

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

Faculté des Sciences

Département de chimie

Mémoire de fin d'études



En vue de l'obtention du diplôme de MASTER

DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE

FILIERE : CHIMIE

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Thème

*Amélioration de la vitesse de dissolution du
piroxicam via la formulation de dispersion solide*

Présenté par : DJOUDI Lyza

MEGOUDA Katia

Soutenu publiquement, le 14/07/2022, devant le jury composé de :

<i>Mme KHALDI Nassima</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENTE</i>
<i>Mme BELMAHDI Lila</i>	<i>MAB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADRANTE</i>
<i>Mme IDRIS Imane</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATRICE</i>

Promotion : 2021-2022

Remerciements

A l'issue de ce travail, on remercie en premier lieu le BON DIEU de nous avoir donné la force et le courage de mener à terme ce projet de fin d'études.

Nous tenons à adresser nos remerciements aux personnes qui nous ont aidé dans la réalisation de ce mémoire.

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans l'aide de notre encadrante Mme BELMAHDI LILA, maitre assistante à l'UMMTO, on la remercie pour la qualité de son encadrement, pour sa patience, pour s'être rendu disponible quand cela était nécessaire. Merci de votre réactivité lors de la rédaction et de votre intérêt sans faille pour ce travail.

Un merci particulier pour Mme : Nassima KHALDI MAA UMMTO pour l'honneur qu'elle nous a fait d'accepter de présider notre jury de soutenance.

Nos remerciements à Mme : Imane IDRIS MCB UMMTO de nous avoir fait l'honneur de consacrer son temps à la lecture de ce manuscrit et pour avoir accepté de l'examiner.

Nous nous acquittons enfin volontiers d'un devoir de gratitude et de remerciement aux personnels du centre de recherche CRD Boumerdes, du laboratoire de physicochimie des matériaux à Hessaoua, et du laboratoire de recherche faculté des sciences Boumerdes.

Enfin, nous tenons à remercier les ingénieurs du laboratoire de chimie pharmaceutique (UMMTO), veuillez trouver notre sincère reconnaissance pour l'aide que vous nous avez fournis.



DEDICACE

Je dédie ce travail avec immense joie, un grand honneur et un cœur chaleureux:

- *À maman NORA source de vie, d'amour et d'affection qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études.*
- *À mon père ceci est ma gratitude pour ton éternel amour.*
- *À mon cher mari pour le soutien et la compréhension dont il a su faire preuve tout au long de ce travail, et le reste du temps.*
- *À mes très chères sœurs Nassima, Aini, Sarah et Wafa qui n'ont pas cessé de me conseiller, me soutenir et m'encourager. Que dieu les protège et leurs offres tout le bonheur du monde.*
- *À ma grand-mère Dhaouia, que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.*
- *À ma belle-famille qui m'ont chaleureusement accueilli dans leur famille.*
- *À ma belle-sœur Nadia pour son soutien constant.*
- *À ma meilleure amie Katia avant d'être binôme, qui est toujours là pour moi et à qui je souhaite plus de succès.*
- *À mes chères amies Melissa et Amina en souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*
- *À toutes les personnes ayant participé de près ou d loin à la réalisation de ce projet.*

Lyza



DEDICACE

Je dédie ce travail à ceux qui m'ont aidé et m'ont offert cette occasion :

** A ma très chère grand-mère Nora, celle qui ma élevée, je n'oublierais jamais ce que t'as fait pour moi. Que Dieu te donne la santé, t'accorde une longue vie et te garde pour nous.*

** A ma mère, pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices.*

** A mon père, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé.*

** A mes chers frères Amokrane, Anis, Massi, vous êtes ma source de bonheur, je vous souhaite un bel avenir.*

** A mes très chères sœurs Lydia et Amira, je vous remercie d'être la toujours à mes côtés, je vous exprime par ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour, je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.*

** A mes très chères tantes, Meriem, Farida, Chabha.*

** A mes deux très chères amies Melissa et Amina, je vous remercie pour les bons moments passés ensemble, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur.*

** A mon très cher binôme et ma meilleure amie Lyza, merci d'être toujours là à mes côtés. Merci pour ton écoute, tes conseils. Tu es celle qui me fait croire en l'amitié. Je remercie la vie, de t'avoir mise sur mon chemin.*

** A tous mes cousin(e)s, voisin(e)s, ami(e)s qui m'ont soutenu de près ou de loin.*

Katia

Glossaire

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont définis par opposition aux corticoïdes. Ils sont des médicaments destinés à prévenir ou à contenir les manifestations inflammatoires. Ils ont une action uniquement symptomatique en agissant sur la physiopathologie de l'inflammation. Tous les AINS possèdent des propriétés communes : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires.

Dissolution : la dissolution est un processus de décomposition, de transformation d'une substance appelée soluté dans un solvant, afin de produire une solution claire.

Excipients : les excipients, nommés également "véhicules" ou "adjuvants", sont des substances inactives par elles-mêmes, mais qui facilitent l'administration et la conservation du principe médicamenteux. Une des qualités principales recherchées pour un excipient est son inertie ; en effet, il doit être dans la mesure du possible, inerte vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

Principe actif : il s'agit de la substance présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques ou préventives.

Polymorphisme : propriétés qu'a une substance cristallisée d'affecter plusieurs formes cristallines sans changer de composition chimique.

Polyarthrite rhumatoïde : c'est une maladie inflammatoire chronique auto-immune, qui atteint les articulations et les détruit peu à peu.

Solubilité : la solubilité est le degré auquel une substance peut être dissoute dans un liquide, elle est généralement exprimée en milligrammes par litre ou en pourcentage. Elle est la capacité d'une substance à se dissoudre dans une autre substance appelée solvant.

Médicament : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : les dispersions solides	
1-1-Définition	3
1-2-Classification.....	3
1-2-1- Mélanges eutectiques simples	3
1-2-2-Solutions solides	4
1-2-3-Dispersion solide à l'état amorphe	7
1-2-4- Solutions et suspensions amorphes	7
1-3- Avantages de la dispersion solide	8
1-4- Inconvénients de la dispersion solide	8
1-5-Méthodes de préparation	8
1-5-1-Méthode de fusion	8
1-5-2-Méthode d'évaporation du solvant	9
1-5-3-Méthode mixte.....	9
1-5-4- Méthode de Co-broyage	10
1-5-5-Méthode d'extrusion à l'état fondu.....	10
1-5-6 Méthode de lyophilisation	10
1-5-7Méthode d'électrofilage	10
1-6-Méthodes de caractérisation.....	11
1-6-1-Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	11
1-6-2-Spectroscopie infrarouge (FTIR)	11
1-6-3Diffraction des rayons X (DRX)	11
1-6-4-Microscopie électronique à balayage (MEB)	12
1-6-5-Études de dissolution	12
Chapitre 2 : généralités sur le piroxicam et les amidons	
2-1-Piroxicam.....	14
2-1-1-Définition	14
2-1-2-Description du piroxicam	14
2-1-3-Propriétés physicochimiques	15
2-1-4-Solubilité	15

2-1-5-Pharmacocinétique	15
2-2) Les Amidons	16
2-2-1-Définition	16
2-2-2-Structure	18
2-2-3-Propriétés physiques	18
2-2-4-Application de l'amidon	18
Chapitre 3 : matériels et méthodes	
3-1 Matériels	20
3-1-1 -Matières premières	20
3-1-2 -Réactifs	20
3-1-3 -Verrerie	21
3-1-4- Appareillages	21
3-1-5 -Équipements	22
3-2- Méthodes	22
3-2-1 -Caractérisation des amidons	22
3-2-1-1 Caractérisation chimique	22
3-2-1-2-Caractérisation physique	23
3-2-1-3-Caractérisation rhéologique	23
3-2-1-4 -Caractérisation fonctionnelle	24
3-2-2-Etude de solubilité à saturation du piroxicam	25
3-2-3-Préparation des dispersions solides	26
3-2-4-Préparations des mélanges physiques	26
3-2-5- Caractérisation des dispersions solides et mélanges physiques	26
3-2-5-1-Spectroscopie infrarouge (IR)	27
3-2-5-2- Diffractométrie des rayons X (DRX).....	26
3-2-5-3-Microscopie électronique a balayage(MEB)	27
3-2-5-4- Test de dissolution	27
Chapitre 4 : résultats et discussion	
4-1- Caractérisation des amidons	28
4-1-1- Caractérisation chimique	28
4-1-2- Caractérisation physique	29
4-1-3 Caractérisation rhéologique	30
4-1-4-Caractérisation fonctionnelle	31

4-1-5- Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	33
4-2-Etude de la solubilité à saturation du PRX avec les différents amidons :	33
4-3-Préparation des dispersions solides	35
4-3-1- Aspect	35
4-3-2-Rendements.....	36
4-4-Préparation des mélanges physiques	37
4-4-1-Aspect	36
4-4-2-Rendements	37
4-5-Caractérisation des dispersions solides et des mélanges physiques	38
4-5-1- Spectroscopie infrarouge (IR)	38
4-5-2-Diffraction des rayons X (DRX).....	Erreur ! Signet non défini.
4-5-3 – Microscopie électronique a balayage (MEB).....	39
4-5-4-Test de dissolution	40
Conclusion générale	42
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

ACN : acétonitrile

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AM : amidon de maïs

AMP : amidon de maïs pré-gélatinisé

APT : amidon de pomme de terre

AR : amidon de riz

BSC : système de classification biopharmaceutique

DS : dispersion solide

DRX : diffraction des rayons X

DSC : calorimétrie à balayage différentiel

DCM : dichlorométhane

IR : infra-Rouge

MP : mélange physique

MEB : microscopie électronique à balayage

OAI : indice d'absorption dans l'huile

PA : principe actif

PRX : piroxicam

PG : pouvoir gonflant

PEG : polyéthylène glycol

PVP : polyvinylpyrrolidone

Trs/min : tours/minutes (vitesse de rotation)

UV-Vis : ultraviolet-visible

WAI : indice d'absorption dans l'eau

WSI : indice de solubilité dans l'eau

Liste des figures

Figure 1 : diagramme de phase d'un mélange eutectique simple.....	4
Figure 2 : diagramme de phase pour une solution discontinue	5
Figure 3 : solution solide cristalline substitutive.....	6
Figure 4 : solution solide interstitielle.....	6
Figure 5 : solution solide amorphe	7
Figure 6 : structure du PRX.....	14
Figure 7 : structure de l'amylose	17
Figure 8 : structure de l'amylopectine.....	17
Figure 9 : rhéomètre VT550.....	24
Figure 10 : solutions du test du degré d'amylose obtenues après 20min	28
Figure 11 : images MEB de l' APT, l' AR et l'AM.	30
Figure 12 : comportement rhéologique de l'AM, AMP et APT.....	31
Figure 13 : solubilité des différents amidons.....	32
Figure 14 : courbe d' étalonnage du PRX	34
Figure 15 : essai de solubilité à saturation du PRX avec les différents amidons	34
Figure 16 : graphe représentant la solubilité du PRX en fonction de la concentration des amidons d'APT, AR, AMP et AM	35
Figure 17 : aspect des DSs	36
Figure 18 : aspect des MPs.....	37
Figure 19 : apectre IR des DSs et PRX	39
Figure 20 : spectres DRX de la DS AR 1 : 5 , MP AR 1 :5 et PRX	40
Figure 21 : images MEB du PRX pur et de la DS APT 1 :1	41
Figure 22 : profils de dissloution du PRX , DSs et MPs	42

Liste des tableaux

Tableau 1 : les Propriétés physicochimiques du PRX	15
Tableau 2 : la pharmacocinétique du PRX	15
Tableau 3 : matières premières utilisées pour la préparation des DSs	20
Tableau 4 : taux d'humidité des amidons.....	28
Tableau 5 : degré d'amylose des amidons.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 6 : indice de solubilité et pouvoir gonflant des amidons	31
Tableau 7 : indice d'absorption de l'eau et de l'huile	32
Tableau 8 : température de gélatinisation et perte de masse des amidons	33
Tableau 9 : rendements des DSs 1 :1	36
Tableau 10 : rendements des DSs 1 :5	37
Tableau 11 : rendements des MPs 1 :1	38
Tableau 12 : rendements de MPs 1 :5	38

Introduction générale

Le système de classifications biopharmaceutiques (BCS) est le cadre scientifique qui classe les substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur perméabilité intestinale. Le problème d'absorption potentiel est dû à une absorption erratique et incomplète au niveau tractus gastro intestinal. (Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, s'il ne s'est pas préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration). L'intensité et la vitesse de dissolution ainsi que l'intensité et la vitesse de libération peuvent constituer des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption. [1] [2]

Diverses méthodes sont disponibles pour augmenter la solubilité et le taux de dissolution des médicaments de classe II tels que la dispersion solide, complexe d'inclusion, la micronisation....

Le procédé de la dispersion solide est utilisé comme moyen pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau. Cette technique présente plusieurs avantages telles que la réduction de la taille, la mouillabilité etc. ...et donc augmente la vitesse de dissolution et d'absorption des médicaments, elle a été reconnue pour la première fois en 1961. Le terme DS fait référence à la dispersion d'un ou plusieurs ingrédients actifs dans un support inerte à l'état solide [3].

Le piroxicam (PRX) appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce composé est très efficace dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres troubles inflammatoires chez l'homme. Il appartient à la BCS II qui est caractérisé par une faible solubilité dans l'eau, améliorer sa biodisponibilité reste un défi à relever.

L'amidon est la substance la plus répandue chez les plantes végétales qui l'utilisent pour stocker de l'énergie dans les organes de réserves. L'amidon est synthétisé à partir du D-glucose, sucre simple produit pendant la photosynthèse des plantes par des réactions enzymatiques. Il se forme un polysaccharide composé de deux fractions principales : l'amylose et l'amylopectine.

L'objectif principal de notre travail est d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du PRX, un principe actif appartenant à la classe biopharmaceutique II caractérisée par une haute perméabilité et une faible solubilité. Pour cela on a procédé à la préparation des dispersions solides à base de différents amidons telles que l'amidon de pomme de terre (APT), amidon de maïs (AM), amidon de maïs pré-gélatinisé (AMP) et amidon de riz (AR).

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

Le présent manuscrit est constitué de deux parties : une partie bibliographique et une autre expérimentale. La partie bibliographique comprend des généralités sur les dispersions solides, le piroxicam et les amidons. La partie expérimentale est présentée en deux chapitres. Le premier chapitre décrit le matériel et méthodes utilisés dans l'étude. Le second regroupe les résultats ainsi que leurs interprétations.

Enfin, une conclusion générale résumera l'ensemble des résultats obtenus.

Partie bibliographique

Chapitre 1

Les dispersions Solides

Dispersion Solide**Introduction :**

La solubilité et la dissolution d'un médicament peu soluble dans l'eau sont les deux principaux obstacles auxquels se heurtent les chercheurs en formulation dans le cadre du développement de médicaments. De nombreux médicaments puissants n'ont pas d'effets thérapeutiques en raison de problèmes de solubilité, mais peuvent présenter des problèmes de toxicité lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses. La technologie de dispersion solide (DS) est un excellent outil pour améliorer la solubilité et la dissolution et donc la biodisponibilité.

1-1-Définition :

Une dispersion solide désigne un groupe de produits solides composés d'au moins deux composants différents, généralement une matrice hydrophile et un médicament hydrophobe. La matrice peut être soit cristalline ou amorphe. Le médicament peut être dispersé moléculairement, en particules amorphes (clusters) ou en particules cristallines. [4]

1-2-Classification :

En fonction de leur disposition moléculaire, on distingue plusieurs types de DSs. La connaissance de l'arrangement moléculaire permettra de mieux comprendre les propriétés et le comportement des dispersions solides. En outre, elle facilitera l'optimisation de leurs propriétés requises pour une application spécifique. [5]

1-2-1- Mélanges eutectiques simples :

Un mélange eutectique d'un médicament peu soluble dans l'eau et d'un support hautement soluble dans l'eau peut être considéré thermodynamiquement comme un mélange physique intimement mélangé de ses deux composants cristallins. On pense que ces ingrédients cristallisent simultanément en très petites particules. Par conséquent, cette augmentation de la surface spécifique est principalement responsable de l'augmentation de la vitesse de dissolution des médicaments peu solubles dans l'eau. [6]

Le diagramme de phase du mélange eutectique est représenté ci-dessous :

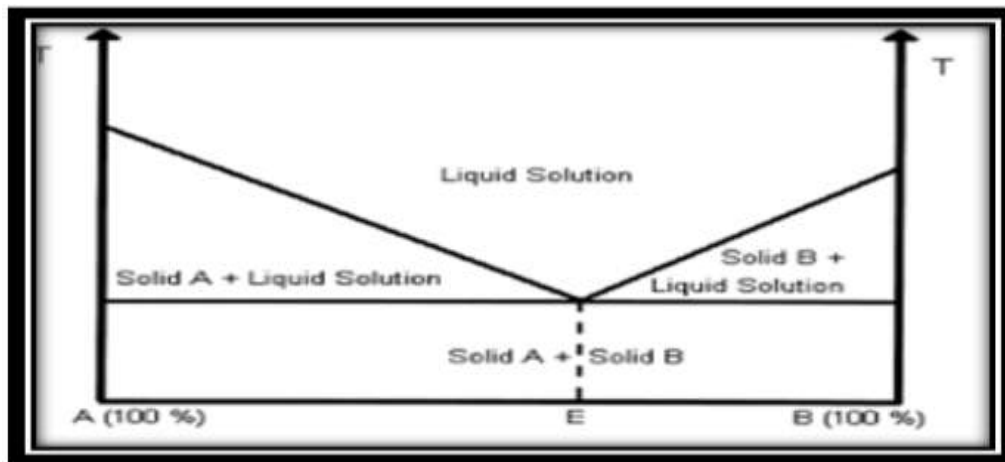


Figure 1 : Diagramme de phase d'un mélange eutectique simple

D'un point de vue thermodynamique, un tel système est un mélange physique de deux composants cristallins. Lorsqu'un mélange de A et B à composition fixe est refroidi, ils se cristallisent simultanément, tandis qu'avec d'autres compositions, l'un des composants commence à cristalliser avant que l'autre ne soit reformulé.

Lorsqu'un mélange contenant un médicament peu soluble et un support, qui est une substance inerte hautement soluble dans l'eau, est dissous dans un milieu aqueux, le support se dissout rapidement, libérant des cristaux très fins de médicament. [7]

1-2-2-Solutions solides :

La solution solide consiste en un soluté solide dissous dans un solvant solide. Si le support est cristallin, un cristal mixte est formé parce que les deux composants se cristallisent dans un système monophasé homogène. La taille des particules est réduite dans la solution solide au niveau moléculaire. La dissolution du médicament se produit dans la matrice à l'état solide. Donc, on s'attend à ce que ce système donne des taux de dissolution beaucoup plus élevés que les systèmes eutectiques simples. [6]

Les solutions solides peuvent être classées comme continues ou discontinues selon le degré de miscibilité des deux composants, et comme substitutives ou interstitielles selon le critère de la taille moléculaire des deux composants. [8]

✓ Selon leur miscibilité :

a) Solutions solides continues :

Les composants sont miscibles en toutes proportions dans une solution solide continue. Hypothétiquement, cela signifie que la force de liaison entre les deux composants est plus forte que celle entre les molécules de chacun des composants individuels.[9]

b) Solutions solides discontinues :

La solubilité de chacun des composants dans l'autre est limitée dans le cas des dispersions solides discontinues. Un diagramme de phase typique (Figure.2) montre les régions de véritables solutions solides. Les solubilités mutuelles des deux composants commencent à diminuer en dessous d'une certaine température.

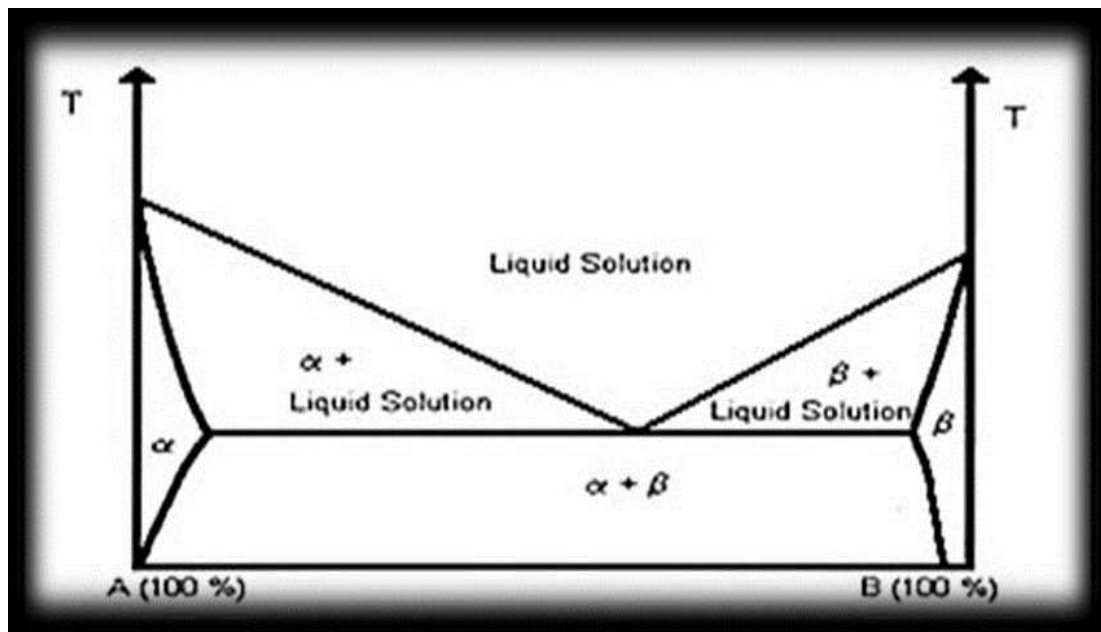


Figure 2 : Diagramme de phase pour une solution discontinue

✓ Selon le critère de la taille moléculaire :

a) Solutions solides cristallines substitutives :

Les solutions solides de substitution sont des solutions à l'état solide qui se forment lorsque les atomes de soluté remplacent les atomes de solvant. Afin de former ce type de solution solide, les atomes de soluté doivent être suffisamment grands pour remplacer les atomes de solvant dans le réseau. Les atomes de soluté s'intègrent dans le réseau par substitution, en substituant les atomes à des positions particulières du réseau. Ce type de solution solide se forme lorsque les atomes de soluté et de solvant ont des tailles atomiques presque similaires. De plus, les températures élevées peuvent augmenter ces remplacements [10] représentée sur la figure suivante :

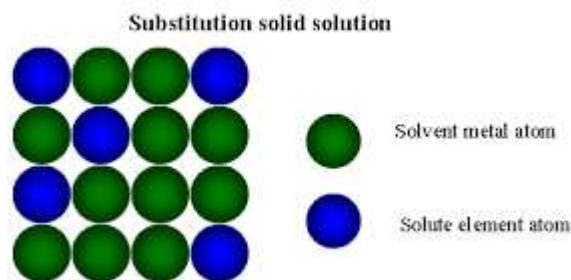


Figure 3 : Solution solide cristalline substitutive

b) Solution solide cristalline interstitielle :

Dans les solutions solides interstitielles, les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre le solvant et le réseau cristallin, comme le montre la figure 4. Les molécules de soluté doivent avoir un diamètre moléculaire qui n'est pas supérieur à 0,59 fois celui du diamètre moléculaire du solvant et le volume des molécules de soluté doit être inférieur à 20 % de celui du solvant. [11]

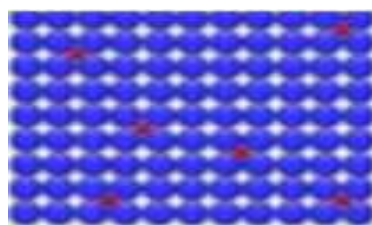


Figure 4 : Solution solide interstitielle

1-2-3-Dispersion solide à l'état amorphe :

Les médicaments cristallins sont peu solubles dans l'eau, à l'état amorphe, ils ont tendance à avoir une solubilité plus élevée. [12]

L'amélioration de la libération du médicament peut généralement être obtenue en utilisant le médicament dans son état amorphe, parce qu'aucune énergie n'est nécessaire pour briser le réseau cristallin pendant le processus de dissolution [13]. Dans les dispersions solides, les médicaments se présentent sous forme de solutions sursaturées après la dissolution du système, et on suppose que, si les médicaments précipitent, c'est sous une forme polymorphe métastable avec une solubilité plus élevée que la forme la plus stable [14]. Pour les médicaments à faible énergie cristalline (faible température de fusion), la composition amorphe est principalement dictée par la différence de température de fusion entre le médicament et le support. Pour les médicaments à énergie cristalline élevée, des compositions peuvent être obtenues en choisissant des supports, qui présentent des interactions spécifiques avec eux.[15]

L'état solide amorphe est illustré à la figure (5) :

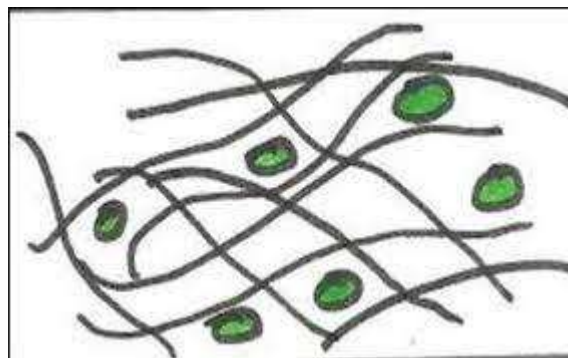


Figure 5 : Solution Solide amorphe

1-2-4- Solutions et suspensions amorphes :

Il s'agit du système vitreux homogène dans lequel le soluté est dissous dans un support amorphe. Les suspensions amorphes sont des mélanges dans lesquels des particules précipitées sont suspendues dans un solvant amorphe. L'énergie de réseau est beaucoup plus faible dans les solutions et les suspensions amorphes. Des exemples de supports qui forment des solutions et des suspensions vitreuses sont l'acide citrique, le PVP, l'urée, le PEG, les sucres tels que le dextrose, le sucrose et le galactose. [16]

1--3- Avantages de la dispersion solide :

La technique des DS offre les avantages suivants : [7] [14]

- La technique de DS est utile pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau.
- Elle est facile à produire.
- Elle conduit à une augmentation de l'étendue et de la vitesse d'absorption d'un médicament.
- Transformation de la forme liquide du médicament en forme solide.
- Le contrôle de divers paramètres comme le poids moléculaire, la composition, la porosité des particules et la mouillabilité peut améliorer la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau.
- Il est plus facile de produire des comprimés oraux à désintégration rapide par la DS
- Elle est utilisée pour masquer le goût amer du médicament.
- Elle est utilisée pour améliorer la porosité du médicament.

1-4- Inconvénients de la dispersion solide :

Les inconvénients d'une DS sont énumérés ci-dessous : [7] [14]

- Elle conduit à une mauvaise mise à l'échelle pour la fabrication.
- Les polymères utilisés dans la DS peuvent absorber l'humidité et provoquer une séparation de phases, une croissance cristalline et convertir une forme amorphe en forme cristalline. Il en résulte donc une diminution de la solubilité et de la vitesse de dissolution.
- C'est une méthode de préparation laborieuse.

1-5-Méthodes de préparation :

1-5-1-Méthode de fusion :

Les procédés de fusion sont appropriés pour des matériaux stables à la chaleur avec de faibles points de fusion. Le principe de base consiste à faire fondre la molécule active et le support inerte à une température légèrement supérieure à leur point eutectique, à mélanger les composants liquéfiés puis à refroidir ce mélange pour obtenir une dispersion solide homogène. Dans certains cas, une étape supplémentaire de broyage et de tamisage va permettre de réduire, homogénéiser la taille des particules obtenues. Les principaux avantages de la méthode de fusion sont la simplicité de la préparation, le coût relativement peu élevé et l'absence de solvants limitant ainsi les problèmes de toxicité potentielle de la formulation pour

un usage pharmaceutique. Cependant, les procédés de fusion présentent également certains inconvénients comme la nécessité de travailler parfois à des températures élevées, une hétérogénéité de dispersion de la molécule active au sein de la matrice et une moindre porosité du produit final obtenu. [17]

1-5-2-Méthode d'évaporation du solvant :

Dans cette méthode, le mélange physique du médicament et du support est dissous dans un solvant commun, qui est évaporé jusqu'à ce qu'il reste un film clair et sans solvant. Le film est ensuite séché jusqu'à obtention d'un poids constant. Le principal avantage de la méthode du solvant est que la décomposition thermique des médicaments ou des supports peut être évitée en raison des températures relativement basses requises pour l'évaporation des solvants organiques. [18]

Cependant, certains inconvénients sont associés à cette méthode, notamment :

- 1) Le coût plus élevé de la préparation.
- 2) La difficulté d'éliminer complètement le solvant.
- 3) L'effet négatif possible des traces du solvant sur la stabilité chimique.
- 4) Le choix d'un solvant volatil commun.
- 5) La difficulté de reproduire la forme cristalline.
- 6) En outre, une sursaturation du soluté dans le système solide ne peut être atteinte que dans un système présentant des propriétés hautement visqueuses.

1-5-3-Méthode mixte

Elle consiste à préparer des DSs en dissolvant le médicament dans un solvant liquide approprié et ensuite incorporer la solution directement dans la masse fondue du véhicule, qui est ensuite évaporée jusqu'à ce qu'il reste un film clair et sans solvant. Cette technique possède des avantages uniques à la fois de la fusion et de l'évaporation du solvant. D'un point de vue pratique, elle n'est limitée qu'aux médicaments à faible dose thérapeutique, par exemple inférieure à 50 mg. [19]

1-5-4- Méthode de co-broyage :

C'est l'un des procédés les plus simples pour la formulation des DSs et qui consistent à effectuer un broyage du PA et de la matrice sans ajout de solvant ni chauffage sachant que le broyage à basse température permet l'amorphisation du PA contrairement à l'utilisation de températures supérieures à la température de transition vitreuse (T_g) qui permet l'obtention de formes cristallines. Ce procédé permet aussi la réduction de la taille des particules mais il reste néanmoins le moins approprié car le système obtenu présente une certaine hétérogénéité, des interactions faibles ainsi qu'une stabilité physique limitée. [17]

1-5-5-Méthode d'extrusion à l'état fondu :

Le mélange médicament/support est généralement traité avec une extrudeuse à deux vis. Le mélange médicament/support est simultanément fondu, homogénéisé, puis extrudé et mis sous forme de comprimés, granulés, pastilles, feuilles, bâtonnets ou poudre. Un avantage important de la méthode d'extrusion à chaud est que le mélange médicament/support n'est soumis à une température élevée que pendant environ 1 minute seulement, ce qui permet de traiter des médicaments quelque peu thermolabiles. [20]

1-5-6 Méthode de lyophilisation :

La lyophilisation implique le transfert de chaleur et de masse vers et depuis le produit en cours de préparation. Cette technique a été proposée comme une technique alternative à l'évaporation des solvants. La lyophilisation a été considérée comme une technique de mélange moléculaire où le médicament et le support sont co-dissous dans un solvant commun, puis congelés et sublimés pour obtenir une dispersion moléculaire lyophilisée. [21]

1-5-7 Méthode d'électrofilage :

L'électrofilage est un procédé dans lequel des fibres solides sont produites à partir d'une solution ou d'un flux de polymère fondu délivré par une buse de taille millimétrique. [22]

Ce procédé implique l'application d'un fort champ électrostatique puissant sur un capillaire conducteur fixé à un réservoir contenant une solution ou une masse fondue de polymère et un écran collecteur conducteur. En augmentant l'intensité du champ électrostatique jusqu'à une valeur critique, sans la dépasser, les espèces de charge accumulées sur la surface d'une goutte pendante déstabilisent la forme hémisphérique en une forme conique (communément appelée cône de Taylor).

Au-delà de la valeur critique, un jet de polymère chargé est éjecté de l'apex du cône (afin de soulager la charge accumulée sur la goutte pendante). Le jet chargé éjecté est ensuite transporté vers l'écran de collecte grâce à la force électrostatique. La force de répulsion coulombienne est responsable de l'amincissement du jet chargé pendant sa trajectoire vers l'écran de collecte. L'amincissement du jet chargé est limité. Si la viscosité augmente, le jet chargé est séché. [23]

Cette technique a un potentiel énorme pour la préparation de nano fibres et le contrôle de la libération des bio médicaments, car elle est la plus simple et la moins chère, et elle peut être utilisée pour la préparation de dispersions solides à l'avenir. [24]

1-6-Méthodes de caractérisation :

La dispersion solide est caractérisée en utilisant différentes techniques telles que : la calorimétrie différentielle à balayage, diffraction des rayons X, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), microscopie électronique à balayage (MEB) et études de dissolution.

1-6-1-Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :

C'est une technique d'analyse thermique basée sur la différence d'échange de chaleur entre la forme solide à analyser et un échantillon de référence inerte en effectuant un balayage de température. Elle permet de déterminer les caractéristiques physico-chimiques des dispersions solides comme la température de fusion, la température de transition de phase. [17]

1-6-2-Spectroscopie infrarouge (FTIR) :

La spectroscopie infrarouge (IR) permet de déterminer la présence de groupements fonctionnels dans les molécules organiques, et les structures dans certaines molécules simples ainsi de déterminer avec une grande précision les structures moléculaires. [25]

Elle peut être utilisée pour détecter la variation de la distribution d'énergie des interactions entre le médicament et la matrice. Elle a été également utilisée pour détecter précisément la cristallinité allant de 1 à 99% dans un matériau pur. Des bandes vibratoires nettes indiquent la cristallinité.

1-6-3 Diffraction des rayons X (DRX) :

La méthode de diffraction des rayons X est un outil très important et efficace pour étudier la nature physique des dispersions solides. Récemment, elle a été utilisée pour étudier les

systèmes eutectiques binaires. La méthode de diffraction est aussi particulièrement précieuse pour détecter la formation de composés ou de complexes, car ses spectres ou paramètres de réseau sont nettement différents de ceux des composants purs. Le principal inconvénient de l'utilisation de la méthode de diffraction pour étudier les systèmes de dispersion est son incapacité fréquente à différencier la précipitation amorphe de la dispersion moléculaire si le paramètre de réseau du composant solvant n'est pas modifié. [26]

1-6-4-Microscopie électronique à balayage (MEB) :

La microscopie électronique à balayage (MEB ou SEM pour Scanning Electron Microscopy en anglais) est une technique de microscopie électronique basée sur le principe des interactions électrons-matière, capable de produire des images en haute résolution de la surface d'un échantillon.

Elle est utile pour déterminer la morphologie, la taille des particules solides et parfois le polymorphisme du médicament. Une fine dispersion des particules de médicament dans la matrice porteuse peut être visualisée. [27]

1-6-5-Études de dissolution :

La dissolution est un processus physico-chimique dans lequel une substance ou un médicament est plongé dans un solvant pour former ensuite un mélange homogène appelé solution. Les tests de dissolution font partis des tests de stabilité nécessaires au processus de développement d'un médicament ou pour des tests de contrôle-qualité. Les tests de dissolution permettent : d'évaluer les mécanismes et les propriétés de dissolution du médicament pouvant avoir un effet direct sur son absorption dans l'organisme, de définir la biodisponibilité du principe actif (API). Les tests de dissolution, règlementés selon les différentes pharmacopées, dépendent de différents facteurs tels que le pH du milieu de dissolution, le type de matériau de surface du médicament. L'essai de dissolution est important pour contrôler une formulation pharmaceutique et expliquer son comportement biopharmaceutique. L'étude des cinétiques de dissolution des DSs permet de mettre en évidence l'évolution de la solubilité et de la vitesse de passage en solution des Pas.[26] [28]

Conclusion :

Les systèmes de DS ont été réalisés comme outil extrêmement utile pour améliorer les propriétés de dissolution des médicaments peu solubles dans l'eau. Ces dernières années, de nombreuses connaissances ont été accumulées sur la technologie des DSs, mais leur

application commerciale est limitée. Diverses méthodes ont été essayées récemment pour surmonter cette limitation et rendre la préparation réalisable en pratique. Les problèmes liés à l'incorporation dans la formulation des formes de dosage ont été progressivement résolus avec l'avènement de stratégies alternatives. Bien qu'il y ait quelques obstacles comme la mise à l'échelle et le coût de fabrication.

Chapitre 2

Généralités sur le piroxicam et les amidons

Introduction :

Le piroxicam (PRX) est une molécule médicamenteuse insoluble utilisée pour soulager la douleur par voie orale, rectale et même en solution injectable.

L'amidon demeure le matériau renouvelable le plus utilisé dans l'industrie. Comprendre sa composition et sa structure est un élément fondamental permettant de maîtriser les interactions qui peuvent interférer lors d'un traitement, et aussi de déterminer son comportement général et ses propriétés.

2-1-PIROXICAM**2-1-1-Définition :**

Le piroxicam appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), un médicament utilisé pour traiter les inflammations. Il est disponible sur le marché depuis de nombreuses années et a été utilisé dans le traitement de nombreuses affections douloureuses [29]. Il s'utilise pour soulager les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose, il atténue l'enflure et l'inflammation en bloquant une substance de l'organisme nommée la prostaglandine qui mène à l'inflammation et à la douleur. [30]

2-1-2-Description du piroxicam :

Le piroxicam fait partie d'une série de carboxamides N-hétérocycliques. Sa nomenclature IUPAC est de : 4-hydroxy-2-méthyl-N-pyridin-2-yl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxyde[31], comme illustrée sur la figure ci-dessous :

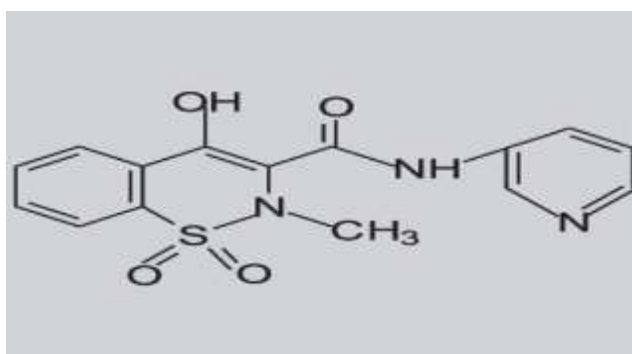


Figure 6 : Structure du PRX

Le PRX est une poudre cristalline inodore au goût amer. [32]

2-1-3-Propriétés physicochimiques :

Tableau 1 : les Propriétés physicochimiques du PRX : [32]

Formule brute	• $C_{15}H_{13}N_3O_4S$
Classe thérapeutique	• anti-inflammatoire
Masse molaire	• 331g/mol
PKA	• 6,3
Température de fusion	• Le piroxicam existe sous la forme de deux cristaux polymorphes interconvertibles différents avec des points de fusion de 196-198 °C (forme aiguille) et 199-201 °C (forme cubique).

2-1-4-Solubilité :

- Insoluble dans l’eau et le cyclohexane.
- Peu soluble dans l’ether isopropylique et le toluène.
- Légèrement soluble dans les alcools tels que le méthanol.
- Soluble dans les solvants polaires comme le chloroforme. [32]

2-1-5-Pharmacocinétique :

Tableau 2 : la pharmacocinétique du PRX : [33]

Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination	Temps ½ vie
Pic plasmatique 2 à 4h après administration orale	99% de liaison aux protéines plasmatiques	Métabolisme hépatique intense (90%)	Urines et fèces	50 heures

Absorption :

Le PRX est absorbé rapidement après une administration orale ou administration rectale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après une dose orale unique et environ 5,5 heures après l'administration rectale sous forme de suppositoires. [34]

Distribution :

Le PRX est fortement lié (environ 99 %) aux protéines plasmatiques. Il traverse rapidement la membrane synoviale, la liaison aux protéines du liquide synovial est la même que la liaison aux protéines plasmatiques.

Le PRX a une longue demi-vie d'éliminatoires environs 50heures. [34]

Métabolisme :

Le PRX est éliminé lentement. Il est presque totalement métabolisé. [34]

Elimination :

Moins de 5 % de la dose ingérée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines et les fèces. [34]

2-2) Les Amidons :

2-2-1-Définition :

L'amidon est un polysaccharide naturel, biodégradable, peu coûteux et disponible en abondance. Il est largement distribué sous forme de minuscules granules comme principal hydrate de carbone de réserve dans les tiges, les racines, les grains et les fruits de toutes les formes de plantes à feuilles vertes des grains de céréales, comme le maïs, le blé, et les racines, comme la pomme de terre, le tapioca, etc... [35]

On distingue deux enchainements d'unités dans l'amidon :

- **L'amylose** : formé de molécules de glucose liées de façon linéaire par des liaisons alpha-1-4, que l'on retrouve de façon prédominante dans le riz et le maïs et dont le poids moléculaire varie de 4 à 400 000 D.

La figure (7) représente la structure d'amylose :

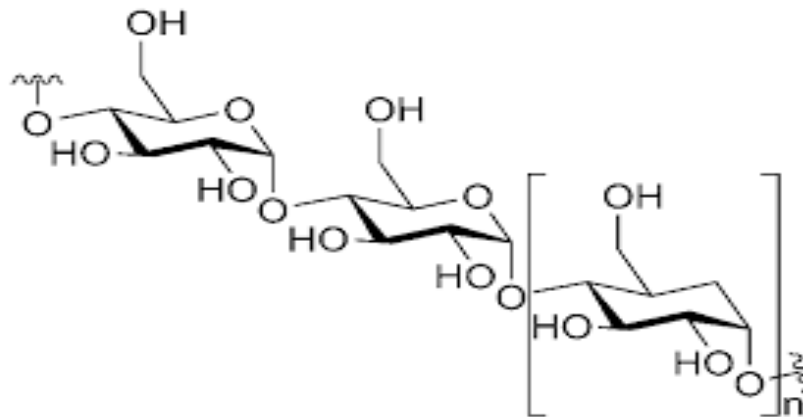


Figure 7 : structure de l'amylose

- **L'amylopectine** : formée de l'enchaînement des unités de glucose liées en alpha-1-4 avec des branchements en alpha-1-6. Les molécules sont de plus haut poids moléculaire que celle de l'amylose, pouvant dépasser 10^6 D.

Les deux espèces moléculaires coexistent toujours, en proportion variable selon l'espèce végétale et aussi selon la maturité de la plante. [36]

La figure (8) illustre la structure de l'amyloperctine :

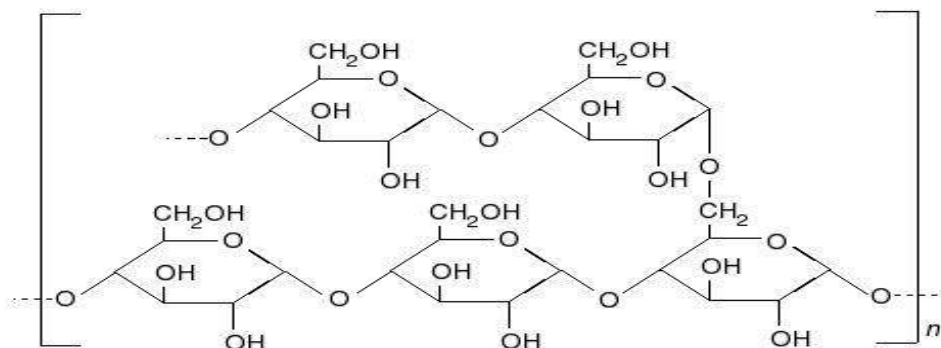


Figure 8 : Structure de l'amyloperctine

2-2-2-Structure :

Les granules d'amidon sont des particules blanches semi-cristallines dont la taille varie entre 2 et 100 µm. La taille et la forme des granules sont spécifiques de chaque espèce végétale. [37]

2-2-3-Propriétés physiques :

Solubilité : l'amidon est insoluble dans l'eau. Il forme, en revanche à chaud une solution colloïdale qui s'épaissit en donnant un gel communément appelé empois.

Température de gélification : la gélification commence graduellement à partir de 50°C mais est effective ensuite à une température dépendante de l'agitation moléculaire, de la grosseur des grains, de la nature de l'amidon, de l'eau employée et de la concentration en amidon.

Action thermique : elle change la couleur et le goût de l'amidon par dextrinisation. [38]

2-2-4-Application de l'amidon :

Les applications de l'amidon sont diverses et variées dans de nombreux secteurs industriels : l'industrie pharmaceutique, textile, agroalimentaire ...etc.

Dans le cas des fabricants de textiles, l'amidon est utilisé pour rendre la fibre de coton et de nylon plus solide ainsi qu'améliorer leur résistance face à l'abrasion.

Il est aussi très utilisé dans l'industrie alimentaire, sous forme native ou modifiée, pour ses propriétés liantes, texturants, épaississants, stabilisants ou gélifiants. L'étude de Hardy et al réalisé en 2015(1) a démontré l'importance de la consommation d'amidon pour l'évolution humaine. Contributeur d'énergie, il répond aux besoins métaboliques de l'organisme (cerveau, globules rouges, développement du fœtus). [39]

Dans l'industrie pharmaceutique, ses propriétés à former des complexes lui permettent d'être utilisé pour la formulation et l'encapsulation de composés ou molécules insolubles dans l'eau. Il a des propriétés qui le rendent utile comme agent liant dans la compression directe de poudres lors de la préparation de comprimés L'amylose hautement réticulé a été utilisé comme un agent désagrégant et liant efficace. [40]

Conclusion :

Le PRX est l'un des anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus utilisés en raison de ces puissantes propriétés et de sa longue demi-vie, offrant la commodité d'une administration d'une fois par jour.

Avec les avancées technologiques connues ces dernières années ainsi que le développement de l'état des connaissances des différents aspects de l'amidon, les dérivés de l'amidon se sont multipliés avec une croissance considérable. Ces dérivés qui trouvent des applications dans divers domaines pharmaceutiques, agroalimentaires, papeteries ou chimiques.

Partie Expérimentale

Chapitre 3 :

Matériel et Méthodes

Introduction :

Le présent travail s'intéresse à l'amélioration de la solubilité et la vitesse de dissolution du PRX par conséquent sa biodisponibilité , en préparant des DSs à base de différents types d'amidons qui sont des excipients très utilisés comme véhicule dans la fabrication de divers médicaments notamment ceux à base du PRX.

3-1 Matériels :**3-1-1 -Matières premières :**

Les matières premières utilisées pour la préparation de nos DSs sont résumées dans le tableau (3) suivant :

Tableau 3 : matières premières utilisées pour la préparation des DSs

Matière première	Rôle	Provenance
Piroxicam	Principe actif	Saidal Dar el Beida
Amidon de pomme de terre	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Amidon de maïs	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Amidon de riz	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar
Amidon de maïs pré-gélatinisé	Excipient de formulation	SOMEDIAL Oued Smar

3-1-2 -Réactifs :**a) Réactifs utilisée pour la caractérisation des amidons :**

- Eau distillée
- Ethanol 95%
- Iodine
- Potassium iodide
- Acide acétique
- La soude NaOH (1N)

- Huile de soja

b) Réactifs utilisée dans la préparation et caractérisation des dispersions solides :

- Dichlorométhane
- Acétonitrile
- Eau distillée
- Méthanol

3-1-3 -Verrerie :

- Béchers
- Verre de montre
- Tubes à centrifugeuse
- Fioles
- Pipettes et pro-pipettes
- Mortier en agate
- Tubes hermétiquement fermés
- Eprovettes
- Barreaux magnétiques
- Tamis
- Tubes à Eppendorf
- Spatules
- Boites de pétri

3-1-4- Appareillages :

a) Appareillages utilisé dans la caractérisation des amidons :

- Balance analytique
- Agitateur magnétique
- Vortex
- Plaque chauffante
- Centrifugeuse

b) Appareillages utilisé dans la préparation et caractérisation des dispersions solides :

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

3-1-5 -Équipements :**a) Équipements utilisés dans la caractérisation des amidons :**

- Spectrophotomètre Uv-visble Zuzi 4251/50
- Rhéomètre VT550
- Calorimètre différentiel à balayage

b) Équipements utilisés dans la caractérisation des dispersions solides :

- Spectrophotomètre UV visible Zuzi 4251/50
- Spectrophotomètre Infrarouge Spectrum two
- Diffractomètre PANalytical X'Pert PRO
- Microscope électronique à balayage Philips electroscan

3-2- Méthodes :**3-2-1 -Caractérisation des amidons :****3-2-1-1 Caractérisation chimique :****▪ Taux d'humidité :**

2000 mg d'amidons ont été pesé et mis dans des boites a pétris suivie d'un séchage pendant 3h à 105°C dans l'étuve.

Le degré d'humidité a été calculé comme suit :

$$MC(\%) = [W1 - W2 / W1] \times 100$$

MC : Taux d'humidité

W1 : Poids de l'amidon avant séchage

W2 : Poids de l'amidon après séchage.

▪ **Degré d'amylose :**

Le degré d'amylose a été mesuré suivant la méthode de Juliano et al. 1971 [41].

100 mg d'amidon ont été introduit dans une fiole de 100ml contenant 1ml d'éthanol 95 % + 9ml de NaOH (1N) puis agité au bain marie pendant 10 min, puis complété avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.

5ml de la solution précédente ont été introduit dans une autre fiole de 100ml + 5ml d'acide acétique + 2ml de la solution iodine + eau distillée jusqu'au trait de jauge. Le tout a été laissé reposer pendant 20 min. Une lecture des absorbance UV a été faite à 620nm.

3-2-1-2-Characterisation physique :

Microscopie électronique à balayage (MEB) :

La microscopie électronique à balayage (MEB) est une technique d'imagerie employée pour connaître la morphologie (forme, dimension, arrangement de particules, etc.), la topologie de surface (relief, texture, etc.), la composition chimique (ratios relatifs d'éléments chimiques) elle est également employé pour fournir de précieuses informations cristallographiques (structure atomique).

L'observation des échantillons a été réalisé en utilisant un electroscan (Phillips) dans le laboratoire LPCM à l'UMMTO pour :

- APT
- AR
- AM

3-2-1-3-Characterisation rhéologique :

Le comportement rhéologique de l'AR, AM et AMP a été étudié en utilisant un rhéomètre du type VT550 dans les conditions suivantes :

- Vitesse de cisaillement jusqu'à 600 s^{-1}

- Température : 25°C

Un gel a été préparé selon la procédure suivante : 500mg d'amidon ont été introduit dans un bécher contenant 10ml d'eau distillée, puis agité au bain marie pendant 30min. Le gel formé a été refroidi à l'eau courante.



Figure 9 : Rhéomètre VT550

3-2 -1-4 -Caractérisation fonctionnelle :

- **Indice de solubilité dans l'eau et pouvoir gonflant :**

100 mg d'amidons ont été dispersé dans 10ml d'eau distillée et agité pendant 30min suivie d'un bain marie à des températures allant de 60°C à 90 °C suivie d'une centrifugation à 2000 trs/min pendant 15min. Les surnageants ont été transférés dans des creusets en porcelaine pré-pesés et soumis à un séchage à 105°C.

L'indice de solubilité dans l'eau (WSI) et le pouvoir gonflant (PG) sont calculés selon la formule suivante :

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

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

- **Indice d'absorption d'eau et d'huile :**

1000 mg d'amidon ont été dispersés dans 10ml d'eau distillée ou d'huile de soja séparément et agité pendant 30min à une température ambiante. Les échantillons ont été ensuite centrifugés à 3000tr/min pendant 30min. L'indice d'absorption a été calculé comme suit :

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

▪ **Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :**

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a été utilisée pour étudier le comportement thermique de nos amidons :

- AR
- APT
- AM

Les conditions de l'analyse sont les suivantes :

- Intervalle de température : Température initiale : température ambiante. Température finale : 300° C.
- Vitesse de chauffe : 10°C/min

3-2-2-Etude de solubilité à saturation du piroxicam :

Un excès de PRX a été mis dans des béchers contenant 10 ml d'eau distillée et différentes concentrations des différents amidons (AR APT AM ET AMP) : 1% 3% 5% et 10%. Le mélange a été soumis à une agitation magnétique pendant 24h à 300tr/min. Les dispersions ont été centrifugées à 5000tr/min 2 à 3 fois pendant 5min, suivie d'une lecture de l'absorbance par spectrophotométrie à 357 nm qui a été déterminé lors d'un balayage par UV-visible.

Réalisation d'une courbe d'étalonnage :

Cette courbe a été réalisée dans le but de retrouver les différentes concentrations du PRX utilisés lors de l'étude de solubilité.

Une gamme d'étalonnage a été réalisée à partir de dilution d'une solution mère de 100 µg/mL. L'absorbance des 06 solutions filles de concentration 2, 4, 6, 8, 10 et 20 µg/mL a été mesurée par spectrophotométrie UV. L'absorbance a été mesurée à 358nm.

Cette longueur d'onde de 358nm a été choisie après qu'on a fait un balayage par UV-visible.

3-2-3-Préparation des dispersions solides :

Les DSs ont été préparées par la méthode d'évaporation du solvant dans deux différents ratios 1/1 et 1/5 en utilisant comme véhicule différents amidons : APT /AR / AM/ AMP.

Pour le ratio 1 :1

400mg du PRX a été solubilisé dans 9,6 ml du DCM et 6,4 ml de l'ACN a été ajouté suivie de 400mg l'amidon.

Pour le ratio 1 :5

250mg du PRX a été solubilisé dans 6ml du DCM et 4ml de l'ACN a été ajouté suivie de 1250mg de l'amidon.

Le mélange a été mis sous la hotte sous une agitation de 300tr/min et un chauffage de 60°C. Une fois la poudre obtenue, elle a été séchée à 60°C dans l'étuve afin d'éliminer toutes traces de solvant restantes. Les DSs ont été récupérées, broyées, tamisées, pesées et conservées dans des tubes Eppendorf dans un dessiccateur à l'abri de la lumière et d'humidité.

3-2-4-Préparations des mélanges physiques :

Les mélanges physiques ont été préparés dans deux différents ratios (les mêmes que ceux des DSs). Le mélange du PRX et d'amidon a été broyé dans un mortier en agate pendant 10min puis tamisé.

3-2-5- Caractérisation des dispersions solides et mélanges physiques :

3-2-5-1- Spectroscopie infrarouge (IR) :

L'analyse a été effectuée sur nos DSs à l'aide de l'appareil Spectrum two. Les échantillons ont été analysés afin de détecter la présence d'éventuelles interactions entre le principe actif et le véhicules.

3-2-5-2-Diffractométrie des rayons X (DRX) :

L'échantillon solide finement broyé est monté sur un porte échantillon adéquat, puis soumis à un faisceau de rayons X pour être diffracté par les plans réticulaires des phases cristallines présentes. En effet, il existe une relation entre l'angle du faisceau diffracté et la distance réticulaire séparant les plans d'atomes au sein d'un réseau cristallin ; celle-ci est régie par :

La loi de Bragg $n\lambda = 2d\sin\theta$ (où λ =longueur d'onde en angströms, d = distance réticulaire en angströms et θ = angle de diffraction ou de réflexion en degrés

Les conditions opératoires sont décrites comme suit :

- **Diffractomètre PANalytical: X'PertPRO**, tube radiogène céramique à anticathode de cuivre, puissance du générateur à RX: 40 mA, 45 kV
- Logiciel pour l'acquisition des données : *DataCollector de PANalytical*
- Logiciel pour traitement des données : *HighScore Plus de PANalytical*
- Longueur d'onde CuK α [\AA]: 1,5418
- Angle de départ [$^{\circ}$ 2Th.] : 2,0000
- Angle final [$^{\circ}$ 2Th.] : 70,0000
- Taille du pas [$^{\circ}$ 2Th.] : 0,0130
- Temps du pas [s] : 298,095

3-2-5-3-Microscopie électronique à balayage (MEB) :

L'observation des échantillons DS APT 1 :1 ET LE PRX pur en utilisant le MEB a été réalisée au LPCM à l'aide de l'appareil Philips electroscan afin d'examiner la taille des particules et les caractéristiques morphologiques.

3-2-5-4- Test de dissolution :

Des gélules à base des DSs et MPs ont été préparées et soumises au test de dissolution.

Le test de dissolution a été réalisé au niveau du laboratoire de contrôle qualité de Biovital, en utilisant un appareil à panier de type pharma test.

Les conditions de travail sont comme suit :

- Volume par récipient : 900ml

- Milieu de dissolution : milieu acide (pH=1.2)
- Température du récipient : 37°C ±5°C
- Temps total de dissolution : 90 min
- Intervalles des prélèvements : 5, 15, 30, 45, 60, 90min
- Vitesse de rotation : 50tours/min
- Longueur d'onde : 334 nm

Le milieu et la longueur d'onde ont été choisis par rapport à la pharmacopée américaine.

Chapitre 4

Résultats et discussion

4-1- Caractérisation des amidons :

4-1-1- Caractérisation chimique :

- **Taux d'humidité :**

Le taux d'humidité des différents amidons est représenté dans le tableau (4) suivant :

Tableau 4 : taux d'humidité des amidons

Amidon	MC (%)
AMP	10,33
AR	11,88
AM	12,03
APT	18,15

A partir de ce tableau on peut dire que le taux d'humidité des différents amidons croit en allant de l'AMP, AR, AM vers l'APT.

- **Le degré d'amylose :**

La figure ci-dessous présente les solutions préparées pour lesquelles on a effectué une lecture UV-visible lors de la réalisation du test d'amylose :

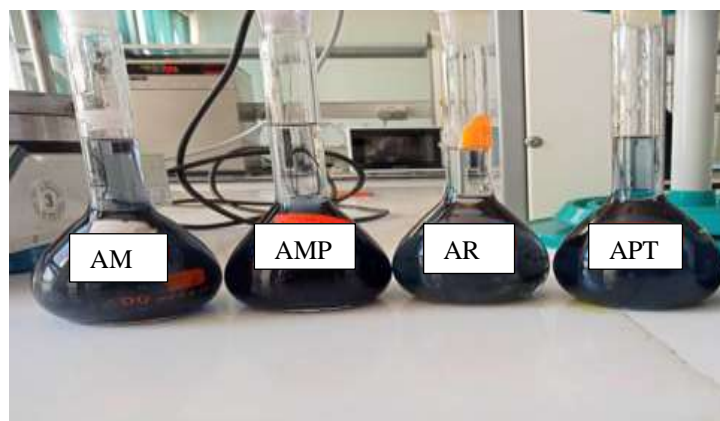


Figure 10 : Solutions du test du degré d'amylose obtenues après 20min

- Pour le calcul du degré d'amylose la formule suivante a été utilisée :

$$\% = \text{Abs} * 3,06 * 20$$

Les résultats du test de degré d'amylose des différents amidons sont présentés dans ce tableau :

Tableau 5 : degré d'amylose des amidons

Amidon	Degré d'amylose (%)
AR	21,48
APT	26,13
AM	29,82
AMP	32,61

L'amylose est en général le constituant le moins abondant de l'amidon. Les amidons les plus riches n'en contiennent que de 20 à 30%.

Selon les origines botaniques, les teneurs en amylose varient respectivement de 15 % à 30% pour les amidons. La teneur en amylose des amidons varie avec l'espèce et les variétés.

Les amidons les plus riches en amylose sont l'AMP et l'AM.

4-1-2- Caractérisation physique :

Microscopie électronique à balayage (MEB) :

Les images MEB des APT, AR, AM, sont illustrées dans la figure (12) :

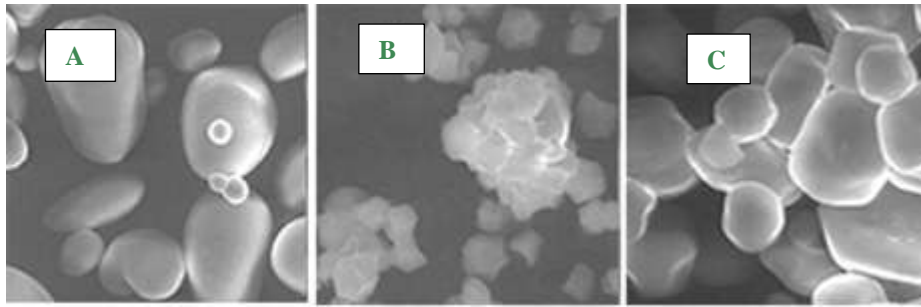


Figure 11 : Images MEB de l'APT(A), l'AR(B) et l'AM(C).

Les images obtenues par le MEB montrent les caractéristiques morphologiques, telles que la forme et la taille des grains d'amidon. Ces derniers présentent des différences significatives. Les grains d'APT (A) ont une surface lisse, et une forme ovale et irrégulière ou cuboïdale. Les grains d'AR (B) sont angulaires et pentagonaux, tandis que les grains d'AM (C) sont angulaires. Les grains d'AM et d'AR ont une surface moins lisse que les grains d'APT. La taille des grains varie de 2 à 100 μm . Les grains d'APT sont les plus gros ($<100 \mu\text{m}$), suivis de ceux du maïs ($<25 \mu\text{m}$) et ceux du riz ($<10 \mu\text{m}$).

4-1-3 Caractérisation rhéologique :

Le comportement rhéologique : la viscosité de la phase continue ainsi que la vitesse et le temps de déformation des empois d'amidon sont affectés par la taille, la forme et la distribution de taille des grains gélatinisés, ainsi que par les interactions entre les grains. [42]

Nous nous sommes intéressés initialement à suivre la révolution de la viscosité pour l'AM, AMP et APT pour une vitesse de cisaillement de 600 s^{-1} . Quatre courbes d'écoulement ont été donc obtenues pour chaque variété d'amidon comme l'illustre la figure (12) :

Sous l'effet de la température, les propriétés rhéologiques se trouvent grandement affectées. On constate alors que les amidons ont un comportement rhéofluidifiant.

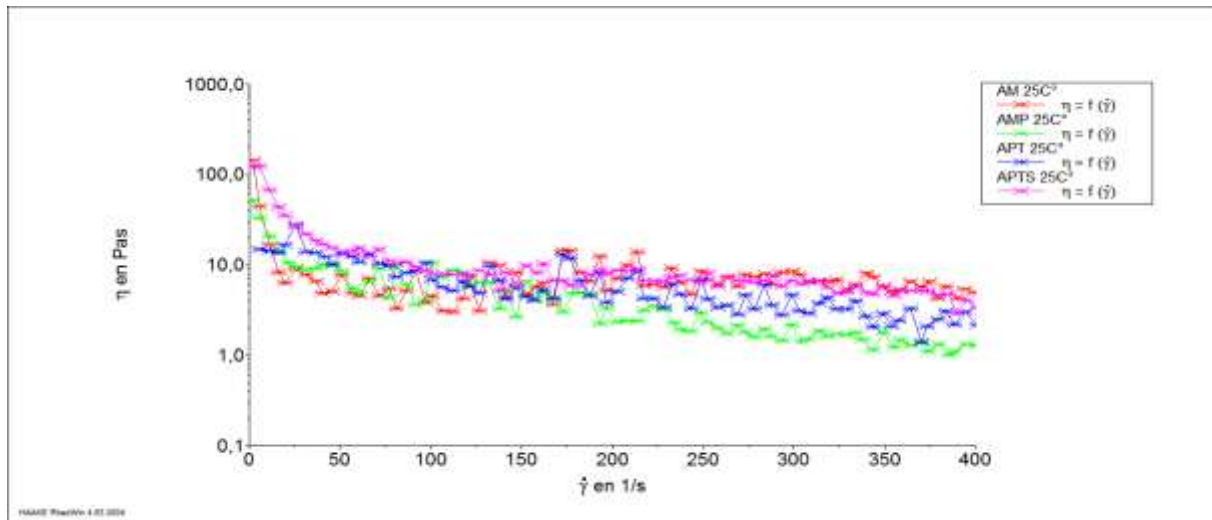


Figure 12 : Comportement rhéologique de l'AM, AMP et APT

4-1-4- Caractérisation fonctionnelle :

- Indice de solubilité dans l'eau (WSI) et le pouvoir gonflant (PG) :

Les résultats des WSI et PG à différents T° sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 6 : indice de solubilité et pouvoir gonflant des amidons

Amidon	WSI	PG
AR	3.71	12.11
AM	2.76	11.95
AMP	9.25	7.74
APT	14.92	20.02

Le tableau été obtenu en calculant la moyenne des différents WSI et PG à différentes T° (de 60°C à 90°C).

L'absorption d'eau de grains d'amidons se produit à partir de 60°C, et augmente régulièrement jusqu'à 90°C.

On constate une différence entre le pouvoir gonflant et l'indice de solubilité dans les différents amidons, et cela à cause de la grosseur des grains, la nature de l'amidon et de leurs teneurs en amylose.

▪ **Indice d'absorption d'eau (WAI) et d'huile (OAI) :**

Les résultats de WAI et OAI sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : indice d'absorption dans l'eau et dans l'huile

Amidon	WAI	OAI
AR	1.62	1.35
APT	1.81	1.41
AM	1.85	1.59
AMP	4.75	1.77

Ces résultats indiquent le caractère hydrophile/lipophile des grains d'amidons.

L'AMP a une forte capacité d'absorption dans l'eau comparée aux autres amidons.

La figure ci-dessous représente la solubilité des différents amidons :

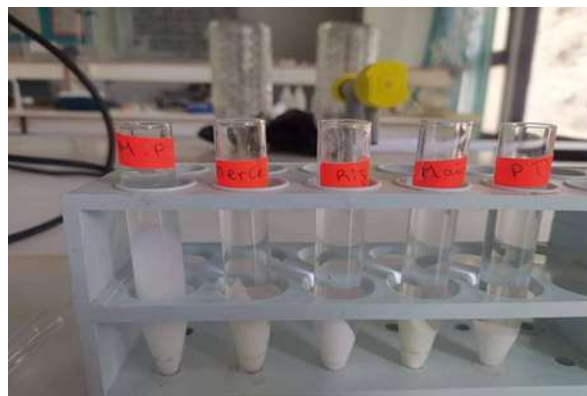


Figure 13 : Solubilité des différents amidons

4-1-5- Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :

La gélatinisation des amidons est un processus de rupture des liaisons intermoléculaire des amidons en présence d'eau et de chaleur.

La température de gélatinisation des amidons commence à partir de 50°C et dépend du type d'amidon mis en jeu comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : température de gélatinisation et perte de masse des amidons

Amidon	T° de gélatinisation (°C)	Perte de masse à 100°C
APT	71	14.92
AR	57	18.86
AMP	61	9.41

La Température de gélatinisation pour l'AR est de 57°C, l'APT est de 71°C et pour l'AMP est de 61°C. Cette différence de T° dépend du type de plante, du pH et de la quantité d'eau présente.

Pour leur perte en masse elle correspond à la quantité d'eau qu'ils ont perdu lors de chauffage à 100°C.

4-2-Etude de la solubilité à saturation du PRX avec les différents amidons :

- **Réalisation de la courbe d'étalonnage :**

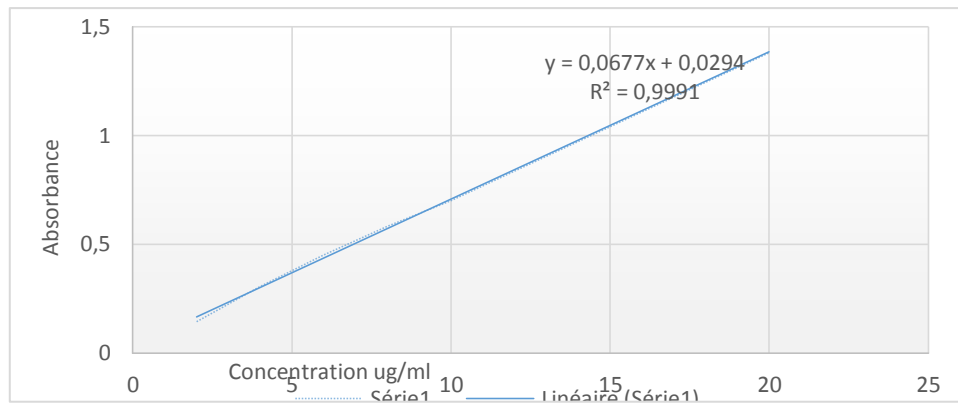


Figure 14 : Courbe d'étalonnage du PRX

La valeur élevée du coefficient ($R^2 = 0,9991$) indique une très bonne qualité descriptive du modèle linéaire.

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

Quelques étapes de cette étude sont représentées dans la figure suivante :



Figure 15 : Essai de solubilité à saturation du PRX avec les différents amidons

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

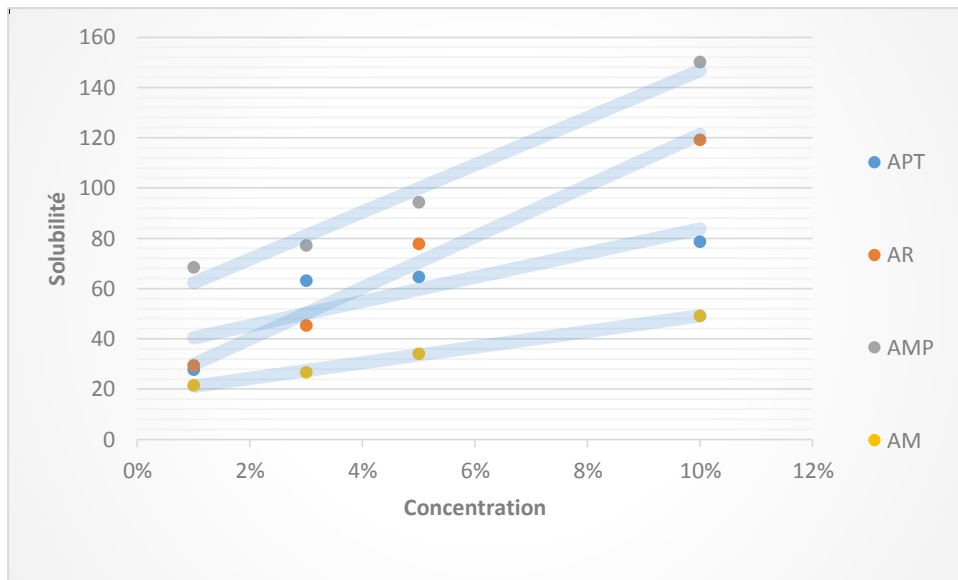


Figure 16 : graphe représentant la solubilité du PRX en fonction de la concentration des amidons d'APT, AR, AMP et AM

La solubilité du piroxicam augmente avec l'augmentation des concentrations des véhicules.

Plus la concentration est grande plus la solubilité est bonne.

4-3-Préparation des dispersions solides :

4-3-1- Aspect :

Les poudres des DSs obtenues sont de couleur blanche plus au moins claire, comme illustrées dans la figure (17) ci-dessous :



Figure 17 : Aspect des DSs

La couleur blanche des DSs obtenus indique l'état cristallin du PRX.

Le piroxicam est resté sous son état cristallin, ce qui veut dire qu'il n'est pas dissout.

4-3-2-Rendements :

Le rendement R des dispersions solides et mélanges physiques préparés a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$R\% = (m_{exp} / m_{théo}) * 100$$

Avec : **m_{exp}** : masse expérimentale ; **m_{théo}** : masse théorique

Les résultats sont présentés dans les tableaux (9) (10) ci-dessous :

Tableau 9 : rendements des DSs 1 :1

DSs 1 :1	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
AMP	800	755,9	94,49
AR	800	756,2	94,52
AM	800	716,4	89,55
APT	800	719.1	87,88

Tableau 10 : rendements des DSs 1 :5

DSs 1 :5	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
AMP	1500	1387,7	92,51
AR	1499,5	1382,5	92,17
AM	1500	1349,9	89,99
APT	1500,1	1293,2	86,24

A partir de ces deux tableaux on constate un meilleur rendement pour l'AMP et AR que pour l'AM et APT

4-4-Préparation des mélanges physiques :

4-4-1-Aspect :

Les poudres des MPs obtenues sont de couleur blanche plus au moins claire, la présentation est illustrée dans la figure (20) :



Figure 18 : Aspect des MPs

4-4-2-Rendements :

Les résultats sont présentés dans les tableaux (11) et (12) :

Tableau 11 : rendements des MPs 1 :1

MPs 1 :1	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
AMP	799,9	744,7	93,09
AR	800,3	714,5	89,27
AM	800,1	741	92,61
APT	799,9	720,9	90,12

Tableau 12 : rendements de MPs 1 :5

MPs 1 :5	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
AMP	1500,1	1452,1	96,80
AR	1500,1	1313,6	87,56
AM	1500	1402	93,46
APT	1500	1377,9	91,86

On constate que les rendements sont excellents pour les DSs et les MPs, plus la quantité de la matière première utilisée et élevée plus le rendement est grand.

Un rendement de 96.80% a été obtenu avec le MP de l'AMP.

4-5- Caractérisation des dispersions solides et des mélanges physiques :

4-5-1- Spectroscopie infra-rouge (IR) :

La figure N°19 ci-dessous représente les spectres infrarouges du PRX et des DS 1 :1 de AR, AM, APT et AMP.

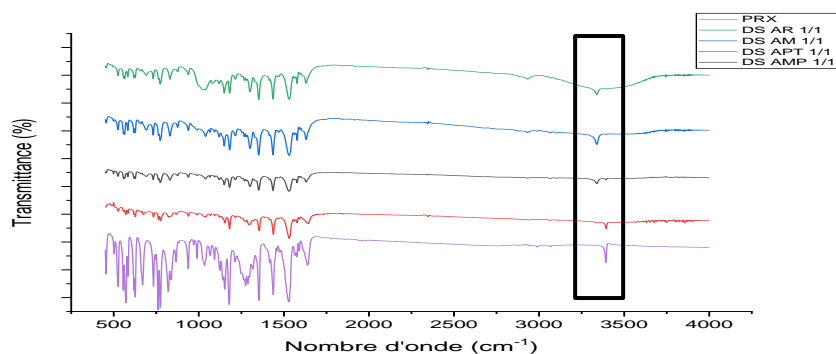


Figure 19 : Spectre IR des DSs et PRX

Les bandes d'absorption du PRX obtenues sont identiques aux bandes obtenues dans le spectre infrarouge de la référence. [43]

Le pic d'absorption de 3392.03 est lié à la liaison OH du PRX.

On observe l'absence de tout nouveau pic dans les dispersions solides ainsi que la non élimination de la bande caractéristique du PRX et aucun changement dans les positions des bandes indique l'absence de toute interaction significative entre le PRX et les différents amidons.

4-5-2 – Diffractométrie des rayons X :

La figure (20) montre les résultats de l'analyse DRX :

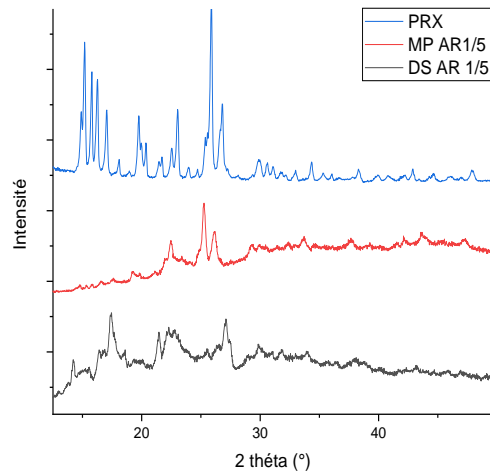


Figure 20 : Spectres DRX de la DS AR 1 : 5 , MP AR 1 :5 et PRX

Le diffractogramme du PRX pur montre la présence de nombreux pics de diffraction avec une forte intensité ce qui indique qu'il est sous une forme cristalline.

Le MP AR (1/5) a montré des pics avec une intensité plus ou moins réduite, par contre dans le cas de la DS AR (1/5) l'intensité des pics a été réduite d'une manière remarquable, ceci signifie qu'il y a eu une réduction de la cristallinité pour la DS, ce qui améliore d'avantage la solubilité du PRX.

A l'état de Dispersions solides le PA se trouve à l'état de particules très fines. La réduction des particules explique l'augmentation de la vitesse de dissolution du PA.

4-5-3- La microscopie électronique à balayage (MEB) :

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

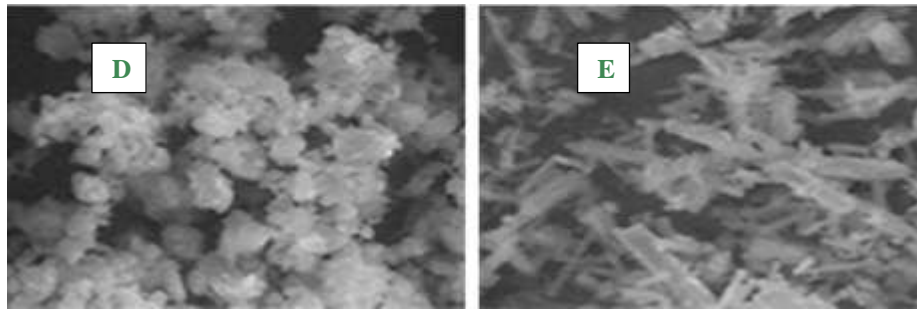


Figure 21 : Images MEB du PRX pur et de la DS APT 1 :1

Le PRX pur (D) présente une morphologie irrégulière, avec une agglomération marquée des particules qui est due sûrement à la micronisation. Leur taille est inférieure ou égale à 5 µm.

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

4-5-4-Test de dissolution :

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

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

- | | |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| ✓ A ech : Absorbance de l'échantillon | ✓ P ech : Poids de l'échantillon |
| ✓ A stdr : Absorbance du standard | ✓ V mil : volume du milieu |
| ✓ P stdr : Poids du standard | ✓ V stdr : volume du standard |

Les résultats obtenus sont exprimés en % cumulés en fonction du temps et tendent vers 100%.

Le graphe ci-dessous représente le profil des dissolutions des DSs et des MPs de différents ratios dans le milieu pH 1,2.

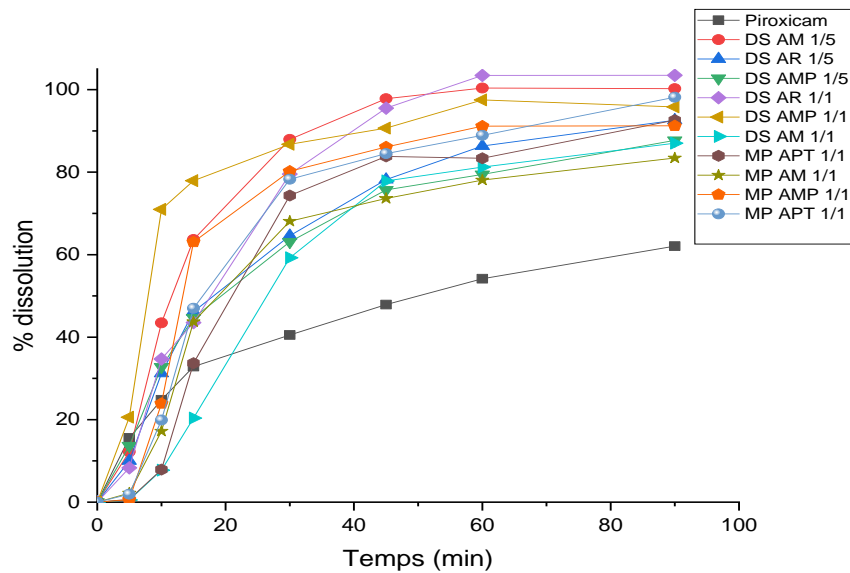


Figure 22 : Profils de dissolution du PRX, DSs et MPs

D'après le graphe obtenu :

On observe des taux de dissolutions significativement augmentés pour la plupart des structures des DSs et MPs par rapport au piroxicam pur.

Les dispersions solides et les mélanges physiques ont atteint un pourcentage de dissolution de 100% au bout de 60min et aussi plus le ratio est élevé plus l'amélioration est meilleure.

Une amélioration de la dissolution du piroxicam est observée avec toutes les dispersions solides et mélanges physiques préparées quel que soit le ratio.

Dans les dispersions solides, le taux de libération du médicament a été amélioré en raison de l'augmentation de la concentration du support jusqu'à un rapport de 1/5.

Conclusion générale

La faible solubilité est un problème majeur rencontré lors de la formulation de nouvelles entités chimiques.

En effet ce projet nous a permis d'améliorer la solubilité du piroxicam, un principe actif appartenant à la classe biopharmaceutique II au moyen des dispersions solides.

Des dispersions solides du piroxicam ont été préparées en utilisant différents amidons avec différents ratios par la méthode d'évaporation du solvant et caractérisées par DRX, spectroscopie IR, MEB et test de dissolution.

Les résultats de la DRX ont montré que la dispersion solide de PRX avec tous les supports peut diminuer sa cristallinité. L'analyse MEB nous a confirmé une diminution de la taille des particules. L'analyse par spectroscopie IR n'a montré aucune interaction entre le principe actif et le véhicule. Les résultats de l'étude de dissolution ont montré que des dispersions peuvent être appliquées de manière bénéfique pour améliorer le taux de dissolution du PRX.

Le taux de dissolution maximal a été obtenu dans les dispersions solides avec un ratio de 1/5. Au final, on peut dire que notre objectif est atteint avec succès et que la formulation de gélule à base de dispersions solides a été efficace pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam. La quantité du véhicule a joué un rôle primordial dans l'amélioration de la solubilité du PRX.

**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

- [1]: WELLING PETER. G., Absorption of Drugs, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 19-33.
- [2]: SIEPMANN, J., F. SIEPMANN, and T. F. ALEXANDER, Factors Influencing Oral Drug Absorption and Drug Availability, in Modern pharmaceuticals. p. 117-154.
- [3]: Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS), Vol. 2, Issue 9: Sep.: 2011, 1078-1095 1078.
- [4]: 11. Chiou, W.L., and Rielman, S., (1971). Pharmaceutical application of solid dispersion system. J.Pharm.Sci., **60**: 1281-1302.
- [5]: Goldberg, A.H., Gibaldi, M., and Kanig, J.L., (1965). Increasing dissolution rates and gastro intestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I theoretical considerations and discussion of the literature. J. Pharm. Sci., **54**: 1145-1148.
- [6]: Pharmaceutical Solid Dispersion Technology edited by Mohammed. J.Habib ,Ph.D , school of pharmacy ,Howard university
- [7]: Rawat A, Verma S, Kaul M, Saini S. Solid Dispersion: A Strategy for Solubility Enhancement. Int J Pharm Tech 2011; **3**(2):1062-1099.
- [8]: Kim KT, Lee JY, Lee MY, Song CK, Choi J, Kim DD. Solid Dispersions as a Drug Delivery System. J Pharm Investig 2011; **41**(3):125-142.
- [9]: Kadam V, Bharkhad VS, Jadhav SB, Kute A, Chintale AG. Role of Solid Dispersion in Improving Solubility and Dissolution Rate: A Comprehensive Review World J Pharm Res 2014; **3**(1):1841-1860
- [10]: <https://fr.sawakinome.com/articles/inorganic-chemistry/difference-between-substitutional-and-interstitial-solid-solution.html>
- [11]: Patil AN, Shinkar DM, Saudagar RB. Review article: solubility Enhancement by solid dispersion. Int J Curr Pharm Res 2017; **9**(3):15-18 & Patil RM, Maniyar AH, Kale MT, Akarte AM, Baviskar DT. Solid Dispersion: Strategy to Enhance Solubility. Int J Pharm Sci Rev Res 2011; **8**(2):66-73.
- [12] : Lloyd, G.R., et al. (1999). A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. Eur. J.Pharm. Biopharm. **48**: 59–65.)

Références bibliographiques

- [13]: Taylor, L.S., and Zografi, G., (1997). Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions .Pharm. Res., **14**: 1691–1698.
- [14]: Craig, D.Q.M., (2002). The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. Int. J. Pharm., **231**: 131–144.
- [15]: Ghebremeskel, A.N., et al. (2007). Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the process ability. Int. J. Pharm., **328**: 119–120.
- [16]: Patil AN, Shankar DM, Saudagar RB. Review article: solubility Enhancement by solid dispersion. Int J CurrPharmRes 2017; **9**(3):15-18
- [17] : Thèse pour obtenir le diplôme de doctorat en pharmacie préparé au sein de : Université de Rouen Normandie « développement et caractérisation physico-chimique d'une nouvelle forme galénique à base de l'amphotéricine B pour une administration adaptée à la voie orale ou à la voie pulmonaire
- [18] : Serajuddin, A., 1999. Solid dispersion technique. J. Pharmaceut. Sci., **88** (10): 891-900
- [19]: Goldberg, A., Gibaldi, M., and Kanig, L., 1996. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II experimental evaluation of a eutectic mixture: urea-acetaminophen system, J. Pharmaceut. Sci., **55**:482-487
- [20]: Narang, A., and Shrivastava, A., 2002. Melt extrusion solid dispersion technique. Drug Dev. Ind. Pharm., 26(8): 111-115
- [21]: Perissutti, B., Newton, J.M., Podezeck, F., and Rubessa, Preparation of extruded Carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form. Europ. J. Pharmaceut. Biopharmaceut., 53 : 125-132.)
- [22]: Hohman, M.M, Shin, M., Rutledge, G., and Michael, Brenner an electrospinning and electrically forced jets. II. Applications. Phys of fluids. **13**(8):2221-2236.
- [23]: Neamnark, A., Rujiravanit, R., and Supaphol, . Electrospinning of hexanoyl Chitosan. Carbohydrate polymers. Int. J. Pharmaceut..., **66**: 298-305

Références bibliographiques

- [24]: Zhang, W., Yan, E., Huang, Z., Wang, C., Xin, Y., Zhao, Q., and Tong. Preparation and study of PPV/ PVA nanofibers via electrospinning PPV precursor alcohol solution. *Europ. Poly.* **43**: 802-897.
- [25]: Taylor, L.S., and Zografi, Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharmaceut.(1997). Res.*, 14: 1691-1698.
- [26]: Aggarwal S, Gupta GD, Chaudhary S. Solid Dispersion as an Eminent Strategic Approach in Solubility Enhancement of poorly Soluble Compounds. *J PharmSciRes2010*; 1(8):1-14
- [27]: Gupta NB, Sharma P, Bhandari N, Singh K. To Enhance the Solubility of Poorly Water Soluble Drugs by Using Solid Dispersion: A Review. *Int Res J Pharm ApplSci* 2013; 3(2):27-32. 19
- [28]: Luhadiya A, Agrawal S, Jain P, Dubey PK. A Review on Solid Dispersion. *Int JAdvResPharmBiosci2012*; **1**(2): 281-291
- [29]: ¹ Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended, referral under Community interest.
- [30]: MediResource Inc. 1996 – 2022
- [31]: Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M. *et al.* Piroxicam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 22, 165–187 (1981).
- [32]: Mihalić, Mladen (1986). *[Analytical Profiles of Drug Substances] Volume 15, issue C ,1986, /Piroxicam. (), 509–531. (à Doi: 10.1016/S0099-5428(08)60422-0;*
- [33] : Thèse pour le diplôme d'état docteur en pharmacie par Grandin Matthieu (Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne.
- [34]: The Journal of Rheumatology, 01 Aug 1986, **13**(4):789-796, Verbeeck RK,Richardson CJ,Blocka KL.
- [35] : THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES BAKOURI Hichem : Modification et étude de propriétés physico-chimiques de l'amidon en présence du liquide ionique [Bmim] Cl en vue de leurs applications biomédicales.
- [36] : Bernier J.J., Adrian J., Vidon V. : « Les aliments dans le tube digestif » ;paru le 23 /07/1997

Références bibliographiques

[37] : Seyed Amir Bahrani. Modification des propriétés physico-chimiques de l'amidon par procédés hydrothermiques : Contribution à l'étude des transferts couplés chaleur-masse. Autre. Université de La Rochelle, 2012. Français. ffNNT : 2012LAROS366ff. fftel-00823904f

[38] : http://julientap.free.fr/travail_fichiers/les_amidons.pdf.

[39] : article : champs des amidons. Interview de Valéry Bauchart. Directeur de l'amidonnerie TEREOS de NESLE.

[40]: université du québec à montréal : mémoire présenté par massicotte louis-philipp dérivés carboxyliques de l'amidon riche en amylose comme excipients pharmaceutiques : aspects structuraux et formulations d'enzymes pancréatiques.

[41]: A simplified assay for milled – rice amylose B.O Juliano . International rice research institute .Los Bances , Laguna –Philippines.

[42] : Morikawa et Nishinara, 2002 ; Laun et al. 1991 ; Boersma et al. 1991, 1990 ; Barnes, 1989. These doctorat présenté par Seyed Amir Bahrani sous le thème de modification des propriétés physico-chimiques de l'Amidon par Procédés hydro thermiques : Contribution à l'étude des Transferts Couplés Chaleur-Masse.

[43]: AHMED S., ABDUI J., HUSSEI A.2013. Formulation and evaluation of piroxicam liquid-solid compacts. International journal of pharmacy an pharmaceutical sciences,5(1),132-141

Résumé :

L'objectif principale de cette étude était la formulation de dispersions solides de piroxicam afin d'améliorer sa solubilité et sa vitesse de dissolution.

La formulation de dispersion solides en utilisant différents amidons et différents rapports excipient/principe actif a été faite par la méthode d'évaporation du solvant. La diffraction des rayons X (DRX), la spectroscopie infrarouge (FTIR) et la microscopie électronique à balayage (MEB) ont été utilisés pour caractériser les DSs. Les résultats IR ont montré qu'il n'y avait aucune interaction chimique entre le médicament et le véhicule. L'analyse DRX a confirmé la réduction de la cristallinité du piroxicam et la MEB a confirmé une diminution de la taille des particules. Une amélioration de la dissolution du piroxicam s'est observée avec toutes les dispersions solides préparées.

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

Abstract:

The main objective of this study was the formulation of solid dispersions of piroxicam in order to improve its solubility and its dissolution rate.

The formulation of solid dispersion using different starches and different excipient/active ingredient ratios was made by the solvent evaporation method. X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (FTIR) and scanning electron microscopy (SEM) were used to characterize the SDs. The FTIR results showed that there was no chemical interaction between the drug and the vehicle. XRD analysis confirmed the reduction in piroxicam crystallinity and SEM confirmed a decrease in particle size. An improvement in the dissolution of piroxicam was observed with all solid dispersions prepared.

Keywords: piroxicam, solid dispersion, solvent evaporation method, dissolution.