

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA 1

Faculté de Technologique
Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention Du Diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Option : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

***Amélioration du profil de dissolution
du produit Valsartan Comprimé***

Présenté par :

Ahras Mohamed Ayoub

Encadré par :

Dr. H. IMOUDACHE

Mme. N. MAKAOUI

Année universitaire 2019/2020

Résumé

Le principal défi de l'industrie pharmaceutique est de développer des techniques qui améliorent la solubilité des médicaments dans l'eau. Les dispersions solides sont l'une des stratégies les plus efficaces pour améliorer la biodisponibilité orale des médicaments faiblement solubles dans l'eau en réduisant la taille des particules et en améliorant la mouillabilité des médicaments.

Notre choix est axé sur la préparation de la dispersion solide de valsartan, car il s'agit d'un médicament peu soluble dans l'eau (classe II BCS) utilisé dans le traitement de l'hypertonie, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'infarctus du myocarde malgré sa faible biodisponibilité (environ 25 %).

L'objectif principal de ce travail est de mettre en évidence les avantages des dispersions solides pour améliorer la solubilité et donc la biodisponibilité des médicaments faiblement solubles dans l'eau afin d'assurer l'efficacité du médicament.

Abstract:

The main challenge of the pharmaceutical industry is to develop techniques that improve the water solubility of drugs. Solid dispersions are one of the most successful strategies to enhance the oral bioavailability of poorly water soluble drugs by reducing particle size and improving drug wettability.

Our choice is focused on preparation of valsartan solid dispersion, because it is a poorly water-soluble drug (Classe II BCS) used in the therapy of hypertonia, congestive heart failure, and myocardial infarct despite its low bioavailability (approximately 25%).

The main objective of this work is to highlight the benefits of solid dispersions in improving the solubility and therefore the bioavailability of poorly water-soluble drugs in order to ensure the efficacy of the drug.

ملخص:

ويتمثل التحدي الرئيسي الذي يواجه صناعة المستحضرات الصيدلانية في تطوير تقنيات تعمل على تحسين قابلية الأدوية لذوبان المياه. إن التشتت الصلب هو واحد من أكثر الاستراتيجيات نجاحاً لتعزيز التوافر البيولوجي الفموي للأدوية غير القابلة للذوبان في المياه عن طريق تقليل حجم الجسيمات وتحسين قابلية تبلية العقاقير. يركز اختيارنا على تحضير تشتت مركب VALSARTAN، لأنه عقار غير قابل للذوبان في الماء (Classe II BCS) يستخدم في علاج فرط التونيا، وفشل القلب الاحتقاني، وحمى القصب على الرغم من انخفاض التوافر البيولوجي (حوالي 25%).

والهدف الرئيسي من هذا العمل هو إبراز فوائد التشتت الصلب في تحسين الذائبية وبالتالي التوافر البيولوجي للأدوية الرديئة الذوبان في الماء من أجل ضمان فعالية الدواء

Remerciement

Je remercie tout d'abord, Dieu le tout puissant d'avoir guidé mes pas vers les ports du savoir.

*Je tenais à remercier **Mr Imoudache**, professeur de l'université Saad Dahleb Blida, d'avoir acceptée de codirigé ce mémoire et pour son encouragements.*

*Ma gratitude s'adresse à **Mme Makaoui**, pour son encadrement, son orientation, ses conseils et la disponibilité qui mon permis de mener à bien ce travail.*

Je remercie également ; Les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant l'évaluation de notre travail.

Mes remerciements vont également à tous les enseignants du département de génie des procédés pour leurs aides et conseils afin de finaliser ce présent mémoire dans des bonnes conditions.

Je ne peux oublier ma famille. Tout d'abord mes parents qui m'ont toujours soutenu durant mes années.

Dédicace

Je dédie le présent mémoire :

***A** mes parents, qui se sont sacrifié pour me prendre en charge tout en long de mes études supérieures et qui sont l'origine de ma réussite, que dieu les gardes et les protèges.*

***A** mes sœurs pour leurs encouragements et leurs soutiens,*

***A** ma fiancée, pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

***A** Toute ma famille*

***A** tous mes amis*

***A** tous mes enseignants*

***A** tous ceux et celles que j'aime de près comme de loin.*

Table des matières

RESUME

REMERCIEMENT

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEUAX

LISTE D'ABREVEATION

INRODUCTION GENERALE

CHAPITRE I : DISPERSION SOLIDE

I.1. Introduction.....	3
I.2. Définition et conception.....	3
I.2.1. Dispersion solide.....	3
I.2.2. Solubilité.....	4
I.2.3. Dissolution.....	6
I.3. Système de classification biopharmaceutique.....	6
I.4. Classification des dispersions solides.....	8
I.4.1. Dispersion solide de première génération (First generation).....	8
I.4.2. Dispersion solide de deuxième génération (Second generation).....	9
I.4.3. Dispersion solide de troisième génération (Third generation).....	9
I.4.4. Dispersion solide de quatrième génération (Fourth generation).....	10
I.5. Supports utilisés dans la préparation des dispersions solides.....	11
I.6. Méthodes de préparation des dispersions solides.....	12
I.6.1. Méthode par solvant (Solvent method).....	13
I.6.1.1. Evaporation par solvant (Solvent Evaporation Method).....	13
I.6.1.2. Séchage par atomisation (Spray drying).....	14
I.6.2. Méthode de fusion (melt method).....	15
I.6.2.1. Fusion traditionnelle.....	15
I.6.2.2. Extrusion thermofusible (Hot melt extrusion).....	16
I.6.3. Méthode par solvant-fusion (Melting solvent method).....	16
I.6.4. Méthode des fluides supercritiques « SCF » (Supercritical Fluid method).....	16
I.6.5. Lyophilisation.....	17

1.7. Avantages et inconvénients des dispersions solides.....	17
1.7.1. Avantages des dispersions solides.....	17
1.7.2. Inconvénients des dispersions solides.....	18
1.8. Caractérisation des dispersions solides.....	18

CHAPITRE 2: VALSARTAN

2.1. Introduction.....	19
2.2. Informations générales.....	19
2.3. Propriétés physico-chimique.....	20
2.4. Caractérisation du valsartan.....	21
2.5. Polymorphisme.....	21
2.6. Impuretés organiques.....	22

CHAPITRE 3 : Synthèse bibliographique

3.1 Introduction.....	23
3.2. les principaux travaux.....	26
3.2.1. Technique d'évaporation de solvant.....	26
3.2.2 Technique de fusion.....	28
3.2.3.Valsartan.....	29
3.3 Analyse des données bibliographiques.....	33

CONCLUSION GENERALE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Facteurs affectants la solubilité des substances

Figure 1.2 : BCS et approches de formulation des médicaments

Figure 1.3 : Différentes techniques de préparation des dispersions solides

Figure 1.4 : Schéma représentatif de la technique Spray drying

Figure 1.5 : Schéma représentatif d'une extrudeuse à double vice

Figure 1.6 : Techniques de caractérisation des dispersions solides

Figure 1.1 : Solubilité du Valsartan en fonction du pH

Figure 2.2 : Structure du Valsartan

Figure 3.1 : Profil de dissolution du loratadine, dispersion solide et mélange physique

Figure 3.2 : Profils de dissolution des solutions tampons TC-SD (A), TC-PM (B), SD sans TPGS (C) et Brilinta® (D) en DW, pH 1,2 et pH 6,8 (n = 3)

Figure 3.3 : Profils de dissolution in vitro des dispersions solides de CTZ

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Solubilité des substances

Tableau 1.2 : Techniques améliorants la solubilité des substances peu soluble dans l'eau

Tableau 1.3 : Classification des dispersions solides selon Meng et al

Tableau 1.4 : Classification des supports

Tableau 2.1. : Polymorphe du Valsartan

Tableau 3.1 : Produits préparées par dispersion solide

Tableau 3.2 : Produit à base du Valsartan

Tableau 3.3 : Solubilité du Valsartan dispersion solide

Tableau 3.4 : Valsartan en dispersion solide

ABREVIATIONS

SD : Solid dispersion

BCS : Biopharmaceutical Classification System

PXRD : Powder X-ray Diffraction

DSC : Differential Scanning Calorimetry

PVP : Polyvinylpyrrolodone

PEG : Polyethylene glycol

CRSD: Controlled Release Solid Dispersion

HPC : Hydroxypropylcellulose

ASD : Amorphe Solid Dispersion

Tg : Glass transition Temperature

SCF : Supercritical Fluid

CO₂ : Dioxyde de Carbone

USP : United State Pharmacopeia

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

IR : Infra-rouge

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CAS : Chemical Abstracts Service

UV-Vis : Ultraviolet-Visible.

ICH : International Council for Harmonisation

PE : Pharmacopée Européenne

BP : British Pharmacopoeia

ansm : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

NDMA : N-nitrosodiméthylamine

NDEA : N-nitrosodiéthylamine

µg/ml : micro grammes par millilitre.

HPMC : Hydroxypropylmethylcellulose

HPMCAS : Hydroxypropylmethylcellulose acétate succinate

CTZ : CLOTRIMAZO

Na : Sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

SDS : Laurilsulfate de sodium

CaCO₃ : Carbonate de calcium

SEM : Scanning Electron Microscopy

HME : Hot Melt Extrusion

DRX: Diffraction des Rayons X

PEO : Polyéthylène oxide

PVA : Polyvinyl alcool

PVP : Polyvinylpyrrolidone

INTRODUCTION GENERALE

La chimie combinatoire et le criblage à haut débit ont laissé un héritage difficile aux scientifiques en formulation de produits pharmaceutiques. Selon la littérature, plus de 70% des nouvelles entités chimiques et 40% des médicaments commercialisés sont faiblement solubles dans l'eau, mal absorbés après administration orale entraînant une faible biodisponibilité (Brouwers et al., 2009; Nagabandi et al., 2014; Williams et al., 2013), c'est pourquoi, bon nombre de médicaments potentiels sont abandonnés dans les premiers stades de développement. [1-9]

Les substances médicamenteuses caractérisées par leur faible solubilité et/ou perméabilité, appartenant aux classes II et IV du Système de Classification Biopharmaceutique « BCS », constituent le défi actuel de formulation des médicaments par voie orale [1-4],[6,9,10]. De ce fait, plusieurs stratégies ont été déployées telles que la réduction de la taille des particules, l'utilisation de tensioactifs, co-solvant, la formation de sel, la complexation avec des cyclodextrines, co-cristaux et la production de dispersions solides amorphes. [3,6, 7, 9, 11, 12]

D'après les travaux déjà réalisés, même si on arrive effectivement à augmenter la solubilité de la substance médicamenteuse par l'utilisation des cyclodextrines, d'un co-solvant tel que PEG 400 ou d'un surfactant tel que lauryl sulfate, ceci peut présenter des limitations pouvant affecter la biodisponibilité des médicaments. [6], [12]

Parmi les différentes approches, les dispersions solides amorphes à base de polymères sont considérées comme le progrès majeur pour surmonter les problèmes de solubilité aqueuse limitée. Il s'agit de l'une des stratégies les plus efficaces pour améliorer la biodisponibilité orale des médicaments faiblement solubles dans l'eau, en réduisant la taille des particules et en améliorant la mouillabilité des médicaments. [1-7], [10], [13-15]

Les revues de la littérature sur la dispersion solide des quatre dernières décennies suggèrent que l'utilisation de cette approche suscite un intérêt croissant [2]. Plusieurs médicaments à base de dispersion solide sont commercialisés, tels que : CesametTM comprimé (Nabilone), Sporanox[®] gélule (Itraconazole), Crestor[®] comprimé (Rosuvastatine), ... [4], [16-18]

Il existe plusieurs méthodes de préparation des dispersions solides, parmi elles les méthodes à base de solvants telle que l'évaporation par solvant, le séchage par atomisation

INTRODUCTION GENERALE

(Spray drying), la co-précipitation, la lyophilisation et les méthodes à base de fusion telle que la fusion, l'extrusion thermofusible (Hot melt extrusion). [14,17, 19,20]

La meilleure stabilité chimique de la dispersion solide a été observée dans le cas de dispersions solides qui sont formulées en utilisant des méthodes à base de solvant telle que la technologie « Spray drying ». [14], [19]

L'objectif de ce travail est de présenter l'intérêt des dispersions solides dans l'amélioration de la solubilité et la dissolution des substances médicamenteuses appartenant aux classes II et IV du BCS. C'est-à-dire, l'amélioration de la solubilité des substances faiblement solubles dans l'eau.

Ce manuscrit est décomposé en 03 chapitres :

- Le premier chapitre : présente des notions sur les dispersions solides telles que : définitions, classification, méthodes de préparation, avantages et inconvénients de cette technologie.
- Le second chapitre : présente des informations sur la substance active « Valsartan », appartenant au BCS (II), est caractérisée par sa faible solubilité dans l'eau.
- Le troisième chapitre : présente une synthèse bibliographique des travaux réalisés sur différentes substances médicamenteuses faiblement solubles, dont leur solubilité a été améliorée en utilisant les dispersions solides .

CHAPITRE 1
DIPERSION SOLIDE

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

1.1. Introduction

L'administration orale des médicaments est la voie la plus couramment utilisée en raison de sa facilité d'administration et de sa flexibilité dans la conception de la forme posologique. Néanmoins, l'absorption du médicament par le tractus gastro-intestinal peut être limitée par plusieurs facteurs, dont les plus importants sont la faible solubilité aqueuse et la faible perméabilité de la membrane, générant une absorption limitée du médicament qui entraîne une mauvaise biodisponibilité ce qui peut nuire à l'efficacité inhérente du médicament. [1, 2, 10, 21]

Avec l'avènement récent du criblage, le nombre de candidats médicaments peu solubles a fortement augmenté et la formulation de composés faiblement solubles pour l'administration orale présente maintenant l'un des défis les plus fréquents et les plus importants pour les scientifiques en formulation dans l'industrie pharmaceutique. [10]

Afin de pallier à ce problème, de nombreux efforts ont été réalisés pour améliorer le profil de libération du médicament (dissolution) et par conséquent sa biodisponibilité. La dispersion solide (SD) est l'une des méthodes permettant l'amélioration de la solubilité et la perméabilité des substances médicamenteuses faiblement solubles dans l'eau. [1, 2, 10, 13, 21, 22]

1.2. Définition et conception

1.2.1. Dispersion solide

Le terme se réfère à la dispersion d'un ou plusieurs ingrédients actifs dans un support ou une matrice inerte à l'état solide préparé par la méthode de fusion, de solvant ou de fusion-solvant. Les dispersions solides peuvent également être appelées dispersions à l'état solide, comme utilisées pour la première fois par Mayersohn et Gibaldi.

Le terme « Co-précipités » a également été fréquemment utilisé pour désigner les préparations obtenues par les méthodes au solvant telles que les co-précipités de sulfathiazole- polyvinylpyrrolidone et de réserpine-polyvinylpyrrolidone.

La dispersion d'un ou plusieurs médicaments dans un ou plusieurs diluants solides par mélange mécanique traditionnel n'est pas incluse dans cette catégorie. [9, 22]

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

Une autre définition est présentée dans la littérature, la dispersion solide fait référence à un groupe de produits solides constitué 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 de manière moléculaire, en particules amorphes (amas) ou en particules cristallines. Chiou et Riegelman, dans leur revue classique, ont défini ces systèmes comme « la dispersion d'un ou plusieurs ingrédients actifs dans une matrice de support inerte à l'état solide préparée par la méthode de fusion, solvant ou solvant-fusion. [2, 10,16]

1.2.2. Solubilité

La solubilité des substances telle que préconisée par la Pharmacopée Européenne 9^{ème} édition est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1.1 : Solubilité des substances

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance			
Très soluble	inférieur à	1		
Facilement soluble	de	1	à	10
Soluble	de	10	à	30
Assez soluble	de	30	à	100
Peu soluble	de	100	à	1000
Très peu soluble	de	1000	à	10 000
Pratiquement insoluble	plus de			10 000

L'efficacité thérapeutique d'un médicament dépend de sa biodisponibilité et finalement de la solubilité de la molécule médicamenteuse. Pour qu'un médicament soit absorbé, il doit être présent au site d'absorption sous forme d'une solution aqueuse [10,23]. Un examen des monographies de la Pharmacopée Européenne montre que plus de 40% des substances médicamenteuses ont une solubilité aqueuse inférieure à 1 mg/ml (C.à.d substances peu soluble) et les 32% ont une solubilité aqueuse inférieure à 0,1 mg/ml (C.à.d substances très peu soluble). [10, 24]

La solubilité du médicament est la concentration maximale du soluté médicamenteux dissous dans le solvant dans des conditions spécifiées de température, de pH et de pression.

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

[10] Plusieurs facteurs peuvent affectés la solubilité des substances tel que présentés dans la figure ci-dessous.

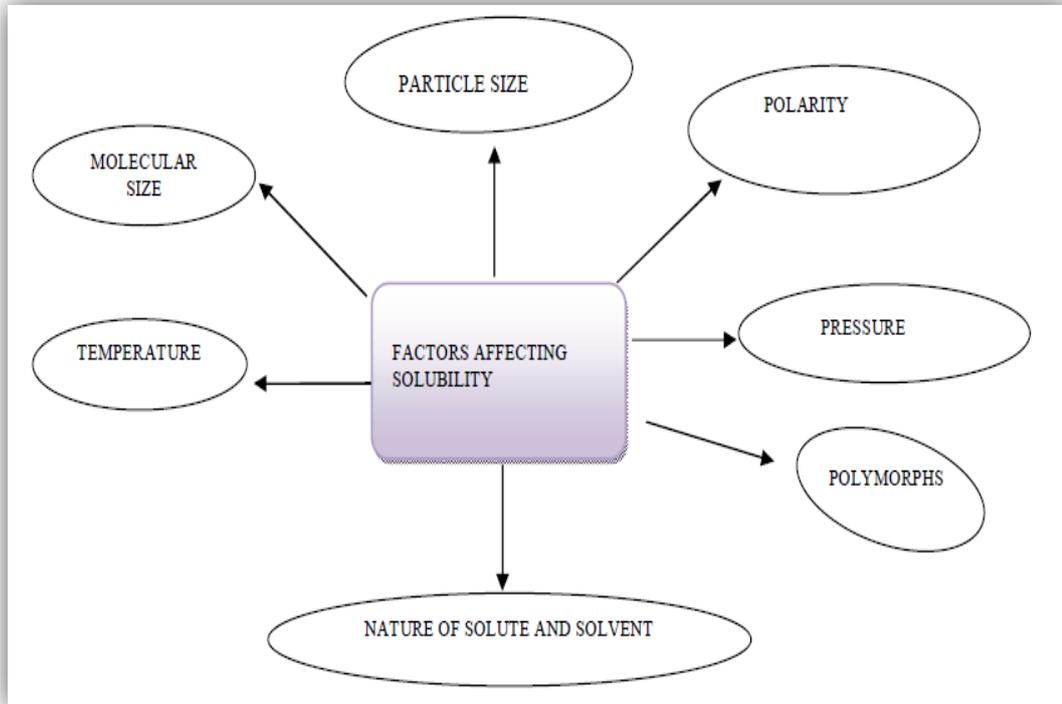


Figure 1.1 : Facteurs affectants la solubilité des substances [25]

La solubilité des substances faiblement solubles dans l'eau peut être améliorée en utilisant les techniques citées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1.2 : Techniques améliorants la solubilité des substances peu soluble dans l'eau [14, 26, 27, 28]

Techniques améliorants la solubilité	
Modification physique	<ul style="list-style-type: none"> - Reduction de la taille des particules <ul style="list-style-type: none"> • Micronisation • Nanosuspension - Modification de la forme cristalline - Dispersions solides <ul style="list-style-type: none"> • Mélanges Eutectiques • Solutions solides • Solutions solides amorphes • Solutions et suspensions vitreuses • Techniques Cryogéniques

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

Modification chimique	<ul style="list-style-type: none">- Changement du pH- Utilisation des tampons- Derivatisation- Complexation- Formation des sels
Méthodes micellaires	<ul style="list-style-type: none">- Procédé des fluides supercritiques- Utilisation d'adjuvant comme les surfactants, solubilisant, cosolvabilité, hydrotropie et nouveaux excipients

1.2.3. Dissolution

Le transfert de molécules ou d'ions d'un état solide à une solution est appelé dissolution. Essentiellement, lorsqu'un médicament se dissout, les particules solides se séparent et se mélangent à la molécule avec le liquide et semblent faire partie de ce liquide. Par conséquent, la dissolution du médicament est le processus par lequel les molécules de médicament passent d'une phase solide à une phase liquide. Si les particules restent dans la phase solide une fois qu'elles sont introduites dans une solution, il en résulte une suspension pharmaceutique. Dans la grande majorité des cas, seuls les médicaments en solution peuvent être absorbés, distribués, métabolisés, excrétés ou même exercer une action pharmacologique. La dissolution est donc un processus important dans les sciences pharmaceutiques. Fondamentalement, le processus est contrôlé par l'affinité relative entre les molécules de la substance solide et celles du solvant. Le degré auquel la dissolution se déroule dans un ensemble donné de conditions expérimentales est appelé solubilité du soluté dans le solvant. L'utilisation de médicaments peu solubles présente un certain nombre d'inconvénients tels que l'augmentation de la forme posologique, la fréquence d'administration et l'apparition résultante d'effets secondaires. [10, 29]

1.3. Système de classification biopharmaceutique

Le développement d'une forme posologique, en particulier pour une libération prolongée, a été un défi pour les scientifiques en formulation en raison de nombreux facteurs indépendants régissant l'absorption par le tractus gastro-intestinal [10,30]. À cette fin, les substances médicamenteuses sont classées en fonction de leur solubilité aqueuse et de leur perméabilité intestinale, un tel système de classification est appelé « Système de Classification Biopharmaceutique ».

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

Le BCS a été conçu pour la première fois en 1995 par Amidon et al. et depuis lors, il est devenu une référence dans la réglementation de la bioéquivalence des produits pharmaceutiques oraux. [10,13, 31, 32]

Par la suite, le BCS est devenu un outil d'orientation pour améliorer l'efficacité du développement des médicaments par une sélection appropriée de la forme posologique et des tests de bioéquivalence, pour recommander une classe de formes posologiques solides à libération immédiate, pour lesquelles la bioéquivalence peut être évaluée sur la base de tests de dissolution in vitro et pour déterminer l'effet des excipients sur la perméabilité des médicaments. [10,32]

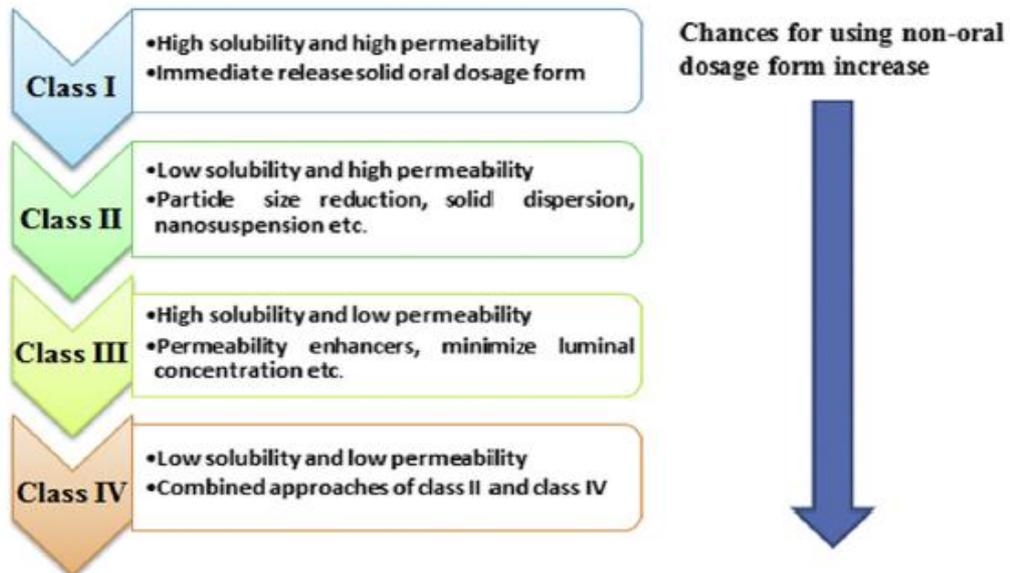


Figure 1.2 : BCS et approches de formulation des médicaments [4]

Selon le BCS, les substances médicamenteuses peuvent être classées en quatre classes :

Classe I : Hautement soluble et hautement perméable

Classe II : Peu soluble mais hautement perméable

Classe III : Très soluble mais peu perméable

Classe IV : Peu soluble et peu perméable. [10,13,16, 32]

« Hautement soluble » est défini comme un médicament pour lequel la dose la plus élevée commercialisée est soluble dans 250 ml de milieu aqueux sur toute la plage de pH gastro-intestinale (1,2–7,4).

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

« Hautement perméable » signifie que le degré d'absorption (y compris le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique) est supérieur à 90% de la dose administrée. La fraction de 90% absorbée définit la limite inférieure pour un médicament hautement perméable.

Plusieurs ateliers et publications ont suggéré de relâcher les exigences d'absorption de 90% à 85% et en même temps, de considérer la plage de pH des milieux aqueux comme étant de (1,2–6,8) plutôt que de (1,2–7,4).

On considère qu'un produit pharmaceutique se dissout rapidement lorsque 85% de la quantité de substance se dissout dans les 30 minutes, en utilisant le dissolutest. [10,31, 32]

1.4. Classification des dispersions solides

Selon la littérature et sur la base des progrès récents, les dispersions solides peuvent être classées comme suit :

1.4.1. Dispersion solide de première génération (First generation)

Les dispersions solides qui pourraient être préparées en utilisant des supports cristallins tels que, l'urée et les sucres sont classées dans la catégorie des dispersions solides de première génération. [14,17, 33]

La première dispersion solide rapportée était un mélange eutectique ou un mélange monotectique. L'inconvénient de la dispersion solide de première génération est la formation d'une dispersion solide cristalline, ayant une bonne stabilité thermodynamique, mais dont la vitesse de dissolution par rapport aux dispersions amorphes est réduite. [17], [34]

Okonogi et al. [35] ont étudié l'effet de l'urée et du mannitol sur la cristallinité de l'ofloxacine. Une solubilité et une vitesse de dissolution plus élevées ont été observées dans le cas de dispersions solides à base d'urée par rapport aux dispersions solides à base de mannitol, car selon des résultats de PXRD et DSC, l'urée réduisait la cristallinité de l'ofloxacine plus que le mannitol. [14]

1.4.2. Dispersion solide de deuxième génération (Second generation)

Ceux-ci contiennent des supports amorphes comme le PVP, le PEG, les dérivés de cellulose, etc. [10,14, 17, 36],

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

En raison de l'augmentation de la longueur de chaîne ou des poids moléculaires des polymères, la solubilité aqueuse des polymères diminue et la viscosité augmente. La prévention de la recristallisation des médicaments dans les processus de fabrication, de stockage et de dissolution peut être obtenue en utilisant des polymères à haute viscosité. Cependant, l'utilisation d'un polymère à haute viscosité peut retarder la vitesse de dissolution du médicament dans un milieu aqueux.

Le problème majeur concernant la dispersion solide de deuxième génération est la précipitation et la recristallisation du médicament qui affectent la libération du médicament in vitro ou in vivo. [11,14]

1.4.3. Dispersion solide de troisième génération (Third generation)

Le profil de dissolution du médicament peut être amélioré en utilisant des dispersions solides de troisième génération, il s'agit de supports ayant une activité de surface ou des propriétés émulsifiantes, tel que l'inuline, le gelucire, le poloxamer. [11,14,34]

L'utilisation d'un type spécial de support pour la formulation de dispersions solides permettra de surmonter les problèmes de précipitation et de recristallisation. L'utilisation d'un tensioactif ou d'émulsifiants améliore non seulement le profil de dissolution du médicament, mais aussi la stabilité physique et chimique du médicament en dispersion solide, ce qui empêche la nucléation et l'agglomération. [14,17,34]

Le choix de l'agent tensioactif ou d'un autre polymère est basé sur le profil de dissolution ou de stabilité du médicament, c'est-à-dire que l'agent tensioactif est utilisé lorsqu'une dissolution plus rapide est requise, alors qu'un polymère avec une Tg plus élevée peut être utilisé lorsque la prévention de la recristallisation est nécessaire. [11,37]

1.4.4. Dispersion solide de quatrième génération (Fourth generation)

Ce type de dispersion peut être appelé dispersions solides à libération contrôlée (CRSD). Il contient une substance médicamenteuse faiblement soluble dans l'eau, dont la demi-vie biologique est courte. [11, 14, 17]

Le support utilisé est soluble ou insoluble dans l'eau. Les supports hydrosolubles utilisés dans le CRSD sont l'éthylcellulose, Eudragit RS, Eudragit RL, HPC, ... [34]

L'amélioration de la solubilité et la libération prolongée du médicament de manière contrôlée sont les deux cibles du CRSD. [11]

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

Sur la base de l'état physique et de la disposition moléculaire de la substance médicamenteuse et du support, Meng et al. ont classé les dispersions solides en six classes tel que présenté dans le tableau ci-dessous. [38]

Tableau 1.3 : Classification des dispersions solides selon Meng et al

Classe	Substance médicamenteuse	Support
C-C	Cristallin	Cristallin
C-A	Cristallin	Amorphe
A-C	Amorphe	Cristallin
A-A	Amorphe	Amorphe
M-C	Dispersion Moléculaire	Cristallin
M-A	Dispersion Moléculaire	Amorphe

Pour conclure, au départ, des supports cristallins comme l'urée et les sucres ont été utilisés dans la formulation de dispersions solides, ils ont été changés par la suite par des supports amorphes comprenant des polymères comme le PVP. La dispersion solide amorphe (ASD) est la forme la plus utilisée dans les dispersions solides. L'utilisation de divers supports polymères affecte les caractéristiques de dissolution du médicament, en effet, le support soluble dans l'eau entraîne une libération rapide du médicament tandis que le support peu soluble ou insoluble retardera la libération du médicament de la matrice. [11,14]

1.5. Supports utilisés dans la préparation des dispersions solides

Les supports jouent un rôle majeur dans la formulation de la dispersion solide. Ils peuvent être hydrophiles ou hydrophobes ou gonflables à l'eau. En fonction de leurs caractéristiques, ils peuvent être utilisés comme retardateurs ou accélérateur de libération. [11, 14, 39]

Les caractéristiques de dissolution des substances médicamenteuses dépendent également de la nature des supports. [11, 14,40]

Les critères de sélection du support sont les suivants :

- Soluble dans l'eau ou gonflable, soluble dans divers solvants.
- Inerte, non toxique.
- Thermostable.

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

- Chimiquement compatible avec le médicament. [1,14]

Les supports hydrophiles utilisés en dispersion solide sont classés en fonction de leur origine. Origine synthétique, tel que : carboxyméthylcellulose, dextrine, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone, sorbitol... et origine naturelle, tel que : caféine, alginate, gélatine... Ces dernières années, les polymères d'origine végétale suscitent un énorme intérêt en raison de leurs diverses applications pharmaceutiques, leur disponibilité, leur biocompatibilité, leur nature non toxique et leur inertie chimique. [14]

Les excipients polymériques sont les plus utilisés pour stabiliser les systèmes des dispersions solides amorphes. Grâce à leur poids moléculaire élevé et de leur forte entropie, les polymères résistent souvent à l'empilement ordonné requis pour la cristallisation spontanée. Les propriétés physiques du polymère comme la température de transition vitreuse (Tg) sont fonction du poids moléculaire.

La miscibilité de la substance médicamenteuse-polymère pour préparer ASD est un facteur clé pour maintenir des dispersions stables. [15]

Le tableau ci-dessous présente les supports améliorants la dissolution des médicaments peu solubles dans l'eau.

Tableau 1.4 : Classification des supports [10,14,41]

Catégories	Exemples de supports
Polymères	Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylpolypyrrolidone, Polyvinylalcool, Polyéthylèneglycol, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Poly (2-hydroxyethylmethacrylate), sels de sodium methacrylique copolymères S100 et sels de sodium Eudragit® L100
Super désintégrants	Carboxyméthylamidon sodique, Croscarmellose sodium, Polyvinylpyrrolidone, Gomme de xanthane, silicate de Calcium
Cyclodextrines	β-Cyclodextrines, Hydroxypropyl- β-Cyclodextrines
Carbohydrates	Lactose, Amidon soluble, Sorbitol, Mannitol, β-(1- 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose (Chitosan), Maltose, Galactose, Xylitol, Amylodextrine
Surfactants	Poloxamers (Lutrol® F 127, Lutrol® F 68), Labrasol, Tweens, Stéarate de polyoxyéthylène, Poly(beta-benzyl-L-aspartate)-b-poly(éthylène oxyde), Poly(caprolactone)-b-poly(éthylène oxyde).

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

Hydrotropes	Urée, Nicotinamide, benzoate de sodium, Salicylate de sodium, Acétate de sodium, p-Hydroxybenzoate de sodium, Citrate de sodium
Acides glycérides polyglycolisés	Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 62/05
Dendrimères	Acide citrique, Acide succinique, Acide phosphorique.
Miscellanées	Cellulose microcristalline, Phosphate bicalcique, Gel de silice, Chlorure de sodium.

1.6. Méthodes de préparation des dispersions solides

La formulation de médicaments à faible solubilité aqueuse utilisant la technologie de dispersion solide est un domaine de recherche actif depuis 1960. [10,13]

Diverses stratégies étudiées par plusieurs chercheurs comprennent des méthodes à base de solvants telle que l'évaporation par solvant, le séchage par atomisation (Spray drying), la co-précipitation, la lyophilisation et des méthodes à base de fusion telle que la fusion, l'extrusion thermofusible (Hot melt extrusion), la technologie de dispersion KinetiSol[®], ...etc. [14,17, 19,20]

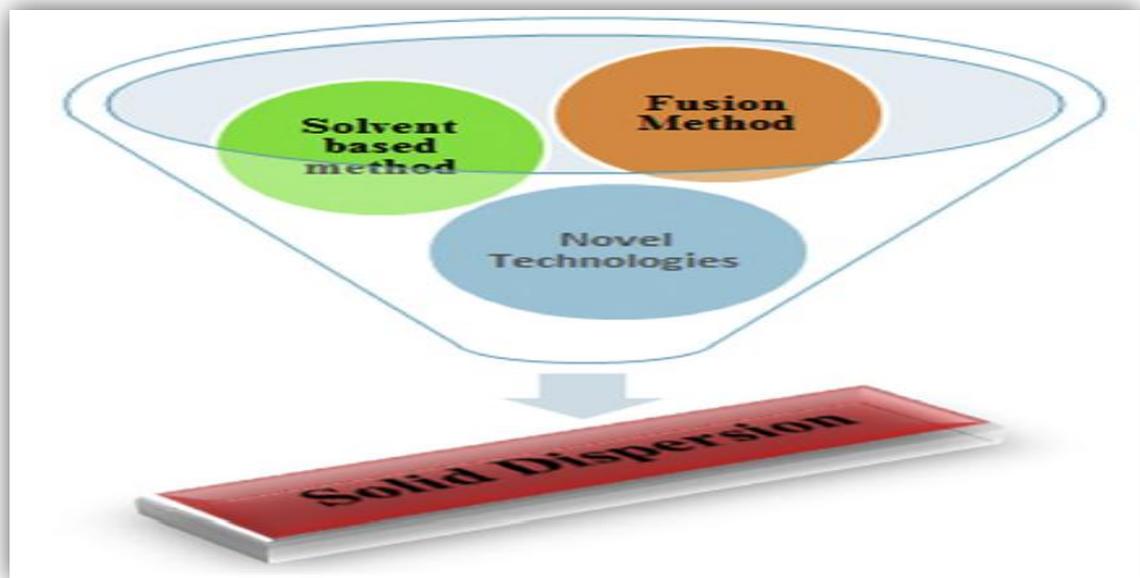


Figure 1.3 : Différentes techniques de préparation des dispersions solides [22]

1.6.1. Méthode par solvant (Solvent method)

1.6.1.1. Evaporation par solvant (Solvent Evaporation Method)

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

La méthode d'évaporation par solvant repose sur la dissolution de la substance médicamenteuse et le polymère dans un seul solvant, suivie par l'élimination du solvant afin d'obtenir une dispersion solide. Cette technique permet la formation d'un mélange au niveau moléculaire, nécessaire pour augmenter la solubilité et la stabilité du produit.

Le principal avantage de cette technique est l'utilisation de basses températures empêchant la décomposition thermique de la substance médicamenteuse et du polymère.

Cependant, les scientifiques en formulation sont confrontés à des défis lorsqu'ils utilisent cette approche :

- Optimisation d'un seul solvant pour dissoudre la substance médicamenteuse et le polymère.
- L'élimination complète du solvant.
- La séparation de phase qui peut se produire pendant l'élimination du solvant.

Le séchage sous vide est fréquemment utilisé pour sécher la solution. [9,16,17,20, 21,22, 42]

1.6.1.2. Séchage par atomisation (Spray drying)

Le séchage par atomisation ou dit par pulvérisation est devenu une technologie de traitement populaire pour développer des dispersions solides de médicaments. Il est utilisé pour convertir une solution ou une suspension en une poudre sèche en une seule étape. Cette technique permet un meilleur contrôle des variables du procédé, produisant des poudres avec la taille, la forme, la densité, les propriétés d'écoulement et les formes cristallines souhaitées.

La nature des particules solides formées dépend également des propriétés chimiques de la substance médicamenteuse, le séchage par atomisation peut produire un matériau amorphe, des formes cristallines, des cristaux imparfaits ou des cristaux métastables.

En effet, Mahlin et al. et Baird et al. ont travaillé sur différents composés médicamenteux et ont montré que la génération d'une forme amorphe dépend de la nature chimique des substances médicamenteuses plutôt que des variables du processus. Cependant, la stabilité de la forme amorphe dépend des variables du processus.

Le séchage par atomisation offre un excellent contrôle des caractéristiques de la poudre, permet la fabrication de la dispersion solide à l'échelle industrielle à moindre coût. [17], [22]

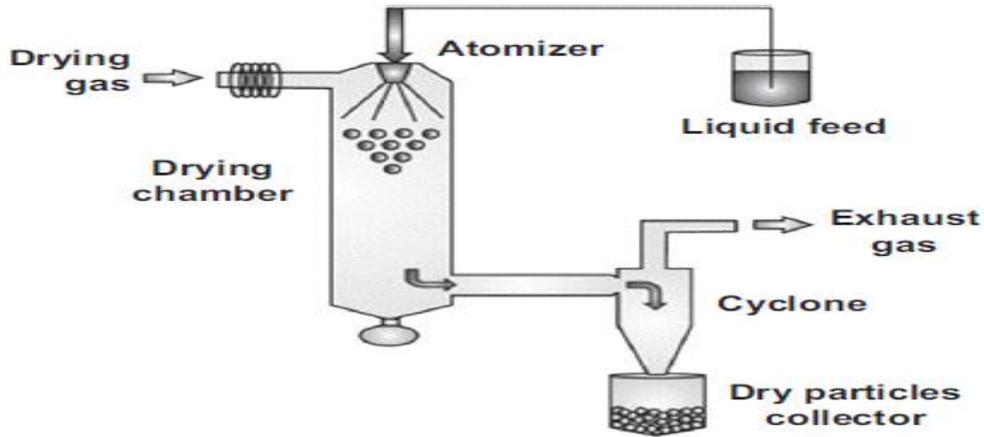


Figure 1.4 : Schéma représentatif de la technique Spray drying [17]

1.6.2. Méthode de fusion (melt method)

1.6.2.1. Fusion traditionnelle

La méthode de fusion a été proposée pour la première fois par Sekiguchi et Obi en 1961. Un mélange physique de la substance médicamenteuse et du support est chauffé pour former un mélange fondu qui est ensuite refroidi rapidement pour le solidifier. La masse solide obtenue est ensuite broyée, pulvérisée et tamisée. [4, 9,10, 13, 16, 17, 42, 43, 44]

Bien que fréquemment utilisé, il existe un certain nombre de défis dans la préparation d'une dispersion solide en utilisant ce procédé tels que :

- Problème de miscibilité substance médicamenteuse-polymère à la température de chauffage. L'utilisation d'agents tensioactifs peut éviter ce problème. [4, 17, 45]
- Les substances médicamenteuses et les supports doivent être thermiquement stables à la température de fusion, et par conséquent, des températures de traitement plus basses sont préférées. [4, 9, 17, 44, 46]
- Le mélange fondu doit être stable afin d'éviter la recristallisation et la séparation de phase pendant toute la durée du stockage du produit. [4]

Sheng et coll. ont rapporté que la sursaturation d'un médicament amorphe dans une formulation de félodipine-Eudragit provoque dans le temps, une séparation de phase. [47] Des résultats similaires ont été rapportés par Save et al. sur le refroidissement lent du mélange fondu de la formulation nifédipine-polyéthylène glycol 6000. [48]

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

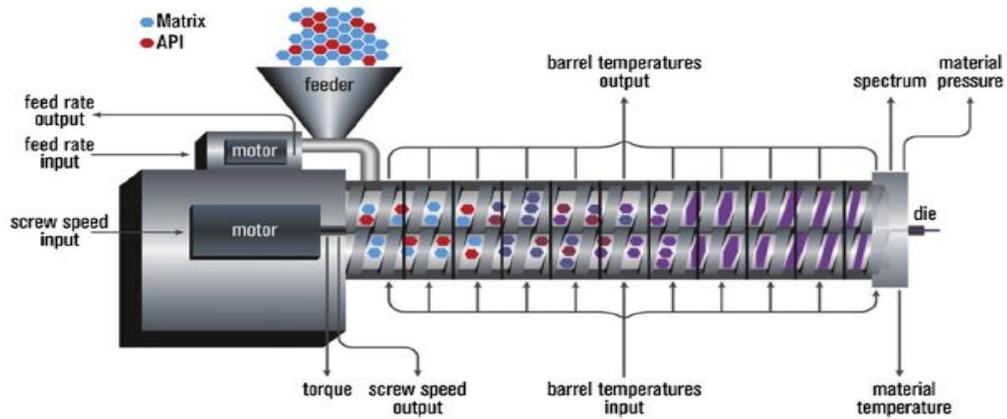


Figure 1.5 : Schéma représentatif d'une extrudeuse à double vice [49]

1.6.2.2. Extrusion thermofusible (Hot melt extrusion)

Est la version moderne de la méthode de fusion dans laquelle un mélange des composants est induit par l'extrudeuse. Par rapport à la méthode de fusion traditionnelle, l'extrusion à l'état fondu offre le potentiel de façonner le mélange substance médicamenteuse-polymère fondu en implants, pastilles ou formes posologiques orales. [4], [49] Cette méthode nécessite une miscibilité complète de la substance médicamenteuse et du polymère à l'état fondu. Les diagrammes de phase des paramètres de solubilité peuvent être utilisés pour prédire la miscibilité et pour sélectionner rationnellement le polymère compatible.

Cette technique offre plusieurs avantages tels que :

- Méthode sans solvant
- Moins d'étapes de traitement (sans compression des ingrédients et sans séchage), ce qui rend cette technique simple, continue et efficace.
- Mélange minutieux, à un taux de cisaillement et une température élevées, provoquant la désagrégation des particules et la création d'une distribution uniforme de fines particules de la substance médicamenteuse dans la matrice polymère et une dispersion moléculaire. [4, 20, 5], 51]

Liu et al. ont suggéré que cette méthode offre une opportunité intéressante pour les médicaments thermosensibles [52]. De plus, par rapport à la méthode de fusion traditionnelle, cette technique offre la possibilité d'une fabrication en continu, ce qui la rend adaptée à une production à échelle industrielle. [4], [53]

1.6.3. Méthode par solvant-fusion (Melting solvent method)

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

La méthode par solvant-fusion est une combinaison des deux méthodes d'évaporation par solvant et par fusion. Elle est effectuée en dissolvant la substance médicamenteuse dans un solvant approprié et en mélangeant cette solution avec le support fondu suivi d'un refroidissement pour solidification.

L'avantage de cette méthode est qu'elle nécessite des températures plus basses avec un risque moindre de décomposition des médicaments thermolabiles. [9], [42]

1.6.4. Méthode des fluides supercritiques « SCF » (Supercritical Fluid method)

Les SCF possèdent les propriétés du liquide et du gaz. Dans des conditions supercritiques, les matériaux ont des propriétés de solvants liquides et des gaz concernant la viscosité, la diffusion, et la conductivité thermique. Cette méthode est principalement appliquée en utilisant du dioxyde de carbone supercritique (CO₂). Le polymère et la substance médicamenteuse sont dissous dans du CO₂ supercritique, pulvérisés et refroidi rapidement. La basse température et la pression de ce fluide supercritique le rendent attractif pour le traitement des substances thermosensibles. En outre, il est non toxique, non inflammable et n'est pas coûteux. [4], 9, 21]

Cependant, la faible solubilité de la plupart des substances médicamenteuses dans le CO₂ limite l'application pratique de cette approche. Afin de surmonter ce problème, plusieurs méthodes de traitement SCF ont été développées. [4], [20]

1.6.5. Lyophilisation

La lyophilisation est un processus discontinu et onéreuse à échelle industrielle. Il est possible de préparer des dispersions solides constituées de nombreux supports par une technique de lyophilisation. [21]

La lyophilisation implique un transfert de chaleur et de masse de et vers le produit en cours de préparation. Il s'agit d'une voie alternative à la technique d'évaporation du solvant où la substance médicamenteuse et le support sont dissous dans un solvant commun, puis cette solution est congelée en présence d'azote liquide pour former du SD moléculaire lyophilisée. [17, 20,54]

G.V.Betageri et al. [55], Yalcin Topalogh et al. [56], M. El Badry et al. [57] et M. Fathy et al. [58] ont étudié avec succès les applications potentielles de la lyophilisation dans la fabrication de dispersions solides. [20]

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

1.7. Avantages et inconvénients des dispersions solides

1.7.1. Avantages des dispersions solides

Les avantages de l'utilisation de la technologie de dispersion solide sont présentés ci-dessous :

- Réduction de la taille des particules
- Amélioration de la mouillabilité entraîne une solubilité accrue
- Augmentation de la porosité des particules
- Augmentation du taux de dissolution et de la biodisponibilité du médicament, surtout dans le cas de dispersions solides amorphes. [1, 2,14, 16, 21,34,59, 60, 61]

1.7.2. Inconvénients des dispersions solides

- Instabilité des dispersions solides. Les propriétés physiques des dispersions solides sont affectées par l'humidité et la température ce qui peut engendrer le problème de recristallisation.
- La propriété d'adhésivité des dispersions solides les rend difficiles à manipuler.
- Utilisation d'une grande quantité de support. [1], 2, 62, 63

1.8. Caractérisation des dispersions solides

De nombreuses techniques analytiques et instrumentales sont utilisées pour caractériser les dispersions solides. Elles peuvent être des méthodes thermiques, des méthodes spectroscopiques, des méthodes microscopiques, ...etc. [14,64]

- Appareil de dissolution USP : pour l'examen du taux de dissolution du médicament
- DSC, PXRD : pour l'examen de l'état physique de l'échantillon, la cristallinité et le degré de cristallinité de la substance médicamenteuse, du polymère et de la dispersion solide.
- Microscope électronique à balayage, microscope optique à lumière polarisé : pour l'examen de la morphologie et de la cristallinité. La fine dispersion de particules de la substance médicamenteuse dans la matrice du support peut être visualisée.
- RMN, IR : pour la mise en évidence de la structure chimique et l'étude de la liaison entre la substance médicamenteuse et le support.
- DSC, RMN et IR : pour l'étude des interactions physicochimiques entre la substance médicamenteuse et le polymère. [1, 4, 10, 11, 14, 21,65]

CHAPITRE 1 : DISPERSION SOLIDE

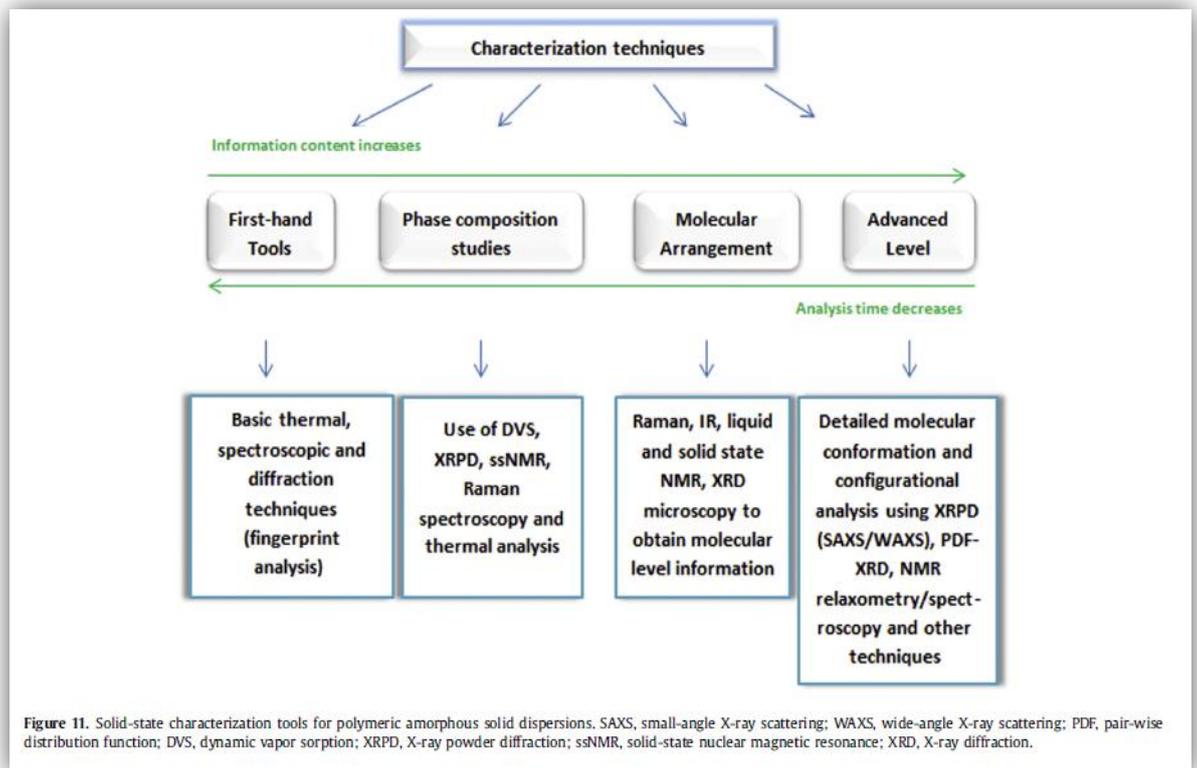


Figure 1.6 : Techniques de caractérisation des dispersions solides [4]

CHAPITRE 2
VALSARTAN

CHAPITRE 2 : VALSARTAN

2.1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité chez les adultes (30 % des décès enregistrés en 2004) dans l'ensemble des pays membres de l'OMS [66]. L'insuffisance cardiaque continue de représenter un fardeau majeur pour la santé publique avec une prévalence qui devrait augmenter de 46% entre 2012 et 2030, ce qui entraînera plus de 8 millions d'adultes aux États-Unis souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'hypertension artérielle est probablement le facteur de risque le plus puissant et le plus modifiable pour le développement de l'insuffisance cardiaque. [67]

La substance médicamenteuse « VALSARTAN » est utilisée dans le traitement de l'hypertonie, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'infarctus du myocarde. [68], [69]. Elle est classée comme substance hautement perméable mais faiblement soluble dans l'eau (BCS II). Sa biodisponibilité est limitée à cause de sa faible solubilité aqueuse. [68], [70-73]

Selon la littérature, plusieurs techniques ont été employées afin d'augmenter la solubilité du Valsartan et donc améliorer sa biodisponibilité, telle que : Technique de dispersion Liquisolid [9], l'utilisation des cyclodextrines [70], nanoparticules [73], microcapsule [74], dispersion solide par Spray drying et par évaporation du solvant [75], [76] ...etc. D'où l'intérêt d'étudier cette substance qui est administrée sous forme de comprimés.

2.2. Informations générales

Le valsartan est un médicament antihypertenseur, inhibe les effets de l'angiotensine-II en bloquant sélectivement le récepteur de type 1 (AT1) et en inhibant de manière concomitante la libération d'aldostérone dépendante de l'angiotensine. [69,72,77,78, 79, 80]

Selon la littérature, La biodisponibilité absolue est donnée à 25%, avec un intervalle de (10% -35%) [70, 81, 82].

Selon Vidal, la biodisponibilité absolue moyenne du Valsartan est de 23 % et 39 % respectivement avec les comprimés et la solution buvable. [83] Cela est dû à sa faible solubilité aqueuse. [70, 73,80,81]

CHAPITRE 2 : VALSARTAN

La solubilité du Valsartan dans l'eau est liée au pH. Avec un pH de 4.07, 7.02, 9.18 et 10.06 elle est de 56.6, 62.8, 71.6 et 100.0 mg/100 ml, respectivement. [80], [84]

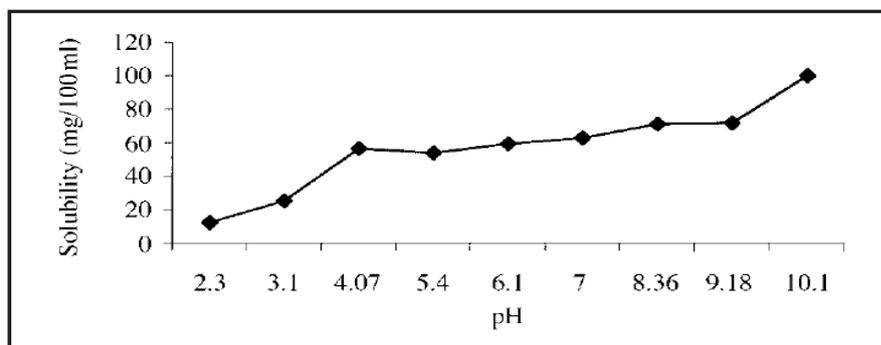


Figure 2.1 : Solubilité du Valsartan en fonction du pH [87]

Le Valsartan est un dérivé de tétrazole a été développé par « Novartis » et commercialisé sous le nom « Diovan[®] comprimé ». [80]

2.3. Propriétés physico-chimique

Nom chimique : Acide (2S)-3-Méthyl-2-[pentanoyl][[2'-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényl-4-yl]methyl] amino]butanoïque.

Structure chimique

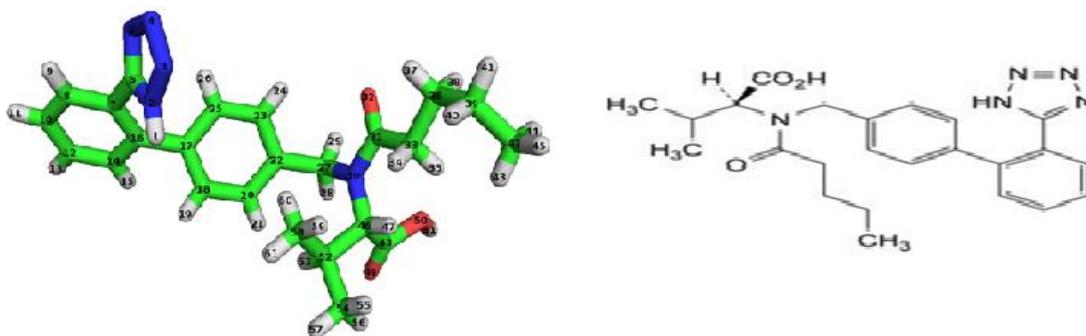


Figure 2.2 : Structure du Valsartan [85], [86]

Formule chimique : $C_{24}H_{29}N_5O_3$

Poids moléculaire : 435.5

CAS N° : [137862-53-4]

CHAPITRE 2 : VALSARTAN

Caractères : Poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique. Pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre. [85]

2.4. Caractérisation du valsartan

Le valsartan peut être caractérisé par plusieurs techniques, telle que : UV-Vis, IR, DRX, DSC, spectrométrie de masse, RMN, ..., et ce afin de pouvoir mettre en évidence sa forme et sa structure chimique. [80]

2.5. Polymorphisme

Selon la littérature, le valsartan peut se présenter sous 12 polymorphes différents et sous une forme amorphe. Les données obtenues avec DRX de diverses formes par Rhukhman et al. [87], [88] et par Burgbacher et al. [89] sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Burgbacher et al. [89] ont rapporté l'invention d'une forme hautement cristalline de valsartan, présentant moins de solvant résiduel, une bonne stabilité et une meilleure pureté par rapport aux autres formes de valsartan. [80]

Tableau 2.1. : Polymorphe du Valsartan [80]

polymorphes	Angle de diffusion (degré 2θ)
Forme I	(5.4; 13.0; 16.3; 19.5; 20.7; 23.4) $\pm 0.2^\circ$
forme II	(5.8; 12.7; 14.0; 17.6; 20.8; 22.5) $\pm 0.2^\circ$
Forme III	(5.1; 10.1; 15.3; 18.6) $\pm 0.2^\circ$
Forme IV	(6.2; 10.7; 14.5; 15.7; 19.0; 23.5; 24.8) $\pm 0.2^\circ$
Forme V	(5.5; 13.3; 14.3; 17.7; 21.1; 22.3) $\pm 0.2^\circ$
Forme VI	(5.2; 15.2; 15.9; 18.6; 22.8; 23.6) $\pm 0.2^\circ$
Forme VII	(5.7; 13.6; 18.0)
Forme VIII	(6.3; 14.0; 17.9) $\pm 0.2^\circ$

CHAPITRE 2 : VALSARTAN

Forme IX	(5.6) $\pm 0.2^\circ$, Pics intenses à (15.0; 20.6) $\pm 0.2^\circ$
Forme X	(5.2; 10.5; 12.9; 13.9; 18.8) $\pm 0.2^\circ$
Forme 1XI	(5.1; 11.6; 15.8; 18.6; 26.2) $\pm 0.2^\circ$
Forme amorphe	Pic très large
Forme hautement cristalline	(9.308; 10.74; 11.643; 13.854; 15.136; 16.056; 16.686; 17.643; 18.561; 19.186; 20.024; 20.567; 21.335; 21.595; 21.858; 22.879; 24.597; 25.051; 26.292; 31.032) $\pm 0.2^\circ$

2.6. Impuretés organiques

Comme toute substance médicamenteuse synthétisée, le valsartan peut présenter des impuretés de synthèses et des produits de dégradations. La substance doit être conforme aux exigences des guidelines ICH et pharmacopées en vigueur, telles que : PE, BP et l'USP.

En juillet 2018, l'ansm a été alertée qu'un défaut de qualité a été identifié sur de nombreux médicaments à base de « Valsartan », commercialisés au niveau mondial.

Il a été découvert que des changements dans le procédé de fabrication de la substance médicamenteuse « Valsartan » ont conduit à la présence des impuretés N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et N-nitrosodiéthylamine.

La NDMA et la NDEA appartiennent à la classe des nitrosamines et sont classées par l'OMS comme probablement cancérogènes chez l'homme.

Découvert pour la première fois dans des lots de la substance médicamenteuse qui avaient été produits par la société chinoise "Zhejiang Huahai Pharmaceutical", il s'est avéré par la suite que des lots d'autres fabricants (par exemple ZhejiangTianyu Pharmaceutical et Hetero Labs, Inde) contenaient aussi de la NDMA, de ce fait, des lots des médicaments ont été rappelés. [69, 90, 91]

CHAPITRE 3
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

3.1 Introduction

70 % des nouvelles molécules en cours de développement et 40 % des substances actives commercialisées sont faiblement solubles dans l'eau [3]. Nous avons effectué une synthèse bibliographique dans le but de cerner les différents travaux de recherche qui ont été exécutés dans la thématique de notre travail. On s'est intéressé essentiellement à l'amélioration de la solubilité de la substance médicamenteuse VALSARTAN

Hywel D. Williams et al.[92], l'absorption du principe actif par le système digestif pour les formes solides administrées par voie orale est la résultante de la solubilité et la perméabilité.

Afin de palier à la solubilité limitée des substances actives appartenant à la classe II et IV de la classification BCS, il est recommandé de recourir à certaines méthodes qui visent à augmenter la solubilité, et par conséquent l'absorption des substances actives faiblement solubles, parmi ces méthodes :

- L'incorporation d'un surfactant dans la formulation
- La complexation par des cyclodextrines
- L'ajout des co-solvants
- La réduction de la taille de la substance active
- Les dispersions solides

Les travaux d'**ArikDahan et al.**[93] visaient à étudier l'impact de la méthode sélectionnée pour améliorer la solubilité sur la perméabilité.

L'auteur a choisi la nifedipine, substance faiblement soluble (8µg/ml) pour tester les différentes techniques qui apportent une amélioration de la solubilité : cyclodextrines, surfactants, co-solvants et dispersion solide amorphe

A l'issue de l'étude, il a été conclu que toutes les méthodes testées aboutissent à une nette augmentation de la solubilité, jusqu'à 160µg/ml (20 fois plus) et ce pour la dispersion solide préparée par la technologie « Spray drying ».

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Cependant mis à part la dispersion solide amorphe, les autres techniques occasionnent une chute de la perméabilité ce qui n'aboutit pas à l'amélioration attendue de l'absorption malgré l'augmentation de la solubilité.

Harpreet Sandhu et al. [94], divisent les méthodes de préparation des dispersions solides à l'échelle industrielle en méthodes basées sur l'évaporation du solvant et méthodes basées sur la fusion.

La technologie « Spray drying » est la méthode de choix pour l'évaporation du solvant alors que la technologie « Extrusion à fusion » en constitue le chef de file pour les techniques par fusion.

Le choix de la méthode est conditionné par les propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse. Les substances qui se dégradent à faibles températures, il est déconseillé d'opter pour les méthodes par fusion.

Avant de passer à l'échelle industrielle, il est indispensable de réaliser un screening (DSC), des essais à l'échelle laboratoire, à échelle intermédiaire puis passer à l'échelle industrielle.

Pour les méthodes à évaporation de solvant, **Mark T et al** [4] ont inventé une technique de screening rapide appelée « Casting miniaturisé des solvants », afin de sélectionner le solvant et le polymère qui permettront d'obtenir une dispersion solide stable pour une longue durée, car la solubilité et la stabilité sont intimement liées.

Pour ce faire les auteurs ont travaillé sur felodipine qui appartient à la classe II faiblement soluble, cinq solvants et sept polymères ont été employés, les échantillons obtenus sont conservés 1 mois et caractérisés le long de stockage par : DRX sur poudre, microscopie à lumière polarisée et photographie.

Cette technique présente l'avantage d'être rapide, réalisable avec un matériel facilement accessible, consomme peu de matières premières et solvants, en plus d'être répétable et informative sur la stabilité.

Plus de 25 spécialités de substances faiblement solubles à base de dispersions solides sont commercialisées actuellement dont les plus importantes sont consignées dans le tableau suivant [96] :

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 3.1 : Produits préparées par dispersion solide [96]

Produit	API	BCS	Polymère	Méthode préparation	Laboratoires	Classe thérapeutique
Cesamet gélule	Nabilone	II	PVP	Evaporation par solvant	Valeant	Anticancéreux
Onmelcom primé	Itraconazole	IV	HPMC	HME extrusion	Merz	Antifongique
Advagraf gélule	Tacrolimus	II	HPMC	Granulation humide	Astellas	greffe
Norvir comprimé	Ritonavir	IV	PVP	HME	Abbvie	Antiviral
Noxafil comprimé	Posaconazole	II	HPMC	HME	Merck	Antifongique
Viekira™ (US) Viekirax® (EU) comprimé	Ombitasvir	II	HPMCAS	Extrusion	Abbvie	Antiviral
Rezulin comprimé	Troglitazone		HPMC	HME	Pfizer	Antidiabétique
Isoptin SR comprimé	VerapamilH Cl	II	HPC/HPMC	HME	Abbott	Antihypertenseur

P. Kanaujia1 et al. [97], ont répertorié les polymères qui ont été utilisés dans la préparation des dispersions solides : Méthyle cellulose, Hydroxypropylcellulose (HPC), Hydroxypropyl méthyle cellulose (HPMC), HPMC acétate succinate, HPMC phthalate , Polyéthylène oxide (PEO), Polyéthylène glycol (PEG), Polyvinylpyrrolidone(PVP), Polyvinyl alcool (PVA) et Poly acrylique acide.

Les copolymères sont : PEO-PPO-PEO triblockcopolymer (Pluronic), Polyvinylpyrrolidonevinyl acétate copolymer (PVP-VA), Polyvinyl alcool-Polyéthylène glycol copolymer (PVA-PEG), Poly(méthacrylique acid-coéthyl acrylate) 1:1 (Eudragit® L100).

Les solvants souvent employés dans les méthodes évaporation de solvant sont : Acétone, Chloroforme, Méthanol, Méthylène chlorure, Ethanol, Diméthyleformamide, Diméthylesulfoxyde, Ethyleacétate,Eau.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

3.2. les principaux travaux

Des dispersions solides ont été élaborées par : évaporation de solvant et fusion.

3.2.1. Technique d'évaporation de solvant

Fernando Frizonet al.[98], ont utilisé des techniques d'évaporation par évaporation rotative et par pulvérisation des solvants pour produire des dispersions solides de la loratadine anti-allergène, un médicament de classe II du Système de Classification Biopharmaceutique.

Le porteur hydrophile (support) est le polyvinylpyrrolidone K30.

La caractérisation a été réalisée par : Thermogravimétrie, calorimétrie à balayage différentiel, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, diffraction des rayons X et microscopie électronique à balayage.

Cette étude a montré, pour la première fois, que la technique de dispersion solide peut être utilisée pour augmenter la solubilité et donc la biodisponibilité de la loratadine. L'auteur a conclu que les dispersions solides préparées soit par évaporation rotative, soit par séchage par pulvérisation au solvant ont également amélioré la solubilité et les taux de dissolution de la loratadine.

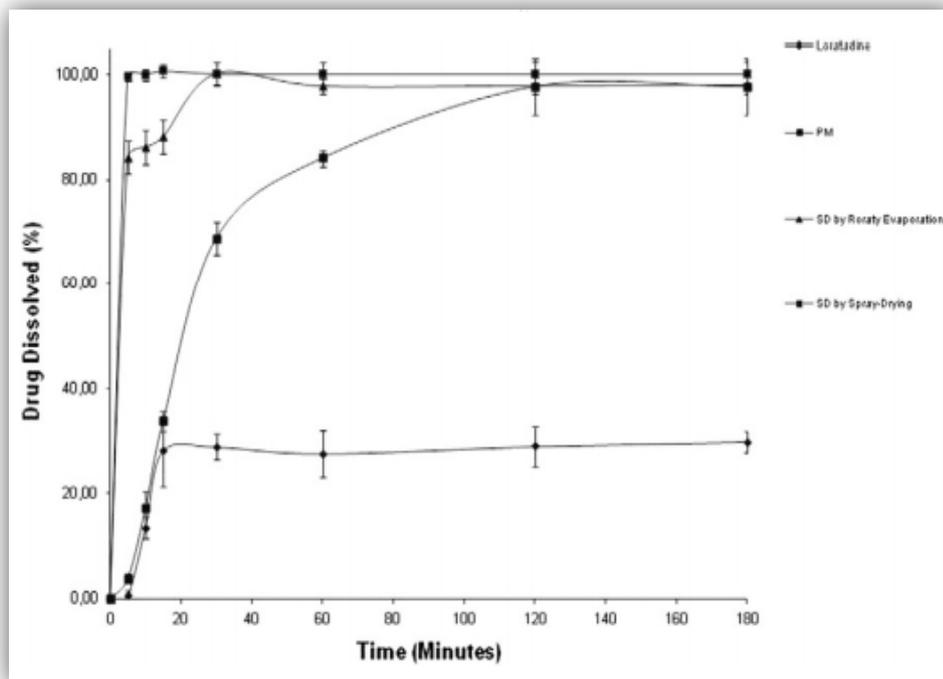


Figure 3.1 : Profil de dissolution du loratadine, dispersion solide et mélange physique.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Une étude sur Ticagrelor, médicament faiblement soluble de la classe IV (BCS) a été réalisée par **Sung-Jin Kim et al.** [99]

L'objectif de cette étude est d'améliorer la solubilité et la biodisponibilité de ce médicament on utilisant la méthode d'évaporation de solvant à l'aide d'éthanol, TPGS et Neusilin® US2 sélectionnés dans le cadre d'études de dépistage. Les résultats de la microscopie électronique à balayage, de la calorimétrie à balayage différentiel et de la diffraction des rayons X en poudre ont montré que la cristallinité du Ticagrelor a été complètement transformée en une forme amorphe et maintenue dans la formulation de dispersion solide.

A la fin la quantité libérée de la dispersion solide optimisée a été significativement multipliée par 2,2 et 34 par rapport au mélange physique (Ticagrelor:TPGS:Neusilin® US2 = 1:2:2, w/w/w) et au produit commercial (Brilinta®), dans de l'eau distillée à 90 min, respectivement.

La perméabilité à l'absorption a été améliorée (1,4 fois) et le rapport d'efflux a été diminué (0,45 fois) par une formulation contenant TPGS agissant comme un inhibiteur P-gp par rapport au médicament pur.

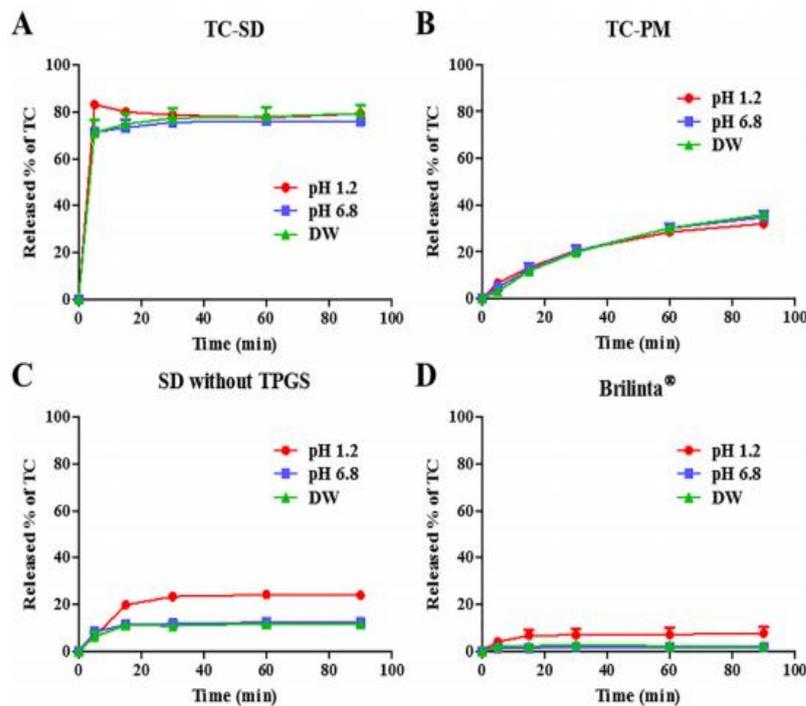


Figure 3.2 : Profils de dissolution des solutions tampons TC-SD (A), TC-PM (B), SD sans TPGS (C) et Brilinta® (D) en DW, pH 1,2 et pH 6,8 (n = 3)

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

3.2.2 Technique de fusion

CLOTRIMAZOest un médicament de classe II (BCS), peu soluble.

Une étude sur ce médicament a été réalisée par **AshwiniMadgulkar et al.**[100], dans le but est d'améliorer le profil de dissolution. Des dispersions solides ont été préparées à l'aide de divers sucres comme vecteurs à des rapports de poids différents par rapport à des médicaments comme le D-mannitol, le D-fructose, le D-dextrose et le D-maltose par méthode de fusion.

La solubilité, la vitesse de dissolution et l'activité antifongique du CTZ ont été améliorées par la dispersion solide avec le mannitol et le fructose. La solution saturée de mannitol augmente la solubilité de la CTZ 806 fois par rapport à la CTZ ordinaire (0,49 mg/mL). De plus, le profil de dissolution de la CTZ a été amélioré par le mannitol SD.

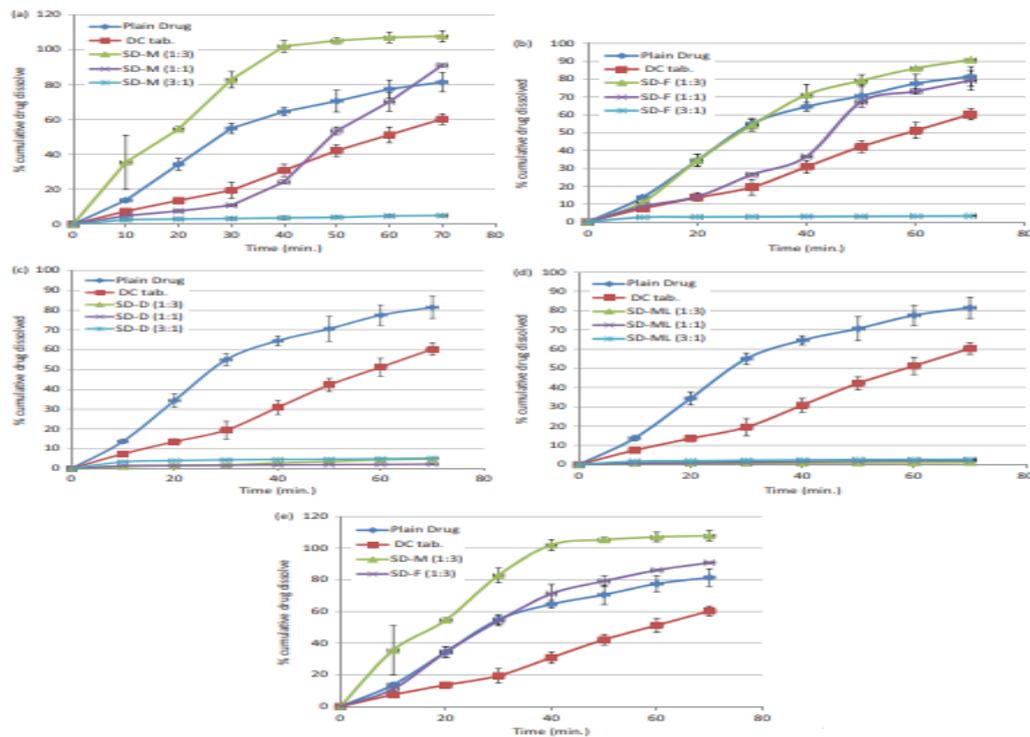


Figure 3.3 : Profils de dissolution in vitro des dispersions solides de CTZ.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

3.2.3. Valsartan

Le Valsartan est pratiquement insoluble dans l'eau. Sa solubilité dépend du pH.

A cet effet, le Valsartan appartient à la classe II des BCS, est considéré comme faiblement soluble.

12 différentes formes cristallines et amorphes sont reportées, dont la solubilité et la stabilité diffèrent d'une forme à une autre ;

En analysant la matière première d'un laboratoire pharmaceutique, il a été constaté que le point de fusion et le thermogramme de cette dernière sont différents que ceux recommandés par l'USP [80]

Yannick Guinet et al.[101], ont œuvré pour identifier la forme cristalline du valsartan, grade pharmaceutique commercialisé par Sigma-Aldrich, ils ont déduit après analyse par spectroscopie Raman et DRX que ce dernier possède une forme faiblement cristalline qui tend vers le domaine nanométrique appelée alors forme cristalline mésophase.

La composition qualitative de certaines spécialités de Valsartan commercialisées à travers le monde est reportée dans le tableau suivant.

Tableau 3.2 : Produit à base du Valsartan

Spécialité	Laboratoire	Composition qualitative
Tareg	Novartis	Cellulose microcristalline, Crospovidone, Fer jaune oxyde, Fer rouge oxyde, Hypromellose, Macrogol 8000, Magnésium stéarate, Silice colloïdale anhydre, Titane dioxyde
Valsartan Biogaran	Biogaran	alcool polyvinylique, Cellulose microcristalline, Croscarmellose sel de Na, Fer jaune oxyde, Lactose monohydrate, Lécithine, Macrogol 3350, Magnésium stéarate, Povidone K 29/32, Silice colloïdale anhydre, Talc, Titane dioxyde
Valsartan Teva	Teva	Silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

		sodique (Type A), crospovidone, cellulose microcristalline, amidon de maïs, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).
--	--	--

En testant la dissolution de trois spécialités du valsartan achetées dans des officines pharmaceutiques par la méthode USP de dissolution, les auteurs [102] ont constaté que seulement une spécialité répond aux normes.

Dans le cadre de l'amélioration de la solubilité du Valsartan plusieurs travaux ont été réalisés :

Afin de surmonter le problème de la faible solubilité du Valsartan, **Sapkal SB et al.**[103] ont préparé une dispersion solide en utilisant la cyclodextrine β comme polymère et le méthanol comme solvant, par la méthode d'évaporation de solvant. Les échantillons préparés ont été analysés par FTIR, DSC et microscopie électronique à balayage.

La solubilité a été évaluée par la technique de solubilité à l'équilibre. Une nette augmentation de la solubilité de la dispersion solide a été constatée par rapport à la substance active.

Cependant, les auteurs ont remarqué que plus la proportion de la cyclodextrine β dans la dispersion est élevée, plus la solubilité et donc le profil de dissolution de la dispersion est meilleur.

La méthode sélectionnée par **Yi-Dong Yan et al.**[75] est une méthode par évaporation de solvant, plus précisément par Spray drying et dont le polymère est le HPMC et le solvant est l'eau avec utilisation d'un surfactant qui est le SDS, les dispersions solides préparées sont contrôlées par DRX, DSC et microscopie électronique à balayage.

Un plan d'expérience a été dressé afin de déterminer les proportions idéales du polymère et du surfactant qui donnent la meilleure solubilité.

L'auteur a comparé le profil de dissolution de la formulation avec une spécialité commercialisée.

La formulation à base de dispersion solide donne une solubilité 43 fois supérieure à celle de la substance active et un meilleur profil de dissolution que la spécialité commercialisée.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

La lyophilisation a été adoptée dans le travail de **Wei-Juan Xu et al** [104], en utilisant PEG 6000 ou HPMC comme polymères et une solution aqueuse de NaOH comme solvant et poloxamer 188 comme surfactant.

La caractérisation de la dispersion qui en résulte est caractérisée par FTIR, DRX, DSC et microscopie électronique à balayage.

Une étude de biodisponibilité in vivo sur rat a été réalisée pour prouver l'efficacité de la dispersion solide.

Les dispersions solides à base de PEG 6000 présentent le meilleur profil de dissolution par rapport à celles à base de HPMC, aussi l'ajout de poloxamer 188 améliore plus le profil de dissolution.

Pour l'étude in vivo la dispersion à base de PEG plus poloxamer 188 a la meilleure biodisponibilité.

Djordje Medarević et al.[105], ont opté pour une méthode par évaporation de solvant en l'occurrence le Rotavap sous vide, où il a été testé plusieurs polymères : PVP K25, Soluplus et EudragitE100, le solvant employé est soit l'acétone, soit l'éthanol absolu.

Les préparations sont analysées par plusieurs méthodes : FTIR, DSC, DRX, microscopie à lumière polarisée.

Cette fois l'auteur a préféré de réaliser l'étude de biodisponibilité in silico au lieu in vivo, où un logiciel « GastroPlus » détermine l'échantillon qui donne la meilleure biodisponibilité.

Au terme de cette étude, il a été déduit que, seule la dispersion à base de l'Eudragit E100 à des proportions conduit à une amélioration significative de la solubilité et de la biodisponibilité.

Wenhao Xu et al.[106] Pour améliorer la solubilité du valsartan, des dispersions solides appariées ont été préparées de manière écologique à l'aide de CaCO₃, de MG et d'un laminoir à rouleaux.

La caractérisation a été réalisée par DSC, PXRD et IR. Les propriétés physico-chimiques ont été étudiées à l'état solide.

Les résultats illustrés dans le tableau suivant, montrent que la solubilité du valsartan a augmenté de 46 fois en dispersion solide avec le CaCO₃ et de 9 fois en dispersion solide avec la MG.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 3.3 :Solubilité du Valsartan dispersion solide

Sample	Valsartan concentration (HPLC, g/L) ^a	Solubility increase, times	pH
Valsartan (Initial)	0.24	-	3.6
CaCO ₃ (Initial)	-	-	9.8
MG (Initial)	-	-	10.9
Valsartan (Initial) ^b	1.39	-	5.1
Mixture of valsartan/ CaCO ₃ (weight ratio 5/1) ^b	2.33	9.6	5.1
Valsartan/CaCO ₃ (milling for 4 h, weight ratio 5/1)	11.14	45.9	5.1
Valsartan (Initial) ^b	0.42	-	4.7
Mixture of valsartan/MG (weight ratio 5/1) ^b	0.46	1.9	4.7
Valsartan/MG (weight ratio 5/1, milling for 1 h)	2.10	8.6	4.7

a : L'erreur d'analyse est de 3 %.

b : Le pH a été ajusté à la valeur désirée à l'aide d'une solution d'acide acétique ou de NaOH

L'auteur a constaté que plus de 95 % du Valsartan présent dans les dispersions solides était libéré dans du liquide intestinal simulé.

Les essais ont montré que les dispersions solides préparées étaient également stables à 40°C par rapport au Valsartan pur.

La caractérisation a été réalisée par FTIR, SEM, DSC et DRX en poudre.

La solubilité et le taux de dissolution des dispersions solides à base du Valsartan, CaCO₃ et la MG ont été nettement augmentés(Près de 8 à 45 fois).

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

3.3 Analyse des données bibliographiques

Le recours à une technique pour améliorer la solubilité des substances actives faiblement solubles (classe II et IV du BCS) semble inévitable.

La méthode choisie doit garantir l'amélioration de la solubilité sans affecter la perméabilité. A cet effet, selon Dahan et al., la dispersion solide constitue le bon choix.

Deux techniques principales permettent de réaliser une dispersion solide, soit par constitution d'une solution formée de la substance active, le polymère et le solvant puis élimination du solvant, sinon la deuxième technique basée sur la fusion du polymère et la substance active.

Seules les propriétés physico-chimiques de la substance active détermineront la technique adéquate à adopter ;

Cependant avant de passer à la fabrication industrielle, il est obligatoire de faire un screening, un essai à l'échelle laboratoire, puis à degré intermédiaire (lot pilote) et enfin la fabrication industrielle.

Le screening doit être rapide, avec des résultats fiables et répétables et surtout indicateur de la stabilité. La technique « Casting miniaturisé des solvants » de Mark T et al. semble remplir toutes les exigences.

En industrie, les technologies les plus sollicitées sont « Hot melt extrusion » qui est basée sur la fusion et la technique « Spray drying » qui est fondée sur l'évaporation du solvant.

Actuellement plus de 25 produits à base de dispersion solide, de substances actives faiblement solubles appartenant soit à la classe II ou IV existent sur le marché, sont de toutes les classes thérapeutiques : anticancéreux , antiviraux ..etc., et dont les plus grands laboratoires investissent de plus en plus. L'HME et le Spray drying sont les technologies les plus citées dans leur préparation industrielle.

Le polymère sélectionné doit assurer la sécurité et satisfaire les exigences réglementaires dans le domaine pharmaceutique. Les mêmes règles s'appliquent pour les solvants qui doivent être facilement éliminables.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Le Valsartan est un antihypertenseur de la famille des sartans, faiblement soluble, appartenant à la classe II du BCS, d'où une faible absorption au niveau de l'estomac.

La forme cristalline commercialisée varie d'un fabricant à l'autre, mais la forme la plus rencontrée est la forme faiblement cristalline, voir amorphe, ceci se traduit par l'utilisation d'un ou plusieurs polymères dans la formulation des spécialités commercialisées afin de stabiliser la forme amorphe ou légèrement cristalline d'un côté et augmenter la solubilité d'un autre côté.

Cependant plusieurs études menées à travers le monde, ont trouvé que les profils de dissolution dans le milieu normalement favorable de pH 6.8 ne sont pas dans les normes fixées par l'USP.

Dans le tableau ci-dessous, nous résumons les différentes études de préparation des dispersions solides du Valsartan.

Tableau 3.4 : Valsartan en dispersion solide

	Sapkal SB 2018	Yi-Dong Yana 2012	Wei-Juan Xu 2016	DjordjeMedarević 2018
Méthode	Evaporation solvant	Evaporation solvant : Spray drying	Evaporation solvant : Lyophilisation	Evaporation solvant : Rotavap
polymère	Cyclodextrine β	HPMC	HPMC ou PEG6000	PVP K25, Soluplus et EudragitE100
solvant	Méthanol	Eau et SDS	Solution NaOH et Poloxamer 188	Acétone ou éthanol
Caractérisation	FTIR, DSC, MEB	DRX, DSC, MEB	FTIR, DSC, MEB, DRX	FTIR, DSC, DRX, microscopie à lumière polarisée

Le premier constat est que tous les auteurs se sont dirigés vers la technique d'évaporation de solvant, ceci peut être justifié par les propriétés physico-chimiques qui ne tolèrent pas le recours aux méthodes par fusion.

Les polymères qui donnent la meilleure solubilité et la meilleure biodisponibilité sont le PEG 6000 et Eudragit E100. L'ajout d'un surfactant est d'un grand intérêt.

CHAPITRE 3 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Pour la caractérisation la DSC est incontournable, même s'il faut toujours compléter par d'autres techniques.

Les solvants les plus intéressants sont les solutions aqueuses et l'éthanol pour la sécurité qu'ils offrent par rapport aux autres solvants.

Il est utile de rappeler qu'aucune spécialité de valsartan à base de dispersion solide n'a été développée à ce jour, d'où l'intérêt d'accélérer les efforts pour obtenir un brevet.

CONCLUSION GENERALE

Avec l'avènement récent du criblage, le nombre de candidats médicaments peu solubles a fortement augmenté et constitue un déficit majeur lors de l'étape de formulation.

Dans ce travail, nous allons tenter d'améliorer la solubilité de la substance médicamenteuse VALSARTAN qui est classée comme substance hautement perméable mais faiblement soluble dans l'eau en utilisant la technologie de dispersion solide par la technique d'évaporation par solvant.

Uniquement, avec la crise sanitaire de COVIDE 19 à laquelle fait face l'humanité en ce moment et les restrictions qui en résultent, nous sommes contraints à annuler notre expérimentation. Nous nous sommes contentés de faire une synthèse des travaux de recherche effectués dans la thématique de l'amélioration de la solubilité de substances médicamenteuses administrée en voie orale dans le but d'optimiser leur biodisponibilité. Les résultats suggèrent que les techniques à utiliser à cette fin sont l'évaporation par solvant et la fusion. Toutefois, l'évaporation par solvant reste la méthode fournissant les meilleurs aboutissements.

Notre travail constitue une base d'un travail à poursuivre pour des résultats plus concluants. Ainsi, les perspectives futures sont de continuer ce que nous avons commencé à faire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Sonia Dhiman, Parmjit Kaur, Sandeep Arora. Solid Dispersions: Opportunity in Drug Delivery System. *Drug Invention Today*, 2012, 4(10), 478-486.
- [2] Kumar D S, Roy S, Kalimuthu Y, Khanam J, Nanda A.. Solid Dispersions: An Approach to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology (IJPPT)*, January 2011, ISSN: 2277 – 3436, Volume-I, Issue-1.
- [3] I. Duarte, J.L. Santos, J.F. Pinto, M. Temtem. Screening Methodologies for the Development of Spray- Dried Amorphous Solid Dispersions. *Pharmaceutical Research*, 32 (2015) 222–237.
- [4] Shrawan Baghel, Helen Cathcart, Niall J. O'Reilly. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* xxx (2016) 1-18.
- [5] Mark Davis. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*. COREL 9035. (2017)
- [6] Swati Sareen, George Mathew, Lincy Joseph. Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* | January 2012 | Vol 2 | Issue 1.
- [7] Ashwini Pravin Gowardhan, Nilesh Vishnu Kadam and Saptrishi Dutta. Review on Enhancement of Solubilization Process. *American journal of Drug Discovery and Development* (4) 2: 134-152, 2014.
- [8] M. Rodriguez-Aller, et al., Strategies for formulating and delivering poorly water-soluble drugs, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (2015).
- [9] Xingwang Zhang, Huijie Xing, Yue Zhao and Zhiguo Ma. Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics* 2018, 10, 74.

- [10] Aggarwal S, Gupta G D, and Chaudhary S.. Solid dispersion as an eminent strategic approach in solubility enhancement of poorly soluble drugs. *IJPSR* 2010; 1(8).
- [11] Vo CL, Park C, Lee BJ.. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 85(3 Pt B):799- 813.
- [12] Hong Wen, Huijeong Jung, and Xuhong Li. Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges. *The AAPS Journal*, Vol. 17, No. 6, November 2015.
- [13] T. J. Shah, A. F. Amin, J. R. Parikh, and R. H. Parikh. Process optimization and characterization of poloxamer solid dispersions of a poorly water-soluble drug. *AAPS PharmSciTech.*, vol. 8, issue 2, Article 29, 2007, pp. E18-E24.
- [14] Avinash Ramrao Tekade, Jyoti Narayan Yadav. A Review on Solid Dispersion and Carriers Used Therein for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. *Adv Pharm Bull*, 2020, 10(3), 359-369.
- [15] Davis, M.T., Egan, D.P., Kuhs, Manuel, Albadarin, Ahmad B., Griffin, Ciara S., Collins, John A., Walker, Gavin M. AMORPHOUS SOLID DISPERSIONS OF BCS CLASS II DRUGS: A RATIONAL APPROACH TO SOLVENT AND POLYMER SELECTION. *Chemical Engineering Research and Design* (2016)
- [16] Sandrien Janssens and Guy Van den Mooter. Review: physical chemistry of solid dispersions. *JPP* 2009, 61: 1571–1586.
- [17] N.B. Jadav, A. Paradkar. Solid dispersions: technologies used and future outlook. *Nanopharmaceuticals*. (2020) 91-120.
- [18] S. Sotthivirat C. McKelvey J. Moser B. Rege W. Xu D. Zhang. Development of Amorphous Solid Dispersion Formulations of a Poorly Water-Soluble Drug, MK-0364. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013.
- [19] Huang S, Williams RO. Effects of the preparation process on the properties of amorphous solid dispersions. *AAPS PharmSciTech* 2018; 19(5):1971-84.

- [20] D. K. SHARMA and S. B. JOSHI. Solubility enhancement strategies for poorly water-soluble drugs in solid dispersions: A REVIEW. Asian Journal of pharmaceuticals. Volume 1, Issue 1, April - June 2007.
- [21] Shobhit Kumar and Satish K. Gupta. Pharmaceutical Solid Dispersion Technology: A Strategy to Improve Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2013, 7, 111-121.
- [22] W. L. Chiou, and S. Riegelman. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. J.Pharm. Sci., vol. 60, no. 9, 1971, pp. 1281-1302.
- [23] Patro S and Choudhary AA. Effect of some hydrophilic polymers on dissolution rate of roxithromycin. Ind J Pharm Sci 2005; 67: 334-341
- [24] Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration- Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. Eur J Pharm Sci 2006; 29:278- 287.
- [25] K Patidar, M D Kshirsagar, V Saini, P B Joshi, M Soni. Solid Dispersion Technology: A Boon for Poor Water Soluble Drugs. Indian Journal of Novel Drug delivery 2011; 3(2): 83-90.
- [26] Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug solubility: importance and enhancement techniques. ISRN Pharm, 2012: 195727.
- [27] Shejul AA, Deshmane S, Biyani K. Modified natural carrier in solid dispersion for enhancement of solubility of poorly water-soluble drugs. J Drug Deliv Ther 2014; 4(1):111-6.
- [28] Kumar B. Solid dispersion- a review». PharmaTutor 2017; 5(2):24-9.
- [29] Babu VR, Areefulla SH and Mallikarjun V. The mechanism of drug release from solid dispersion. J Pharm Res. 2010; 3(1):142.
- [30] Khan GM. Controlled release oral dosage forms: some recent advances in matrix type drug delivery systems. The Science 2001; 1: 350-354.

- [31] G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification-The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12: 413-420.
- [32] Aggelos Charalabidis, Maria Sfouni, Christel Bergstrom, Panos. Macher. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *International Journal of Pharmaceutics* 566 (2019) 264–281.
- [33] Kim KT, Lee JY, Lee MY, Song CK, Choi J, Kim DD. Solid dispersions as a drug delivery system. *J Pharm Investig* 2011; 41(3):125-42.
- [34] Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P.. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Drug Discov Today* 2007; 12(23-24):1068-75.
- [35] Okonogi S, Oguchi T, Yonemochi E, Puttipipatkachorn S, Yamamoto K.. Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *Int J Pharm* 1997; 156(2):175-80.
- [36] Bindhani S, Mohapatra S.. Recent approaches of solid dispersion: a new concept toward oral bioavailability. *Asian J Pharm Clin Res* 2018; 11(2):72-8.
- [37] Prasad D, Lande J, Chauhan H, Chauhan H.. Ternary amorphous solid dispersions. *J Dev Drugs* 2017 ; 6(3):181.
- [38] Meng F, Gala U, Chauhan H.. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev Ind Pharm* 2015; 41(9):1401-15.
- [39] Shahi SR, Khan A, Bhalerao P, Ade P. A review on formulation aspects of solid dispersions. *Eur J Pharm Med Res* 2017; 4 (12):148-60.
- [40] Singh N, Sarangi MK. Solid dispersion-a novel approach for enhancement of bioavailability of poorly soluble drugs in oral drug delivery system. *Glob J Pharm Pharm Sci* 2017; 3(2):1-8.

- [41] SaharanVA, Kukkar V, Kataria M, Gera M and Choudhary PK. Dissolution Enhancement of Drugs. Part I: Technologies and Effect of Carriers. *Int J Health Res* 2009; 2(2): 107-124.
- [42] Tapan Kumar Giri *, Kulesh Kumar, Amit Alexander, Ajazuddin, Hemant Badwaik, Dulal Krishna Tripathi. A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. 1110-0931, 2012, Faculty of Pharmacy, Cairo University.
- [43] Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem Pharm Bull.* 1961; 9: 866-872.
- [44] Rocco, W., Sharon, L. Solid pharmaceutical dispersions. US5837714 (1998).
- [45] Ghebremeskel N, Vemavarpu C, Lodaya M. Use of surfactant as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: stability testing of selected solid dispersions. *Pharm Res.* 2006; 23:1928-1936.
- [46] Munjal M, Stodghill P, Elsohly A, Repka A. Polymeric systems for amorphous delta 9-tetrahydrocannabinol produced by a hot-melt method. Part I: chemical and thermal stability during processing. *J Pharm Sci.* 2006; 95:2473-2485.
- [47] Qi S, Belton P, Nollenberger K, Clayden N, Reading M, Craig D. Characterization and prediction of phase separation in hot-melt extruded solid dispersions: a thermal, microscopic and NMR relaxometry study. *Pharm Res.* 2010; 27:1869-1883. 157.
- [48] Save T, Venkitachalam P. Studies on solid dispersion of nifedipine. *Drug Dev Ind Pharm.* 1992; 18:1663-1679.
- [49] Patil H, Tiwari R, Repka M. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. *AAPS PharmSciTech.* 2015.
- [50] Repka M, Battu S, Upadhye S, et al. Pharmaceutical application of hot-melt extrusion: part II. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007; 33:1043-1057.

- [51] Michael A. Repka, Suresh Bandari, Venkata Raman Kallakunta, Anh Q. Vo, Haley McFall, Manjeet B. Pimparade, Ajinkya M. Bhagurkar. Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017.
- [52] Liu X, Lu M, Guo Z, Huang L, Feng X, Wu C. Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion. *Pharm Res* 2012; 29: 806-17.
- [53] Sharma A, Jain C. Solid dispersion: a promising technique to enhance solubility of poorly water-soluble drug. *Int J Drug Deliv*. 2011; 3:149-179.
- [54] Tsinontides S C, Rajniak P, Pham D, Hunke W A, Placek, J and Reynolds S D. Freeze drying-principles and practice for successful scale-up to manufacturing. *Int. J. Pharm.* 280, No. 1, 2004, 1-16.
- [55] Betageri G V and Makarla K R. Enhancement of dissolution of Glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *Int. J. Pharm.* 126, 1995, 155-160.
- [56] Yalcin T, Gulgun Y and Gonullu U. Inclusion of ketoprofen with skimmed milk by freeze-drying. *Il Farmaco* 54, 1999, 648-652.
- [57] Bandry M B and Fathy M. Enhancement of the dissolution and permeation rates of meloxicam by formation of its freeze-dried solid dispersions in polyvinylpyrrolidone K-30. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 32 (2), 2006 Feb, 141-150.
- [58] Fathy M. and Sheha M. In vitro and in vivo evaluation of an amylobarbitone /hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex prepared by a freeze-drying method. *Pharmazie*. 55 (7), 2000 Jul, 513-517.
- [59] S. Prabhu, M. Ortega, and C. Ma, « Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro and permeability characteristics of a poorly water soluble model drug, piroxicam », *Int. J. Pharm.*, vol. 301, issues 1-2, 2005, pp. 209-216.
- [60] R. Ghaderi, P. Artursson, and J. Carlfors. Preparation of biodegradable microparticles using solution-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS). *Pharm. Res.*, vol. 16, issue 5, 1999, pp. 676-681.

- [61] V. B. Pokharkar, L. P. Mandpe, M. N. Padamwar, A. A. Ambike, K. R. Mahadik, and A. Paradkar. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. *Powder Technol.*, vol.167, issue 1, 2006, pp. 20-25.
- [62] Verma S, Rawat A, Kaul M and Saini S. Solid dispersion: A strategy for solubility enhancement. *IJPT* 2011; 3(2): 1062-1099.
- [63] Kalia A, Poddar M. Solid dispersions: an approach towards enhancing dissolution rate. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011; 3(4): 9-19.
- [64] Hanada M, Jermain SV, Lu X, Su Y, Williams RO, 3rd. Predicting physical stability of ternary amorphous solid dispersions using specific mechanical energy in a hot melt extrusion process. *Int J Pharm* 2018; 548(1):571-85.
- [65] Hallouard F, Mehenni L, Lahiani-Skiba M, Anouar Y, Skiba M. Solid dispersions for oral administration: an overview of the methods for their preparation. *Curr Pharm Des* 2016; 22(32):4942-58.
- [66] Virginie Le Rolle. Modélisation Multiformalisme du Système Cardiovasculaire associant Bond Graph, Equations Différentielles et Modèles Discrets. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université Rennes 1, 2006.
- [67] Katherine E. Di Palo, PharmD, Nicholas J. Barone, BS. Hypertension and Heart Failure Prevention, Targets, and Treatment. *Heart Failure Clin* 16 (2020) 99–106.
- [68] Govil Sharma et al. Formulation and characterization of liquisolid compacts of valsartan. *Journal of Pharmacy Research* 2012, 5(8), 4158-4162, 1.
- [69] Maria Kristina Parr, Jan F. Joseph. NDMA impurity in valsartan and other pharmaceutical products: Analytical methods for the determination of N-nitrosamines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 164 (2019) 536–549.
- [70] Carlos Eduardo de Matos Jensen, Robson Augusto Souza dos Santos, Angelo Márcio Leite Denadai, Cynthia Fernandes Ferreira Santos, Aline Nardoni Gonçalves Braga and Rubén Dario Sinisterra. Pharmaceutical Composition of Valsartan: β -Cyclodextrin: Physico-Chemical Characterization and Anti-Hypertensive Evaluation. *Molecules* 2010, 15, 4067-4084.

- [71] G. Flesch, P. Müller, P. Lloyd. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52 (2) (1997) 115–120.
- [72] Ajay Kumar, Peter Davern, Benjamin K. Hodnett, Sarah P. Hudson. Carrier particle mediated stabilization and isolation of valsartan nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 175 (2019) 554–563.
- [73] Nikhil Biswas. Modified mesoporous silica nanoparticles for enhancing oral bioavailability and antihypertensive activity of poorly water-soluble valsartan. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016.
- [74] Li, D.X., Yan, Y.D., Oh, D.H., Yang, K.Y., Seo, Y.G., Kim, J.O., Kim, Y.I., Yong, C.S., Choi, H.G., 2010. Development of valsartan-loaded gelatin microcapsule without crystal change using hydroxypropylmethylcellulose as a stabilizer. *Drug Deliv.*, (2017), 322–329.
- [75] Yi-Dong Yan, Jun Ho Sung, Kun Kook Kia, Dong Wuk Kib, Jong Oh Kim, Beom-Jin Lee, Chul Soon Yong, Han-Gon Choi. Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes. *International Journal of Pharmaceutics* 422 (2012) 202– 210.
- [76] Naveen Chella, Bhaskar Daravath, Dinesh Kumar, Rama Rao Tadikonda. Formulation and Pharmacokinetic Evaluation of Polymeric Dispersions Containing Valsartan. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2015.
- [77] Ramesh R. Dargad, Mahesh R. Prajapati, Rohit R. Dargad, Jai D. Parekh. Sacubitril/valsartan: A novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Indian Heart Journal* 70S (2018) S102–S110
- [78] C.H. Czendlik, A. Sioufi, G. Preiswerk, H. Howald, Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of single doses of valsartan and atenolol, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52 (1997) 451–459.

- [79] N. Siddiqui, A. Husain, L. Chaudhry, M. Shams Alam, M. Mitra, P.S. Bhasin, Pharmacological and pharmaceutical profile of valsartan: a review, *J. Appl. Pharm. Sci.* 01 (04) (2011) 12–19.
- [80] Febry Ardiana, Suciati, Gunawan Indrayanto. Valsartan. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology.* (2015), 229-291.
- [81] Mehtap SAYDAM, Sevgi TAKKA. BIOAVAILABILITY FILE: VALSARTAN. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 32, 185-196, 2007.
- [82] Sateesh Kumar Vemula, Raj Kumar Venisetty, Prabhakar Reddy Veerareddy. Valsartan floating bioadhesive compression-coated mini-tablets: Formulation and pharmacokinetics. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 40 (2017) 66-72.
- [83] Vidal 2018.
- [84] C. J. Mbah. Physicochemical properties of valsartan and the effect of ethyl alcohol, propylene glycol and pH on its solubility. *Pharmazie* 60 (2005)
- [85] Pharmacopée Européenne 10^{ème} édition.
- [86] Hadi Behjati Rad, Javad Karimi Sabet, Farshad Varaminian. Determination of valsartan solubility in supercritical carbon dioxide: Experimental measurement and molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Liquids* 294 (2019) 111636.
- [87] I. Rukhman, E. Flyaks, T. Koltai, J. Aronhime, Polymorphs of valsartan, United States Patent US 7,105,557, September 12, 2006.
- [88] I. Rukhman, E. Flyaks, T. Koltai, J. Aronhime, Amorphous form of valsartan, European Patent Specification EP 1950204 A1, July 30, 2008.
- [89] J. Burgbacher, B.T. Hahn, F.A. Rampf, R. Schneeberger, Highly crystalline valsartan, United States Patent US 2013/0137737 A1, May 30, 2013.
- [90] U.S. Food and Drug Administration, FDA Updates on Valsartan Recalls, U.S. Food and Drug Administration, 2018.
- [91] www.ansm.sante.fr

- [92] Hywel D. Williams, Natalie L. Trevaskis, Susan A. Charman, Ravi M. Shanker, William N. Charman, Colin W. Pouton, and Christopher J. H. Porter. Strategies to Address Low Drug Solubility. *Pharmacol Rev* 65:315–499, January 2013.
- [93] Arik Dahan, Avital Beig, David Lindley, Jonathan M. Miller. The solubility–permeability interplay and oral drug formulation design: Two heads are better than one. *Advanced Drug Delivery Reviews* xxx (2016).
- [94] Harpreet Sandhu, Navnit Shah, Hitesh Chokshi and A.Waseem Malick. Overview of Amorphous Solid Dispersion Technologies.
- [95] Mark T. Davis et al. Amorphous solid dispersions of BCS class II drugs: A rational approach to solvent and polymer selection. *Chemical Engineering Research and Design*. Volume 110, June 2016, Pages 192-199
- [96] Palpandi Pandi, Raviteja Bulusu, Nagavendra Kommineni, Wahid Khan, Mandip Singh. Amorphous Solid Dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *International Journal of Pharmaceutics* (2020).
- [97] P. Kanaujia¹, P. Poovizhi W. K. Ng, R. B. H. Tan. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder technology*. Volume 285, November 2015, Pages 2-15 (2015).
- [98] Fernando Frizon, Josimar de Oliveira Eloy, Carmen Maria Donaduzzi, Márcia Lina Mitsui Juliana Maldonado Marchett. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. *Powder Technologie*. Volume 235, February 2013, Pages 532-539.
- [99] Sung-Jin Kim, Hong-Ki Lee, Young-Guk Na, Ki-Hyun Bang, Hye-Jin Lee, Miao Wang, Hyun-Wook Huh, Cheong-Weon Cho. A novel composition of ticagrelor by solid dispersion technique for increasing solubility and intestinal permeability. *Int J Pharm*. 2019 Jan 30; 555:11-18.
- [100] Ashwini Madgulkar, Mithun Bandivadekar, Tanaji Shid, and Shivani Rao. Sugars as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class II drug: clotrimazole. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016 Jan; 42(1):28-38.

[101] Yannick Guinet Laurent Paccou Florence Danède Patrick Derollez Alain Hédoux. Structural description of the marketed form of valsartan: A crystalline mesophase characterized by nanocrystals and conformational disorder. *International Journal of Pharmaceutics*. (2017).

[102] Mehnaz Ali, Fabiha Faizah Ali, Nazma Akhter Rita and Mohiuddin Ahmed Bhuiyan. Comparative in vitro evaluation of some commercial brands of valsartan tablets marketed in Bangladesh. *The Pharma Innovation Journal* 2018; 7(4): 1068-1072.

[103] Sapkal SB, Shinde SA, Darakhe RA, Shrikhande VN. Solid dispersion of valsartan for solubility improvement using β -cyclodextrin. *Med Crave* (2018).

[104] Wei-Juan Xu, Hong-Juan Xie, Qing-Ri Cao, Li-Li Shi, Yue Cao, Xiao-Yin Zhu & Jing-Hao Cui. Enhanced dissolution and oral bioavailability of valsartan solid dispersions prepared by a freeze-drying technique using hydrophilic polymers, *Drug Delivery*, 23:1, 41-48 (2016).

[105] Djordje Medarević, Sandra Cvijić, Vladimir Dobričić, Miodrag Mitrić, Jelena Djuriš, Svetlana Ibrić. Assessing the potential of solid dispersions to improve dissolution rate and bioavailability of valsartan: In vitro-in silico approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (2018)

[106] Wenhao Xu, Ying Sun, Liping Du, Yulia S. Chistyachenko, Alexandr V. Dushkin, Weike Su. Investigations on solid dispersions of valsartan with alkalizing agents: Preparation, characterization and physicochemical properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* Volume 44, April 2018, Pages 399-405