

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 PHARMACEUTIQUE *THEME*

**Bentonite sodique activée comme vecteur efficace dans
l'amélioration de la solubilité de deux anti-inflammatoires non
stéroïdiens kétoprofène et piroxicam**

*Présenté par : ALGANE
BENMERAH*

*Sihame
Kahina*

Soutenu publiquement, le 16 / 12 /2020, devant le Jury composé de :

<i>Mme HIKEM</i>	<i>Djamila</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENT</i>
<i>Mme BELMAHDI</i>	<i>Lila</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>Mme IDRIS</i>	<i>Imane</i>	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>
<i>Mr BENCHOUAK</i>	<i>Mounir</i>	<i>MAA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>

Remerciements

A NOTRE PROMOTRICE

Madame BELMAHDI Lila

Vous nous avez proposé ce travail précieux et vos conseils ont permis de le guider.
Nous vous remercions pour votre disponibilité au cours de ce travail et pour votre patience.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre admiration.

A NOTRE PRESIDENTE DE JURY

Madame OUKACHA Djamila

Nous vous remercions de nous avoir fait honneur de présider notre jury.
Veuillez trouver ici l'expression de notre considération et profond respect.

A NOTRE JURY

Madame IDRIS Imane et Monsieur BENCHOUAK Mounir

Pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de participer à notre jury de soutenance,
veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

A Madame HADHOUM et Monsieur MEKACHER

Membres du Laboratoire de toxicologie à CHU, qui nous ont donné l'opportunité de
réaliser les analyses infrarouges.

A Mesdames SEDDIKI Zoubida, SAIDI Nabila et Monsieur ZEMMOURI Wahid

Membres de Laboratoire d'analyse à l'unité CRD de Sonatrach, qui nous ont
accueillies et contribué à la construction de ce travail

*Aux membres du Laboratoire de Physique et Chimie des Matériaux
(LPCM) UMMTO*

Nos remerciements vont vivement à tous les doctorants et les ingénieurs du laboratoire pour leur accueil et le temps qui nous ont consacrés ainsi que leur compréhension.

Dédicace

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A l'homme, mon précieux offre du dieu, à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père **Meziane**.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse :

La prunelle de mes yeux, mon adorable mère **Tounsia**.

A mes très chères sœurs **Dyhia** et **Melissa** qui n'ont pas cessées de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

A mes adorables frères **Boussad** et **Rayane** ; ma source d'énergie, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

A mes grands-parents vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

A la mémoire de mon grand-père **Saïd**, merci pour vos conseils et votre sagesse que vous avez imprégné en moi.

Que Dieu ait votre âme dans sa sainte miséricorde.

A tous mes cousins, mes oncles et mes tantes, merci pour votre amour
et vos encouragements.

Particulièrement à mes amis ; **Rahma, Sarah, Nadjet, Kahina, Cylia, Kenza et Lynda**... Mes anges gardiens et mes fidèles compagnons dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. je vous souhaite tous un avenir plein de succès.

A mon très chère binôme **Sihame** tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, merci pour ton soutien moral, ta patience, ta compensions tout au long de ce mémoire.

A tous ceux que j'ai omis de citer.

Kahina

Dédicace

A MES CHERS PARENTS

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A MES CHERES SCEURS ET ADORABLE FRERE

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que

Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A MA GRAND MERE CHERIE

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans les deux vies.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.
Que Dieu ait votre âme dans sa sainte miséricorde.

A MON TRES CHERE BINOME KAHINA

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, merci pour ton soutien moral, ta patience, ta compensions tout au long de ce mémoire.

**A MES AMIS DE TOUJOURS : IMANE, LIZA, LILIA, KAHINA,
CELIA, KENZA, SARAH, AHMED, PHILIP ...**

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

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A tous ceux que j'ai omis de citer.

Sihame

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Glossaire

Introduction générale..... 1

Partie bibliographique

Chapitre I : Dispersions solides

Introduction 2

1. Historique..... 2

2. Classification des dispersions solides..... 2

2.1. Mélanges eutectiques simples 2

2.2. Solutions solides 3

2.2.1. Classification en fonction de la miscibilité..... 3

2.2.2. Classification en fonction de la distribution du principe actif dans le vecteur 3

2.2.3. Classification en fonction du comportement cristallin de la drogue et du support... 4

3. Mécanisme d'augmentation du taux de dissolution par la dispersion solide 4

4. Méthodes de préparation des dispersions solides..... 5

4.1. Méthode de fusion..... 5

4.2. Méthode d'évaporation du solvant 5

4.3. Méthode d'immersion-évaporation du solvant..... 5

4.4. Méthode de co-précipitation 5

4.5. Méthode de fluide supercritique 6

4.6. Méthode de co-broyage 6

4.7. Méthode d'irradiation par micro-onde 6

5. Caractérisation des dispersions solides 6

5.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)	6
5.2. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	6
5.3. Analyse thermique gravimétrique (ATG)	7
5.3. Diffraction des rayons X (DRX)	7
5.4. La spectroscopie de fluorescence des rayons X (RFX)	7
5.5. Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)	7
5.6. Test de dissolution	7
5.7. Test de solubilité	8
6. Avantages et limites d'utilisation des dispersions solides	8
6.1. Avantages des dispersions solides	8
6.2. Limites d'utilisation des dispersions solides	9
7. Caractéristiques des supports utilisés pour les dispersions solides	9

Chapitre II : Généralités sur le kétoprofène et le piroxicam

Introduction	10
1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	10
2. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	10
3. Kétoprofène	10
3.1. Structure chimique du kétoprofène	10
3.2. Propriétés physico-chimiques du kétoprofène	11
4. Piroxicam	12
4.1. Structure chimique du piroxicam	12
4.2. Propriétés physico-chimiques du piroxicam	12

Chapitre III : Bentonite

Bentonite	14
1. Origine de la bentonite	14
2. Structure et composition de la bentonite	14
3. Microstructure de la montmorillonite	15

4. Type de la bentonite	16
4.1. Bentonite naturelle sodique	16
4.2. Bentonite naturelle calcique	16
5. Propriétés physico-chimiques de la bentonite	16

Partie expérimentale

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Introduction	18
1. Matériels.....	18
1.1. Matières premières	18
1.2. Réactifs	18
1.3. Verreries	18
1.4. Appareils et équipements	19
2.Méthodes	19
2.1.Tests physico-chimiques de la bentonite brute	19
2.2. Purification et activation de la bentonite.....	20
2.3.Caractérisation de la bentonite purifiée et activée	20
2.3.1. Analyse d'adsorption et désorption par le nitrogène	20
2.3.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	21
2.3.3. Spectrométrie de fluorescence des rayons X (RFX).....	21
2.3.4. Diffraction des rayons X (DRX).....	21
2.4. Préparation des dispersions solides.....	21
2.4.1. Méthode de micro-onde	21
2.4.2. Méthode d'immersion évaporation	22
2.5. Préparation des mélanges physiques	22
2.6. Caractérisation des DSs	23
2.6.1. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	23
2.6.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	23

2.6.3. Diffraction des rayons X (DRX).....	23
2.6.4. Test de solubilité	23

Chapitre V: Résultats et discussion

1. Tests physico-chimiques de la bentonite brute	25
2. Purification et activation de la bentonite	25
3. Caractérisation de la bentonite purifiée et activée.....	26
3.1. Analyse d'adsorption et désorption par le nitrogène	26
3.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	27
3.3. Spectrométrie de fluorescence des rayons X (RFX)	28
3.4. Diffraction de rayons X.....	28
Conclusion.....	29
4. Préparation des dispersions solides	29
4.1. Aspect.....	29
4.2. Rendement.....	30
5. Caractérisation des dispersions solides	30
5.1. Microscopie électronique à balayage	30
5.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	31
5.3. Diffraction des rayons X	32
5.4. Etude de solubilité	33
5.4.1. Réalisation des courbes d'étalonnage	33
Conclusion générale	37
Perspectives.....	38
Références bibliographiques	40

ANNEXE

Liste des abréviations

Abs:	Absorbance
ACN:	Acétonitrile
AINS:	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BET:	Brunauer, Emmett et Teller
BSC:	Système de Classification Biopharmaceutique
°C :	Degré Celsius
Cc:	Concentration
cc /g:	Centimètre cube par gramme
DCM:	Dichlorométhane
DMSO:	Diméthylsulfoxyde
DRX:	Diffraction à rayons X
DS:	Dispersion solide
FTIR :	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
g :	Gramme
g/mol:	Gramme par mol
KTP :	Kétoprofène
µg /mL:	Microgramme par millilitre
GHz:	Gigahertz
IR:	Infrarouge
IUPAC:	International Union of Pure and Applied Chemistry
L:	Litre
m²/g:	Mètre carré par gramme
MEB:	Microscopie Electronique à Balayage
mg:	Milligramme
mg.L⁻¹:	Milligramme par litre
mL:	Millilitre
MHz:	Mégahertz
min:	Minute
MP:	Mélange physique
nm:	Nanomètre
Pa:	Principe actif
PRX :	Piroxicam

pH : Potentiel d'hydrogène

Tr/min: Tour par minute

UV-Vis: Ultraviolet-visible

W: Watt

Liste des tableaux

Tableau N°01 : Propriétés physico-chimiques du kétoprofène.....	11
Tableau N°02 : Propriétés physico-chimiques du piroxicam.....	12
Tableau N°03 : Matières premières ; leurs rôles et leurs provenances.....	18
Tableau N°04 : Mesure de pH.....	25
Tableau N°05 : Paramètres texturaux de la bentonite.....	27
Tableau N°06 : Composition chimique de la bentonite brute et activée.....	28
Tableau N°07 : Rendements des dispersions solides.....	30
Tableau N°08 : Résultats du test de solubilité.....	35

Liste des figures

Figure N°01 : Solution solide cristalline substitutionnelle et interstitielle.....	03
Figure N°02 : Etat amorphe d'une solution solide.....	04
Figure N°03 : Interactions possibles entre les rayons X et l'échantillon.....	07
Figure N°04 : Structure chimique du kétoprofène.....	10
Figure N°05 : Structure chimique des énantiomères du kétoprofène.....	11
Figure N°06 : Structure chimique du piroxicam.....	12
Figure N°07 : Micrographies optiques de cristaux de piroxicam. (A) cristaux à aiguille blanche. (B) prismes jaunes ou cristaux cubiques.....	13
Figure N°08 : Structure d'une montmorillonite.....	15
Figure N°09 : Structure multi-échelle de la montmorillonite.....	15
Figure N°10 : MP (KTP/ bentonite).....	22
Figure N°11 : (A) bentonite brute, (B) bentonite activée.....	25
Figure N°12 : Isotherme d'adsorption-désorption de la bentonite avant et après purification.....	26
Figure N°13 : Spectres IR de la bentonite brute et activée.....	27
Figure N°14 : Spectres DRX de la bentonite brute et purifiée.....	28
Figure N°15 : A: Aspect DS (PRX), B: Bentonite pure, C: DS (KTP).....	30
Figure N°16 : Micrographies électronique à balayage : KTP, bentonite pure et DS.....	30
Figure N°17 : Spectres IR du KTP, PRX, bentonite pure, MPs et DSs.....	31
Figure N°18 : Spectres DRX du KTP, PRX, bentonite pure et leurs DSs.....	32
Figure N°19 : Courbe d'étalonnage du KTP.....	34
Figure N°20 : Courbe d'étalonnage du PRX.....	34

Glossaire

Médicament : est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, 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 les médicaments par rapport aux excipients.

Biodisponibilité : est définie par la quantité de médicament qui atteint la circulation sanguine après administration et par la vitesse de ce phénomène, qui dépend de la vitesse d'absorption à partir du site d'administration.

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

Cyclo-oxygénase : est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines responsables de nombreuses fonctions physiologiques. Les cyclo-oxygénases sont également en partie responsables des phénomènes inflammatoires.

Prostaglandine : sont des métabolites de l'acide arachidonique, obtenus à partir de phospholipides membranaires par action de phospholipases. Ce sont des médiateurs chimiques qui possèdent divers effets physiologiques, contribuant notamment au développement de plusieurs manifestations inflammatoires, la vasodilatation et la douleur.

Antipyrétique : est un médicament capable d'abaisser la température corporelle en exerçant son effet sur l'hypothalamus afin de remplacer l'hyperthermie induite par la prostaglandine.

Analgésique : est un médicament qui prévient ou diminue la sensation de la douleur.

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

Résumé

L'objectif de cette étude était d'améliorer la solubilité du kétoprofène et du piroxicam dans l'eau par la technique de dispersion solide avec la bentonite comme vecteur.

Dans le but de remplir les conditions de la pharmacopée, la bentonite utilisée a été purifiée et activée puis caractérisée par la technique d'adsorption et désorption par le nitrogène, microscopie électronique à balayage, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, spectrométrie de fluorescence des rayons X et diffractions des rayons X. Les résultats ont montré que la bentonite a été très bien purifiée, activée et apte à usage pharmaceutique.

La dispersion solide du kétoprofène a été préparée par la méthode d'irradiation par micro-onde tandis que celle du piroxicam par la méthode d'immersion évaporation du solvant.

Les formulations préparées ont été caractérisées à l'état solide par la MEB, FTIR, DRX ; une étude de solubilité in vitro a été conduite par la suite.

Les résultats issus de la MEB ont montré que la morphologie des DSs est identique à celle de la bentonite pure et de même pour la spectroscopie IR où on observe uniquement les pics caractéristiques de la bentonite pure ; d'après ces résultats, on conclue que les principes actifs ont bien été adsorbés dans les particules de leur vecteur.

Une diminution remarquable de la cristallinité du KTP et du PRX a été observée d'après l'analyse par DRX ce qui contribue à l'amélioration de leurs solubilités.

Le test de solubilité in vitro a montré une amélioration nette de la solubilité du PRX et KTP et cela revient aux propriétés uniques de la bentonite sodique.

Mots clés : Dispersion solide, Kétoprofène, Piroxicam, Bentonite, Solubilité.

Abstract

The main purpose of this study was to improve the aqueous solubility of ketoprofen and piroxicam using the solid dispersion technique with bentonite as a carrier.

In order to fulfill the conditions of the pharmacopeia, the bentonite used was purified and activated then characterized by nitrogen adsorption and desorption method, scanning electron microscopy, Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray fluorescence spectrometry and X-ray diffraction. The results showed that the bentonite was very well purified, activated and suitable for pharmaceutical use.

The solid dispersion of KTP was prepared by the microwave irradiation method while the immersion-evaporation technique was used for the piroxicam dispersion.

The characterization of solid state properties of the SDs obtained were conducted by SEM, FTIR, XRD and completed by an in vitro solubility study.

SEM results showed that the morphology of the SDs and pure bentonite was identical. The same applies to IR spectroscopy results where only the characteristic pics of pure bentonite were observed; from these results it can be concluded that the active ingredients were adsorbed in the particles of their carrier.

A significant decrease in the cristanility of KTP and PRX was observed after XRD analysis which contributes to the improvement of their solubility.

The in vitro solubility test showed a significant improvement in the solubility of PRX and KTP which is attributable to the unique properties of sodium bentonite.

Keywords: solid dispersion, ketoprofen, piroxicam, bentonite, solubility.

Introduction générale

Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens 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.

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 kétoprofène et le piroxicam appartiennent à la classe BCS II caractérisée par une haute perméabilité mais une faible solubilité.

De nombreuses stratégies permettent de surmonter le problème de solubilité des principes actifs tels que l'emploi de cyclodextrines, de pro-drogues et de dispersions solides avec des matrices hydrophiles.

Au cours de notre étude, on a opté pour la stratégie de dispersions solides en utilisant comme matrice hydrophile la bentonite pour surmonter le problème de solubilité du kétoprofène et piroxicam.

Les méthodes d'irradiation par micro-onde et d'immersion-évaporation du solvant ont été choisies pour la préparation des dispersions solides dans le but d'avoir la meilleure solubilité et reproductibilité possibles.

Le présent manuscrit débute par une recherche bibliographique, répartie en trois chapitres décrivant des généralités sur les dispersions solides, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la bentonite.

Suivi par une étude expérimentale divisée en deux chapitres. Le premier comporte les méthodes et matériels utilisés durant la purification de la bentonite et la préparation et caractérisation des différentes dispersions solides. Le second chapitre englobe les résultats obtenus et leurs interprétations.

Enfin, une conclusion vient résumer l'ensemble du travail réalisé.

Partie bibliographique

Introduction

La solubilité est un paramètre physico-chimique important qui affecte l'absorption, la biodisponibilité et l'efficacité thérapeutique des médicaments. Selon la littérature, environ 40% des nouvelles substances médicamenteuses découvertes présentent des problèmes de solubilité aqueuse [1]. Certaines techniques peuvent être utilisées pour augmenter la solubilité de ces médicaments indépendamment de leurs structures chimiques, comme la dispersion solide qui est devenue l'une des technologies les plus actives dans le domaine pharmaceutique. Cette technique permet de réduire de façon significative la taille des particules du médicament avec une uniformité et une surface de contact accrues, permettant une dissolution et une absorption plus rapide du médicament.

1. Historique

En 1961, Sekiguchi et Obi ont utilisé pour la première fois la technologie des dispersions solides pour augmenter la dissolution et l'absorption orale de médicaments peu solubles dans l'eau. Ils ont supposé la formation d'un mélange eutectique d'un médicament peu soluble dans l'eau avec un support physiologiquement inerte et hydrophile. En 1966, Mayersohn et Gibaldi ont décrit la dispersion solide comme une dispersion à l'état solide ou une solution solide. En 1971, Chiou et Riegelman ont défini la dispersion solide comme la dispersion d'un ou de plusieurs ingrédients actifs dans une matrice de support inerte à l'état solide préparée par la méthode de la fusion, du solvant ou de la fusion-solvant. En 1985, Corrigan a défini le terme comme un produit formé par la conversion d'une combinaison médicament-porteur fluide à l'état solide. Récemment, Dhirendra a défini la dispersion solide comme un groupe de produits solides constitués d'au moins deux composants différents, généralement une matrice hydrophile et un médicament hydrophobe. La matrice peut être soit cristalline, soit amorphe. Le médicament peut être dispersé au niveau moléculaire, en particules amorphes ou en particules cristallines [2].

2. Classification des dispersions solides

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

2.1. Mélanges eutectiques simples

Un simple mélange eutectique est constitué de deux composants qui sont complètement miscibles à l'état liquide mais dans une mesure limitée à l'état solide [3].

2.2. Solutions solides

Dans une solution solide, la drogue et le support se cristallisent ensemble pour former un système homogène à une phase. La taille des particules de la drogue est réduite à sa taille moléculaire responsable de l'augmentation du taux de dissolution [4].

Les solutions solides sont classées soit selon leurs miscibilité ou à la manière dont les molécules sont distribuées dans le support.

2.2.1. Classification en fonction de la miscibilité

- **Solutions solides continues** : Les composants sont miscibles dans toutes les proportions. Théoriquement, cela signifie que la force de liaison entre les deux composants est plus forte que la force de liaison entre les molécules de chacun des composants individuels [5].
- **Solutions solides discontinues** : La solubilité de chaque composant dans l'autre est limitée. Il a été suggéré que le terme de solution solide ne peut être appliqué que lorsque la solubilité mutuelle des deux composants dépasse 5% [6].

2.2.2. Classification en fonction de la distribution du principe actif dans le vecteur

- **Solutions solides interstitielles** : Le diamètre de la molécule active ne doit pas être supérieur à 0,59 fois le diamètre de la molécule porteuse et le volume de la substance active est inférieur à 20 % de celui du solvant [7].
- **Solutions solides substitutionnelle** : Les molécules principe actif remplacent certaines molécules du solvant dans le réseau cristallin. Cette substitution aura lieu si la différence entre le diamètre effectif des molécules dissoutes et celui des molécules du véhicule est inférieur à 15% (figure N°01).

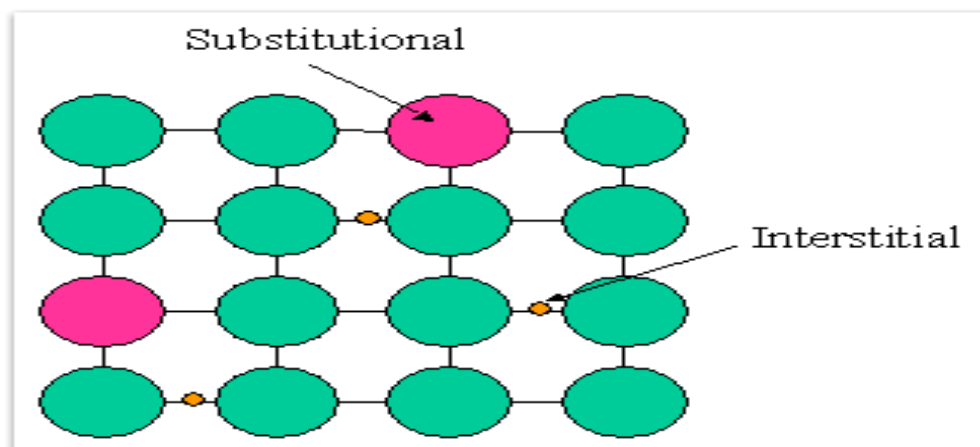


Figure N°01 : Solution solide cristalline substitutionnelle et interstitielle [8].

- **Solutions solides amorphes :** Les molécules du principe actif sont dispersées moléculairement mais irrégulièrement dans le solvant amorphe (figure N°02).

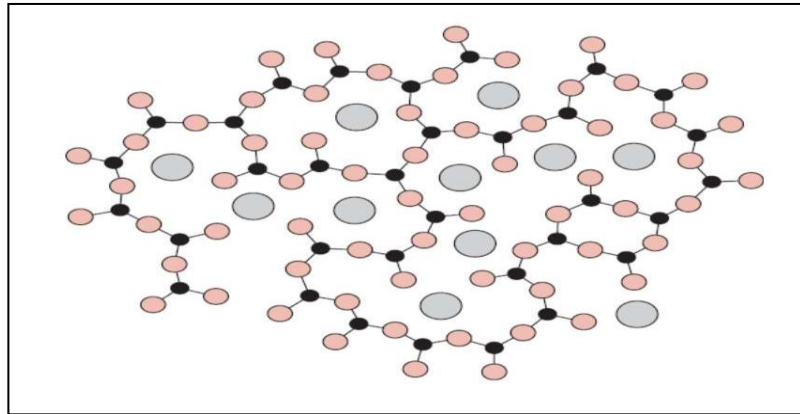


Figure N°02 : Etat amorphe d'une solution solide [9].

2.2.3. Classification en fonction du comportement cristallin de la drogue et du support

Les systèmes de dispersion solide sont classés comme suit :

- Classe C-C : Principe actif (PA) cristallin dispersé dans un support cristallin.
- Classe C-A : PA cristallin dispersée dans un support amorphe.
- Classe A-C : PA amorphe dispersée dans un support cristallin.
- Classe A-A : PA amorphe dispersée dans un support amorphe.
- Classe M-C : PA moléculairement dispersée dans un support cristallin.
- Classe M-A : PA moléculairement dispersée dans un support amorphe [1].

3. Mécanisme d'augmentation du taux de dissolution par la dispersion solide

Le taux de dissolution d'un principe actif est élevé grâce à une la dispersion solide, cela est dû à un certain nombre de facteurs dont :

- La réduction de la taille des particules jusqu'à un niveau moléculaire. Au fur et à mesure que le support soluble se dissout, le médicament insoluble est exposée au milieu de dissolution sous forme de très fines particules, ce qui entraîne une augmentation de la surface et de la solubilisation induisant une dissolution et une absorption rapides.
- Formation de formes amorphes de médicaments et de vecteurs.
- Formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre le médicament et le support.

Divers autres facteurs affectant la dissolution du médicament à partir d'une dispersion solide qui dépendent de la méthode de préparation de la dispersion solide, quantité, propriétés des supports et interaction support-médicament [10].

4. Méthodes de préparation des dispersions solides

Plusieurs méthodes utilisées pour préparer les dispersions solides ont été développées à partir de simples procédures manuelles ou des techniques avancées nécessitant un équipement spécial pour répondre aux besoins de l'industrie pharmaceutique moderne. Ces techniques sont brièvement décrites ci-dessous.

4.1. Méthode de fusion

Cette méthode implique la préparation d'un mélange médicament et support hydrosoluble en le chauffant jusqu'à la fonte. Le mélange fondu est ensuite solidifié rapidement. La masse solide finale est broyée, pulvérisée et tamisée [11].

Le médicament ou le support peuvent se décomposer en raison de température élevée pendant le processus de fusion.

La méthode permettant de surmonter ce problème pourrait consister à chauffer le mélange sous vide en présence de gaz inertes comme l'azote [12].

4.2. Méthode d'évaporation du solvant

Cette méthode consiste à produire des dispersions solides où le médicament et le support sont solubilisés dans un solvant volatil. Le solvant est ensuite évaporé [13].

4.3. Méthode d'immersion-évaporation du solvant

Consiste à faire dissoudre le médicament dans un solvant, puis le véhicule est dispersé dans la solution (médicament/solvant) obtenue, l'ensemble est maintenu sous agitation pendant une durée de temps déterminé allant de quelques heures à quelques jours. Les dispersions solides obtenues sont séparées soit par centrifugation ou par filtration [14].

4.4. Méthode de co-précipitation

Le support est d'abord dissous dans le solvant pour préparer une solution, et le médicament est incorporé dans la solution sous agitation pour former un mélange homogène. Ensuite on ajoute un anti-solvant goutte à goutte dans le mélange pour induire la précipitation. Enfin le précipité est filtré et séché [8].

4.5. Méthode de fluide supercritique

Durant cette technique, le fluide supercritique est utilisé pour former une dispersion solide de matériau insoluble avec la drogue. Le dioxyde de carbone est souvent utilisé pour former une précipitation très rapide de mélange ne laissant pas le temps à une séparation de phase [15].

4.6. Méthode de co-broyage

La drogue et le support sont mélangés pendant un certain temps à une vitesse particulière. Le mélange est ensuite pulvérisé dans la chambre d'un broyeur à vibrations où des billes d'acier sont ajoutées. Ensuite, l'échantillon est prélevé et conservé à température ambiante dans un flacon de verre à bouchon vissé jusqu'à son utilisation [16].

4.7. Méthode d'irradiation par micro-onde

Cette méthode consiste à faire un chauffage uniforme de mélange de médicament et de support dans un four à micro-ondes pour former la dispersion solide. C'est une nouvelle méthode pour une préparation à l'échelle industrielle, en raison de son avantage majeur pour un temps minimum de réaction et un rendement plus élevé du produit [17].

Les micro-ondes ont des ondes électromagnétiques de fréquences comprises entre 300 MHz (ondes radios) et 300 GHz (infrarouge), ce qui correspond à des longueurs d'onde comprises entre 1 m et 1 mm. Dans cette région du spectre électromagnétique, seule la rotation moléculaire est affectée et non la structure moléculaire. Ce chauffage a donc la particularité d'être sans contact avec le milieu extérieur et d'être considéré le plus souvent comme homogène ce qui conduit à une amélioration de l'interaction entre le médicament et le support [18].

5. Caractérisation des dispersions solides

5.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Cette technique est utilisée pour étudier la morphologie des médicaments et parfois leur polymorphisme. La fine dispersion des particules de médicament dans la matrice porteuse peut être visualisée [16].

5.2. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

C'est une technique fréquemment utilisée pour détecter la quantité de matériau cristallin, elle aide à étudier les changements dans l'état physique des dispersions solides qui peuvent se produire pendant la formulation. Cependant, la cristallinité de moins de 2% ne peut généralement pas être détectés avec la DSC [19].

5.3. Analyse thermique gravimétrique (ATG)

C'est une technique puissante qui vise à étudier les changements de poids d'un échantillon lorsqu'il est chauffé, refroidi ou maintenu à température constante. Elle permet également la détermination de la teneur en eau dans une dispersion solide [20].

5.3. Diffraction des rayons X (DRX)

Il s'agit d'une méthode de détermination de la disposition des atomes dans le cristal, dans laquelle un faisceau de rayons X frappe un cristal et se diffracte en diverses directions [19].

5.4. La spectroscopie de fluorescence des rayons X (RFX)

La spectroscopie de fluorescence X est une technique quantitative et non destructive relativement efficace pour déterminer la composition élémentaire de tout matériau, elle est souvent utilisée pour vérifier les données de la DRX ou vice versa.

Le principe repose sur l'excitation des échantillons par des rayons X primaire à haute énergie qui conduit à l'émission des rayons X fluorescents par les échantillons (figure N°03).

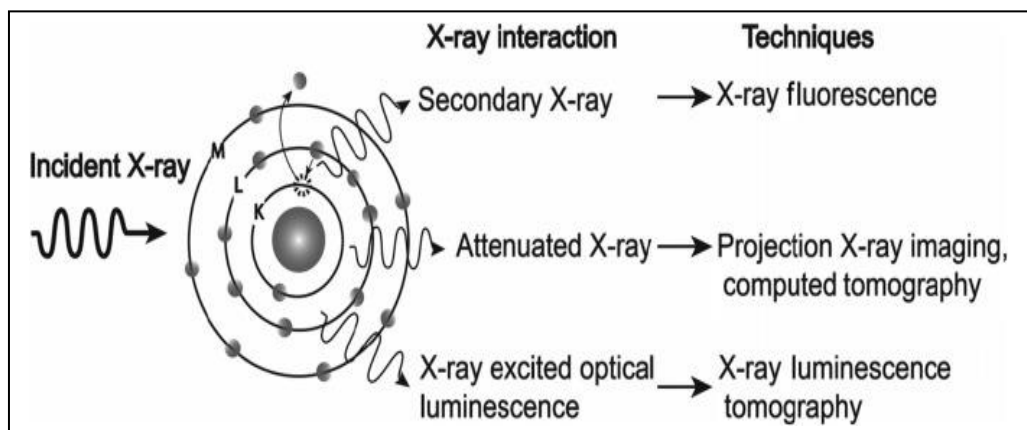


Figure N°03 : Interactions possible entre les rayons X et l'échantillon [20].

5.5. Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (IRTF)

Utile pour déterminer l'état solide du médicament (dispersion moléculaire, amorphe, cristallin ou une combinaison) dans le support, quel que soit l'état du support. Des cristallinités inférieures à 5-10% ne peuvent généralement pas être détectées [18]. Elle peut être utilisée pour caractériser l'interaction possible entre la drogue et le support à l'état solide [19].

5.6. Test de dissolution

L'essai de dissolution in vitro est important pour contrôler une formulation pharmaceutique et expliquer son comportement biopharmaceutique [21]. L'étude des cinétiques de dissolution

des dispersions solides permet de mettre en évidence l'évolution de la solubilité et de la vitesse de passage en solution des principes actifs.

L'essai de dissolution *in vitro* est effectué à l'aide d'un appareil standardisé appelé « dissolu test ». Celui-ci est composé de six à huit récipients cylindriques à fond hémisphérique, dans lesquels est introduit le milieu de dissolution [22].

Les paramètres de dissolution liés aux conditions opératoires spécifiques au produit à étudier devront être bien définis et contrôlés selon les Pharmacopées [21].

- Température de l'essai réglée à $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, correspondante à la température corporelle.
- Vitesse d'agitation selon la méthode utilisée ;
- Volume du milieu de dissolution.
- Milieu de dissolution (composition) ; il doit permettre la dissolution du principe actif et le maintien des conditions sink.

Enfin, les cinétiques de dissolution conduisent à la détermination du pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps. Les résultats de l'essai de dissolution sont exprimés en % cumulés en fonction du temps et tendent vers 100% [22].

5.7. Test de solubilité

Afin d'évaluer la solubilité des médicaments dans les milieux aqueux un test de solubilité est effectué dans le but de réaliser une sursaturation dans le solvant aqueux et de déterminer la capacité de ce composé à se dissoudre.

Ce test est analysé par spectrophotométrie UV-Vis.

6. Avantages et limites d'utilisation des dispersions solides

6.1. Avantages des dispersions solides

En 2007, Vasconcelos et coll. ont identifié quatre principales caractéristiques de production de dispersions solides résumées ci-dessous :

- La préparation des dispersions solides donne des particules de taille réduite d'où une surface et vitesse de dissolution améliorées et par conséquent une meilleure biodisponibilité.
- Durant la dispersion solide la mouillabilité est améliorée et entraîne une solubilité accrue. A savoir, les transporteurs jouent un rôle majeur pour améliorer la mouillabilité des particules.

- Les particules dans les dispersions solides se sont avérées avoir un degré de porosité plus élevé
- Dans les dispersions solides, les médicaments sont présentés comme solutions sursaturés métastables [13].

6.2. Limites d'utilisation des dispersions solides

Bien que la recherche sur la dispersion solide ait suscité un grand intérêt au cours des quatre dernières décennies, l'utilisation commerciale reste limitée à cause de :

- L'instabilité physique et chimique des drogues et des véhicules.
- Changement de cristallinité et la diminution de taux de dissolution avec le vieillissement.
- Leur instabilité thermodynamique, les dispersions solides sont sensibles à la température et l'humidité pendant le stockage. Ces facteurs peuvent favoriser la séparation des phases et la cristallisation des dispersions solides en augmentant la mobilité moléculaire globale [8].

7. Caractéristiques des supports utilisés pour les dispersions solides

Les caractéristiques du support ont une influence majeure sur la dissolution du médicament dispersé. Il doit répondre aux critères suivants pour pouvoir augmenter la vitesse de dissolution:

- Il doit être librement soluble dans l'eau et avoir des propriétés intrinsèques de dissolution rapide.
- Non toxique et pharmacologiquement inerte.
- Stable à la chaleur avec un faible point de fusion (pour la méthode de fusion) [12].
- Chimiquement compatible avec le médicament et ne doit pas former de complexes fortement lié avec le médicament [23].

Introduction

Le kétoprofène et le piroxicam sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens appartenant à la classe pharmaceutique II selon le système de classification biopharmaceutique (BSC), ils présentent donc une faible solubilité aqueuse mais une haute perméabilité intestinale. La dissolution dans le milieu aqueux est alors l'étape limitante de l'absorption pour ces deux principes actifs.

1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS forment un groupe de médicaments destinés à traiter les réactions inflammatoires et les maladies rhumatismales. Tous les AINS possèdent à des degrés divers des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques quelle que soit la voie d'administration.

2. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS agissent sur la phase vasculaire de l'inflammation en inhibant la transformation de l'acide arachidonique en endopéroxydes, point de départ des prostaglandines, protacyclines et thromboxanes. Les AINS inhibent donc la cyclo-oxygénase.

Les AINS réduisent la vasodilatation, la perméabilité capillaire mais aussi la migration des leucocytes et perturbent les réactions énergétiques nécessaires au processus inflammatoire [24].

3. Kétoprofène

3.1. Structure chimique du kétoprofène

Le kétoprofène est le racémique de l'acide (R et S)-2-(3-benzoylphényl) propionique, il appartient à la classe des dérivés de l'acide propionique (figure N°04).

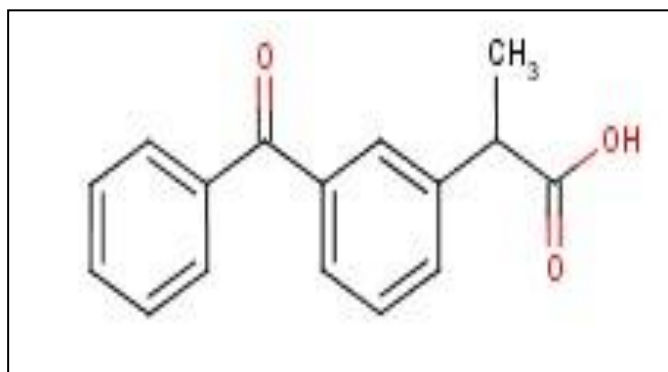


Figure N°04 : structure chimique du kétoprofène

Le kétoprofène possède un atome de carbone asymétrique donnant naissance à deux énantiomères. La majorité des anti-inflammatoires à base de kétoprofène sont sous la forme de l'énantiomère (S), tandis que l'énantiomère (R) appelé dexkétoprofène est utilisé comme additif pour prévenir les maladies parodontales (figure N°05).

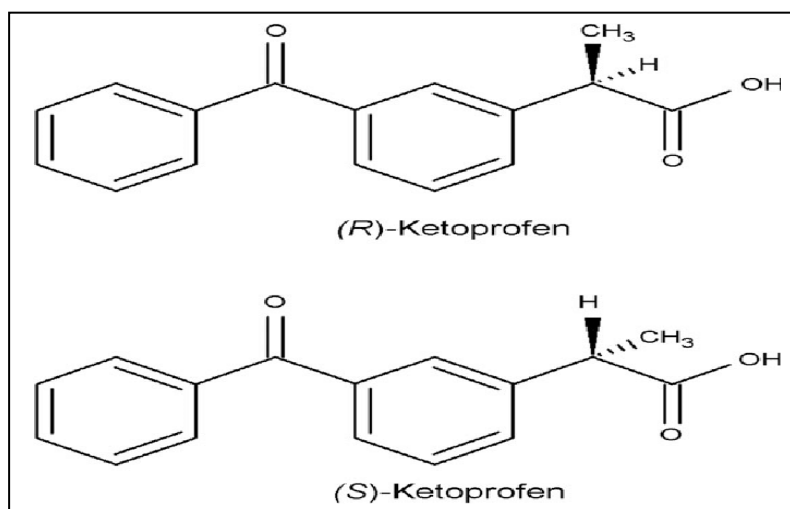


Figure N°05 : Structure chimique des énantiomères du kétoprofène [25].

3.2. Propriétés physico-chimiques du kétoprofène

Quelques propriétés physico-chimiques du kétoprofène sont présentées dans le tableau N°01 :

Tableau N°01 : Propriétés physico-chimique du kétoprofène

Propriétés physico-chimiques	Description
Aspect	Poudre cristalline blanche [26]
Point de fusion (°C)	94 à 97
Formule brute	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Masse molaire (g /mol)	254,28
Constante d'acidité (pKa)	4,45 (acide faible) [27]

- **Solubilité du kétoprofène**

A température ambiante, le kétoprofène est pratiquement insoluble dans l'eau (51mg.L⁻¹), mais facilement soluble dans l'acétone, l'éthanol à 96 % et dans le chlorure de méthylène [26].

- **Polymorphisme du kétoprofène**

Le polymorphisme des substances actives décrit leurs aptitudes à se présenter sous différentes structures cristallines, et les différences de propriétés physico-chimiques engendrées par ce phénomène peuvent avoir des conséquences sur la biodisponibilité, la processabilité galénique et la stabilité des médicaments [28].

La littérature définit le kétoprofène en deux formes polymorphes dont la plus connue est appelé prismes de cristal blanc lorsqu'il est cristallisé dans l'éther di isopropylique [29].

4. Piroxicam

Le piroxicam appartient à la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdien du groupe des oxicams.

4.1. Structure chimique du piroxicam

Le piroxicam est le 1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine -3-carboxamide de formule $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ (figure N°6).

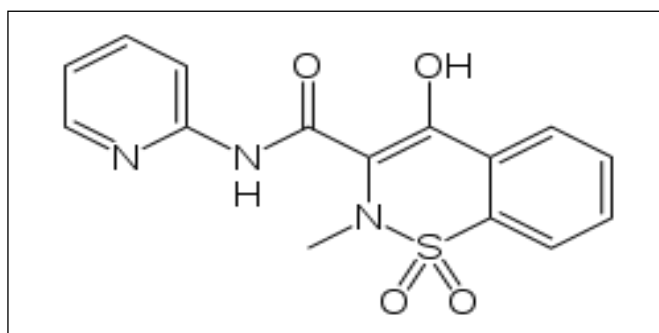


Figure N°06 : Structure chimique du piroxicam

4.2. Propriétés physico-chimiques du piroxicam

Quelques propriétés physico-chimiques du piroxicam sont présentées dans le tableau N°02 :

Tableau N°02 : propriétés physico-chimiques du piroxicam

Propriétés physico-chimiques	Description
Aspect	Poudre cristalline blanche ou légèrement jaune
Point de fusion (°C)	198 à 200
Masse molaire (g /mol)	331,4
Maximum d'absorption (nm)	364
Constante d'acidité (pKa)	6,3
Stabilité	Stable à 40 °C pendant deux ans [30]

- **Solubilité du piroxicam**

A température ordinaire, le piroxicam est insoluble dans le cyclohexane. Il est peu soluble dans l'eau (23mg.L^{-1}), l'éther isopropylique et le toluène, et légèrement plus soluble dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol. Enfin, il est soluble dans certains solvants polaires, comme le D.M.F et le D.M.S.O [31].

- **Polymorphisme du piroxicam**

Le piroxicam est un médicament polymorphe ; il possède trois formes polymorphes dont la forme I et II sont les plus connus.

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 », il se cristallise en présence d'un agent précipitant comme l'eau (figure N°07).

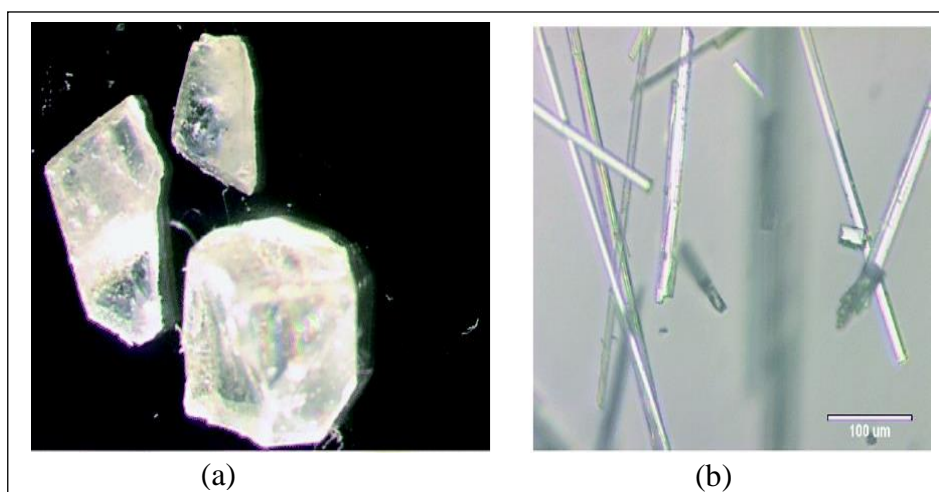


Figure N°07 : Micrographies optiques de cristaux de piroxicam. (a) cristaux à aiguille blanche. (b) prismes jaunes ou cristaux cubiques [32].

Bentonite

1. Origine de la bentonite

L'altération et la transformation hydrothermale de cendres des tufs volcaniques riches en verre entraînent la néoformation des minéraux argileux, qui font partie principalement du groupe des smectites. Les roches argileuses ainsi formées portent le nom de bentonite, d'après le gisement situé près de Fort Benton (Wyoming, Etats-Unis). Elle contient plus de 75 % de montmorillonite ; cette dernière fut découverte pour la première fois en 1847 près de Montmorillon, dans le département de la Vienne (France) [33].

2. Structure et composition de la bentonite

La bentonite est une roche argileuse, friable, tendre et onctueuse au toucher, sa teinte dépend des composés minéraux et impuretés qu'elle contient (matières organiques et oxydes des métaux) [34]. Elle peut être de couleur blanche, grise ou légèrement jaune. Elle est constituée, principalement, par un minéral argileux appelé montmorillonite.

- **La montmorillonite**

La montmorillonite est une phyllosilicate de formule de base : $4\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, riche en silice dont l'adsorption d'eau et la fixation de cations sont très marquées [35].

Sa structure résulte de l'assemblage de deux types de couches élémentaires ; les couches tétraédriques (T) et les couches octaédriques (O). Les couches tétraédriques sont constituées de tétraèdres d'oxygène centrés sur des atomes de silicium (Si) et les couches octaédriques sont constituées d'oxygènes et d'hydroxydes comportant le plus souvent des atomes d'aluminium (Al) ou de magnésium (Mg) au centre. L'association de deux ou trois de ces couches engendre la formation d'un feuillet élémentaire (figure N°08).

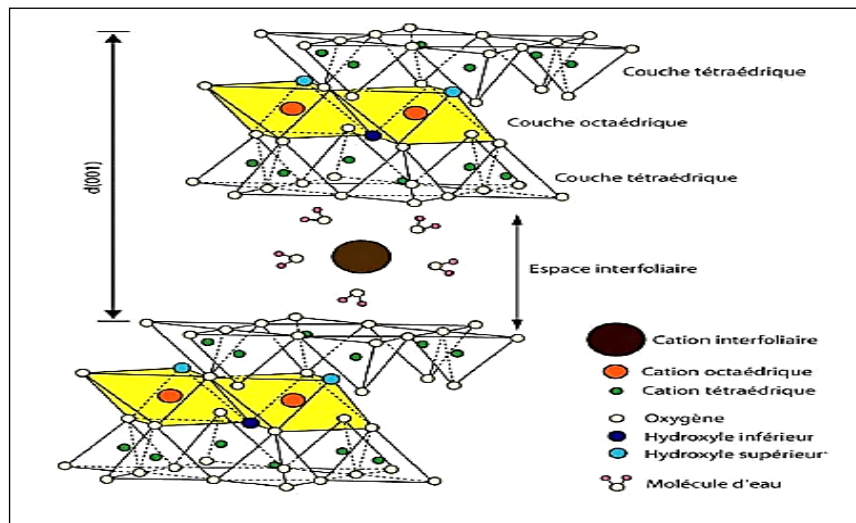


Figure N°08 : Structure d'une montmorillonite [36].

3. Microstructure de la montmorillonite

Les montmorillonites ont la particularité de se présenter sous forme de différentes structures multi-échelle (figure N°09).

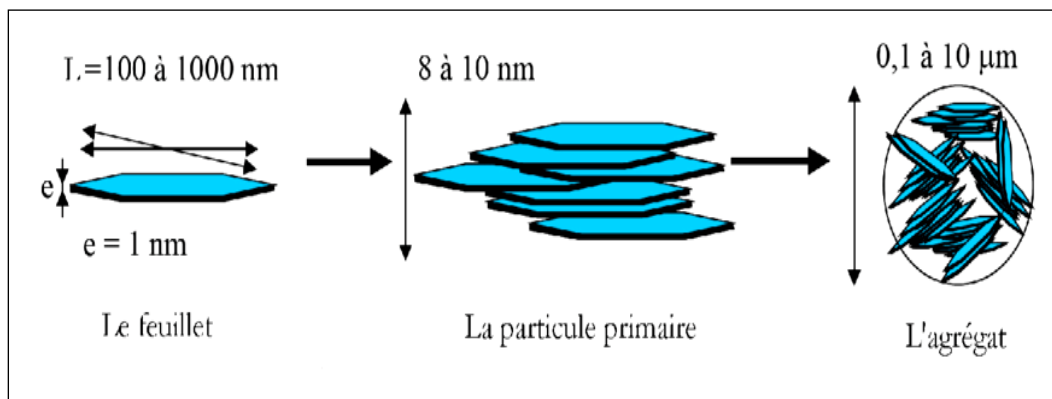


Figure N°09 : Structure multi-échelle de la montmorillonite

- **Le feuillet**

Les feuillets sont les unités structurales de base définissant la nature minéralogique, L'appartenance au type d'argile, les propriétés physico-chimiques ainsi que le comportement macroscopique. La charge d'un feuillet varie de 0,2 à 0,6 électron par maille, selon la localisation des substitutions et le taux d'occupation des couches octaédriques. La montmorillonite possède environ 0,3 à 0,4 électron par maille. On

emploie généralement les termes de montmorillonite "calcique" et de montmorillonite "sodique" pour faire référence à la nature de ces cations [37].

- **La particule primaire**

Les particules constituent le premier niveau d'organisation. Elles sont caractérisées par un empilement de feuillets identiques parallèlement à leur plan de base. Les forces de cohésion entre feuillets sont plus faibles que celles existant au sein du feuillet [38].

- **L'agrégat**

C'est un ensemble de particules primaires orientés dans toutes les directions. Les agrégats ont une taille qui varie de 0,1 à 10 microns. Cette structure multi-échelle développe différents niveaux de porosité, qui expliquent l'aptitude de la montmorillonite au gonflement. L'adsorption d'eau se fait à plusieurs niveaux ; par l'hydratation des cations compensateurs mais aussi par capillarité au sein des galeries et des porosités interparticulaires et interagrégats [40].

4. Type de la bentonite

On distingue principalement deux types de bentonite par rapport à leur pouvoir de rétention de molécules organiques.

4.1. Bentonite naturelle sodique

Les ions Na^+ sont les cations échangeables majoritaires, les ions Ca^{2+} ou Mg^{2+} peuvent également se trouver dans la bentonite de sodium à des concentrations variables.

Elles ont un fort pouvoir de gonflement et d'adsorption.

4.2. Bentonite naturelle calcique

Les ions Ca^{2+} sont les cations échangeables majoritaires, elles ont un pouvoir de gonflement et d'adsorption plus faible que les bentonites sodiques.

Ces deux types de bentonites, éventuellement après un séchage à 80-90 °C, sont simplement broyés avant leur commercialisation [39].

5. Propriétés physico-chimiques de la bentonite

- **La capacité d'adsorption d'eau et de gonflement**

Le gonflement consiste en une séparation des feuillets jusqu'à une distance interfoliaire d'équilibre sous une pression donnée. La propriété de gonflement est due au caractère hydrophile de toute sa surface, en raison de la présence de cations hydratables dans les

galeries interfoliaires, des molécules d'eau peuvent pénétrer entre les feuillets et les écarter.

- **La surface spécifique**

Les échantillons argileux sont composés de la surface externe comprise entre les particules et la surface interne correspondant à l'espace interfoliaire. L'augmentation de la surface spécifique donne un pouvoir de gonflement plus important et par conséquent un potentiel de gonflement plus élevé [41].

- **La capacité d'échange cationique**

Ce paramètre est défini comme la quantité de cations susceptibles d'être échangés.

Elle est conventionnellement exprimée en milliéquivalents pour 100 grammes d'argile sèche (Meq/100g). Cette capacité d'échange cationique concerne à la fois les cations de l'espace interfoliaire, les cations de surface et de bordure de feuillets [42].

Chapitre IV

Matériels et méthodes

Introduction

Le présent travail s'intéresse au développement de dispersions solides à base du kétoprofène et du piroxicam en utilisant la bentonite pure et activée comme vecteur dans le but d'améliorer leur solubilité et par conséquent leur biodisponibilité.

1. Matériels

1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées durant notre étude sont présentées dans le tableau N°03 suivant.

Tableau N°03 : Matières premières ; leurs rôles et leurs provenances.

Matériau première	Rôle	Provenance
Piroxicam	Principe actif	Laboratoire de chimie analytique dpt de pharmacie faculté de médecine UMMTO
Kétoprofène	Principe actif	Saidal (Dar El Beida, Alger, Algérie)
Bentonite	Vecteur	BiochemChemopharma (Canada)

1.2. Réactifs

Les réactifs utilisés dans la purification de la bentonite, la préparation et la caractérisation des dispersions solides sont :

- Eau distillée.
- Acide chlorhydrique (HCl).
- Eau oxygénée (H₂O₂).
- Chlorure de sodium (NaCl).
- Dichlorométhane (DCM).
- Acétonitrile (ACN).
- Nitrate d'argent (AgNO₃).
- Bromure de potassium (KBr).

1.3. Verreries

- Béchers.
- Tubes à centrifugeuse.
- Eprouvettes.
- Spatules
- Mortier en agate.
- Fioles jaugées.

- Verres de montre
- Micropipette.

1.4. Appareils et équipements

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

- Balance analytique.
- Plaque magnétique.
- Agitateurs à hélice.
- Micro-onde.
- Centrifugeuse.
- Etuve.
- Hotte aspirante
- pH mètre.
- Spectrophotomètre UV-Visible.
- Spectrophotomètre IR.
- Diffractomètre à rayons X (DRX).
- Microscope électronique à balayage (MEB).
- Spectromètre de fluorescence X.
- Analyseur d'adsorption et de désorption par le nitrogène.

2. Méthodes

Afin de mener à bien notre étude, deux méthodes ont été choisies pour préparer les dispersions solides à savoir : la méthode de micro-onde et immersion-évaporation du solvant en utilisant la bentonite comme vecteur. Cette dernière a été d'abord purifiée afin d'éliminer le maximum d'imputés puis activée en bentonite sodique pour un meilleur pouvoir adsorbant.

2.1. Tests physico-chimiques de la bentonite brute

Des tests physico-chimiques ont été réalisés sur la bentonite brute afin de s'assurer de sa conformité à la pharmacopée européenne.

- **Mesure de pH :** la bentonite dispersée dans de l'eau distillée a été mise dans une éprouvette pendant 2h pour sédimenter, puis le pH du surnageant a été mesuré à l'aide d'un pH mètre de type HANNA HI 208 à température ambiante.
- **Volume de sédimentation :** la bentonite a été dispersée pendant 2h à une vitesse de 1200 tr/min puis laissée se sédimenter durant 24h [43].

2.2. Purification et activation de la bentonite

La purification de la bentonite consiste non seulement, à la débarrasser de toutes les phases cristallines (quartz, calcite...), mais aussi à remplacer tous les cations échangeables de natures diverses par des cations de sodium tous identiques.

Le procédé de purification consiste en une dispersion d'une masse de 500g de bentonite brute dans 05 litres d'eau distillée par agitation mécanique forte (1000tr/min) pendant 2heures.

La solution dispersée a été alors versée dans des éprouvettes de 1L qui est gardée à température ambiante pour sédimentation.

Après 17h, les particules ayant un diamètre inférieure à 10 μm se retrouvent au-dessus de 10 centimètres, celle-ci ont été récupérées et centrifugées pendant 15 minute à 6000 tr/min ; On obtient une pate argileuse, la montmorillonite correspond à la partie au-dessus de 01 centimètre de chaque tube ; la montmorillonite humide a été séchée dans une étuve à 110°C.

Après séchage, la bentonite a été broyée puis tamisée ; un lavage 2 fois à l'acide chlorhydrique 0.5M a été réalisé pendant 3 à 4h afin d'assurer la destruction des carbonates.

La bentonite récupérée a été centrifugée et lavée jusqu'à élimination du chlore puis redispersée dans de l'eau oxygénée à 10 volumes pendant une nuit et chauffée à 70°C pendant 30 minutes afin de réduire toutes les matières organiques.

La bentonite ainsi purifiée a été mise sous forme sodique par échange d'ions, en effectuant un lavage 03 fois avec du NaCl 1M puis à l'eau distillée jusqu'à élimination complète du chlore (test au chlore par $AgNO_3$).

La montmorillonite activée a été séchée à 110°C, dans une étuve, puis broyée, tamisée, et gardée dans un dessiccateur [39].

2.3.Caractérisation de la bentonite purifiée et activée

Une connaissance précise des propriétés texturales et structurales de la bentonite contribue à une meilleure identification et quantification de ses différents constituants.

Les techniques utilisées pour caractériser la bentonite brute et purifiée sont les suivantes :

2.3.1. Analyse d'adsorption et désorption par le nitrogène

Cette méthode permet la détermination de la surface spécifique en se basant sur le phénomène d'adsorption de gaz ou de vapeur à une température donnée pour un certain domaine de pression. Toutes les mesures obtenues sont déterminées à la température de l'azote liquide (-196°C) qui ne présente aucune interaction spécifique pendant le processus d'adsorption.

L'appareil utilisé est de type Quanta chrome NOVA 2000e.

2.3.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Les spectres FTIR de la bentonite brute et purifiée ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre de type Perkin Elmer spectrum two avec une gamme de fréquence allant de 450 à 4000 cm^{-1} et une résolution de 0.5 cm^{-1} .

Les échantillons ont été préalablement broyés et mélangés soigneusement avec du bromure de potassium (rapport 1:100).

Des pastilles ont été ensuite préparées en comprimant les mélanges obtenus à une pression de 10 tonnes dans une pastilleuse.

2.3.3. Spectrométrie de fluorescence des rayons X (RFX)

L'analyse de la composition chimique de la bentonite brute et celle purifiée et activée ont été obtenue par fluorescence X.

2.3.4. Diffraction des rayons X (DRX)

L'analyse par diffraction de rayons X a été effectuée à l'aide d'un diffractomètre de type EMPYREAN, utilisant un rayonnement X monochromatique assuré par une anti cathode en cuivre avec une longueur d'onde de 1,5418Å.

Le domaine de balayage de nos échantillons est de $2\theta = 5^\circ$ à 70° .

Cette technique permet d'avoir non seulement la composition élémentaire mais aussi la composition chimique, la structure cristalline et la composition minéralogique de nos deux bentonites.

2.4. Préparation des dispersions solides

Après la caractérisation de la bentonite purifiée, des dispersions solides ont été préparées par deux méthodes différentes : micro-onde et immersion-évaporation pour les principes actifs KTP et PRX respectivement.

2.4.1. Méthode de micro-onde

La DS à base du KTP a été préparée par la méthode de micro-onde en raison de la faible température de fusion du Pa à l'état pur (94°C). La méthode est simple, rapide et ne nécessite pas l'utilisation de solvant ni de contact avec le milieu extérieur avec une bonne reproductibilité.

La préparation de la DS avec un ratio pondéral /bentonite activée de 1/5 a été réalisé comme suit :

Des masses de 200mg du KTP et 1000 mg de bentonite pure ont été pesées, mélangées et broyées, ensuite le mélange a été réparti uniformément sur la surface d'un bécher, placé dans un micro-onde à une radiation de 800W pendant 7min.

La DS obtenue a été broyée, tamisée puis stockée dans un dessiccateur jusqu'à caractérisation.

2.4.2. Méthode d'immersion-évaporation

La DS (PRX / bentonite activée) avec un ratio pondéral de 1/5 a été obtenue par la méthode d'immersion-évaporation comme suit :

Le PRX a été totalement dissout dans un mélange de solvants DCM/ACN, ensuite la bentonite purifiée a été dispersée dans la solution obtenue. L'ensemble a été agité pendant 2 h puis placé sous la hotte pour l'évaporation des solvants à une température de 70°C .

La DS obtenue a été placée dans une étuve à une température de 40°C pour s'assurer de l'élimination complète des solvants. Enfin le produit a été broyé, tamisé et gardé dans un dessiccateur.

2.5. Préparation des mélanges physiques

Des mélanges physiques ont été préparés par un simple broyage à sec des principes actifs et vecteur à l'aide d'un mortier et pilon.

La figure N°10 ci-dessous représente le MP du KTP et bentonite pure et activée.



Figure N°10: MP (KTP/bentonite)

2.6. Caractérisation des DSs

2.6.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La morphologie de la bentonite et du KTP purs ainsi que celle de la DS KTP/BNT 1/5 a été étudiée par microscopie électronique à balayage avec un microscope de type Philips Electrostal.

2.6.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

L'analyse spectroscopique IR a été menée dans le but de détecter d'éventuelles interactions entre les principes actifs et le transporteur. Elle a été effectuée sur le PRX pur et le KTP pur, le support, les MPs et les DSs.

Les conditions d'analyse sont identiques à celles utilisées pour caractériser la bentonite purifiée.

2.6.3. Diffraction des rayons X (DRX)

L'analyse par DRX a été effectuée sur les DSs et principes actifs avec les mêmes conditions décrites ci-dessus pour la bentonite purifiée.

2.6.4. Test de solubilité

Un dosage par spectrométrie UV-Vis a été réalisé pour les principes actifs et leurs DSs en solution afin d'étudier l'amélioration de la solubilité du KTP et PRX en effectuant une étude comparative avec les résultats de solubilité obtenues pour chacune des DSs.

a) Protocole

Des études de solubilité ont été réalisées en ajoutant un excès de Pa dans 2mL d'eau distillée. Les suspensions ont été agitées en continu sur un agitateur électromagnétique à 300 tr/min pendant 16 h puis filtrées, les filtrats ont été dilués et analysés par spectrophotométrie UV-vis (spectrophotomètre de type SHIMADZU UV 1601).

b) Réalisation des courbes d'étalonnage

Afin de retrouver les différentes concentrations du PRX et du KTP lors de l'étude de solubilité, des courbes d'étalonnage ont été réalisés :

➤ Préparation de la courbe d'étalonnage du piroxicam

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.

➤ **Préparation de la courbe d'étalonnage du kétoprofène**

La solution mère de 100 µg/mL a été préparée par deux dilutions successives d'un équivalent de 10 mg du KTP.

La courbe d'étalonnage a été obtenue par une analyse spectrophotométrique UV-Vis de 05 dilutions de 3, 5,8, 10 et 15 µg/mL à 260 nm [44].

Chapitre V

Résultats et discussion

Dans ce chapitre seront exposés et discutés les résultats de caractérisation physico-chimique de la bentonite brute (naturelle) et la bentonite activée ainsi que ceux des dispersions solides préparées à base de la bentonite activée.

1. Tests physico-chimiques de la bentonite brute

• Mesure de pH

Le tableau N°04 ci-dessous représente le pH de la bentonite brute, à température ambiante.

Tableau N°04 : Mesure de pH.

Echantillons	pH
Eau distillée	6,85
Bentonite brute	8,64

Le pH de la bentonite en suspension dans l'eau est de 8,64 ce qui explique son pouvoir alcalin qui est dû à sa capacité d'échange de cations [41].

• Volume de sédimentation

D'après la pharmacopée, le volume de sédimentation d'une suspension de bentonite ne doit pas dépasser 2 mL pendant 24h.

Le résultat de notre mesure était de 1 mL.

A l'issus des résultats de mesure de pH et de sédimentation, on conclue que la bentonite est conforme aux normes de la pharmacopée.

2. Purification et activation de la bentonite

2.1.Aspect

La figure N°11 ci-dessous représente l'aspect de la bentonite avant et après la purification et l'activation.



Figure N°11 : (A) bentonite brute, (B) bentonite activée

On constate un éclaircissement et une réduction de la taille des particules de la bentonite après la purification, cela revient à l'élimination d'une quantité remarquable d'impuretés dont les minéraux, les matières organiques...

3. Caractérisation de la bentonite purifiée et activée

3.1. Analyse d'adsorption et désorption par le nitrogène

Les isothermes d'adsorption/désorption de l'azote des échantillons de bentonite avant et après purification sont présentées sur la figure N°12.

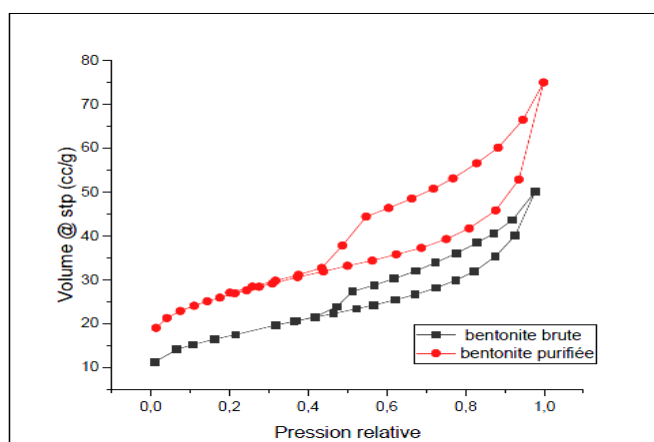


Figure N°12 : Isotherme d'adsorption-désorption de la bentonite avant et après purification

Les isothermes des deux bentonites étudiées montrent une boucle très importante d'hystérésis de type H3 selon la classification d'IUPAC correspondant à la condensation capillaire d'azote liquide dans les mésopores [45].

L'analyse révèle une amélioration remarquable des propriétés structurales après la purification (tableau N°05).

Tableau N°05 : Paramètres texturaux de la bentonite brute et purifiée.

Echantillon	Surface spécifique BET (m ² /g)	Volume poreux (cc/g)
Bentonite brute	60,59	0,077
Bentonite purifiée	92.91	0.115

La valeur de la surface spécifique mesurée pour l'échantillon montre que la surface spécifique de la bentonite pure et activée est très importante par rapport à la bentonite brute, et le volume des pores est amélioré de 0.038 cc/g.

Les valeurs obtenues sont meilleures que celles de la référence [46], où on constate une amélioration de 4 fois par rapport à la surface spécifique et 10 fois au volume poreux.

L'amélioration de ces paramètres contribue à l'augmentation de l'adsorption des principes actifs par la bentonite pure et activée, cela conduit à l'amélioration de la surface de contact entre les DSs et l'eau donc une meilleure solubilité.

3.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La figure N°13 ci-dessous représente les spectres infrarouges de la bentonite brute et purifiée.

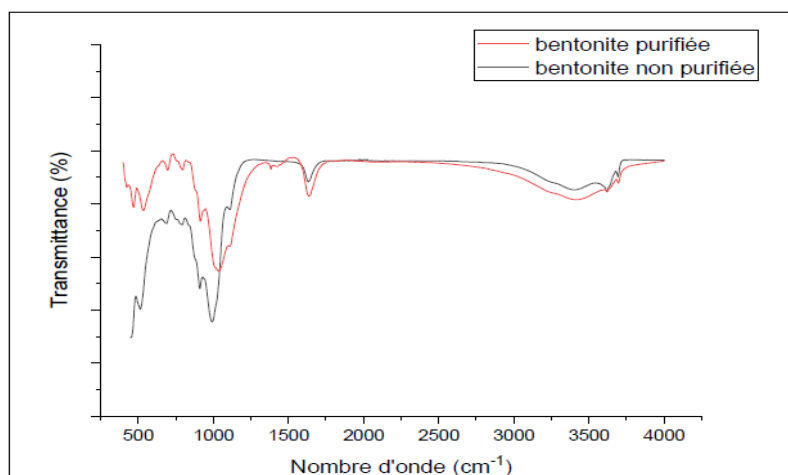


Figure N°13 : Spectres IR bentonite brute et activée

Les bandes d'absorption de bentonite sont similaires à celles obtenues dans le spectre IR de la référence [47].

Les spectres montrent des bandes d'absorption situées entre 1600 – 1700 cm^{-1} .

La bande à 1636,68 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation du groupement OH de l'eau interfoliaire (eau de constitution).

Les bandes situées à 3620 cm^{-1} et 3695 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des groupements hydroxyles de structure de la couche octaédrique liée à 2 atomes d'Al.

Le silicium est caractérisé par la bande intense situé à 1032 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongations de la liaison Si-O.

Toutes ces bandes sont très caractéristiques de la montmorillonite.

3.3. Spectrométrie de fluorescence des rayons X (RFX)

Les résultats d'analyse chimique de la bentonite brute et de la bentonite purifiée et activée sont regroupés dans le tableau N°06 suivant :

Tableau N°06 : Composition chimique de la bentonite brute et activée

Echantillon	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Na ₂ O	MgO	K ₂ O	CaO	TiO ₂	MnO	Fe ₂ O ₃
Bentonite brute	46,34	18,09	3,87	2,25	1,01	0,69	1,93	0,12	9,88
Bentonite pure et activée	44,42	21,59	1,89	1,54	0,91	0,06	2,29	0,06	11,06

L'examen de ces résultats montre, une diminution de la teneur en silice (SiO₂) qui passe de 46,34 pour la bentonite brute à 44,42 pour la bentonite purifiée et activée due à l'élimination du quartz.

3.4. Diffraction de rayons X

Les diffractogrammes de la bentonite brute et purifiée permettent de préciser la nature des minéraux argileux qu'elles contiennent (figure N°14).

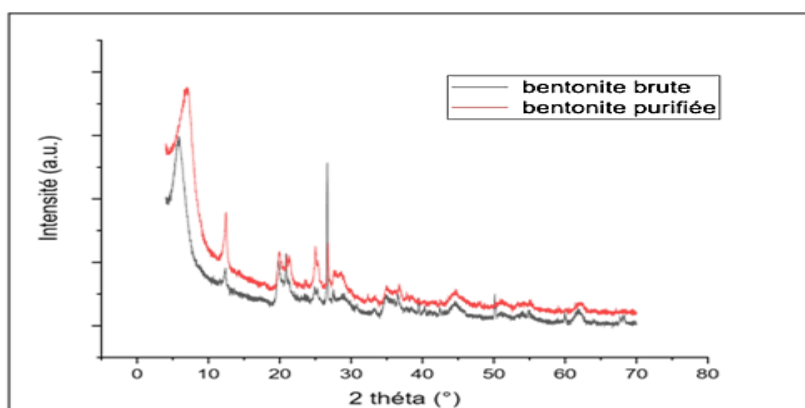


Figure N°14 : Spectres DRX de la bentonite brute et purifiée

L'examen de ces spectres montre la disparition des raies caractéristiques des phases cristallines sous forme d'impuretés particulièrement celle de quartz située à $2\theta = 26,8^\circ$, 21° et 50° .

L'apparition de nouvelles raies masquées initialement par le quartz à $2\theta = 13^\circ$ correspond à la Kaolinite.

Les résultats montrent aussi, les raies caractéristiques de la montmorillonite à $2\theta = 6^\circ$ où on observe l'abaissement de la distance réticulaire, elle passe de 15,07Å pour la bentonite brute à 12,29Å pour la bentonite purifiée. Cette baisse est due au départ des cations Ca^{2+} , Mg^{2+} et K^+ remplacée par les ions de sodium Na^+ (voir annexe I).

Nos résultats sont en adéquation avec ceux obtenu par Bendou S.[48].

L'analyse par DRX confirme réellement la bonne purification et activation de la bentonite.

Conclusion

Au terme de cette partie concernant la purification et l'activation de la bentonite brute on ressort d'après l'analyse BET, une augmentation de la surface spécifique et du volume des pores de la bentonite pure et activée.

Concernant les bandes d'absorption observées dans le domaine infrarouge, la présence des liaisons caractérisant la montmorillonite comme composé prédominant dans chacune des bentonites a été révélé.

L'analyse DRX a confirmé que le composé principal de la bentonite est la montmorillonite qui devient plus apparente sur le diffractogramme de bentonite purifiée et activée et indique le quartz comme principale impureté dans la bentonite brute.

Toutes ces analyses indiquent que le procédé de purification et activation contribue à l'amélioration des caractéristiques initiales de la bentonite brute, ceci traduit une meilleure capacité d'adsorption de la bentonite pure et activée. Le changement observé est dû à l'échange cationique, l'augmentation de l'espace interfoliaire et l'élimination des impuretés.

4. Préparation des dispersions solides

4.1. Aspect

Les poudres obtenues à partir des DSs du KTP et du PRX sont de couleur marron qui est relative à la couleur du vecteur utilisé (bentonite pure), comme il est représenté dans la figure N°15 ci-dessous.

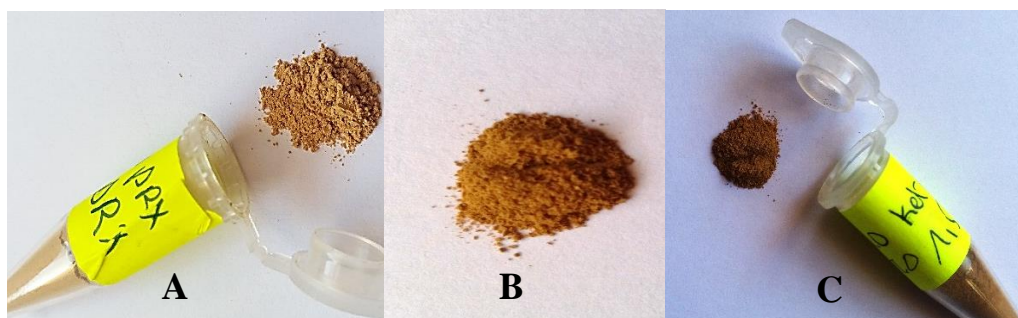


Figure N°15: A: Aspect DS (PRX), B: bentonite pure, C: DS (KTP)

4.2. Rendement

Les rendements obtenus pour chacune des méthodes utilisées sont représentés dans le tableau N°07 suivant :

Tableau N°07 : Rendement des dispersions solides formulées.

Dispersion solides (1 :5)	Masse théorique (mg)	Masse expérimentale (mg)	Rendement (%)
(KTP / Bentonite)	1200	1143	95,25
(PRX/ Bentonite)	1200	1177	98,15

Le rendement de toutes les dispersions solides s'est avéré entre 95.25% et 98.15%, cela indique l'efficacité et la reproductibilité des techniques de micro-onde et immersion-évaporation du solvant pour la préparation des dispersions solides.

5. Caractérisation des dispersions solides

5.1. Microscopie électronique à balayage

Les micrographies électroniques à balayage du KTP, bentonite pure et leurs DS 1/5 sont illustrées à la figure N°16 ci-dessous avec une échelle de 100 μm .

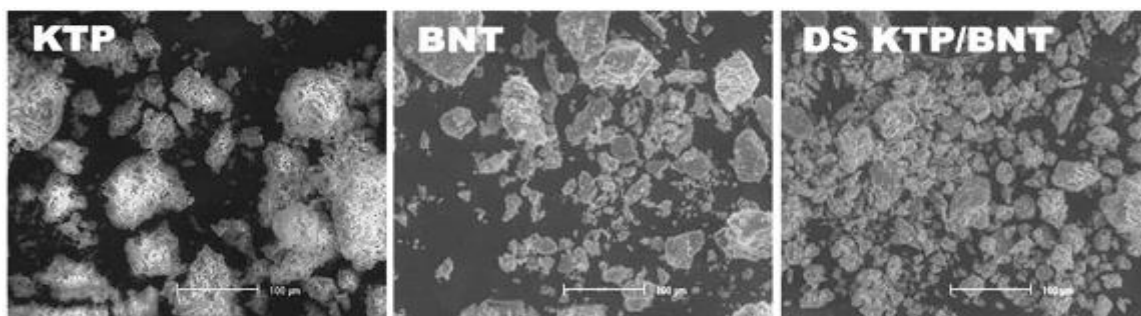


Figure N°16 : Micrographies électronique à balayage : KTP, Bentonite et DS (1 /5)

A partir de la micrographie du KTP pur, il est clair qu'il était présent sous forme d'un ensemble de cristaux agglomérés, tandis que la bentonite pure et activée était présente sous une forme irrégulière avec une distribution granulométrique allant de 2 à 120 μm avec une moyenne de 30 μm .

La morphologie de la DS montre la disparition des cristaux du KTP, cela explique leur adsorption par les particules du vecteur et la formation d'une bonne dispersion solide.

5.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Les résultats de l'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des DSs (KTP/bentonite) et (PRX/bentonite) sont représentés dans la figure N°17 ci-dessous.

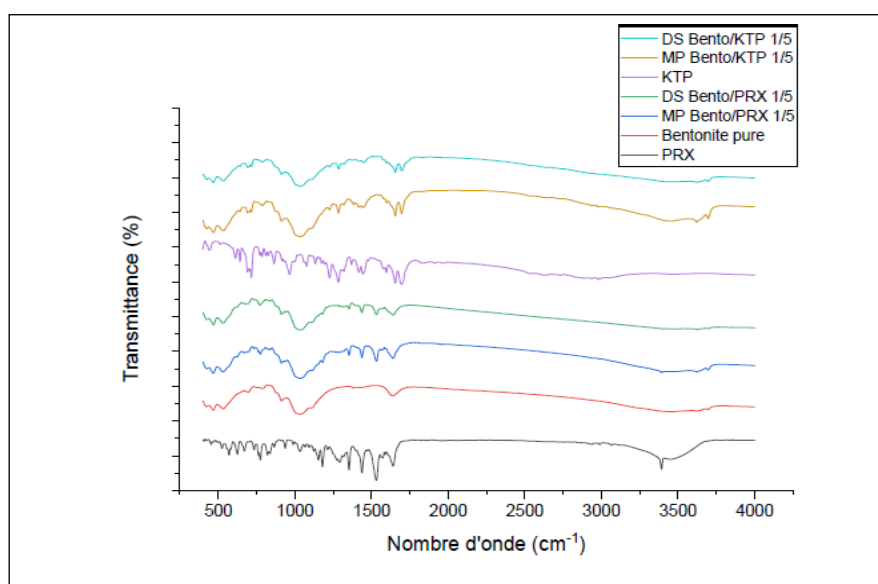


Figure N°17 : Spectres IR du KTP, PRX, bentonite, MPs et DSs

- **Dispersion solide (KTP/bentonite)**

Les spectres observés pour le KTP pur sont similaires à ceux de la référence [49].

Il représente des pics caractéristiques à 1697 cm^{-1} et 1655 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation de la liaison C-O de l'acide carboxylique et de la cétone respectivement.

La bande à 1284 cm^{-1} est liée à la vibration d'élongation de la liaison C-O et celles marquées à 1598 , 1578 et 1443 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation de C-C du cycle aromatique.

On constate également une bande large entre 2400 et 3300 cm^{-1} caractéristique de la liaison O-H de l'acide carboxylique.

Par comparaison des spectres de DS (KTP/bentonite) et le MP (KTP/bentonite) une légère différence a été montrée dans la distribution des bandes caractéristiques des liaisons C-O de l'acide carboxylique et cétone, par conséquent, on pourra conclure que le KTP n'interagit pas avec la bentonite.

- **Dispersion solide (PRX/bentonite)**

Les bandes d'absorption du PRX obtenues sont identiques aux bandes obtenues dans le spectre infrarouge de la référence [30].

Le spectre présente certains pics caractéristiques comme celui du groupement N-H (amide) à 3392 cm^{-1} , la bande de vibration C=O (carbonyle d'amide) à 1627 cm^{-1} . D'autres bandes caractéristiques ont été attribuées à l'élongation du groupe méthyle à 1433 et 1348 cm^{-1} et au sulfur-dioxyde amine (SO₂-N-) à 1147 cm^{-1} .

Sa structure contient un groupement hydroxyle (O-H) et un groupement amine N-H qui peuvent éventuellement former des liaisons hydrogènes avec le groupement O-H de la bentonite.

Les spectres IR de MP, DS et bentonite n'ont révélé aucun changement quant aux bandes caractéristiques du PRX ; cela indique qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et la bentonite pure et activée.

5.3. Diffraction des rayons X

Les diffractogrammes obtenus lors de l'analyse par DRX sont représentés dans la figure N°17 ci-dessous :

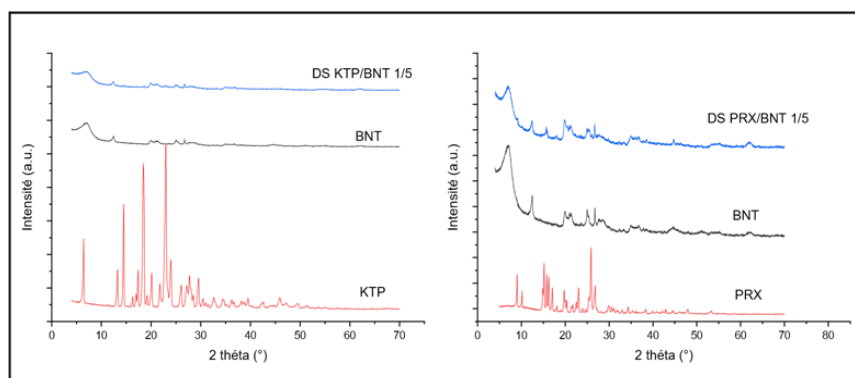


Figure N°18 : Spectres DRX de KTP, PRX, bentonite et leurs DSs

- **DS (KTP / Bentonite)**

Les résultats de l'analyse par DRX du KTP pur, bentonite et leurs DS sont représentés sur la figure N° 18 ci-dessus.

Le diffractogramme du KTP pur révèle la présence de nombreux pics distincts à haute intensité à $6,5^\circ$, $14,8^\circ$, $18,42^\circ$ et $23,95^\circ$ qui indiquent son état cristallin [50].

Par contre le diffractogramme de la bentonite pure et activée montre des pics moins intenses qui indiquent sa faible cristanilité.

La disparition des pics du KTP et l'apparition de ceux de la bentonite dans la DS indique la diminution de la cristanilité du KTP.

- **DS (PRX / Bentonite)**

L'analyse par diffraction des rayons X du PRX pur, bentonite pure et DS (1 /5) est représentée dans la figure N° 18 ci-dessus.

La présence de nombreux pics de diffraction dans le diffractogramme du PRX pur indique que le médicament est sous une forme cristalline [30].

Les diffractogrammes de la bentonite pure et DS sont similaires, ils sont présents sous forme de pics à très faible intensité cela indique que le PRX est bien adsorbé au sein de la bentonite donc la DS a gardé la faible cristanilité de son vecteur et celle du PRX a considérablement diminué.

5. 4. Etude de solubilité

5.4.1. Réalisation des courbes d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage de l'absorbance en fonction de la concentration en KTP et PRX purs ont été obtenues en employant des solutions de concentration comprises entre 2 et 20 $\mu\text{g/mL}$.

Les données expérimentales reportées sur les figures N°19 et 20, indiquent une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration avec des coefficients de corrélation proche de 1 ($R^2 \approx 0,998$).

Les droites obtenues sont :

$\text{ABS} = 0,0088 + 0,0644672 \text{ cc}$ et $\text{ABS} = 0,01460 + 0,0644672 \text{ cc}$ pour le KTP et le PRX respectivement.

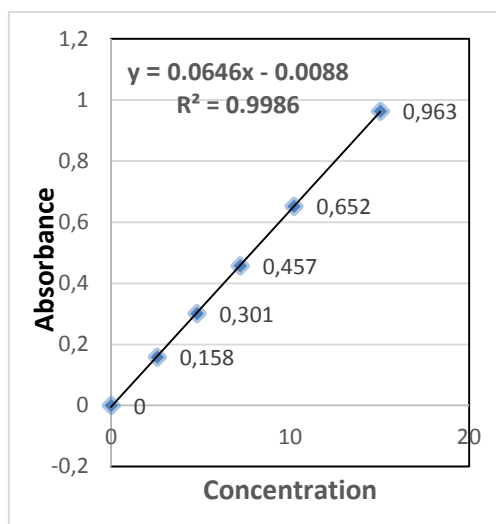


Figure N°19 : Courbe d'étalonnage du KTP

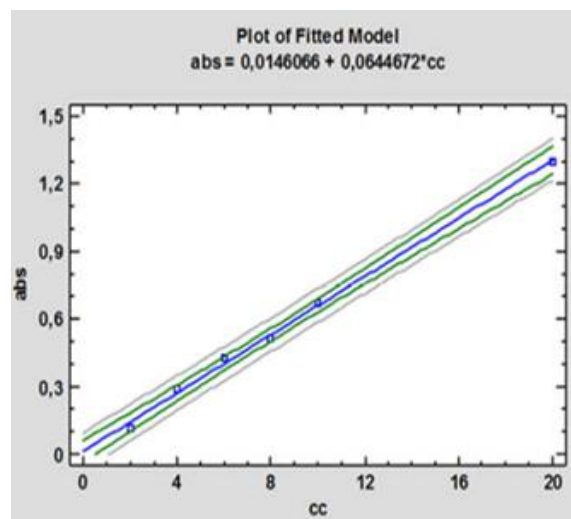


Figure N°20 : Courbe d'étalonnage du PRX

5.4.2. Résultat de l'étude de solubilité

Les données d'absorption des principes actifs étudiés et leurs dispersions solides ainsi que leurs solubilités sont représentés dans le tableau N°08 ci-dessous :

Tableau N°08 : Résultats du test de solubilité.

	λ du maximum d'absorption (nm)	Concentration du Pa ($\mu\text{g/mL}$)
PRX	364	05.97
DS BNT/PRX 1/5	351	150.58
KTP	260	112.73
DS BNT/KTP 1/5	260	1154.63

La solubilité du PRX dans la dispersion solide préparée par immersion-évaporation a été augmentée de 25 fois et une amélioration de 10 fois a été observée pour la dispersion solide du KTP préparée par micro-onde par rapport au principe actif à l'état pur.

En ce qui concerne les spectres d'absorption, la dispersion solide (KTP/bentonite) absorbe à la longueur d'onde maximale du KTP pure à 260 nm, par contre la dispersion solide (PRX/bentonite) absorbe à une longueur d'onde inférieure à celle du PRX pure qui peut se traduire par une complexation avec son vecteur.

Les résultats de l'étude de solubilité indiquent que la bentonite est un vecteur efficace pour l'amélioration de la solubilité des principes actifs peu soluble dans l'eau grâce à son caractère hydrophile et sa grande surface d'échange. En outre, la DS est très efficace pour

l'amélioration de la solubilité du KTP et du PRX car elle contribue à la réduction de la taille, et de l'agglomération des particules ainsi que la diminution de la cristanilité.

Conclusion générale

Conclusion générale

Les travaux présentés dans cette étude ont été réalisés en vue d'améliorer la solubilité des anti-inflammatoires non stéroïdien de classe II par la technologie de dispersion solide qui est considérée comme l'une des techniques les plus prometteuses en utilisant la bentonite sodique comme vecteur.

Au préalable, nous avons effectué une purification et une activation de la bentonite en une bentonite sodique avec des propriétés meilleures acceptables à une application pharmaceutique.

Une caractérisation et une étude comparative a été réalisée pour la bentonite brute et celle purifiée et activée par des analyses qualitative et quantitative tel que la BET, spectroscopie IR, RFX et DRX. Les résultats obtenus ont confirmé une augmentation de la surface spécifique, une diminution de la taille des particules, une élimination quasi-totale des impuretés.

La deuxième partie de cette étude a mis en pratique deux méthodes de préparation des DSs à savoir l'irradiation par micro-onde et l'immersion-évaporation du solvant.

Après obtention de ces DSs, la caractérisation de leurs propriétés physico-chimiques a été effectuée par MEB, IR et DRX complétée par un test de solubilité.

Les résultats apportés par ces analyses montrent que la morphologie de la DS KTP est identique à celle de la bentonite pure et activée. Les bandes caractéristiques obtenues par la spectroscopie IR n'ont révélé aucune interaction entre les principes actifs et leurs vecteurs. Cela est dus à leur bonne adsorption et distribution au sein de la bentonite pure et activée.

Concernant l'état physique des DSs examinée par DRX, on a observé une diminution de la cristanilité du KTP et du PRX dans les DSs conduisant à une meilleure solubilité.

Les résultats du test de solubilité ont confirmé l'amélioration de la solubilité des principes actifs de 25 fois pour le PRX et 10 fois pour le KTP par rapport à leur état pur.

A l'issus de ces résultats, on conclue que la bentonite s'est avéré être un bon vecteur pour le KTP et le PRX grâce à son pouvoir adsorbant et poreux très élevés, de plus on confirme l'efficacité de la technologie de la DS comme approche pour l'amélioration de la solubilité des principes actifs peu soluble dans l'eau et par conséquent leur biodisponibilité.

Perspectives

A l'issu de cette étude, il serait intéressant de caractériser les DSs préparées par d'autres méthodes telles que la calorimétrie différentielle à balayage et l'analyse thermique gravimétrique et de les formuler en formes orales solides (comprimés et gélules).

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- [1]: Mahmoud A. Y. 2017 .Solid dispersion technology, a contemporary overview on a well established technique. Universal Journal of Pharmaceutical Research, 2 (3).
- [2]: Dinesh Kummar M. Vinod D. Arpit B. Dinesh Kumar J. Pradyumna Kumar M. 2015. Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical application. Drug Delivery and Translational Research, 5 (1), 552-565.
- [3]: Sareen S. Mathew G. Joseph L. 2012. Improvement in solubility of poor water – soluble drugs by solid dispersion. International Journal of Pharmaceutical Investigation, 2 (1).
- [4]: Leuner C. Dressman J. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50 (1), 47-60.
- [5]: Singh J. Walia M. Harikumar SL. 2013. Improving solubility by the solid dispersion method. Journal of Drug Delivery & Therapeutics, 3 (5), 148-155.
- [6]: Latreche M. Willart J.F. Guerain M. 2019. Interest of molecular/crystalline dispersions for the determination of solubility curves of drugs into polymers. International Journal of Pharmaceutics, 570.
- [7]: Emilie Gué. 2013. Polymeric dosage forms with improved release kinetics for ketoprofen and fenofibrate. These doctorat. Université Lille Nord de France.
- [8] : Kurmi R. Mishra D.K. 2016. Solid dispersion: A novel means of solubility enhancement. Journal of Critical Reviews, 3 (1).
- [9]: Kumar B. 2017. Solid Dispersion- A Review. PharmaTutor, 5 (2), 24-29.
- [10]: Yadav Y. Tanwar YS. 2015. Applications of solid dispersions. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7 (2), 965-978.

- [11]: Fan M. Urvi G. Harsh C. 2015. Classification of solid dispersions: correlation the stability and solubility preparation and characterization techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41 (9), 1401-1415.
- [12]: Singh N, Sarangi M. 2017. Solid dispersion - a novel approach for enhancement of bioavailability of poorly. *Global journal of Pharmacy & pharmaceutical Science*, 3 (2), 1-7.
- [13]: Saffoon N. Uddin R. BishwajitSutradhar K. 2011. Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7 (1), 13-20.
- [14]: Na Li, Taylor L.S. 2018. Tailoring supersaturation from amorphous solid dispersions. *Journal of Controlled Release*, 114-125.
- [15]: Bhirud, Yogesh D. Phalak Harshada M. 2016. Advances in solid dispersion technology and it's applications in the development of solid dosage forms. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 6 (6), 40-47.
- [16]: Kanti Ghosh P. Kumar Sharma H. Boruah N. 2018. Different methods used in solid dispersion. *Journal of Pharmacy*, 8 (7), 28-38.
- [17]: Garagalza O. 2013. Polymérisation radicalaire en continue dans un système millifluidique assistée par micro-onde. These doctorat. Université de Pau.
- [18]: Aggarwal S. Gupta GD Chaudhary S. 2010. Solid Dispersion as an eminent strategic approach in solubility enhancement of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 1 (8).
- [19]: Singh N. Sarangi MK. 2017. Solid dispersion- a novel approach for enhancement of bioavailability of poorly soluble drugs in oral delivery system. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science*, 3(2).

- [20] : Bentahar Y. 2017. Caractérisation physico-chimique des argiles marocaines : application à l'adsorption de l'arsenic et des colorants cationique en solution. Docteur en sciences. Université de Nice-Sophia Antipolis.
- [21] : Boouchal F. 2016. Valorisation des paramètres hydrophiles des molécules médicamenteuses par inclusion dans les cyclodextrines et formation des dispersions solides. Docteur en sciences. Université Badji Mokhtar Annaba.
- [22] : EL Berbouchi L. 2010. Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences. Thèse doctorat. Université Mohamed V Rabat.
- [23]: Shweta U. Kannao B. Bakade V. 2014. Solid dispersion, a technique for amelioration of faiblement water soluble drug», Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 6 (4), 2839-2848.
- [24] : Gungormez E. 2015. Evaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. These doctorat. Université Clermont- Ferrand.
- [25]: Shohin E. kulinich J. Ramenskaya G. 2012. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: ketoprofen. Journal of Pharmaceutical Science,
- [26] : Pharmacopée européenne – supplément 6.8 de la 6^{ème} édition. 2016.
- [27]: Ebru Cubuk D. Hulya Y. 2012. Potentiometric pKa determination of Piroxicam and Tenoxicam in acetonitrile. SDU Journal of science, 7(1), 34-44.
- [28] : Ridoan Kh. 2010. Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution. These doctorat. Université Mohamed V Rabat.
- [29]: Gary G.L. 1981. Ketoprofen. Analytical profiles of drug substances, 10 (1), 443-471.

[30] : Khoukhi O.E. 2018. Modification physico-chimiques de matrices polymériques par les procédés de micro-encapsulation pour la libération du PRX. Thèse doctorat. Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbes.

[31] : 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.

[32]: Sheth R. Bates S. Muller F. 2004. Polymorphism in Piroxicam. Crystal Growth & Design, 4 (6), 1091-1098.

[33] : Omar Bouras. 2003. Propriétés absorbantes d'argiles pontées organophiles ; synthèse et caractérisation. Thèse doctorat. Université de Limoges.

[34]: Montoro A. Francisca M. 2019. Effect of ion type and concentration on rheological properties of natural sodium bentonite dispersions at low shear rates. Applied Clay Science, 105-132.

[35]: Ghemit R. 2018. Préparation et caractérisation des matériaux à structures lamellaires modifiées; étude de libération des AINS. Thèse doctorat. Université Ferhat Abbas Setif.

[36] : Meziti Ch. 2016. Mise en valeur d'un provenant d'une raffinerie d'huile alimentaire. These doctorat. Université de Bejaia.

[37] : Loïc Le. 2002. Nanocomposites epoxyde/amine/montmorillonite. Thèse doctorat. Université de Lyon.

[38] : Benchabane A. 2006. Etude du comportement rhéologique de mélanges argiles-polymères. Effet de l'ajout de polymères. Thèse doctorat. Université Louis Pasteur - Strasbourg I.

[39] : Belbachir I. 2018. Modification de la bentonite de Maghnia et application dans l'adsorption de colorants textiles et de métaux lourds. Thèse doctorat. Université Abou –Beker - Belkaid Tlemcen.

[40]: Kutlic A. Bedekovic G. Sobota I. 2012. Bentonite processing. European Bentonite Associatio, 24 (1), 61- 65.

[41] : Boudjnane Z. 2018. Synthèse des membranes à base de polymères d'argiles. Thèse doctorat. Université Abou Beker Belkaid Tlemcen.

[42]: Zeng Q.H. Paul D.R. 2005. Clay-based polymer nanocomposites: Research and commercial development. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 5 (1), 1574–1592.

[43]: Pharmacopée européenne – supplément 6.0 de la 6ème édition. 2008.

[44]: Hassan A.A. Shantier S.W. Gad kariem E.A. 2019. Development and validation of UV-Visible spectrophotometric method for estimation of ketoprofen in capsule and tablet dosage. Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 8 (1), 1865-1869.

[45]: Amirouche L. 2011. Etude du pouvoir de sorption du cuivre (II), du zinc (II) et des Polyphénols par les bentonites sous l'effet des irradiations micro-ondes. Mémoire magister. Université de Tizi-Ouzou.

[46]: Guenoun N. Gada S. 2017. Activation de la bentonite de maghnia pour usage pharmaceutique. Memoire Master. Université de Tizi-Ouzou.

[47]: Boucheta A. 2017. Absorption de composés organiques par la houille et la bentonite. Thèse doctorat. Université Djillali Libes Sidi bel Abbas.

[48]: Bendou S. 2009. Utilisation des argiles traités pour la décoloration des bains de teinture. Memoire de Master. Université M'hamed BougaraBoumerdes.

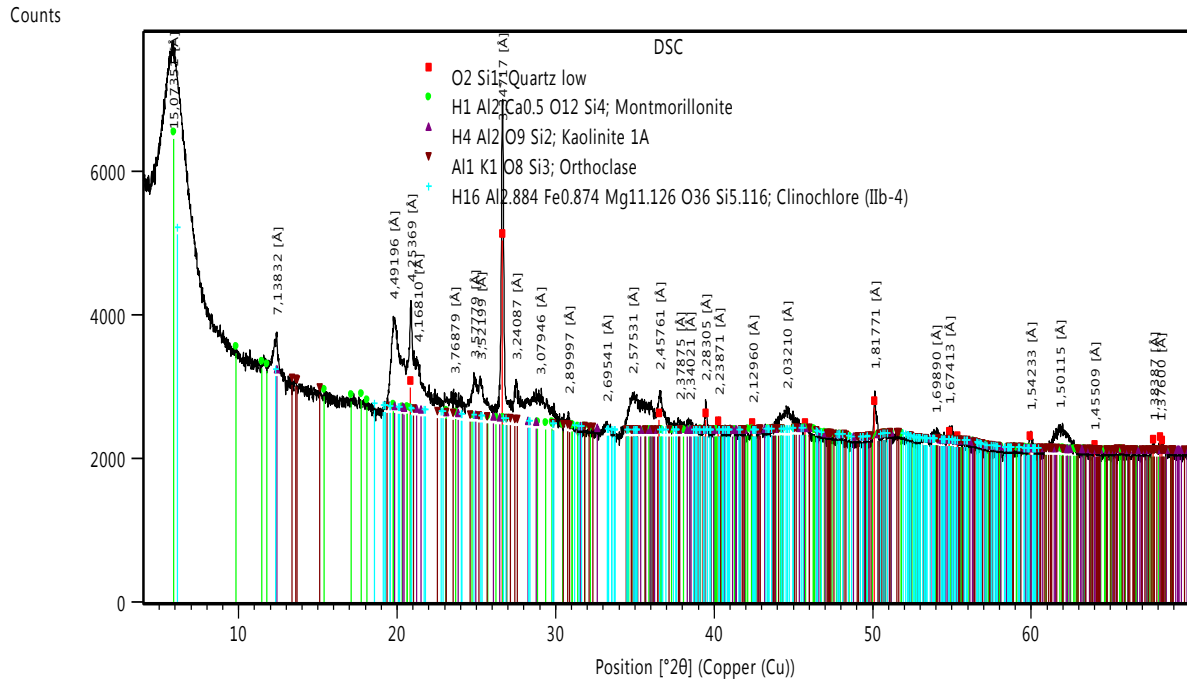
[49]: B. Grimling, A. Górniak, J. Meler, M. Szcześniak, J. 2014. Characterisation and dissolution properties of ketoprofen in binary solid dispersion with chitosan. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivation*, 12 (1), 23-31.

[50]: Hassan A.A. Shantier W. Gad-kariem E.A. 2011. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersion of ketoprofen with PVP K30 and D-mannitol. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21 (1), 77-84.

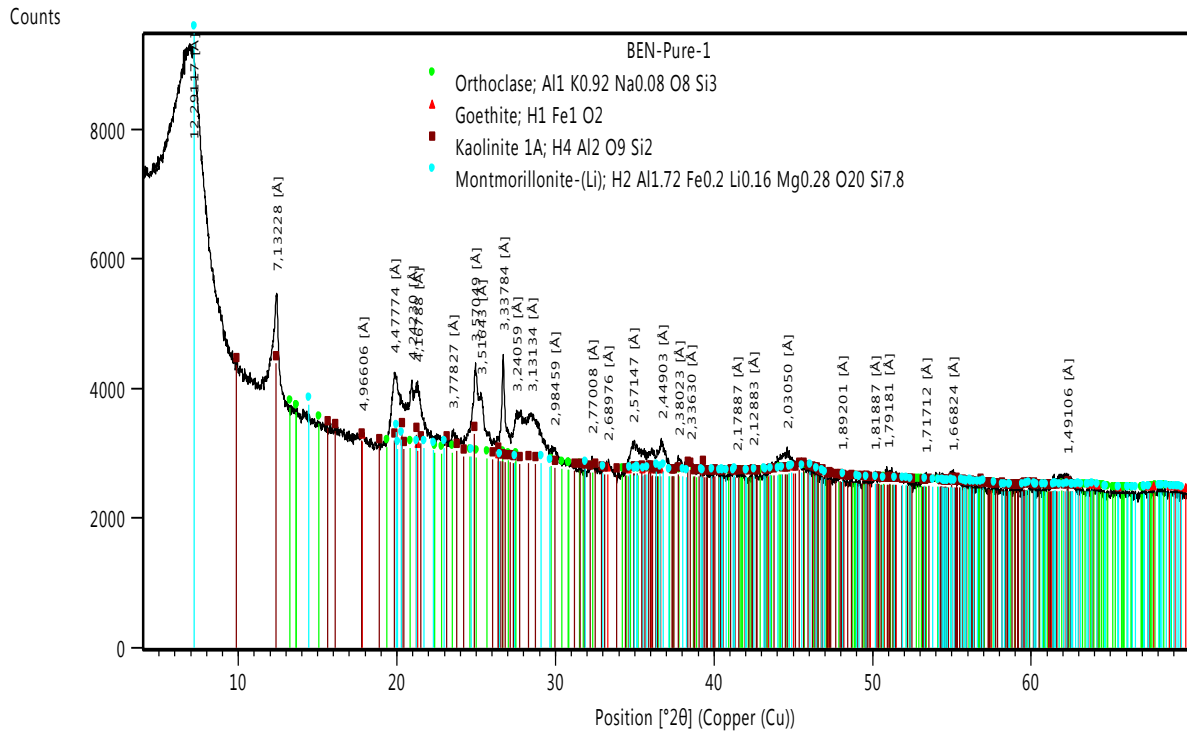
ANNEXE

Annexe I

Spectres DRX de la bentonite brute et pure activée



Diffractogramme de la bentonite brute



Diffractogramme de la bentonite pure et activée