

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTQIE

THEME

**Formulation et Optimisation d'une forme pharmaceutique à
base de piroxicam**

Présenté par :

**HAMADOU
CHETTIR**

**LYLIA
SARAH**

Soutenu publiquement, le

26/09/2018,

devant le Jury composé de :

Mme HIKEM Djamila

MCA

UMMTO

PRESIDENT

Mme BELMAHDI Lila

MAB

UMMTO

ENCADREUR

Mr MAMOU Merzouk

MCB

UMMTO

EXAMINATEUR

Mr BENCHOU LAK Mounir

MAB

UMMTO

EXAMINATEUR

Résumé

Le but du présent travail était d'améliorer la solubilité du piroxicam qui a été choisi comme traceur et qui est un principe actif totalement insoluble dans l'eau, en procédant par la formulation de dispersions solides par deux méthodes : la co-évaporation du solvant et la co-précipitation.

Les DS préparées ont été caractérisées par différentes méthodes à savoir : la spectroscopie infrarouge, la diffusion dynamique de la lumière (DLS), la zétamétrie et enfin le test de dissolution.

L'analyse par spectroscopie infra-rouge a révélé l'existence d'une liaison hydrogène entre le piroxicam et le véhicule conduisant à une meilleure stabilité des DS.

Les résultats de la DLS et la zétamétrie ont confirmé la distribution homogène des particules et la stabilité des systèmes.

Quant aux résultats du dissolutest, ils ont montré que les DS préparées par co-évaporation présentaient une libération accélérée tandis que les DS préparées par co-précipitation présentaient une libération contrôlée.

Mots clés : piroxicam, dispersion solide, solubilité, co-évaporation, co-précipitation.

Abstract

The aim of this work is to improve the solubility of piroxicam, which is considered as an active ingredient insoluble in water and used as a tracer. Two methods were used in formulation of solid dispersions (SD); Viz. the co-evaporation of solvent and co-precipitation. The prepared SD were characterized by different methods namely: infrared spectroscopy, dynamic light scattering (DLS), zetametry and finally the dissolution profile. The results show that the infrared spectroscopy analysis revealed the existence of a hydrogen bond between piroxicam and the vehicle leading to a better stability of the SD. However, the DLS results and zetametry confirmed the homogeneous distribution of particles and the stability of the systems. In addition, the dissolute test results showed that the SD prepared by co-evaporation exhibited an accelerated release, whereas the SD prepared by co-precipitation showed a controlled release.

Keywords: piroxicam, solid dispersion, solubility, co-evaporation, co-precipitation.

Remerciements

On ne pourrait commencer ce mémoire sans présenter nos remerciements les plus sincères :

A notre maître et présidente du jury

Madame D. Hikem

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre haute considération.

A notre maître et directrice de mémoire

Madame L. Belmahdi

Vous nous faites un très grand honneur en acceptant de diriger ce mémoire et de nous guider tout au long de son élaboration.

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous n'avez épargné ni temps ni effort pour que ce travail puisse être accompli.

Qu'il soit un témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde estime.

A mes maîtres et membres de jury

Monsieur M. Mamou et M. Benchoulak

Nous sommes honorées par votre acceptation de juger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre haute considération.

Enfin, nous tenons à remercier tout le personnel du laboratoire de chimie pharmaceutique, celui du laboratoire de physico-chimie des matériaux à Hesnaoua, le laboratoire de toxicologie à la faculté de médecine, le laboratoire de chimie des matériaux à l'USTHB, et enfin le laboratoire d'analyse et contrôle qualité au groupe SAIDAL (Dar el Beida).

Dédicaces

Je dédie ce mémoire de fin d'études à mes 2 exemples ;

Mes chers parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé dans tout ce que j'entreprends et sans eux rien n'aurait été possible. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, amour et affection.

A mon grand-père mon idole ; que dieu le protège et le garde le plus longtemps possible.

Ainsi qu'à toute ma famille.

En mémoire de ma chère tante Dalila, mes 2 grand-mères paternelle et maternelle, et mon grand-père paternel ; que j'aurais tant aimé qu'ils soient présents.

Que dieu les accueille dans son vaste paradis.

A tous mes amis qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Je profite de cette occasion pour exprimer mes remerciements à ma binôme avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments ainsi qu'à toute sa famille.

Sarah

Dédicaces

Au nom du Dieu clément et miséricordieux

Je dédie cet humble travail à mes chers et respectueux parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, amour, affection.

Avec un cœur ouvert et un énorme plaisir, je dédie mon travail à mon frère et mes sœurs, ma deuxième maman Saadia et à toute ma famille, que dieu les garde et les protège.

Je profite de cette occasion pour exprimer mon sincère et chaleureux remerciement à ma binôme avec qui j'ai partagé les bons et les mauvais moments ainsi que son père Dr. CHETTIR et sa famille.

A mes chers amis, je vous porte tous dans mon cœur.

Lylia

SOMMAIRE

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Partie bibliographique

1- Généralités sur le piroxicam

1.1.Définition3

1.2.Propriétés du piroxicam4

2- Les dispersions solides

2.1.Définition.....6

2.2.Classification des Dispersions solides.....7

2.3.Propriétés de la dispersions solide.....8

2.4.Mode d'action des dispersions solides9

2.5. Sélection des transporteurs.....9

2.6. Méthodes de préparation des dispersions solides.....9

2.7. Méthodes de caractérisation des dispersions solides10

Partie expérimentale

3- Matériels et méthodes

Introduction13

3.1.Matériels.....13

3.1.1. Matières premières.....13

3.1.2. Réactifs.....14

3.1.3. Verrerie14

3.1.4. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides.....14

3.1.5..Matériels utilisés dans la caractérisation des dispersions solides.....14

3.2.Méthodes.....15

3.2.1. Etudes de solubilité et choix du solvant.....15

3.2.2. Réalisation d'une courbe d'étalonnage.....15

3.2.3. Préparation des dispersions solides.....15

3.2.4. Préparation des mélanges physiques.....16

3.2.5. Caractérisation des dispersions solides.....	16
3.2.6. Formulation des gélules	17

4- Résultats et discussions

4.1. Etude de solubilité et choix du solvant.....	20
4.2. Réalisation d'une courbe d'étalonnage du piroxicam.....	20
4.3. Préparation des dispersions solides.....	22
4.4. Caractérisation des dispersions solides.....	23
4.4.1. Spectroscopie infrarouge	23
4.4.2. Diffusion dynamique de la lumière	24
4.4.3. Zétamétrie.....	24
4.4.4. Test de dissolution	24
4.5. Formulation des gélules et étude de dissolution	26
Conclusion générale.....	27
Références bibliographiques	29

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

A : Absorbance

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

CE : Co-évaporé

CP : Co-précipité

DS : Dispersion solide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DCM : Dichlorométhane

DLS : Diffusion dynamique de la lumière

g : Gramme

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose

IR: Infrarouge.

MP : Mélange physique.

min : Minutes.

mv : Millivolt

nm : Nanomètre.

NP : Nanoparticule

PRX : Piroxicam.

PDI : Indice de polydispersité

(PRX/S) : (piroxicam/ Starch)

Rdt :Rendement

SDS : Dodécylsulfate de sodium

UV/vis : Ultraviolet-visible.

Liste des figures

Figure N°01 : Structure chimique du PRX.....	4
Figure N°02 :Schéma représentatif des propriétés physico-chimiques du Piroxicam.....	4
Figure N°03 : Observation microscopique électronique à balayage de deux types de cristaux de Piroxicam : cristaux d'aiguille (A) et cristaux cubiques (B).	5
Figure N°04 : Classification des dispersions solides	7
Figure N°05 : Diagramme de phase d'un mélange eutectique.....	8
Figure N°06 :Principe schématisé de la DLS.....	11
Figure N°07 :Schéma d'une cellule de zétamétrie. Les signes + et – représentent respectivement les cations et les anions dans le liquide.....	12
Figure N°08 : Courbe d'étalonnage du Piroxicam.....	21
Figure N°09 : Dispersions solides et mélanges physiques.....	22
Figure N°10 :Spectre infrarouge du PRX, amidon, MP 1/1, CE 1/5, CP 1/5.....	23
Figure N°11 : Profil de dissolution du PRX, du MP 1/1, du MP 1/5,du CE1/1 et du CE 1/5... ..	25
Figure N°12 : Profil de dissolution du CP1/5.....	26
Figure N°13 : Profil de dissolution de la formule préparée comparée à l'Orthocam.....	27

Liste des tableaux

Tableau N°01 : Matières premières et produits finis utilisés.....	13
Tableau N°02 : Equipements utilisés lors de la caractérisation.....	14
Tableau N°03 : Pourcentage de chaque constituant.....	17
Tableau N°04 : Solubilité du Piroxicam dans différents solvants.....	20
Tableau N°05 : Coefficients du modèle.....	20
Tableau N°06 : Analyse de variance ANOVA.....	21
Tableau N°07 : Rendements des DS et MP.....	23
Tableau N°08 : Composition des gélules de la formulation.....	26

GLOSSAIRE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, souvent abrégés en AINS, sont des médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation. Le terme « non stéroïdien » est utilisé pour les distinguer des glucocorticoïdes.

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

La polyarthrite rhumatoïde

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

L'arthrose

L'arthrose est une maladie touchant les cartilages. Il s'agit du rhumatisme le plus fréquemment rencontré, lié à une usure prématurée du cartilage d'une articulation.

Les troubles musculosquelettiques :

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

BCS :

Ou système de classification biopharmaceutique, permet de différencier les médicaments sur base de leur solubilité et de leur perméabilité.

Oxicam :

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

Surfactant :

Un tensioactif ou agent de surface est un composé qui modifie la tension superficielle entre deux surfaces. Les composés tensioactifs sont des molécules amphiphiles, c'est-à-dire qu'elles présentent deux parties de polarité différente, l'une lipophile (qui retient les matières grasses) et apolaire, l'autre hydrophile (miscible dans l'eau) et polaire.

Introduction générale

Une mauvaise solubilité du principe actif, une mauvaise absorption, une forte sensibilité, des propriétés organoleptiques indésirables ou une biodisponibilité réduite sont les principales difficultés auxquelles les galénistes au sein des industries pharmaceutiques sont confrontés.

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

Il faut que la molécule puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée afin qu'elle ait une activité systémique. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis à vis de l'organisme (Boudendouna Abdelhakim,2010).

La première étape lors de l'administration d'un médicament par voie orale, est la libération du principe actif de sa forme galénique pour se présenter sous la forme d'une dispersion fine à l'état solide dans le liquide gastro-intestinal.

La dissolution progressive du principe actif est la seconde étape obligatoire pour permettre une absorption ultérieure, c'est-à-dire une formation d'une dispersion moléculaire aqueuse (en effet, les principes actifs ne sont absorbés que sous forme dissoute).

La dissolution dépend bien sûr des caractéristiques physico-chimiques propres de la molécule, mais en plus, des propriétés technologiques de la mise en forme galénique. La formulation d'une forme galénique doit prendre en compte cet aspect fondamental pour aboutir à l'objectif de libération et dissolution recherché (Boudendouna Abdelhakim, 2010).

Selon la littérature, environ 70% des substances médicamenteuses nouvellement découvertes ont des problèmes de solubilité aqueuse (Mouhamed.Y.A,2017), dont 40% de ces nouvelles molécules chimiques appartiennent à la classe biopharmaceutique II, parmi ces molécules on trouve le piroxicam.

Sachant que Selon le système de classification biopharmaceutique BCS, la majorité des principes actifs insolubles appartiennent à la classe biopharmaceutique II, et cette dernière est caractérisée par une faible solubilité mais une perméabilité élevée. Pour ces raisons, la dissolution sera l'étape limitante de l'absorption des formes orales solides formulées avec ces principes actifs.

La solution à ces problèmes a été apportée par l'utilisation de nouvelles technologies qui permettent d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution d'un grand nombre de médicaments hydrophobes, ainsi que des procédés de préparations originaux tels que : l'encapsulation, la complexation, la micronisation, la formation de pro drogues et les dispersions solides (DS) ou par l'emploi d'excipients variés.

Parmi ces techniques les dispersions solides sont largement utilisées.

Dans le présent travail, nous avons préparé des dispersions solides de piroxicam à base d'amidon en utilisant les méthodes de co-évaporation du solvant et de co-précipitation.

L'objectif était double, le premier étant d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam avec une libération rapide, en ayant recours aux DS préparées par la méthode de co-évaporation.

Le second était de contrôler la libération du piroxicam en faisant appel aux DS préparées par la méthode de co-précipitation.

Les systèmes préparés ont été caractérisés par spectroscopie infra-rouge, par diffusion dynamique de la lumière (DLS) et par zétamétrie. Une étude de dissolution a été conduite par la suite.

Après caractérisation une DS a été élue pour être formulée sous forme de gélules à libération rapide qui ont été par la suite comparées aux gélules commerciales.

Le présent manuscrit est constitué de deux parties : une partie bibliographique et une autre expérimentale.

La partie bibliographique comprend des généralités sur le piroxicam et les dispersions solides.

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.

Partie bibliographique

1- Généralités sur le piroxicam

Introduction

La libération de médicament par voie orale est une étape cruciale limitant la biodisponibilité du principe actif, en particulier pour les médicaments à faible solubilité gastro-intestinale et à forte perméabilité. En améliorant le profil de libération de ces médicaments, il est possible d'améliorer leur biodisponibilité et réduire les effets secondaires (Streubel. A et al. 2006 ;Prabhu.S et al. 2005).

Le Piroxicam est un médicament anti inflammatoire non stéroïdien (AINS), présentant des propriétés anti inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Il est largement utilisé dans le traitement des maladies rhumatismales en raison de ces puissantes propriétés et de sa longue demi-vie (environ 50h), offrant la commodité d'une administration d'une fois par jour (Woolf TF et al, 1989). Selon le système de classification biopharmaceutique, la PRX est considéré comme un composé de classe II caractérisé par une faible solubilité.

1.1. Définition :

Le piroxicam est une molécule du groupe des oxicams, groupe appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens, les carboxamides N-hétérocycliques du 1,1-dioxyde de 1,2-benzothiazine. Utilisé principalement dans le traitement symptomatique de certaines pathologies comme les troubles musculosquelettiques, la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrose.

1.1.1. Nomenclature chimique du Piroxicam :

1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide. (Pharmacopée européenne 6^{ème} édition) dont la structure chimique est représentée dans la figure N°01. Il présente un proton 4-hydroxy faiblement acide, et l'azote pyridyle faiblement basique (FELDENE® (piroxicam))

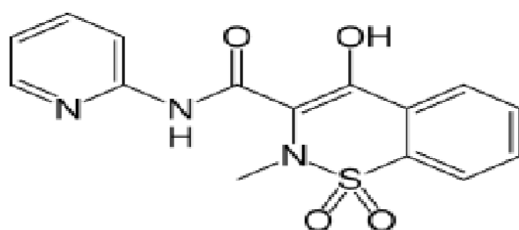


Figure N°01: Structure chimique du PRX (Sonia et al.2003)

1.2. Propriétés du Piroxicam :

1.2.1. Propriétés physico-chimiques:

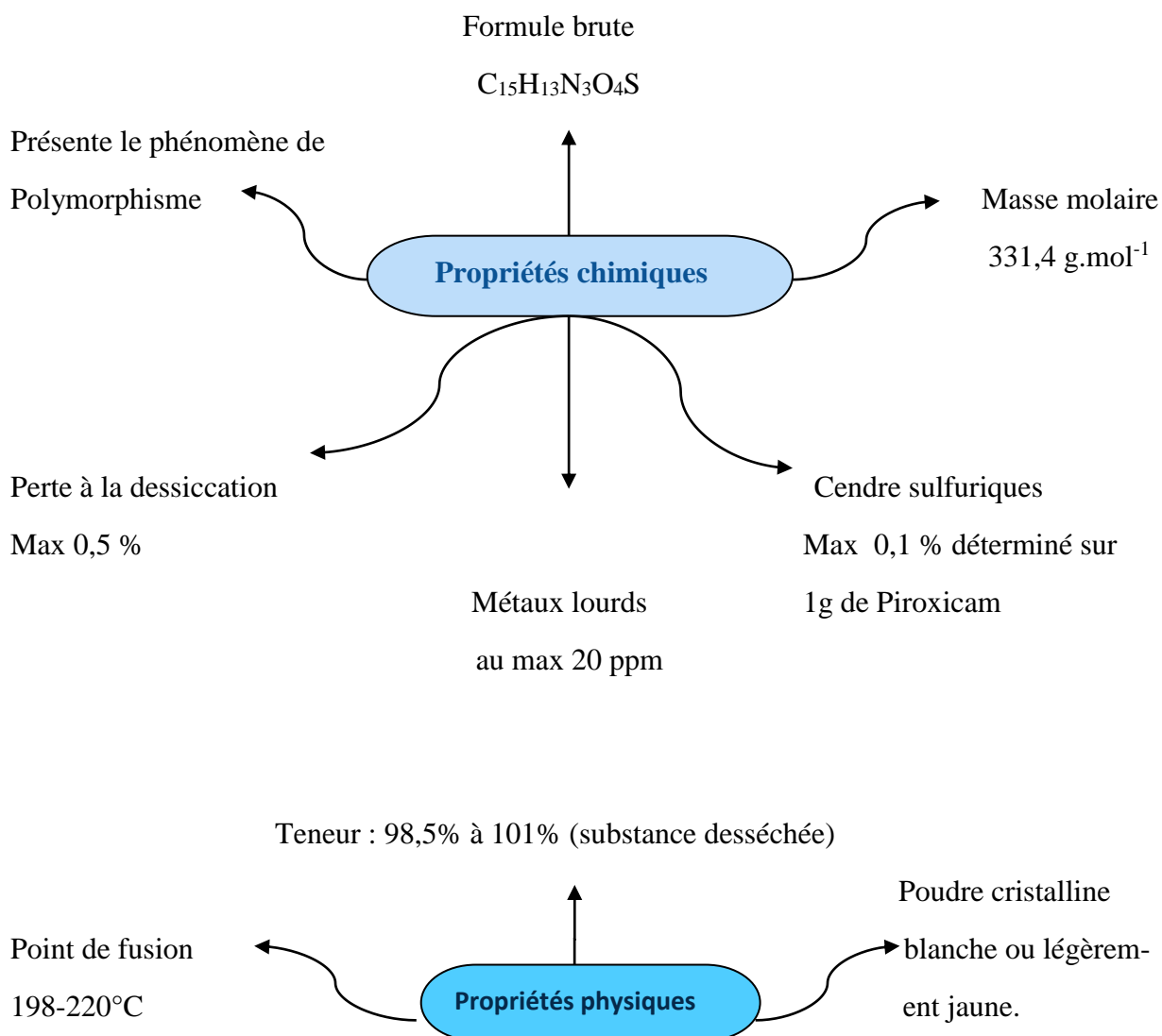


Figure N°02 : Schéma représentatif des propriétés physico-chimiques du Piroxicam (pharmacopée européenne édition 6).

1.2.2. Insolubilité du Piroxicam :

Le Piroxicam est un médicament AINS de classe II BCS présentant un problème de solubilité prévalent (Anil. B R et al. 2011).

Le Piroxicam prend environ 3 à 5 heures pour atteindre la concentration sérique maximale après administration per-os; en effet, sa solubilité dans l'eau est de 23 mg/l à 22°C (USP 34) ce qu'il est

pratiquement insoluble, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre (pharmacopée en vigueur),

1.2.3. Polymorphisme du Piroxicam :

Définition du polymorphisme :

Le polymorphisme au sens chimique est la possibilité pour un composé chimique donné, de présenter au moins deux structures cristallines différentes, c'est-à-dire deux arrangements différents de molécules ou d'atomes. Cette possibilité confère aux différentes formes cristallines obtenues des propriétés physico-chimiques différentes ayant des conséquences possibles sur la formulation du médicament. (Edoelker. 1999; Bauer. M. 1999 ; Bauer. M et al. 1997; Giron. D.1988 ; Bouche. R et al.1977)

Suivant la forme polymorphe, les propriétés physico-chimiques varient :

- Propriétés de compacité, exemple : la densité et le volume molaire ;
- Propriétés thermodynamiques : température de fusion et de sublimation, solubilité ;
- Propriétés cinétique : vitesse de dissolution ;
- Propriétés spectroscopiques ... selon (Zoubeidi.N. 2002)

Concernant la molécule du Piroxicam, dans les conditions de cristallisation bien précises, des aiguilles et des cristaux cubiques se forment comme le montre ces images :

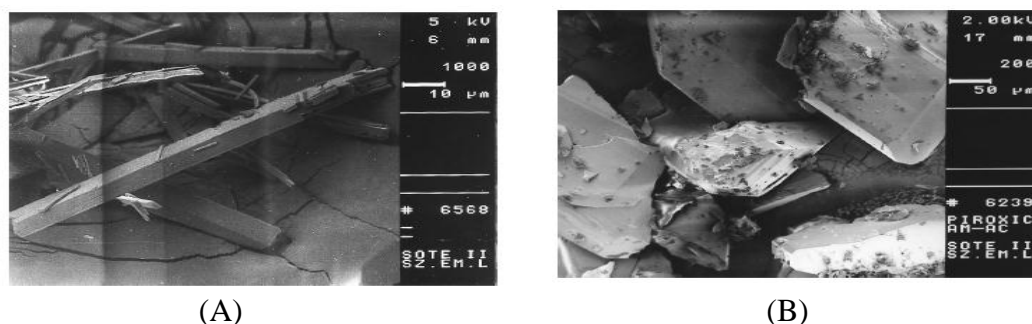


Figure N°03: Observation microscopique électronique à balayage de deux types de cristaux de Piroxicam : cristaux d'aiguille (A) et cristaux cubiques (B). (Csořka. G et al. 1999).

2- Les dispersions solides

Introduction

Le problème de solubilité reste l'un des principaux challenges de formulation et de développement galénique.

La solution à ce problème a été apportée par l'utilisation de nouvelles technologies qui permettent d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution d'un grand nombre de médicaments hydrophobes, ainsi que des procédés de préparations originaux tels que : l'encapsulation, la complexation, la micronisation, la formation de pro drogues et les dispersions solides.

Les dispersions solides sont l'une des techniques les plus utilisées et les plus prometteuses pour améliorer la biodisponibilité des principes actifs peu ou pas soluble dans l'eau.

2.1. Définition

La dispersion solide est constituée d'au moins deux composants différents, en général une matrice hydrophile et un principe actif ; la matrice peut être cristalline ou amorphe. Le principe actif peut être dispersé moléculairement en particules amorphes ou en particules cristallines (WaghVinodTukaram. 2013). On distingue les mélanges eutectiques, qui ont été découverts par Sekiguchi dans les années 60 et les solutions solides qui ont été préparées initialement par Levy et Kanig (Leuner. C et al. 2000).

2.2. Classification des dispersions solides :

Selon l'arrangement moléculaire (I) et selon les transporteurs utilisés (II), les dispersions solides se classent comme suit : (Ankit.M. 2014)

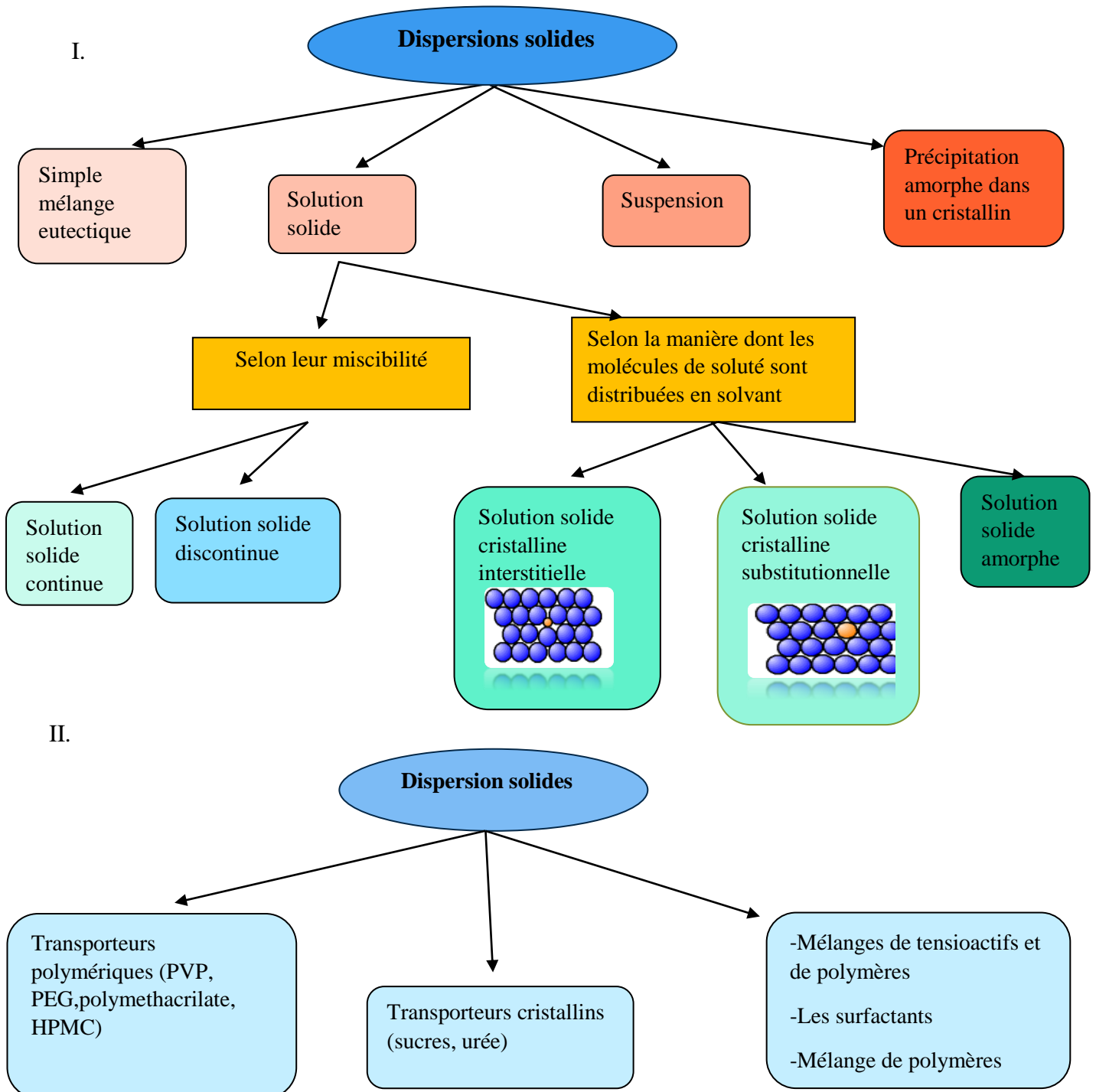


Figure N°04: Classification des dispersions solides (SantoshKumar. R et al. 2016)

2.2.1. Définition d'un 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 une composition de mélange particulière: l'eutectique (E) (Figure N°05) (Leuner. C et al. 2000).

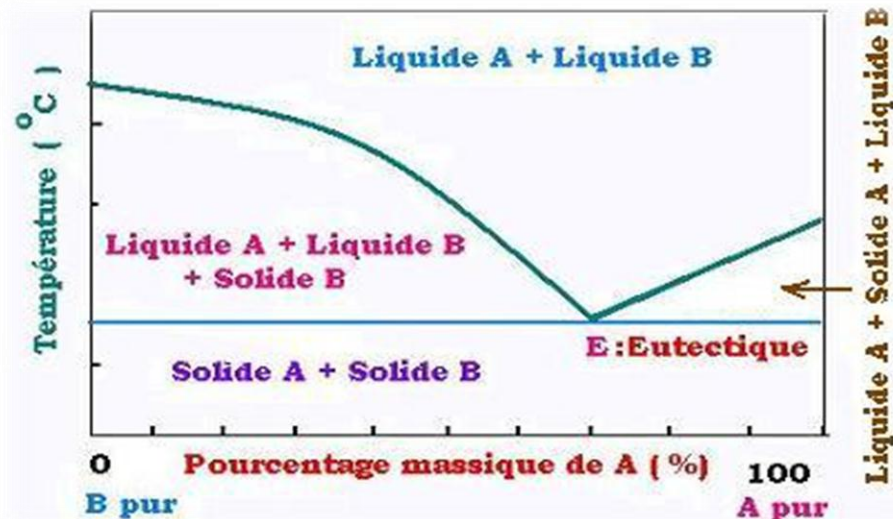


Figure N°05 : Diagramme de phase d'un mélange eutectique.

2.2.2. Les solutions solides:

Comme pour les mélanges eutectiques, les solutions solides correspondent à un mélange solide de deux composants à la différence près que la taille de la phase dispersée est, dans le cas des solutions solides, réduite à son maximum, la taille moléculaire (Leuner. C et al. 2000),

Les solutions solides peuvent être classées de deux façons, (revoir la figure N°04)

2.3. Propriétés de la dispersion solide:

Il y a certaines propriétés exclusives des DS et qui peuvent être données comme suit :

- ✓ Porosité plus élevée de la particule de drogue,
- ✓ Taille réduite des particules de médicament,
- ✓ Mouillabilité améliorée,
- ✓ Médicament à l'état amorphe (Giri. T K et al. 2010)

2.4. Mode d'action des dispersions solides:

Les dispersions solides permettent le fractionnement des principes actifs peu solubles dans l'eau dans des vecteurs hydrophiles qui les libèrent au contact de la phase aqueuse (Hichem. S. 2002).

2.4.1. Les mélanges eutectiques:

Lorsque le mélange eutectique est mis en contact avec une phase aqueuse, le vecteur se dissout rapidement en libérant de très fins cristaux de principe actif qui présente alors une surface disponible pour la dissolution plus importante que celle du principe actif administré en comprimé. Sa vitesse de dissolution, et par voie de conséquence son absorption, sont alors améliorées (Hichem. S.2002).

2.4.2. Les solutions solides:

Les solutions solides ont permis d'aller plus loin dans l'amélioration du taux de dissolution de principes actifs lipophiles dans le milieu gastro-intestinal. En effet, dans de telles formulations, la taille des particules est réduite à son minimum: la surface disponible pour la dissolution ne peut être augmentée. Par ailleurs, dans les solutions solides, le principe actif n'est pas à l'état cristallin. L'énergie nécessaire à sa dissolution est alors minimum (alors que dans les mélanges eutectiques, de l'énergie est nécessaire pour briser la structure cristalline avant la dissolution).Lorsque les solutions solides sont mises en contact avec un milieu aqueux, le vecteur se solubilise et son taux de dissolution détermine celui du principe actif, qui se disperse de façon moléculaire (Hichem. S. 2002).

2.5. Sélection de transporteurs :

Les propriétés des transporteurs ont une profonde influence sur la dissolution et le pourcentage de libération de drogue dispersée. Un transporteur doit répondre aux critères suivants pour être approprié pour améliorer le taux de dissolution de médicament faiblement soluble dans l'eau en utilisant les DS. Il devrait être :

- 1- Hydrophile avec des propriétés de dissolution rapide,
- 2- Ne doit pas produire d'effet toxique,
- 3- Il devrait être thermostable avec un point de fusion bas pour la méthode de fusion,
- 4- Il devrait être soluble dans une variété de solvants pharmaceutiques,
- 6-Il devrait former seulement de liaisons faibles avec la drogue. (Pragati. K B et al. 2011).

2.6. Méthodes de préparation des DS :

Parmi les diverses méthodes utilisées, on peut citer :

2.6.1. Méthode d'évaporation du solvant :

Ce procédé à base de solvant utilise des solvants organiques pour dissoudre et disperser intimement le principe actif et le transporteur ; un volume important de solvants est généralement requis, ce qui peut entraîner des problèmes toxicologiques (Chaturvedi. A K et al. 2012).

2.6.2. La Co-précipitation :

Est une technique reconnue pour augmenter la dissolution de médicament faiblement soluble dans l'eau, de manière à améliorer par conséquent la biodisponibilité. Dans cette méthode, l'anti-solvant est ajouté goutte à goutte à la solution de principe actif et de transporteur, sous agitation constante. Au cours de l'addition d'anti-solvant, le médicament et le véhicule se précipitent en particules (Manogna et al. 2017).

2.6.3. La Co-fusion :

Le mélange médicament –support est chauffé pour obtenir une dispersion homogène ; il est ensuite refroidi pour obtenir une masse solide, cette dernière sera pulvérisée et tamisée. (Chaturvedi. A K et al. 2012).

2.7. Méthodes de caractérisation des DS :

2.7.1. Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie infrarouge est principalement utile pour déterminer les caractéristiques à l'état solide du médicament dans le support indépendamment de l'état du porteur.

L'étude IR est également utilisée pour étudier l'interaction entre le médicament et le véhicule en comparant ou en faisant correspondre les pics de spectres. S'il n'y a pas de changement de pic significatif dans le spectre du médicament et du véhicule, c'est qu'il y a absence d'interaction (Kamal. D. 2009 ; Kerc. J. 1995).

2.7.2. Diffusion dynamique de la lumière :

La diffusion dynamique de la lumière (DLS) est une technique spectrométrique permettant d'obtenir directement la taille des NP en suspension dans un liquide (Malvem Instruments). De manière très simplifiée, cette méthode consiste à faire passer un laser à travers une cuvette remplie de la suspension de NP. En frappant les NP, la lumière est du même coup diffusée dans toutes les directions (selon le modèle de Rayleigh). La lumière diffusée est captée par un détecteur généralement à un angle de 90° (**173° pour le Zêtasizer Nano ZS**). Les NP étant soumises au mouvement brownien, des variations de concentration locale sont détectées en fonction du temps. La variation de l'intensité de la lumière est donc dépendante de la vitesse de déplacement des particules, la vitesse étant elle-même dépendante de la taille des particules.

Comme illustrée à la **Figure N°06**, la fluctuation de l'intensité est beaucoup plus rapide pour des petites particules.

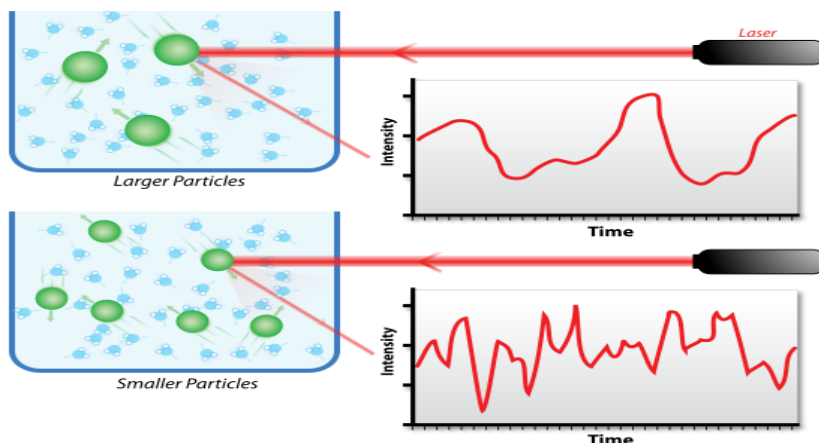


Figure N°06 :Principe schématisé de la DLS (Malvem Instruments)

2.7.3. Zétamétrie :

C'est une technique électrocinétique qui permet de déterminer le potentiel zêta de particules en suspensions en appliquant un champ électrique.

Détermination du potentiel zêta :

Le principe de la zétamétrie est de provoquer le déplacement de particules en suspension sous l'action d'un champ électrique. Ces particules sont considérées comme sphériques et suffisamment éloignées les unes des autres.

Le potentiel zêta est calculé en mesurant la vitesse des particules en suspension, soumises à l'action d'un champ électrique.

Ce déplacement est proportionnel à la charge portée par la particule. La vitesse des particules est mesurée au centre du capillaire.

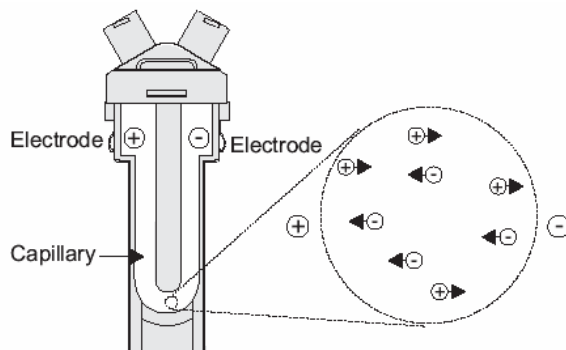


Figure N°07 :Schéma d'une cellule de zétamétrie. Les signes + et – représentent respectivement les cations et les anions dans le liquide.

2.7.4. Test de dissolution in vitro:

L'essai de dissolution in vitro est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA à partir d'un support galénique. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents (Pharmacopée européenne-5ème Edition. 2004 ;Le Hir. A. 8ème édition 2001 ;Wehrlé. P. 2007).

Tous les médicaments ayant un taux de dissolution intrinsèque inférieur à $0,1 \text{ mg/cm}^2/\text{min}$ présentent habituellement une vitesse de dissolution, une absorption limitée. La comparaison des propriétés de dissolution ou du profil du médicament, des mélanges physiques et du support et de la DS peut aider à indiquer le mécanisme d'augmentation de la libération du médicament dans la formulation (solubilisation/mouillage/ réduction de la taille des particules) (Kamal. D. 2009 ;Kerc. J. 1995).

Partie expérimentale

3- Matériels et méthodes

Introduction

L'amidon est l'un des excipients les plus utilisés comme véhicule dans la fabrication de divers médicaments notamment ceux à base du Piroxicam.

Comme excipient, il est très utilisé sous forme de poudre et sous forme d'empois pour diluer les principes actifs.

L'objectif principale de notre étude est d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam, en outre, de prolonger sa libération, en préparant des dispersions solides à base d'amidon, à différents ratios en procédant par deux techniques : celle de la co-évaporation et la co-précipitation. La granulométrie et la stabilité des DS ont été évaluées par diffusion dynamique de la lumière et par zétamétrie.

Le test de dissolution des différentes DS, MP, et du piroxicam pur a été effectué dans un milieu acide ; ainsi qu'une formule de gélules à libération accélérée.

L'interaction entre le piroxicam et le véhicule a été évalué par spectroscopie infrarouge (FT-IR).

3.1. Matériels

3.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées sont :

Tableau N°01 : Matières premières et produits finis utilisés.

MP	Rôle	Provenance
PIROXICAM	Principe actif	SAIDAL, Dar El Beida
Amidonsoluble	Excipient de formulation	MERCK Germany
Lactose	Excipient de formulation	FLUKA
HPMC	Excipient de formulation	SAIDAL, Dar El Beida
SDS	Tensio actif	SIGMA ALDRICH
Orthocam®	Comprimé commercial	ELKENDI

3.1.2. Réactifs :

Les réactifs utilisés dans la préparation et caractérisation des dispersions solides sont :

- Ethanol
- Méthanol
- Dichlorométhane (DCM)
- Acide chlorhydrique (HCl)
- Bromure de potassium (KBR)
- Chlorure de sodium (NaCl)
- La soude (NaOH)
- Eau distillée

3.1.3. Verrerie :

Elle a été soigneusement nettoyée et séchée avant chaque manipulation ;

- Bêchers
- Pipettes et pro pipette
- Tubes à centrifugation
- Mortier et verres de montre
- Tamis
- Eprouvettes
- Tubes hermétiquement fermés
- Fioles gaugées

3.1.4. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides :

-Agitateur à hélice -Centrifugeuse - Agitateur magnétique - Etuve -
Balance analytique -Plaque chauffante

3.1.5. Matériels utilisés dans la caractérisation des dispersions solides :

Tableau N°02 : Equipements utilisés lors de la caractérisation.

**Spectroscopie
UV/Visible**



Spectroscopie IR



Zêtasizer



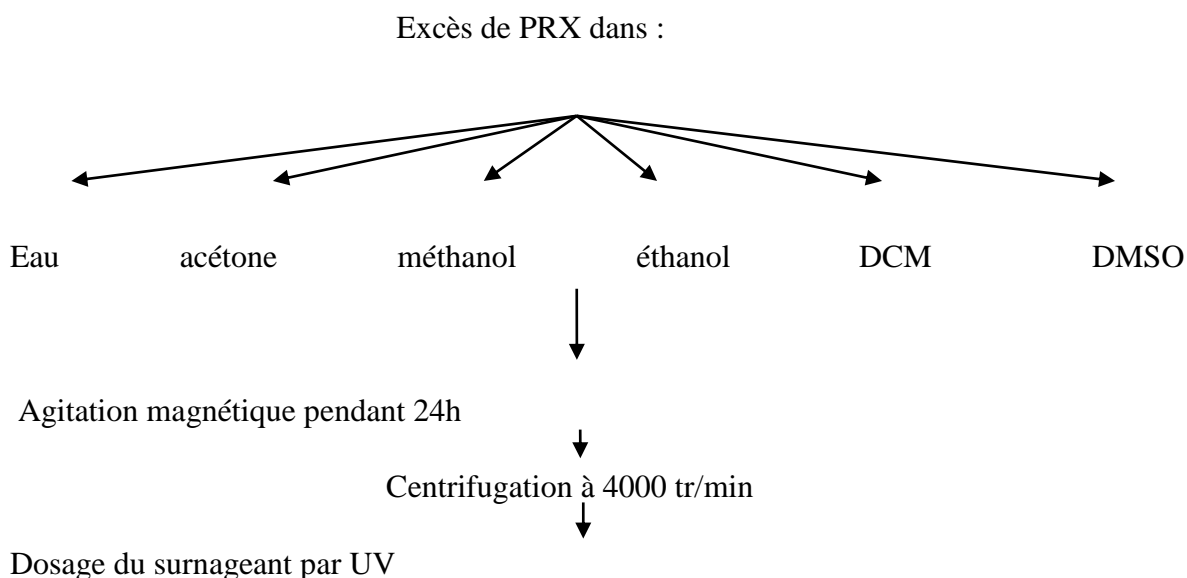
Dissolutest



3.2. Méthodes :

3.2.1. Etude de solubilité et choix du solvant

Afin de choisir le meilleur solvant pour le piroxicam, une étude de solubilité a été conduite, dans plusieurs solvants, comme suit :



3.2.2. Réalisation d'une courbe d'étalonnage

La réalisation d'une courbe d'étalonnage a été nécessaire afin de retrouver les différentes concentrations du Piroxicam lors des études de dissolution et de solubilité.

Le balayage spectral de la molécule solubilisée dans du méthanol a été réalisé entre 200 et 800nm.

La longueur d'onde choisie est celle qui correspond à un maximum d'absorption observé à 326 nm.

Une gamme d'étalonnage a été réalisée à partir de dilutions d'une solution mère dosée à 100µg/ml dans le méthanol. L'absorbance des 6 solutions filles (2, 4, 6, 8, 10 et 20 µg/ml) a été mesurée contre un blanc constitué de méthanol à 326nm.

3.2.3. Préparation des dispersions solides :

Les dispersions solides à base de Piroxicam et d'amidon ont été préparées dans différents ratios à savoir 1:1 et 1:5 par deux méthodes différentes : méthodes d'évaporation du solvant et méthode deco-précipitation.

3.2.3.1. Préparation des DS (PRX/S) par la méthode d'évaporation du solvant :

Le Piroxicam a été totalement dissout dans du dichlorométhane, puis l'amidon a été ajouté à la solution. L'ensemble a été laissé sous agitation magnétique jusqu'à évaporation totale du solvant.

Les DS ont été ensuite transférées à l'étuve pour s'assurer de l'élimination de toute trace de solvant résiduel à 40°C pendant la nuit.

La poudre obtenue a été broyée dans un mortier, tamisée, pesée et conservée dans des tubes Eppendorf placés dans le dessiccateur à l'abri de la lumière et de l'humidité

3.2.3.2. Préparation des DS par la méthode de co-précipitation :

Les mêmes ratios et le même véhicule ont été utilisés pour préparer les DS par cette méthode, comme suit :

Le PRX et l'amidon ont été dissouts dans un solvant commun.

Un tensioactif (le SDS) a été ensuite ajouté. La solution obtenue a été ajoutée goutte à goutte à un excès d'éthanol, sous agitation mécanique vigoureuse.

La suspension obtenue a été centrifugée. Le surnageant a été éliminé et le sédiment a été rincé 3 fois à l'éthanol.

Les DS obtenues ont été conservées dans des tubes Eppendorf placés dans le dessiccateur à l'abri de la lumière et de l'humidité.

3.2.4. Préparation des mélanges physiques :

Un simple mélange à sec a été réalisé pour la préparation des mélanges physiques (PRX+ Amidon) dans les mêmes ratios.

Les deux constituants ont été mélangés dans un mortier pendant 5 min.

3.2.5. Caractérisation des dispersions solides :

3.2.5.1. Spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie IR a été utilisée pour déterminer l'interaction probable entre le médicament et son véhicule. Les échantillons ont été dispersés dans du KBr et balayés en utilisant un spectrophotomètre IR de la marque **Spectrum Two FTIR de Perkin Elmer** entre 8300 et 350 cm^{-1} avec une résolution de 0.5 cm^{-1} .

3.2.5.2. Diffusion dynamique de la lumière (DLS) et Zetamétrie

La taille des particules, l'indice de polydispersité et le potentiel zeta de la DS préparée par co-précipitation ont été mesurés à l'aide d'un zetasizer Nano ZS de Malvern instrument.

3.2.5.3. Etude de dissolution :

La dissolution des échantillons a été étudiée au sein du laboratoire SAIDAL, en se servant de l'appareil AT7SMART de SOTAX.

Le type d'appareil : dissolutestà palettes

L'étude de dissolution a été réalisée dans 900ml de milieu acide pH= 1,2; maintenu à $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, avec une vitesse d'agitation de 100 tours par minute. L'échantillon pesé avec précision, grâce à la balance d'analyse XPE205 avec une précision d'affichage de **0.01mg**, équivalent à 20 mg de PRX a été versé dans chaque récipient. Une solution d'échantillon de 5,0 ml a été retirée à des intervalles de temps déterminés et passée à travers un filtre millipore de 0,45 μm . Un volume égal de milieu de dissolution a été immédiatement remplacé. La concentration de Piroxicam a été analysée par spectrophotométrie à 328 nm. Les expériences étaient répétées 3 fois.

Préparation de la solution standard :

Une quantité de 20 mg de PRX pur est dissoute dans 10 ml de méthanol ; puis compléter à 1 litre avec le milieu pH= 1.2 après dissolution totale du PRX.

3.2.6. Formulation des gélules :

A partir des résultats de la caractérisation des DS, en particulier les résultats du test de dissolution une DS a été choisie pour être formulée sous forme de gélules à libération accélérée.

La DS 1:5a révélé les meilleures caractéristiques mais celle qui a été choisie pour la formulation de nos gélules est la DS 1 :1, afin de minimiser la quantité d'excipients utilisés.

➤ Composition des gélules de la formulation :

Tableau N°03 : Pourcentage de chaque constituant

Composant	Rôle	Pourcentage %	Densité
DS 1 :1	Principe actif (équivalent à 20mg de prx)	8.11%	1.46 g.ml ⁻¹
HPMC	Désintégrant	5%	1.39g.ml ⁻¹
Lactose	Diluant	586.89%	1.52g.ml ⁻¹

3.2.6.1. Méthode de calcul des masses des différents constituants :

La taille des gélules à formuler est le numéro 02 qui correspond à un volume de remplissage de 0.37ml.

➤ Calcul de la masse de la DS

Selon le rendement de la DS 1 :1, la masse nécessaire pour remplir 01 gélule est : 44mg, ce qui fait :

$$44\text{mg} \longrightarrow 01 \text{ gélule}$$

$$264\text{mg} \longrightarrow 06 \text{ gélules}$$

Calcul du volume v qu'aucupe la DS des 6 gélules :

$$d = m/v \iff v = m/d$$

$$v = 0.264/1.46$$

$$= 0.18 \text{ ml}$$

➤ Calcul de la masse de l'HPMC :

$$2.22 \text{ ml} \longrightarrow 100\%$$

$$x \text{ ml} \longrightarrow 5\%$$

$$\left. \begin{array}{l} 2.22 \text{ ml} \longrightarrow 100\% \\ x \text{ ml} \longrightarrow 5\% \end{array} \right\} x = 0.111 \text{ ml} = v \text{ HPMC}$$

$$m = d \cdot v$$

$$= 1.39 \cdot 0.111 \text{ ml} = 154.29 \text{ mg d'HPMC pour 6 gélules}$$

➤ Calcul de la masse de Lactose:

$$V_T - (V_{\text{HPMC}} + V_{\text{DS}}) = V_{\text{Lactose}} \longrightarrow V_{\text{Lactose}} = 1.929 \text{ ml}$$

AN

$$m = 1.52 \text{ g.ml}^{-1} \cdot 1.929 \text{ ml} \quad \text{donc : } m_{\text{Lactose}} = 2.93 \text{ g}$$

3.2.6.2. Préparation du mélange pulvérulant:

-Introduire la quantité totale de la DS 1:1 dans le mortier et l'HPMC,

-Bien mélanger le tout en effectuant des mouvement en 8 et en S pour obtenir un mélange, homogène des différents constituants,

-Incorporer ensuite le Lactose au fur et à mesure,

-Remplir enfin les gélules manuellement.

3.2.6.3. Etude de dissolution des gélules formulées :

Une étude de dissolution a été conduite pour les gélules formulées et le comprimé commerciale Orthocam dans les mêmes conditions que les DS.

4- Résultats et discussion

4.1. Etude de solubilité et choix du solvant :

Les résultats de l'étude de solubilité sont regroupés dans le tableau N°04 suivant :

Tableau N°04 : Solubilité du Piroxicam dans différents solvants.

Solvant	Solubilité du Piroxicam (mg/ml)
Eau	0.0765
Méthanol	1.003
Ethanol	0.659
Dichlorométhane	56
Acétone	4.23
DMSO	3.2

D'après ces résultats, la solubilité du PRX dans le DCM est de 56 mg/ml, qui est de loin la meilleure solubilité, d'où il a été choisi comme solvant pour la préparation de nos DS.

4.2. Réalisation d'une courbe d'étalonnage du PRX

Le rapport suivant affiche les résultats de l'ajustement d'un modèle pour décrire la relation entre l'absorbance ABS et la concentration cc :

Variable à expliquer: ABS

Variable explicative: cc

Modèle linéaire: $Y = a + b \cdot X$

Nombre d'observations: 6

Tableau N°05 : Coefficients du modèle

	<i>Estimation des</i>	<i>Erreur</i>	<i>T</i>	<i>Probabilité</i>
	<i>moindres carrés</i>	<i>Type</i>		
Ordonnée	0,0146066	0,0175241	0,833515	0,4514
Pente	0,0644672	0,00172391	37,3959	0,0000

Tableau N°06 : Analyse de variance ANOVA :

Source	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Probabilité
Modèle	0,845058	1	0,845058	1398,46	0,0000
Résidu	0,00241711	4	0,000604279		
Total (Corr.)	0,847475	5			

Coefficient de corrélation = 0,998573

R-carré = 99,7148%.

Comme la valeur de la probabilité dans le tableau de l'ANOVA est inférieure à 0,05, il y a une relation statistiquement significative entre ABS et la cc au niveau de confiance de 95,0%.

La statistique de R-carré indique que le modèle ajusté explique 99,7148% de la variabilité dans ABS. Le coefficient de corrélation vaut 0,998573, ce qui indique une relation forte entre les variables.

Conclusion :

Le modèle peut être utilisé pour déduire les concentrations du PRX à partir des absorbances et son équation est la suivante : $ABS = 0.0146066 + 0.0644672 * cc$

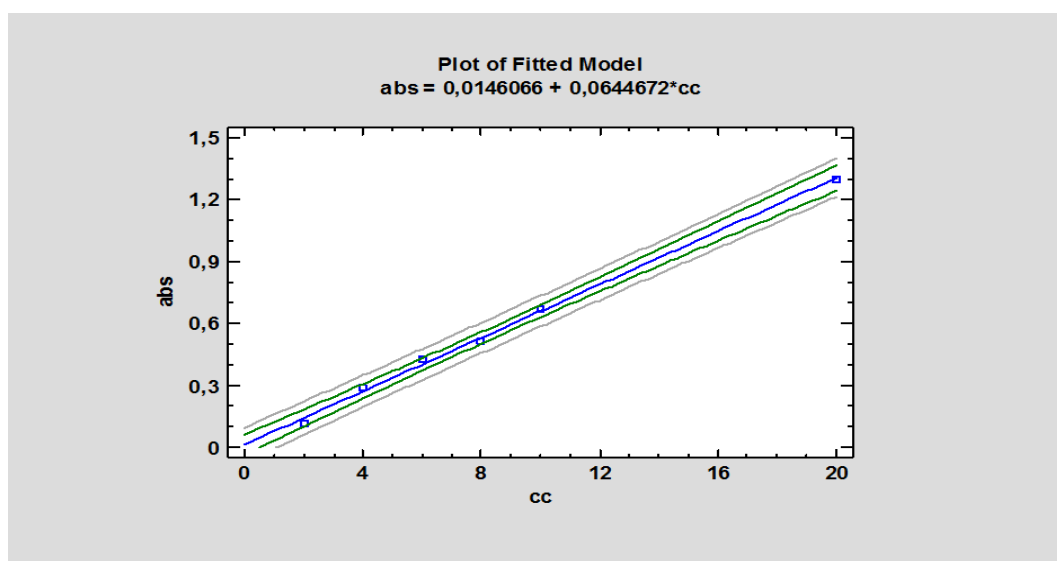


Figure N°08 : Courbe d'étalonnage du Piroxicam.

4.3. Préparation des DS :

Dans la suite du manuscrit les dispersions solides préparées par la méthode d'évaporation du solvant ont été nommées co-éaporées (CE) et ceux préparées par la méthode de co-précipitation ont été appelées co-précipitées (CP)

4.3.1. Aspect

Les poudres de dispersions solides obtenues sont de couleur jaunâtre plus au moins claire, la présentation est illustrée dans la figure N°09.

La couleur jaunâtre des mélanges obtenus indique l'état moléculaire du piroxicam (donc l'état dissout), plus la taille des particules du principe actif est réduite, plus ce dernier sera soluble.

L'intensité de la couleur jaunâtre justifie le pourcentage du PA à l'état moléculaire. La dispersion solide présente la couleur jaune la plus intense en comparaison aux autres mélanges physiques.

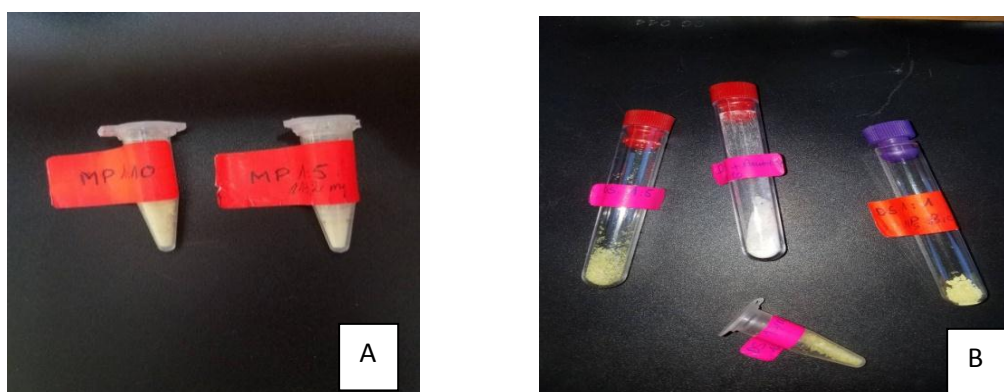


Figure N°09 : à gauche Dispersions solides (A) ,à droite mélanges physiques (B).

4.3.2. Rendement :

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

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

Avec :

m_{exp} = masse expérimentale

$m_{\text{théo}}$ = masse théorique

Les résultats sont représentés dans le tableau N°07 ci-dessous :

Tableau N°07 : Rendements des DS et MP :

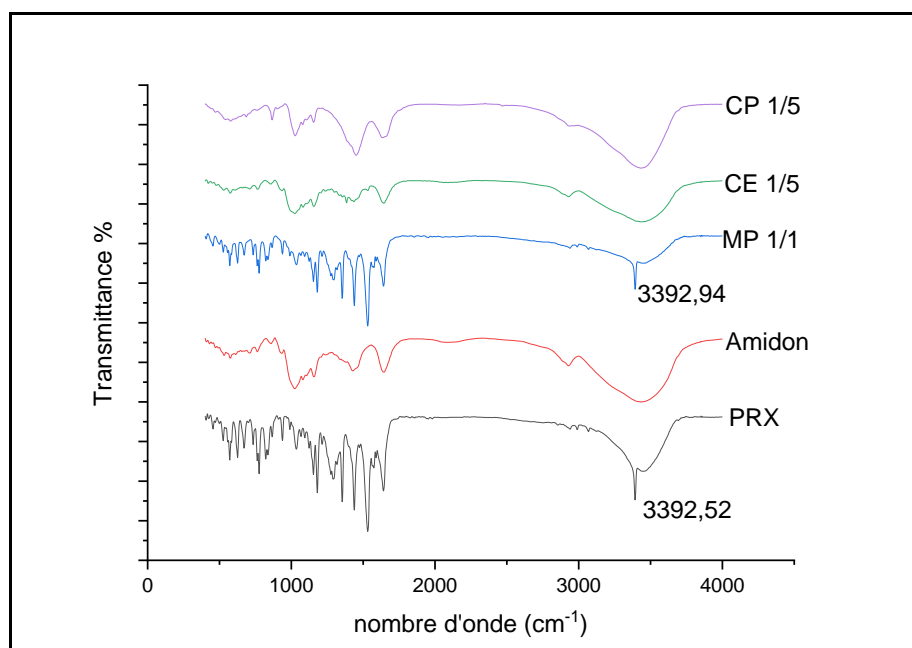
Composant	Masse exp moyenne (mg)	Mase théo (mg)	Rendement
CE 1/1	368.15	400	92.04%
CE1/5	60.8	61.21	99.33%
MP1/1	47	50	94%
MP1/5	113.2	120	94%
CP1/5	106.8	120	89%

On peut dire que le rendement est excellent pour toutes les préparations.

Un rendement de 99% a été obtenu avec le CE (1/5).

4.4. Caractérisation des DS :

4.4.1. Spectroscopie infrarouge : les spectres infrarouges du Piroxicam, de l'amidon, du mélange physique et des dispersions solides formulées sont regroupés dans la figure N°10



FigureN°10 : Spectre infrarouge du PRX, amidon, MP 1/1, CE 1/5, CP 1/5

- Les bandes d'absorption dupiroxicamobtenues sont identiques aux bandes obtenues dans le spectre infrarouge de la référence [Ahmed. S et al. 2013].
 - ✓ Ce qui nous confirme que les bandes observées s'agissent bien des bandes caractéristiques du piroxicam pur.
- Sur le spectre du mélange physique, on observe l'apparition des bandes d'absorption caractéristiques obtenues sur le spectre du piroxicam et de l'amidon.

- ✓ Ce qui signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le piroxicam et l'amidon dans le mélange physique.
- Par contre sur les spectres d'absorption du CE 1:5 et du CP 1:5, on remarque la disparition de la bande à 3392,52 cm⁻¹ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H et qui représente une bande caractéristique du piroxicam.
 - ✓ Ce qui nous permet de dire qu'il y a eu formation de liaisons H (interaction) entre le piroxicam et l'amidon dans les CE 1:5 et CP 1:5. Cette interaction permet une meilleure stabilité des DS.

4.4.2. Diffusion dynamique de la lumière :

La CP 1:5 a été analysée pour sa taille de particules et son indice de polydispersité par DLS et les résultats ont montré que les particules présentaient un diamètre moyen de 322 nm et indice de polydispersité (PDI) égale à **0.370** et qui est **<0.5**, ce qui nous permet de dire que notre DS présente une taille nanométrique et une distribution homogène.

- ✓ Donc, la taille de notre échantillon a bien été réduite.

4.4.3. Zétamétrie :

Le potentiel Zêta de la CP 1:5 était de -28.3 mv qui est bien supérieur à |20| mv, ce qui favorise la stabilité de notre dispersion.

4.4.4. Test de dissolution :

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

$$\% = \frac{P_{\text{stdr}} * A_{\text{ech}} * V_{\text{ech}} * \text{Dil}_{\text{stdr}}}{P_{\text{ech}} * A_{\text{stdr}} * V_{\text{stdr}} * \text{Dil}_{\text{ech}}}$$

A_{ech} : Absorbance de l'échantillon. V_{ech} : Volume de l'échantillon

A_{stdr} : Absorbance du standard. V_{stdr} : Volume du standard

P_{stdr} : Poids du standard. Dil_{stdr} : Dilution du standard

P_{ech} : Poids de l'échantillon Dil_{ech} : Dilution de l'échantillon

Le profil de dissolution du piroxicam, des mélanges physiques (MP 1:1, MP 1:5) et des dispersions solides préparées par co-évaporation (CE 1:1 et CE 1:5) est représenté dans la figure N°11 suivante :

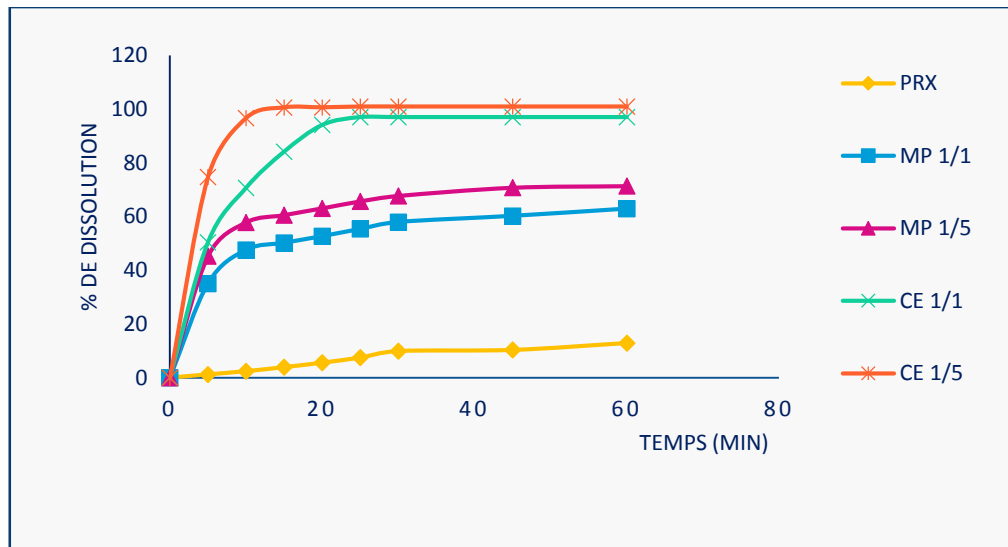


Figure N°11: Profil de dissolution du PRX, du MP 1/1, du MP 1/5, du CE1/1 et du CE 1/5

- Le pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=1,2 est inférieur à 13% au bout de 60 min.
- Les Mélanges physiques ont marqué une augmentation significative en atteignant environ 63% de dissolution en 60 min et plus le ratio est élevé plus l'amélioration est meilleure.
- une amélioration de la dissolution du piroxicam s'est observée avec toutes les dispersions solides préparées quel que soit le ratio utilisé et plus ce dernier est élevé plus la dissolution est élevée.
- Cette amélioration est nette en comparaison avec le piroxicam pur et avec les simples mélanges physiques.
- La CE 1:5 a présenté une dissolution totale. Sa dissolution a atteint le maximum qui est de 100% au bout de 10 min.

Le profil de dissolution de la CP 1:5 est représenté dans une figure à part parce qu'il a nécessité un temps de libération de 9h.

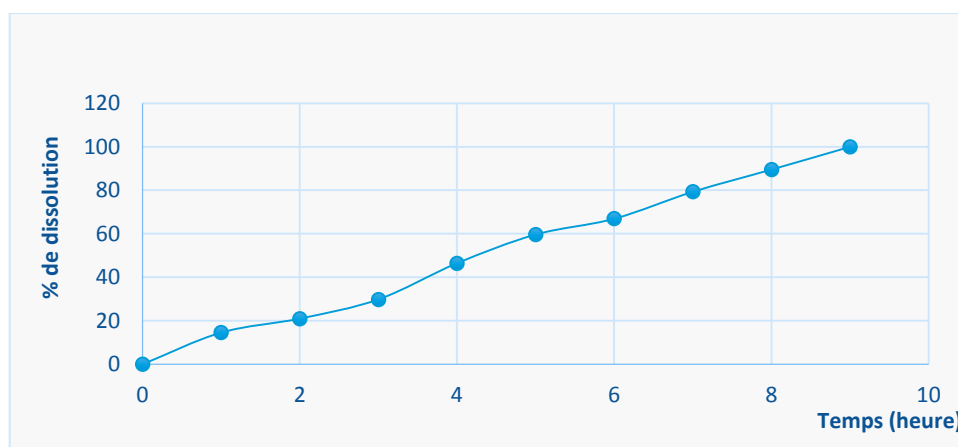


Figure N°12 : Profil de dissolution de la CP 1:5

A partir de la figure N°12, on observe que comme prévu, la dissolution de la dispersion solide préparée par co-précipité (CP 1:5) a présenté un profil à libération contrôlée de notre principe actif qui a nécessité un temps de libération de 9h pour libérer la totalité du prx.

Cette dispersion solide fait partie de la 4^{ème} génération des dispersions solides qui présente à la fois une amélioration de la dissolution du principe actif mais aussi une libération contrôlée dans le temps.

4.5. Formulation des gélules et étude de dissolution :

4.5.1. Résultats de la formulation des gélules

Les gélules formulées à base de la CE 1:1 présentent la composition présentée dans le tableau N°08 suivant :

Tableau N°08 : Composition des gélules de la formulation :

Composants	Masse (mg)	Pourcentage %	Densité
CP 1:1	175.5	8.11	
HPMC	166	5	1.39g.ml ⁻¹
Lactose	3000	86.89	1.52g.ml ⁻¹

4.5.2. Etude de dissolution des gélules formulées

Les résultats de l'étude de dissolution des gélules formulées comparées aux gélules commercialisées sont représentés dans la figure N°13 suivante:

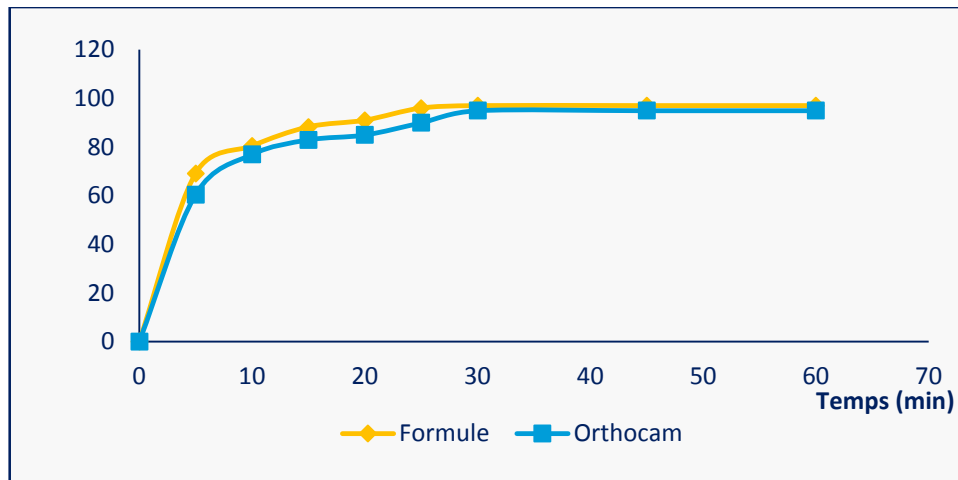


Figure N°13 : Profil de dissolution de la formule préparée comparée à l'Orthocam

- A 5 min : on observe un pourcentage de dissolution de la gélule formulée plus important comparé à l'orthocam, tel que la formule a atteint 69% contre 60,5% pour l'orthocam.
- A 20 min : on observe un pourcentage de dissolution qui a atteint 91% pour la formule, tandis que l'orthocam n'a atteint que les 85%
- Au bout de 25 min une dissolution quasi-totale est atteinte et demeure constante juste après.

A partir de ces résultats, on peut donc dire que les gélules formulées à base de la CE 1:1 ont obtenu une dissolution meilleure et améliorée comparées aux gélules commerciales

- ✓ L'objectif d'améliorer la vitesse de dissolution du traceur (PRX) est atteint.

Conclusion générale

Dans le présent travail, la technique de dispersion solide a été présentée comme un moyen efficace pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam, un principe actif appartenant à la classe biopharmaceutique II.

En effet nous avons procédé à la préparation de dispersions solides par deux méthodes : co-évaporation et co-précipitation.

Les dispersions solides préparées ont été caractérisées par spectroscopie infra-rouge, par diffusion dynamique de la lumière, par zétamétrie et une étude de dissolution.

L'analyse par spectroscopie infra-rouge a révélé l'existence d'une liaison hydrogène entre le piroxicam et le véhicule conduisant à une meilleure stabilité de nos DS.

Les résultats de la DLS et de zétamétrie ont montré une distribution homogène des particules à l'échelle nanométrique et la stabilité des systèmes.

L'étude de dissolution a montré une amélioration de la dissolution du piroxicam formulé sous forme de dispersions solides préparées par co-évaporation et plus le ratio est élevé plus la dissolution est élevée. Ainsi qu'une prolongation de la libération du principe actif en formulant des dispersions solides par la méthode de co-précipitation.

Avec la DS CE 1/5 nous avons obtenu une dissolution totale c'est-à-dire 100% de pourcentage de dissolution au bout de 10 min.

La DS CP 1/5 nous a permis de prolonger la dissolution et donc la libération du principe actif sur plusieurs heures (voir 9h), donc on a obtenu une forme à libération prolongée.

Les gélules formulées à base de la DS CE 1/1 ont montré une dissolution meilleure comparée à celle des gélules commerciales.

A partir de ces résultats, on peut conclure que les DS préparées peuvent être une solution prometteuse pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam.

Au final, on peut dire que notre objectif est atteint avec succès et que La méthode d'hydrophilisation par la formulation de dispersions solides peut permettre d'obtenir des médicaments à libération contrôlée (accélérée ou prolongée), et cela en choisissant la méthode de préparation en fonction de la vitesse de libération souhaitée.

Références bibliographiques

- Le Hir. A.2001. Biodisponibilité des formes orales. In : Abrégés de pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition. Masson.p: 290-304.
- Ahmed. S A J et al. 2013. Formulation and evaluation of piroxicam liquid-solid compacts. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. vol 5, Issu 1, 132-141.
- Alain.N. Juillet 2015.Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). UFR des sciences pharmaceutiques, université de Bordeaux.
- Ankit. M et al. 2014. Solid dispersion: A technique to improve solubility of poorly water soluble drug. Indo Am J Pharm Res.4(6), 2855-2866.
- Bauer. M. 1999. Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutique. STP Pharma pratique 9(5), P354-P362.
- Bauer. M et al. 1997. Etude du polymorphisme et du pseudo polymorphisme à l'aide des méthodes thermo-analytiques", STP Pharma pratique 7 (4), P235- P246.
- Bouche. R et al. 1977. Le polymorphisme des substances organiquesmédicamenteuses.journal la pharmacie de Belgique, volume 32, n° 1, P23 - P51.
- -Boudendouna. A H. 2010. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Science génie matériaux. Université de Toulouse.
- Chaturvedi. A K et al. 2012. Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble drugs by Solid Dispersion. 3(1): 26-34.
- -Csořka.G et al. 1999.Examination of the polymorphism of piroxicam in connection with the preparation of a new "Soft-Patch" type pharmaceutical dosage form. Drug development and industrialpharmacy. 25(6), 813–816.
- Edoelker. 1999. Caractères physico-chimiques des principes actifs par leurs conséquences sur la faisabilité et la stabilité des formes galénique. STP Pharmapratique. 9(5), P 399-P 409.
- FELDENE® (piroxicam) CAPSULES 10 mg and 20 mg For Oral Use.FELDENE® (piroxicam) - FDA
- Giri. T K et al. 2010. Physicochemical classification and formulation development of solid dispersion of poorly water soluble drugs: An updated review. Int.J. pharm. Bio. Arc.1:4, 309-324.
- Giron.D. 1988. Influence de la qualité des matières premières sur la – biodisponibilité. STP Pharma pratique. 4(4), PP-330,340.
- Hicham. S. 2002. Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale. Pharmacie. Université Henri Poincare, Nancy 1.

- Kamal. D.2009. Solid dispersion technology, Pharmabiz. com., 5:3:452-459.
- -Kapoor. B et al. 2012. Solid Dispersion: An Evolutionary Approach for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs, Int. J. Re. Adv. Pharm. Res, 2:2:1-16.
- Kerc. J et al. 1995. Thermal analysis of glassy pharmaceuticals, Ther Act, 248: 81-95.
- Leuner. C et al. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. Eur, J, Pharm, Biopharm. 50; 47-60.
- Malvem instruments, dls technical note, mrk656-01.
- Nadia. S et al. 2011. Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A review, 01 (07): 13-20.
- Pharmacopée européenne édition 6
- Pharmacopée européenne-5ème Edition ; 2004 - Version électronique (CD-ROM)
- Prabhu. S et al. 2005. Nouvelle formulations à base de lipides améliorant in vitro les caractéristiques de dissolution et de perméabilité d'un médicament modèle faiblement hydrosoluble, piroxicam. Int J Pharm. 301, 209-16.
- Pragati. K B. 2011. Solid dispersion technique: a tool for enhancing bioavailability of poorly soluble drugs. J. C. Pharm. Sci. 4(4):170-179.
- Résumé des caractéristiques du produit, date d'approbation du texte: 08/2015.
- SantoshKumar. R et al. 2016. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of Poorly Soluble Drugs. Indo American Journal of Pharmaceutical Research. 6(11).
- Streubel. A. 2006. L'administration de médicaments dans l'intestin grêle supérieur fenêtre en utilisant les technologies gastroretentive. CurrOpinPharmacol. 6 :501-8.
- Sameer. H et al. 2014. Solid dispersion– strategy to enhance solubility and dissolution rate of poorly aqueous soluble drug-an updated review . Indo American Journal of Pharmaceutical Research. ISSN NO: 2231-6876, Vol 4, Issue 01.
- Sonia et al.2003. Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- WaghVinodTukaram. 2013. Solide dispersion as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. International journal of advances in pharmacy. Biology and chemistry. ISSN : 2277-4688, vol 2(1).
- Wehrlé. P. 2007. Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine. p : 96-105.
- Woolf. TF. 1989. Oxicams: disposition métabolique chez l'homme et les animaux. Drogue MetabRev. 21 (2), 255-76.

- Zoubeidi. N. 2002. Mémoire de fin d'étude, Etude de l'influence des opérations pharmaceutiques sur les transformations du Piroxicam, université de Ouargla.