

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : **Science de la matière**
Filière : **Chimie**
Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Mémoire de Master

Thème

***Modification du profil de dissolution d'un anti inflammatoire non stéroïdien
dans des systèmes de dispersions solides***

Présenté par :

ZABAK Melissa

OULD-OUELHADJ Amina

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

KHALDI Nassima

MAA

UMMTO

Président

BELMAHDI Lila

MAA

UMMTO

Promotrice

IDRIS Imane

MCB

UMMTO

Examinatrice

Session 2021 / 2022



Remerciement

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

A notre promotrice : Madame BELMAHDI. L

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce mémoire. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Veuillez croire à l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

A notre présidente du jury : Madame KHALDI. N


Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous sommes très reconnaissantes de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A notre membre du jury : Madame IDRIS. I

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Nous vous sommes très reconnaissantes de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger ce travail. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Nous remercions l'ensemble des ingénieures du laboratoire chimie-pharmaceutique de l'UMMTO, pour leur soutien et disponibilité, qui nous ont permis d'effectuer ce travail dans de très bonnes conditions.





Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail :

A l'homme, mon précieux offre de dieu à qui je dois ma vie, ma réussite et tous mon respect, merci pour ses encouragements, son soutien, son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études : Mon cher papa : je t'aime

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi : Ma chère maman : je t'aime.

Veillez recevoir ce modeste travail comme un début de récompense pour tout votre effort.

A mes 03 frères, qui n'ont pas cessé de m'encourager et me soutenir tout au long de mes études. Que dieu vous garde pour moi.

En mémoire de Jeddi DJILLALI que j'aurais tant aimé qu'il soit présent. Que dieu l'accueille dans son vaste paradis.

A mon binôme Amina pour son soutien, sa patience et sa compréhension ainsi que toute sa famille. A Lyza et Katia avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments.

A Lydia, Imane, Sarah, Kamelia, Yasmine, Liza, Rima, vous étiez une source de soutien moral, de joie et de bonheur merci pour vos encouragement et l'aide que vous m'avez toujours accordé

A tous mes amis(e)

A toute ma famille paternelle et maternelle

A tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail

Melissa





Dédicace

Au nom de Dieu clément et miséricordieux

Avec un cœur ouvert et un énorme plaisir, je dédie mon travail :
à mon père et à ma mère, mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et
ma plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, votre aide
financière, et surtout votre amour, merci de n'avoir jamais douté de moi. Tout ce
que j'espère, c'est que vous soyez fiers de moi aujourd'hui.

A Mon cher frère et sœurs pour leur dévouement, leur compréhension et leur
grande tendresse, Merci de m'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons
moments passés ensemble, et ce n'est pas fini.

En mémoire de mes 2 grand-mères paternelle et maternelle, que j'aurais tant aimé
qu'elles soient présentes. Que dieu les accueille dans son vaste paradis.

Je profite de cette occasion pour exprimer mon sincère et chaleureux remerciement
à ma binôme Mely avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments ainsi
qu'à toute sa famille.

A Katia et lysa avec qui nous avons partagé la tâche, merci pour votre précieuse
aide et votre soutien.

A mes amis de toujours : Yamine, Lydia B, Kenza T, Lydia T, Massiva, Amel,
chaima, et Lydia S...

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous
avons passés ensemble.

A tous mes amis qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce
travail. Je vous porte tous dans mon cœur...

A tous ceux qui m'aiment Je vous aime.

Aminâ



Glossaire

Médicament : est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Par extension, un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'être humain ou 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.

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

Excipient : désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens, souvent abrégés en **AINS**, sont des médicaments aux propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation.

Les cyclodextrines : Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques de forme torique contenant six à douze unités de glucose. Chaque unité de D-glucose en conformation chaise est liée par son carbone monomérique à l'autre unité par des liaisons glucosidiques α -(1-4).

Un vecteur : Structure moléculaire qui est utilisée pour acheminer un médicament vers l'endroit exact où le principe actif qu'il contient doit entrer en action dans un organe, un tissu ou une cellule.

Solubilité : est définie comme la quantité maximale de soluté qui peut être dissoute dans une quantité donnée de solvant.

Biodisponibilité : Définit par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède. La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale.

Oxicam : est une classe de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui se lie étroitement aux protéines plasmatiques.

Liste des abréviations

A : amidon

Abs : absorbance

ACN : acétonitrile

AGU : d-anhydroglucopyranose

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

BCS : système de Classification Biopharmaceutique (Biopharmaceutical Classification System)

D : dextrine

DCM : dichlorométhane

DE : dextrose équivalent

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DS : dispersion solide

DSs : dispersions solides

Ech : échantillon

Glc : glucose

IUPAC : union internationale de chimie pure et appliquée

mexp : masse expérimentale

MP : mélange physique

mathéo : masse théorique

PA: principe actif

PRX : piroxicam

R : rendement

Std : standard

UV-vis : ultra-violet visible

V : volume

Liste des figures

Figure n°01 : structure des monosaccharides.....	4
Figure n°02 : structure chimique du glucose.....	5
Figure n°03 : structure des disaccharides.....	5
Figure n°04 : structure chimique des oligosaccharides.....	6
Figure n°05 : structure des dextrans.....	6
Figure n°06 : formule développée générale des cyclodextrines et représentation schématique de leur structure tridimensionnelle.....	7
Figure n°07 : structure chimique de l'amidon.....	9
Figure n°08 : structure chimique du PRX.....	9
Figure n°09 : micrographies optiques de cristaux de piroxicam.....	11
Figure n°10 : classification des dispersions solides.....	14
Figure n°11 : courbe d'étalonnage du PRX.....	27
Figure n°12 : étude de solubilité du PRX en fonction de la concentration des véhicules.....	28
Figure n°13 : aspect des DSs.....	28
Figure n°14 : aspect des MPs.....	30
Figure n°15 : micrographies électroniques à balayage du : PRX ; Amidon ; DS amidon et dextrine.....	31
Figure n°16 : spectres infrarouge du PRX pur, amidon, glucose, DS A, DS GLC et DS D.....	32
Figure n°17 : diffractogrammes du PRX pur, MP A et DS A.....	33
Figure n°18 : profils de dissolution du PRX, DS D, DS A, DS Glc et MP A.....	34

Liste des tableaux

Tableau n°01 : propriétés physico-chimique du piroxicam	10
Tableau n°02 : matières premières utilisées, leur rôle et leur provenance	21
Tableau n°03 : rendements des DSs	29
Tableau n°04 : rendements des MPs.....	30

Sommaire

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale..... -1-

Partie bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur les saccharides et le piroxicam

1.1. Saccharides..... -4-

1.1.1. Définition -4-

1.1.2. Classification des saccharides -4-

1.1.2.1. Monosaccharides -4-

1.1.2.2. Disaccharides -5-

1.1.2.3. Oligosaccharides -6-

a. Les Dextrines -6-

b. Types de dextrines..... -6 -

- Dextrines blanches..... -6-

- Dextrines jaunes -7-

- Gommés britanniques -7-

- Maltodextrines -7-

- Cyclodextrines -7-

1.1.2.4. Les polysaccharides..... -8-

1.2. Piroxicam -9-

1.2.1. Définition -9-

1.2.2. Propriétés du piroxicam -9-

1.2.3. Problèmes liés au piroxicam -10-

Chapitre 2 : Dispersions solides

2.1. Définition des dispersions solides -13-

2.2. Classification des dispersions solides -13-

a. Les DSs de première génération -13-

b. Les DSs de deuxième génération -13-

c. Les DSs de troisième génération -13-

2.3. Critères des véhicules associés aux dispersions solides.....	-13-
2.4. Types des dispersions solides	-14-
2.5. Méthodes de préparation des dispersions solides.....	-15-
2.5.1. Méthode de fusion.....	-15-
2.5.2. Méthode d'évaporation du solvant.....	-15-
2.5.3. Méthode de co-broyage	-15-
2.5.4. Méthode d'immersion	-15-
2.5.5. Méthode mixte.....	-15-
2.6. Méthodes de caractérisation des dispersions solides.....	-16-
2.6.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	-16-
2.6.2. Microscopie électronique à balayage (MEB)	-16-
2.6.3. Spectroscopie infrarouge (IR)	17-
2.6.4. Diffraction des rayons X (DRX)	-17-
2.6.5. Test de dissolution.....	-17-
2.6.6. Spectrophotométrie UV/VIS	-18-

Chapitre 3 : Matériel et méthodes

3.1. Matériel	-21-
3.1.1. Matières premières	-21-
3.1.2. Réactifs.....	-21-
3.1.3. Verrerie.....	-22-
3.1.4. Appareils et équipements utilisés pour la formulation des dispersions solides	-22-
3.1.5. Appareils et équipements utilisés pour la caractérisation des dispersions solides	-22-
3.2. Méthodes	-23-
3.2.1. Etudes de solubilité	-23-
3.2.2. Préparation des dispersions solides	-23-
3.2.3. Préparation des mélanges physiques	-24-
3.2.4. Caractérisation des dispersions solides	-24-
3.2.4.1. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	-24-
3.2.4.2. Spectroscopie infrarouge (IR)	-24-
3.2.4.3. Diffraction des rayons X (DRX)	-25-

3.2.4.4. Test de dissolution.....	-25-
-----------------------------------	------

Chapitre 4 : Résultats et discussion

4.1. Etudes de solubilité	-27 -
4.2. Préparation des dispersions solides	-28 -
a. Aspect	-28 -
b. Rendement.....	-29 -
4.3. Préparation des mélanges physiques	-30-
a. Aspect	-30 -
b. Rendement.....	-30 -
4.4. Caractérisation des dispersions solides	-31 -
a. Microscopie électronique à balayage (MEB)	-31 -
b. Spectroscopie Infra-rouge (IR)	-32-
c. Diffraction des rayons X (DRX)	-33 -
d. Test de dissolution.....	-34 -
Conclusion.....	-36-

Références bibliographiques

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires expliquent leur large utilisation symptomatique, mais leur bénéfice thérapeutique est souvent limité par leur solubilité. ^[1]

Il existe un outil de pronostic appelé le Système de Classification Biopharmaceutique (Biopharmaceutical Classification System ou BCS), permettant d'estimer le comportement d'un principe actif à partir de sa vitesse de mise en solution et sa perméabilité. Le piroxicam appartient à la classe BCS II caractérisée par une haute perméabilité mais une faible solubilité. ^[1]

De nombreuses stratégies permettent de surmonter le problème de solubilité des principes actifs tels que la complexation avec les cyclodextrines, la formation de dispersions solides (DSs), la solubilisation avec des agents tensioactifs, la réduction de la taille des particules du médicament et l'utilisation de différentes formes polymorphiques/amorphes de médicaments.

Au cours de notre étude, on a opté pour la stratégie de dispersion solide en utilisant comme matrice hydrophile les saccharides pour surmonter le problème de solubilité du piroxicam en utilisant la méthode d'évaporation du solvant.

La spectroscopie infrarouge (IR), la diffraction des rayons X (DRX), la Microscopie électronique à balayage (MEB) et une étude de dissolution in vitro ont été utilisés pour caractériser les DSs obtenues.

Le présent manuscrit est composé essentiellement de 2 parties :

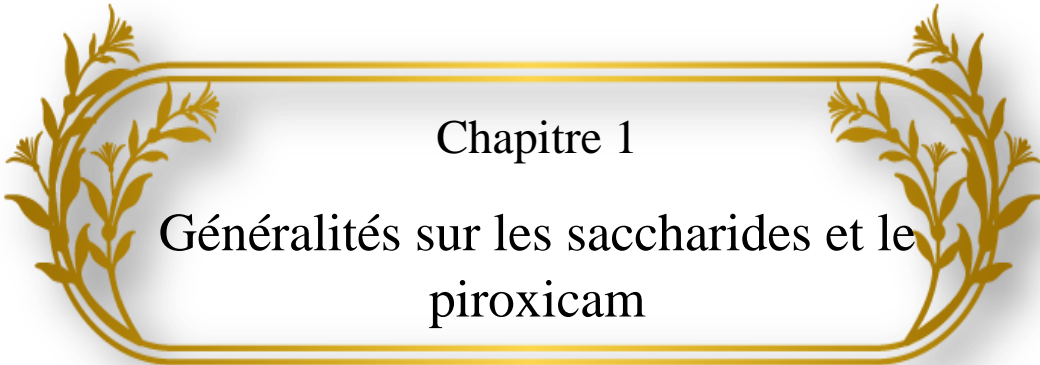
La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique comportant deux chapitres. Nous présenterons dans le premier chapitre des généralités sur les saccharides et le piroxicam, dans le deuxième chapitre nous parlerons sur les dispersions solides.

La deuxième partie est la partie expérimentale. Elle comporte deux chapitres : un est consacré à la description du matériel et méthodes utilisés dans l'étude. L'autre est dédié à la présentation des résultats et discussion. Enfin, une conclusion générale viendra résumer l'ensemble des résultats obtenus.



Partie
Bibliographique





Chapitre 1
Généralités sur les saccharides et le
piroxicam

1.1. Saccharides

1.1.1. Définition

Les glucides ou les saccharides sont des molécules organiques composées de carbone, hydrogène et oxygène et se définies comme un aldéhyde ou une cétone de forme $(C_nH_{2n}O_n)$. Ils regroupent les glucides simples (monosaccharides et disaccharides) et les glucides complexes (oligosaccharides et polysaccharides). [2]

1.1.2. Classification des saccharides

Les glucides ou saccharides sont classés selon leurs nombres d'unités en :

1.1.2.1. Monosaccharides

Les monosaccharides, aussi appelés sucres simples, dont la structure est illustrée dans la figure n°01, sont la forme la plus simple de sucre et les unités les plus basiques des glucides (monomères). Leur formule générale est $C_mH_{2n}O_m$. Ils sont généralement des cristallins solides sans couleur et soluble dans l'eau. Contrairement à leur nom (sucres), seuls certains monosaccharides ont un goût sucré. [3]

Les monosaccharides les plus connus comprennent le glucose (dextrose), le fructose (lévulose) et le galactose. Ils sont les éléments constitutifs des disaccharides (tels que le saccharose et le lactose) et des polysaccharides (tels que la cellulose et l'amidon). [3]

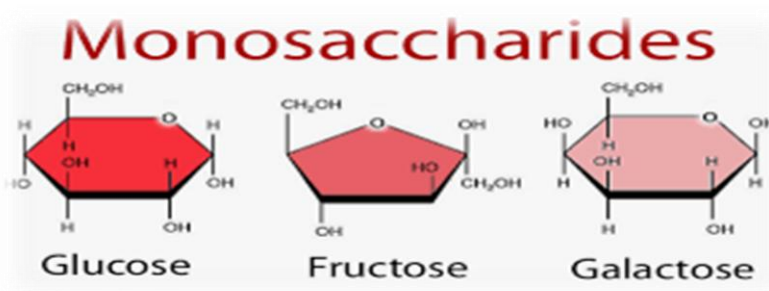


Figure n°01 : structure des monosaccharides les plus répandus

Le Glucose

Le glucose est un ose simple et plus particulièrement un aldohexose dont la structure est présentée dans la figure n°02. C'est un isomère d'autres sucres, en particulier le mannose ou le fructose, de formule $C_6H_{12}O_6$. Par convention, il est symbolisé par Glc. Il est directement assimilable par l'organisme. Il se présente sous forme d'une poudre blanche, d'une saveur

sucrée caramélisant à partir de 150 °C. Il est soluble dans l'eau, l'éthanol et la pyridine mais insoluble dans l'éther di-éthylique et les solvants organiques. ^[4]

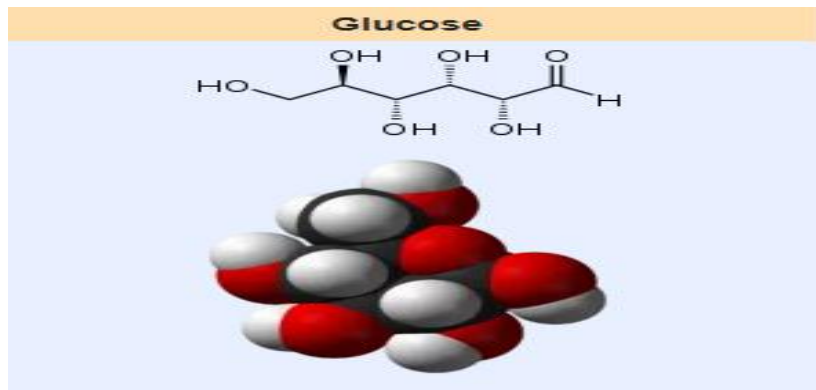


Figure n°02 : structure chimique du Glucose

1.1.2.2. Disaccharides

Un disaccharide est formé par la combinaison de 2 monosaccharides au cours d'une réaction de synthèse. Les deux molécules sont liées par une liaison osidique ou liaison glycosidique résultant de l'union de deux groupements hydroxyles avec perte d'une molécule d'eau. Les plus importants, de formule $C_{12}H_{22}O_{11}$, sont le saccharose, le maltose et le lactose dont les structures sont illustrées dans la figure n°03.

On distingue deux types de diholosides, les diholosides réducteurs (lactose, maltose et le cellobiose) et les diholosides non-réducteurs (saccharose et tréhalose). ^[5]

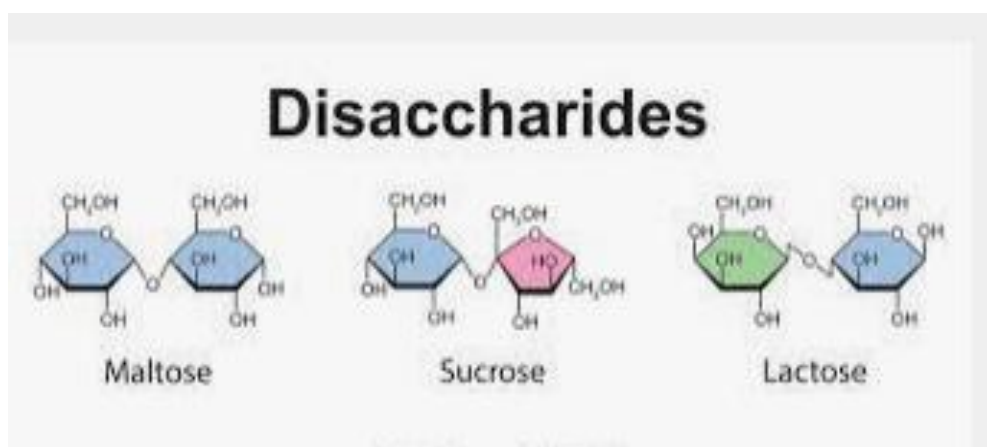


Figure n°03 : structure des disaccharides les plus répandus.

1.1.2.3. Oligosaccharides

Un oligosaccharide est un oligomère formé d'un nombre (n) de monosaccharides liés par des liaisons glycosidiques. Ils se trouvent sous deux formes : linéaires et cycliques.

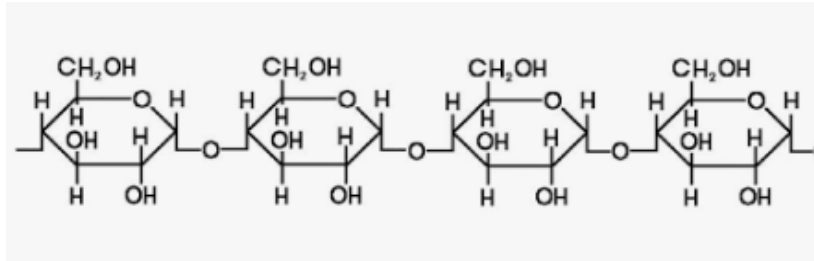


Figure n°04 : structure chimique des oligosaccharides

a. Les Dextrines

Les dextrines sont un groupe d'oligosaccharides de bas poids moléculaire produits par l'hydrolyse de l'amidon. Elles ont la même formule générale que les polysaccharides (figure n°05), mais avec une longueur de chaîne plus courte. [6]

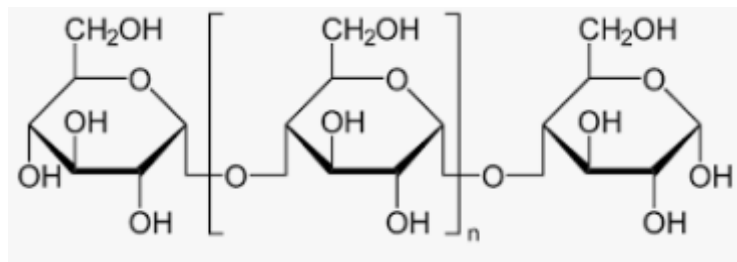


Figure n°05 : structure des dextrines

b. Types de dextrines

Selon les conditions de traitement impliquées, il peut y avoir de nombreux sous-types de Dextrines

- Dextrines blanches

Les dextrines blanches, ont une couleur blanche semblable à celle de l'amidon d'origine, mais ont une viscosité réduite et une solubilité dans l'eau froide allant de 5 à plus de 90%.

- Dextrines jaunes

En utilisant moins d'acide, des températures plus élevées et plus de temps, les dextrines avec une solubilité élevée dans l'eau et une couleur jaune distincte peuvent être produites.

- Gommages britanniques

Les gommages britanniques, sont produites en ajoutant peu ou pas d'acide à l'amidon très sec, puis rôti longtemps à une température qui augmente lentement. Ils sont de couleur havane à brun clair et ont une odeur caramélisée distincte. Il en résulte une gamme de produits dont la solubilité varie de faible à élevée.^[7]

- Maltodextrines

Résultent d'une hydrolyse assez poussée de l'amidon. Elles sont constituées de polyosides de petite taille (moins de 20 unités de glucose), y compris du glucose. Celles qui ont une forte teneur en glucose sont classées dans la catégorie des sirops de glucose.^[7]

- Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de la même formule chimique que les dextrines ($C_6H_{10}O_5$)_n. Leur structure chimique est illustrée dans la figure n°6. Obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine Glycosyltransférase (CGT ase) et sont au nombre de 3 avec respectivement n = 6, 7 ou 8 unités de glucose.^[8]

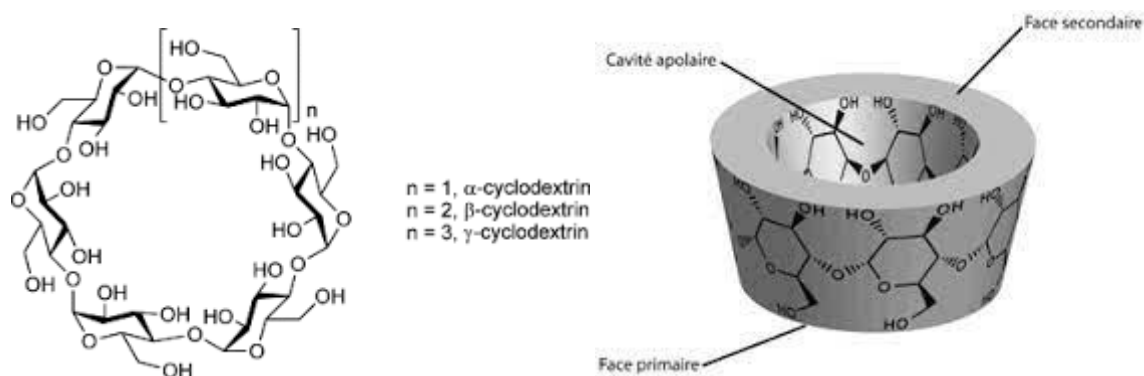


Figure n°06 : formule développée générale des cyclodextrines et représentation schématique de leur structure tridimensionnelle

1.1.2.4. Les polysaccharides

Les polysaccharides aussi nommés « polyosides » ou « glucanes » sont des polymères d'hydrate de carbone constitués d'un enchainement de molécules dont les unités structurales de bases sont des monomères de sucre.

Ce sont des polymères formés d'un certain nombre d'oses (ou monosaccharides) liés entre eux par des liaisons osidiques. Ayant pour formule générale $-[C_x (H_2O)_y]_n-$. Ils sont insolubles dans l'eau, et ils n'ont pas de pouvoir sucrant. Ils peuvent être classés selon leurs structures, leurs solubilités, leurs sources et également leurs rôles biologiques et applications. On distingue deux catégories de polysaccharides :

Les homopolysaccharides constitués du même monosaccharide.

Les hétéropolysaccharides formés de différents monosaccharides. ^[9]

L'amidon

L'amidon est un glucide complexe constitué de 2 homopolymères, l'amylose et l'amylopectine composés d'unités D-Anhydroglucopyranose (AGU) qui appartiennent à la famille des polysaccharides de formule chimique générale $(C_6H_{10}O_5)_n$ dont la structure est illustrée dans la Figure n°8. Les unités AGU sont liées entre elles par des liaisons α (1-4), et des liaisons α (1-6) qui sont à l'origine de ramifications dans la structure de la molécule.

L'amidon se présente sous forme d'une poudre blanche inodore qui est insoluble dans l'eau dans des conditions normales de température et de pression. Dans le cas des solvants organiques, l'amidon est soluble dans le diméthylsulfoxyde dans des conditions douces.

L'amidon se trouve dans les organes de réserve de nombreuses plantes :

- Les grains, les céréales (blé, maïs, riz, froment...) et les légumineuses
- Les racines
- Les tubercules et rhizomes (pomme de terre, patate douce, manioc...) ^[10]

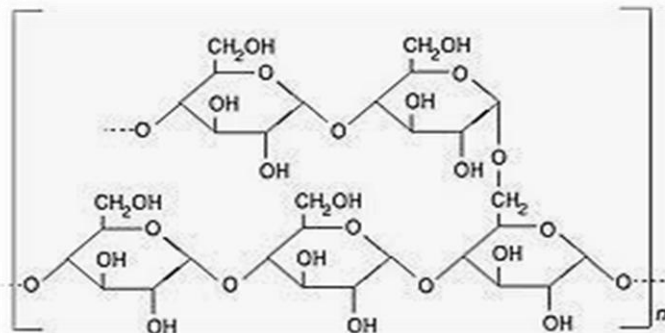


Figure n°07: structure chimique de l'amidon

1.2. Piroxicam

1.2.1. Définition

Le piroxicam (PRX) est une molécule du groupe des oxicams, groupe appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdien dont le nom IUPAC est le suivant (4-hydroxyle-2-méthyl-N-(2-piridyl) 2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde)^[11] et sa structure est présentée dans la figure n°08. Cette molécule possède diverses propriétés liées à sa capacité à bloquer la production des prostaglandines. On peut citer entre autres sa propriété antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire.^[13]

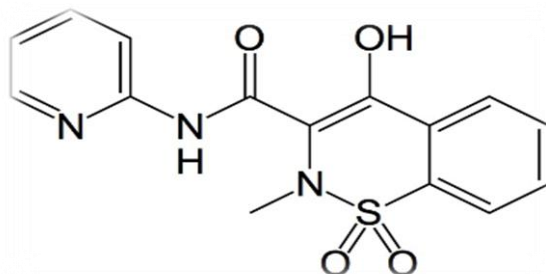


Figure n°08 : structure chimique du PRX^[12]

1.2.2. Propriétés du piroxicam

Les propriétés physico-chimiques du PRX sont regroupées dans le tableau suivant :

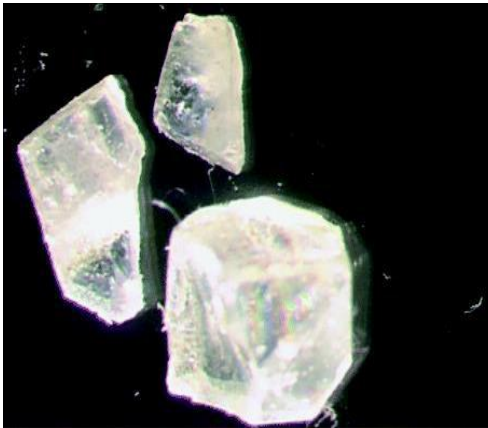
Tableau n°01: propriétés physico-chimiques du PRX.^[14]

Propriétés chimiques	Formule brute	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
	Masse molaire	$331.348\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
	PKa	6,3
	Perte à la dessiccation	Au maximum 0.5%
Propriétés physiques	Point de fusion	198-200°C
	Solubilité	23mg/L d'eau à 20°C
	Aspect en solution	Clair, jaune

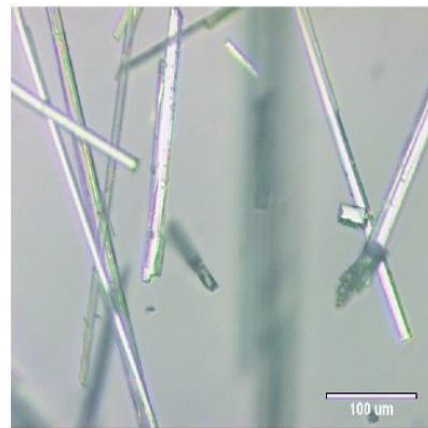
1.2.3. Problèmes liés au piroxicam

Les principaux problèmes du PRX sont :

- a. **Faible solubilité** : à température ordinaire, le PRX est insoluble dans l'eau et le cyclohexane. Il est peu soluble dans l'éther isopropylique et le toluène. Il est légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol. Enfin, il est soluble dans les solvants polaires, comme le DMF, le D.M.S.O. ^[15]
- b. **Polymorphisme** : le PRX est un médicament polymorphe ; il possède trois formes polymorphes dont la forme I et II illustrées dans la figure n°09 sont les plus connus ^[16]. Le polymorphe I est appelé « cristaux à aiguille blanche », il se cristallise dans des conditions indépendantes du taux de solvant et du refroidissement, tandis que le polymorphe II est appelé « prismes jaunes ou cristaux cubiques »

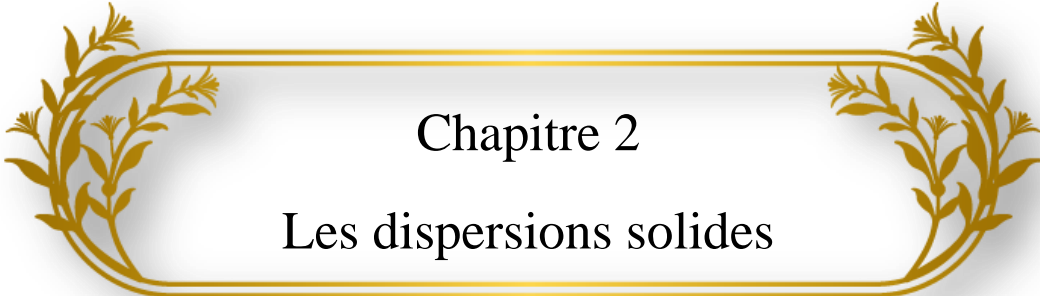


Polymorphe II : cristaux cubiques



Polymorphe I : cristaux à aiguille blanche

Figure n°09 : micrographies optiques de cristaux de piroxicam.



Chapitre 2
Les dispersions solides

Le problème de solubilité reste l'un des principaux challenges de formulation et de développement galénique. Plusieurs technologies de formulation ont déjà été développées pour tenter d'augmenter la solubilité des PAs peu solubles. Ils impliquent généralement des modifications chimiques ou physiques des PAs, telles que l'utilisation des prodrogues, la formation de sels et les co-cristaux, la micronisation, les formulations lipidiques, les cyclodextrines, les dispersions solides et la complexation. Parmi ces technologies les DSs restent l'une des solutions les plus efficaces.^[17]

2. Dispersions solides

2.1. Définition des DSs

La dispersion solide est la dispersion d'un ou de plusieurs principes actifs pharmaceutiques (PA) dans une matrice inerte à l'état solide.^[18]

2.2. Classification des dispersions solides

Vasconcelos et ses collaborateurs ont divisé les dispersions solides en trois générations.^[19]

a. Les DSs de première génération

Sont principalement à base de transporteurs cristallins tels que l'urée, le sorbitol et le mannitol ; dans ceux-ci, un PA cristallin est dispersé dans le transporteur pour former un mélange eutectique ou mono-eutectique.

b. Les DSs de deuxième génération

Comprennent principalement des solutions solides amorphes ou des suspensions solides amorphes. Les transporteurs peuvent comprendre des polymères synthétiques ou naturels.

c. Les DSs de troisième génération

Impliquent l'utilisation combinée de plusieurs excipients pharmaceutiques tels que des polymères amorphes, des agents tensioactifs et/ou des auto-émulsifiants.

2.3. Critères des véhicules associés aux dispersions solides

Un transporteur devrait être :

- Hydrophile avec des propriétés de dissolution rapide,
- Ne doit pas produire d'effet toxique,
- Il devrait être thermostable avec un point de fusion bas pour la méthode de fusion,

- Il devrait être soluble dans une variété de solvants pharmaceutiques,
- Il devrait former seulement de liaisons faibles avec la drogue. ^[20]

2.4. Types des dispersions solides

Les dispersions solides sont classées selon l'arrangement moléculaire ^[21] :

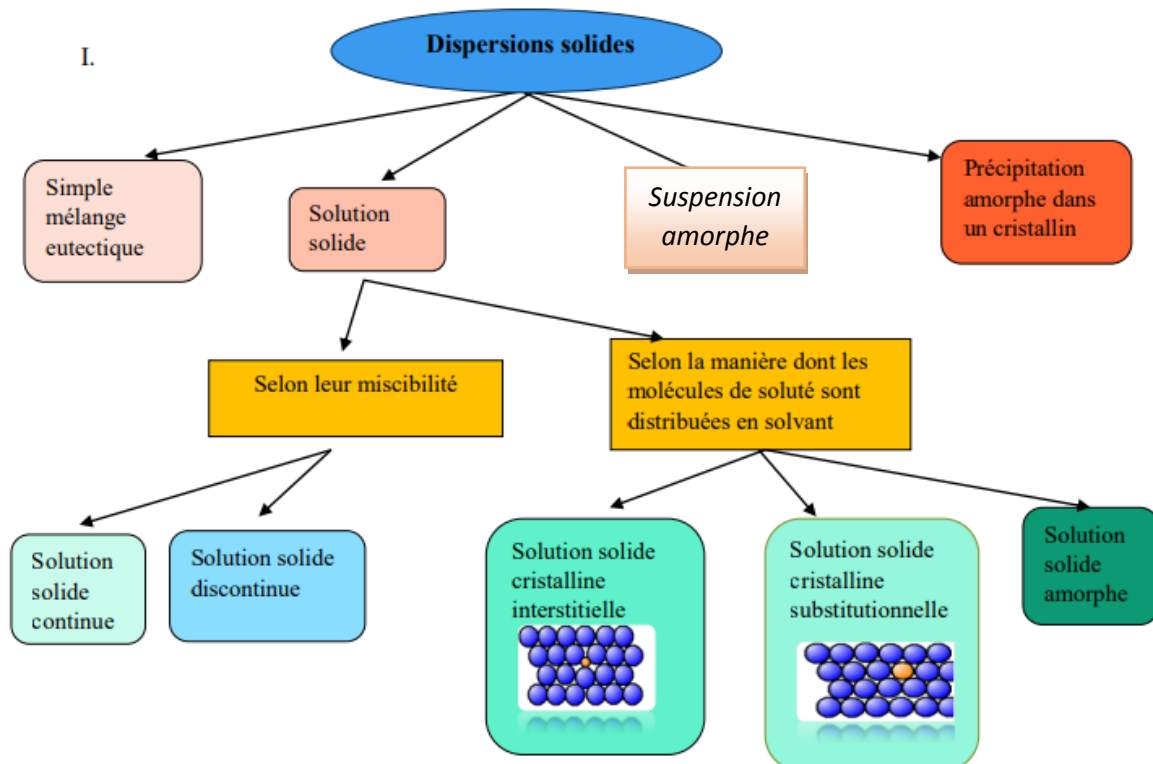


Figure n°10: classification des dispersions solides selon l'arrangement moléculaire

- Mélange eutectique

Un mélange eutectique simple est un mélange solide de cristaux très fins de deux composants, A et B qui, bien que miscibles à l'état liquide, ne le sont normalement pas à l'état solide sauf à l'état d'eutectique. ^[22]

- Solution solide

Les solutions solides sont comparables aux solutions liquides, constituées d'une seule phase, quel que soit le nombre de composants. Dans le cas des solutions solides, la taille des

particules du PA a été réduite au minimum possible. Classées selon leur miscibilité (solutions Solides continues ou discontinues) ou selon la façon dont les molécules de solvate sont réparties dans le solvant (substitutif, interstitiel) (voir la figure n°10) [23]

- Suspensions amorphes

La suspension amorphe est un mélange hétérogène (non miscible), dans lequel les molécules du PA amorphe sont mises en suspension dans un véhicule amorphe [24]

2.5. Techniques de préparation des DSs

De nombreuses méthodes ont été établies pour préparer les DSs. Des études récentes ont montré que le choix des méthodes de préparation a une influence significative sur les comportements physico-chimiques tels que l'amorphisation, et la recristallisation du système résultant, conduisant à une performance distincte du produit final. [18]

2.5.1. Méthode de fusion

Cette méthode implique la préparation d'un mélange du PA et d'un support hydrosoluble en le chauffant jusqu'à la fusion. Le mélange fondu est ensuite solidifié rapidement. La masse solide finale est broyée, pulvérisée et tamisée. [25]

2.5.2. Méthode d'évaporation du solvant

C'est une méthode qui consiste à produire des dispersions solides où le PA et le support sont solubilisés dans un solvant volatil. Le solvant est ensuite évaporé. [25]

2.5.3. Méthode de co-broyage

Le co-broyage par voie sèche constitue une nouvelle voie de formulation de mélanges et de production. La taille finale des particules peut atteindre des valeurs inférieures au micromètre, ce qui permet de disperser de manière satisfaisante le Pa dans la matrice. [26]

2.5.4. Méthode d'immersion

Consiste à faire dissoudre le PA dans un solvant, puis le véhicule est dispersé dans la solution (PA/solvant) obtenue, l'ensemble est maintenu sous agitation pendant une durée de temps déterminé allant de quelques heures à quelques jours. Les DSs récupérées sont séparées soit par centrifugation ou par filtration. [27]

2.5.5. Méthode mixte

La méthode mixte est la combinaison de la méthode de fusion et de la méthode d'évaporation du solvant et englobe donc les avantages des deux méthodes. Cette méthode consiste à dissoudre le PA dans un solvant approprié et à mélanger la solution obtenue avec le support fondu. Cette méthode présente deux avantages : premièrement, la température est plus basse et le temps de mélange est plus court que dans la méthode de fusion, ce qui protège le PA de la dégradation thermique. Deuxièmement, le support à l'état fondu est plus facilement dispersé et dissous dans le solvant que dans la méthode d'évaporation du solvant. ^[28]

2.6. Méthodes de caractérisation des DSs

Plusieurs techniques sont utilisées pour la caractérisation des DSs :

2.6.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

C'est une technique d'analyse thermique qui mesure les différences des échanges de chaleur entre un échantillon à analyser et une référence. La présence d'une transition vitreuse en DSC indique une structure amorphe, alors que la présence d'un pic endothermique de fusion révèle la structure cristalline de l'échantillon. La DSC permet de détecter les températures auxquelles les événements thermiques se produisent. ^[29]

2.6.2. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par un faisceau d'électrons très fin qui balaie point par point la surface de ce dernier. Sous l'impact de ce faisceau d'électrons accélérés, des électrons rétrodiffusés et des électrons secondaires émis par l'échantillon sont recueillis sélectivement par des détecteurs qui transmettent un signal à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec le balayage de l'objet. ^[34]
C'est une technique utilisée pour étudier la morphologie de surface des dispersions ainsi que la taille des particules. La MEB a également été utilisée pour étudier les processus de recristallisation sur la surface de la formulation. ^[28]

2.6.3. Spectroscopie infrarouge (IR)

Dans l'IR l'échantillon est soumis à un rayonnement électromagnétique. Le champ électrique induit par l'onde électromagnétique peut interagir avec un moment dipolaire d'une entité moléculaire présente dans le matériau. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la

fréquence de vibration d'un mode propre de la molécule, l'interaction créée engendre la vibration de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice correspondante. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré.

La spectroscopie infrarouge (IR) est utilisée généralement pour l'analyse qualitative d'une molécule. Elle permet de mettre en évidence la présence d'une liaison particulière. Elle permet également de déterminer la présence de formes cristallines grâce à leur capacité à détecter une différence subtile d'énergie vibratoire entre les états cristallin et amorphe ; des bandes vibratoires nettes révélant la présence de formes cristallines. La spectroscopie infrarouge peut être utilisée pour détecter avec précision des cristallinités allant de 1 à 99% dans des matériaux purs. ^[32]

La spectroscopie IR est utile pour caractériser les interactions moléculaires entre le PA et le support. ^[33]

2.6.4. Diffraction des rayons X (DRX)

Le principe de cette méthode est le suivant :

Un faisceau de rayons X monochromatique et parallèle pénètre dans un cristal préparé sous forme monocristalline, poly cristalline en poudre ou en couches minces, il en résulte de cette interaction, rayons X- cristal, des faisceaux diffractés dans une direction donnée par chacune des familles de plans réticulaires à chaque fois que la condition de diffraction est satisfaite.

La diffraction des rayons X permet d'identifier les phases cristallines présentes dans les matériaux analysés et offre la possibilité d'établir leur composition chimique. Aussi elle permet d'évaluer leur degré de cristallinité et de mettre en évidence la morphologie des cristallites qui les constituent, comme elle donne la possibilité d'estimer les dimensions de ces cristallites. ^[30]

Des pics de diffraction nets indiquent un matériau cristallin. ^[31]

2.6.5. Test de dissolution

Est destiné à déterminer la plus au moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, le ou les principes qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié

par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

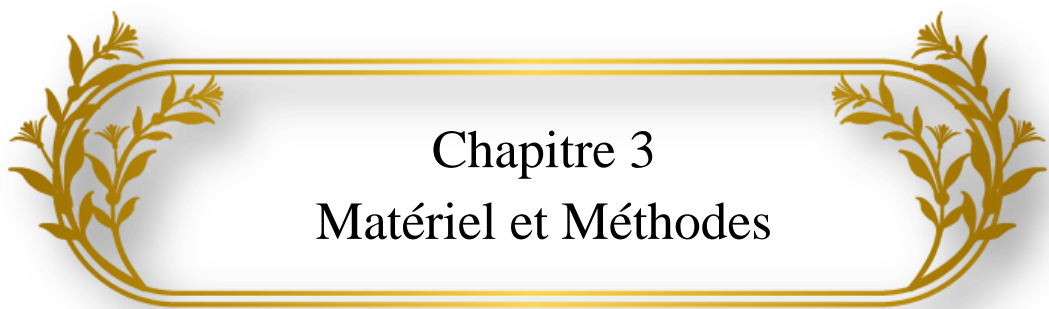
Pour réaliser le test de dissolution on utilise l'appareil de dissolu test, les pharmacopées préconisent 4 types de dissolu test, les plus utilisés sont : l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant. ^[35]

2.6.6. Spectrophotométrie UV/VIS

C'est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer-Lambert. ^[35]



Partie
expérimentale



Chapitre 3
Matériel et Méthodes

3.1. Matériel

3.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées pour les préparations des DSs sont décrites dans le tableau suivant :

Tableau n°02 : matières premières utilisées, leur rôle et leur provenance

Matières premières	Rôle	Provenance
PIROXICAM	Principe actif	SAIDAL, Dar El Beida
Amidon (A)	Excipient de formulation	MERCK (Germany)
Glucose (Glc)	Excipient de formulation	SIGMA
Dextrine (D)	Excipient de formulation	SIGMA

3.1.2. Réactifs

Les réactifs utilisés dans la préparation et la caractérisation des DSs sont les suivants :

- Chlorure de sodium (NaCl)
- Acide chlorhydrique (HCl)
- Phosphate mono potassique (KH₂PO₄)
- La soude (NaOH)
- Eau distillée
- Méthanol
- Dichlorométhane (DCM)
- Acétonitrile (ACN)

3.1.3. Verrerie

La verrerie a été soigneusement nettoyée et séchée avant chaque manipulation.

- Becher

Chapitre III : matériel et méthodes

- Pipettes et pro pipettes
- Tube Eppendorf
- Micropipette
- Burettes
- Spatules
- Fioles
- Tamis
- Tubes à centrifugeuse
- Verres de montre
- Mortier
- Eprouvettes
- Entonnoir
- Barreaux magnétiques

3.1.4. Appareils et équipements utilisés pour la formulation des DSs

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

3.1.5. Appareils et équipements utilisés pour la caractérisation des dispersions

- Spectrophotomètre UV-Visible
- Spectrophotomètre IR
- Diffractomètre aux rayons X (DRX)
- Microscope électronique à balayage (MEB)
- Dissolutest

3.2. Méthodes

3.2.1. Etudes de solubilité

Afin d'étudier l'amélioration de la solubilité du PRX en présence des différents véhicules (Glc, D, A), des études de solubilité ont été réalisées.

Ces études de solubilité ont été réalisées en ajoutant 50 mg de PRX dans 10 ml d'eau distillée contenant des quantités croissantes de véhicules. Les suspensions ont été agitées en continu sur un agitateur électromagnétique à 300 tr/min pendant 24h puis, récupérées et centrifugées à 6000tr pendant 15min. Les surnagants ont été analysés par spectrophotométrie UV-vis.

- Réalisation d'une courbe d'étalonnage

Afin de retrouver les différentes concentrations du PRX lors des études de solubilité, une courbe d'étalonnage a été réalisée :

Une gamme d'étalonnage a été réalisée à partir de dilution d'une solution mère dosée à 100 µg/ml. L'absorbance de 06 solutions filles de concentration 2, 4, 6, 8, 10 et 20 µg/ml a été mesurée par spectrophotométrie UV à une longueur d'onde de 357 nm.

3.2.2. Préparation des DSs

Il existe plusieurs techniques de préparation des dispersions. La méthode de préparation doit être choisie selon les applications envisagées car elle influence sur les caractéristiques physicochimiques et la dissolution du principe actif.

La méthode choisie pour la préparation de nos DSs à base de différents véhicules est la méthode d'évaporation du solvant.

Le PRX a été dissout dans un mélange de DCM et d'ACN sous agitation magnétique, puis les véhicules ont été dispersés dans la solution obtenue dans un ratio de 1/3. Le mélange de solvants a été évaporé sous chauffage à 70°C. Après évaporation totale des deux solvants, les DSs ont été transférées à l'étuve pendant la nuit à 60°C pour éliminer toute trace de solvants résiduels.

Le lendemain, les DSs ont été récupérées puis broyées à l'aide d'un mortier et d'un pilon. La poudre obtenue a été tamisée, pesée et conservée dans des tubes Eppendorf qui ont été placés dans un dessiccateur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Chapitre III : matériel et méthodes

3.2.3. Préparation des mélanges physiques

Les MPs ont été préparés par co-broyage en mélangeant manuellement la quantité appropriée de PRX et des véhicules dans un mortier bien sec à l'aide d'un pilon. Le broyage a été réalisé durant 5min. Les MPs obtenues ont été conservées dans un dessiccateur.

3.2.4. Caractérisation des DSs

Différentes méthodes ont été utilisées pour caractériser les formulations préparées, telles que : la spectroscopie infrarouge (IR), la DRX, la MEB et le test de dissolution in vitro.

3.2.4.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

L'observation des échantillons en utilisant le MEB a été réalisée au Laboratoire LPCM à l'UMMTO à l'aide de l'appareil Philips Electro scan, afin d'examiner la taille des particules et les caractéristiques morphologiques des différentes DSs, amidon pur et piroxicam.

3.2.4.2. Spectroscopie infrarouge (IR)

L'analyse spectroscopique IR a été effectuée dans le but de déterminer toute interaction entre le PRX et les véhicules associés. Cette analyse a été effectuée sur : le PRX, dextrine, glucose, amidon et les DSs. Les spectres IR de nos échantillons ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre de la marque Spectrum Two de Perkin Elmer.

Les spectres IR ont été enregistrés à température ambiante entre 500 cm^{-1} et 4000 cm^{-1} .

3.2.4.3. Diffraction des rayons X (DRX)

C'est une technique qui permet d'avoir non seulement la composition élémentaire mais aussi la composition chimique, la structure cristalline et la composition minéralogique de nos échantillons (PRX, A, D). Ces derniers ont été balayés sur une plage de 5° à 40° et un angle de (2θ) .

3.2.4.4. Test de dissolution

La dissolution des gélules contenant les DSs et les MPs a été effectuée au niveau du laboratoire contrôle qualité de BIOVITAL, en se servant de l'appareil PHARMATEST.

Le but de cette technique d'analyse est de suivre la cinétique de dissolution du PRX après immersion dans un milieu liquide approprié.

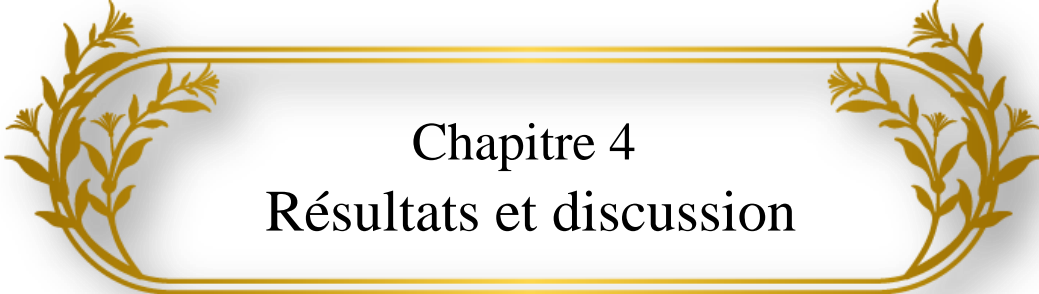
- Préparation du milieu pH=1.2 :

On a mélangé 250ml de chlorure de sodium 0.2 M avec un volume de 425 ml d'acide chlorhydrique 0.2 M, puis on a complété jusqu'à 1000 ml avec de l'eau distillée.

Chapitre III : matériel et méthodes

- Conditions opératoires

- Le type d'appareil : Dissolutest à paniers.
- Volume par récipient : 900ml ;
- Milieu de dissolution : tampon pH=1.2 ;
- Température du récipient : $37\text{ °C}\pm 0.5\text{ °C}$;
- Temps total de dissolution : 60 min ;
- Intervalles des prélèvements : 5, 15, 30, 45, 60, 90 min ;
- Vitesse de rotation : 50 tours/ min ;
- Analyse par spectroscopie UV/Visible à 334 nm.

A decorative gold laurel wreath border frames the central text. The wreath consists of two branches of laurel leaves and small flowers, curving around the top and sides of the text.

Chapitre 4
Résultats et discussion

Chapitre IV: résultats et discussion

4.1. Etudes de solubilité

Réalisation d'une courbe d'étalonnage

Dans le but de décrire la relation entre l'absorbance (Abs) et la concentration (CC) du PRX, une courbe d'étalonnage a été réalisée en employant des solutions de concentration comprises entre 2 et 20 µg/ml.

Les données expérimentales reportées sur la figure n°11, indique une relation linéaire entre absorbance et la concentration avec un coefficient de corrélation ($R \approx 0,999$) et $R^2 = 99,99\%$

La statistique de R-carré indique que le modèle ajusté explique 99,99 % de la variabilité de l'Abs. Le coefficient de corrélation vaut 0,999 ce qui indique une relation forte entre les variables.

La droite obtenue est : $Abs = 0,0677 * cc + 0,0294$

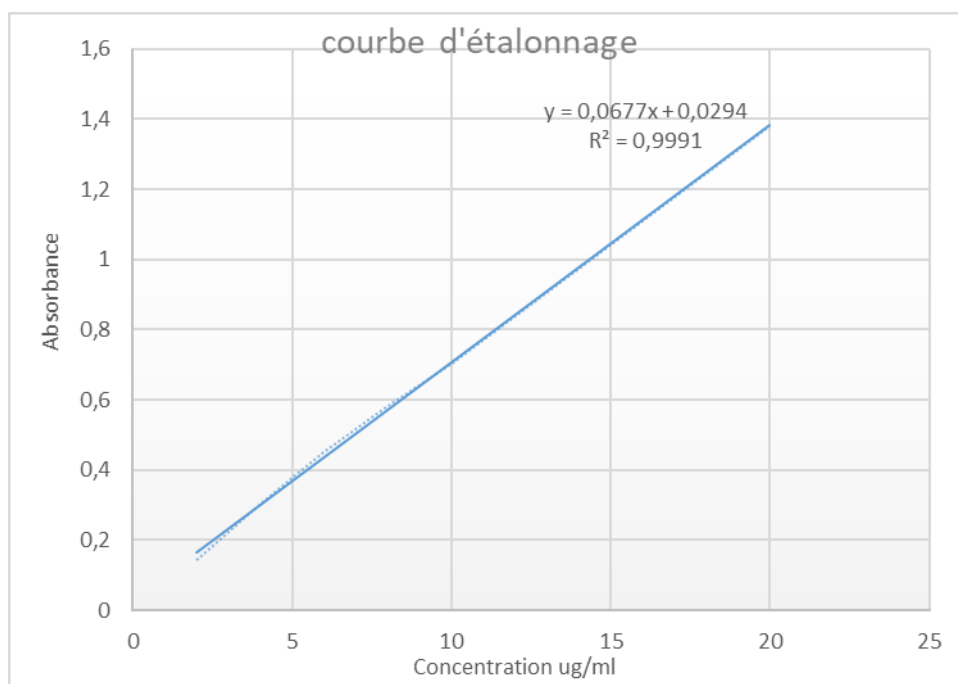


Figure n °11 : courbe d'étalonnage du PRX

A partir de cette courbe les différentes concentrations du PRX dans les différents vecteurs (Glc, A et D) lors des études de solubilité ont été calculées. Les résultats sont illustrés dans la figure n°12.

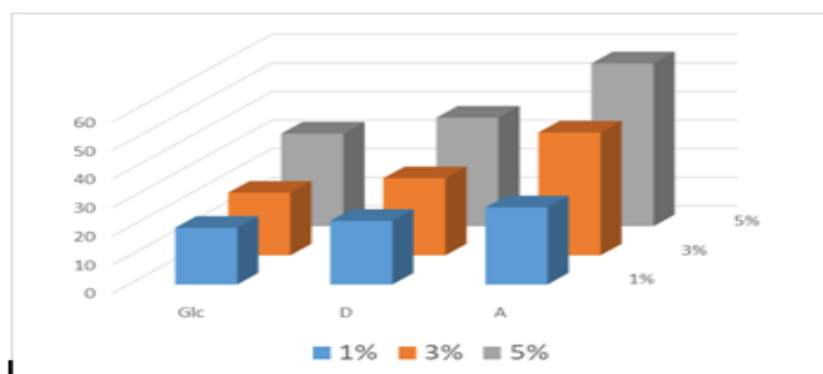


Figure n°12 : études de solubilité du PRX en fonction de la concentration des véhicules Glc, A et D

- ✚ Plus la concentration en vecteur augmente, plus la solubilité du PRX est meilleure.
- ✚ Le PRX possède une faible solubilité avec la solution de glucose, mais cette dernière augmente avec l'augmentation de la concentration,
- ✚ Une amélioration a été observée avec la dextrine.
- ✚ Une meilleure solubilité de PRX a été constatée avec la solution d'amidon, qui dépasse les 60 µg/ml en 5% de concentration.
 - Les résultats de l'étude de solubilité indiquent que l'amidon est le vecteur qui a favorisé une meilleure solubilité du PRX qui est un PA peu soluble dans l'eau grâce à son caractère hydrophile.

4.2. Préparations des DSs

a. Aspect

Les poudres de DSs obtenues sont de couleur blanche, la présentation est illustrée dans la figure n°13.



DS glucose



DS dextrine



DS amidon

Figure n°13 : aspect des DSs

Les DSs à base des différents vecteurs présentent une couleur blanche.

- L'apparition de la couleur blanche indique que le PRX est à son état cristallin.
- La variation de l'intensité de la couleur blanche est due à la nature du vecteur utilisé.

b. Rendement

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

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

Avec :

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

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

Les résultats du rendement R des DSs (PRX/D), (PRX/Glc) et (PRX/A) sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau n°03: rendements des DSs

DSs	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
DS D	713	664	93.11
DS Glc	86	66.2	76.62
DS A	800	719.2	89.9

- Le rendement des dispersions solides préparées est acceptable ceci est due à la nature des différents vecteurs et à la quantité de matières premières utilisées, plus celle-ci est élevée plus le rendement est grand.

4.3. Préparation des mélanges physiques

a. Aspect

Les poudres des mélanges physiques obtenus sont de couleur blanche plus au moins claire, la présentation est illustrée dans la figure n°14 suivante :

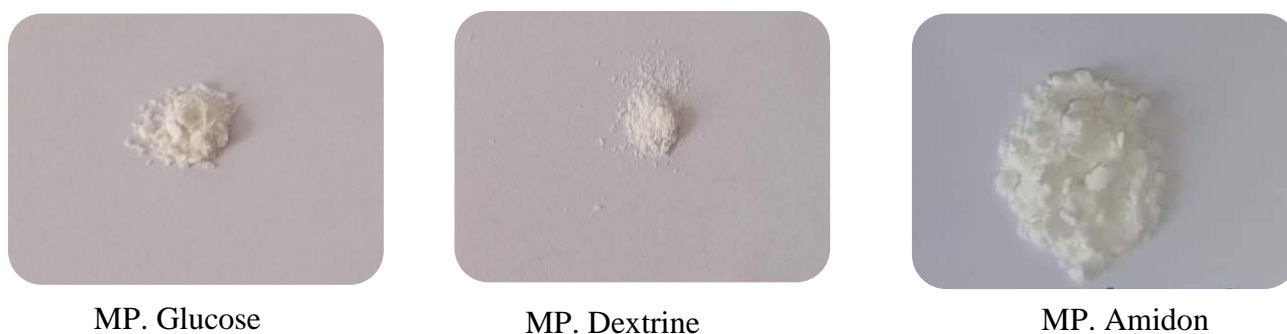


Figure n°14: aspect des MPs

b. Rendement

Les rendements des MPs sont présentés dans le tableau qui suit :

Tableau n°04 : rendements des MPs

MPs	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendements (%)
MP D	326.4	317	97.12
MP Glc	86.5	80.6	93.17
MP A	800	727.7	90.97

➤ Le rendement des MPs est excellent pour tous les mélanges préparés et dépend de la quantité de matière première utilisée et la méthode de broyage qui n'entraîne pas une grande perte de matière.

4.4. Caractérisation des DS

a. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Les images (MEB) du piroxicam pur, amidon, DS dextrine, et DS amidon sont illustrées dans la figure suivante :

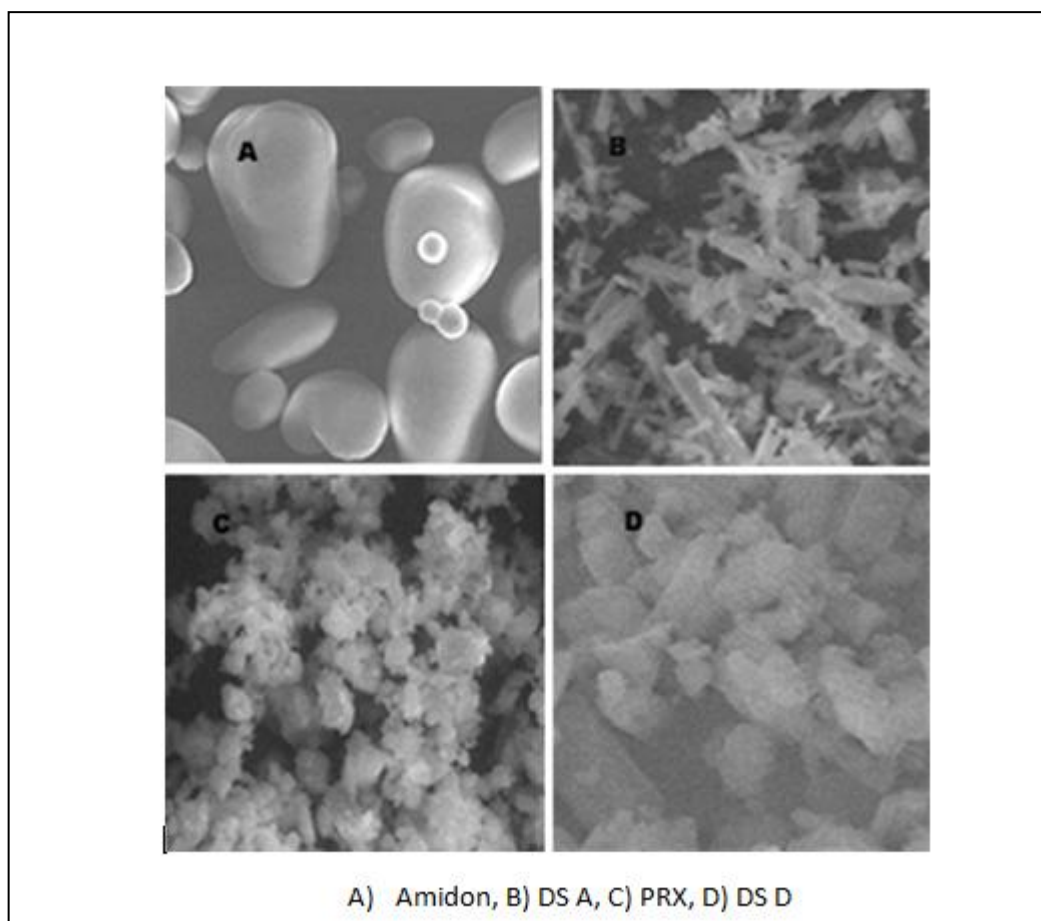


Figure n°15: micrographies électroniques à balayage du : PRX ; Amidon; DS amidon et dextrine.

- ✚ D'après les résultats des micrographies électroniques à balayage, le PRX 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 .
- ✚ L'amidon présente une morphologie régulière avec une taille des particules qui varient de 3.4 à 100 μm , d'une forme ovale sphérique avec une surface lisse.

✚ La DS d'amidon présente une diminution de la taille des particules qui sont sous forme d'aiguilles fines ainsi qu'une réduction considérable de l'agglomération qui sont en faveur d'une bonne solubilité des DSs, et une amélioration de la vitesse de dissolution.

✚ Les particules de la DS de la dextrine présentent une morphologie sous forme d'aiguilles épaisses dont la taille des particules est petite.

➤ La réduction de la taille et de l'agglomération des particules sont deux facteurs qui favorisent l'amélioration de la solubilité et de la vitesse de dissolution.

b. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges du PRX pur, amidon, glucose pur, DS dextrine, DS glucose et DS amidon sont présentés dans la figure suivante :

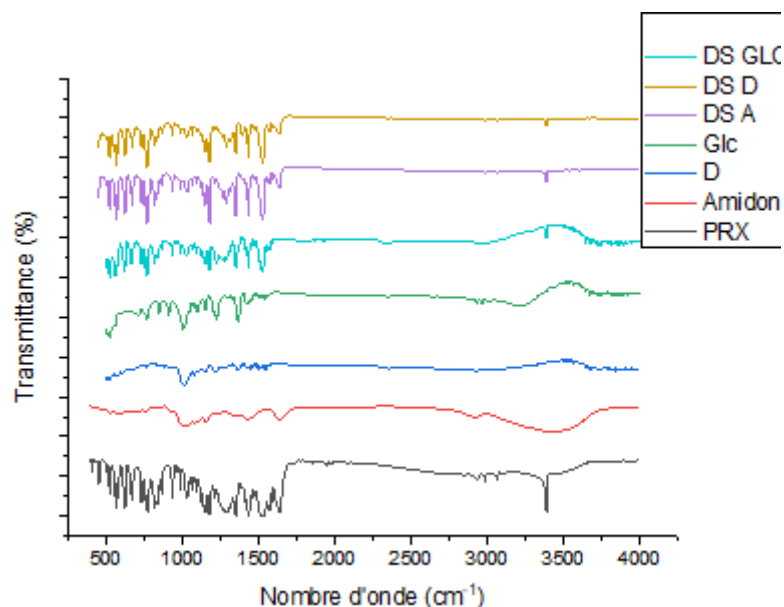


Figure n°16 : spectres infrarouge du PRX pur, A pur, Glc, DS A, DS Glc et Ds D

✚ Le spectre de PRX et le spectre de référence [36], sont similaires et montrent une bande à 3392.20 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H, qui constitue la zone d'intérêt car sa disparition ou son apparition est souvent l'indication d'interactions entre le PRX et le véhicule associé à la création de liaisons hydrogènes.

✚ Sur le spectre de la DS du glucose on observe l'apparition des bandes caractéristiques du PRX et du glucose donc y'a pas eu d'interactions entre le PA et le véhicule.

✚ Sur le spectre d'absorption de la ; DS A ainsi que la DS D, on observe

L'apparition de la bande à $3392,20 \text{ cm}^{-1}$ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H du PRX. Ceci signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et les différents vecteurs.

c. Diffraction des rayons X (DRX)

Les diffractogrammes obtenus lors de l'analyse par DRX sont présentés dans la figure ci-dessous :

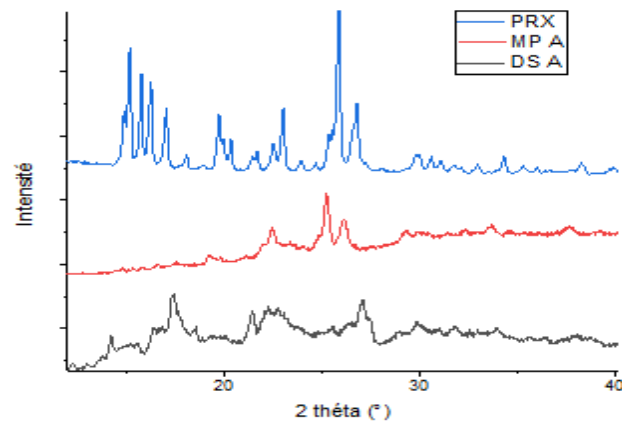


Figure n°17: diffractogrammes du PRX pur, MP A et DS A

A partir de l'analyse par diffraction des rayons X :

-Les diffractogrammes du PRX pur présente des pics de forte intensité, ce qui explique son état cristallin.

-Pour le MP A, on constate une forte réduction de l'intensité des pics du PRX, ce qui indique une diminution significative de la cristallinité.

- Pour la DS, les pics enregistrés montrent une diminution de l'intensité des pics du PRX.

- ✓ Ces résultats montrent la diminution de la cristallinité du PRX dans la DS et le MP qui est en faveur de l'amélioration de sa vitesse de dissolution.

d. Test de dissolution

Le pourcentage de dissolution à un temps donné (t) a été calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ dissol} = ((\text{Abs}_{\text{ech}} \times 900 \times P_{\text{stdr}}) / (\text{Abs}_{\text{stdr}} \times P_{\text{ech}} \times 1000)) \times 100$$

Avec :

Abs_{ech} : absorbance de l'échantillon

Abs_{stdr} : absorbance du standards

P_{stdr} : poids du standard

P_{ech} : poids de l'échantillon

Les profils de dissolution des DSs (DS A, DS D, DS Glc) et MP A Sont représentés dans la figure n°17

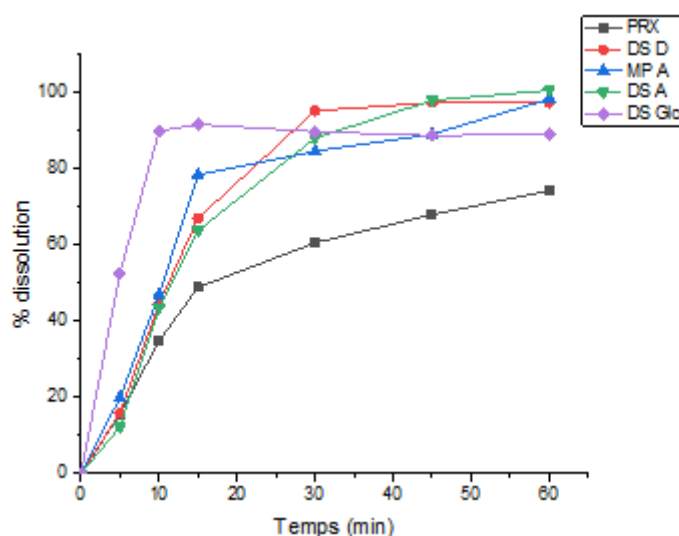


Figure n°18 : profils de dissolution du PRX, DS D, DS A, DS Glc et MP A

D'après les courbes on constate que :

- ✚ Le % de dissolution du PRX pur est de 32% au bout de 10mn.
- ✚ Au bout de 10 mn on a constaté que le pourcentage de dissolution du PRX inclus dans le DSs et le MP est différent de celui du PRX pur. Il y a une amélioration significative. Pour la DS Glc le pourcentage de dissolution a atteint un maximum de 90 %.

✚ La DS D a marqué un pourcentage maximal de 93% dans 30 mn. Pour le MP A obtenu par la méthode de co-broyage le pourcentage maximal de dissolution est égal à 79% au bout de 15mn. Tandis que pour la DS A obtenue par la méthode d'évaporation du solvant le pourcentage a atteint un maximum de 90% au bout de 45 mn.

- Ces résultats démontrent l'amélioration de la dissolution du PRX dans toutes les DSs et surtout la DS Glc.

Le problème de solubilité d'un principe actif est l'un des principaux problèmes auxquels les galénistes sont confrontés.

Le travail présenté a été réalisé dans le but d'améliorer la solubilité du PRX qui est un PA appartenant à la classe biopharmaceutique II en adoptant la technique des dispersions solides préparées par la méthode d'évaporation du solvant en utilisant plusieurs véhicules / amidon, glucose et dextrine.

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

L'analyse par microscopie électronique à balayage a montré une réduction de la taille des particules et l'agglomération favorisant l'amélioration de la vitesse de dissolution.

L'analyse par spectroscopie infrarouge a montré qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et les véhicules utilisés.

Les résultats de la DRX ont montré une diminution de la cristallinité ce qui est en faveur de l'amélioration de la solubilité.

L'étude de la cinétique de la dissolution in vitro du PRX dans le milieu pH 1.2 a montré une amélioration de dissolution pour toutes les DSs préparées.

Au final on peut dire que l'objectif initial de notre étude est atteint et que la solubilité du PRX ainsi que son profil de dissolution ont été améliorés.

-
- [1] *ALGANE Sihame et BENMERAH Kahina(2020)*, Bentonite sodique activée comme vecteur efficace dans l'amélioration de la solubilité de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens kétoprofène et piroxicam, mémoire, université MOULOUD MAMMERRI-Tizi Ouzou
- [2] <https://www.docteurcliv.com/encyclopedie/glucides.aspx>
- [3] https://stringfixer.com/fr/Simple_carbohydrates "Glucides". *Chimie pour les biologistes. Société royale de chimie.*
- [4] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Glucose.html>
- [5] <http://www.mabiologie.com/2017/10/les-disaccharides.html>
- [6] Aqua Portail : <https://www.AQUAPORTAIL.com/Définition-11012-Dextrine.HTML>
- [7] Corn Starch, Corn Refiners Association 1701 Pennsylvania Avenue, N.W. • Washington, D.C. 20006-5805 202-331-1634 Fax: 202-331-2054
- [8] Nabila B, 2017, les cyclodextrines : Application en Science Pharmaceutique, thèse, université Mohammed V- RABAT.
- [9] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Polysaccharide.html>
- [10] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Amidon.html>
- [11] Scarbignato, C. Piroxicam- β -Cyclodextrin: A GI Safer Piroxicam. 2013; 20(19): 2415-2437.
- [12] Pharmacopée européenne 6^{ème} édition, publiée le 16 juillet 2007 remplace la 5^{ème} édition à dater du 1er janvier 2008.
- [13] <http://santedoc.com/medicaments/anti-inflammatoires/piroxicam.html>
- [14] Piroxicam (formes systémiques). 2007. Effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés. Agence Française De Sécurité Sanitaire Et Des Produits De Santé.
- [15] Shohin I.E. Kulinich J.I. Ramenskaya G.V. Bertil A. Kopp S. Polli J.E. Shan V.P. Groot. D.W. Barends D.M. Dressman J.B. 2014. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Piroxicam. *Journal of pharmaceutical Sciences*, 103-368.
- [16] Sheth R. Bates S. Muller F (2004) Polymorphism in Piroxicam. *Crystal Growth & Design*, 4 (6), 1091-1098.
- [17] *GACI Fatma et AMAROUCHE Sabrina,(2019)*, Formulation d'une forme orale solide à libération immédiate à base de piroxicam, mémoire, université MOULOUD MAMMERRI-Tizi Ouzou.
- [18] Fan Meng, Urvi Gala & Harsh Chauhan (2015) Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1401-1415

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [19] Deng-Guangyuan, Jiao-Jiao Li, Gareth R. Williams, Min Zhao (2018) Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review, *Journal of Controlled Release*, 292: 91–110.
- [20]Pragati. K B (2011) Solid dispersion technique: a tool for enhancing bioavailability of poorly soluble drugs. *J. C. Pharm. Sci.* 4(4):170-179.
- [21] SantoshKumar. R et al(2016) Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of Poorly Soluble Drugs. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research.* 6(11).
- [22] Hicham Safine (2002) systèmes de delivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale, thèse, universitehenripoincare-nancy 1. Faculté de pharmacie. Techniques de prepar des DS [Fan Meng et al, 2015]. Generat 1.2.3 Deng-Guangyuan et al. 2018
- [23] A. N. Patil, D. M. Shinkar, R. B. Saudagar, 2017, review article: solubility enhancement by solid dispersion, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, Vol 9, Issue 3, ISSN- 0975-7066
- [24] Bhasin,N;Nirmala ; Hari kumar,S.L. (2014). Current trends in solid dispersion: A REVIEW, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, Vol.3, No.4,82.
- [25] Chaturvedi. A K et al. 2012. Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble drugs by Solid Dispersion. 3(1): 26-34.
- [26] Célinezapata-massot, Nadine le bolay le co-broyage en voie sèche : une alternative pour la formulation de mélanges de poudres et la production de matériaux composites, Toulouse cedex 1, France
- [27] Na Li, Taylor L.S (2018)Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions. *Journal of Controlled Release*, 114-125.
- [28] François Hallouard, LyesMehenni, Malika Lahiani-Skiba, Youssef Anouar, Mohamed Skiba, 2016, Solid Dispersions for Oral Administration: An Overview of the Methods for theirPreparation, *Current Pharmaceutical Design*, 22, 1-17.
- [29] Nabila Bennai, 2012, Étude de la cinétique de relargage de la metformine à travers un mélangede polymères PCL/PEG, Université A. MIRA - Béjaïa Faculté des Sciences ExactesDépartement de Chimie En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie Option : Analyse
- [30]Tounsi.A et Yakoubi.L, 2013, Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matricepolymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant, mémoire, université A. MIRA - Bejaïa –.


REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [31] DharnaAllawadi, Lewis S, Udupa N and Atin K(2009) Solid dispersions: a review, Pak. J.Pharm. Sci,22(2):234-246
- [32] François Hallouard, LyesMehenni, Malika Lahiani-Skiba, Youssef Anouar, Mohamed Skiba,2016, Solid Dispersions for Oral Administration: An Overview of the Methods for theirPreparation, Current Pharmaceutical Design, 22, 1-17.
- [33] Mathias Borella : <http://mathias.borella.fr/2-1-La-spectroscopie-infrarouge.html>
- [34] Tounsi.A et Yakoubi.L, 2013, Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant, mémoire, université A. MIRA - Bejaïa –.
- [35] Heddouche. A, Nebchi. I, 2018, Mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'un comprimé : MEBEVERINE-SAIDAL® comprimé enrobé à 100 mg, mémoire, universitém'hamedbougaraboumerdes .
- [36] Ahmed. S A J et al. 2013. Formulation and évaluation of piroxicam liquid-solid compacts. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. Vol 5, Issu 1, 132-141.
- .

Résumé

L'objectif du présent travail était d'améliorer la solubilité et le taux de dissolution du piroxicam qui est un principe actif de la classe BCS II, caractérisée par une faible solubilité et une perméabilité élevée par l'une des méthodes d'hydrophilisation nommée les dispersions solides, et cela en procédant par la méthode d'évaporation du solvant. En effet, nous avons réalisé plusieurs dispersions solides en utilisant différents véhicules. Une caractérisation physico-chimique des formulations a été réalisée par différentes techniques à savoir : la spectroscopie infrarouge (FTIR), la diffraction des rayons X (DRX), la microscopie électronique à balayage (MEB) et enfin le test de dissolution dans un milieu pH=1.2. Les résultats de l'analyse par microscopie électronique à balayage ont affirmé la réduction de la taille des particules et des agglomérations favorisant l'accroissement de la vitesse de dissolution. L'analyse par spectroscopie infrarouge a révélé l'absence d'interaction entre le PA et les véhicules associés. Les résultats de la DRX ont révélé la diminution de la cristallinité du PRX ce qui favorise une meilleure solubilité. L'étude de dissolution in vitro a montré une augmentation significative du taux de dissolution des DSs comparé au PRX pur. Ces résultats suggèrent que la formulation du piroxicam sous forme de DSs représente une solution efficace au problème de solubilité et par conséquent de biodisponibilité du PRX.

Mots clés : piroxicam, dispersion solide, solubilité, vitesse de dissolution, évaporation du solvant



Abstract

The aim of the present work was to improve the solubility and the dissolution rate of piroxicam which is a BCS class II pharmaceutical active ingredient, characterized by a low solubility and high permeability by one of the hydrophilization methods named solid dispersions, and this by proceeding by the method of evaporation of the solvent. Indeed, we have prepared several solid dispersions using different vehicles. A physico-chemical characterization of the formulations was carried out by different techniques, namely: infrared spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM) and finally the dissolution test in a pH 1.2 medium. The results of the scanning electron microscopy analysis affirmed the reduction in the size of the particles and the agglomerations favoring the increase in the rate of dissolution. Analysis by infrared spectroscopy revealed the absence of interaction between the PA and the associated vehicles. The results of the XRD revealed the decrease in the crystallinity of the PRX which favors a better solubility. The in vitro dissolution study showed a significant increase in the dissolution rate of DSs compared to pure PRX. These results suggest that the formulation of piroxicam in the form of DSs represents an effective solution to the problem of solubility and consequently of the bioavailability of PRX.

Keywords: piroxicam, solid dispersion, solubility, dissolution rate, solvent evaporation method