

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

Formulation d'une forme orale solide à libération immédiate à base de piroxicam

Présenté par :

Mlle GACI Fatma

Mlle AMAROUCHE Sabrina

Soutenu publiquement, le

18/07/2019,

devant le Jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
<i>Mme KLALECHE Lynda</i>	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>PRESIDENT</i>
<i>Mme BELMAHDI Lila</i>	<i>MAB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>ENCADREUR</i>
<i>Mme CHEKOUFI Naima</i>	<i>CHEF DE DPT physico-chimie</i>	<i>SAIDAL</i>	<i>CO-ENCADREUR</i>
<i>Mr MAMOU Marzouk</i>	<i>MCHU</i>	<i>UMMTO</i>	<i>EXAMINATEUR</i>

Remerciements

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

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 notre co-directrice de mémoire

Madame N. Chekroufi

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

A notre présidente du jury

Madame L. Kfaleche

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 membre du jury

Monsieur M. Mamou

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 chimie-physique de faculté des sciences, le laboratoire de chimie des matériaux à l'USTHB spécialement à *Madame Khenfer*, et enfin le laboratoire d'analyse

et contrôle qualité du groupe SAIDAL (Dar el Beida).

Dédicaces

Au nom du Dieu clément et miséricordieux

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots
qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, L'amour, le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

On dédie ce mémoire

A nos parents

A nos frères et sœurs

A toutes la famille

A nos amis

Merci 

Résumé

L'objectif du présent travail était d'améliorer la solubilité et le taux de dissolution du piroxicam qui est un principe actif de la classe BCS II, caractérisé par une faible solubilité et une perméabilité élevée par l'une des méthodes d'hydrophilisation nommée les dispersions solides, et cela en procédant par deux méthodes : la méthode de co-évaporation et la méthode de co-broyage.

Une caractérisation physico-chimique des formulations a été réalisée par différentes techniques à savoir : la spectroscopie infrarouge (FTIR), la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la diffraction des rayons X (DRX), la microscopie électronique à balayage (MEB) et enfin le test de dissolution.

Les résultats de l'analyse par microscopie électronique à balayage ont affirmé la réduction de la taille des particules favorisant l'accroissement de la vitesse de dissolution. L'analyse par spectroscopie infra-rouge a révélé une formation de liaison hydrogène entre le PA et le véhicule conduisant à une meilleure stabilité. Les résultats de la DSC et de la DRX ont montré une diminution de la cristallinité pour la majorité des dispersions solides. L'étude de dissolution in vitro a montré une augmentation significative du taux de dissolution des DSs comparé au PRX pur.

Des gélules à libération immédiate ont été formulées à base des DSs préparées.

Mots clés : piroxicam, co-évaporation du solvant, co-broyage, vitesse de dissolution, gélules.

Abstract

The objective of this work was to improve the solubility and the dissolution rate of piroxicam belonging to BCS class II, characterized by a low solubility and a high permeability by one of the hydrophilization methods named solid dispersions, by using two methods: the co-evaporation method and the co-milling method.

A physico-chemical characterization of the formulations was carried out by different techniques, namely: infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (DRX), scanning electron microscopy (SEM) and finally the dissolution test.

The results of the scanning electron microscopy analysis confirmed a reduction in particle size which is favorable to the increase in dissolution rate. Infrared spectroscopic analysis revealed a hydrogen bond formation between the API and the carrier leading to a better stability. The results of the DSC and DRX showed a decrease in crystallinity for the majority of solid dispersions. The in vitro dissolution study showed a significant increase in the dissolution rate of DSs compared to pure PRX. Immediate-release capsules have been formulated based on the prepared DSs.

Keywords : piroxicam, solvent co-evaporation, co-milling, dissolution rate, capsules.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale..... 1

Partie 1 : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur le piroxicam

1.1. Définition	2
1.1.1. Nomenclature chimique du piroxicam.....	2
1.2. Propriétés du piroxicam	3
1.2.1. Propriétés physico-chimiques	3
1.2.2. Polymorphisme du piroxicam	3
1.2.2.1. Définition du polymorphisme	3
1.2.2.2. Rôle du polymorphisme	4

Chapitre 2 : Dispersions solides et leurs formulations

2.1. Dispersion solide.....	5
2.1.1. Définition	5
2.1.2. Mécanisme impliqué dans la solubilisation améliorée d'un PA par la technique de dispersion solide	6
2.1.3. Sélection de support	6
2.1.4. Classification des dispersions solides	6
2.1.5. Générations des dispersions solides	7
2.1.6. Types des dispersions solides.....	7
2.1.6.1. Mélange eutectique	7
2.1.6.2 Solution solide.....	8
2.1.6.2.1. Solution solide continue	8
2.1.6.2.2. Solution solide discontinue	8

2.1.6.2.3. Solution solide substitutionnelle	8
2.1.7. Méthodes de préparation des dispersions solides.....	9
2.1.7.1. Méthode de fusion.....	9
2.1.7.2. Méthode d'évaporation de solvant	10
2.1.7.3. Méthode mixte.....	10
2.1.7.4. Méthode de co-broyage	10
2.1.8. Avantages des dispersions solides.....	11
2.1.9. Désavantages des dispersions solides	11
2.1.10. Techniques de caractérisation des dispersions solides	11
2.1.10.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	12
2.1.10.2. Diffraction des rayons X	12
2.1.10.3. Spectroscopie infrarouge.....	12
2.1.10.4. Microscopie électronique à balayage	13
2.1.10.5. Test de dissolution.....	13
2.2. Dextrines	15
2.2.1. Définition	15
2.2.2. Préparation des dextrines	15
2.2.3. Types des dextrines	16
2.3. Formulation	17
2.4. Gélules	17
2.4.1. Définition	17
2.4.2. Avantages	18
2.4.3. Inconvénients	18

Partie 2 : Partie expérimentale

Chapitre 3 : Matériels et méthodes

3.1. Matériels.....	20
3.1.1. Matières premières	20
3.1.2. Réactifs.....	20
3.1.3. Verreries	20
3.1.4. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides.....	21
3.1.5. Equipements utilisés pour la caractérisation des dispersions solides.....	21
3.2. Méthodes	22

3.2.1. Préparation des dispersions solides	22
3.2.1.1. Préparation des DS (PRX/D) par la méthode de Co-évaporation du solvant.....	22
3.2.1.2. Préparation des DSs (PRX/D) par la méthode de Co-Broyage.....	22
3.2.2. Caractérisation des dispersions solides	22
3.2.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	22
3.2.2.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).....	23
3.2.2.3. Diffraction des rayons X (DRX)	23
3.2.2.4. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	23
3.2.2.5. Test de dissolution	23
3.3. Formulation des gélules	24
3.3.1. Composition	24
3.3.2. Etude de dissolution	25

Chapitre 4 : Résultats et discussion

4.1. Préparation des dispersions solides.....	26
4.1.1. Aspect.....	26
4.1.2. Rendement.....	26
4.2. Caractérisation des DSs.....	27
4.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	27
4.2.2. Spectroscopie infrarouge.....	28
4.2.3. Diffraction des rayons X (DRX).....	29
4.2.5. Calorimétrie différentielle à balayage.....	30
4.2.6. Test de dissolution.....	31
4.3. Formulation des gélules	33
Conclusion générale.....	35
Perspectives.....	36
Références bibliographiques	

LISTE DES ABREVIATIONS

A : Amorphe

BSC : Système de classification biopharmaceutique

C : cristallin

CoB : co-broyage

CoE : co-évaporation de solvant

D(s) : Dextrine(s)

D1 : dextrine 1

D2 : dextrine 2

DRX : Diffraction des rayons X

DS : dispersion solide

DSC : Calorimétrie différentielle à balayage

IR : Spectroscopie infrarouge

M : moléculairement

MEB : microscopie électronique à balayage

PA(s): Principe(s) actif (s)

PRX : piroxicam

LISTE DES FIGURES

Figure N° 01 : Structure chimique du PRX	2
Figure N°02 : Equilibre entre les formes cétoénoliques du piroxicam	3
Figure N°03 : Observation microscopique électronique à balayage de deux types de cristaux de Piroxicam : cristaux cubiques (a) et cristaux d'aiguille (b).....	4
Figure N°04 : Diagramme de phase d'un eutectique	7
Figure N°05 : Diagramme de droite montre la formation d'une solution solide interstitielle et le diagramme de gauche montre la formation d'une solution solide de substitution	9
Figure N°06 : A gauche appareil à palettes, à droite appareil à paniers	14
Figure N°07 : Formule développée générale des cyclodextrines et représentation schématique de leur structure tridimensionnelle.....	17
Figure N°08 : Aspect des DSs.....	26
Figure N°09 : Micrographies électronique à balayage du PRX pur, D, DS (1 :1) coE et de la DS (1 :1) coB.....	27
Figure N°10 : Spectre infrarouge du PRX pur, D1, D2 et leurs DSs.....	28
Figure N° 11 : Diffractogrammes des PRX, D, DS 1 (1 :1) et (1 :5) coE, DS D2 (1 :1) coE et de la DS D2 (1 :1) coB	29
Figure N° 12 : Thermogrammes de la DSC et de la DS D2 (1 :1) coE et de la DS D2 (1 :1) coB.....	30
Figure N° 13 : Profil de dissolution du PRX pur, des DS D2 (1 :1) et (1 :5) coE et des DS D2 (1 :1) et (1 :5) coB.....	31
Figure N° 14 : Profil de dissolution du PRX pur, des DS D1 (1 :1) et (1 :5) co-E et des DS D1 (1 :1) et (1 :5) coB.....	32
Figure N° 15 : Profil de dissolution de la formule préparée comparé au <i>Cycladol</i> [®]	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°01 : Caractéristiques du piroxicam	3
Tableau N°02 : Les trois générations des dispersions solides	7
Tableau N°03 : Matières premières.....	20
Tableau N°04 : Equipements utilisés lors de la caractérisation des dispersions Solides	21
Tableau N° 05 : Rendement des DS.....	27

GLOSSAIRE

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

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

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

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.

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

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.

Dysménorrhée : il s'agit de la difficulté de l'écoulement des règles. Ces douleurs précèdent ou accompagnent les règles, et peuvent être accompagnées de diarrhées, de vomissements, de vertiges et de maux de tête. La dysménorrhée peut avoir des conséquences sociales comme l'absentéisme à l'école ou au travail, ainsi qu'une limitation dans les activités quotidiennes (travail, sport...).

Troubles musculo-squelettiques : (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.

Introduction générale

Un grand nombre de médicaments d'intérêt thérapeutique présentent des propriétés physico-chimiques inappropriées (faible solubilité ou perméabilité dans les fluides biologiques). Il en résulte des formulations à faible biodisponibilité et à grande variabilité entre les sujets.

L'élaboration de stratégies pour surmonter cet obstacle est l'un des plus grands défis pour les scientifiques actifs dans la recherche pharmaceutique. Ces stratégies comprennent la complexation avec les cyclodextrines, la formation de solutions/dispersions solides (DSs) de médicaments, la solubilisation avec des agents tensioactifs, la réduction de la taille des particules du médicament et l'utilisation de différentes formes polymorphiques/amorphes de médicaments. La formulation des médicaments sous forme de dispersion solide offre une variété d'options de traitement et d'excipients qui permettent une certaine souplesse lors de la formulation de systèmes d'administration orale de médicaments peu solubles dans l'eau.

L'objectif principal de ce travail est d'améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam, un principe actif appartenant à la classe biopharmaceutique II caractérisée par une haute perméabilité et une faible solubilité.

L'approche adoptée pour atteindre cet objectif est la préparation de dispersions solides à base de différents types de dextrans en utilisant les méthodes de co-évaporation du solvant et de co-broyage.

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

La DS présentant les meilleures caractéristiques a été formulée sous forme de gélules à libération immédiate dont le profil de dissolution a été comparé à celui d'un comprimé commercial dans le but d'évaluer l'efficacité de l'approche adoptée.

Le présent manuscrit est composé essentiellement de 3 chapitres. Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique comportant deux parties. Nous présenterons dans la première partie des généralités sur le piroxicam, dans la deuxième partie nous parlerons sur les dispersions solides et leurs formulations.

Le deuxième chapitre est consacré à la description du matériel et méthodes utilisés dans l'étude.

Le dernier chapitre est dédié à la présentation des résultats et discussions.

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

*Partie 1 : Synthèse
bibliographique*



*Chapitre 1 : Généralités sur le
piroxicam*

Une mauvaise solubilité du principe actif, sa forte sensibilité, des propriétés organoleptiques indésirables ou une biodisponibilité réduite sont les principales difficultés auxquelles les galénistes sont confrontés [Kafi, Ismahene Zahira, 2010].

La solution à ces problèmes a été apportée par l'utilisation de nouvelles technologies qui permettent d'obtenir de nouvelles formes pharmaceutiques, des procédés de préparations originaux (encapsulation, dispersion solide...) ou par l'emploi d'excipients variés parmi lesquels les cyclodextrines [Carmelo Scarpignato, 2013].

Parmi les principes actifs qui souffrent de ces problèmes, on trouve le Piroxicam qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien de faible solubilité et de haute perméabilité classé dans la classe II du système de classification des médicaments biopharmaceutiques (BCS II). Il est utilisé comme analgésique et dans le traitement aigu ou à long terme de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et dans divers autres troubles musculo-squelettiques aigus et chroniques, tels que la dysménorrhée [M. Dixit et PK Kulkarni, 2012].

1.1. Définition

Le piroxicam est une molécule du groupe des oxicams, groupe appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette molécule possède diverses propriétés liées à sa capacité à bloquer la production de prostaglandines. On peut citer entre autres sa propriété antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire [site 1].

1.1.1. Nomenclature chimique du Piroxicam

Le PRX est le 4-hydroxy-2-méthyl-N-(2-pyridyl) 2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde dont la structure est la suivante [A.Ghouarie, S.Henine, K.Yakoube, 2017] :



Figure N° 01 : Structure chimique du PRX [A.Nuhrich, 2015].

Il y en a deux formes tautomères possibles (figure 2)

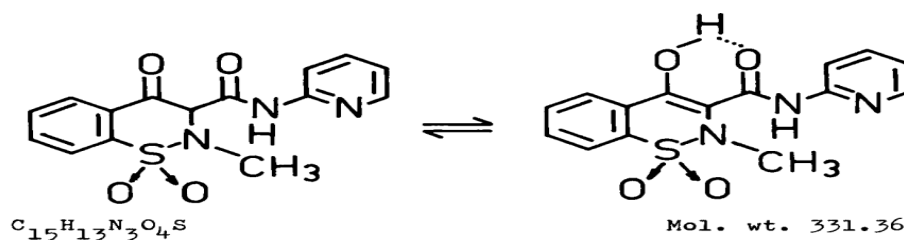


Figure N°02 : Equilibre entre les formes cétoénoliques du piroxicam

1.2. Propriétés du piroxicam

1.2.1. Propriétés physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques du piroxicam sont regroupées dans le tableau N°1 suivant :

Tableau N°01 : Caractéristiques du piroxicam [Mladen.M et al, 1986 ; Margaux.M, 2016 ; site 2] :

Formule brute	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
Aspect	Poudre sans odeur, blanche à brun-pâle ou jaune pâle.
Pka	4.7
Point de fusion	196 à 203 °C.
Solubilité	Peu soluble dans l'eau, les solutions acides et la plupart des solvants organiques, et légèrement soluble dans les alcools et les solutions alcalines. Il est insoluble dans l'eau (23µg/ml)
Stabilité	Le piroxicam présente une bonne stabilité durant deux ans à la température de 40°C et il est photo stable.

1.2.2. Polymorphisme du piroxicam

1.2.2.1. Définition du polymorphisme

Le polymorphisme au sens chimique est la possibilité pour un composé chimique donné de présenter aux 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 [Zoubeidi.N. 2002].

1.2.2.2. Rôle du polymorphisme

Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline [Hajib.S, 2015].

Les propriétés physico-chimiques qui diffèrent suivant la forme polymorphe sont les suivantes :

- Propriétés de compacité : la densité et le volume molaire ;
- Propriétés thermodynamiques : la solubilité et la température de fusion ;
- Propriétés cinétiques : la vitesse de dissolution et la stabilité ;
- Propriétés mécaniques, ... [Zoubeidi.N. 2002]

Le piroxicam est polymorphe avec 2 formes polymorphes connues, une forme cristalline cubique et une forme cristalline sous forme d'aiguille qui sont présentés dans la figure N°03 :

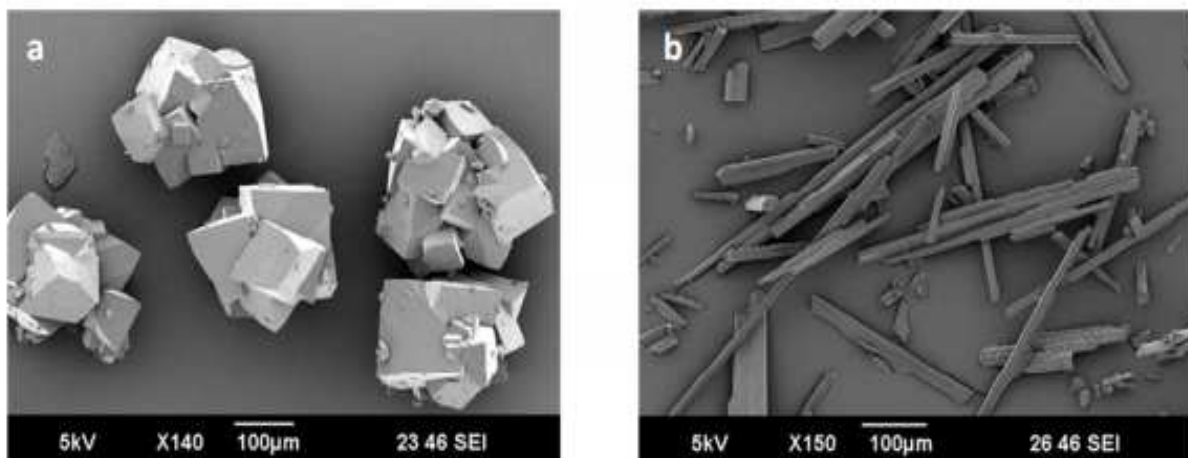


Figure N°03 : Observation microscopique électronique à balayage de deux types de cristaux de Piroxicam : cristaux cubiques (a) et cristaux d'aiguille (b) [Anthony Maher et al, Février 2018].

*Chapitre 2 : Dispersions solides et
leurs formulations*

Dispersion solide, est un concept qui a été introduit pour la première fois en 1961 par Sekiguchi et Obi. Elle constitue l'une des stratégies les plus prometteuses pour améliorer la biodisponibilité des médicaments peu solubles dans l'eau.

La formulation des médicaments sous forme de dispersion solide offre une variété d'options de traitement et d'excipients qui permettent une certaine souplesse lors de la formulation de systèmes d'administration orale de PA peu solubles dans l'eau [F. Bouchal et al.2015].

La sélection du vecteur est l'un des facteurs clés dans le succès des dispersions solides. Le vecteur doit posséder certaines propriétés essentielles afin de former un système physico-chimiquement stable lors du stockage avec un profil de libération du principe actif rapide.

Parmi ces vecteurs, on peut citer les cyclodextrines qui sont connues pour leur aptitude à modifier les propriétés physico-chimiques (solubilité, stabilité, ...) de nombreuses molécules organiques [Heddouche et nebchi, 2016].

La forme pharmaceutique d'un médicament, aussi appelée forme galénique, est la présentation finale du médicament telle qu'elle sera donnée au patient sous forme comprimé, gélule, ...

Parmi ces formes, la forme galénique gélule est l'une des formes les plus utilisées vu ses nombreux avantages. C'est une forme généralement simple à avaler [Guerin Clémentine, 2014] et offre une libération rapide et uniforme des PAs avec moins d'excipients nécessaires à leurs productions.

Elle offre aussi une protection efficace contre les facteurs environnementaux tels que l'oxygène, l'humidité ou la lumière.

2.1. Dispersion solide

2.1.1. Définition

De façon conventionnelle, les dispersions solides avaient été définies comme étant "la dispersion d'un ou de plusieurs principes actifs pharmaceutiques (PA) dispersés dans une matrice inerte à l'état solide [Fan Meng et al. 2015] dans laquelle le principe actif peut exister à l'état finement cristallisé, solubilisé ou amorphe.

2.1.2. Mécanisme impliqué dans la solubilisation améliorée d'un PA par la technique de dispersion solide

Bien que le mécanisme ne soit pas encore bien compris, le principe de base comprend l'élimination complète ou la diminution de la cristallinité du PA et la dispersion moléculaire du composé peu soluble dans un support hydrophile. Lorsque la dispersion solide est exposée à un milieu aqueux, le support se dissout et le PA se libère sous forme de fines particules. Cela augmente la surface de dissolution des PAs peu solubles dans l'eau. Le PA dans un véhicule hydrophile soluble améliore le taux de dissolution en réduisant la taille des particules et en augmentant la porosité et la mouillabilité des particules [Sakina Sultana et al 2016].

2.1.3. Sélection de support

Un transporteur devrait satisfaire aux critères suivants pour bien solubiliser un PA :

- Facilement soluble dans l'eau avec des propriétés intrinsèques de dissolution rapide.
- Non toxique, non irritant et pharmacologiquement inerte.
- Stable à la chaleur avec un point de fusion bas pour la méthode de fusion.
- Chimiquement compatible avec le PA et ne pas former un complexe [Shejul Amar et al. 2014].

2.1.4. Classification des dispersions solides

Les dispersions solides sont classées selon les deux critères suivants :

- Les états physiques et la structure moléculaire du PA, c'est-à-dire le PA dispersé à l'état cristallin, ou dispersé à l'état amorphe, ou bien il est moléculairement dispersé dans le support ;
- Les états physiques et la structure moléculaire du support, c'est-à-dire cristallin ou amorphe.

Selon ces deux paramètres les dispersions solides peuvent être divisées en six classes :

1. Classe C-C : PA cristallin dispersé dans un support cristallin.
2. Classe C-A : PA cristallin dispersé dans un support amorphe.
3. Classe A-C : PA amorphe dispersé dans un support cristallin.
4. Classe A-A : PA amorphe dispersé dans un support amorphe.
5. Classe M-C : PA dispersés moléculairement dans un support cristallin.
6. Classe M-A : PA moléculairement dispersés dans un support amorphe [Fan Meng et al. 2015].

2.1.5. Générations des dispersions solides

Vasconcelos et ces collaborateurs ont divisé les dispersions solides en trois générations (Tableau N° 02) [Fan Meng et al. 2015].

Tableau N° 02 : les trois générations des dispersions solides [Deng-Guangyuan et al. 2018].

Les DSs de première génération	Sont principalement à base de transporteurs cristallins tels que l'urée, le sorbitol et le mannitol ; dans ceux-ci, un PA cristallin est dispersé dans le transporteur pour former un mélange eutectique ou mono-eutectique.
Les DSs de deuxième génération	Comprennent principalement des solutions solides amorphes ou des suspensions solides amorphes. Les transporteurs peuvent comprendre des polymères synthétiques ou naturels.
Les DSs de troisième génération	Impliquent l'utilisation combinée de plusieurs excipients pharmaceutiques tels que des polymères amorphes, des agents tensioactifs et/ou des auto-émulsifiants

2.1.6. Types des dispersions solides

2.1.6.1. 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) (voir figure 3) [Hicham Safine, 2002].

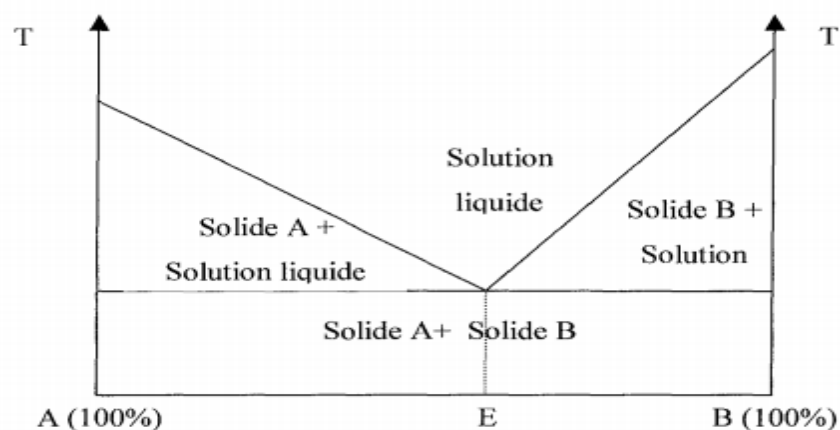


Figure N° 04 : Diagramme de phase d'un eutectique [Hicham Safine, 2002]

2.1.6.2. Solution solide

Les solutions solides sont comparables aux solutions liquides, constituées d'une seule phase, quel que soit le nombre de composants ; dans le cas des solutions solides, la taille des particules du PA a été réduite au minimum possible.

Classées selon leur miscibilité (solutions solides continues ou discontinues) ou selon la façon dont les molécules de solvate sont réparties dans le solvant (substitutif, interstitiel) [a. n. Patilet al. 2017].

2.1.6.2.1. Solution solide continue

Dans une solution solide continue, 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.

2.1.6.2.2. Solution solide discontinue

Dans le cas de solution solide discontinue, la solubilité de chacun des composants dans l'autre composant est limitée. Pour des raisons pratiques, Goldberg et al. ont suggéré que le terme " solution solide " ne devrait être utilisé que lorsque la solubilité mutuelle des deux composants dépasse 5%.

2.1.6.2.3. Solution solide substitutionnelle

Les solutions solides classiques ont une structure cristalline, dans laquelle les molécules solubles peuvent soit remplacer les molécules de solvant dans le réseau cristallin, soit s'insérer dans les interstices entre les molécules de solvant (voir figure 4). La substitution n'est possible que lorsque la taille des molécules du soluté diffère d'environ 15 % de celle des molécules du solvant.

2.1.6.2.4. Solution solide interstitielle

Dans les solutions solides interstitielles, les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre les molécules de solvant dans le réseau cristallin. Le diamètre des molécules de soluté doit être inférieur à 0,59 fois celui des molécules de solvant (figure 4).

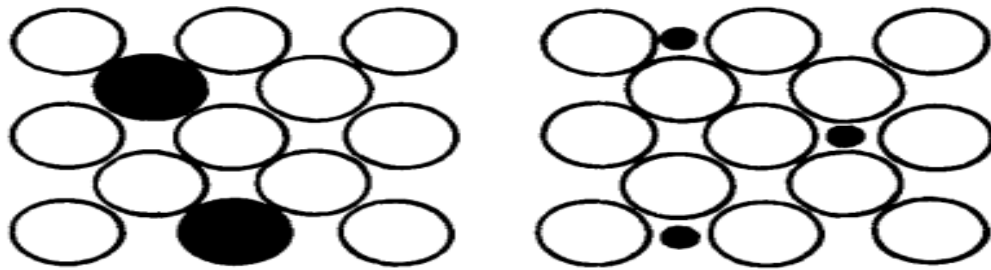


Figure N° 05 : Le diagramme de droite montre la formation d'une solution solide interstitielle et le diagramme de gauche montre la formation d'une solution solide de substitution. Les cercles noirs indiquent les atomes ou molécules solutés, tandis que les cercles blancs indiquent les atomes ou molécules de solvant [Win louchiou, et al. 1971].

2.1.7. Méthodes de préparation des dispersions solides

De nombreuses méthodes ont été établies et mises au point pour préparer les dispersions solides. Des études antérieures ont montré que le choix des méthodes de préparation a une influence significative sur les comportements physico-chimiques tels que l'amorphisation, et la recristallisation du système résultant, conduisant à une performance distincte du produit final [Fan Meng et al, 2015].

Ces méthodes consistent à mélanger une matrice et un PA, de préférence au niveau moléculaire, [Dhirendra k et al. 2009]. Les méthodes de fusion et d'évaporation des solvants sont les deux principaux procédés de préparation des dispersions solides [Sakina Sultana et al 2016].

2.1.7.1. Méthode de fusion

Les méthodes de fusion conviennent aux matériaux stables à la chaleur et à bas point de fusion. Le principe de base de ces méthodes consiste à faire fondre ensemble un PA et un support à une température légèrement supérieure à leur point eutectique, à mélanger les composants liquéfiés puis à refroidir ce mélange afin d'obtenir une dispersion solide homogène. La dispersion résultante peut être broyée, tamisée ou pulvérisée pour réduire la taille des particules. Alternativement, avant le refroidissement, le mélange peut être injecté dans des formes posologiques et ensuite refroidi sans passer par l'étape de broyage. Les principaux avantages des méthodes de fusion sont leur simplicité, leur coût relativement faible et l'absence de solvant. Les méthodes de fusion présentent également certains inconvénients : stabilité insuffisante du PA dans le support à haute température, solubilité du PA dans le support à la température de chauffage entraînant une hétérogénéité du PA en dispersion solide et, dans certains cas, une porosité moindre du produit final (comparativement aux autres méthodes, particulièrement celles à base de solvant) [François Hallouard et al, 2016].

2.1.7.2. Méthode d'évaporation de solvant

Les méthodes d'évaporation du solvant ont été mises au point principalement pour les composants instables à la chaleur parce que le mélange de PAs et de supports sera effectué par un solvant plutôt que par la chaleur.

Le principe de base de ces méthodes consiste à dissoudre le PA et le support dans un solvant volatil afin de les mélanger de façon homogène. Ensuite, une dispersion solide est obtenue par évaporation du solvant sous agitation constante. Tout comme les méthodes de fusion, la dispersion solide précipitée peut être broyée, tamisée ou pulvérisée pour réduire la taille des particules [François Hallouard et al, 2016].

Dans ce procédé il est possible d'éviter la décomposition thermique des PAs ou des supports car l'évaporation du solvant organique se produit à basse température [DharnaAllawadi, et al, 2017].

2.1.7.3. Méthode mixte

La méthode mixte est la combinaison de la méthode de fusion et de la méthode d'évaporation du solvant et englobe donc les avantages des deux méthodes. Cette méthode consiste à dissoudre le PA dans un solvant approprié et à mélanger la solution obtenue avec le support fondu. Cette méthode présente deux avantages : premièrement, la température est plus basse et le temps de mélange est plus court que dans la méthode de fusion, ce qui protège le PA de la dégradation thermique. Deuxièmement, le support à l'état fondu est plus facilement dispersé et dissous dans le solvant que dans la méthode d'évaporation du solvant [François Hallouard et al, 2016].

2.1.7.4. Méthode de co-broyage

Le Co-broyage par voie sèche constitue une nouvelle voie de formulation de mélanges et de production. La taille finale des particules peut atteindre des valeurs inférieures au micromètre, ce qui permet de disperser de manière satisfaisante Le Pa dans la matrice. Cette dispersion, homogène, n'est pas la seule raison d'une amélioration des propriétés d'usages des produits Co-broyés par rapport à de simples mélanges. En effet, le Co-broyage agit également sur les propriétés de surface. Ce procédé permet d'envisager une ouverture vers de nouvelles applications [célinezapata-massot, nadine le bolay].

2.1.8. Avantages des dispersions solides

L'amélioration de la solubilité des médicaments peu solubles dans l'eau à l'aide de la technologie de la dispersion solide s'explique de diverses façons. Les avantages des dispersions solides sont les suivants :

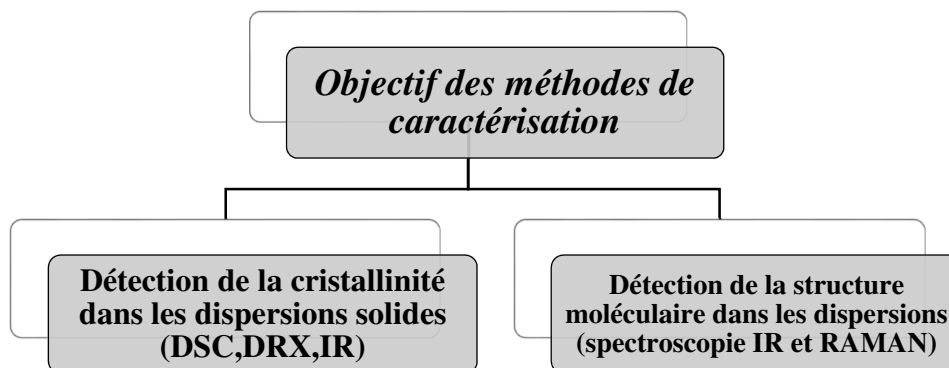
- Particules à mouillabilité améliorée ;
- Particules à porosité plus élevée ;
- Masquage du goût amer de la drogue ;
- Obtention de profil de libération requis ;
- Médicaments à l'état amorphe ;
- Distribution homogène et uniforme de petites quantités de PA à l'état solide ;
- Stabilisation physique de PA amorphe ;
- Réduction de la taille des particules de PA aux niveaux moléculaires et par conséquent, l'augmentation de son taux de dissolution [Sakina Sultana et al.2016, Viviane Nart et al. 2015].

2.1.9. Désavantages des dispersions solides

Les problèmes liés aux dispersions solides sont les suivants :

- La formulation de la dispersion solide dans les formes galéniques n'est pas facile ;
- La stabilité physique et chimique des PA et des véhicules n'est pas facile à maintenir ;
- Solubilité du PA dans le support ;
- Précision de la dose [Sakina Sultana et al.2016].

2.1.10. Technique de caractérisation des dispersions solides



Plusieurs techniques sont utilisées pour la caractérisation des DSs :

2.1.10.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

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

- La température de transition vitreuse (T_g) ;
- Les températures de fusion et de cristallisation [Nabila bennai, 2012].

2.1.10.2. Diffraction des rayons X

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

La diffraction des rayons X permet d'identifier les phases cristallines présentes dans les matériaux analysés et offre la possibilité d'établir leur composition chimique. Aussi elle permet d'évaluer leur degré de cristallinité et de mettre en évidence la morphologie des cristallites qui les constituent, comme elle donne la possibilité d'estimer les dimensions de ces cristallites [Tounsi.A et Yakoubi.L, 2013].

Des pics de diffraction nets indiquent un matériau cristallin [Dhirendra k et al.2009].

2.1.10.3. Spectroscopie infrarouge

Dans l'IR l'échantillon est soumis à un rayonnement électromagnétique. Le champ électrique induit par l'onde électromagnétique peut interagir avec un moment dipolaire d'une entité moléculaire présente dans le matériau. Lorsque la fréquence de champ coïncide avec la fréquence de vibration d'un mode propre de la molécule, l'interaction créée engendre la vibration de certaines liaisons et l'absorption de l'énergie de l'onde excitatrice correspondante. La fréquence à laquelle est absorbé le rayonnement dépend de la nature des liaisons, de la masse des atomes concernés et de l'environnement proche du groupement considéré.

La spectroscopie infrarouge (IR) est utilisée généralement pour l'analyse qualitative d'une molécule. Elle permet de mettre en évidence la présence d'une liaison particulière.

Elle permet également de déterminer la présence de formes cristallines grâce à leur capacité à détecter une différence subtile d'énergie vibratoire entre les états cristallin et amorphe ; des bandes vibratoires nettes révélant la présence de formes cristallines. La spectroscopie infrarouge peut être utilisée pour détecter avec précision des cristallinités allant de 1 à 99% dans des matériaux purs [François Hallouarda et al. 2016]. La spectroscopie IR est utile pour caractériser les interactions moléculaires entre le PA et le support [Mathias Borella].

2.1.10.4. Microscopie électronique à balayage

Le principe du balayage consiste à explorer la surface de l'échantillon par un faisceau d'électrons très fin qui balaie point par point la surface de ce dernier. Sous l'impact de ce faisceau d'électrons accélérés, des électrons rétrodiffusés et des électrons secondaires émis par l'échantillon sont recueillis sélectivement par des détecteurs qui transmettent un signal à un écran cathodique dont le balayage est exactement synchronisé avec le balayage de l'objet [Tounsi.A et Yakoubi.L, 2013].

C'est une technique utilisée pour étudier la morphologie de surface des dispersions ainsi que la taille des particules. La MEB a également été utilisée pour étudier les processus de recristallisation sur la surface de la formulation [François Hallouarda et al. 2016].

2.1.10.5. Test de dissolution

Est destiné à déterminer la plus au moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, le ou les principes qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents.

Pour réaliser le test de dissolution on utilise l'appareil de dissolutest, les pharmacopées préconisent 4 types de dissolutest, les plus utilisés sont : l'appareil à palette tournante et l'appareil à panier tournant (figure 7) [Heddouche. A, Nebchi. I, 2018].

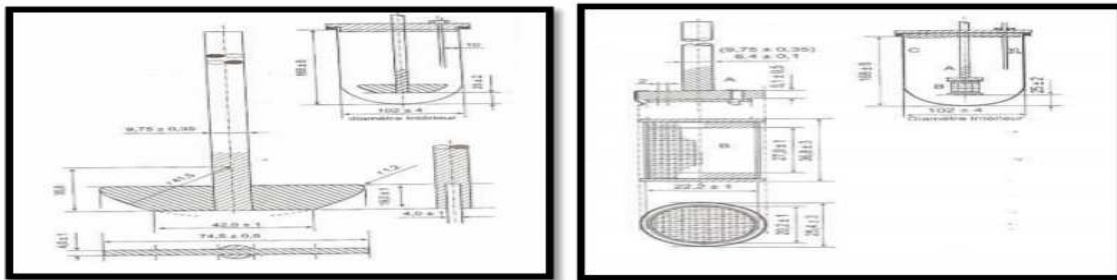


Figure N° 06 : A gauche appareil à palettes, à droite appareil à paniers [Heddouche.A, Nebchi.I, 2018].

Pour chaque essai de dissolution les conditions opératoires doivent être précisées c'est-à-dire : la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition et changement éventuels) et le mode de prélèvement, selon la pharmacopée [Dr. Boudendouna abdelhakim, 2015].

L'analyse des prélèvements est réalisée par : Spectrophotomètre UV-Visible qui est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution [Heddouche.A, Nebchi.I, 2018].

Les absorbances mesurées sont utilisées pour calculer le pourcentage de dissolution de la forme pharmaceutique.

➤ Comparaison des profils de dissolution

L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et de l'étendue de la libération du principe actif.

Différentes méthodes sont utilisées pour la comparaison des profils de dissolution la plus utilisée est une méthode modèle indépendant connu sous le nom « Fit Factor » qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont f_1 et f_2 .

Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation (1) :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \quad (1)$$

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation (2) :

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad (2)$$

Avec :

m : Nombre de point dans le temps ;

R_i : Pourcentage dissout de la référence au temps i ;

T_i : Pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

La fourchette acceptable du f_1 est < 15 et du $f_2 > 50$. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu);
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation [Chemache.F et Kharmene.K, 2016].

2.2. Dextrines

2.2.1. Définition

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

2.2.2. Préparation des dextrines

Les dextrines sont obtenues par hydrolyse acide et /ou enzymatique partielle de l'amidon ou du glycogène :

2.2.2.1. Hydrolyse acide

Cette hydrolyse est souvent partielle et libère un mélange de glucose, de maltose et de dextrines courtes.

2.2.2.2. Hydrolyse enzymatique

Catalysé par des amylases, l'hydrolyse aboutit essentiellement à du maltose.

L'extension de l'hydrolyse est exprimée en terme de dextrose équivalent (DE) qui est le pourcentage en masse de glucose anhydre obtenu et qui mesure le pouvoir réducteur total.

Si l'hydrolyse est totale 'il y'a 100% de glucose : DE=100 [Spip Rouen].

2.2.3. Types des dextrines

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

2.2.3.1. Dextrines blanches

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

2.2.3.2. Dextrines jaunes

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

2.2.3.3. Gommés britanniques

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

2.2.3.4. Maltodextrines

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

2.2.3.5. Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques non-réducteurs de la même formule chimique que les dextrines, $(C_6H_{10}O_5)_n$. Obtenus industriellement par dégradation enzymatique de l'amylose (forme linéaire de l'amidon) à l'aide d'une enzyme, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase) [Nassiba.B, 2017] et sont au nombre de 3 avec respectivement $n = 6, 7$ ou 8 unités de glucose (figure N° 7).

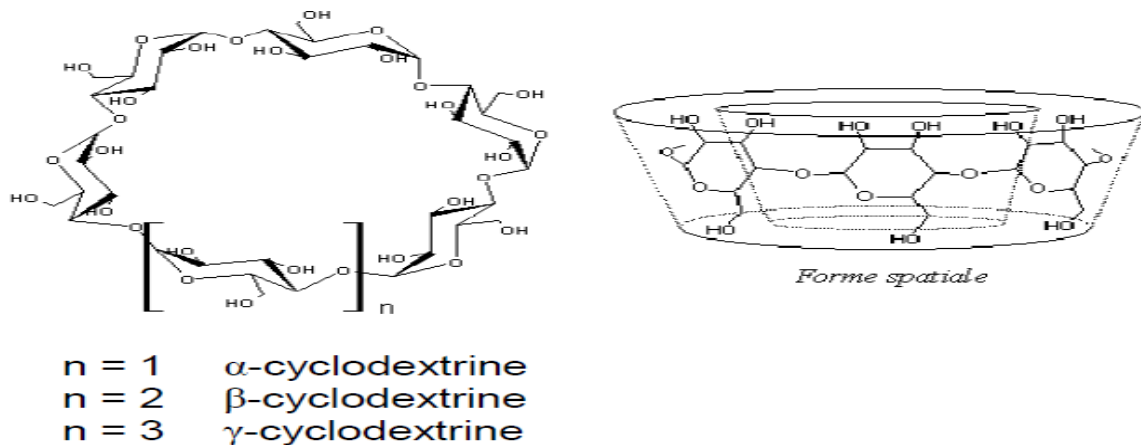


Figure N° 07 : Formule développée générale des cyclodextrines et représentation schématique de leur structure tridimensionnelle [Audrey.D, 2013].

2.3. Formulation

La formulation d'un médicament est le procédé de mise au point de la composition d'un médicament et du mode de fabrication de ce médicament. Ceci est élaboré pour permettre une meilleure assimilation de la substance active du médicament.

Intérêt : trouver pour chaque principe actif la présentation médicamenteuse la mieux adaptée au traitement d'une maladie déterminée.

2.4. Gélules

Les capsules dures sont fabriquées sous leur forme cylindrique caractéristique dès 1897. Elles sont généralement constituées de 80 à 85 pour cent de gélatine et de 10 à 15 pour cent d'eau environ. Elles peuvent contenir d'autres composants, comme des colorants par exemple.

Les capsules dures étaient traditionnellement utilisées pour les médicaments sous forme de poudre ou de granules. Toutefois, les techniques de production modernes permettent désormais de les remplir de préparations liquides ou pâteuses (site3).

De nos jours, cette forme galénique est très utilisée- il s'en vend entre 400 à 500 milliards par an en Europe – notamment pour administrer des médicaments et compléments alimentaires [site 4].

2.4.1. Définition

En pharmacie galénique, la gélule est aussi appelée capsule à enveloppe dure ou capsule de gélatine dure. Cette enveloppe préfabriquée se présente sous forme de double récipient

gélatineux avec des bouts semi-hémisphériques, qui s'emboîte l'un dans l'autre et est dédié à recevoir les ingrédients actifs du médicament sous forme de poudre ou de granulé [site 4].

2.4.2. Avantages

- Facile à transporter ;
- Réalisation facile de placebo ;
- Formulation beaucoup plus facile que les comprimés ;
- Nombre d'adjuvants réduit ce qui facilite les contrôles ;
- Libération facile des PA dans le tube digestif ;
- Facilement réalisée à l'officine ;
- Possibilité de réaliser des formes gastro-résistantes et à libération modifiée [site 5] ;
- La fine enveloppe de gélatine facilite l'administration par voie orale et masque aussi le goût ou l'odeur désagréable de certains ingrédients ;
- Les capsules dures présentent aussi l'avantage de conserver longtemps les ingrédients dans la formulation souhaitée ;
- Elles sont élastiques et résistantes, et offrent une protection efficace contre les facteurs environnementaux [site 3].

2.4.3. Inconvénients

- Ne sont pas fractionnables.
- Cout de production plus cher que la forme comprimée.
- Conservation doit se faire à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
- Risque de se coller à la paroi de l'œsophage (contre indiquée chez les enfants), [site 5].

Chapitre 3 :
Matériels et méthodes



Le piroxicam appartient à la classe biopharmaceutique (BCS) II qui est caractérisée par une faible solubilité et une perméabilité gastro-intestinale élevée ce qui limite son application.

Le présent travail s'intéresse au développement de nouvelles formulations à base de piroxicam afin d'améliorer sa solubilité, sa vitesse de dissolution et par conséquent sa biodisponibilité.

L'approche adoptée, au cours de la présente étude, est la préparation de dispersions solides en évaluant différents types de dextrans comme véhicule hydrophile.

Pour ce faire, les dispersions solides ont été préparées par deux méthodes différentes : la méthode de co-évaporation et la méthode de co- broyage à différents ratios.

La caractérisation physico-chimique des formulations a été réalisée par différentes techniques à savoir : la spectroscopie infrarouge (FTIR), la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la diffraction des rayons X (DRX), et la Microscopie électronique à balayage (MEB).

Une étude de dissolution a été conduite par la suite afin de choisir la dispersion solide qui améliore le plus la vitesse de dissolution du PRX dans le but de la formuler sous forme de gélule.

L'efficacité de notre approche a été évaluée en comparant le profil de dissolution de notre gélule formulée à celui d'un comprimé commercial à libération immédiate.

3.1. Matériels

3.1.1. Matières premières

Les matières premières utilisées dans la préparation, la caractérisation des dispersions solides ainsi que dans la formulation des gélules sont présentées dans le Tableau N°03 suivant :

Tableau N°03 : Matières premières

Matières premières	Rôles	Fournisseur
Piroxicam	Principe actif	SAIDAL, Dar El Beida
*Dextrine 1 (D1) *Dextrine 2 (D2)	Véhicules	Sigma
HPMC Lactose	Excipients de formulation	SAIDAL, Dar El Beida
Cycladol®	Comprimé commercial	Achat

3.1.2. Réactifs

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

- Ethanol ;
- Méthanol ;
- Acéto-nitrile ;
- Dichlorométhane ;
- Acide chlorhydrique (HCl) ;
- Chlorure de sodium ;
- Eau distillé.

3.1.3. Verreries

Elle a été soigneusement nettoyée et séchée dans l'étuve avant chaque manipulation :

- Béchers (50 ml) ;
- Fiole jaugée ;
- Eprouvette (100 ml) ;
- Entonnoir ;
- Spatules ;
- Mortier et pilon ;
- Pipettes et pro pipette
- Tubes à centrifugation ;
- Tamis ;
- Verres de montre ;
- Pipette Pasteur ;
- Boîtes à pétri ;
- Barreau magnétique ;
- Filtre seringue.







3.1.4. Matériels utilisés dans la préparation des dispersions solides

- Agitateur à hélice ;
- Centrifugeuse ;
- Agitateur magnétique ;
- Etuve ;
- Plaque chauffante ;
- Balance analytique ;
- Hôte ;
- Dessiccateur.

3.1.5. Equipements utilisés pour la caractérisation des dispersions solides

Les équipements utilisés lors de la caractérisation sont présentés dans le tableau N°04 :

Tableau N°04 : Equipements utilisés lors de la caractérisation des dispersions solides

		
Spectroscopie IR	Diffraction aux rayons X	Calorimétrie différentielle à balayage
		
Microscopie Electronique à Balayage	Dissolutest	Spectroscopie UV-Visible

3.2. Méthodes

3.2.1. Préparation des dispersions solides

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

Deux procédés ont été choisis pour la préparation des dispersions solides à base des Dextrines comme véhicule hydrophile dans différents ratios (masse/masse) 1 :1 ; et 1 :5. Ces méthodes sont : la méthode de co-évaporation du solvant et la méthode de co-broyage.

3.2.1.1. Préparation des DS (PRX/D) par la méthode de Co-évaporation du solvant

Le PRX a été dissout dans un mélange de DCM et d'acétonitrile sous agitation magnétique, puis les Dextrines ont été dispersées dans la solution obtenue. Le mélange de solvants a été évaporé sous chauffage à 50°C.

Après évaporation totale des deux solvants, les DSs des différents ratios ont été transférées à l'étuve pendant la nuit à 50°C pour éliminer toute trace de solvants résiduels.

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

3.2.1.2. Préparation des DS (PRX/D) par la méthode de Co-Broyage

Les DS ont été préparées par co-broyage en mélangeant manuellement la quantité appropriée de piroxicam et des dextrines dans un mortier bien sec et à l'aide d'un pilon. Le broyage a été réalisé durant 10min à température ambiante. Les dispersions obtenues ont été conservées dans un dessiccateur.

3.2.2. Méthodes de caractérisation des dispersions solides

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

3.2.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

La caractérisation de la surface, la morphologie des poudres ainsi que leur taille et leur distribution granulométrique a été effectuée par microscopie électronique à balayage sur le PRX

pur, les dextrans, la DS coE (1 :1) et la DS CoB (1 :1) à l'aide d'un ESEM (Microscope électronique à balayage environnemental) de marque Philips Electroscan.

Les caractéristiques techniques sont les suivantes :

- Une accélération du faisceau d'électron de 20 kV ;
- Des grossissements allant de 500 à 2500X ;
- Pression de 0.8torr.

3.2.2.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

L'analyse spectroscopique IR a été effectuée sur le piroxicam pur, les dextrans, et les dispersions solides des différents ratios dans le but de détecter toute éventuelle interaction entre le piroxicam et le véhicule.

Les spectres IRTF ont été enregistrés à température ambiante dans une gamme de nombres d'ondes comprise entre 450cm⁻¹ et 4000cm⁻¹.

3.2.2.3. Diffraction des rayons X (DRX)

L'analyse par diffraction des rayons X a été effectuée pour déterminer la cristallinité du PA dans les DS D2 coB (1 :1), la DS D2 coE (1 :1), DS D1 coE (1 :1) et (1 :5), les D et le PRX pur.

L'acquisition des diffractogrammes a été effectuée à des angles 2θ compris entre 4 et 30° avec un balayage continu.

3.2.2.4. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La DSC a été utilisée pour vérifier la formation des DS entre le PRX et les D en comparant les thermo-grammes des DS à ceux des espèces libres (D1 et D2) et connaître la température de transition vitreuse (T_g) et la température de fusion (T_f) de chaque échantillon caractérisé.

Les échantillons ont été placés dans un creuset percé en aluminium sous gaz inerte. L'analyse balaie une gamme de température entre 20 et 210°C avec une vitesse de 10 °C/min.

3.2.2.5. Test de dissolution

La dissolution des échantillons a été réalisée au sein du laboratoire de contrôle qualité de **SAIDAL PHARMAL** situé à Der El Beida en se servant de l'appareil **AT7SMART** de **SOTAX**.

Le but de cette technique d'analyse est de suivre la cinétique de dissolution du PRX à travers les différentes formulations ainsi que le PRX pur après immersion dans un milieu liquide approprié.

Le type d'appareil : dissolutest à paniers.

Les conditions opératoires sont décrites comme suit :

- Volume par récipient : 500 ml ;
- Milieu de dissolution : milieu acide (pH=1.2) ;
- Température du récipient : $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$;
- Temps total de dissolution : 90-120 min ;
- Intervalles des prélèvements : 5,15, 30, 45, 60, 90, 120 min ;
- Vitesse de rotation : 50 tours/ min ;
- Longueur d'onde : 334nm.

Préparation de la solution standard

Pour pouvoir calculer le % de dissolution, un standard a été préparé comme suit :

Une quantité de 11mg de PRX pur est dissoute dans 10ml de méthanol puis diluée avec le milieu pH=1.2 dans une fiole de 1L.

3.3. Formulation des gélules

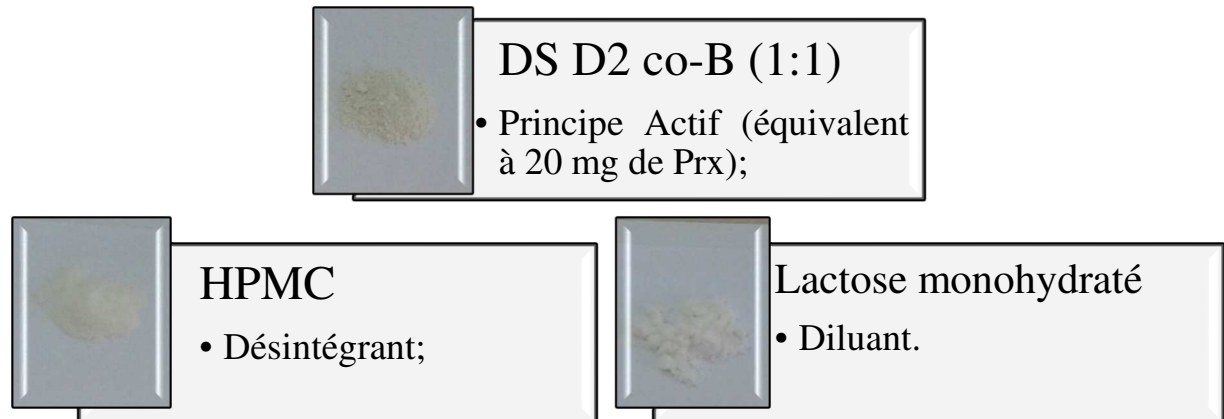
A partir des résultats de la caractérisation des DS, en particulier les résultats du test de dissolution in vitro la DS D2 coB (1 :1) a été choisie pour être formulée sous forme de gélules à libération immédiate.

3.3.1. Composition :

Principe actif : équivalent de 20 mg de piroxicam.

Excipients : HPMC, Lactose monohydraté.

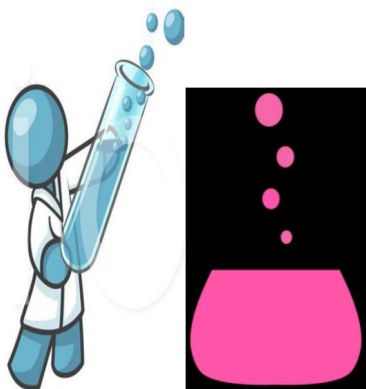
Rôle de chaque constituant dans la formulation



3.3.2. Etude de dissolution

Les gélules formulées ont fait l'objet d'une étude de dissolution comparative avec des comprimés commerciaux (Cycladol[®]) et cela en suivant les mêmes conditions que celles utilisées pour les différentes dispersions solides préparées.

Chapitre 4 :
Résultats et discussion



4.1. Préparation des dispersions solides

4.1.1. Aspect

Les poudres des dispersions solides obtenues sont de couleur jaunâtre plus au moins claire, la présentation est illustrée dans les images ci-dessous (figure N° 08).

L'intensité de la couleur jaunâtre justifie le pourcentage du PA à l'état moléculaire. Les DS obtenues par co-E présentent la couleur jaune la plus intense en comparaison avec les autres DS obtenues par co-B.



DS D1 (1 :1)

DS D1 (1 :5)

DS D2 (1 :1)

DS D2 (1 :5)

4.1.2. Rendement

Le rendement (**R**) des DS préparées a été calculé en utilisant la formule suivante :

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

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

m_{théor} : masse théorique.

Les résultats du calcul du rendement sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau N° 05 : Rendement des DS

Composants	Masse expérimentale (mg)	Masse théorique (mg)	Rendement %
DS D2 (1 :1) co-E	973.6	1001.5	97.21
DS D2 (1 :5) co-E	750.3	792.4	94.6
DS D1 (1 :1) co-E	295.7	307.2	96.26
DS D1 (1 :5) co-E	447.1	469.6	95.21
DS D2 (1 :1) co-B	798.8	802	99.6
DS D2 (1 :5) co-B	806.4	818.2	98.56
DS D1 (1 :1) co-B	309.7	331.3	93.48
DS D1 (1 :5) co-B	505.1	505.7	99.88

D'après les résultats obtenus, on peut dire que le rendement pour toutes les DS est excellent.

Un rendement de 99.6 % a été obtenu pour la DS D2 (1 :1) co-B.

4.2. Caractérisation des DS

4.2.1. Microscopie électronique à balayage (MEB)

Les images (MEB) du piroxicam pur, des dextrans, de la DS D2 co-B et de la DS D2 co-E sont illustrées dans la figure N°09 :

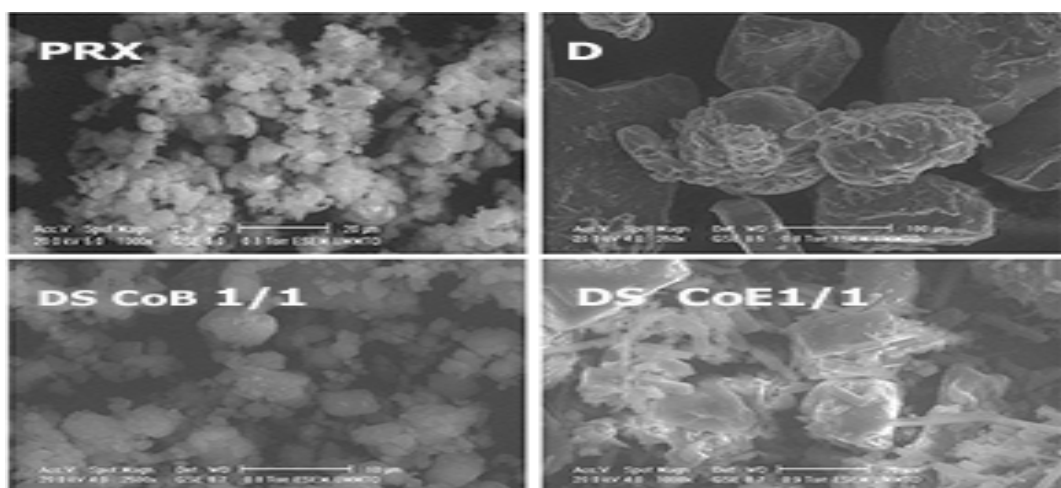


Figure N° 09 : Micrographies électroniques à Balayage du PRX pur, D, DS (1 :1) co-E et de la DS (1 :1) co-B.

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

Les dextrans présentent également une morphologie irrégulière avec une taille des particules qui varie de 100 à 150 μm . On remarque que la forme et la taille des particules est bien différentes de celles de l'amidon d'origine qui sont de forme ovale et sphérique [Serge.P, 2000].

Pour la DS (1 :1) obtenue par co-E, les particules sont sous forme de cristaux cubiques et sous forme d'aiguilles, de taille allant de 10 à 20 μm .

Pour la DS (1 :1) obtenue par co-B, les particules sont de forme irrégulière bien dispersées et de taille inférieure à 5 μm ce qui nous permet de dire que la taille des particules a été réduite et la dispersibilité améliorée pour cette DS par rapport au PRX pur.

4.2.2. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges du PRX pur, des D1 et D2 ainsi que ceux des DS-CoE et DS-CoB de différents ratios sont présentés dans la figure 10 suivante :

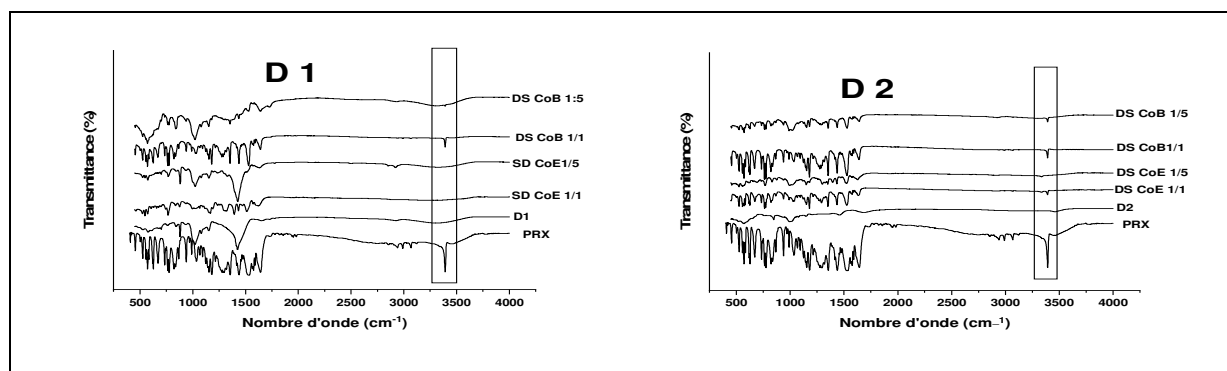


Figure N° 10 : Spectre infrarouge du PRX pur, D1, D2 et leurs DS

En ce qui concerne le piroxicam pur, le spectre FT-IR présente des pics caractéristiques qui sont identiques à ceux de la référence [Ahmed. S et al. 2013], ce qui indique qu'il s'agit bien des bandes caractéristiques du piroxicam. Parmi ces bandes, la bande à 3392,03 correspondant à la bande d'élongation de la liaison O-H qui constitue la zone d'intérêt parce que sa disparition et/ou le déplacement de sa position est souvent l'indication d'interactions entre le PRX et le véhicule par la création de liaisons hydrogènes.

Les spectres des DS D2 (1 :1) et (1 :5), DS D1 (1 :1) obtenues par co-B et la DS D1 (1 :1) co-E, montrent toujours la bande d'absorption aux environs de 3392 cm^{-1} ce qui signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre ces DS et le piroxicam.

En revanche pour les DS D2 (1 :5), DS D1 (1 :1) et (1 :5) obtenues par co-E ainsi que la DS D2 (1 :5) obtenue par co-B, on remarque la disparition de la bande d'élongation de la liaison O-H, ce qui nous permet de conclure qu'il y a eu formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le PRX et les dextrines dans ces DS ce qui leur confère une meilleure stabilité.

4.2.3. Diffraction des rayons X (DRX)

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

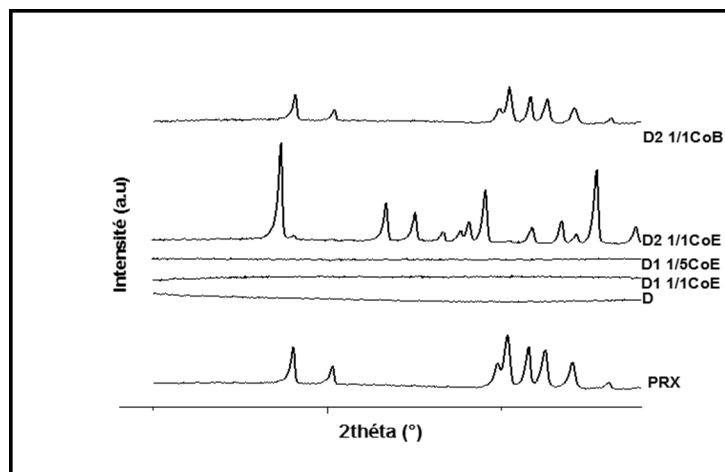


Figure N° 11 : Diffractogrammes de PRX, D, DS D1 (1 :1) et (1 :5) co-E, DS D2 (1 :1) co-E et de la DS D2 (1 :1) co-B.

À partir de l'analyse par diffraction des rayons X, on observe la présence de nombreux pics de diffraction dans le diffractogramme du PRX pur, ce qui indique que le prx est sous une forme cristalline.

Les D n'ont pas montré de pics de diffraction distincts indiquant une structure non cristalline ou amorphe.

Pour les DS D1 (1 :1) et (1 :5) obtenues par co-E, Il est intéressant de noter qu'aucun pic de diffraction de PRX n'est observé, ceci suggère que le PRX se trouve à l'état amorphe dans ces DSs. Les résultats obtenus sont en accord avec ceux de Mario Jug et al qui ont obtenu un état amorphe du PRX en utilisant comme vecteur 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine [Mario Jug et al] ainsi que ceux de Xingwang.Z et al qui ont utilisé comme excipient l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine [Xingwang.Z et al, 2009].

Sur le diffractogramme de la DS D2 (1 :1) obtenue par co-E, on remarque une intensité des pics plus élevée par rapport au PRX pur et à la DS D2 (1 :1) obtenue par co-B, ce qui signifie que

la DS est plus cristalline que le PRX d'origine. Ces données sont en accord avec celles de la MEB.

Pour les diffractogrammes de la DS D2 (1 :1) obtenue par co-B, les pics observés sont moins intenses que ceux du PRX pur et ceux de la DS D2 co-E. Cela signifie que la DS est cristalline mais son degré de cristallinité est inférieur à celui du PRX pur et celui de la DS D2 obtenue par co-E, ce qui confirme les résultats obtenus par la MEB.

4.2.5. Calorimétrie différentielle à balayage :

Les thermo-grammes obtenus lors de l'analyse par DSC sont présentés dans la figure N°12 qui suit :

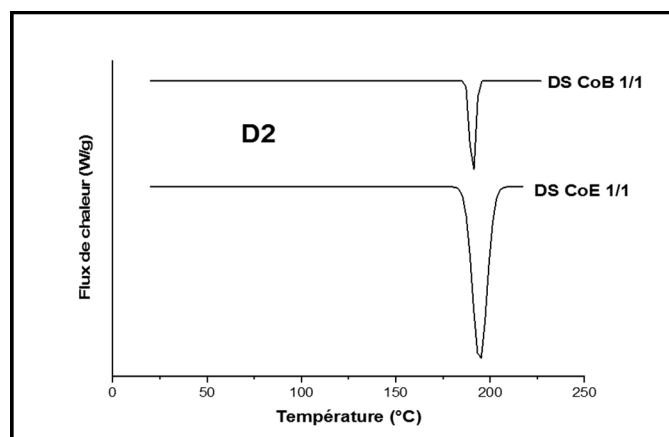


Figure N° 12 : Thermo-grammes DSC de la DS D2 (1 :1) co-E et de la DS D2 (1 :1) co-B.

Dans la littérature, la courbe DSC de PRX montre un événement endothermique comme pic de fusion avec une température de 202.68°C [Xingwang.Z et al, 2009], ce qui indique une forme polymorphe cristalline [Mario jug et al, 2004].

Comparés au prx pur, les pics de fusion des DS D2 préparées par co-évaporation du solvant et par co-Broyage apparaissent à 199°C et à 191°C respectivement.

Pour la DS D2 (1 :1) co-E la température de fusion est de 199°C, on constate une légère diminution de la cristallinité par rapport au prx pur. Par contre une diminution remarquable du point de fusion du PRX dans la DS D2 (1:1) CoB a été enregistrée (202 °C à 191°C). Ce qui signifie une diminution significative de la cristallinité par rapport au PRX pur et à la DS D2 (1 :1) obtenue par co-E.

4.2.6. Test de dissolution :

Les profils de dissolution du PRX à partir des DSs ont été obtenus en utilisant un test de dissolution in vitro dans un milieu acide.

Le pourcentage de dissolution à un temps donné (t) a été calculé par le rapport suivant :

$$\% \text{ de dissol} = \frac{M_{\text{stdr}} * A_{\text{ech}} * V_{\text{ech}} * \text{Dil}_{\text{stdr}}}{M_{\text{ech}} * A_{\text{stdr}} * V_{\text{stdr}} * \text{Dil}_{\text{stdr}}} * 100$$

- M_{stdr} : Masse du standard ;
- M_{ech} : Masse de l'échantillon ;
- A_{stdr} : Absorbance du standard ;
- A_{ech} : Absorbance de l'échantillon ;
- V_{stdr} : Volume du standard ;
- V_{ech} : Volume de l'échantillon ;
- Dil_{stdr} : Dilution du standard ;
- Dil_{ech} : Dilution de l'échantillon ;

L'absorbance du standard est de 0.71.

Les résultats du test de dissolution pour les DSs à base des dextrines 2 comparés à ceux du PRX pur sont présentés dans la figure N°13 ci-après :

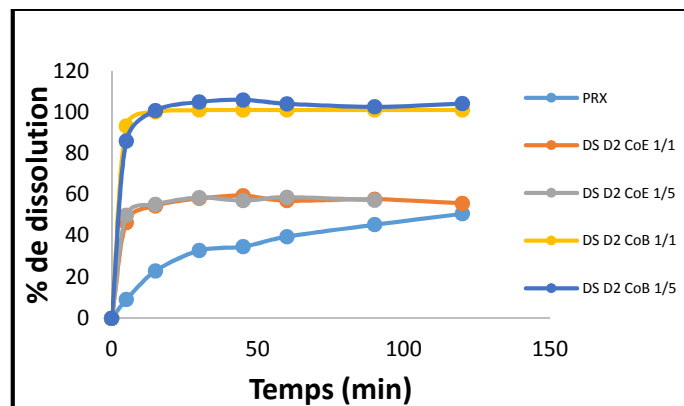


Figure N° 13 : Profil de dissolution du PRX pur, des DS D2 (1 :1) et (1 :5) co-E et des DS D2 (1 :1) et (1 :5) co-B.

Comparativement au piroxicam pur, tous les systèmes de dispersion solide ont montré une augmentation claire et significative de la vitesse de dissolution.

Le pourcentage de dissolution du prx pur dans le milieu pH = 1.2 atteint un maximum de 50.71 % dans les 120 minutes.

La dissolution de la DS D2 (1 :1) co-E est améliorée grâce à l'effet solubilisant des D2 qui a montré une dissolution significative de 46.42% au bout de 5 min. Plus le ratio des D2 est élevé plus la dissolution est meilleure ce qui justifie l'augmentation de la dissolution de la DS D2 (1 :5) qui a atteint 49.9% au bout de 5 min.

L'amélioration la plus significative de la dissolution a été observée avec les DS PRX/D2 obtenues par co-B aux ratios (1 :1) et (1 :5) avec une dissolution cumulative supérieure à 90 % en 5 min. Ces deux DS présentent une dissolution totale au bout de 15 min qui est nettement améliorée par rapport au PRX pur (qui ne présente que 23% du pourcentage de dissolution au bout de 15 min) et aux DS D2 (1 :1) et (1 :5) co-E.

Les résultats du test de dissolution pour les DSs à base des dextrines 1 comparés à ceux du PRX pur sont présentés dans la figure N°14 :

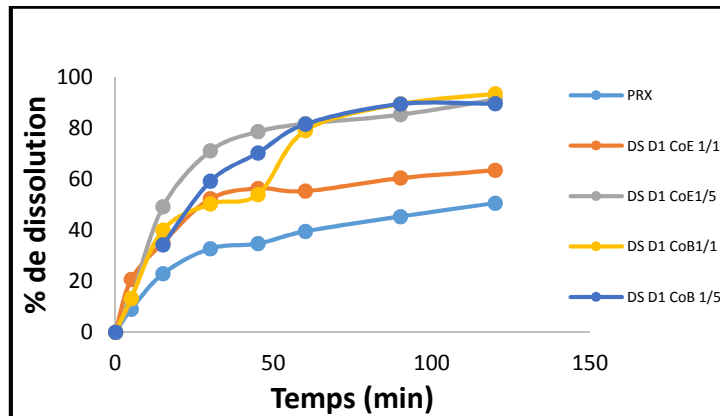


Figure N° 14 : Profil de dissolution du PRX pur, des DS D1 (1 :1) et (1 :5) co-E et des DS D1 (1 :1) et (1 :5) co-B.

Ces résultats montrent que le comportement du piroxicam inclus dans la DS D1 est différent par rapport à celui du PRX pur, puisque sa vitesse de dissolution est nettement améliorée.

Le profil de dissolution de la DS D1 (1 :1) co-E a atteint un maximum de dissolution de 63.64% dans les 120 min, et plus le ratio augmente plus la dissolution est meilleure comme on peut le voir pour la DS D1 (1 :5) qui a atteint 91.59 % au bout de 120 min.

Les DS D1 obtenues par co-broyage montrent de meilleurs résultats par rapport aux DS obtenues par co-évaporation du solvant.

Tous ces résultats montrent que les D ont améliorées la vitesse de dissolution du PRX.

Ces résultats sont en accord avec les travaux de Oum el kheir.K qui a obtenu une dissolution du médicament rapide et complète en 7 minutes de temps de contact en utilisant comme vecteur la β -CD avec la méthode d'évaporation de solvant [Oum el kheir.K, 2017].

4.3. Formulation des gélules

Etude de la dissolution des gélules formulées

La figure ci-dessous représente les résultats de l'étude de dissolution des gélules formulées comparées aux comprimés commercialisés (*Cycladol*[®]) :

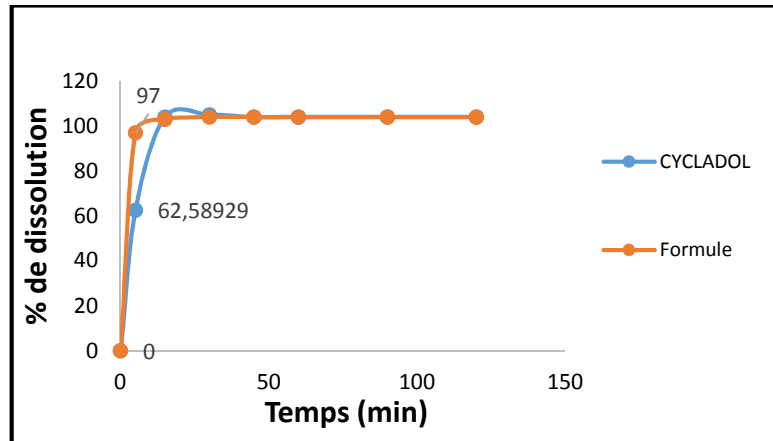


Figure N° 15 : Profil de dissolution de la formule préparée comparé au *Cycladol*[®]

Les résultats obtenus pour le test de dissolution montrent une amélioration significative de la solubilité du PRX dans le vecteur (D2), pendant les premières minutes par rapport au Cycladol.

- On observe une dissolution nettement améliorée puisque au bout de 5 min la formule atteint une dissolution quasi-totale de 97% contrairement au Cycladol qui n'a atteint que 62.59%.
- En moins de 10 min, les gélules formulées ainsi que le Cycladol ont montré une dissolution totale qui a atteint les 100%.
- Au bout de 15 min, l'équilibre est atteint pour la formule ainsi que le Cycladol.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour comparer les profils de dissolution des deux formules, les plus communes sont :

- Les méthodes statistiques qui utilisent une analyse de variance ou un test de Student ;
- Les méthodes modèles dépendants qui comparent les paramètres issus des modélisations ;
- les méthodes modèles indépendants (fit factor) en calculant le facteur f_1 et f_2 .

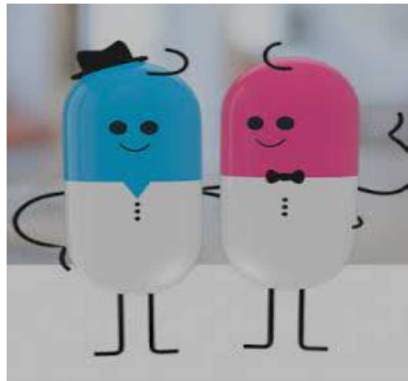
Le test de comparaison le plus utilisé est un test de comparaison mathématique modèle indépendant, le test de comparaison f_1 et f_2 qui a été adapté par la FDA et l'EMA comme

critère pour mettre en évidence la similarité entre deux profils in vitro. Il est inclus dans différentes directives publiées par les autorités.

Mais dans notre cas, on n'a pas eu besoin d'utiliser l'une des méthodes de comparaison des profils de dissolution vu que les deux formes ont présenté une dissolution très rapide (un taux de dissolution moyen $\geq 85\%$ en 15mn).

Par conséquent, il n'est pas nécessaire de calculer f_1 et f_2 car ils ont perdu leur pouvoir discriminatoire [Magda Targa Martins et al, 2010].

Conclusion générale



Dans le présent travail, la problématique d'insolubilité du PRX, un principe actif appartenant à la classe biopharmaceutique II a été traité en adoptant la technique de dispersion solide comme solution efficace.

Deux différentes méthodes : la méthode de co-évaporation du solvant et la méthode de co-broyage ont été utilisées pour préparer les dispersions solides en associant le PRX aux dextrines comme véhicule hydrophile.

Les dispersions solides préparées ont été caractérisées par microscopie électronique à balayage, spectroscopie infra-rouge, diffraction des rayons X, calorimétrie différentielle à balayage et par une étude de dissolution in vitro.

L'analyse par microscopie électronique à balayage a affirmé la réduction de la taille des particules favorisant l'accroissement de la vitesse de dissolution.

L'analyse par spectroscopie infra-rouge a révélé une interaction par liaison hydrogène entre le PRX et les dextrines dans certaines des DSs préparées ce qui conduit à une meilleure stabilité.

Les résultats de la DSC et de la DRX ont montré une diminution de la cristallinité pour la plupart des dispersions solides et un état amorphe dans le cas des DS D1 ce qui est en faveur de l'amélioration de la solubilité apparente du PRX.

L'étude de la cinétique de dissolution du piroxicam dans le milieu pH=1,2 a montré une amélioration de la dissolution pour toutes les DS préparées par les deux méthodes mais l'amélioration la plus significative a été observée avec les DS PRX/D2 obtenues par co-B aux ratios (1 :1) et (1 :5) avec une dissolution totale c'est-à-dire 100% de pourcentage de dissolution en moins de 10 min.

Les gélules formulées à base de la DS D2 (1 :1) ont montré une meilleure dissolution comparée aux comprimés commerciaux.

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 immédiate.

Perspectives

Les résultats sont très prometteurs pour la reproductibilité du procédé de fabrication de ces formulations à grande échelle, elle doit être réalisée avec des plans d'expériences bien établis pour obtenir un produit fini de meilleures qualités (dissolution, aspect, goût).

De plus, l'évaluation In-vitro de ces systèmes reste insuffisante, la réalisation des tests In-vivo est à prévoir dans l'avenir pour démontrer la bioéquivalence.

Enfin, faire une étude de stabilité pour déterminer la durée de vie de ces formules développées.

Références

bibliographiques



A

- A. N. Patil, D. M. Shinkar, R. B. Saudagar, 2017, review article: solubility enhancement by solid dispersion, International Journal of Current Pharmaceutical Research, Vol 9, Issue 3, ISSN- 0975-7066
- 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.
- Anthony Maher, Benjamin K. Hodnett, Niall Coughlan, Marie O'Brien, and Denise M. Croker, Février 2018, Organic Process Research & Development.
- Aqua Portail : <https://www.AQUAPORTAIL.com/Définition-11012-Dextrine.HTML>
- Audrey D, 22 mars 2013, Catalyse dans l'eau en présence de cyclodextrine native ou modifiée – Application au couplage croisé de type Suzuki, Thèse, Université de Technologie de Compiègne.
- Alain Nuhrich, Juillet 2015, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), UFR des sciences pharmaceutiques université de bordeaux.

B

- Bouchal.F, M. Skiba, N. Chaffai, F. Hallouard, S. Fatmi, M. Lahiani-Skiba, 2015, Fast dissolving cyclodextrin complex of piroxicam in solid dispersion Part I: Influence of b-CD and HP-b-CD on the dissolution rate of piroxicam, International Journal of Pharmaceutics 478, 625–632
- Boudendouna abdelhakim, 2015, Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée, thèse, université d'alger benyoucef benkhedda.

C

- Chemache.F et Kharmene.K, 2017, Etude comparative des profils de dissolution de la prednisone comprimé à 20 mg (princeps Cortancyl® et son générique), Université Abderrahmane Mira. Mémoire de fin de cycle.
- Corn Refiners : Corn Starch, Corn Refiners Association 1701 Pennsylvania Avenue, N.W. • Washington, D.C. 20006-5805 202-331-1634 Fax: 202-331-2054 • www.corn.org
- Célinezapata-massot, Nadine le bolay le co-broyage en voie seche : une alternative pour la formulation de melanges de poudres et la production de materiaux composites, Toulouse cedex 1, France.

- Carmelo Scarpignato, Janvier 2013, Piroxicam- β -cyclodextrine: Une gastro-entérite plus sûre Piroxicam.

D

- Deng-Guangyuan, Jiao-Jiao Li, Gareth R. Williams, Min Zhao, 2018, Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs: A review, *Journal of Controlled Release* 292 91–110.
- Dharna Allawadi, Lewis S, Udupa N and Atin K, 2009, Solid dispersions: a review, *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.22, No.2, pp.234-246

F

- Fan Meng, Urvi Gala & Harsh Chauhan (2015) Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1401-1415.
- François Hallouard, Lyes Mehenni, Malika Lahiani-Skiba, Youssef Anouar, Mohamed Skiba, 2016, Solid Dispersions for Oral Administration: An Overview of the Methods for their Preparation, *Current Pharmaceutical Design*, 22, 1-17.

G

- Guerin Clémentine, 2014, Validation d'une méthode de fabrication de gélules, thèse, université claudes bernard - lyon 1.
- Ghouarie Asma, Henine Saida, Yakoube Karima, 2016/2017, étude de la formation des complexes d'inclusions des sulfonamides par la cyclodextrine, mémoire de master, université larbi ben m'hidi oum el bouaghi.

H

- Hajib.S, 2015, Etude comparative des profils de dissolution du paracétamol ; princeps et génériques, mémoire, université Sidi Mohammed Ben Abdellah.
- Heddouche. A, Nebchi. I, 2018, Mise au point et validation d'un protocole de dissolution d'un comprimé : *MEBEVERINE-SAIDAL*[®] comprimé enrobé à 100 mg, mémoire, université m'hamed bougara boumerdes .
- Hicham Safine, 2002, systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l'eau par voie orale, thèse, université henri poincaré-nancy 1. faculté de pharmacie.

K

- Kafi, Ismahene Zahira, 2010, Inclusion du piroxicam à la B-cyclodextrine et caractérisation physico-chimique, Thèse, Magister : Alger : Université des sciences et de la technologie Houari Boumediène.
- Khoukhi Oum El Kheir, 19/12/2017, modification physico-chimique de matrices polymériques par les procédés de micro-encapsulation pour la libération contrôlée du piroxicam, thèse, université Djilali Liabes, Sidi Bel Abbes.

M

- Mathias Borella : <http://mathias.borella.fr/2-1-La-spectroscopie-infrarouge.html>
- M. Dixit et PK Kulkarni, janvier-mars 2012, Technique de lyophilisation monophasée en solution pour l'amélioration de la solubilité et la dissolution du piroxicam.
- Mladen Mihalib, Hrvoje Hofman, Josip Kuftinec, Branka Krile, Vesna Caplar, Franjo Kajfez, Nikola Blazevic, 1986, piroxicam.
- Magda Targa Martins, Clésio Soldatelli Paim, Martin Steppe, 2010, Development of a dissolution test for lamotrigine in tablet form using an ultraviolet method, Brazilian journal of pharmaceutical sciences, vol. 46.
- Margaux Métin, 9 septembre 2016, Mise sous forme solide des formulations lipidiques par chargement de supports mésoporeux, thèse, Faculté de Pharmacie de Dijon.
- Michel de Sarrieu, 2013, en savoir plus sur les gélules, Fleurance nature, les spécialités des actifs naturels et bio.
- Mario Jug, Mira Becirevi-La can, 2003, Influence of hydroxypropyl—cyclodextrine complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets, Elsevier B.V.

N

- Nabila Bennai, 2012, Étude de la cinétique de relargage de la metformine à travers un mélange de polymères PCL/PEG, Université A. MIRA - Béjaïa Faculté des Sciences Exactes Département de Chimie En vue de l'obtention du diplôme de Master en Chimie Option : Analyse
- Nadine le bolay Nadine Le Bolay, Véronique Santran, Gérard Dechambre, Christèle Combes, Christophe Drouet, Alain Lamure, Christian Rey, Production, by co-grinding in a media mill,

of porous biodegradable polylactic acid–apatite composite materials for bone tissue engineering, Toulouse cedex 1, France

- Nabila B, 2017, les cyclodextrines : Application en Science Pharmaceutique, these, université Mohammed V- RABAT.

S

- Sakina Sultana, A H M Saifuddin, 2016, Review article: Solid dispersion currently practiced in pharmaceutical field, International Journal of Advancements in Research & Technology, Volume 5, Issue3, ISSN 2278-7763.
- Spip Rouen : http://biotech.spip.ac-rouen.fr/IMG/pdf/structure_osides.pdf
- Serge.Perez, 2000, structue et morphologie du grain d'amidon, French national centre for scientific research, université Grenoble Alpes.

T

- Tounsi.A et Yakoubi.L, 2013, Etude de la libération de l'ibuprofène à travers une matrice polymère (β -cyclodextrine /poly (acide lactique)), préparée par évaporation de solvant, mémoire, université A. MIRA - Bejaïa –.

V

- Viviane Nart, Maria Terezinha França, Daiane Anzilaggo, Manoela Klüppel Riekes, Jadel Müller Kratz, Carlos Eduardo Maduro de Campos, Cláudia Maria Oliveira Simões, Hellen Karine Stulzer, 2015, Ball-milled solid dispersions of BCS Class IV drugs: Impact on the dissolution rate and intestinal permeability of acyclovir, Materials Science and Engineering C53, 229–238.

W

- Win Ioungchiou, Sidney Riegelman, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, 1971, Journal of Pharmaceutical sciences, Vol. 60.

X

- Xingwang Z, Danni W, Jie L, Yilu,1 Zongning Y,Wei W, 2009, Piroxicam/2

Hydroxypropyl- β Cyclodextrin Inclusion Complex Prepared by a New Fluid-Bed Coating Technique, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 98.

Z

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

Sites

Site1 : <http://santedoc.com/medicaments/anti-inflammatoires/piroxicam.html>

Site 2 : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00028609.PDF

Site 3 : <https://www.gelatine.org/fr/applications/industrie-pharmaceutique.html>

Site 4 : <http://phythomeochim.over-blog.com/article-5368216.html>

Site 5 : <https://docplayer.fr/42577611-Formes-pharmaceutiques-capsules.html>