

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIERE : CHIMIE

MÉMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Formulation galénique à base de dispersions solides
(piroxicam/lactose) dosées à 20mg**

Présenté par : **BOUMATI Sarah et YAHIAOUI Razika**

Soutenu publiquement, le **21 / 07 / 2016,** *devant le Jury composé de :*

FERNANE	Farida	Professeur	UMMTO	PRESIDENT
ABERBACHE	Nefissa	Gérante-Consultante	EURL TSPPA	ENCADREUR
IGUEBLAENE	Sarah	Pharmacienne	CHU-BEO	Co-ENCADREUR
KICHOU	Nora	MCB	UMMTO	EXAMINATEUR

AVANT-PROPOS

Le présent mémoire qui a pour thème “formulation galénique à base de dispersions solides (piroxicam/lactose) dosées à 20mg” rentre dans le cadre de l’obtention du master 2^{ème} année chimie pharmaceutique dont les enseignements sont dispensés par l’Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou (BASTOS) et l’encadrement est assuré par la promotrice docteur ABERBACHE et la co-promotrice docteur IGUEBLAENE.

La pratique s’est déroulée au laboratoire de chimie pharmaceutique de l’université Mouloud Mammeri (BASTOS) où nous avons réalisé la préparation des dispersions solides, les mélanges physiques ainsi que l’étude de dissolution et l’analyse des échantillons par spectroscopie UV/vis, tandis que les analyses par microscope électronique à balayage et par spectroscopie IR des différentes poudres réalisées ont été effectuées au laboratoire de recherche à HASNAOUA.

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

Nous tenons à signifier notre reconnaissance à l’ensemble des personnes physiques ou morales qui n’ont ménagé aucun effort pour faciliter nos tâches dans le cadre de cette étude et nos remerciements vont particulièrement :

A NOTRE PROMOTRICE

Docteur **ABERBACHE Nefissa**
Pharmacienne galéniste
Gérante EURL TSPPA-Alger
Consultante/Formatrice
Maitre assistante associée à UMMTO

Vous avez proposé ce travail et vos précieux conseils et directives ont permis de le guider.

Nous vous remercions pour votre disponibilité au cours de ce travail, pour tous les produits que vous nous avez procuré, pour tous vos conseils et surtout la confiance que vous nous avez témoigné et vos encouragements qui ont été la source de notre motivation.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

A NOTRE CO-PROMOTRICE

Docteur **IGUEBLAENE Sarah**
Pharmacienne galéniste
Pharmacienne assistante au CHU Bab El Oued-Alger
Enseignante vacataire à UMMTO

Nous vous remercions pour les connaissances que vous n'avez cessé de nous prodiguer tout au long de notre master 2 et 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.

AUX MEMBRES DU JURY

Docteur **FERNANE Farida**
Chef du département de chimie
M.C.A UMMTO

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

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

Madame **KICHOU Noura**
M.C.B UMMTO

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en participant à notre jury de soutenance.

A M^{elle} BEGGAZ Dehbia

L'ingénieur du laboratoire de chimie pharmaceutique, qui a mis à notre disposition tous les moyens nécessaires pour mener à bien ce travail.

A Monsieur SAIFI Amirouche

Responsable du MEB, d'avoir l'amabilité d'effectuer l'analyse sur tous nos échantillons malgré le nombre énorme.

A Madame BERADJ Hada

D'avoir l'amabilité d'effectuer l'analyse sur tous nos échantillons par spectroscopie IR malgré le nombre énorme.

A nos parents

Pour leur affection, leur soutien sans failles et leurs conseils éclairés.
Sans vous, rien n'aurait été possible.

A nos frères et sœurs

Pour les liens et la complicité qui nous unissent. Nous pourrions toujours s'appuyer sur vous.

A nos grands-mères et grand-père

Pour leur amour, soutien et encouragements.

A Ahmed

Pour son soutien et sa patience.

A tous nos chers amis

Pour leur présence, soutien et leur aide.

Résumé

La solubilité d'une substance médicamenteuse telle que le piroxicam, représente toujours le défi le plus important des aspects de formulation et du développement des médicaments.

L'objectif de notre travail, est de solubiliser le piroxicam qui est un principe actif totalement insoluble dans l'eau par l'une des méthodes d'hydrophilisation nommée les dispersions solides, et cela en utilisant la technique de co-précipitation qui consiste à la préparation d'une solution de piroxicam dans le lactose comme véhicule, puis d'évaporation du solvant. Le résidu étant appelé : dispersion solide.

En effet, nous avons réalisé plusieurs dispersions solides de divers ratios en utilisant deux types de lactoses de différentes granulométries, et choisir par la suite, le ratio ayant la meilleure solubilité du principe actif avec la moindre quantité possible de lactose afin de réaliser la formulation galénique à libération rapide, telle que : gélules et sachets.

Ainsi, plusieurs paramètres ont été étudiés, à savoir : le pourcentage de dissolution du piroxicam présent dans plusieurs milieux (eau distillée, eau de ville, milieux à pH= 1,2 ; 4,5 et 6,8), la taille et la distribution granulométrique par le MEB et l'identification par infrarouge.

Les résultats s'avèrent très intéressants, surtout pour le ratio 60/40 où nous avons enregistré le plus grand pourcentage de dissolution du piroxicam à partir de la dispersion solide (poudre) et à partir des forme gélules et sachets formulées.

Mots clés : piroxicam, lactose, dispersion solide, évaporation du solvant, formulation galénique, dissolution.

Abstract

The solubility of the drug substance such as piroxicam, still represents the most important challenge of the aspects of formulation and drug development.

The aim of our work, is to solubilize piroxicam which is an active ingredient completely insoluble in water by the method named "solid dispersions", and this by using the coprecipitation technique which consists in preparing a solution of piroxicam in lactose as a carrier and then evaporating the solvent. The residue is called: solid dispersion.

In fact, we made several solid dispersions in various ratios using two types of lactose of different particle sizes, and choose later, the ratio having the best solubility of the active ingredient with the least possible amount of lactose in order to achieve the galenic formulation to rapid release, such as: capsules and sachets.

Thus, several parameters were studied, namely: the percentage of dissolution of the piroxicam present in different media (distilled water, city water, backgrounds to PH = 1.2, 4.5 and 6.8), the size and particle size distribution by the SEM and the infrared identification.

The results are very interesting, especially for the 60/40 ratio before we recorded the highest percentage of dissolution of piroxicam from the solid dispersion (powder) and from the capsule form and bags formulated.

Keywords: piroxicam, lactose, solid dispersion, evaporation of the solvent, galenic formulation, dissolution.

ملخص

إنّ ذوبان المواد الدوائية مثل الـ "بيروكسيكام"، لا زال يمثّل أهمّ التحديات من جوانب صياغة وتطوير الأدوية. الهدف من عملنا هذا؛ هو إذابة الـ "بيروكسيكام"؛ الذي يمثّل مادة فعالة غير قابلة نهائيًا للذوبان في الماء، من خلال إحدى طرق التحليل (قابلية امتصاص الماء)، المتمثلة في "انحلال الصّلب" وذلك باستخدام تقنية المسماة « co-précipitation » التي تضم إعداد محلول من البيروكسيكام في اللاكتوز باعتباره الناقل ثم تبخير المذيب. ويطلق على البقايا: انحلال الصّلب.

في الواقع، أعدنا عدّة انحلايات صلبة بنسب مختلفة باستخدام نوعين من اللاكتوز من أحجام متغايرة، وبعد ذلك قمنا باختيار النسبة التي تحتوي على أفضل ذوبان للمادة الفعالة مع أقلّ كمية ممكنة للاكتوز، من أجل إعداد ادوية ذات الاطلاق السريعة، مثل : الكبسولات والأكياس.

وهكذا، تمت دراسة العديد من العوامل، والتي من بينها: النسبة المئوية لانحلال الـ "بيروكسيكام" المتواجد بنسب مختلفة في أوساط عديدة (الماء المقطر، ماء الصنبور، وأوساط ذات 1,2 ; 4,5 et 6,8 (PH=)، وحجم و توزيع حجم الجسيمات وتحديد الهوية بواسطة الأشعة تحت الحمراء.

وكانت النتائج مثيرة جدا للاهتمام، وخاصة فيما يتعلق بنسبة 40/60؛ حيث سجّلنا أعلى نسبة لانحلال "البيروكسيكام" من خلال انحلال الصلب (بودرة) ومن شكل كبسولة والحقائب المصنوعة.

كلمات البحث : بيروكسيكام، اللاكتوز، انحلال الصّلب، تبخّر المذيب ، صياغة الدواء, انحلال.

Agzul

Afsay n usafar n ddwa am piroxicam d acqirrew meqqren deg wayen yerzan aûna d usneri n ddwawi.

Iswi n umahil-nney d asefsi n piroxicam i yellan d aEeqqar n llsas ur nfessi ara deg waman, s yiwet n tarrayt n tissit n waman (meêsub aEeqqar ad yizmir ad illxes ney ad isew aman). Ay-a ad ittwaxdem s ttawil n usragget n usafar yuzzlen akked ssker n uyefki "lactose".

Ihi, nerra iêricen yemgaraden n usafar iqquren ad fsin s usemres n sin wanawen n ssker n uyefki "lactose" s yibruyen yemyagaren deg lqis, sin akin ad nefren aêric ideg yefsi ugar uEeqqar n llsas s lqidar meéiyen mavi n ssker n uyefki "lactose", akken ad nessiwev ad dneûneE tijeEubin d tcelwivin.

Akka, aîas n yisefranen i nezrew, am wacêal seg meyya n piroxicam yefsin i yellan deg yiêricen yemgaraden deg waîas n yisufar yuzzlen (aman zeddigen ittwaquîren, aman n rrabun d usafar ilan PH=1,2 ; 4,5 d 6,8), akked tezrirt n wakat n yibruyen n "lactose" yef tissit n waman yer uEeqqar n llsas.

Igmav banen-d s wazal-nsen, ladya aêric 60/40 anda i nufa aêric ameqqran deg meyya n piroxicam i yefsin.

Awal ufrir: piroxicam, lactose, tissit n waman, Afsay, tijeEubin, tcelwivin.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	iv
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES ABREVIATIONS	viii
GLOSSAIRE	ix
INTRODUCTION GENERALE	01

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : Les méthodes d'Hydrophilisation du piroxicam

Introduction	03
1.1. Les méthodes d'Hydrophilisation du piroxicam	04
1.1.1. Définition de l'Hydrophilisation	04
1.1.2. Méthodes d'Hydrophilisation du piroxicam.....	04
1.2. Les techniques de caractérisation des dispersions solides	09
1.2.1. Analyse granulométrique (MEB)	09
1.2.2. Caractérisation par spectroscopie Infra-Rouge.....	10
1.2.3. Test de dissolution.....	10
Conclusion	12

CHAPITRE 2 : Formulation galénique de mélanges pulvérulents à base de dispersions solides (piroxicam/lactose)

Introduction	13
2.1. Le piroxicam	13
2.1.1. Définition.....	13
2.1.2. La solubilité du piroxicam.....	13
2.2. Le lactose	14
2.2.1. Définition.....	14
2.2.2. Le rôle du lactose.....	14
2.3. La formulation	14
2.3.1. Définition.....	14
2.3.2. Intérêt de la formulation	14
2.3.3. Formulation du mélange pulvérulent.....	15

2.3.4. Les gélules	15
2.3.4.1. Définition.....	15
2.3.4.2. Avantages et inconvénients	15
2.3.5. Les sachets	16
2.3.5.1. Définition.....	16
2.3.5.2. Avantages et inconvénients	16
Conclusion	17

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3 : Partie expérimentale 1 : matières, matériels et méthodes

Introduction	18
3.1. Matières	18
3.1.1. Matières premières	18
3.1.2. Réactifs	19
3.2. Matériels	19
3.2.1. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides.....	19
3.2.2. Matériels utilisés dans la caractérisation	19
3.2.3. Verrerie.....	19
3.3. Méthodes	20
3.3.1. Méthode de préparation des dispersions solides	20
3.3.2. Caractérisation des dispersions solides	21
3.3.2.1. Étude de la dissolution.....	21
3.3.2.2. Microscope électronique à balayage (MEB)	24
3.3.2.3. Spectroscopie infrarouge	24
3.3.3. Formulation de gélules et étude de dissolution	24
3.3.4. Formulation de sachets et étude de dissolution	26

CHAPITRE 4 : Partie expérimentale 2 : résultats et discussions

4.1. Résultats de préparation des dispersions solides	28
4.1.1. Aspect	28
4.1.2. Rendement.....	28
4.2. Résultats de la caractérisation des dispersions solides	30
4.2.1. Le MEB (microscope électronique à balayage)	30

4.2.2. Spectroscopie infrarouge	34
4.2.3. Etude de dissolution.....	39
4.3. Résultats de la formulation de gélules et sachets	42
4.3.1. Les résultats de la formulation des gélules	42
4.3.2. Etude de dissolution.....	43
4.3.3. Les résultats de la formulation des sachets.....	44
4.3.4. Etude de dissolution.....	44
Conclusion	45
CONCLUSION GENERALE.....	47
BIBLIOGRAPHIE	49
ANNEXES	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01. Avantages et inconvénients des gélules	16
Tableau 02. Avantages et inconvénients des sachets	17
Tableau 03. Matières premières	18
Tableau 04. Quantités des différents constituants spécifiques à chaque ratio.....	20
Tableau 05. Quantités des échantillons pour l'étude de dissolution	22
Tableau 06. La quantité des excipients (aspartam et sorbitol) de différentes formules	27
Tableau 07. Rendement des dispersions solides (piroxicam / lactose monohydraté)	29
Tableau 08. Rendement des dispersions solides (piroxicam / lactose spray dried)	29
Tableau 09. Pourcentages de dissolution des gélules formulées, des comprimés et gélules commercialisés	43
Tableau 10. Pourcentages de dissolution des formules pour sachets	44

LISTE DES FIGURES

Fig 01. Structure de la β -cyclodextrine constituée de 7 unités de α -D-glucopyranose.....	05
Fig 02. Diagramme de phase d'un eutectique.....	06
Fig 03. Solution solide cristalline substitutionnelle	07
Fig 04. Solution solide cristalline interstitielle.....	07
Fig 05. Schéma de fonctionnement d'un spectromètre infrarouge	10
Fig 06. Appareil à palette tournante et panier tournant.....	11
Fig 07. Structure chimique du piroxicam.....	13
Fig 08. Structure du lactose.....	14
Fig 09. Palette pseudo	22
Fig 10. Aspect des dispersions solides	28
Fig 11. Micrographies électronique à balayage de : a) lactose spray dried ; b) lactose monohydraté ; c) piroxicam pur ; d) piroxicam traité 100/0 ; e) DS 60/40 lactose spray dried ; f) DS 60/40 lactose monohydraté ; g) DS 50/50 lactose spray dried ; h) DS 50/50 lactose monohydraté ; i) DS 70/30 lactose spray dried ; j) DS 70/30 lactose monohydraté ; k) DS 80/20 lactose spray dried ; l) DS 80/20 lactose monohydraté ; m) DS 90/10 lactose spray dried ; n) DS 90/10 lactose monohydraté ; o) DS 95/5 lactose spray dried ; p) DS 95/5 lactose monohydraté.....	32
Fig 12. Micrographies électronique à balayage des mélanges physiques	34
Fig 13. Spectre infrarouge du lactose monohydraté/ spray dried.....	34
Fig 14. Spectre infrarouge du lactose monohydraté (référence)	35
Fig 15. Spectre infrarouge du piroxicam pur	36
Fig 16. Spectre infrarouge du piroxicam pur (référence).....	36
Fig 17. Spectre infrarouge du piroxicam pur et traité	37
Fig 18. Spectre infrarouge du piroxicam pur et ratio 60/40.....	37
Fig 19. Spectre infrarouge du piroxicam pur et tous les ratios (piroxicam/lactose spray dried).....	38
Fig 20. Spectre infrarouge du piroxicam pur et tous les ratios (piroxicam/lactose monohydraté).....	38
Fig 21. Spectre infrarouge du piroxicam pur et du mélange physique de ratio 60/40	39

Fig 22. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau du robinet au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté).....	40
Fig 23. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau du robinet au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)	40
Fig 24. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau distillée au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté).....	40
Fig 25. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau distillée au bout de 15 et 30mn (piroxicam/lactose spray dried)	40
Fig 26. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=1.2 au bout de 15 et 30mn (piroxicam/lactose monohydraté).....	41
Fig 27. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=1.2 au bout de 15 et 30mn (piroxicam/lactose spray dried)	41
Fig 28. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=4.5 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté).....	41
Fig 29. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=4.5 au bout de 15 et 30mn (piroxicam/lactose spray dried)	41
Fig 30. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=6.8 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté).....	42
Fig 31. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=6.8 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)	42
Fig 32. Gélules formulées	43
Fig 33. Sachets formulés	45

LISTE DES ABREVIATIONS

D.M.F : *N, N*-diméthylformamide

D.M.S.O : diméthylsulfoxyde

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

Fig: figure

DS : dispersion solide

MP : mélange physique

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.

La polyarthrite rhumatoïde

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

Le liquide synovial

Le liquide synovial (du latin : ovum, « œuf »), ou synovie, est un liquide biologique produit par la membrane synoviale. Ce liquide est visqueux, transparent ou jaune pâle, d'où son nom évoquant du blanc d'œuf cru. Il forme une pellicule sur les faces internes de la capsule articulaire.

Les troubles musculosquelettiques

Les troubles musculosquelettiques (TMS ou LATR, lésions articulaires dues au travail répétitif) regroupent de nombreuses pathologies des tissus mous (muscles, tendons, nerfs). C'est la maladie professionnelle la plus courante dans les pays développés à l'heure actuelle.

L'arthrose

L'arthrose est une maladie qui touche les articulations, on l'appelle aussi arthropathie chronique dégénérative.

Elle est caractérisée par la douleur, mécanique et diurne et la difficulté à effectuer des mouvements articulaires.

L'érythrocyte

L'érythrocyte (du grec erythros : rouge et kutos : cellule), ou hématie, plus communément appelé globule rouge, fait partie des éléments figurés du sang. Chez les mammifères, c'est une cellule anucléée (dépourvue de noyau donc incapable de se diviser), dont le cytoplasme est riche en hémoglobine mais pauvre en organites et qui assure le transport du dioxygène (O₂).

Amidon de maïs

L'amidon 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.

Sorbitol

Le sorbitol ou glucitol est un polyol naturel, au pouvoir sucrant deux fois plus faible que le saccharose. À la différence des oses, sa structure ne renferme aucune fonction cétone ou aldéhyde. Il est principalement utilisé comme édulcorant de masse pour remplacer le saccharose. Il est aussi utilisé comme séquestrant, excipient, humectant ou stabilisant, dans les médicaments, les cosmétiques et les aliments.

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.

INTRODUCTION

Un principe actif, ne constitue pas à lui seul un médicament, en effet, il n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui forment le médicament.

Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme [01].

Donc lors de l'administration d'un médicament par voie orale, le principe actif va être tout d'abord libéré de sa forme galénique pour se présenter sous la forme d'une dispersion fine à l'état solide dans le liquide gastro-intestinal.

La seconde étape, obligatoire pour permettre une absorption ultérieure, est la dissolution progressive du principe actif, c'est-à-dire la formation d'une dispersion moléculaire aqueuse (en effet, les principes actifs ne sont absorbés que sous forme dissoute). Le principe actif, à l'état moléculaire ou particulaire, diffuse alors à travers le liquide gastro-intestinal pour atteindre la membrane intestinale, lieu de l'absorption [02].

Il est important de noter que la biodisponibilité du principe actif dépend de sa libération de son support galénique, puis de sa dissolution dans le milieu biologique du site d'absorption. Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant : la dissolution et l'absorption.

La dissolution dépend bien sûr des caractéristiques physico-chimiques propres de la molécule, mais en plus, des propriétés technologiques de la mise en forme galénique. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération et dissolution recherché [01].

Ces dernières années, les nouvelles méthodes de screening utilisées dans l'industrie pharmaceutique ont permis la découverte de nouvelles molécules dont la majorité est peu solubles dans l'eau [01], citant parmi eux le piroxicam qui est un produit biopharmaceutique de classe II : faible solubilité, absorption élevée (système de classification des produits biopharmaceutiques (SCB)) ,et c'est l'un des meilleurs principes actifs de la classe des AINS utilisé dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres troubles musculo-squelettiques [03].

Le liquide gastro-intestinal étant un milieu aqueux, ces principes actifs ont une faible vitesse de dissolution, ce qui ralentit leur diffusion vers la membrane intestinale et diminue l'absorption.

Le développement de formulations de tels principes actifs assurant une bonne résorption par voie orale est donc un nouveau challenge passionnant.

Le but de ce travail est de formuler des préparations galéniques à libération rapide telles que les gélules et les sachets à base de dispersions solides (piroxicam/lactose) qui représentent l'une des méthodes permettant d'augmenter la dissolution, par conséquent d'augmenter la biodisponibilité du piroxicam lors de son administration par voie orale.

A cet effet, nous présenterons dans un premier chapitre un bref rappel sur le piroxicam, les méthodes d'Hydrophilisation de celui-ci et le rôle du lactose comme véhicule ainsi que les techniques de caractérisation des dispersions solides et nous ferons le point sur la formulation des gélules et sachets en deuxième chapitre.

En outre, la partie expérimentale sera consacrée à la description du matériel, matières premières et réactifs utilisés dans l'étude, à la présentation des méthodes de préparation des dispersions solides à différents ratios : piroxicam/lactose et ce en utilisant deux types de lactoses (lactose monohydraté et lactose spray dried), à la caractérisation analytique et sélection des dispersions solides par les techniques du MEB, test de dissolution et l'IR).

Enfin, à partir de la dispersion solide la plus soluble, nous présenterons les formulations galéniques réalisées (gélules et sachets) et leurs caractérisations, le dernier chapitre sera consacré à la présentation des résultats et des discussions.



Chapitre 1

Les méthodes d'Hydrophilisation du piroxicam et rôle du lactose

1.2. Les méthodes d'Hydrophilisation du piroxicam

1.2.1. Définition de l'Hydrophilisation

1.2.2. Méthode d'Hydrophilisation du piroxicam

1.4. Les techniques de caractérisation des dispersions solides

1.4.2. Analyse granulométrique (MEB)

1.4.1. Caractérisation par spectroscopie Infrarouge

1.4.3. Test de dissolution

Introduction

La solubilité de la substance médicamenteuse telle que le piroxicam représente toujours le défi le plus important des aspects de formulation et du développement des médicaments.

Avec la vitesse de dissolution, elles constituent deux des caractéristiques essentielles des molécules actives.

Pour expliquer et comprendre l'importance relative des différents paramètres de la dissolution, il faut étudier l'équation classique développée par Noyes et Whitney (1897) relative à la vitesse de dissolution d'une substance dans un solvant:

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

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 (m²)

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)

Plusieurs approches, découlant de l'équation de Noyes-Whitney, peuvent être envisagées afin d'augmenter la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau.

La première consiste en l'augmentation de la surface solide en contact avec le milieu liquide (A) par le fractionnement du principe actif en particules plus petites. Cette technique, très simple, n'est cependant pas sans contraintes.

La seconde approche consiste en l'augmentation de la solubilité (C_s) du principe actif En « hydrophilisant » leur surface.

Il est tout d'abord possible d'augmenter la valeur de C_s d'un principe actif en le modifiant chimiquement par formation de sels, les formes ionisées étant plus solubles dans l'eau que les formes non ionisées, ou par couplage covalent réversible de groupes hydrophiles (prodrugs).

La seconde possibilité consiste en des artifices de formulation et de technologie qui favorisent la dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau : enrobage par des produits hydrophiles, formation d'eutectiques, formation de solutions-solides et de complexes.

L'hydrophilisation par les dispersions solides répond à l'équation de Noyes-Whitney, du fait les caractéristiques suivants:

- ❖ augmentation de la surface solide au contact du liquide, et ce par le phénomène de dispersion moléculaire voire particulaire du principe actif au sein du véhicule
- ❖ le traitement préalable du mélange pulvérulent (PA/véhicule), sous forme de dispersion solide, entraîne une augmentation de la solubilité du principe actif dans le milieu gastro-intestinal
- ❖ Etant le véhicule très hydrosoluble, donc l'épaisseur de la couche limite est faible, ce qui engendre un bon coefficient de diffusion du principe actif à travers le lit de poudre (PA/ véhicule).

Toute technique d'hydrophilisation conduisant à une amélioration de la dissolution d'un PA (insoluble ou peu soluble dans l'eau) dans les milieux aqueux est expliquée par les phénomènes ainsi décrits dans l'équation de Noyes-Whitney.

1.1. Les méthodes d'Hydrophilisation du piroxicam

1.1.1. Définition de l'Hydrophilisation

Fait de rendre hydrophile une substance, de lui permettre d'absorber l'eau.

Traitement conduisant à l'augmentation de l'hydrophilie des molécules.

1.1.2. Méthode d'Hydrophilisation du piroxicam

1.1.2.1. Les cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques formées d'unités de α -D-glucopyranose reliées par des liaisons (α -1,4) et formant une cavité centrale relativement hydrophobe dont la surface externe est hydrophile [02].

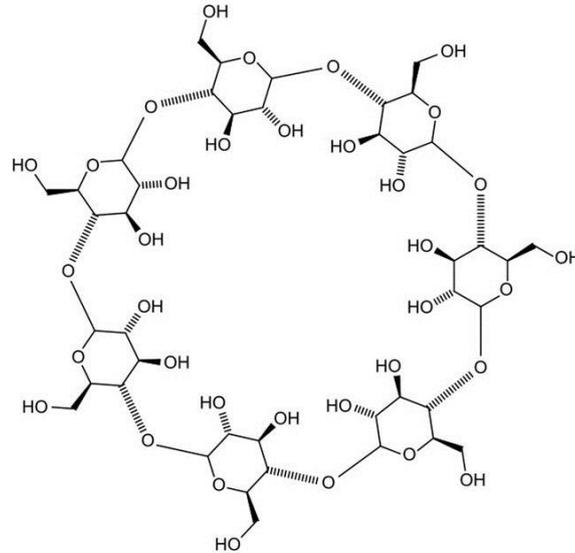


Fig 01. Structure de la β -cyclodextrine constituée de 7 unités de α -D-glucopyranose[02]

1.1.2.1.1 Mode d'action des cyclodextrines :

La cavité centrale des cyclodextrines est délimitée par le squelette carboné et les molécules d'oxygène des unités de glucose, d'où son caractère lipophile. Elles peuvent donc accueillir des molécules du piroxicam en formant des complexes d'inclusion par liaison non covalente.

Cette propriété peut alors être mise à profit pour solubiliser les principes actifs peu solubles dans l'eau.

1.1.2.1.2. Limites d'utilisation des cyclodextrines :

Les cyclodextrines naturelles présentent une solubilité dans l'eau limitée et une toxicité orale non négligeable. Il a donc été nécessaire de palier à ces problèmes en les modifiant chimiquement.

L'utilisation des cyclodextrines n'empêche pas l'apparition d'effets indésirables, et notamment gastriques, lors de l'administration par voie orale [02].

1.1.2.2. Les dispersions solides

Les dispersions solides sont des dispersions d'un solide dans un autre parmi lesquelles on distingue les mélanges eutectiques et les solutions solides [02] .

- **Les mélanges eutectiques:**

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 une composition de mélange particulière: l'eutectique (E) (Figure 03).

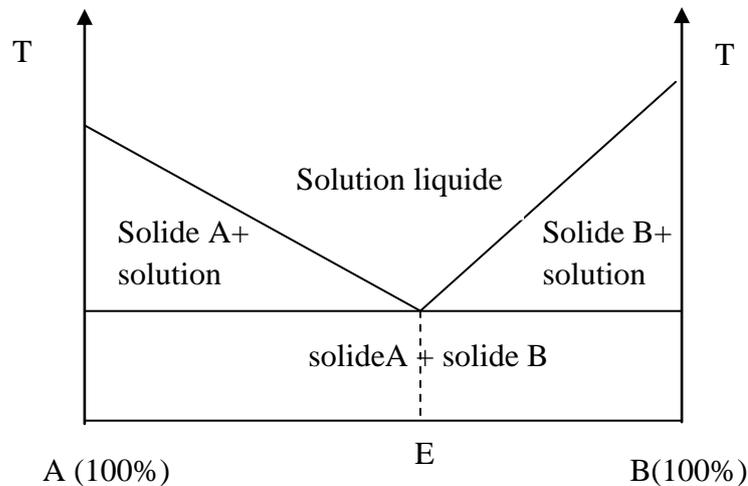


Fig 02. Diagramme de phase d'un eutectique [02]

- **Les solutions solides:**

Comme pour les mélanges eutectiques, les solutions solides correspondent à un mélange solide de deux composants à la différence près que la taille moléculaire de la phase dispersée est, dans le cas des solutions solides, réduite à son maximum grâce à des procédés de fabrication que nous développerons par la suite [02].

Les solutions solides peuvent être classées de deux façons :

- ✓ classification en fonction de leur miscibilité: continues et discontinues
- ✓ classification selon la manière dont le principe actif est distribué dans le vecteur : substitutionnel, interstitiel ou amorphe.

Il est à noter que le terme dispersions solides utilisé dans tout le manuscrit revient à dire « solution solide obtenue par co-précipitation ou co-évaporation, ou méthode par solvant ».

a) **Classification en fonction de la miscibilité**

Dans une solution solide continue, les deux composants sont extrêmement miscibles.

Dans le cas de solutions solides discontinues, la solubilité de chaque composant dans l'autre est limitée. Cependant, pour pouvoir parler de solution solide, la solubilité mutuelle du principe actif et du vecteur doit être supérieure à 5% [02].

b) **Classification en fonction de la distribution du principe actif dans le vecteur**

Les solutions solides classiques ont une structure cristalline dans laquelle se distribuent les molécules de principe actif.

Dans une dispersion solide substitutionnelle, les molécules du principe actif remplacent certaines molécules du réseau cristallin du vecteur (Figure 03). Cette substitution n'est possible que si la taille des deux composants ne diffère pas de plus de 15%.

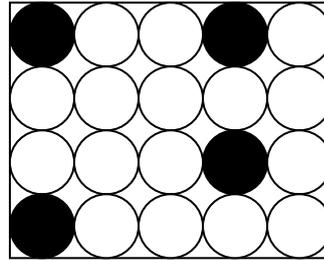


Fig 03. Solution solide cristalline substitutionnelle [02]

Dans les solutions solides interstitielles, les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre les molécules du réseau cristallin du solvant (Figure 05).

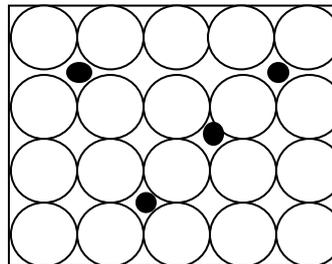


Fig 04. Solution solide cristalline interstitielle [02]

Pour cela, la molécule de principe actif doit avoir une taille inférieure à 0.59 fois celle de la molécule de solvant. De plus, son volume doit être inférieur à 20% celui de la molécule du réseau cristallin.

Dans une solution solide amorphe, enfin, les molécules de principe actif sont dispersées irrégulièrement dans le solvant qui présente une structure amorphe.

Les polymères ont particulièrement tendance à former des solutions solides amorphes [02].

1.1.2.2.1. Mode d'action des dispersions solides

- Les mélanges eutectiques:

Lorsque le mélange eutectique est mis en contact avec une phase aqueuse, le vecteur se dissout rapidement en libérant de très fins cristaux de principe actif qui présente alors une surface disponible pour la dissolution plus importante que celle du principe actif administré en comprimé. Sa vitesse de dissolution, et par voie de conséquence son absorption, sont alors améliorées.

- **Les solutions solides:**

Les solutions solides ont permis d'aller plus loin dans l'amélioration du taux de dissolution de principes actifs lipophiles dans le milieu gastro-intestinal. En effet, dans de telles formulations, la taille des particules est réduite à son minimum: la surface disponible pour la dissolution ne peut être augmentée. Par ailleurs, dans les solutions solides, le principe actif n'est pas à l'état cristallin. L'énergie nécessaire à sa dissolution est alors minimum (alors que dans les mélanges eutectiques, de l'énergie est nécessaire pour briser la structure cristalline avant la dissolution).

Lorsque les solutions solides sont mises en contact avec un milieu aqueux, le vecteur se solubilise et son taux de dissolution détermine celui du principe actif, qui se disperse de façon moléculaire.

1.1.2.2.2. Données de biodisponibilité

L'utilisation de dispersions solides pour l'amélioration de la dissolution et la biodisponibilité du piroxicam par voie orale a été largement étudiée [04].

Des systèmes de dispersion solide constituée du piroxicam insoluble dans l'eau et du polyéthylène glycol (PEG) 4000 ainsi que l'urée ont été préparés et caractérisés.

Les études in vitro de dissolution ont montré que les systèmes de dispersion contenant du piroxicam et PEG4000 ou l'urée ont donné une dissolution plus rapide que les simples mélanges correspondants [04].

Une étude en dose unique chez le lapin a montré que les systèmes de dispersions solides préparées fournissent une plus grande valeur de taux de biodisponibilité que le mélange physique correspondant [04].

1.1.2.2.3. Inconvénients des dispersions solides :

Différentes formes d'instabilités peuvent être rencontrées :

- dans le cas des eutectiques, les modifications les plus à craindre sont une croissance de la taille des cristaux et une augmentation de leur dureté ;
- Avec les solutions solides, le phénomène le plus fréquent est la précipitation dans les cas des solutions sursaturées ;

- Les dispersions vitreuses et les dispersions des produits amorphes, tendent à évoluer vers une forme plus stable.

1.2. Les techniques de caractérisation des dispersions solides

Les substances actives, les produits intermédiaires, ainsi que tout produit destiné à être administré aux humains ou aux animaux doivent être soigneusement contrôlés et analysés.

Les dispersions solides, comme tout autre produit pharmaceutique, sont des mélanges pulvérulents destinés à être formulés et transformés par un ensemble d'opérations pharmaceutiques permettant l'obtention d'une forme galénique ou spécialité pharmaceutique.

Avant toute formulation, il est impératif de caractériser ces dispersions solides réalisées, telles que : test de dissolution, identification par infrarouge, analyse de la taille et distribution granulométrique, etc.

Dans cette partie, nous décrivons les techniques les plus exploitées pour la caractérisation des dispersions solides.

1.2.1. Analyse granulométrique (MEB)

D'après la définition de l'AFNOR, la granulométrie est une science qui a pour objet la mesure de la taille et de la forme des particules élémentaires qui constituent les ensembles de grains de substances diverses, telles que farines, poudres, sables, etc. Elle est définie par la répartition statistique des particules qui composent la poudre en fonction de leurs dimensions. C'est une caractéristique fondamentale, en relation directe avec toutes les opérations unitaires de broyage, séparation, mélange et transfert. La granulométrie joue aussi un rôle important sur la vitesse de dissolution in vitro et in vivo [05].

Parmi les principales techniques d'analyses granulométriques utilisées, nous retrouvons le microscope électronique à balayage, capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon.

✓ Principe

En microscopie électronique à balayage, un faisceau d'électrons incident de quelques dizaines de kilovolts balaye la surface de l'échantillon qui réémet tout un spectre de particules et de rayonnement : électrons secondaires, électrons rétrodiffusés, électrons Auger et rayons X. La détection de ces différentes particules ou rayonnement permet d'obtenir une image de la surface de

l'échantillon, les informations apportées par cette image dépendent de l'émission détectée.

1.2.2. Caractérisation par spectroscopie infrarouge

Le spectre IR, est une véritable carte d'identité de la molécule, extrêmement riche en informations. Les longueurs d'onde auxquelles l'échantillon absorbe, sont caractéristiques des groupements chimiques présents dans le matériau analysé. Des tables permettent d'attribuer les bandes d'absorption aux différentes liaisons rencontrées dans les composés [06].

✓ Principe de la 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 tracé.

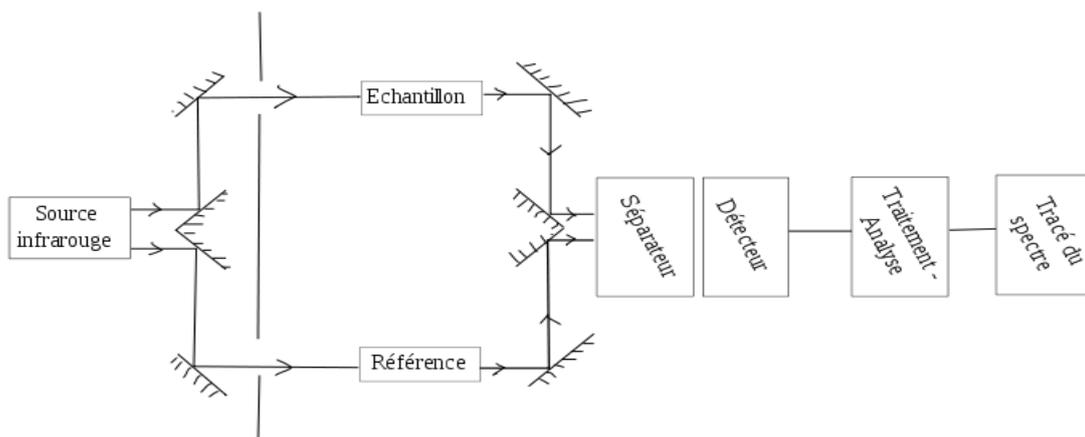


Fig 05. Schéma de fonctionnement d'un spectromètre infrarouge [06]

1.2.3. Test de dissolution

❖ La partie physique du test de dissolution :

La pharmacopée décrit quatre méthodes pour réaliser ce test [07]:

- Les appareils à palette tournante : Le récipient contient un milieu de dissolution et il est cylindrique à forme hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve à une distance précise du fond du cylindre.
- Les appareils à panier tournant : La palette est remplacée par un panier grillagé. Les résultats sont moins reproductibles qu'avec l'appareil présenté précédemment.

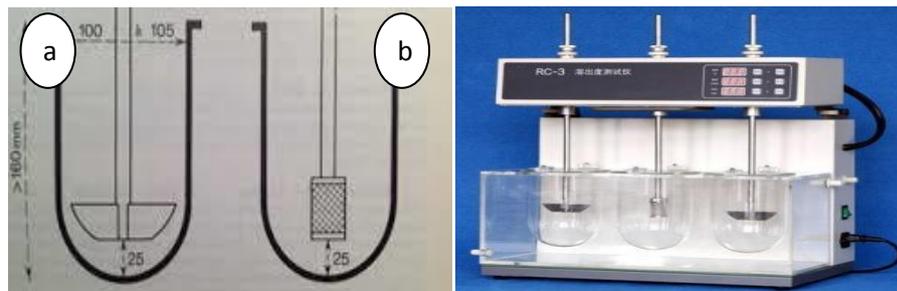


Fig 06. Appareil à palette tournante (a) et panier tournant (b)[07]

Les appareils décrits sont tous thermostatés aux environ de 37°C. Quant au milieu de dissolution, nous utilisons de l'eau pure si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH. En revanche, si sa solubilité varie en fonction du pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel.

A chaque essai de dissolution doit être précisé les conditions opératoires, telles que la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition) et le mode de prélèvement. L'essai est réalisé avec une seule unité de prise et doit être répété six fois [08].

❖ **La partie chimique du test de dissolution : dosage par Spectrophotométrie UV/visible**

C'est une technique de spectroscopie mettant en jeu les photons dont les longueurs d'onde sont dans le domaine de l'ultraviolet (200 nm – 400 nm), du visible (400 nm – 750 nm) ou du proche infrarouge (750 nm -1 400 nm). Soumis à un rayonnement dans cette gamme de longueurs d'onde, les molécules, les ions ou les complexes sont susceptibles de subir une ou plusieurs transitions électroniques. Cette spectrophotométrie fait partie des méthodes de spectroscopie électronique. Les substrats analysés sont le plus souvent en solution, mais peuvent également être en phase gazeuse et plus rarement à l'état solide.

Cette technique est utilisée pour le dosage du taux de principe actif (piroxicam) dissout en fonction du temps. Cette technique est corrélée au test de dissolution.

Conclusion

La biodisponibilité des principes actifs hydrophobes administrés par voie orale est problématique en raison, essentiellement, de leur faible solubilité dans le milieu gastro-intestinal.

Plusieurs approches, basées sur l'équation de Noyes et Whitney, ont été proposées pour remédier à ce problème.

Ainsi, ces dernières années, de nombreuses études de formulation de molécules lipophiles dans des cyclodextrines ou sous la forme de dispersion solide, ont été publiées. Les augmentations de solubilité qui ont été démontrées in vitro ont souvent confirmé, grâce à des études in vivo chez l'homme ou l'animal, une augmentation de la biodisponibilité du principe actif étudié. '

Malgré ces résultats encourageants, peu de spécialités pharmaceutiques mettant à profit ces formulations sont disponibles sur le marché.



Chapitre 2

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

2.1. Le piroxicam

2.1.1. Définition

2.1.2. La solubilité du piroxicam

2.2. Le lactose

2.2.1. Définition

2.2.2. Le rôle du lactose

2.3. La formulation

2.3.1. Définition

2.3.2. Intérêt de la formulation

2.3.3. Formulation du mélange pulvérulent

2.3.4. Les gélules

2.3.5. Les sachets

Introduction

Une forme galénique ou une forme médicamenteuse désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactifs) pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables, etc.

La voie orale, la plus couramment utilisée, est une voie d'administration entérale de médicaments qui consiste à les avaler par la bouche.

Deux formes galéniques sont destinées pour la voie per os, les formes liquides telles que sirops, et les formes solides telles que les gélules et sachets qui font l'objet de ce chapitre.

2.1. Le piroxicam

2.1.1. Définition

C'est une substance solide cristalline blanche de formule brute $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, de la famille des AINS [09], utilisé dans le traitement symptomatique de l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde et d'autres troubles musculo – squelettiques [03].

Sa structure chimique est la suivante :

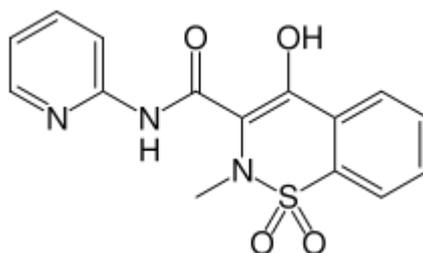


Fig 07. Structure chimique du piroxicam [10]

2.1.2. La solubilité du piroxicam

A température ordinaire, le piroxicam est insoluble dans l'eau et le cyclohexane. Il est peu soluble dans l'éther isopropylique et le toluène, et légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol. Enfin, il est soluble dans certains solvants polaires, comme le D.M.F, le D.M.S.O, le chloroforme, et à un moindre degré le dioxanne, l'acétone et l'acétate d'éthyle [10].

Sa solubilité dans l'eau est de 23mg/l à 22°C (USP 34) .

Le pKa du piroxicam est de 6,3, ce qui lui confère les propriétés des acides faibles.

2.2. Le lactose

2.2.1. Définition

Le lactose est un diholoside, c'est-à-dire un sucre complexe composé de l'association de deux sucres simples, le glucose et le galactose, reliés par une liaison osidique particulière, (d'où le nom officiel de β -D-galactopyrannosyl(1-4)D-glucopyrannose). Sa formule chimique brute est $C_{12}H_{22}O_{11}$ [11].

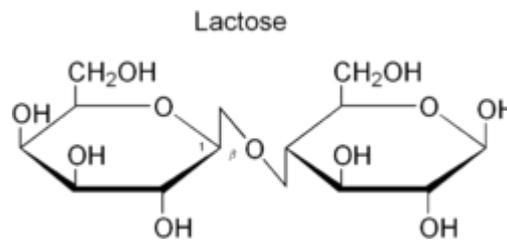


Fig 08. Structure du lactose

2.2.2. Le rôle du lactose

Le lactose est très utilisé comme excipient dans l'industrie pharmaceutique, il joue le rôle d'un diluant.

Il permet aussi comme dans notre cas, de solubiliser le principe actif insoluble dans l'eau, de permettre une solubilisation correcte et donc modifier la biodisponibilité, mais aussi donner lieu à une forme pharmaceutique, faciliter l'administration et pouvoir stabiliser le PA (conservation).

2.3. La formulation

2.3.1. Définition

La formulation d'un médicament est le procédé de conception, de mise au point de la composition et du mode de fabrication d'un médicament.

2.3.2. Intérêt de la formulation

La formulation permet de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée à l'assimilation du principe actif selon le mode d'administration du médicament. Elle permet aussi de choisir les excipients adaptés au mode d'administration pour en faciliter l'emploi ou la consommation.

2.3.3. Formulation du mélange pulvérulent

Il est très important que la poudre ou le granulé à répartir présente une bonne fluidité pour assurer un remplissage rapide et régulier, elle peut être améliorée par addition d'un lubrifiant d'écoulement (talc, stéarate de magnésium ou silice par exemple).

Dans notre cas le mélange pulvérulent est une dispersion solide, donc nous allons nous intéresser à la formulation de cette poudre.

✓ Formulation de solutions solides

Deux méthodes principales permettent d'obtenir la dispersion moléculaire du principe actif dans le vecteur: la méthode par fusion et la méthode par solvant [02], et nous distinguons aussi une troisième méthode qui est la méthode mixte dite par solvant-fusion.

Dans notre cas, nous allons aborder la méthode par solvant :

Méthode par solvant:

De telles solutions sont communément appelées des co-précipités, alors que le terme co-évaporés serait plus approprié.

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 (nous pouvons utiliser deux solvants).
- Il est important de s'assurer que l'ensemble du solvant est retiré avant administration, et cela, par évaporation.

2.3.4. Les gélules

2.3.4.1. Définition

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif [12].

Selon la pharmacopée, les gélules sont définies comme des capsules à enveloppe dure comportant une enveloppe préfabriquée constituée de parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont les fonds sont hémisphériques [13].

2.3.4.2. Avantages et inconvénients

Les gélules présentent plusieurs avantages mais aussi des inconvénients qui sont classés dans le tableau suivant :

Tableau 01. Avantages et inconvénients des gélules [13]

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> -Permet l'administration de principes actifs à odeur ou saveur désagréable -Mise au point plus simple -Fabrication à sec -Moins d'adjuvants (contrôles facilités) -Libération du principe actif plus facile -Ouverture souvent possible afin de disperser le contenu dans une boisson ou dans des aliments, sous réserve de compatibilité du contenu avec le véhicule ainsi utilisé -Réalizable en officine (gélulier) 	<ul style="list-style-type: none"> -Forme non fractionnable -Risque d'adhérence à la paroi de l'œsophage (irritation, voire perforation avec certains principes actifs : avaler avec beaucoup d'eau, en position assise de préférence)

2.3.5. Les sachets

2.3.5.1. Définition

Les sachets sont des formes unitaires, préparés à partir d'une poudre simple ou composée dont la fabrication est industrielle. Les sachets sont constitués de matériaux divers (papier plastifié ou aluminium, plastique souple) permettant d'y incorporer des mélanges pulvérulents, mais aussi pâteux, voir liquide et assurant une meilleur conservation.

2.3.5.2. Avantages et inconvénients

Tout comme les gélules, les sachets présentent un certains nombres d'avantages et d'inconvénients qui sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 02. Avantage et inconvénients des sachets

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> -Précision (car poids et non volume administré) -Forme propre, légère et 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.

Conclusion

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 3

Partie expérimentale 1 : matières, matériels et méthodes

3.1. Matières

3.1.1. Matières premières

3.1.2. Réactifs

3.2. Matériels

3.2.1. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides

3.2.2. Matériels utilisés dans la caractérisation

3.2.3. Verrerie

3.3. Méthodes

3.3.1. Méthode de préparation des dispersions solides

3.3.2. Caractérisation des dispersions solides

3.3.3. Formulation de gélules et étude de dissolution

3.3.4. Formulation de sachets et étude de dissolution

Introduction

Le piroxicam est un produit biopharmaceutique de classe II : faible solubilité (23mg/l à 22°C), absorption élevée (biodisponibilité de 45 à 75% après administration oral), et l'un des meilleurs principes actifs de la classe des AINS.

L'objectif de notre travail est d'hydrophiliser le piroxicam afin d'augmenter la solubilité et améliorer ainsi la biodisponibilité, en utilisant l'une des méthodes d'hydrophilisations qui est la préparation des dispersions solides en procédant par la technique d'évaporation du solvant.

En effet, nous avons réalisé plusieurs dispersions solides de différents ratios en utilisant deux types de lactose de différentes granulométries afin d'étudier l'influence de celle-ci sur l'hydrophilisation du piroxicam et aussi choisir le bon ratio avec la moindre quantité possible de lactose tout en ayant la meilleure solubilité du principe actif.

Afin de choisir le meilleur ratio, les dispersions solides obtenues ont fait l'objet d'une étude de dissolution, d'une analyse par microscope électronique à balayage et par analyse infrarouge. Le ratio choisi sera utilisé dans la formulation de deux formes galéniques qui sont : les gélules et sachets.

3.1. Matières

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 03. Matières premières

Matières premières	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)	Biotic El Harrach Sidal
Stéarate de magnésium (excipient de formulation)	Biotic El Harrach Sidal

Sorbitol (excipient de formulation)	Biotic El Harrach Saidal
Aspartam (excipient de formulation)	Achat
Arome alimentaire citron (excipient de formulation)	Achat
Gélules taille 02	Biotic Gué de Constantine Saidal

Des produits finis tels que FELDENE® comprimé et FELCAM® gélule ont été utilisés dans l'étude comparative de dissolution.

3.1.2. Réactifs

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
- Dichlorométhane
- Phosphate monopotassique (KH₂PO₄)
- La soude (NaOH) 0.2M
- Eau distillée
- Méthanol
- Ethanol

3.2. Matériels

3.2.1. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides

Le matériel utilisé est fonctionnel et en bon état, nous citons:

- Rota vapeur
- Plaque chauffante
- Balance analytique
- Etuve

3.2.2. Matériels utilisés dans la caractérisation

Le matériel utilisé dans la caractérisation des dispersions solides et l'étude de dissolution des gélules et sachets est aussi fonctionnel et en bon état, nous citons:

- Agitateur à hélice
- pH mètre
- Appareil UV/visible
- Microscope électronique à balayage (Philips Electroscan)

- Appareil spectroscopie infrarouge

3.2.3. Verrerie

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

- Bêchers
- Entonnoir
- Fiole gaugée
- Spatule
- Eprouvette
- Mortier
- Ballon
- Pipette
- Tubes à essai
- Seringue
- Tubes hermétiquement fermés
- Verre de montre

3.3. Méthodes

3.3.1. Méthode de préparation des dispersions solides

La méthode adoptée pour la préparation des dispersions solides est la méthode d'évaporation du solvant en utilisant un mélange de solvant (eau/éthanol). L'eau distillée comme solvant pour le lactose (qui est insoluble dans l'éthanol) et l'éthanol pour le piroxicam.

Les opérations sont effectuées dans les mêmes conditions en suivant les mêmes étapes de préparation. Le lactose utilisé est : le lactose monohydraté puis le lactose spray dried comme véhicule.

Ainsi, nous avons réalisé 13 dispersions solides (piroxicam/lactose) de 3g chacun, dont les quantités des différents constituants sont représentées dans le tableau N°04 ci-dessous :

Tableau 04. Quantités des différents constituants spécifiques à chaque ratio

Ratio	Piroxicam(g)	Lactose (g)
100/0	3	0
95/5	2,85	0,15
90/10	2,7	0,3
80/20	2,4	0,6

70/30	2,1	0,9
60/40	1,8	1,2
50/50	1,5	1,5

Puis nous avons procédé à la préparation des dispersions solides en suivant les étapes énumérées ci-dessous :

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

Les poudres obtenues ont été légèrement broyées dans un mortier et conservées dans des tubes hermétiquement fermé, 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, ainsi, nous avons préparé 12 mélanges physiques.

3.3.2. Caractérisation des dispersions solides

3.3.2.1. Étude de la dissolution

L'étude de la dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques a été réalisée dans 5 milieux différents : eau distillée, eau du robinet ; milieu à pH=1,2 (milieu gastrique artificiel) ; milieu à pH=4.5 (milieu duodéal artificiel) et milieu à pH= 6.8 (milieu intestinal artificiel) [18].

Les conditions opératoires sont décrites comme suit :

Référence : USP 34 / méthode interne (pour le dispositif)

Quantité : une quantité spécifique à chaque ratio qui est équivalente à 20mg du piroxicam (voir tableau 05)

Type d'agitation: palette pseudo (agitation à hélice selon le dispositif confectionné et présenté en figure N°09)

Agitation : 50 tours par minute (tr/min)

Volume du milieu : 500 ml

Temps d'échantillonnage : 15 et 30 minutes (analyse par spectrophotomètre UV/Vis)

Longueur d'onde : 278 nm

Température du milieu : $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Le dispositif confectionné pour le test de dissolution est présenté dans la figure N°09 ci-dessous :



Fig 09. Palette pseudo

La quantité spécifique à chaque ratio qui est équivalente à 20mg du piroxicam est représentée dans le tableau N°05 ci-dessous :

Tableau 05. Quantités des échantillons pour l'étude de dissolution

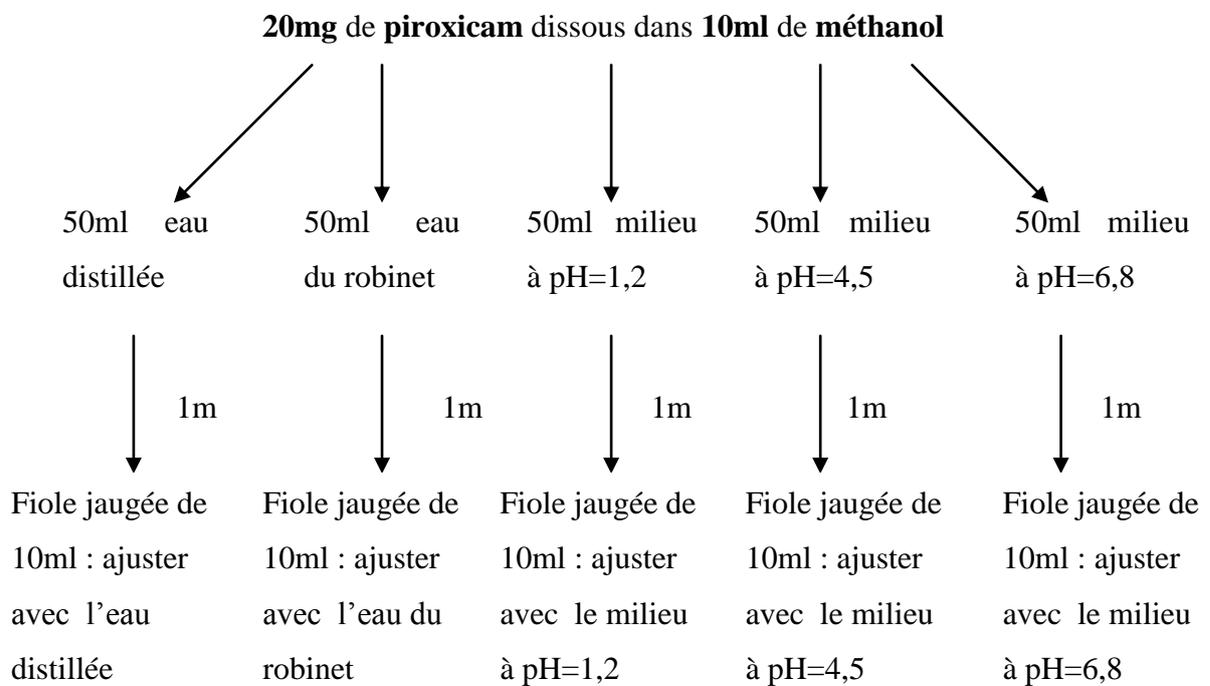
Ratio	Quantité (mg)
Piroxicam pur	20

Piroxicam traité (100/0)	20
95/5	21,05
90/10	22,22
80/20	25
70/30	28,57
60/40	33,33
50/50	40

- Analyse des échantillons

Tous les échantillons ont été analysés par spectrophotométrie UV/visible à une longueur d'onde de 279nm afin d'avoir l'absorbance et calculer ainsi le pourcentage de dissolution.

Afin de faire ce calcul, nous avons préparé des solutions standards spécifiques à chaque milieu en utilisant le protocole suivant :



3.3.2.2. 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 ratios.

L'étude de la taille et de la morphologie des poudres a été réalisée sur les matières premières seules, sur les mélanges physiques sans traitement et sur les dispersions solides.

Le MEB utilisé est un ESEM (Microscope électronique à balayage environnemental) de marque Philips Electroscan avec un grossissement de 1000×, 250× et 100×, sous pression de 0,7 à 0,8 torr, une accélération du faisceau d'électron de 20 keV et à une température de 20°C.

3.3.2.3. Spectroscopie infrarouge

Le spectre IR est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, elle peut être employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon.

Dans notre cas tous 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 sont souvent une indication sur les interactions intermoléculaires telles qu'une liaison hydrogène [16].

3.3.3. Formulation des gélules et étude de dissolution

3.3.3.1. Formulation des gélules

➤ Composition

Principe actif : piroxicam 20mg

Excipients : stéarate de magnésium 1%

amidon de maïs

Produit de référence : FELDENE® 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

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

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

Nous voulons remplir 10 gélules avec 33,33mg de dispersion solide (60/40) pour chaque unité, ce qui nous fera au total 333,3mg pour remplir toutes les gélules. Pour avoir la densité de 333,3mg 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 333,3mg/ml. Calculons maintenant le volume qui correspond à 33,33mg:

$$V = m/d = 33,33/333,3 = 0,1 \text{ ml}$$

b- Détermination de la masse de stéarate de magnésium (avec un pourcentage de 1% [17])

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

$$x = 0,0037\text{ml} \text{ (c'est le volume de stéarate de magnésium pour une gélule)}$$

-calculons la masse:

$$m = d \cdot v$$

$$m = 1,092 \times 0,0037 = 0,0040\text{g} = 4\text{mg}$$

Avec 1.092 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)

3.3.3.2. Etude de dissolution

Les gélules formulées ont fait l'objet d'une étude de dissolution comparative avec des gélules et comprimés commerciaux (FELDENE® comprimé et FELCAM® 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.

3.3.4. Formulation de sachets et étude de dissolution

3.3.4.1. Formulation de sachets

➤ Composition

Principe actif : piroxicam 20mg

Excipients : lactose, aspartam, sorbitol
arôme citron

Produit de référence : BREXIN® sachet à 20 mg (ooreka)

Les sachets préparés sont de 5g contenant chacune 1.25g de notre mélange de poudre qui est composé de 33.33mg de dispersion solide de ratio 60/40 et une quantité suffisante d'aspartam, de sorbitol et d'arôme citron pour un sachet.

Pour aboutir à une formule quantitative optimale, nous avons procédé par tâtonnement. En effet, nous avons préparé différentes formules en faisant varier les quantités d'excipients, puis effectué une étude de dissolution dans l'eau distillée afin de choisir la formule ayant le meilleur pourcentage de dissolution, sans oublier bien-sûr le goût et l'aspect.

Tableau N°06 présente la quantité des excipients (aspartam et sorbitol) utilisés pour les différentes formules pour sachets.

Tableau 06. La quantité des excipients (aspartam et sorbitol) de différentes formules

Différentes formules	Quantité en mg	
	Aspartam	Sorbitol
50/50	304,165	304,165
60/40	364,998	243,334
70/30	425,834	182,500
80/20	486,668	121,667
90/10	547,501	60.833
40/60	243,334	364,998
30/70	182,500	425,834
20/80	121,667	486,668
10/90	60.833	547,501



Chapitre 4

Partie expérimentale 2 : résultats et discussions

4.1. Résultats de préparation des dispersions solides

4.1.1. Aspect

4.1.2. Rendement

4.2. Résultats de la caractérisation des dispersions solides

4.2.1. Le MEB (microscope électronique à balayage)

4.2.2. Spectroscopie infrarouge

4.2.3. Etude de dissolution

4.3. Résultats de la formulation de gélules et sachets

4.3.1. Les résultats de la formulation des gélules

4.3.2. Etude de dissolution

4.3.3. Les résultats de la formulation des sachets

4.3.4. Etude de dissolution

4.1. Résultats de préparation des dispersions solides

4.1.1. Aspect

Les poudres de dispersions solides obtenues sont de couleur jaunâtre plus au moins claire, la présentation est illustrée dans la figure N°10 ci-dessous.

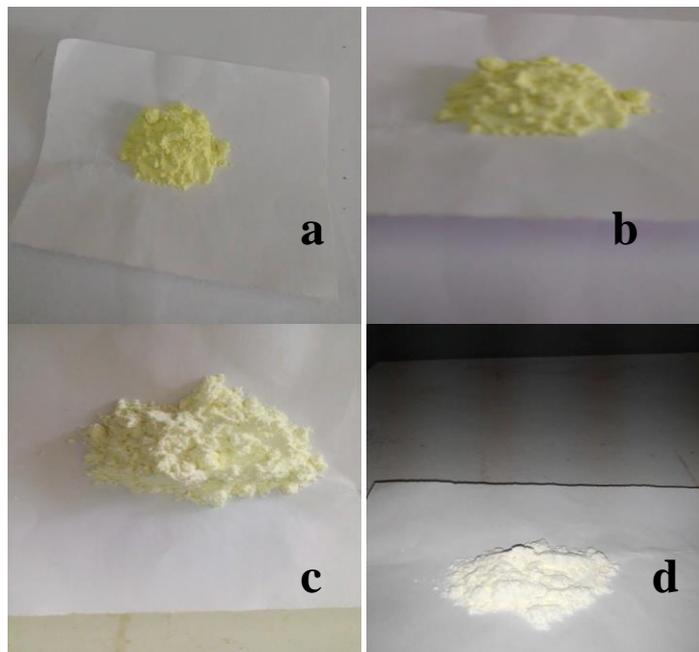


Fig 10. Aspect des dispersions solides : a) ratio 60/40 ; b) ratio 50/50 ; c) ratio 70/30 ; d) ratio 95/5

Discussion

La couleur jaunâtre des mélanges obtenus indique l'état moléculaire du piroxicam (donc l'état dissout), ce qui rejoint les données de l'équation de Noyes et Withney ; plus la taille des particules du principe actif est réduite, plus ce dernier sera soluble.

L'intensité de la couleur jaunâtre justifie le pourcentage du PA à l'état moléculaire. La dispersion solide (60/40) présente la couleur jaune la plus intense en comparaison aux autres mélanges physiques et dispersions solides.

4.1.2. 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 3g, les résultats sont représentés dans les tableaux N°07 et 08 ci-dessous :

Tableau 07. Rendement des dispersions solides (piroxicam / lactose monohydraté)

ratio	Piroxica m(g)	Lactose (g)	Ethanol (ml)	Eau (ml)	Masse (g)	Rendement (%)
100/0	3	0	100	10	2.91	97
95/5	2.85	0.15	100	10	2.76	92
90/10	2.7	0.3	100	10	2.92	97.33
80/20	2.4	0.6	100	10	2.89	96.33
70/30	2.1	0.9	100	10	2.8	93.33
60/40	1.8	1.2	100	20	2.9	96.66
50/50	1.5	1.5	100	20	2.88	96

Tableau 08. Rendement des dispersions solides (piroxicam / lactose spray dried)

Ratio	Piroxicam (g)	Lactose (g)	Ethanol (ml)	Eau (ml)	Masse (g)	Rendement (%)
95/5	2.85	0.15	120	10	2.91	97
90/10	2.7	0.3	120	10	2.98	99.33
80/20	2.4	0.6	120	10	2.85	95
70/30	2.1	0.9	120	10	2.99	99.66
60/40	1.8	1.2	120	20	2.98	99.33
50/50	1.5	1.5	120	20	2.86	95.33

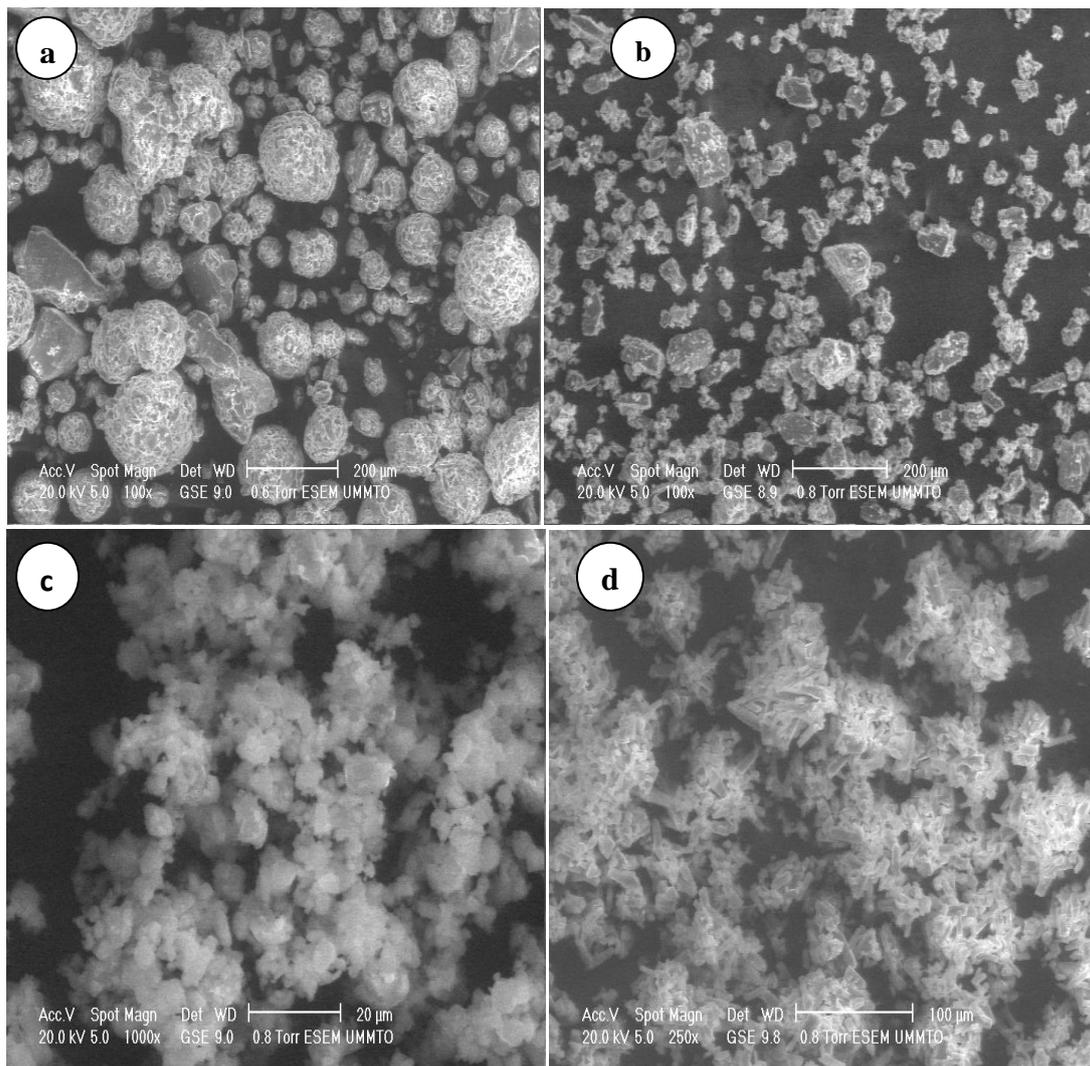
Discussion

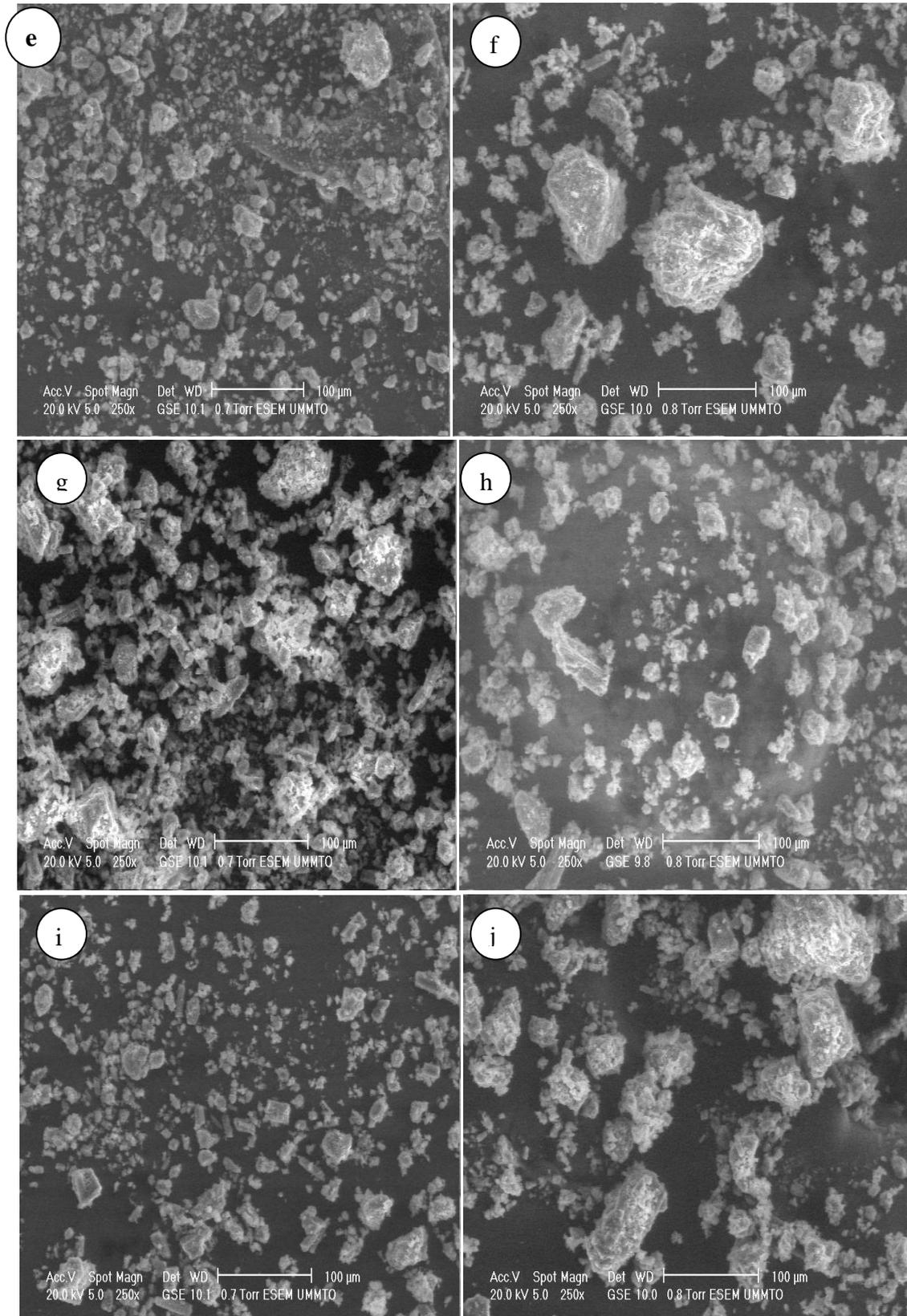
Le rendement est excellent pour tous les ratios de dispersions solides préparés, mais il est nettement meilleur en utilisant le lactose spray dried où nous enregistrons un rendement de 99,33 pour les ratios 90/10 et 60/40 ainsi que 99.66 pour le ratio 70/30.

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 N°11 ci-dessous :





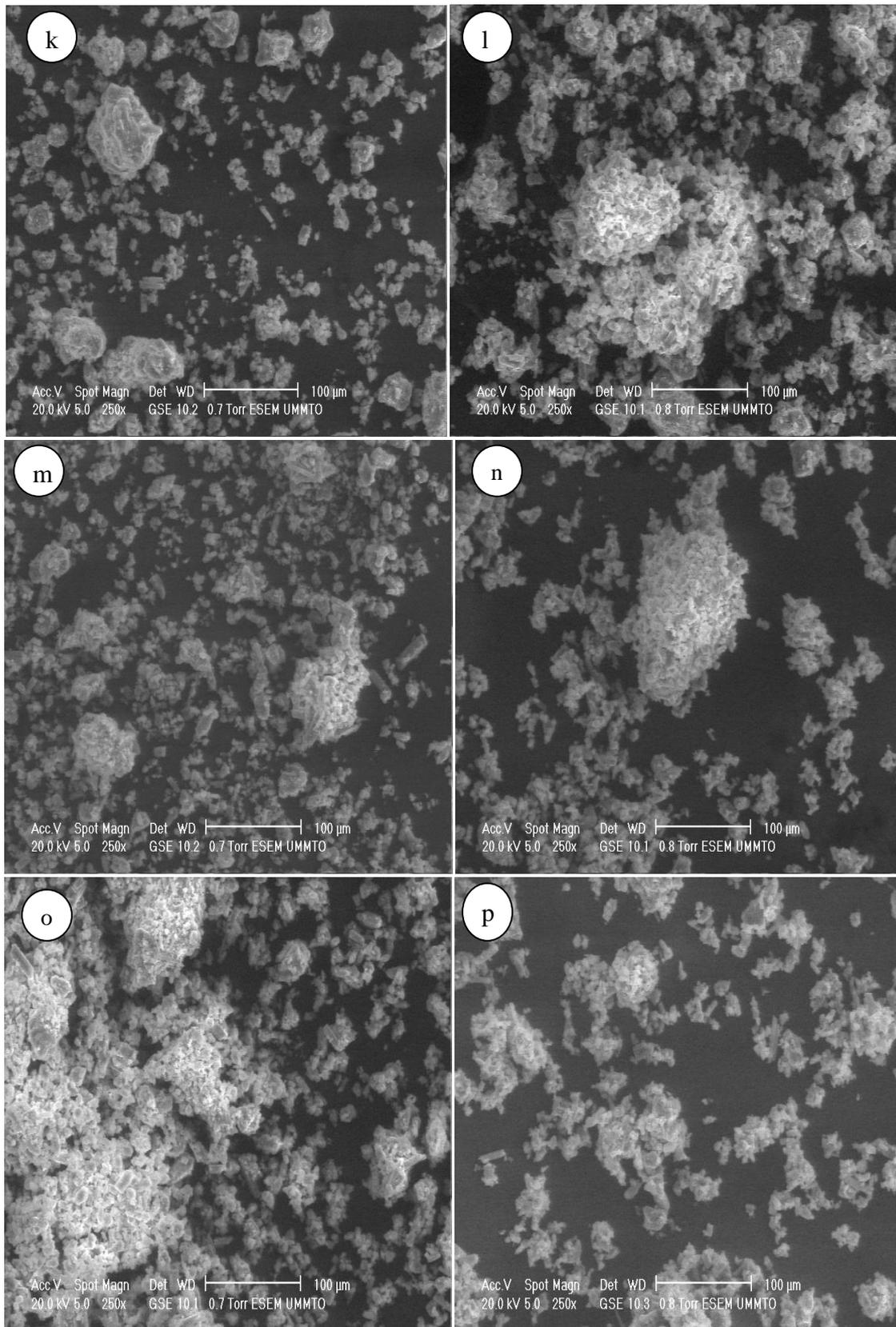


Fig 11. Micrographies électronique à balayage de : **a)** lactose spray dried ; **b)** lactose monohydraté ; **c)** piroxicam pur ; **d)** piroxicam traité 100/0 ; **e)** DS 60/40 lactose spray dried ; **f)** DS 60/40 lactose monohydraté ; **g)** DS 50/50 lactose spray dried ; **h)** DS 50/50 lactose

monohydraté ; **i**) DS 70/30 lactose spray dried ; **j**) DS 70/30 lactose monohydraté ; **k**) DS 80/20 lactose spray dried ; **l**) DS 80/20 lactose monohydraté ; **m**) DS 90/10 lactose spray dried ; **n**) DS 90/10 lactose monohydraté ; **o**) DS 95/5 lactose spray dried ; **p**) DS 95/5 lactose monohydraté

Discussion

Pour le lactose spray dried (a), les particules sont sphériques, de taille inférieure ou égale à 100 μm , tandis que pour le lactose monohydraté (b) les particules sont de forme angulaire et de granulométrie variable dont la majorité sont de taille qui varie entre 25 et 50 μm .

Le piroxicam pur (c) présente une morphologie dentelée irrégulière, plus ou moins sphérique et très fine dont la taille des particules est inférieure à 5 μm (confirmée par le certificat d'analyse du fournisseur), tandis que pour le piroxicam traité (d) il s'est recristallisé sous forme d'aiguilles de taille moyenne de 5 μm .

Le piroxicam est connu par ses propriétés de polymorphisme, présentant 5 formes cristallines selon les conditions physiques et chimiques dont il est soumis.

Le piroxicam à l'état initial tel qu'il est fourni par le fournisseur est de taille < 5 μm , de morphologie désordonnée, subit un changement de morphologie après traitement par le solvant et la chaleur. La forme devient cristalline en aiguilles de taille moyenne constante de 5 μm .

Il est à noter que les dispersions solides préparées en utilisant le lactose spray dried ont des particules de tailles plus petites que celles des dispersions solides obtenues en utilisant le lactose monohydraté.

Les dispersions solides présentent une morphologie angulaire dont la taille des particules varie entre 10 à 20 μm , tandis que les mélanges physiques présentent une morphologie similaire à celle du piroxicam pur avec quelque particule de lactose dont la présentation est illustrée dans la figure N°12 ci-dessous :

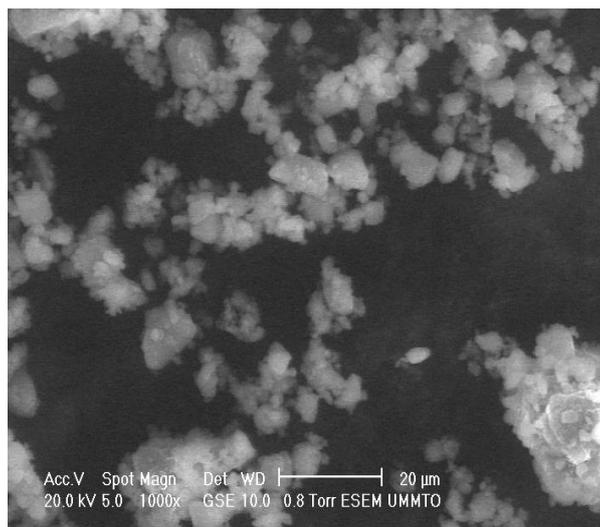


Fig 12. Micrographies électronique à balayage des mélanges physiques

4.2.2. Spectroscopie infrarouge

4.2.2.1. Spectroscopie infrarouge du lactose

Le spectre infrarouge du lactose (monohydraté et spray dried) utilisé dans notre étude et celui de la référence est représenté respectivement dans la figure N°13 et 14 ci-dessous.

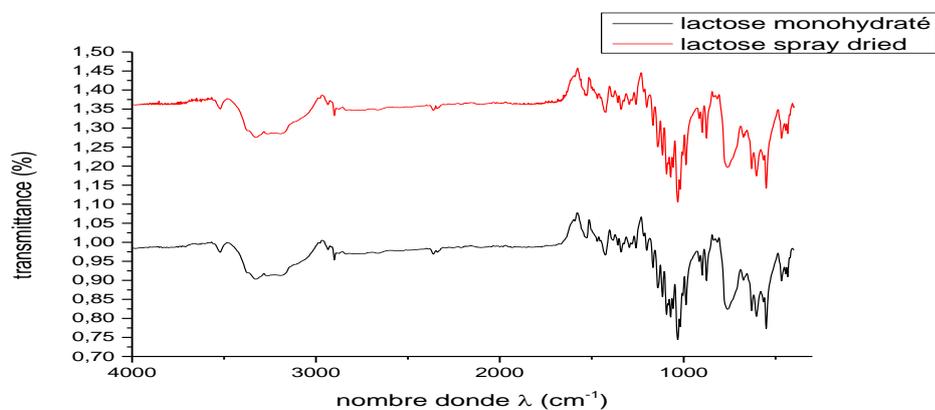


Fig 13. Spectre infrarouge du lactose monohydraté/ spray dried

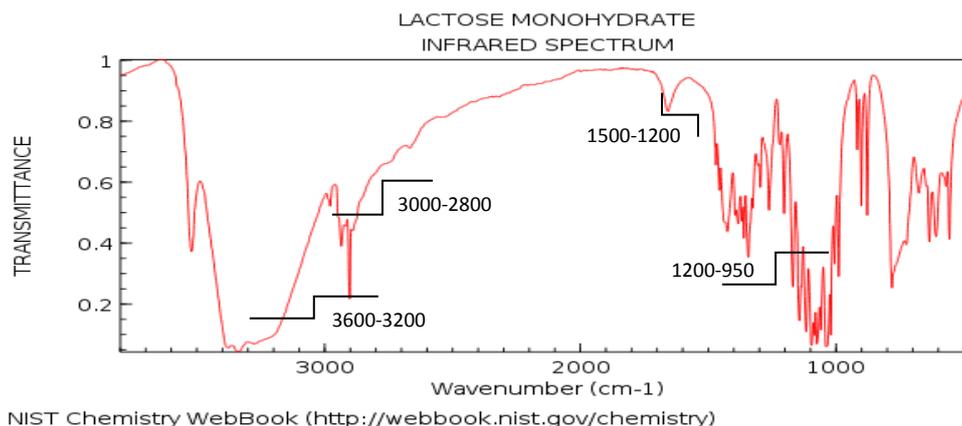


Fig 14. Spectre infrarouge de référence du lactose monohydraté (référence) [14,16]

Les spectres infrarouges représentés ci-dessus sont similaires et confirment les bandes caractéristiques du lactose suivantes :

- **La bande observée vers 3600-3200 cm⁻¹** correspond à la vibration de la liaison C-O-H.
- **Les fines bandes observées à 3000-2800 cm⁻¹** sont dues à l'élongation des liaisons C-H.
- **Les bandes présentes à 1500-1200 cm⁻¹** sont caractéristiques des vibrations de déformation des liaisons C-H dans la molécule.
- **La région 1200-950 cm⁻¹** contient des bandes très couplées qui font principalement intervenir les vibrations d'élongation C-C et C-O.

La superposition des deux spectres IR du lactose monohydraté et celui de spray dried signifie que les deux lactoses sont similaires chimiquement et la seule différence réside dans leur morphologie et la taille des particules. En effet, le lactose spray dried est obtenu en séchant par pulvérisation le lactose monohydraté (la technique est dite : sphéronisation) [15].

4.2.2.2. Spectroscopie infrarouge du piroxicam

Le spectre infrarouge du piroxicam utilisé dans notre étude et celui de la référence est représenté respectivement dans la figure N°15 et 16 ci-dessous :

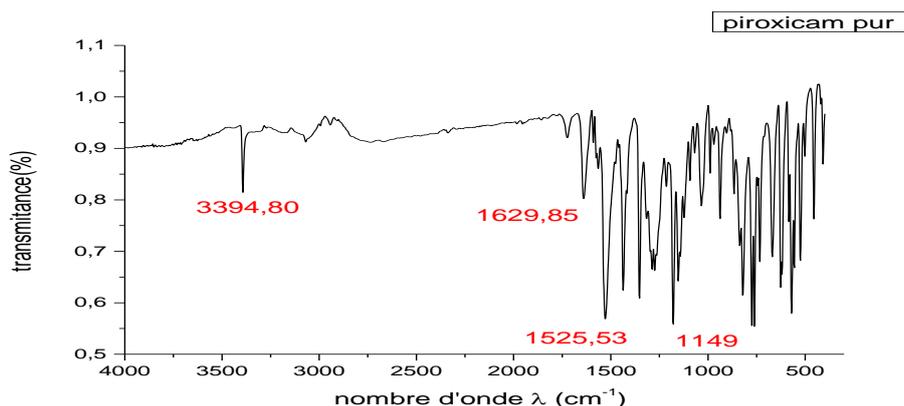


Fig 15. Spectre infrarouge du piroxicam pur

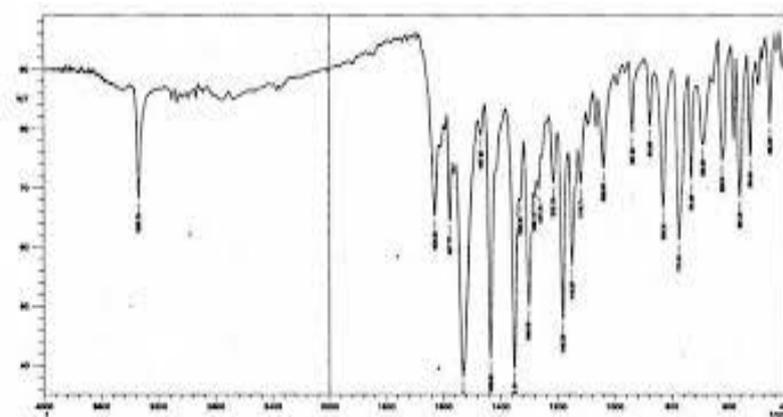


Fig 16. Spectre infrarouge du piroxicam pur (référence) [14]

Discussion

Le spectre de notre piroxicam et le spectre de référence sont similaires et montrent une bande à $3394,80\text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison -OH .

D'autres bandes caractéristiques sont attribuées à l'étirement des différentes vibrations du groupe: $1629,85\text{ cm}^{-1}$ correspond à l'étirement de l'amide carbonyle, $1525,53\text{ cm}^{-1}$ correspond à l'étirement de la deuxième bande amide et 1149 cm^{-1} correspond à l'étirement du groupe sulfur-dioxyde amine.

Sa structure contient un groupement hydroxyl (O-H) et un groupement amine N-H qui peuvent éventuellement former des liaisons hydrogènes avec le groupement O-H du lactose [17].

4.2.2.3. Spectroscopie infrarouge du piroxicam pur et piroxicam traité

Le spectre infrarouge du piroxicam pur et piroxicam traité est représenté dans la figure N°17 ci-dessous :

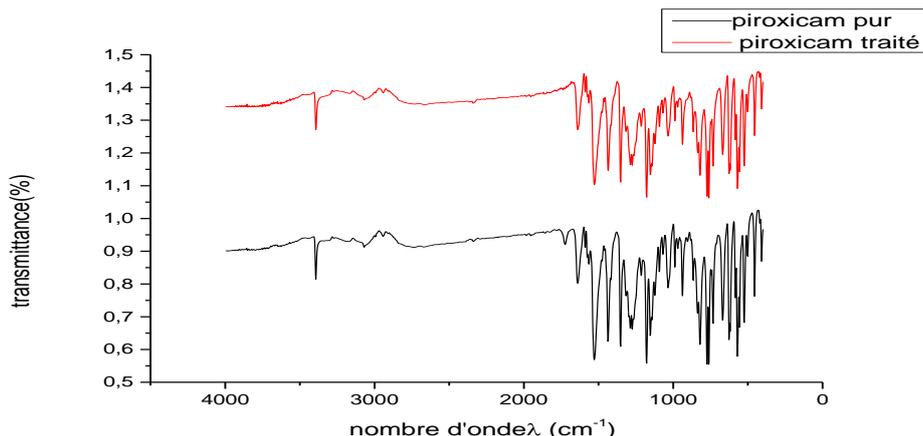


Fig 17. Spectre infrarouge du piroxicam pur et traité

Discussion

La superposition du spectre infrarouge du piroxicam pur et traité n'a révélé aucun changement significatif quand aux bandes caractéristiques du piroxicam, qui sont celles de : la vibration d'élongation de la liaison -OH , l'étirement de l'amide carbonyle, et l'étirement du groupe sulfur-dioxyde amine.

4.2.2.4. Spectroscopie infrarouge du piroxicam pur et la DS 60/40

Le spectre infrarouge du piroxicam pur et celui de la DS 60/40 est représenté dans la figure N°17 ci-dessous :

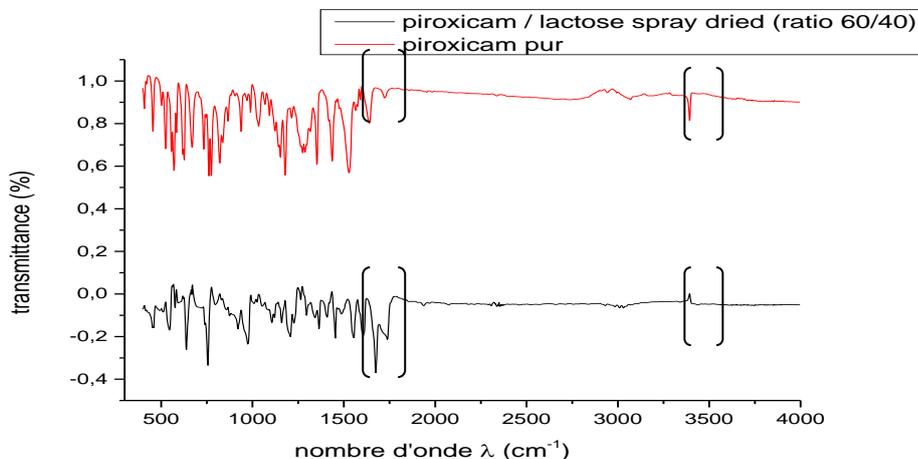


Fig 18. Spectre infrarouge du piroxicam pur et ratio 60/40

Discussion

Le spectre infrarouge du piroxicam pur et la dispersion solide (piroxicam/lactose spray dried) de ratio 60/40 révèlent un changement au niveau du groupe amide carbonyle (HN-CO) et celui du -OH . En effet, la disparition du pic caractérisant le groupement -OH et

L'intensification du pic caractérisant le groupement HN-CO est une indication sur la formation des liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les molécules du piroxicam et les molécules du lactose spray dried qui sont d'autant plus faible que celles formés auparavant entre les molécules du piroxicam, ce qui explique l'amélioration de la dissolution. Aucun autre changement significatif n'est enregistré.

Il est à noter que nous avons enregistré le même changement pour tous les autres ratios des dispersions solides (piroxicam/ lactose spray dried) et (piroxicam/lactose monohydraté), le spectre infrarouge correspondant est le suivant :

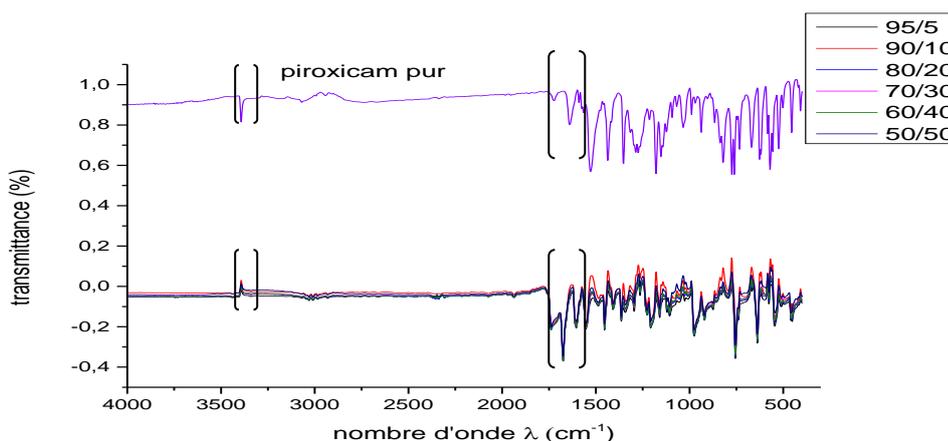


Fig 19. Spectre infrarouge du piroxicam pur et tous les ratios (piroxicam/lactose spray dried)

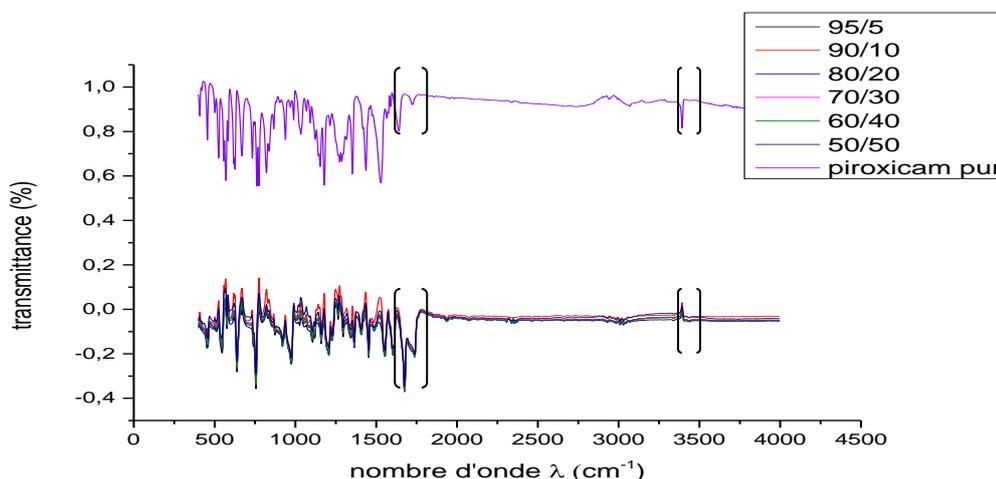


Fig 20. Spectre infrarouge du piroxicam pur et tous les ratios (piroxicam/lactose monohydraté)

4.2.2.5. Spectroscopie infrarouge du piroxicam pur et MP 60/40

Le spectre infrarouge du piroxicam pur et celui du MP 60/40 est représenté dans la figure N°20 ci-dessous.

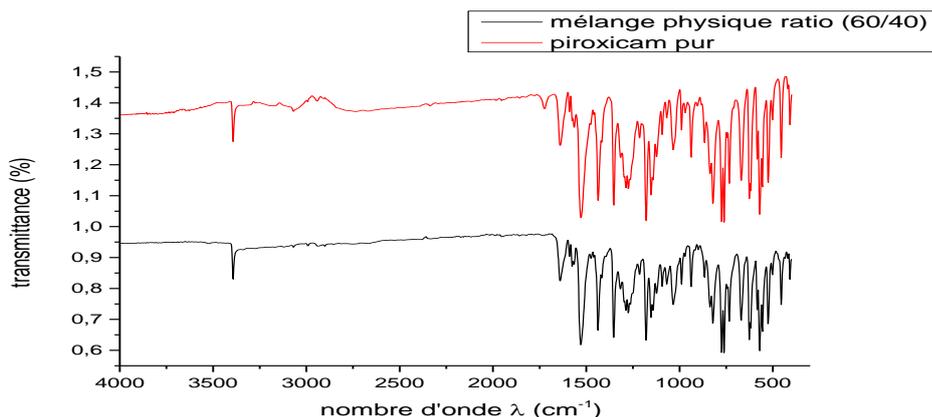


Fig 21. Spectre infrarouge du piroxicam pur et du mélange physique de ratio 60/40

Discussion

Le spectre infrarouge du mélange physique de ratio 60/40 n'a révélé aucun changement significatif quand aux bandes caractéristiques du piroxicam, qui sont celles de : la vibration d'élongation de la liaison -OH, l'étirement de l'amide carbonyle, et l'étirement du groupe sulfur-dioxyde amine.

4.2.3. Etude de dissolution

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

$$\% = \frac{P_{\text{estdr}} \cdot A_{\text{ech}}}{A_{\text{stdr}} \cdot P_{\text{ech}}} \cdot 100$$

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

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

A_{ech} : Absorbance de l'échantillon

A_{stdr} : Absorbance 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 : 0.886, 0.666, 0.723, 0.699, 1.18.

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 avec pour l'axe des 'x' le 1,2,3,4,5,6,7,8 représentent respectivement le piroxicam pur, le piroxicam traité 100/0, le ratio 95/5, le ratio 90/10, le ratio 80/20, le ratio 70/30, le ratio 60/40 et le ratio 50/50 :

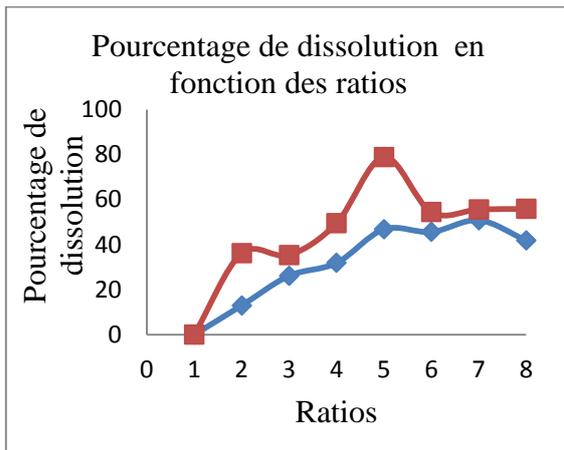


Fig 22. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau du robinet au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté)

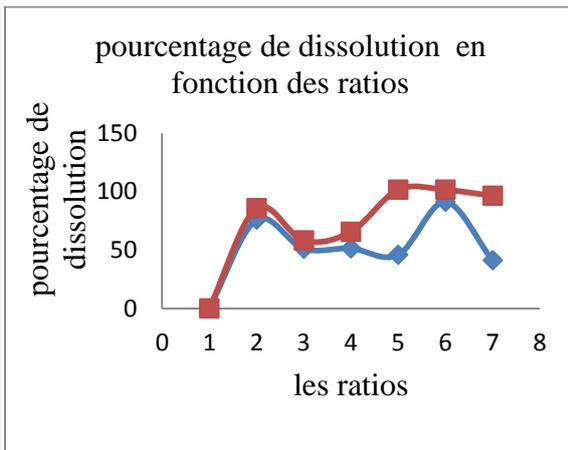


Fig 23. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau du robinet au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)

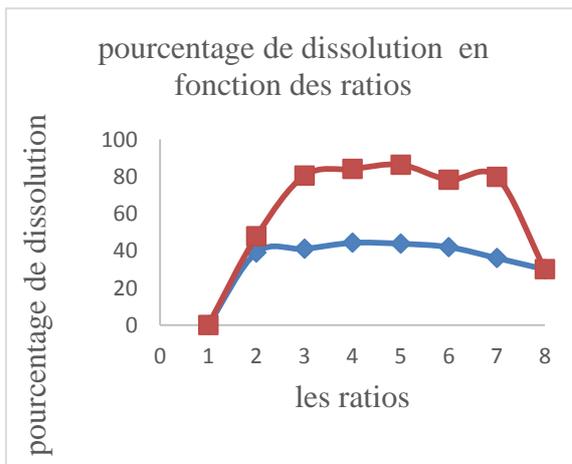


Fig 24. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau distillée au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté)

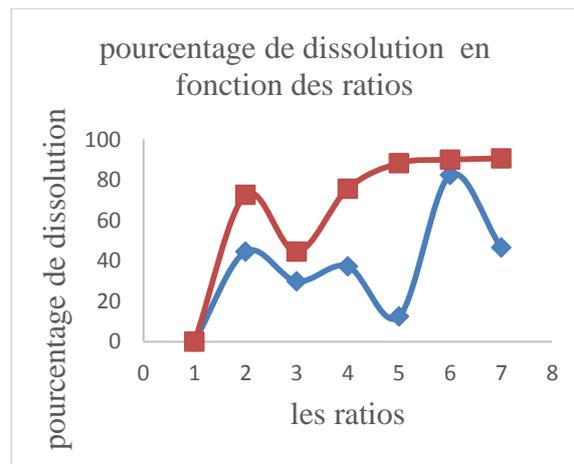


Fig 25. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau distillée au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)

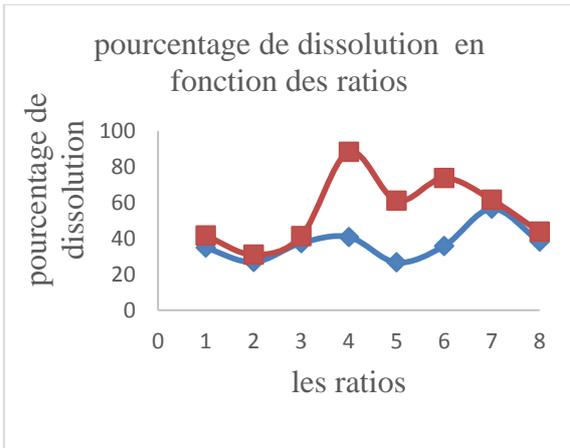


Fig 26. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=1.2 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté)

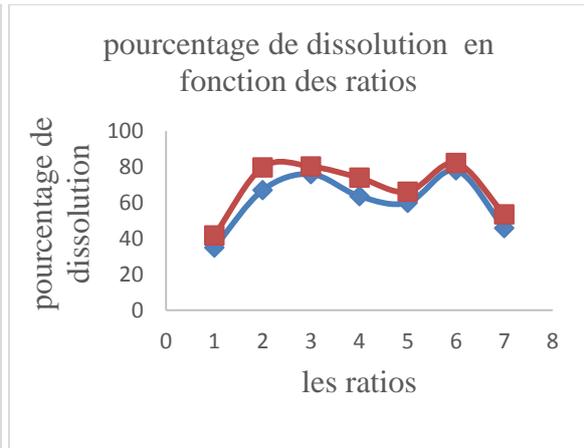


Fig 27. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=1.2 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)

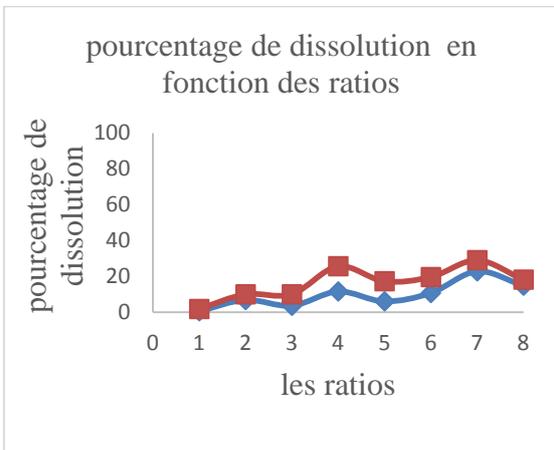


Fig 28. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=4.5 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté)

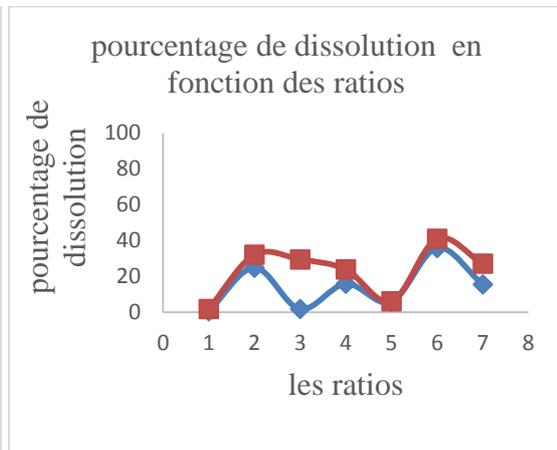


Fig 29. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=4.5 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)

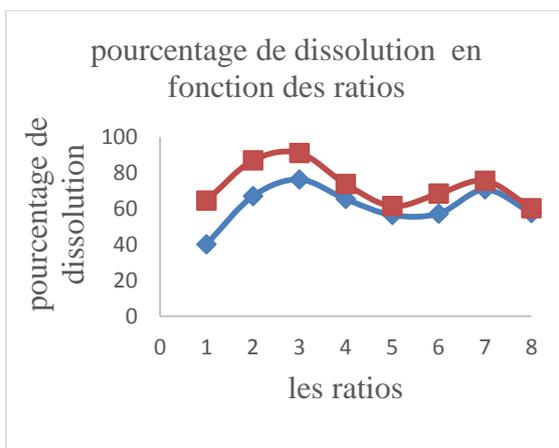


Fig 30. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=6.8 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose monohydraté)

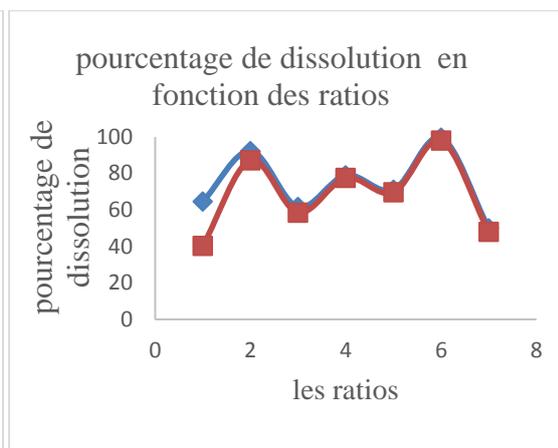


Fig 31. Pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=6.8 au bout de 15 et 30 mn (piroxicam/lactose spray dried)

Discussion

La représentation graphique des pourcentages de dissolutions en fonction des ratios, au bout de 15 et 30 mn, est sous forme de courbe polynomiale pour tous les milieux et quel que soit le lactose utilisé. Le pourcentage augmente avec la quantité de lactose jusqu'à atteindre un sommet où la valeur est maximale, puis elle décroît à partir de ce point, et cela est dû aux forces des liaisons hydrogènes (identifiées en spectroscopie infrarouge) formées entre le piroxicam et le véhicule (lactose).

Nous remarquons que le pourcentage de dissolution du piroxicam dans les dispersions solides est nettement meilleur en utilisant le lactose spray dried comme véhicule où nous enregistrons le plus grand pourcentage dans tous les milieux pour le ratio 60/40 et cela, au bout de 15 et 30mn (tous les résultats sous forme de tableaux sont regroupés en annexe).

4.3. Résultats de la formulation de gélules et sachets

4.3.1. 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 cupules (corps transparent et la tête jaune opaque).

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



Fig 32. Gélules à base de dispersions solides piroxicam/lactose 60/40

4.3.3. Etude de dissolution

Les résultats de l'étude de dissolution des gélules formulées ainsi que les gélules et comprimés commercialisés sont représentés dans le tableaux suivant:

Tableau 09. Pourcentages de dissolution des gélules formulées, des comprimés et gélules commercialisés

	Pourcentage de dissolution							
	Eau distillée		Milieu pH=1.2		Milieu pH=4.5		Milieu pH=6.8	
	15mn	30mn	15mn	30mn	15mn	30mn	15mn	30mn
Gélule formulée	82.37	88.59	72.14	81.85	39.67	56.84	100	100
Gélule commerciale	74.08	79.85	62.26	71.00	53.58	63.80	87.23	89.01

Discussion

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. De ce fait, l'objectif arrêté dans le présent projet est atteint avec succès.

4.3.2. Les résultats de la formulation des sachets

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

Piroxicam (20mg), lactose (13.33mg) ainsi que les excipients suivant : sorbitol, arôme citron et aspartam avec une quantité suffisante pour un sachet de 1,25g, qui sont déterminé par la suite.

Conditionnement : sachets de contenance 1.25g.

4.3.3. Etude de dissolution

Les résultats de l'étude de dissolution dans l'eau distillée (eau pure exempte de certains sels minéraux, des composés organiques et des composés biologiques) des différentes formules de sachets à base de dispersions solide piroxicam/lactose 60/40 sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 10. Pourcentages de dissolution des formules pour sachets

Différentes formules (aspartam/sorbitol)	Pourcentage de dissolution	
	15mn	30mn
50/50	78.16	78.68
60/40	88.41	89.77
70/30	91.93	104
80/20	79.76	93.73
90/10	91.03	92.83
40/60	80.66	84.27
30/70	68.67	76.70

20/80	76.61	83.01
10/90	72.82	79.31

Discussion

Les résultats obtenus sont excellents, avec un pourcentage de dissolution de 100% pour la formule 70/30 ; c'est la formule choisie pour la préparation de nos sachets.

De ce fait, la formule retenue pour la forme galénique sachet à base de dispersions solides piroxicam/lactose est la suivante :

Piroxicam	20mg
Lactose	13,33mg
Sorbitol	182,500mg
Arome citron	608,335mg
Aspartame	425,834mg

Le produit fini ainsi que l'aspect de la dispersion solide sont représentés dans la figure suivante :



Fig 33. Sachets à base de dispersions solides piroxicam/lactose 60/40

Conclusion

L'objectif principal de notre travail qui est l'amélioration de la solubilité du piroxicam est atteint. En effet, les résultats s'avèrent très intéressants, surtout pour le ratio 60/40 où nous avons enregistré le plus grand pourcentage de dissolution du piroxicam dans tous les milieux de dissolution, ainsi la gélule formulée à partir de ce ratio présente un pourcentage

de dissolution de 82,37 ; 72,14 ; 39,67 et 100 % dans les milieux : eau distillée, pH 1,2, pH4,5 et pH 6,8 respectivement.

Pour la forme sachet, nous avons enregistré le meilleur pourcentage de dissolution du piroxicam dans l'eau distillée par rapport aux autres formes, qui est de 100%.

Il est important de noter aussi que les facteurs influençant la dissolution du piroxicam présent dans les dispersions solides, sont bien la granulométrie du lactose, le pourcentage du lactose dans la DS et la force des liaisons hydrogènes intermoléculaires (piroxicam/lactose) réversibles après dissolution.

Le mécanisme d'amélioration de la dissolution du piroxicam (découlant de l'équation de Noyes-Whitney) en utilisant la technique des dispersions solide est bien :

- l'augmentation de la surface solide en contact avec le milieu liquide en diminuant la taille des particules.
- l'augmentation de la solubilité (C_s) du principe actif en « hydrophilisant » leur surface.

CONCLUSION

L'existence des principes actifs peu solubles dans l'eau a développé de nouvelles réponses techniques pour obtenir une forme orale soluble dans les milieux biologiques de l'organisme.

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 différents ratios en utilisant les deux lactoses monohydraté et spray dried, et effectué une étude de dissolution, nous avons enregistré le meilleur pourcentage de dissolution pour le ratio 60/40 (piroxicam/lactose spray dried) dans tous les milieux, sachant que dans l'eau distillée, il est de 90% et dans l'eau du robinet de 100% et c'était le but recherché (hydrophilisation du piroxicam).

La caractérisation des dispersions solides en utilisant le microscope électronique à balayage et la spectroscopie infrarouge a montré que les deux facteurs qui influençaient la solubilité du piroxicam sont bien la granulométrie et la morphologie du lactose (Plus la poudre est divisée finement, plus la vitesse de dissolution est forte et les liaisons hydrogènes formées entre le principe actif et le véhicule (plus la force est moins importante meilleure est la dissolution).

Ainsi, la gélule formulée à partir de ce ratio présente un pourcentage de dissolution de 81,85 en 30mn 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.

Pour cela, nous pouvons dire que notre objectif est atteint avec succès et la biodisponibilité sera par conséquent améliorée, d'autant plus 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.

Il est à noter que nous avons aussi formulé des sachets vu son avantage de présenter une meilleure biodisponibilité puisque le principe actif est déjà dissout dans l'eau et les résultats s'avèrent excellents. En effet, nous avons enregistré le meilleur pourcentage de

dissolution du piroxicam dans l'eau distillée par rapport aux autres formes, qui est de 100%.

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 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.
- ✓ De procéder à une transposition d'échelle sur la dispersion solide et sur le produit fini pour l'étude de la constance des paramètres et la reproductibilité des résultats obtenus lors de notre présent travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [01] BOUDENDOUNA ABDEL HAKIM.2010. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Science Génie Matériaux. Université de Toulouse.
- [02] HICHAM SAFINE. 2002. systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale. Pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy 1.
- [03] <http://www.dictionnaire.com/browse/piroxicam>.
- [04] R.H.PAN, J.H.CHEN, R.R.CHEN. 2000. Enhancement of dissolution and bioavailability of piroxicam in solid dispersion systems. Drug development industrial pharmacy journal. Vol.26, issue 9, p.989-994.
- [05] LABOULLE Caroline.2012. Granulométrie et exemples d'impacts en fabrication. Pharmacie. Université de Lille 2.
- [06] KHALED Zhour.2013. Elaboration et Caractérisation, des nanopoudres de ZnO par Voie Chimique Sol-gel. Physique. Université Med Khider Biskra.
- [07] SANDRINE Olsson. 2013. Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse. Pharmacie. Université de Genève.
- [08] GUERIN Clémentine.2014. Validation d'une méthode de fabrication de gélules. Pharmacie. Université Claude Bernard - LYON 1.
- [09] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/42618-piroxicam-definition>.
- [10] SONIA, MARIE, MARYSE CLEMENT – GUERCIA.2003. Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- [11] <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dico/d/biologie-lactose-8703/>.
- [12] Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments. 9ème éd. Masson; 2009.
- [13] Vaubourdolle M. Médicament : pharmacie- biologie. 4ème éd. Le Moniteur ; 2013.
- [14] AHMED S. ABDUL JABBAR, AHMED A. HUSSEIN.2013. Formulation and evaluation of piroxicam liquisolid compacts. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol .5, Issue 1,p. 132-141.
- [15] Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
- [16] MARIE E. C. THOMAS.2004. Influence de l'activité de l'eau sur les interactions lactose / β -lactoglobuline de poudres laitières modèles lyophilisées. Procédés Biotechnologiques et Alimentaires. Université de lorraine.
- [17] A.ARUNACHALAM, M.KARTHIKEYAN, S.ASHUTOSHKUMAR, S.MANIDIPA, KISHORE KONAM, POTTABATHULA HARI PRASAD, S.SETHURAMAN, R.SENTHILRAJ.2011. preparation and invitro evaluation 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.
- [18] Pharmacopée Européenne, édition 7, préparation des milieux de dissolution.

United States Pharmacopeia, 34th Edition, National Formulary 18, United States Pharmacopeial Convention, 2002, Rockville, USA.

HOUCHE Lilia, HALIT Sabrina .2015. hydrophilisation du piroxicam avec le lactose monohydraté par la méthode de co-précipitation. Chimie pharmaceutique. Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

ANNEXE

Annexe I : Résultats de l'étude de dissolution

Tableau 01. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans l'eau du robinet

$\lambda=279$	Ratio	Prise d'essai (mg)	Absorbance dans l'eau				Pourcentage de dissolution			
			DS		MP		DS		MP	
			15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn
Piroxi pur	/	20	0	0	/	/	0	0	/	/
Piroxi traité	100/0	20	0.115	0.320	/	/	12,98	36,12	/	/
Lactose monohydraté	95/5	21.05	0.244	0.330	0	0,003	26,17	35,39	0	0.32
	90/10	22.22	0.314	0.488	0	0	31,90	49,58	0	0
	80/20	25	0.519	0.874	0	0	46,86	78,92	0	0
	70/30	28.57	0.578	0.689	0	0	45,67	54,44	0	0
	60/40	33.33	0.751	0.822	0	0	50,86	55,67	0	0
	50/50	40	0.742	0.990	0	0	41,87	55,87	0	0
Lactose spray dried	95/5	21.05	0.707	0.799	0	0	75,82	85,68	0	0
	90/10	22.22	0.503	0.572	0	0,001	51,10	58,11	0	0.10
	80/20	25	0.570	0.727	0	0	51,47	65,64	0	0
	70/30	28.57	0.580	1.288	0	0	45,83	101,77	0	0
	60/40	33.33	1.347	1.500	0	0	91,23	101,59	0	0
	50/50	40	0.729	1.710	0	0	41,14	96,50	0	0

Tableau 02. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans l'eau distillée

$\lambda=279$	Ratio	Prise d'essai (mg)	Absorbance dans l'eau				Pourcentage de dissolution			
			DS		MP		DS		MP	
			15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn
Piroxi pur	/	20	0	0	/	/	0,00	0,00	/	/
Piroxi traité	100/0	20	0.260	0.318	/	/	39,04	47,75	/	/
Lactose monohydraté	95/5	21.05	0.288	0.564	0	0,002	41,09	80,46	0	0,29
	90/10	22.22	0.328	0.622	0	0.002	44,33	84,06	0	0,27
	80/20	25	0.365	0.719	0	0	43,84	86,37	0	0,00
	70/30	28.57	0.400	0.745	0	0	42,04	78,31	0	0,00
	60/40	33.33	0.401	0.885	0	0	36,13	79,74	0	0,00
	50/50	40	0.400	0.401	0	0	30,03	30,11	0	0,00
Lactose spray dried	95/5	21.05	0.312	0.509	0	0	44,51	72,61	0	0,00
	90/10	22.22	0.221	0.329	0	0.001	29,87	44,46	0	0,14
	80/20	25	0.310	0.630	0	0	37,24	75,68	0	0,00
	70/30	28.57	0.118	0.840	0	0	12,40	88,29	0	0,00
	60/40	33.33	0.914	0.998	0	0	82,35	89,92	0	0,00
	50/50	40	0.621	1.207	0	0	46,62	90,62	0	0,00

Tableau 03. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 1,2

$\lambda=279$	Ratio	Prise d'essai (mg)	Absorbance dans l'eau				Pourcentage de dissolution			
			DS		MP		D S		MP	
			15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn
Piroxi pur	/	20	0.252	0.301	/	/	34,85	41,63	/	/
Piroxi traité	100/0	20	0.194	0.224	/	/	26,83	30,98	/	/
Lactose monohydraté	95/5	21.05	0.285	0.314	0.042	0.051	37,45	41,26	5,52	6,70
	90/10	22.22	0.328	0.709	0.060	0.075	40,83	88,27	7,47	9,34
	80/20	25	0.241	0.553	0.090	0.095	26,67	61,19	9,96	10,51
	70/30	28.57	0.370	0.761	0.100	0.105	35,82	73,68	9,68	10,17
	60/40	33.33	0.682	0.742	0.115	0.132	56,60	61,58	9,54	10,96
	50/50	40	0.553	0.633	0.141	0.145	38,24	43,78	9,75	10,03
Lactose spray dried	95/5	21.05	0.509	0.606	0.082	0.095	66,89	79,64	10,78	12,48
	90/10	22.22	0.610	0.644	0.091	0.105	75,94	80,17	11,33	13,07
	80/20	25	0.575	0.668	0.130	0.151	63,62	73,91	14,38	16,71
	70/30	28.57	0.619	0.682	0.190	0.220	59,93	66,03	18,40	21,30
	60/40	33.33	0.940	0.989	0.226	0.266	78,02	82,08	18,76	22,08
	50/50	40	0.663	0.774	0.212	0.220	45,85	53,53	14,66	15,21

Tableau 04. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 4,5

$\lambda=279$	Ratio	Prise d'essai (mg)	Absorbance dans l'eau				Pourcentage de dissolution			
			DS		MP		DS		MP	
			15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn
Piroxi pur	/	20	0.004	0.013	/	/	0,57	1,86	/	/
Piroxi traité	100/0	20	0.048	0.07	/	/	6,87	10,01	/	/
Lactose monohydraté	95/5	21.05	0.027	0.074	0.002	0.011	3,67	10,06	0,27	1,50
	90/10	22.22	0.090	0.199	0.020	0.035	11,59	25,62	2,58	4,51
	80/20	25	0.053	0.151	0.025	0.066	6,07	17,28	2,86	7,55
	70/30	28.57	0.107	0.196	0.051	0.075	10,72	19,63	5,11	7,51
	60/40	33.33	0.266	0.338	0.105	0.162	22,83	29,02	9,01	13,91
	50/50	40	0.207	0.254	0.101	0.115	14,81	18,17	7,22	8,23
Lactose spray dried	95/5	21.05	0.183	0.236	0.064	0.197	24,87	32,08	8,70	26,78
	90/10	22.22	0.014	0.229	0.006	0.105	1,80	29,49	0,77	13,52
	80/20	25	0.139	0.209	0.059	0.061	15,91	23,92	6,75	6,98
	70/30	28.57	0.058	0.060	0.025	0.042	5,81	6,01	2,50	4,21
	60/40	33.33	0.418	0.478	0.152	0.185	35,88	41,03	13,05	15,88
	50/50	40	0.218	0.379	0.143	0.172	15,59	27,11	10,23	12,30

Tableau 05. Absorbances et pourcentages de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques dans le milieu à pH 6,8

$\lambda=279$	Ratio	Prise d'essai (mg)	Absorbance dans l'eau				Pourcentage de dissolution			
			DS		MP		DS		MP	
			15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn	15 mn	30 mn
Piroxi pur	/	20	0.474	0.761	/	/	40,17	64,49	/	/
Piroxi traité	100/0	20	0.790	1.025	/	/	66,95	86,86	/	/
Lactose monohydraté	95/5	21.05	0.947	1.130	0.102	0.113	76,25	90,99	8,21	9,10
	90/10	22.22	0.856	0.966	0.132	0.143	65,29	73,69	10,07	10,91
	80/20	25	0.833	0.906	0.105	0.117	56,47	61,42	7,12	7,93
	70/30	28.57	0.965	1.152	0.161	0.173	57,25	68,34	9,55	10,26
	60/40	33.33	1.389	1.485	0.222	0.243	70,63	75,52	11,29	12,36
	50/50	40	1.359	1.423	0.203	0.252	57,58	60,30	8,60	10,68
Lactose spray dried	95/5	21.05	1.082	1.146	0.476	0.491	87,12	92,27	38,33	39,53
	90/10	22.22	0.767	0.807	0.285	0.296	58,51	61,56	21,74	22,58
	80/20	25	1.144	1.165	0.302	0.313	77,56	78,98	20,47	21,22
	70/30	28.57	1.173	1.197	0.305	0.318	69,59	71,01	18,09	18,87
	60/40	33.33	1.928	1.957	0.365	0.730	98,04	99,52	18,56	37,12
	50/50	40	1.130	1.176	0.302	0.530	47,88	49,83	12,80	22,46

Annexe II : Le spectre infrarouge des différents ratios

