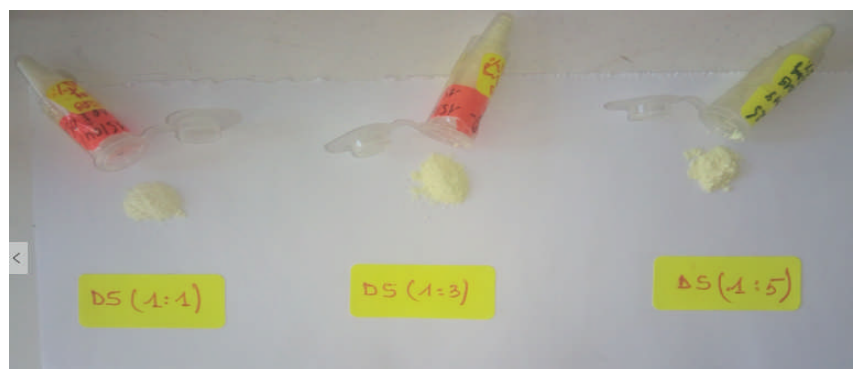


Figure 18. Aspect des dispersions solides (PRX/SDG).

Le PRX pur est d'une couleur blanche. Lorsqu'il a été soumis à un broyage, le PRX est devenu jaune et l'intensité de la couleur augmente en fonction et à mesure que le temps de broyage augmente. La couleur jaunâtre obtenue indique l'état moléculaire du PRX, et donc

son état dissout ; plus la taille des particules de la substance active est réduite, plus elle est soluble.

### Rendement

Le rendement  $R$  des DSs (PRX/SDG) et des MPs a été calculé en utilisant la formule suivante:

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

$m_{\text{exp}}$  : masse expérimentale de la DS (mg).

$m_{\text{théo}}$  : masse théorique de la DS (mg).

Les résultats sont représentés dans le tableau N° 05 suivant :

**Tableau 05** : Rendements des DSs (PRX / SDG)

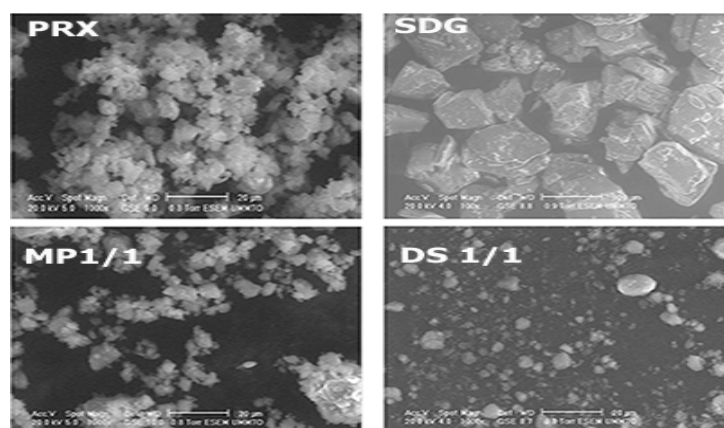
| DS et MP en ratio massique | Rendements (%) |
|----------------------------|----------------|
| DS (1 :1)                  | 91             |
| DS (1 :3)                  | 96.025         |
| DS (1 :5)                  | 96.1           |
| MP (1 :1)                  | 97.8           |
| MP (1 :3)                  | 98.92          |
| MP (1 :5)                  | 98.98          |

Le rendement est excellent pour tous les ratios de DSs et MPs.

## 3.2. Caractérisation des dispersions solides

### 3.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Les micrographies électroniques à balayage du PRX pur, SDG pur, MP (1:1) et de DS (1 :1) ont révélé des différences dans la forme et la taille des particules (figure 19) :



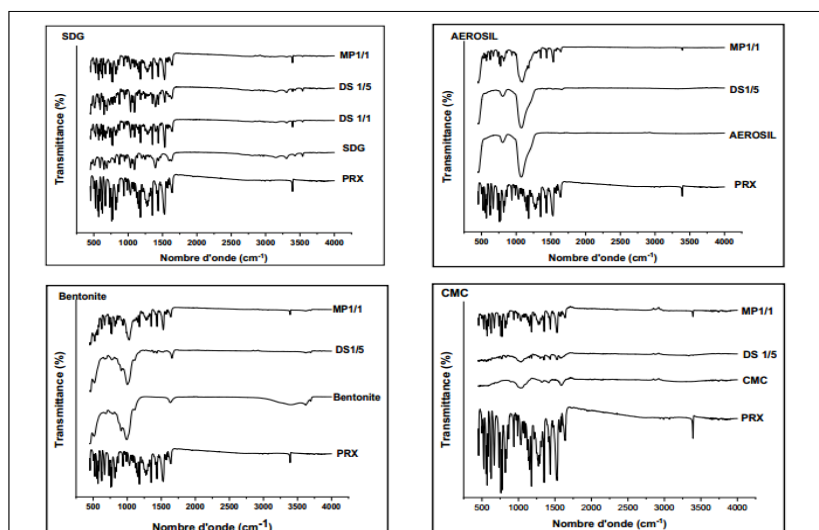
**Figure 19.** Micrographies électroniques à balayage de : PRX ; SDG ; MP (1:1) et DS (1:1).

D'après les images obtenues ; le PRX pur présente une morphologie irrégulière agglomérée, tandis que les cristaux de SDG pur apparaît sous des formes cubiques grossières. Dans la DS et le MP, on observe une diminution de la taille des particules du PA et du véhicule ainsi qu'une réduction considérable de l'agglomération ; cela est dû à la technique de broyage utilisée lors de préparation. Ces résultats sont bien remarquables pour la DS (1 :1), où les particules sont mieux dispersées et la taille bien réduite.

### 3.2.2. Spectroscopie infrarouge

Pour détecter d'éventuelle interaction entre le PA et le véhicule, nous avons fait appel à la technique de spectroscopie IR.

Les spectres infrarouges du PRX, des différents véhicules utilisés, des MPs et des DSs formulées sont regroupés dans la figure 20 ci-après :



**Figure 20.** Spectres IR du PRX, SDG, Aerosil, Bentonite, CMCNa, MPs et DSs.

Le spectre de notre PRX et le spectre décrit dans la littérature [41] sont similaires, et montrent une bande caractéristique à  $3392.03 \text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H. L'apparition ou la disparition de cette bande sont souvent une indication d'interactions entre de PRX et le véhicule par des liaisons hydrogènes [42].

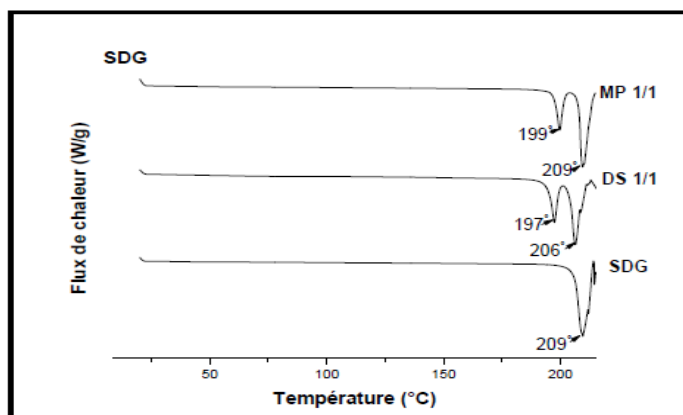
Les spectres IR des MP, DSs avec le SDG ainsi que ceux des MPs de CMCNa et de la bentonite n'ont révélé aucun changement significatif quant aux bandes caractéristiques du PRX et des différents supports ; cela signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et le véhicule. Nos résultats sont en adéquation avec ceux obtenus par Valizadeh et al [43].

La disparition du pic caractérisant le groupement O-H du PRX ( $3392.03 \text{ cm}^{-1}$ ) dans les spectres des DSs (1 :5) de CMCNa, la bentonite et l'aérosil nous indique qu'il y a eu

formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires, et donc interaction entre le PRX et le support ; ce qui améliore d'avantage la stabilité de nos DSs.

### 3.2.3. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les thermo-grammes obtenus lors de l'analyse par DSC pour le SDG, MP(1:1) ainsi que sa DS sont représentées dans la figure 21 ci-dessous



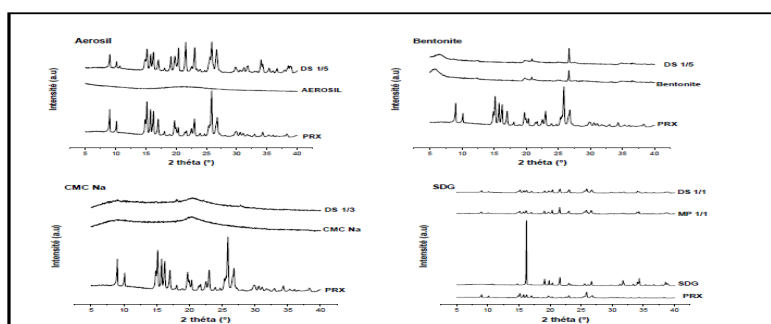
**Figure 21.** Courbes DSC de SDG pur, MP et DS (1:1).

La courbe du SDG, montre un pic endothermique à 209°C, qui correspond à son point de fusion, ce qui signifie que le SDG est présent sous sa forme cristalline ; un deuxième pic est apparu pour la DS et le MP à 197°C et 199°C respectivement, qui correspondent aux points de fusions de PRX, indiquant son état cristallin.

La cristallinité du PRX a beaucoup diminuée dans le cas de DS comparé au MP, comme le démontre l'intensité des pics et les points de fusions plus faibles (206°C ; 197°C) (209°C ; 199°C) ; ce qui est en faveur de la solubilité et de la vitesse de dissolution de nos DSs.

### 3.2.4. Diffraction des rayons X (DRX)

Les diffractogrammes obtenus lors de l'analyse par DRX sont représentés dans la figure 22 suivante :



**Figure 22.** Spectres DRX de PRX et des différents véhicules, DSs ainsi que le MP SDG (1:1).

Le diffractogramme du PRX pur présente des pics nets marqués, en accord avec ceux de la littérature [44].

Les diffractogrammes du PRX pur et du SDG ont révélé la présence des pics de forte intensité surtout pour le SDG, ce qui explique leur état cristallin. Par contre pour le CMCNa et l'aerosil, aucun pic n'est enregistré, expliquant leur état amorphe.

Le diffractogramme de la bentonite pure montre quelques pics de faible intensité, ce qui prouve sa présence sous la forme semi-cristalline. Aucun pic caractéristique de PRX n'a été observé pour sa DS avec la bentonite, mais ceux de cette dernière sont toujours présents, confirmant ainsi que le PRX est passé de son état cristallin à l'état amorphe, et que la DS a gardé le caractère semi-cristallin du véhicule.

Les pics caractéristiques du PRX ont été observés dans la DS (1 :5) d'aerosil avec une diminution d'intensité, démontrant que sa cristallinité a diminué.

L'intensité des pics observés pour le MP (1:1) et la DS (1:1) avec le SDG a diminué, ce qui implique la diminution de la cristallinité du PRX.

Des pics de très faible intensité ont été observés dans le diffractogramme de DS avec la CMCNa, ce qui indique que le PRX est passé de la forme cristalline à la forme amorphe ou solubilisée, ce qui contribue à l'amélioration consécutive de la solubilité apparente et donc de la vitesse de dissolution du PRX.

### 3.2.5. Etude de dissolution

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

$$(\%) = (M_{\text{std}} * A_{\text{ech}} * V_{\text{ech}} * D_{\text{lstdr}}) / (M_{\text{ech}} * A_{\text{stdr}} * V_{\text{stdr}} * D_{\text{lech}})$$

Aech : Absorbance de l'échantillon.

Vech : Volume de l'échantillon (ml).

Astdr : Absorbance du standard.

Vstdr : Volume du standard (ml).

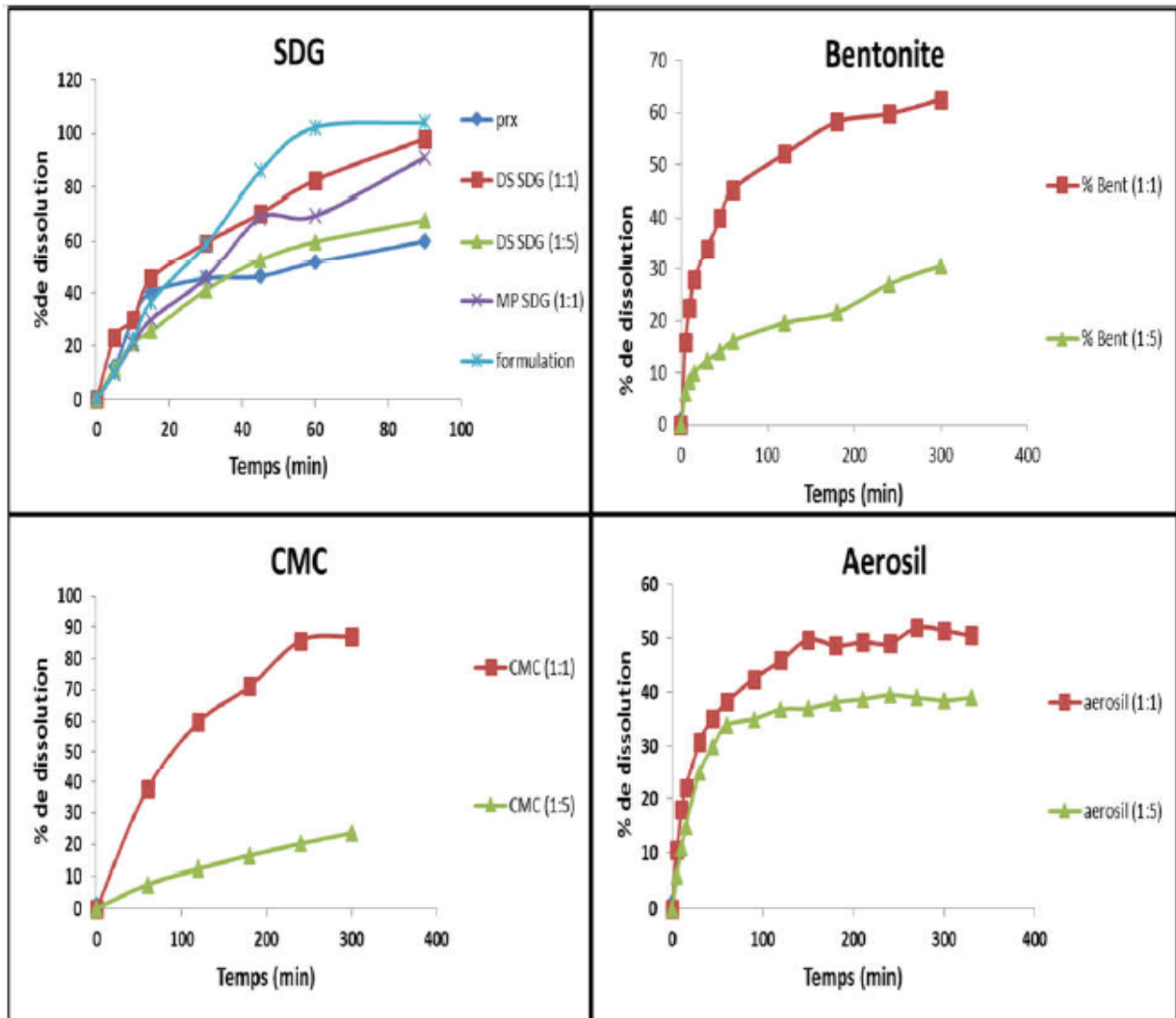
Mstdr: masse du standard (mg).

Dilstdr : Dilution du standard.

Mech: masse de l'échantillon (mg).

Dilech : Dilution de l'échantillon.

Le profil de dissolution de PRX, des MPs et des DSs préparées avec les différents véhicules est représenté dans la figure 23 suivante :



**Figure 23.** Profil de dissolution de PRX, MP SDG (1 :1), DSs et de la formulation.

- Le pourcentage de dissolution du PRX dans le milieu pH=1,2 est de 51.64% au bout de 60 minutes.

Pour le MP (1 :1) avec le SDG, le pourcentage a atteint 90.84% en 90minutes. Une amélioration de la dissolution a été marquée pour les DSs, avec un pourcentage maximal de 97.95% pour DS (1 :1) comparé à celui de la DS (1:5) avec 84.11%.

Ces résultats démontrent l'amélioration de la dissolution du PRX sous forme de DSs avec le SDG comme véhicule.

Les gélules formulées avec la DS/SDG (1:1) ont montré une dissolution améliorée qui a atteint les 100% au bout d'une heure.

- Les DSs préparées avec la bentonite, CMCNa ainsi que l'aerosil ont présenté un profil de dissolution à libération contrôlée. Au bout d'un temps de libération de 6h,

uniquement la moitié de la dose du PRX pour la DS (1 :1) avec la bentonite et l'aerosil, et un tiers de la dose pour les DS (1 :5) a été libéré.

Pour la DS (1 :1) avec la CMCNa, un pourcentage de 93.6% est atteint en 6h, tandis que pour la DS (1 :5), seulement 23.61% du PRX a été libéré. Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature [45].

D'après ces résultats, plus le ratio est grand, plus la masse du véhicule est grande, plus la prolongation du temps de libération du PRX est conséquente.

Ces DSs appartiennent à la 4<sup>ème</sup> génération des dispersions solides, qui aident d'avantage à améliorer la dissolution de principes actifs peu solubles dans l'eau d'une part, et à contrôler leur libération dans le temps d'autre part [9].

### 3.3. Formulation des gélules

#### 3.3.1. Composition

Les gélules formulées (figure 24) sont à base de la DS SDG (1 :1) puisque c'est cette dernière qui a donné le meilleur résultat du test de dissolution.

Chaque gélule contient l'équivalent de 20mg de PRX de la DS (1 :1) ainsi que des quantités précises d'HPMC et d'amidon.

La masse de chaque excipient est calculé en fonction de sa densité



**Figure 24.** Gélules formulées

#### 3.3.2. Etude de la dissolution

Les gélules ainsi formulées ont montré une dissolution meilleure et améliorée qui a atteint les 100% en une heure, après le test de dissolution, comme est illustré précédemment dans la figure 23.

# **Conclusion générale**

### Conclusion générale

Dans le présent travail, nous avons utilisé les DSs comme une technique prometteuse pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution d'un AINS qui est le PRX.

Deux méthodes de préparation des DSs ont été choisies : la méthode de broyage-malaxage et la méthode d'immersion en utilisant différents véhicules ; visant deux objectifs, d'une part l'amélioration de la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité, et d'autre part le contrôle de la libération de PA dans le temps.

Les DSs préparées ont été caractérisées par la MEB, l'IR, la DSC, la DRX, et par le test de dissolution in vitro.

Les résultats de la microscopie électronique à balayage ont montré une réduction de la taille des particules de la DS (PRX/SDG) et une meilleure dispersibilité.

L'analyse spectroscopique IR a révélé l'absence de toute interaction entre (PRX/SDG) ; par contre des liaisons hydrogènes intermoléculaires ont été mises en évidence dans le cas de la bentonite et de la CMCNa ainsi que l'aérosil.

La diffraction des rayons X sur poudre a indiqué que le PRX est passé de son état cristallin à l'état amorphe, lorsqu'il était dispersé dans le CMCNa et la bentonite ; la cristallinité a été réduite dans les systèmes de DSs préparées avec l'aérosil et le SDG, ce qui a été confirmé après l'étude de la DSC pour le SDG.

L'étude de dissolution in vitro a montré que les DSs peuvent être appliquées de manière bénéfique pour améliorer la vitesse de dissolution du PRX. En outre, la méthode, le rapport (PA/véhicule) et le type de supports, jouent un rôle majeur dans l'amélioration de la vitesse de dissolution, ainsi les dispersions solides préparées par la méthode de broyage-malaxage ont donné un profil de libération immédiate tandis que celles préparées par la technique d'immersion ont permis une libération contrôlée du PRX sur plusieurs heures.

Une proposition de formule a été faite à base de la DS qui a donné le meilleur profil de dissolution sous forme de gélule.

Au final, on peut dire que notre objectif est atteint; le profil de dissolution du PRX a été amélioré donc le taux de médicament libéré dans le site d'absorption sera augmenté, ce qui contribuera ainsi à l'obtention d'une biodisponibilité orale meilleure.

Enfin, pour poursuivre ce travail dans un but plus appliqué, il serait intéressant :

- D'utiliser un plan d'expérience afin d'optimiser la formulation des gélules et pour obtenir un produit fini de meilleures qualités (dissolution, aspect, goût).
- D'incorporer des agents améliorant la stabilité des formulations en DSs à long terme au cours de stockage.

# **Références Bibliographiques**

### Références Bibliographiques

[1] : Gué. E. (2013). Forme galéniques polymériques avec cinétiques de libération améliorée pour le ketoprofène et le Fenofibrate, Thèse de docteur en sciences pharmaceutiques. Université Lille Nord de France, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Ecole Doctorale Biologie-Santé, 1-4.

[2] : Pharmacopée européenne 6<sup>ème</sup> édition, publiée le 16 juillet 2007 remplace la 5<sup>ème</sup> édition à dater du 1er janvier 2008.

[3] : Shohin, I.E.; Kulinich, J.I ; Ramenskaya ,G.V; Bertil, A; Kopp,S; Langguth,P; Polli,J.E; Shan,V.P; Groot,D.W; Barends,D.M ; Dressman, J.B.(2014). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam, Journal of pharmaceutical sciences, 103, 368.

[4] : Khoukhi, O.E. (2018). Modification physico-chimiques de matrices polymériques par les procédés de micro encapsulation pour la libération contrôlée du PRX, thèse de doctorat de 3<sup>ème</sup> cycle, Université Djillali Liabes Faculté des sciences exacte Sidi Bel Abbes, 24-25.

[5] : Nuhrich, A. (2015). Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), UFR des sciences pharmaceutiques, Université de Bordeaux, 14.

[6] : Singh,S ; Baghel, R.S ; Yadav,L.(2011). A review on solid dispersion, International journal of pharmacy & life sciences, Vol. 2, 1081-1088.

[7] : Saoudi, N. (2014). Formulation et évaluation d'un suppositoire de camptothécine, mémoire de fin de cycle master en Génie des procédés, Université A. Mira-Béjaia. Faculté de technologie, département de Génie des procédés, 25-29.

[8] : Bhatnagar, P ; Dhote, V ; Mahajan, S.C ; Mishra, P.K; Mishra, D.K . (2013). Solid Dispersion in Pharmaceutical Drug Development: From Basics to Clinical Applications, Current drug Delivery, Vol 10, 05-11.

[9] : 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

drugs and the application of the solid dispersion technology, *Revista Matéria*, Vol.23, No. 4,06.

[10] : Safine,H. (2002). Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale, le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université Henri Poincare - NANCY 1 Faculté de pharmacie, 37.

[11]:Dhirendra,K; Lewis,S; Udupa, N; Atin,K. (2009) .Solid dispersions: A review,Pak. J. Pharm. Sci., Vol.22, No.2, 235.

[12]: Kulkarni,C.S. (2013).Novel formulations of a poorly soluble drug using the extrusion process, Submitted for the degree of Doctor of Philosophy, School of Life Sciences University of BRADFORD,19.

[13] : Bhasin,N;Nirmala ; Hari kumar,S.L. (2014). Current trends in solid dispersion: A REVIEW, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, Vol.3, No.4,82.

[14]:Al-dhalli,S.(2007). Preparation and evaluation of fenofibrate-gelucire 44/14 solid dispersions, degree of Master of Science, University Sains Malaysia,7.

[15]:Gué,E. (2013). Formes galéniques polymériques avec cinétiques de libération améliorée pour le kétoprofène et le fenofibrate, thèse de docteur en sciences pharmaceutiques, Université lille nord de France, faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques Ecole Doctorale Biologie Santé,34.

[16]: Hallouard,F; Mehenni,L; Lahiani-Skiba,M; Anouar,Y; Skiba,M.(2016) . Solid Dispersions for Oral Administration: An Overview of the Methods for their Preparation, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 22, 9-10.

[17] :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,20.

- [18] : 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 Journal of Pharmaceutical Sciences , 11-12.
- [19]: Yu,D-G; Lia,J-J;. Williams, G.R; Zhao,M.(2018). Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review, Journal of Controlled Release, 94.
- [20] : Paaver,U; Heinämäki,J; Laidmäe,I; Lust,A; Kozlova,J; Sillaste,E; KalleKirsimäe,K ; Veski,P ; Kogermann,K . (2014). Electrospun nanofibers as a potential controlled-release solid dispersion system for poorly water-soluble drugs, International Journal of Pharmaceutics, 3.
- [21]: Gupta, D; Jamwal, D; Rana, D and Katoch, A . (2018). Microwave synthesized nanocomposites for enhancing oral bioavailability of drugs, School of Chemistry india, 621.
- [22]:Vasconcelos, T; Sarmiento, B ; Costa, P .(2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, Drug discovery today, vol. 12, 1073.
- [23] :Nikghalb,L.A; Singh,G ; Singh,G ; Kahkeshan,K.F.(2012). Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs, Journal of Applied Pharmaceutical Science 2 (10), 171.
- [24] :Na Li ;.Taylor , L.S. (2018). Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions,Journal of Controlled Release,DOI:10.1016/j.jconrel.2018.04.014, 6.
- [25]: Xiangyu Ma; Robert O. Williams III. (2019).Characterization of amorphous solid dispersions: An update, Journal of Drug Delivery Science and Technology,16-18.
- [26]: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, 520, 430.
- [27]: Sharma, A; Jain, C.P. (2011).Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug, International Journal of Drug Delivery 3 , 159.

[28] : Deshmane,S.V ; Biyani,K.R. (2014). Characterisation of solid dispersion: A review,Advance Research in Pharmaceuticals and biologicals, vol 4(I),586.

[29] :Ridouan, K.(2010). Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas de diclofénac sodique, thèse de doctorat en pharmacie, Université MOHAMMED V Faculté de médecine et de pharmacie RABAT,15.

[30] : Harti, S.(2017).La voie orale méthodes de fabrication et étude biopharmaceutique des comprimés orodispersibles, thèse de doctorat en pharmacie,Université MOHAMMED V Faculté de médecine et de pharmacieRABAT, 57.

[31] : Guerdin, C. (2014). Validation d'une méthode de fabrication de gélules, thèse de docteur en pharmacie, Université CLAUDE BERNARD - LYON 1 faculté de pharmacie institut des sciences pharmaceutiques et biologiques, 20.

[32] :[http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an\\_galenique19-capsules.pdf](http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/pharm3an_galenique19-capsules.pdf), 07,16.

[33]:Phadungath, C; Metzger, L. E. (2011). Effect of sodium gluconate on the solubility of calcium lactate, Journal of Dairy Science, Vol. 94 No. 10,4843.

[34]: Garcia-Parrila, M.C; Toriji, M.J; Mas, A; Cerezo, A.B; Troncoso, A.M. (2017). Vinegars and Other Fermented Condiments, Fermented Foods in Health and Disease Prevention, 587.

[35]: Zou, F; Tan, H; Guo, Y; Ma, B , He,X ; Yang Zhou, Y. (2017). Effect of sodium gluconate on dispersion of polycarboxylatesuperplasticizer with different grafting density in side chain ,Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 03.

[36] :ColonyGums.come/site\_media/media/.../COLONY GUM CMC.PDF.

[37]: Liu, L; Liu, D; Miao Wang, M; Du, G; Chen, J. (2007).Preparation and characterization of sponge-like composites by cross-linking hyaluronic acid and carboxymethylcellulose sodium with adipicdihydrazide, European Polymer Journal 43, 2676.

[38] : Albertini, B ; Passerini, N ; Gonzalez-Rodriguez, M. L ; Perissutti, B ; Rodriguez, L. (2014). Effect of AerosilR on the properties of lipid controlled release microparticles, *Journal of Controlled Release* 100, 234.

[39] : Melki, A. (2012). Etude analytique des caractères physico-chimiques et hydriques de deux types de bentonite (exemple de la bentonite de Maghnia et de la bentonite de Mostaganem), mémoire de master en Géo-Ressources, Université ABOU BEKR BELKAID-TLEMCEN, 8.

[40] : Mehdi, F. (2014). Modification de la bentonite par un sel de diphosphonim – Applications à l'adsorption des colorants textiles (rouge, bleu et jaune Bemacide), mémoire de master en chimie, Université ABOU BEKR BELKAID-TLEMCEN, 5-6.

[41]: 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 Water-Soluble Drugs in Sucrose using Temperature-Controlled Centrifugal Spinning, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 13.

[42]: 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*, vol.98, No.7, 2428.

[43] : Valizadeh, H ; Zekeri-Milani, P ; Barezegar-Jalali, M ; Ghobad, M ; Danesh-Bahreini, M.A ; Adibkia, k ; Nokhodchi, A. (2007). Preparation and optimization of solid dispersions of piroxicam with hydrophilic carriers, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 52.

[44]: Adebisi, A.O; Kaialy, W; Hussain, T ; Al-Hamidi, H ; Nokhodchi, A ; Conway, B.R; Asare-Addo, K. (2016). Solid-state, triboelectrostatic and dissolution characteristics of spray-dried piroxicam-glucosamine solid dispersions, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 17.

[45]: Dharmalingam, K ;Anandalakshmi, R. (2019). Fabrication, characterization and drug loading efficiency of citric acid crosslinkedNaCMC-HPMC hydrogel films for wound healing drug delivery applications, International Journal of Biological Macromolecules,15