

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD 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 et optimisation d'une dispersion par la
méthodologie des surfaces de réponses.**

Présenté par :

M^{lle} : REGHAL Lynda

M^{lle} : MALLEM Kahina

Soutenu publiquement, le 04/ 07 / 2018, devant le Jury composé de :

M ^{me} OUKACHA	Djamila	MCA UMMTO	PRESIDENTE.
M ^{me} BELMAHDI	Lila	MAB UMMTO	ENCADREUR.
M ^{me} IGHIL AHRIZ	Karima	MAA UMMTO	EXAMINATRICE.
M ^{er} BENCHOUOLAK	Mounir	MAA UMMTO	EXAMINATEUR.

AVANT-PROPOS

Avant tout, nous remercions ALLAH, le tout puissant, pour la force, la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donné pour accomplir ce travail.

Le présent mémoire qui a pour thème "formulation et optimisation d'une dispersion par méthodologie des surfaces de réponses" rentre dans le cadre de l'obtention du master 2^{ème} année chimie pharmaceutique dont les enseignements sont dispensés par l'Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou (BASTOS) et l'encadrement est assuré par la promotrice Mme BELMAHDI LILA.

La pratique s'est déroulée au laboratoire de chimie pharmaceutique de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou (BASTOS).

Cette expérience nous a permis d'apprendre énormément tant en terme de connaissances théoriques et pratiques que sur le plan personnel, ainsi vous trouverez dans ce mémoire, le résultat d'une pratique que nous qualifierons à la fois de formatrice et enrichissante.

Nous tenons à signifier notre reconnaissance à l'ensemble des personnes physiques ou morales qui ont contribué de près ou de loin à faciliter nos tâches dans le cadre de cette étude et nos remerciements vont particulièrement à :

A NOTRE PROMOTRICE

Madame **BELMAHDI LILA**

M.A.B UMMTO

Vous avez proposé ce travail et vos
précieux conseils et directives ont permis de le guider.

Nous vous remercions pour votre disponibilité
au cours de ce travail, pour tous les produits que vous nous avez procurés, pour
tous vos conseils et surtout la confiance que vous nous avez témoigné et vos
encouragements qui ont été la source de notre motivation.

Veillez trouver ici l'expression de notre
gratitude et de notre admiration.

AUX MEMBRES DU JURY

A Madame **OUKACHA Djamila**
M.C.A UMMTO

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en participant à notre jury de soutenance et surtout d'avoir veiller à nous assurer une formation de qualité.

Veillez trouver ici l'expression de notre considération et profond respect.

A Monsieur **BENCHOUOLAK Mounir**
MAA UMMTO

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en participant à notre jury de soutenance.

Madame **IGHILAHORIZ Karima**
MAA UMMTO

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous accordez en participant à notre jury de soutenance.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents.

Pour leur affection, leur soutien sans failles et leurs conseils éclairés.

A mes frères.

Pour les liens et la complicité qui nous unissent. Rien n'aurait été possible sans votre soutien.

A ma binôme Kahina et toute sa famille.

A tous mes proches.

Et à tous mes amis.

A tous mes camarades de la promotion 2018.

Lynda

Je dédie ce modeste travail :

A mon père que Dieu l'accueille dans son vaste paradis

A ma mère

A mes sœurs

A mes frères

A ma binôme Lynda et toute sa famille

A tous mes autres proches

Et à tous mes amis

A tous mes camarades de la promotion 2018

Kahina

Résumé

L'objectif du présent travail est d'améliorer la solubilité d'un principe actif peu soluble dans l'eau par la technologie des dispersions solides en procédant par la méthode de co-précipitation, et en prenant le piroxicam comme traceur et la quercétine comme véhicule.

La formulation des dispersions solides a été optimisée par la méthodologie des surfaces de réponses en considérant les ratios : ratio PRX/QRT et ratio S/AS comme variables indépendantes et la solubilité comme variable dépendante. Les résultats de l'analyse mathématique ont permis d'élire la DS 1 :4 comme formule optimale, c'est pourquoi elle a été utilisée dans la formulation de gélules à libération rapide.

Une caractérisation physico-chimique des différentes formules a été réalisée par microscopie électronique à balayage, spectroscopie infra-rouge, diffraction des rayons X, calorimétrie différentielle à balayage et granulométrie laser. Une étude de dissolution in vitro a été également conduite dans un milieu pH 1,2.

Les résultats de l'étude ont montré une amélioration nette de la dissolution du piroxicam formulé, ceux-ci peut s'expliquer par la diminution de la cristallinité du piroxicam démontrée par les résultats de la DRX et DSC mais également par la réduction de la taille des particules confirmée par l'analyse par granulométrie laser et microscopie électronique à balayage. Tandis que la caractérisation des dispersions solides par spectroscopie infrarouge a montré une formation de liaison d'hydrogène entre le PA et le vecteur favorisant ainsi la stabilité de la DS.

La formule présentée dans ce travail s'est avérée comme une solution effective au problème de solubilité du piroxicam.

Mots clés : piroxicam, quercétine, dispersion solide, formulation galénique, dissolution.

Abstract:

The objective of the present work is to improve the solubility of a poorly water-soluble drug by solid dispersion technology by proceeding by the co-precipitation method, and taking piroxicam as a model drug and quercétine as a carrier. The formulation of the solid dispersions was optimized by the response surface methodology by considering the ratios: ratio PRX / QRT and ratio S / AS as independent variables and solubility as a dependent variable. The results of the mathematical analysis demonstrate that DS 1:4 was the optimal result, which is why it was used in the formulation of quick release capsules. A physicochemical characterization of the different formulas was carried out by scanning electron microscopy, infra-red spectroscopy, X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and laser granulometry. An in vitro dissolution study was also conducted in a pH 1.2 medium. The results of the study showed a clear improvement in the dissolution of the formulated piroxicam, these can be explained by the decrease of the crystallinity of piroxicam demonstrated by the results of the DRX and DSC but also by the reduction of the size particles confirmed by analysis by laser granulometry and scanning electron microscopy. While the characterization of solid dispersions by infrared spectroscopy has shown a formation of hydrogen bonding between the PA and the vector thus promoting the stability of the SD. The formula presented in this work has proved to be an effective solution to the solubility problem of piroxicam.

Key words: piroxicam, quercétine, solid dispersion, galenic formulation, dissolution.

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX.....	v
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES ABREVIATIONS	viii
GLOSSAIRE	ix
INTRODUCTION GENERALE	01

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1: Généralités sur les dispersions solides

Introduction	02
1.1. Historique	02
1.2. Définition.....	02
1.2.1 Dispersions solides	02
1.2.1.1. Mélanges eutectiques simples	03
1.2.1.2. Solutions solides	03
1.3. Classification des dispersions solides	03
1.3.1. Classification en fonction de la miscibilité.....	03
1.3.2. Classification en fonction de la distribution du principe actif dans le vecteur.....	04
1.3.3. Selon l'état cristallin du médicament et du transporteur	05
1.4. Formulation des dispersions solides	05

1.4.1. Méthode de co-fusion.....	05
1.4.2. Méthode de fusion	05
1.4.3. Méthode d'évaporation du solvant.....	06
1.4.4. Méthode de co-précipitation.....	06
1.4.5. Technique de malaxage	06
1.4.6. Méthode de co-broyage.....	06
1.5. Caractérisation des dispersions solides.....	06
1.5.1. Calorimétrie différentielle à balayage.....	06
1.5.2. Diffraction des rayons X.....	06
1.5.3. Spectroscopie infrarouge (IR).....	07
1.5.4. La microscopie électronique à balayage.....	07
1.5.6. Test de dissolution	07
1.6. Avantages et inconvénients des dispersions solides	08
1.6.1. Avantages des dispersions solides.....	08
1.6.2. Inconvénients des dispersions solides.....	08
Conclusion	09

CHAPITRE 02 : Formulation galénique d'une dispersion solide

Introduction	10
2.1. Piroxicam	10
2.1.1. Définition	10
2.1.2. Solubilité du piroxicam.....	11
2.2. Quercétine.....	11

2.3. Formulation	12
2.4. Gélules	12
2.4.1. Définition.....	12
2.4.2. Production.....	12
2.5. Optimisation	12
2.5.1. Plan d'expériences.....	13
2.5.2. Les plans de surfaces de réponse	1
Conclusion	13

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3 : Matériels et méthodes

Introduction	14
3.1. Matières	14
3.1.1. Matières premières	14
3.1.2. Réactifs	14
3.2. Matériels	15
3.2.1. Verrerie	1
3.2.2. Matériels et équipements utilisés dans la préparation et la caractérisation des dispersions solides	15
3.3. Méthodes	16
3.3.1. Essai de solubilité des matières premières et choix du solvant.....	16
3.3.2. Préparation des dispersions solides.....	16
3.3.3. Préparation des mélanges physiques.....	17
3.4. Optimisation par la méthodologie des surfaces de réponses	17

3.4.1. Choix du plan d'expériences	17
3.4.2. Choix des facteurs.....	17
3.4.3. Choix de la réponse	17
3.4.4. Présentation de l'étude	18
3.4.5. Matrice d'expériences du plan composite centrée.....	19
3.5. Formulation des gélules	19
Détermination des quantités des excipients	20
3.6. Caractérisation des dispersions solides.....	21
3.6.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	21
3.6.2. Diffraction des rayons X.....	21
3.6.3. Spectroscopie infrarouge	21
3.6.4. Microscopie électronique à balayage (MEB)	21
3.6.5. Granulométrie laser (diffraction laser: DL)	21
3.6.6. Test de dissolution et dosage spectroscopique UV-visible	22

CHAPITRE 04: Résultats et discussion

4.1. Essai de solubilité et choix du solvant	24
4.2. Préparation des dispersions solides	25
4.2.1. Aspect.....	25
4.2.2. Rendement.....	25
4.3. Etudes statistiques des résultats du plan d'expériences	26
4.3.1. Validation du modèle	26
4.3.1.1. Adéquation du modèle	26

4.3.1.2. Facteurs significatifs.....	27
4.3.1.3. Analyse de la variance de la solubilité.....	28
4.3.1.4. Etude des résidus	28
4.3.2. Modélisation de la réponse à l'aide du logiciel Modde 06	29
4.3.3. Optimisation par le logiciel Modde06.....	29
4.4. Caractérisation des dispersions solides.....	30
4.4.1. Calorimétrie différentielle à balayage.....	30
4.4.2. Diffraction des rayons X (DRX).....	31
4.4.3. Spectroscopie infrarouge	32
4.4.4. Microscopie électronique à balayage (MEB)	33
4.4.5. Granulométrie laser	33
4.4.6. Test de dissolution.....	34
Discussion	35
Conclusion générale	36
Bibliographie	
Annexes	

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°01. Les différentes caractéristiques du piroxicam	11
Tableau N°02. Propriétés de la quercétine	12
Tableau N°03. Matières premières et leurs rôles	14
Tableau N°04. Matériels utilisés pour la préparation et la caractérisation des DS.....	15
Tableau N°05. Les niveaux des facteurs retenus pour les essais de formulation des DS	18
Tableau N°06. Matrice d'expériences en variables codées	19
Tableau N°07. Excipients utilisés dans la formulation et leurs rôles	19
Tableau N°08. Pourcentages et quantités d'excipients utilisés dans la formulation des gélules	20
Tableau N°09. Conditions opératoires du test de dissolution.....	22
Tableau N°10. Solubilité des matières premières dans les différents solvants	24
Tableau N°11. Rendement des dispersions solides	25
Tableau N°12. Plan d'expériences et les réponses enregistrées	26
Tableau N°13. Analyse de la variance de la solubilité.....	28
Tableau N°14. Valeurs des coefficients du modèle	29
Tableau N°15 : la réponse optimale de la formule donnée par le logiciel Modde 06	30

LISTE DES FIGURES

Figure N°01. Diagramme de phase d'un mélange eutectique	03
Figure N°02. Solution solide cristalline substitutionnelle.....	04
Figure N°03. Solution solide cristalline interstitielle.....	04
Figure N°04. Structure chimique du piroxicam.....	10
Figure N°05. Test de solubilité des principes actifs dans différents solvants.....	16
Figure N°06. La composition des gélules formulées (principes actifs +Excipients).....	20
Figure N°07. Pseudo palettes pour le test de dissolution.	23
Figure N°08. Dispersions solides de différents ratios.....	25
Figure N°09. Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la solubilité	27
Figure N°10. Histogramme de l'influence des coefficients sur la solubilité	28
Figure N°11. Evolution des résidus en fonction des valeurs prévues pour solubilité	29
Figure N°12. Courbe d'isoreponses de la solubilité.....	30
Figure N°13. Courbe DSC de la quercétine	30
Figure N°14. Courbe DSC de la DS.....	30
Figure N°15. Spectres DRX des différents échantillons (PRX, QRT, MP, DS).....	31
Figure N°16. Spectres infrarouge du piroxicam et la quercitrine, mélange physique et dispersions solides aux différents ratios	32
Figure N°17. Micrographie électronique à balayage de la DS avec un grandissement de 5000X ..	33
Figure N°18. Micrographie électronique à balayage de la DS avec un grandissement de 10000X	33
Figure N°19. La taille des particules observées par granulométrie laser	33
Figure N°20. Profil de dissolution du PRX purdes MP et DS de différents ratios des gélules formulées et des comprimés commerciaux	34

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

DSC : Calorimétrie différentielle à balayage

DS : Dispersion solide

DRX : Diffraction des rayons X

DL : Diffraction laser

Fcrit : F- critique

Fobs : F –observé

IR : Infrarouge

GF : Gélule formulée

MEB : Microscopie électronique à balayage

MP : Mélange physique

NF : Nombre d'expériences de matrice factorielle

N0: Nombre de points au centre

PA : Principe actif

PRX : Piroxicam

pH : Potentiel d'hydrogène

QRT : Quercétine

R² : Coefficient de détermination.

UV/VIS : ultraviolet-visible

X1, X2 : Facteurs

Y : réponse de facteur

S/AS : solvant/ anti-solvant

GLOSSAIRE

Excipients : C'est tout composant autre que le(s) principe(s) actif(s) présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, sa fonction est de servir de vecteur (véhicule ou base) au (x) principe(s) actif(s).

Facteur : Un paramètre d'entrée d'un système (variable d'entrée) est appelé facteur X. ce facteur est une cause possible de variation de la réponse Y.

L'arthrose :

L'arthrose est une maladie qui touche les articulations, on l'appelle aussi arthropathie chronique dégénérative.

Elle est caractérisée par la douleur, mécanique et diurne et la difficulté à effectuer des mouvements articulaires.

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

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

Médicament : Le terme médicament désigne toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives pour les maladies humaines ou animales. Il peut également être défini comme étant un produit qui peut être administré à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer, corriger, ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique, immunologique, ou métabolique.

Principe actif : Substance responsable de l'action pharmacologique, Le choix se fera en fonction du mode d'administration, de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.

Réponse : La réponse Y (variable de sortie) correspond à un paramètre de sortie d'un système étudié.

Test de Fisher ou Test F : Un test d'hypothèse statistique qui permet de tester l'égalité de deux variances en faisant le rapport des deux variances et en vérifiant que ce rapport ne dépasse pas une certaine valeur théorique que l'on cherche dans la table de Fisher

Valeur-p : parfois aussi appelée p-value, est la probabilité d'obtenir la même valeur (ou une valeur encore plus extrême) du test si l'hypothèse nulle était vraie.

Introduction générale

Le comportement de solubilité d'un médicament est un déterminant clé de sa biodisponibilité orale. Il y a toujours eu certains médicaments pour lesquels la solubilité a présenté un défi pour le développement d'une formulation pour une administration orale, car il entraîne une mauvaise absorption et une mauvaise biodisponibilité.

Au fil du temps, les galénistes ont développé plusieurs approches pour surmonter les problèmes de solubilité, notamment l'utilisation de pro-drogues, de co-solvants, de complexes d'inclusion, de systèmes auto-émulsifiants et des dispersions solides.

En effet la préparation de dispersions solides est devenue l'une des stratégies bien établies pour la solubilisation de médicaments peu solubles.

Le présent travail traite la problématique de l'insolubilité d'un principe actif de classe II (piroxicam) dans l'eau et dans les milieux intérieurs, et vise à augmenter sa solubilité en ayant recours aux dispersions solides préparées à des différents ratios (PA/vecteur), formulées par la méthode de Co-précipitation qui consiste à faire dissoudre le principe actif et son vecteur dans un solvant et les faire précipiter dans un autre dans le quels ils sont insolubles, le précipité obtenu ayant une taille plus petite et une surface spécifique plus grande favorisant donc sa solubilité.

Au cours de cette étude, un plan d'expériences de type surfaces de réponses composite centré a été utilisé dans le but d'optimiser la formulation des dispersions solides, en considérant les ratios : ratio PRX/QRT et ratio S/AS comme variables indépendantes et la solubilité comme variable dépendante.

Le présent manuscrit est réparti en deux parties, initié par une partie bibliographique qui comprend deux chapitres. Le premier traite des généralités sur les dispersions solides.

Le second décrit les principes actifs utilisés, leurs caractéristiques ainsi que leurs mises en forme de gélules.

En outre la partie expérimentale comprend deux chapitres, l'un aborde le matériel et méthodes de préparation et caractérisation des dispersions solides, l'autre regroupe l'ensemble des résultats obtenus et leur interprétation.

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

Partie bibliographique

Chapitre 1

Généralités sur les dispersions solides

1.1. Historique

1.2. Définition

1.3. Classification des dispersions solides

1.4. Formulation des dispersions solides

1.5. Caractérisation des dispersions solides

1.6. Avantages et inconvénients des dispersions solides

INTRODUCTION

La solubilité est un paramètre physico-chimique important qui affecte toutes les caractéristiques d'une substance médicamenteuse. Selon la littérature, environ 70% des substances médicamenteuses nouvellement découvertes ont des problèmes de solubilité aqueuse. [1] Cela représente un grand défi pour l'industrie pharmaceutique, car il entraîne une mauvaise absorption, une mauvaise biodisponibilité et, probablement, l'échec du traitement. Au fil des décennies, les scientifiques ont développé plusieurs approches pour surmonter les problèmes de solubilité, notamment l'utilisation de pro-drogues, de co-solvants, de complexes d'inclusion, de systèmes auto-émulsifiants et des dispersions solides. La technologie de dispersion solide est devenue l'une des techniques bien établies pour la solubilisation de médicaments peu solubles. Elle a été largement utilisée dans la littérature pharmaceutique pour la solubilisation d'un grand nombre de médicaments hydrophobes [1].

1.1. Historique

En 1961, Sekiguchi et Obi ont d'abord utilisé la technologie des dispersions solides pour augmenter la dissolution et l'absorption par voie orale de médicaments peu solubles dans l'eau. Ils ont supposé la formation d'un mélange eutectique d'un médicament faiblement soluble dans l'eau avec un support hydrophile physiologiquement inerte [1,2]. En 1966, Mayersohn et Gibaldi ont décrit la dispersion solide comme une dispersion à l'état solide ou une solution solide [2,3]. 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 fusion, de solvant ou de solvant de fusion [2,4]. En 1985, Corrigan a défini le terme comme un produit formé par la conversion d'une combinaison médicament-médicament fluide à l'état solide [2,5]. 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 cristalline ou amorphe. Le médicament peut être dispersé moléculairement, dans des particules amorphes ou dans des particules cristallines [2,6].

1.2. Définition:

1.2.1. Les dispersions solides sont des dispersions d'un solide dans un autre, le terme dispersion solide peut aussi être défini comme un système homogène dans lequel un ou

plusieurs médicaments sont dispersés à l'état moléculaire dans une matrice de supports inertes, parmi lesquelles on distingue [07] :

1.2.1.1. Mélanges eutectiques simples :

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 [08].

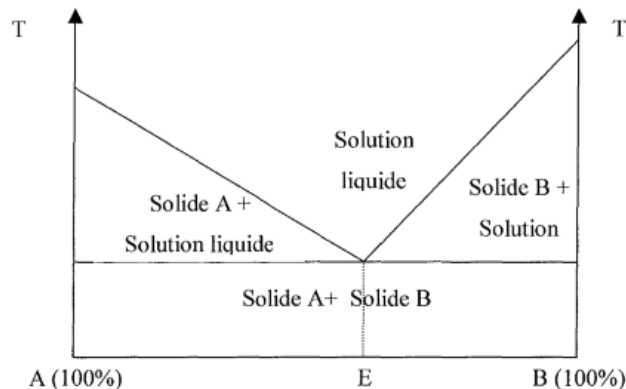


Figure N° 01 : Diagramme de phase d'un mélange eutectique [09].

1.2.1.2. Les solutions solides:

Comme pour les mélanges eutectiques, les solutions solides correspondent à un mélange solide de deux composants à la différence près que la taille de la phase dispersée est, dans le cas des solutions solides, réduite à son maximum, la taille moléculaire grâce à des procédés de fabrication que nous développerons par la suite [09].

Les solutions solides peuvent être classées de deux façons :

- classification en fonction de leur miscibilité: continues et discontinues
- classification selon la manière dont le principe actif est distribuée dans le vecteur : Substitutionnel, interstitiel ou amorphe [09].

1.3. Classification des dispersions solides :

1.3.1. Classification en fonction de la miscibilité:

- Solution solide continue : dans lesquelles, les deux composants sont extrêmement miscibles.

Ainsi, les liaisons unissant le principe actif et le vecteur sont plus importantes que les liaisons existantes entre les molécules de chaque composant [10].

L'utilisation de telles solutions dans l'industrie pharmaceutique n'a à ce jour pas été rapporté.

- Solutions solides discontinues : dans lesquelles, la solubilité de chaque composant dans l'autre est limitée [10].

Il a alors été suggéré que pour pouvoir parler de solution solide, la solubilité mutuelle du principe actif et du vecteur doit être supérieure à 5% [10].

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

Les solutions solides classiques ont une structure cristalline dans laquelle se distribuent les molécules de principe actif, Dans une :

- Dispersion solide substitutionnelle : les molécules de principe actif remplacent certaines molécules du réseau cristallin du vecteur (Figure N°02). Cette substitution n'est possible que si la taille des deux composants ne diffère pas de plus de 15% [10].

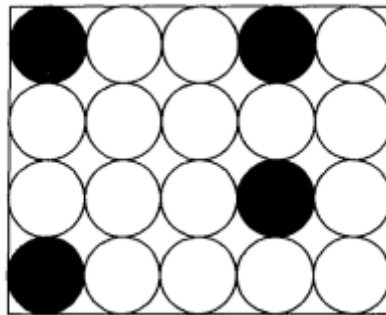


Figure N° 02 : Solution solide cristalline substitutionnelle [10].

- Solution solide interstitielle: les molécules dissoutes occupent les espaces interstitiels entre les molécules du réseau cristallin du solvant (Figure N°03).

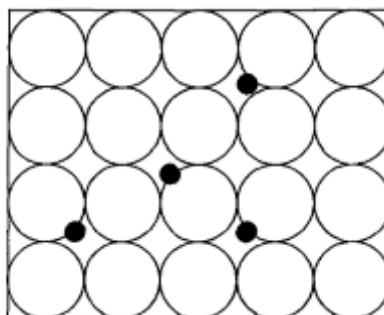


Figure N° 03 : Solution solide cristalline interstitielle [10].

Pour cela, la molécule de principe actif doit avoir une taille inférieure à 0.59 fois celle de la molécule de solvant. De plus, son volume doit être inférieur à 20% celui de la molécule du réseau cristallin.

- Solution solide amorphe : les molécules de principe actif sont dispersées irrégulièrement dans le solvant qui présente une structure amorphe. Les polymères ont particulièrement tendance à former des solutions solides amorphes [10].

1.3.3. Selon l'état cristallin du médicament et du transporteur. Ils ont classé les systèmes comme suit:

- Classe C-C : Principe actif (PA) cristallin dispersé dans un support cristallin.
- Classe C-A: PA cristallisée 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 [01].

1.4. Formulation des dispersions solides:

Il existe plusieurs méthodes pour préparer des dispersions solides. Elles ont été développées soit à partir de procédures manuelles simples ou par des techniques avancées nécessitant des équipements spéciaux pour répondre aux besoins de l'industrie pharmaceutique moderne. Certaines de ces diverses techniques sont brièvement discutées ci-dessous [11].

1.4.1. Méthode de co-fusion :

Cette méthode consiste à préparer le mélange physique d'un médicament et d'un support soluble dans l'eau et à le chauffer directement jusqu'à la fusion. Le mélange fondu est ensuite solidifié rapidement. La masse solide finale est broyée, pulvérisée et tamisée. L'avantage du procédé de co-fusion est qu'il s'agit d'un procédé économique et sans solvant, cependant cette méthode ne convient pas aux médicaments ou supports qui sont sensibles à la température de fusion ou qui s'évaporent à une température élevée [11].

1.4.2. Méthode de fusion :

Il s'agit d'une modification de la méthode de co-fusion. Le support est chauffé jusqu'à la fusion. La quantité de médicament est dispersée progressivement dans le support fondu. Cette méthode est utile pour réduire la décomposition thermique des médicaments [12].

1.4.3. Méthode d'évaporation du solvant :

Le médicament et le support sont dissous dans un solvant volatil commun qui est ensuite éliminé par évaporation ou filtration. La dispersion solide formée est pulvérisée et tamisée [12].

1.4.4. Méthode de co-précipitation :

Elle consiste à dissoudre le PA et le vecteur dans un solvant organique dont ils sont très soluble, le mélange est ensuite rajouté gouttes à gouttes à un anti solvant dans lequel les composants sont insolubles et se précipitent.

Les solvants sont éliminés par évaporation sous vide ou par filtration de sorte qu'il ne reste aucune trace de solvant dans la dispersion formée.

1.4.5. Méthode de malaxage :

Dans cette méthode, le support est imprégné d'eau et transformé en pâte. Le PA est ensuite ajouté et pétri pour un temps particulier. Le mélange malaxé est ensuite séché et passé au tamis si nécessaire. Cette méthode convient aux médicaments thermolabiles, mais elle ne convient pas aux médicaments sensibles à l'humidité [13].

1.4.6. Méthode de Co-broyage :

Le mélange physique de médicament et de support est mélangé pendant un certain temps en employant un mélangeur à une vitesse particulière. Le mélange est ensuite chargé dans la chambre d'un broyeur. La poudre est pulvérisée [13].

1.5. Caractérisation des dispersions solides :

1.5.1. Calorimétrie différentielle à balayage :

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. Les résultats doivent être confirmés par une autre technique. Les cristallinités inférieures à 2% ne peuvent généralement pas être détectées [14].

1.5.2. Diffraction des rayons X:

Chaque phase cristalline présente dans une substance donnée produit une «image» de diffraction X caractéristique. De telles images, appelées diffractogrammes (ou encore diagrammes ou spectres de diffraction), sont obtenues à partir de poudres cristallines présentant

une orientation aléatoire, composées de cristallites ou fragments cristallins de taille fine. Le diffractogramme d'une poudre fournit essentiellement 3 types d'informations : la position angulaire des raies de diffraction, qui est fonction de la géométrie et de la taille de la maille cristalline ; l'intensité des raies de diffraction, qui dépend principalement de la nature et de l'arrangement des atomes ainsi que de l'orientation des particules dans l'échantillon ; et la forme des raies de diffraction, qui est fonction de la résolution de l'instrument, de la taille des cristallites, des contraintes et de l'épaisseur d'échantillon [15].

1.5.3. Spectroscopie infrarouge (IR) :

Utile pour déterminer l'état solide du médicament (dispersion moléculaire, amorphe, cristallin ou une combinaison) dans le support indépendamment de l'état du support. Les cristallinités inférieures à 5-10% ne peuvent généralement pas être détectées.

Elle est également utilisée pour étudier l'interaction qui se produit entre le PA et le support en faisant correspondre les pics de spectres.

L'absence de tout changement significatif dans le spectre IR du PA et de la DS ou du mélange physique indique l'absence de toute interaction entre le médicament et le vecteur [14].

1.5.4. La microscopie électronique à balayage (MEB):

La microscopie électronique à balayage (MEB) est utilisée pour étudier la morphologie de la surface microscopique du PA et des transporteurs et parfois le polymorphisme de la drogue. La dispersion fine des particules de médicament dans la matrice de support peut être visualisée [14].

1.5.5. Test de dissolution:

Le test de dissolution est donné par le taux de dissolution d'un médicament ou par sa vitesse de dissolution dans un milieu donné. La comparaison du profil de dissolution du PA, des mélanges physiques et de la dispersion peut aider à indiquer le mécanisme de libération améliorée dans la formulation (solubilisation / mouillage / réduction de la taille des particules) [14].

Le test se fait avec des appareils à palettes ou à panier tournants et la pharmacopée décrit quatre méthodes pour réaliser ce test.

Les appareils décrits sont tous thermostaté au environ de 37°C. Quant au milieu de dissolution utilisé, soit de l'eau pure si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH. En revanche, si sa solubilité varie en fonction du pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel pH1, 2. Ou utiliser un milieu intestinal tampon pH6,8). A chaque essai de dissolution, les conditions opératoires doivent être précisées, telles que la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition) et le mode de prélèvement. L'essai est réalisé avec une seule unité de prise et doit être répété [16].

1.6. Avantage et inconvénients des dispersions solides :

1.6.1. Avantages des dispersions solides :

- La préparation des dispersions solides a comme conséquence des particules de taille réduite ainsi une surface et une vitesse de dissolution améliorée et accrue est atteinte. Le résultat final est une biodisponibilité améliorée [17].
- La mouillabilité est améliorée pendant la production de dispersion solide. La mouillabilité améliorée entraîne une augmentation de la solubilité. Ici, les transporteurs jouent un rôle majeur pour améliorer la mouillabilité des particules.
- Les particules dans les dispersions solides ont un degré de porosité plus élevé. La porosité accrue des particules solides de dispersion accélèrent le profil de libération du médicament. Porosité accrue dépend également du transporteur [17].
- Dans les dispersions solides, les médicaments sont présentés comme des solutions sursaturées qui sont considérées comme étant plus ou moins stables.
- Taux de dissolution rapide entraîne une nécessité de prise plus faible du médicament [12].

1.6.2. Inconvénients de la dispersion solide :

L'utilisation des dispersions solides est un excellent moyen d'augmenter la solubilité et la vitesse de dissolution des principes actifs lipophiles, et donc leur biodisponibilité. Cette augmentation est même supérieure à celle obtenue avec les autres méthodes.

Par ailleurs, les vecteurs disponibles pour la formulation de telles dispersions sont couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, ce qui affranchit les formulateurs de tests de toxicité supplémentaires. Cependant, de nombreux problèmes existent avec les dispersions solides:

- Instabilité physique de la dispersion lors de la fabrication et du stockage

- Grande quantité de vecteur nécessaire pour formuler le dosage correct de principe actif. Cette quantité peut être tellement importante que l'administration orale peut être impossible [17].

Conclusion :

Les dispersions solides sont un moyen efficace pour améliorer la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité d'une gamme de médicaments peu solubles. Ce chapitre a résumé les différents types de dispersions solides et leurs techniques de préparations. Certains des aspects pratiques à considérer pour la préparation de la dispersion solide, tel que la sélection du support et les méthodes de caractérisation physicochimique.

Chapitre 02

Formulation galénique d'une dispersion solide

2.1. Piroxicam

2.2. Quercétine

2.3. Formulation

2.4. Gélules

2.5. Optimisation

Introduction

Un principe actif, ne constitue pas à lui seul un médicament, en effet il n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui forme le médicament et nécessite une mise en forme pour son administration [18].

De nouvelles formes pharmaceutiques sont élaborées pour modifier les principaux paramètres tels que la biodisponibilité et la libération du PA de son support.

Les gélules à libération accélérée sont considérées comme formes pharmaceutiques nouvelles qui répondent aux objectifs fixés par les galénistes, à fin de faciliter la fabrication et économiser le cout et aussi avoir un résultat de qualité, ils ont fait appel à l'optimisation par les plans d'expériences.

2.1. Piroxicam :

2.1.1. Définition :

Le piroxicam est 4-l'hydroxy 2-méthyl N-2-pyridyl 2-1.2-benzothiazine 3-carboxamide 1.1-dioxyde dont la structure chimique est représentée dans la figure 04.

Il appartient à la famille des oxicams, qui sont des dérivés récents de l'hydroxy-4 benzothiazine carboxamide-3. Sa masse molaire est de 331,36 g. Deux formes tautomériques du piroxicam existent ; la présence d'un groupement énolique introduit un caractère d'acide faible [20].

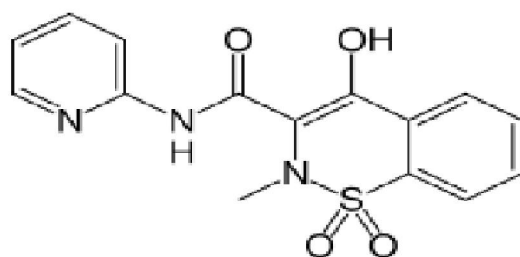


Figure N°04 : Structure chimique du piroxicam. [17]

Les propriétés et caractéristiques du piroxicam sont présentées dans le tableau N°01.

Tableau N°01 : Les différentes caractéristiques du piroxicam [20] :

Formule brute	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$
Effet pharmacologique	Anti-inflammatoire non stéroïdien
Etat physique	Solide cristallin
Couleur	Blanche
Indication	traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante.
Posologie	La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg

2.1.2. Solubilité du piroxicam :

A température ordinaire, le piroxicam est insoluble dans l'eau et le cyclohexane. Il est peu soluble dans 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, le D.M.S.O, le chloroforme, et à un moindre degré le dioxane, l'acétone et l'acétate d'éthyle. Sa solubilité dans l'eau est de 23mg/l à 22°C (USP 34). Le pKa du piroxicam est de 6,3, ce qui lui confère les propriétés des acides faibles [19].

2.2. Quercétine :

La Quercétine fait partie des flavonoïdes, ce sont des pigments qui donne leurs couleurs aux fleurs, aux fruits et aux légumes. Ces composants naturellement présents dans les végétaux ont plusieurs effets sur l'organisme.

La Quercétine et la rutine sont les plus actifs des flavonoïdes, c'est à la quercétine que plusieurs plantes médicinales doivent une partie de leurs effets thérapeutiques, souvent associée à la vitamine C, elle en accélère l'absorption par l'organisme et en retarde son élimination [21].

Les caractéristiques et les propriétés de la quercétine sont présentées dans le tableau N°02.

Tableau N° 02 : Les propriétés de la quercétine [21] :

Formule	$C_{15}H_{10}O_7$
Masse molaire	302.236 g/mol
Solubilité	60mg.l ⁻¹
Couleur	Jaune

2.3. La formulation : La formulation permet de présenter le médicament sous la forme la plus adaptée à l'assimilation du principe actif selon le mode d'administration du médicament. Elle permet aussi de choisir les excipients adaptés au mode d'administration pour en faciliter l'emploi ou la consommation.

2.4. Gélules :

2.4.1. Définition : Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique [15].

2.4.2. Production : La ou les substances actives, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), sont introduites dans l'une des 2 parties, puis la seconde est emboîtée sur la première. La fermeture peut être renforcée par des moyens appropriés [15].

Notre thématique qui s'intitule optimisation de la formulation d'une dispersion solide par la méthodologie des surfaces de réponse, aborde la formulation ainsi que l'optimisation aussi, alors qu'est-ce que l'optimisation et quelle est son intérêt ?

2.5. Optimisation : Il s'agit de trouver par approximations successives les meilleures conditions opératoires pour optimiser une caractéristique Y, telle que le rendement ou la pureté d'un produit, ou minimiser un coût [22].

Pour tout travail, il apparaît nécessaire de disposer d'une stratégie claire, d'objectifs et de processus clairement définis. En optimisant les processus, l'objectif est d'améliorer en continu les résultats de la recherche. Pour cela, il s'agira [23] :

- D'optimiser les processus en termes de coût, délai, qualité.
- De responsabiliser les facteurs à chaque niveau.
- D'utiliser de manière optimale les ressources et compétences disponibles [23].

2.5.1. Plan d'expériences : Le plan d'expériences constitue essentiellement une stratégie de planification d'expériences afin d'obtenir des conclusions solides et adéquates de manière efficace et économique [24]. Le plan d'expériences est une méthode statistique d'optimisation fondée sur le postulat d'un modèle mathématique préalable à la mise en œuvre de l'expérimentation et au traitement des données collectées [24].

2.5.2. Les plans de surfaces de réponse : Le plan d'expériences est une technique qui permet de quantifier les effets de divers facteurs sur une réponse et de les optimiser dans des domaines expérimentaux bien déterminés. Afin de décrire la méthode permettant d'obtenir la réponse optimale une suite d'essais consistant à manipuler les facteurs est organisée. La méthodologie de surfaces de réponse fait partie des plans d'expériences utilisés pour l'optimisation. C'est une modélisation empirique consacrée à l'évaluation de la relation d'un ensemble de facteurs expérimentaux contrôlés et observés avec les résultats [25].

Conclusion :

Les gélules sont des formes galéniques uni-dose très répandue dont la fabrication nécessite une bonne maîtrise de l'homogénéité des mélanges de poudres contenues au sein de celle-ci. Pour trouver les meilleures conditions opératoires pour optimiser l'une de ses caractéristiques, la méthodologie des plans d'expériences est une approche nouvelle qui permet d'atteindre cet objectif.

Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériels et méthodes

3.1. Matières

3.2. Matériels

3.3. Méthodes

3.3.1. Essai de solubilité et choix du solvant

3.3.2. Préparation des dispersions solides

3.3.3. Préparation des mélanges physiques

3.3.4. Optimisation par la méthodologie des surfaces de réponses

3.3.5. Formulation des gélules

3.3.6. Caractérisation de la DS

Introduction :

La solubilité d'une substance pharmaceutique est l'un des paramètres étudiés lorsqu'il s'agit d'une forme administrée par voie orale à fin d'améliorer la libération de la substance thérapeutique et d'augmenter sa biodisponibilité.

L'un des objectifs fixés dans notre travail est la formulation des dispersions solides ayant le piroxicam comme principe actif .Nous souhaitons augmenter la solubilité de ce dernier et améliorer sa dissolution dans les milieux gastro-intestinaux, c'est pourquoi nous avons procédé par la méthode de co-précipitation. Le second objectif visé est l'optimisation de la formulation par la méthodologie des surfaces de réponses.

3.1. Matières :

3.1.1. Matières premières : le tableau N°03 regroupe les matières premières utilisées dans ce travail.

Tableau N°03 : Matières premières et leurs rôles :

Matière première	Rôle	Provenance
Piroxicam	Principe actif	Saidal Dar El Baida
Quercétine	Principe actif	Sigma Aldrich
Amidon de maïs	Excipient de formulation	Sigma Aldrich
Talc	Excipient de formulation	Achat
Hydroxyethyl cellulose	Excipient de formulation	Saidal Dar El Baida
Orthocame	Comprimés de référence	El Kendi

3.1.2. Réactifs : les solvants qu'on a utilisés dans la formulation et dans les tests de dissolutions et de caractérisation sont de provenance de la faculté des sciences UMMTO à savoir :

- Acétone.
- Acide chlorhydrique (HCl 0.1M).
- Chlorure de sodium.
- Diméthyle sulfoxyde.
- Dichlorométhane.
- Eau distillée.
- Ethanol.
- Hexane.
- La soude (NaOH 0.2M).
- Méthanol.

3.2. Matériels :

3.2.1. Verrerie :

- Ballons.
- Bêchers.
- Entonnoirs.
- Eprouvettes.
- Fioles Jaugées.
- Flacons.
- Mortiers.
- Pipettes.
- Spatules.
- Tubes hermétiquement fermés.
- Verres de montre.

3.2.2. Appareils et équipements utilisés dans la préparation des dispersions solides et leur caractérisation : Les appareils et équipements utilisés pour préparer et caractériser les DS sont représentés dans le tableau N°04.

Tableau N°04 : Les appareils et équipements utilisés pour préparation et caractérisation des DS.

Appareils et équipements utilisés pour la formulation des DS	Appareils et équipements utilisés pour la caractérisation	
Evaporateur rotatif	Spectroscopie UV-Visible	Granulomètre laser
Agitateurs magnétiques	DRX	Zêta mètre
Etuve	Spectroscopie IR	MEB
Balance analytique	DSC	Pseudo test de dissolution

3.3. Méthodes :

La méthode choisie pour la préparation des dispersions solides est la méthode de co-précipitation qui consiste à dissoudre le principe actif et le vecteur dans un solvant commun et de les faire précipiter dans un anti-solvant dont ils sont insolubles, puis évaporer les deux (solvant et anti-solvant) sous vide pour produire un solide.

De nombreux points doivent être pris en considération lors de l'application de cette méthode :

- le principe actif et le vecteur doivent être solubles dans le solvant.
- le PA et le vecteur doivent être insolubles dans l'anti-solvant.
- le solvant et l'anti-solvant doivent être miscibles

3.3.1. Essai de solubilité des matières premières et choix du solvant et de l'anti-solvant:

Afin de choisir le solvant et l'anti-solvant qui seront utilisés dans la méthode de co-précipitation un essai de solubilité a été effectué comme suit :

Un excès du PA ou du support est mis dans des béchers contenant différents solvants à savoir : méthanol, éthanol, DMSO, dichlorométhane, acétone et eau, et placé sous agitation magnétique pendant 24h. Après centrifugation le surnageant est dosé par spectroscopie UV-visible. Le test est illustré par la figure ci-dessous.



Figure N°05 : Essai de solubilité des principes actifs dans différents solvants.

3.3.2. Préparation des dispersions solides :

Les dispersions solides ont été préparées avec la quercétine comme véhicule, dans différents ratios (masse/masse) 1 : 1 ; 1 : 2 et 1 : 4, en utilisant la méthode de co-précipitation, en suivant les étapes énumérées ci-dessous :

- Dissolution du piroxicam et de la quercétine (vecteur) dans l'acétone à température ambiante sous agitation magnétique jusqu'à obtention d'une solution limpide.
- Ajout de cette solution gouttes à gouttes dans l'eau distillée sous agitation vigoureuse.
- Evaporation des solvants (eau distillée + acétone) à l'aide d'un évaporateur rotatif.

- Mise des dispersions solides à l'étuve pour éliminer toute trace de solvant restante.

3.3.3. Préparation des mélanges physiques :

Afin de comparer les caractéristiques des dispersions solides on a préparé des mélanges physiques par simple broyage du piroxicam et de la quercétine dans un mortier.

3.3.4. Optimisation par la méthodologie des surfaces de réponses :

Dans le but d'optimiser la formule des dispersions solides, nous avons utilisé la méthodologie des plans d'expériences.

3.3.4.1. Choix du plan d'expériences :

L'objectif étant d'optimiser la formule des DS, nous avons privilégié un plan de surface de réponses du type composite centré. Ce plan permet de générer des surfaces de réponses, qui facilitent la recherche de solutions favorables ou optimales et le repérage des valeurs des facteurs étudiés qui conduisent à ces solutions.

3.3.4.2. Choix des facteurs : Avant d'entamer une étude il est nécessaire d'établir une liste des facteurs qui peuvent avoir éventuellement une influence sur le phénomène :

- La taille des particules préparées par co-précipitation dépend de la concentration du support (ratio PA/vecteur). La taille est plus petite pour une forte teneur en support. la taille des particules suit la même tendance pour un taux du support supérieur à 2.5% (massique), tandis qu'en dessous de cette valeur, la concentration du support semble n'avoir aucune influence.
- Le rapport volumique des deux phases (organique et aqueuse) a un effet sur la taille des particules, et en particulier pour des faibles valeurs de ce rapport. Ceci est probablement dû à la différence de tensions superficielles entre les phases. les phases sont mutuellement saturées et par conséquent, les différences de tensions superficielles ne seraient pas suffisamment importantes pour disperser la phase organique (la phase PA/vecteur) jusqu'à l'obtention de gouttelettes de taille nanométrique. [26]
- D'où le choix judicieux des facteurs : ratio PA/vecteur, ratio solvant/anti solvant.

3.3.4.3. Choix de la réponse : L'un des objectifs fixés dans ce travail est d'obtenir la meilleure solubilité des PA, c'est pourquoi on a choisi d'optimiser ce paramètre.

3.3.4.4. Présentation de l'étude :

Les plans de surface du type composite centré constituent une méthodologie puissante qui permet d'aller plus loin dans la modélisation des phénomènes que les plans factoriels, en fournissant à l'expérimentateur les lois de variation précises des paramètres de l'étude [27].

Une matrice composite comprend :

- Une matrice factorielle complète (2^k) à 2 niveaux.

K : c'est le nombre de facteurs à étudier.

- Une matrice axiale dont les points sont disposés de manière symétrique à une distance α au centre de domaine, on ajoute ($2k$).
- Points au centre de domaine (N_0),
- . Le nombre total d'expériences à réaliser est donné par la relation suivante :

$$N = N_f + N_a + N_0 \dots\dots\dots (1).$$

- ✓ N_f : 4 expériences (nombre d'expériences de la matrice factorielle)
- ✓ N_a : 4 expériences (2 points axiaux)
- ✓ N_0 : 4 expériences (nombre de point au centre)

Le ratio PRX/QRT et le ratio solvant/anti-solvant ont été choisis comme facteurs indépendants tandis que la solubilité des PA est choisie comme variable dépendante.

Les niveaux des facteurs à varier sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau N°05: Les niveaux des facteurs retenus pour les essais de formulation des DS

Facteurs Niveau	-1	+1	0
Ratio de matière première : PRX/QRT	1 : 1	1 : 4	1 : 2
Ratio solvant/anti solvant : acétone/eau	1:10	1 :20	1 :15

La génération de la matrice d'expérience ainsi que l'analyse statistique des résultats ont été fait par le logiciel MODDE6.

La matrice d'expériences en variables codées est représentée dans le tableau N°06.

Tableau N° 06 : Matrice d'expériences en variables codées.

N° d'expérience	X1	X2
1	-1	-1
2	+1	-1
3	-1	+1
4	+1	+1
5	-1	0
6	+1	0
7	0	-1
8	0	+1
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0

3.3.5. Formulation des gélules : La dispersion solide élue par le plan d'expérience ayant donné la meilleure réponse est la DS (1/4 ,1/20) c'est pourquoi il a été décidé de la formuler en gélule, les excipients qu'on a utilisés pour notre forme sont illustrés dans le tableau N°07 :

Tableau N°07: Excipients utilisés dans la formulation et leurs rôles

Excipients	Rôle
Talc	Lubrifiant
Hydroxyéthylcellulose	Désintégrant
Amidon de maïs	Diluant

3.3.5.1. Détermination des quantités des excipients :

Les gélules à formuler sont de taille numéro deux qui correspond à un volume de remplissage de 0,37ml.

Pour formuler **03 gélules** on a donc besoin d'un volume de :

$$0,37 \times 3 = 1,11 \text{ ml de DS}$$

Chaque gélule doit contenir un équivalent de 20mg piroxicam dans la DS

20mg PRX $\longrightarrow$ équivaut à 101mg de la DS (1 :4)

Et le volume occupé par la dispersion seule sans excipients est de 0,75 ml.

Le volume d'excipients nécessaire est donc égale : $1,11 \text{ ml} - 0,75 \text{ ml} = 0,36 \text{ ml}$

Le pourcentage des excipients à utiliser et leurs masses sont regroupés dans le tableau N°08:

Tableau N°08 : Pourcentages et quantités des excipients utilisés dans la formulation des gélules

Constituant	Pourcentage (%)	Masse (mg)
Talc	0,5	15
Hydroxyéthylcellulose	5	36
Amidons de maïs	55,38	420,5
Dispersion solide	39,12	303

La masse totale contenue dans la gélule est calculée en fonction de la densité de la dispersion solide qu'on a mesurée par deux méthodes ; à l'aide d'un pycnomètre et d'une éprouvette.

La méthode avec le pycnomètre est plus performante que celle avec l'éprouvette car elle donne des résultats avec une meilleure exactitude. La formulation des gélules et les excipients utilisés sont illustrés dans la figure N°06

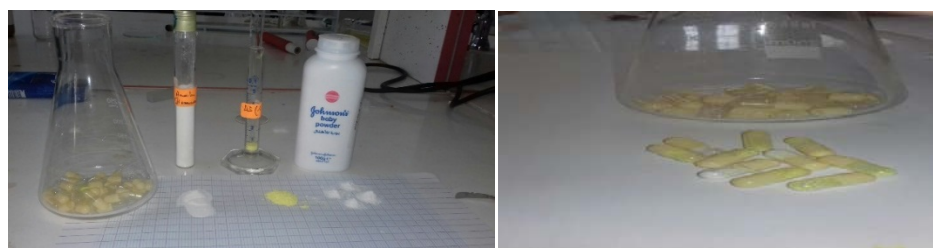


Figure N°06: Composition des gélules formulées (principes actifs + excipients).

3.3.6. Caractérisation des dispersions solides :

Les dispersions formulées ont été caractérisées par les méthodes suivantes :

3.3.6.1. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) :

La calorimétrie différentielle à balayage a été conduite dans le but de détecter l'état physique de la dispersion solide et donc la cristallinité du mélange en question.

La DSC a été réalisée sur la quercétine et la dispersion solide (1 :2). Des échantillons de 5 à 8 mg ont été pesés et chauffés à une vitesse de 10°C/min entre 50°C et 380°C. Les températures de fusion T_f et de transition vitreuse T_g ont été enregistrées.

3.3.6.2. Diffraction des rayons X :

Le test a été effectué sur l'ensemble des échantillons (matières premières, MP, DS aux différents ratios) pour pouvoir faire une étude comparative de l'état physique de ces échantillons.

Les échantillons sont irradiés par des faisceaux lumineux monochromatique Cu K α (1.542 Å) et analysés entre 2 et 40° (2θ), à un voltage de 20 kV et à un courant de 20 mA.

3.3.6.3. Spectroscopie infrarouge :

L'analyse spectroscopique IR a été menée dans le but de détecter toute éventuelle interaction entre le piroxicam et le véhicule et a été effectuée sur le piroxicam pur, la quercétine, les mélanges physiques et les dispersions solides du différent ratio par la méthode KBR.

3.3.6.4. Microscopie électronique à balayage (MEB):

L'observation des échantillons en utilisant le MEB a été réalisée au laboratoire LPCM. UMMTO. L'étude de la taille et de la morphologie des poudres a été réalisée sur la DS (1 :2) à titre indicatif. Le MEB utilisé est un ESEM (Microscope électronique à balayage environnemental) de marque Philips Electroscan avec un grossissement de 5000 $\times$, sous pression de 0.9 torr, une accélération du faisceau d'électron de 20 keV et à la température ambiante.

3.3.6.5. Granulomètre laser (diffraction laser: DL) :

L'analyse granulométrique de la dispersion solide a été effectuée à l'aide d'un granulomètre laser.

Le dispositif requiert une quantité importante en matière sèche (DS), 2g de la dispersion solide formulée ont été incorporés dans le dispositif extérieur de l'appareil ensuite aspirés sous pression exercée par l'appareil et irradiée par des faisceaux lumineux.

Le nombre d'échantillons analysés nous a été limité à un c'est pourquoi c'est la dispersion élue par le plan d'expérience qu'on a utilisé à titre indicatif.

3.3.6.6. Test de dissolution et dosage spectroscopique UV-visible :

Le test de dissolution in vitro a été réalisé dans un milieu acide pH : 1,2 qui correspond au milieu gastrique car la solubilité du principe actif dépend du pH du milieu.

Le test a été réalisé sur le PRX, et sur les mélanges physiques à différents ratios, puis sur des dispersions solides préparées, en fin sur les gélules formulées et les comprimés commerciaux.

Pour chaque échantillon on a réalisé 3 essais.

Afin de pouvoir calculer le pourcentage de dissolution on a préparé un échantillon standard par dissolution de 20mg de piroxicam dans 10 ml de méthanol ensuite dilué dans 900ml du milieu de dissolution.

Les conditions opératoires pour réaliser le test de de dissolution sont regroupées dans le tableau N°09 et la figure N° 07 représente les pseudos palettes de dissolution :

Tableau N°09: Conditions Opératoires du test de dissolution

Quantité	une quantité spécifique à chaque ratio qui est équivalente à 20mg du piroxicam
Type d'agitation	palette pseudo (agitation à hélice selon le dispositif confectionné et présenté en figure N°09
Milieu	Milieu acide pH : 1,2
Agitation	100 tours par minute (tr/min)
Volume du milieu	900 ml
Mode de prélèvement	chaque 5min, 10min, 15min, 20min, 25min, 30min, 45min, 60min (analyse par spectrophotomètre UV/Vis).

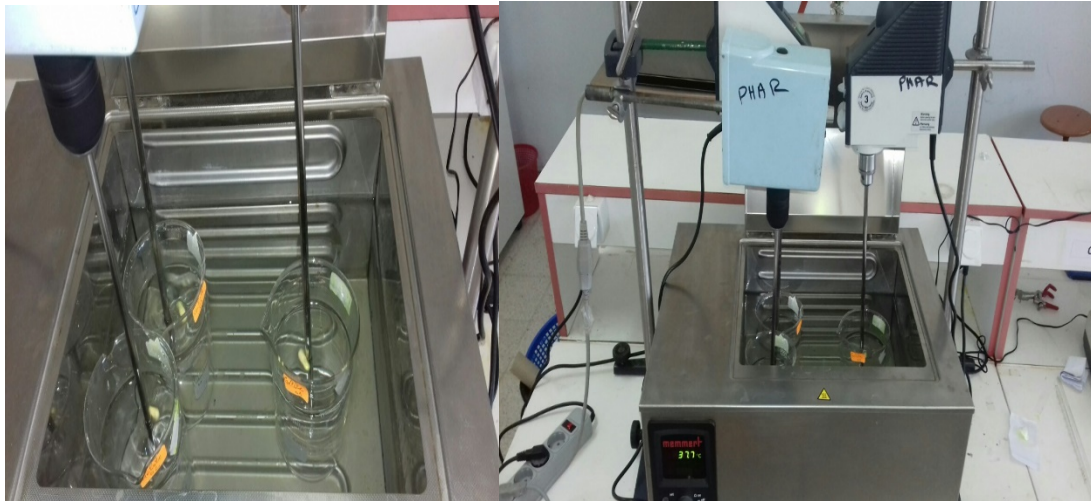


Figure N°07 : Pseudo palletes pour le test de dissolution.

Chapitre 04 :

Résultats et discussion

- 4.1. Essai de solubilité et choix du solvant**
- 4.2. Préparation des dispersions solides**
- 4.3. Etudes statistiques des résultats du plan d'expériences**
- 4.4. Caractérisation des dispersions solides**

4.1. Essai de solubilité et choix du solvant :

Les résultats de l'essai de solubilité effectué afin de choisir les solvants à utiliser pour la préparation des DS sont présentés dans le tableau 10

Tableau N° 10: Solubilité des matières premières dans les différents solvants :

Solvant	Solubilité du Piroxicam (mg/ml)	Solubilité de la Quercitine (mg/ml)
Eau	0.0765	0.107
Méthanol	1.003	1.723
Ethanol	0.659	2.011
Dichlorométhane	56	/
Acétone	4.23	≥ 60
DMSO	3.2	/

Comme l'indique le tableau 10 Le PRX et la QRT sont insoluble dans l'eau distillée c'est pourquoi on l'a choisi comme anti-solvant.

Le piroxicam et la quercétine sont très soluble dans : le dichlorométhane, l'acétone et le diméthylsulfoxyde.

Le non miscibilité du dichlorométhane avec l'eau (anti-solvant) nous a conduits à l'exclure.

L'élimination du solvant et l'anti solvant se fait par évaporation sous vide à une température donnée. Le diméthylsulfoxyde a une température d'évaporation très élevé 183°C ce qui rend son élimination difficile.

Il nous reste donc l'acétone qui répond aux exigences de la méthode de Co-précipitation : une température d'ébullition de 56°C, miscibilité avec l'eau (anti-solvant), une bonne solubilité du principe actif et du support.

4.2. Préparation des dispersions solides :

4.2.1. Aspect: Les poudres de dispersions solides obtenues sont de couleur jaune, la présentation est illustrée dans la figure N°08 ci-dessous. La couleur jaune des mélanges obtenus indique l'état dissout du piroxicam, L'intensité de la couleur jaune justifie le pourcentage du PA à l'état moléculaire.



Figure N°08 : Dispersions solides de différents ratios.

4.2.2. Rendement: Le rendement des dispersions solides préparées a été calculé en utilisant la formule suivante :

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

m exp : masse expérimentale.

m théo : la masse théorique.

Les résultats du calcul de rendement sont représentés dans le tableau N°11 ci-dessous :

Tableau N°11: Rendement des dispersions solides.

Ratio prx/qrt	Ratios solvant/anti solvant	Rendement (%)
(1 /1)	(1/10)	66.94
(1/1)	(1/15)	88.60
(1/1)	(1/20)	70.61
(1/2)	(1/10)	85.88
(1/2)	(1/15)	85.95
(1/2)	(1/20)	89.58
(1/4)	(1/10)	84.9
(1/4)	(1/15)	85.66
(1/4)	(1/20)	87.08

Le rendement des dispersions solides est acceptable pour toutes les dispersions préparées et dépend de la quantité de matière première utilisée, plus celle-ci est élevée plus le rendement est grand.

4.3. Etudes statistiques des résultats du plan d'expériences :

Les résultats des plans des surfaces de réponses sont regroupés dans le tableau N°12.

Tableau N°12: plan d'expérience et les réponses enregistrées.

N° d'expérience	Ratio PRX/QRT	Ratio solvant/anti	Solubilité
1	1 :1	1 :10	36.66
2	1 :4	1 :10	62.93
3	1 :1	1 :20	45.51
4	1 :4	1 :20	184.90
5	1 :1	1 :15	42.04
6	1 :4	1 :15	136.41
7	1 :2	1 :10	55.74
8	1 :2	1 :20	75.31
9	1 :2	1 :15	65.05
10	1 :2	1 :15	71.82
11	1 :2	1 :15	61.53
12	1 :2	1 :15	65.41

4.3.1. Validation du modèle :

Il faut d'abord vérifier l'adéquation du modèle mathématique, puis l'analyse des coefficients du modèle qui nous permettra de déterminer les facteurs significatifs ainsi que les interactions pour pouvoir écrire l'équation du modèle. Enfin on passe à l'analyse de la variance pour valider le modèle, et ceci pour la réponse étudiée.

4.3.1.1. Adéquation du modèle :

Il s'agit de l'estimation des résultats expérimentaux avec ceux du modèle.

La qualité du modèle polynomiale et la capacité du modèle à prédire la réponse sont données par le coefficient de détermination multiple (R^2). Ce dernier doit être proche de l'unité pour avoir un bon ajustement.

Les valeurs élevées de ce coefficient ($R^2 = 0,982$) indique une très bonne qualité descriptive du modèle c'est ce que montre la figure 09 ci-dessous.

On remarque que tous les points se rapprochent de la diagonale, donc les valeurs expérimentales sont proches des valeurs théoriques.

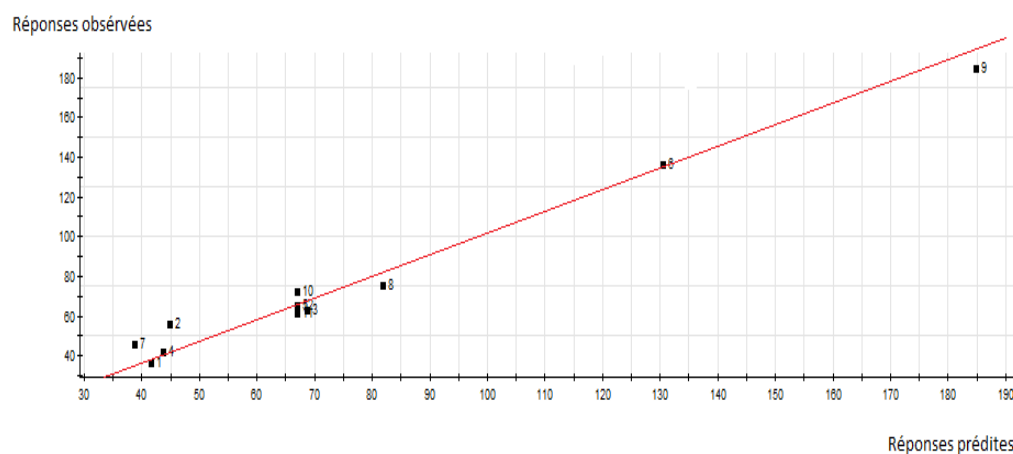


Figure N°09 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la solubilité

4.3.1.2. Facteurs significatifs :

L'effet d'un facteur est défini par la variation d'une réponse lorsque ce facteur passe du niveau inférieur (-1) à son niveau supérieur (1) les autres étant fixés à leurs niveaux moyens (0). Le coefficient est significatif lorsque l'intervalle de confiance (matérialisé par la barre verticale) ne coupe pas l'axe horizontal (zéro). [28]

Au seuil de signification de 5%, les facteurs significatifs pour la solubilité sont le ratio (piroxicam/quercétine) ainsi que le ratio (solvant/anti solvant) en leurs termes linéaires, l'interaction (solvant/anti solvant* piroxicam/quercitrine) est aussi facteur significatif en son terme quadratique.

La figure 10 représente l'histogramme de l'influence des facteurs sur la solubilité.

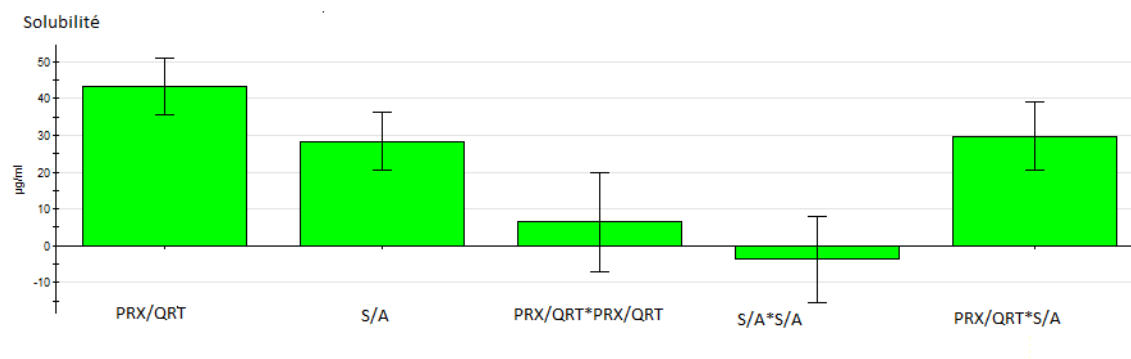


Figure N° 10: Histogramme de l'influence des coefficients sur la solubilité.

4.3.1.3. Analyse de la variance de la solubilité :

D'après le tableau 13 de l'analyse de la variance (ANOVA), les valeurs de p-value sont inférieures à 0,001 et $F_{\text{obs}} > F_{\text{crit}}$. $R^2 = 0.982$ donc le modèle est validé.

$F_{\text{crit}} = F(\text{régression}/\text{résiduelle}) = F(0.05, 5, 6) = 5,57769$ au seuil de signification $\alpha = 0,05$.

Tableau N°13: Analyse de la variance de la solubilité

	Somme des carrés	DDL	Carré moyen	Fobs	Fcrit	p-valu
Régression	19811,1	5	3962,22	65,6003	5,57769	0,000
Résidus	362,397	6	60,3995			
Total	20173,5	11	1833,96			

4.3.1.4. Etude des résidus :

Pour compléter l'analyse statistique du modèle, il faut s'assurer que les résidus ne soient pas anormalement importants. Si le nuage de point est approximativement aligné le long d'une droite, on conclut que les résidus sont normalement distribués. Seules des causes aléatoires sont alors à l'origine de la dispersion des résidus autour de la moyenne.

La figure N°11 montre l'évolution des résidus en fonction des valeurs prédites pour la solubilité, la dispersion des points observés montre une dispersion aléatoire des réponses.

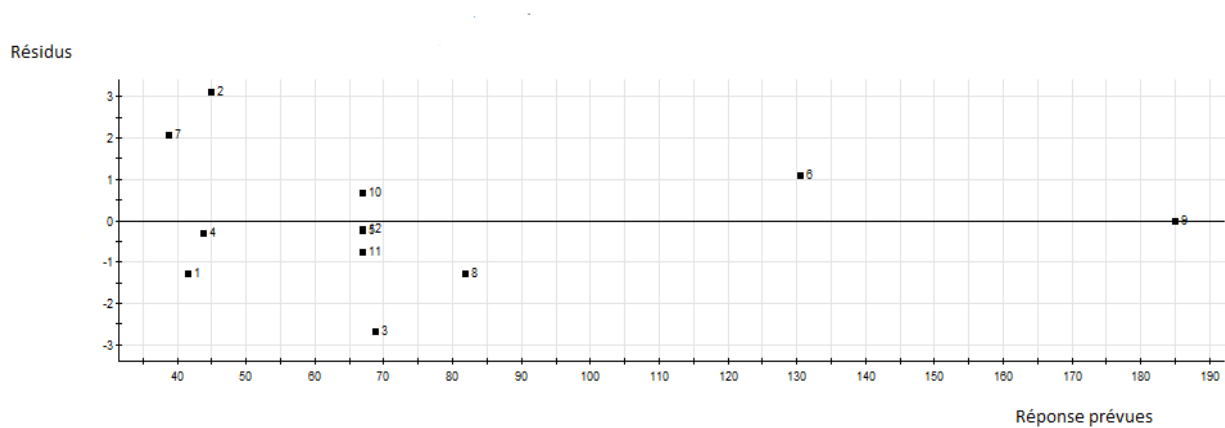


Figure N°11: Evolution des résidus en fonction des valeurs prévues pour la solubilité.

4.3.2. Modélisation de la réponse à l'aide du logiciel Modde 06

Pour étudier la validité du modèle on calcule les coefficients de corrélation R² et le coefficient de détermination Q².

R² mesure l'ajustement de la réponse ; plus il est grand meilleur est le modèle. Alors que Q² traduit la capacité du modèle à traduire la réponse ; plus il est élevé plus le modèle peut prédire la réponse, la valeur de Q² doit être supérieure à 0.5. [29]

L'équation du modèle est :

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_{11}X_1^2 + b_{22}X_2^2 + b_{12}X_1X_2.$$

$$\text{Solubilité} = 80.72 + 43.34 \cdot \text{PRX}/\text{QRT} + 28.34 \cdot \text{S}/\text{AS} + 29.73 \cdot \text{PRX}/\text{QRT} \cdot \text{S}/\text{AS}.$$

Les effets non significatifs sont donnés en rouge par le logiciel Modde 06. Et les valeurs des coefficients sont données dans le tableau N°14.

Tableau N°14 : Valeurs des coefficients données par le logiciel

Coefficient	b ₀	b ₁	b ₂	b ₁₁	b ₂₂	b ₁₂
Valeurs	80.72	43.34	28.34	6.44	-3.62	29.73

Les courbes d'iso-variances pour la solubilité est donnée par la figure ci-après les plus grandes valeurs de la solubilité se trouvent dans le cadre supérieur droit du domaine exploré (niveau élevé des ratios solvant/anti-solvant, piroxicam/quercitrine).

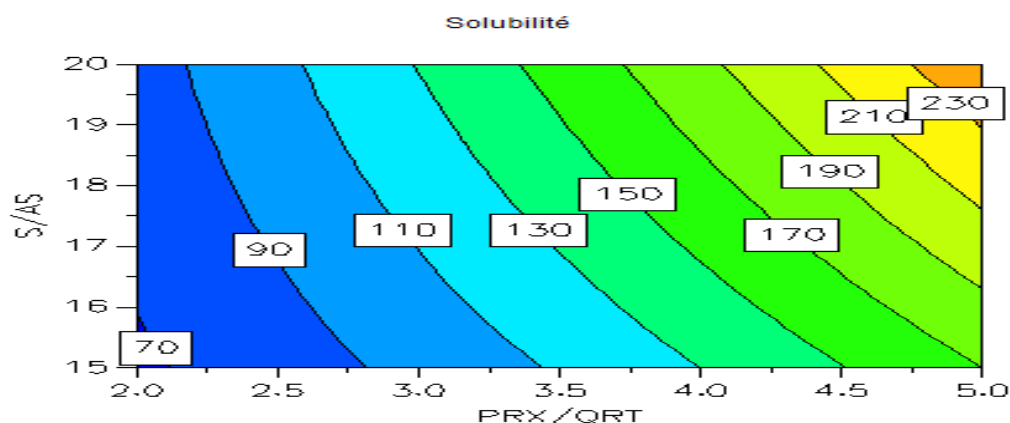


Figure N°12 : Courbe d'iso-variance de la solubilité en fonction des ratios PRX/QRT et S/AS.

4.3.3. Optimisation de la réponse à l'aide du logiciel Modde 06 :

Pour déterminer la formule optimale pour notre dispersion, nous avons utilisé le module « optimiser » du logiciel Modde 6. et les valeurs observées sont représentées dans le tableau ci-après :

Tableau N°15 : la réponse optimale et minimal de la formule donnée par le logiciel Modde 06

Réponse	maximum	minimum	Valeur cible (trajet)
Solubilité	177.991	45.7583	192.684

4.4. Caractérisation des dispersions solides :

4.4.1. Calorimétrie différentielle à balayage :

Les thermo-grammes obtenus lors de l'analyse par DSC pour la quercétine et la DS sont représentées dans les figures N°13 et N°14 ci-dessous.

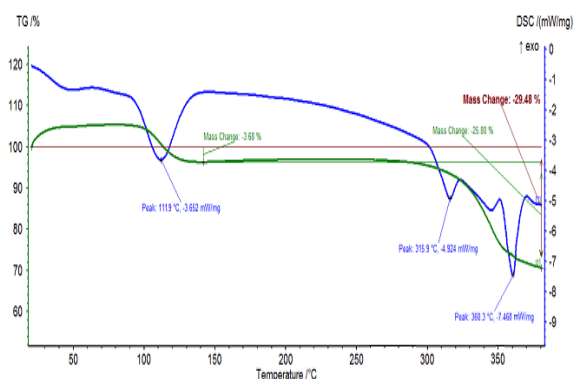


Figure N°13 : Courbe DSC de la quercétine.

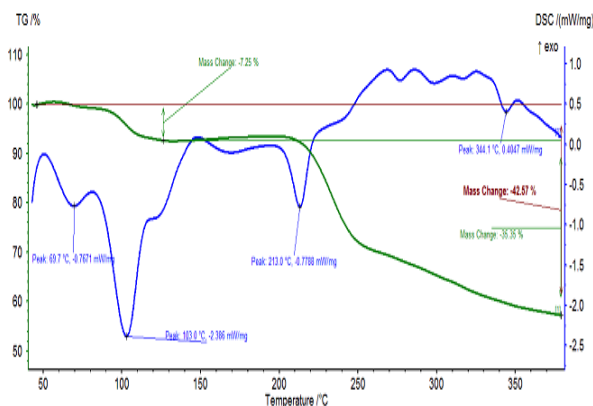


Figure N°14: Courbe DSC de la DS.

Dans la courbe DSC, de la quercétine pure un pic endothermique est apparu à 316°C qui correspond à son point de fusion. Les autres pics observés indiquent que le produit n'est pas pure (c'est un produit d'extraction), le thermo-gramme de la DS a montré l'absence des pics observés à 360°C et à 316°C. Suggérant donc la diminution de la cristallinité du vecteur.

4.4.2. Diffraction des rayons X (DRX) :

Les résultats obtenus lors de l'analyse par diffraction des rayons X sont représentés dans la figure ci-dessous.

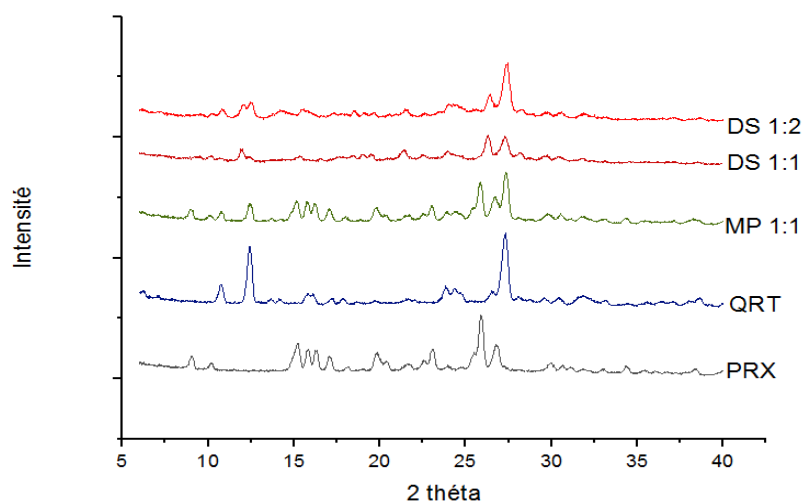


Figure N°15: Spectres DRX des différents échantillons (PRX, QRT, MP, DS).

- ✓ Les diffractogrammes du piroxicam et la quercétine pures correspondent à ceux des références [30] [31] respectivement et montrent bien que les deux composants sont à l'état cristallin.

- ✓ Les pics observés pour le piroxicam et la quercitrine sont apparus dans le MP (1 :1) donc il n'y a pas eu changement de l'état physique de l'échantillon.
- ✓ Une diminution de l'intensité des pics a été observée pour les DS (1/1) et (1/2), cela nous permet de dire que la cristallinité du produit a diminuée, cette diminution de l'état cristallin est favorable quant à l'augmentation de la solubilité de la DS

4.4.1. Spectroscopie infrarouge : Les spectres infrarouges du PRX, QRT, des mélanges physiques et des dispersions solides formulées sont regroupés dans la figure N°16.

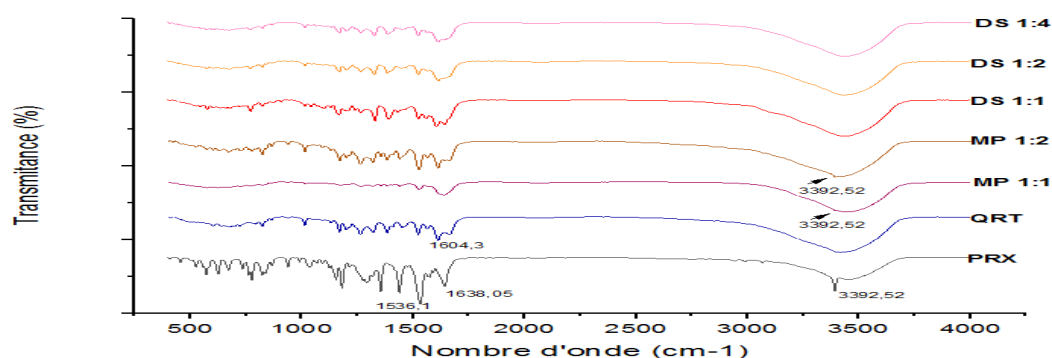


Figure N° 16: Spectres infrarouge du piroxicam, de la quercitrine, du mélange physique et des dispersions solides aux différents ratios.

- Les pics obtenus de piroxicam sont identiques à ceux de la référence [30], Les bandes observées de la quercétine sont aussi semblables à celles de la référence [31].
- donc les bandes observées s'agissent bien des bandes caractéristiques du piroxicam et de la quercétine pures.
- Toutes les bandes d'absorption observées sur les spectres du piroxicam et de la quercétine ont réapparues sur les spectres des mélanges physiques quel que soit le ratio et cela signifie qu'il n'y a pas eu d'interaction entre le PRX et la QRT dans le mélange physique.
- La disparition de la bande observée à 3392.52 cm⁻¹ qui correspond à la vibration d'élongation de la liaison O-H qui est une bande caractéristique du piroxicam n'a pas été observée sur les spectres IR des dispersions solides et cela pour les différents ratios. Ce qui nous permet de dire qu'entre le piroxicam et la quercétine il y'a eu formation de liaison d'hydrogène.

4.4.5. Microscopie électronique à balayage (MEB) : la présentation des micrographies électroniques à balayage de la DS est illustrée dans les figures N°17 et 18ci-dessous :

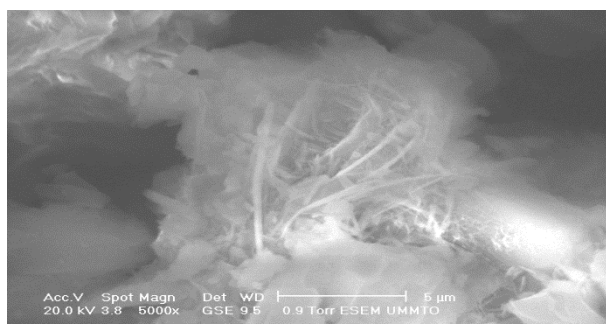


Figure N°17: Micrographie électronique à de la Balayage de la DS avec un grandissement de 5000X.

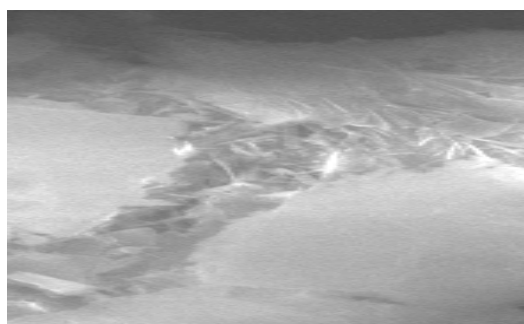


figure 18 : Micrographie électronique à Balayage DS avec un grandissement de 10000X.

Les images obtenues par micrographie électronique à balayages ont montrées une morphologie de particules sous forme d'aiguilles présentant une taille l'ordre de nanomètre.

4.4.4. Granulométrie laser : La taille des particules donnée par le granulomètre laser est présentée dans la figure N° 19.

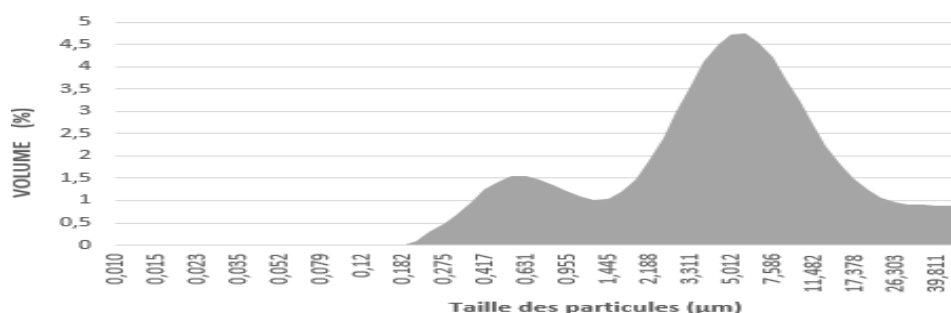


Figure 19: La Taille des particules observées par granulométrie laser.

La taille des particules de piroxicam pure donnée par microscopie électronique à balayage est de 5µm réalisée dans un travail par nos camarades de l'année précédente. [32] Tandis que la taille de la quercétine observée par la même technique par la référence [31] indique que les particules de la quercétine pure sont de 100µm.

Les résultats obtenus montrent une répartition granulométrique des particules, dans la dispersion solide. On observe une diversité de taille allant du nano au micromètre, les plus petites ont une taille de 182 nm et les plus grandes 39.811 µm. suggérant donc que les particules de l'ordre de micromètre représentent celles de la quercétine et celle de l'ordre de nanomètre

sont celle du piroxicam, les deux composant ont montrés donc une diminution de la taille des particules.

4.4.6. Test de dissolution : Le calcul des pourcentages de dissolutions a été réalisé en utilisant la formule suivante :

$$T(\%) = \frac{P_{std} * A_{ech} * V_{ech} * dil_{std}}{P_{ech} * A_{std} * V_{std} * dil_{ech}}$$

Aech : Absorbance de l'échantillon. Vech : volume de l'échantillon

Astd : Volume de l'échantillon. Vstd : le volume du standard

Pstd : poids du standard. Dil stdr : dilution du standard

Le profil de dissolution du piroxicam, des mélanges physiques et des dispersions solides est représenté dans la figure N°20.

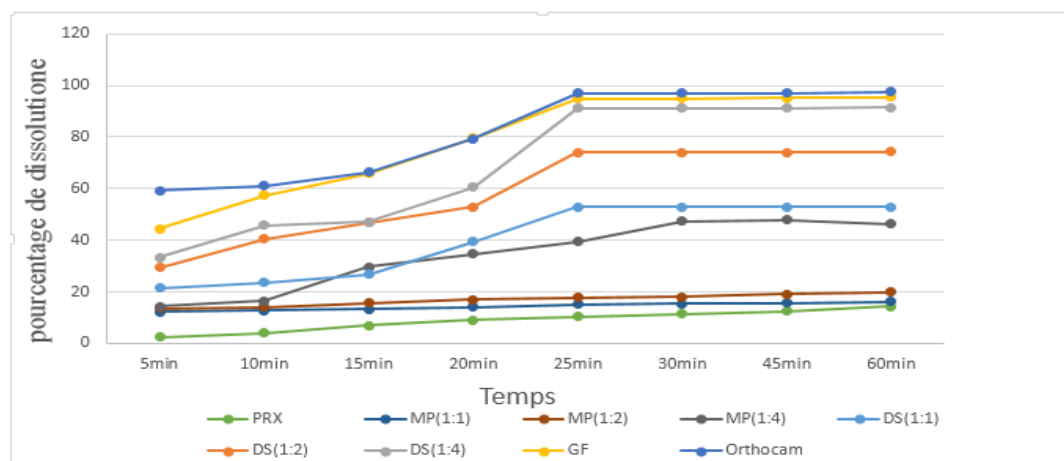


Figure N°20 : profil de dissolution du PRX pure, des MP et DS de différents ratios, la gélule formulée et du comprimé commercial.

Le pourcentage de dissolution du piroxicam dans le milieu pH =1.2 n'atteint que 15% au bout de 60 minutes.

Les mélanges physiques ont marqué une augmentation légère qui a atteint les 19% de dissolution en 60 minutes, en revanche plus la quantité du vecteur augmente (le ratio augmente) plus la dissolution enregistre une augmentation significative qui a atteint 49% de solubilité en 30 minutes pour le ratio (1/4)

Un accroissement significatif du pourcentage de dissolution a été obtenu pour toutes les dispersions. Une dissolution maximale a été observée pour la DS (1/4), qui est considérée comme une dispersion solide optimisée du médicament.

Sa dissolution a atteint un pourcentage d'environ 91% et cela a été observé seulement en 25 minutes dans le milieu acide.

Les gélules formulées de DS (1/4) et d'excipients ont montré une dissolution meilleure et améliorée qui a atteint les 95% en un temps similaire à celui des gélules commerciales et à un pourcentage voisin à celui de ces dernières qui est d'environ 97%.

Discussion :

La spectroscopie infrarouge nous a permis l'observation de la disparition de la bande d'élongation O-H qui est une bande caractéristique du piroxicam dans les pics de DS à différents ratios ce qui signifie la formation de liaison d'hydrogène entre le PA et le vecteur, cette liaison permet la stabilité de la DS.

La diminution de l'intensité des diffractogrammes de la DS observés par DRX nous a informée sur la diminution de l'état cristallin. L'état solide amorphe plutôt que cristallin est d'intérêt croissant pour la solubilité de la substance en question. [33]

La disparition des pics endothermiques de fusion de la quercétine sur les graphes de la DS observés par DSC, nous confirme la diminution de l'état cristallin ainsi permet l'augmentation de la solubilité de la DS. [33]

Les tailles des particules ont été remarquablement diminuées jusqu'à l'ordre du nanomètre cela engendre l'augmentation de la surface spécifique de contact avec les milieux aqueux améliorant donc la vitesse de dissolution de la dispersion solide. [34] Ce résultat a été observé par granulométrie laser et par microscopie électronique à balayage.

Selon les profils de dissolution étudiés la vitesse de dissolution de la drogue des mélanges physiques était plus faible que celle des dispersions solides Le mécanisme d'amélioration de la dissolution du piroxicam en utilisant la technique des dispersions solide est bien :

- l'augmentation de la surface solide en contact avec le milieu liquide en diminuant la taille des particules.

- l'augmentation de la solubilité (C_s) du principe actif en diminuant la cristallinité des substances.

Conclusion

Le nombre croissant de candidats médicaments peu solubles dans l'eau favorise fortement le rôle croissant des dispersions solides.

En effet, dans le présent travail, on a abordé l'insolubilité du PA (piroxicam) en ayant recours aux dispersions solides, préparées par la méthode de Co-précipitation en associant le PA à un vecteur (quercétine) à différents ratios.

Une étude statistique a été réalisée dans le but d'optimiser la formule et visant à trouver l'optimum de solubilité qui a été obtenue pour les ratios où la quantité de vecteur est élevée.

La meilleure DS donnée par le modèle mathématique a été mise en forme de gélule.

La caractérisation des dispersions solides par spectroscopie infrarouge a montré une formation de liaison d'hydrogène entre le PA et le vecteur favorisant ainsi la stabilité de la DS, quant aux résultats obtenus par DRX et DSC nous ont indiqués la diminution de la cristallinité de la substance améliorant sa solubilité.

L'analyse par granulométrie laser et microscopie électronique à balayage affirment la réduction de la taille des particules favorisant le croisement de la vitesse de dissolution.

Après avoir réalisé des DS à différents ratios, nous avons effectué un test de dissolution et enregistré un meilleur pourcentage de dissolution pour les gélules formulées de DS (1/4) et d'excipients, semblable à ceux des comprimés commerciaux.

La technique de dispersion solide s'est avérée efficace pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution du piroxicam. La nature et la quantité du transporteur qu'on a utilisé jouent un rôle important dans l'amélioration du taux de dissolution. L'augmentation du taux de dissolution permettrait l'action rapide après la prise du médicament par voie orale. C'est très intéressant de noter que le transporteur utilisé dans cette étude provient de sources naturelles.

D'autres aspects peuvent encore être abordé dans un but plus appliqué, notamment l'ajout d'agent stabilisant pour garantir la stabilité des DS et de réaliser des études de stabilité, et de biodisponibilité in vivo.

Il est également possible de mettre les DS sous d'autres formes à libération accélérée.

- [1] MOUHAMED, Y. A. 2017. Solid dispersion technology a contemporary overview on well-established technique. Universal journal of pharmaceutical research, 2, 3.
- [2] SEKIGUCHI, K., OBI. N. 1961. Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. Pharmaceutical chemistry Bull. 9,866–872.
- [03] MAYERSOHN, M., GIBALDI, M. 1966. New method of solid state dispersion for increasing dissolution rates. Journal of Pharmaceutical Science. 55, 1323-1342.
- [04] CHIOU, W.L., REIGELMAN, S. 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. Journal of Pharmaceutical Science. 60, 9, 1281-1302.
- [05] CORRIGAN, O.I. 1985. Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersions. Drug Delivering, Pharmaceutical journal. 11, 697-724.
- [06] DHIRENDRA, K., LEWIS .S, UDUPA, N., ATIN, K. 2009. Solid Dispersions: A Review. Journal of Pharmaceutical Science. 22, 2, 234-246.
- [07] LEUNEUR, C. 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion. European Journal of Pharmaceutics and Bio pharmaceutics, 50, 47-60.
- [08] PAUL, A. C. 2009. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of domperidone from selected solid dispersions. Institute of paramedical sciences, Coimbatore.
- [09] BHUT, V. Z., PRAJAPATI, A. B., PATEL , K. N., PATEL, B. A., PATEL, P.A.2012. Solid Dispersion as a Strategy to Enhance Solubility: A Review Article. International Journal for Pharmaceutical Research Scholars.1, 1.
- [10] KUSHWAHA, A. solid dispersion: A promising novel approach for improving the solubility of poorly soluble drugs. International Journal of Pharmaceutical Science.2, 8,2021-2030.
- [11] AKBARPOUR, N. L., SINGH.G and FAZAELI KAHKESHAN, K. 2012. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2, 10,170-175.

- [12] CHOWDARY, K.P.R., PAVAN KUMAR, A.2013. Recent Research on Formulation Development Of Class II Drugs: A Review. International Reserch Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences.3, 1,173-181.
- [13] ZAPATA-MASSOT, C., LE BOLAY, N. Le Co-Broyage En Voie Sèche : une alternative pour la formulation de mélanges de poudres et la production de matériaux composites. Laboratoire de Génie Chimique, Toulouse 1.
- [14] EL-BADRY, M., FETIH, G., FATHY, M. 2009. Improvement of solubility and dissolution rate of indomethacin by solid dispersions in gelucire 50/13 and PEG 4000. Saudia Pharmaceutical Journal, 17.
- [15] Pharmacopée Européenne 6e Edition publiée le 16 juillet 2007 remplace la 5e Edition à dater du 1er janvier 2008.
- [16] GUERIN, C.2014. Validation d'une méthode de fabrication de gélules. Pharmacie. Université Claude Bernard - LYON 1
- [17] TAGALPALLEWAR, V.R., UGHADE, M.A., INDURWADE, N.H., KUBARE, P.G.,C HINTAWAR, A.A. 2015. Enhancement of Solubility of poorly water soluble drug by solid dispersion technique. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 6, 677-9492.
- [18] BOUDENDOUNA, A. H.2010. Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Science Génie Matériaux. Université de Toulouse.
- [19] MARIE, S., GUERCIA, C.2003. Les intoxications des animaux de compagnie par les médicaments à usage humain. Vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
- [20] Piroxicam (formes systémiques). 2007. Effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés. Agence Française De Sécurité Sanitaire Et Des Produits De Santé.
- [21] HADJ SALEM, D. 2009. Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes et synthèse de dérivés acyles de ces molécules par voie enzymatique. Institut National Polytechnique De Lorraine.

- [22] ULMO, J., PFLUGFELDER, M. Méthode d'exploration des surfaces de réponse pour optimisation d'une variable dépendante dans le cas de facteurs contrôlés quantitatifs. Revue de statique appliquée. 27.4, 23-36.
- [23] THARONTON, G.2014. La Performance Par L'optimisation Des Processus. Édition 05.
- [24] SANDRINE, K. 2004 Application de la méthodologie des plans d'expériences et de l'analyse de données à l'optimisation des processus de dépôt. Thèse de docteur de l'université de limoges.
- [25] FADIL, M., FARAH, A., IHSSANE, B., HALOUI, T., RACHIQ, S. 2015. Optimisation des paramètres influençant l'hydro-distillation de Romarins officinales L par la méthodologie de surface de réponse, J. Mater. Environ. SCI. 6 ,8 ,346-2357.
- [26] HUERTAS, C.M. 2011. Obtention de nanoparticules à base de polymère étude fondamentale et application au développement de nano-capsules à usage pédiatrique. Université Claude Bernard- Lyon 1.
- [27] Pillet, M. 1997. Les plans d'expériences par la méthode TAGUCH. Ed d'organisation,
- [28] TOUZOUIRT, S., LIMANI, C., OUKACI, S., AHMED ZAÏD, T., NABIEV, M. 2016. Optimisation de la stabilité d'une émulsion de Pickering H/E à l'aide de la méthodologie des surfaces de réponses, the Canadian journal of chemical engineering, 95, 1, 77–82.
- [29] Umetrics AB, MODDE Pro, Version 6, MKS Data Analytics Solutions, Umeå 2001
- [30] AHMED, S. ABDUL JABBAR, A. HUSSEIN.2013. Formulation and Evaluation of piroxicam liquisolid compacts. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5, 1, 132-141
- [31] KAKRAN.M., SAHOO.N.G, JUDEH.Z. 2012. Fabrication of quercétine nanoparticles by anti-solvent precipitation method for enhanced dissolution. Journal of powder technology.223, 59-64.
- [32] BOUMATI. S., YAHIAOUI.R.2016. Formulation galénique à base de dispersions solides (piroxicam/lactose) dosées à 20mg. Université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou.
- [33] MCCAULEY J.A, BRITTAIN H.G. 1995. Thermal methods of Britain. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. Drugs and Pharmaceutical Sciences. 70,223–250.

[34] KUMER .K.V., ARUNKUMAR. N., VERMA. P.R.P., RANI, C. Preparation and in vitro characterization of valsartan solid dispersion using skimmed milk powder as carrier. International journal of pharm tech research. 1, 3, 431.1.

*

Annexe

Annexe I : La courbe d'étalonnage du PRX

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

Variable à expliquer: ABS

Variable explicative: cc

Modèle linéaire: $Y = a + b \cdot X$

Nombre d'observations: 6

Tableau N01 : Coefficients

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

Tableau N02 : Analyse de variance ANOVA :

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

Coefficient de corrélation = 0,998573

R-carré = 99,7148%.

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

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

Annexe II : table de Fisher

Tableau N°03: Table de Fisher-Snedecor ($\alpha = 5\%$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40
3	10.13	9.552	9.277	9.117	9.013	8.941	8.887	8.845	8.812	8.786
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.999	5.964
5	6.608	5.786	5.409	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.772	4.735
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.099	4.060
7	5.501	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.677	3.637
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.687	3.581	3.500	3.438	3.388	3.347
9	5.117	4.256	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.179	3.137
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.135	3.072	3.020	2.978
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896	2.854
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.913	2.849	2.796	2.753
13	4.667	3.806	3.411	3.179	3.025	2.915	2.832	2.767	2.714	2.671
14	4.600	3.739	3.344	3.112	2.958	2.848	2.764	2.699	2.646	2.602
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.707	2.641	2.588	2.544
16	4.494	3.634	3.239	3.007	2.852	2.741	2.657	2.591	2.538	2.494
17	4.451	3.592	3.197	2.965	2.810	2.699	2.614	2.548	2.494	2.450
18	4.414	3.555	3.160	2.928	2.773	2.661	2.577	2.510	2.456	2.412
19	4.381	3.522	3.127	2.895	2.740	2.628	2.544	2.477	2.423	2.378
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.514	2.447	2.393	2.348
21	4.325	3.467	3.072	2.840	2.685	2.573	2.488	2.420	2.366	2.321
22	4.301	3.443	3.049	2.817	2.661	2.549	2.464	2.397	2.342	2.297
23	4.279	3.422	3.028	2.796	2.640	2.528	2.442	2.375	2.320	2.275
24	4.260	3.403	3.009	2.776	2.621	2.508	2.423	2.355	2.300	2.255
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.282	2.236
26	4.225	3.369	2.975	2.743	2.587	2.474	2.388	2.321	2.265	2.220
27	4.210	3.354	2.960	2.728	2.572	2.459	2.373	2.305	2.250	2.204
28	4.196	3.340	2.947	2.714	2.558	2.445	2.359	2.291	2.236	2.190
29	4.183	3.328	2.934	2.701	2.545	2.432	2.346	2.278	2.223	2.177
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.211	2.165

Le degré de liberté du numérateur est sur la première ligne ; Le degré de liberté du dénominateur est sur la colonne de gauche.