

---

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

البلدية دحلب سعد جامعة  
Université SAAD DAHLAB de BLIDA

كلية التكنولوجيا  
Faculté de Technologie

قسم الإلكترونيك  
Département d'Électronique



## Mémoire de Master

Filière Télécommunication  
Spécialité Réseaux & Télécoms

Présenté par

YAHIA AMAR AZIZA

&

BELAMINE HOUDA

---

# Optimisation des structures pour la photodetection

---

Proposé par : Mr. **Aissat Abdelkader**

Co-promoteur : Mr. **Amraoui Rachid**

Année Universitaire 2019-2020

# **Introduction**

La majorité des molécules de médicaments développées par l'industrie pharmaceutique au cours des dernières décennies du 20<sup>ème</sup> siècle ont été classées selon le système de classification biopharmaceutique (BCS) en tant que médicaments de classe I [1,2]. Cela signifie que la plupart des médicaments présentaient une perméabilité et une solubilité élevées. Si une molécule ne répondait pas à ces critères, elle serait très probablement écartée du pipeline de développement de l'industrie en raison de préoccupations concernant la faible biodisponibilité et / ou le processus de formulation gênant [1].

Dans les années 1990, avec l'avènement de l'informatique et de son application au domaine pharmaceutique, un nouveau paradigme est apparu dans l'industrie pharmaceutique concernant la sélection des médicaments, introduisant la sélection des candidats à la modulation cible [3-4]. Ce nouvel outil a permis à l'industrie pharmaceutique de produire des médicaments plus puissants et plus spécifiques. Cependant, ces derniers présentent généralement une solubilité dans l'eau médiocre et, par conséquent, correspondent aux classes II ou IV du BCS [5,6]. Cette modification des propriétés des médicaments candidats a posé de nouveaux défis car la plupart des nouvelles molécules ont entraîné une mauvaise dissolution in vivo et, par conséquent, une biodisponibilité médiocre et / ou très variable [7].

L'amélioration de la biodisponibilité orale des médicaments peu solubles dans l'eau demeure l'un des aspects les plus difficiles du développement de médicaments. Les techniques approches qui ont été couramment utilisées pour surmonter les inconvénients associés aux médicaments faiblement solubles dans l'eau comprennent en général la micronisation, la formation de sel, l'utilisation de surfactant et l'utilisation de pro-drogues [8-9]. Cependant, toutes ces techniques ont des limites potentielles.

La micronisation présente plusieurs inconvénients, le principal étant la possibilité limitée de contrôler les caractères importants de la particule finale tels que la taille, la forme, la morphologie, les propriétés de surface et les charges électrostatiques. De plus, la micronisation est un processus à haute énergie qui provoque des perturbations dans le réseau cristallin du médicament, entraînant la présence de régions désordonnées ou amorphes dans le produit final. Les régions amorphes sont thermodynamiquement instables et sont donc sensibles à la recristallisation au

stockage, en particulier dans des conditions chaudes et humides [10-12]. Tous les médicaments faiblement solubles dans l'eau ne sont pas appropriés pour améliorer leur solubilité par formation de sel. La vitesse de dissolution d'un sel particulier est habituellement différente de celle du composé parent. Cependant, les sels de sodium et de potassium des acides faibles se dissolvent plus rapidement que les sels libres. Les désavantages potentiels des formes de sel incluent la réactivité élevée avec le dioxyde de carbone atmosphérique et l'eau ayant pour résultat la précipitation d'un médicament faiblement soluble dans l'eau, la détresse épigastrique due à l'alcalinité élevée. Même si l'utilisation de co-solvant pour améliorer le taux de dissolution pose des problèmes tels que la conformité du patient et la commercialisation [13-14].

En revanche la technique de dispersion solide (SD) a été largement utilisée pour améliorer la vitesse de dissolution, la solubilité et l'absorption orale des médicaments faiblement solubles dans l'eau [15-16]. Le terme dispersion solide a été utilisé pour décrire une famille de formes posologiques dans lesquelles le médicament est dispersé dans une matrice biologiquement inerte, habituellement en vue d'améliorer la biodisponibilité orale. Chiou et Riegelman [14] ont défini ces systèmes 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-fusion.

L'objectif de cette étude est de mettre en lumière tout ce qui se rapporte aux dispersions solides pharmaceutiques, à savoir les matériaux utilisés, les procédés mis en jeu et les méthodes de caractérisations physico-chimiques et biopharmaceutiques afin de mieux comprendre cet axe de recherche scientifique d'un point de vue académique et industriel.

Le manuscrit est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré aux médicaments entre état amorphe et cristallin, comportant des notions théoriques sur les solides cristallins et amorphes, l'amorphisation et ses techniques.

Le deuxième chapitre présentera les notions de base sur les dispersions solides, incluant les différents procédés de dispersions et l'influence des polymères sur ces formulations.

Le chapitre trois est une synthèse bibliographique des principales études expérimentales existantes dans la littérature, où une analyse critique de différentes dispersions solides qui ont été élaborées par des chercheurs pour plusieurs médicaments avec plusieurs procédés de dispersions solides.

Dans cette partie du travail on présentera aussi les produits pharmaceutiques à base de dispersions solides existants sur le marché mondial du médicament.

Enfin, la conclusion générale sera principalement dédiée à la comparaison entre l'aspect scientifique académique et l'aspect recherche et développement industriel de cette forme galénique innovante.

# **Chapitre 1**

## **Les médicaments entre l'état amorphe et cristallin**

# **Chapitre 1 : Les médicaments entre l'état amorphe et cristallin.**

## **1.1. Introduction**

Les matériaux amorphes, cet état de matière désordonnée a pris récemment une prise de conscience récente de la part des chercheurs car sa formation a pu ouvrir de nouvelles possibilités de formulation pour l'augmentation de la solubilité et la biodisponibilité des ingrédients actifs et pour la protection des biomolécules fragiles. Ces molécules amorphes sont générées par inadvertance pendant la fabrication des formes cristallines à savoir des opérations de broyage, d'atomisation, de compactage, de granulation. Leur propriétés diffèrent à ceux des molécules cristallines, en vus des directives très strictes imposer par la réglementation. La connaissance de ces états est indispensable pour maitriser la formulation des formes solides. Dans la littérature, une présentation générale et assez détaillé de leurs propriétés est présentée, nous nous intéressons à l'intérêt pratique des amorphes dans le domaine pharmaceutique, d'autant plus afin de trouver un moyen d'éviter les inconvénients spécifiques de cet état solide.

## **1.2. La matière solide et ces états cristal/amorphe**

Le matériau est cristallin lorsqu'il est en dessous de la température de fusion à l'équilibre. Cette structure cristalline est caractérisée sous un motif formé d'un réseau cristallin c'est-à-dire des atomes ou des molécules qui se répètent périodiquement dans les trois directions de l'espace.

Ces cristaux de nature solide, peuvent supporter un cisaillement s'il n'est pas trop fort. Le cristal se déforme de manière élastique c'est-à-dire lorsque le cisaillement est interrompu le solide déformé retourne à son état initial qui est la forme cristalline.

Il peut y avoir un polymorphisme chez un composé, ce qui signifie qu'il peut exister plusieurs formes cristallines de structures différentes malgré que la molécule soit la même [17]

Un matériau peut être sous une forme solide même à basse température en dessous de la température de la transition vitreuse  $T_g$ , tout en ayant une structure non cristalline (amorphe) semblable à celle d'un liquide dans celui-ci n'a pas de forme propre.

Il existe des techniques pour former des solides amorphes, parmi elles le verre qui est un amorphe solide par surfusion rapide et profonde d'un liquide afin d'éviter la cristallisation.

### **1.2.1. Les solides cristallins**

On entend par solide cristallin lorsque la réversibilité élastique ne dépend pas de la durée de la contrainte de cisaillement. La constante de proportionnalité entre la déformation et la contrainte appliquée  $G$  qui est la constante de cisaillement caractérise le comportement élastique.

### **1.2.2. Les solides amorphes**

Pour qu'un solide soit amorphe, il faut se référer à la propriété viscoélastique d'un liquide réel selon la norme R2350, d'après Maxwell [18], le liquide répond à la contrainte de manière élastique, le temps de relaxation  $\tau$  est proportionnel à la viscosité du liquide  $\eta(T)$  mais non proportionnel à la constante de proportionnalité  $G$ , cette relation est comme suit :

$$\tau = \eta(T) / G_{\infty}$$

## **1.3. La température vitreuse et fonte de la matière**

### **1.3.1. La température vitreuse**

Auparavant la température de transition vitreuse  $T_g$  a été définie par une viscosité d'un liquide en surfusion qui atteint la valeur de 1013 Po. Actuellement, c'est elle est le temps de relaxation de l'enthalpie à une valeur spécifique, généralement à 100s, lors du balayage DSC à des vitesses de quelques degrés par minute, on remarque un saut de flux de chaleur qui correspond à un saut de chaleur spécifique, l'apparition de ce saut est un outil pour localiser la température de transition vitreuse.

### **1.3.2. La fusion d'un cristal**

La fusion d'un cristal est le passage d'un état solide à liquide d'un cristal par chauffage. En calorimétrie il est constaté un pic endothermique. Du point de vue structure, il est signalé une brisure du réseau cristallin et le liquide se trouve

désordonné. Une grande énergie à l'équivalent de la température de fusion est nécessaire pour la destruction du réseau cristallin.

### **1.3.3. La fusion d'un verre**

A l'inverse de fusion d'un cristal, la fusion d'un verre se traduit par un ramollissement progressif, remarquable au-dessus de la température de transition vitreuse  $T_g$ . En calorimétrie, il est constaté un saut de chaleur spécifique, mais sans nécessité de fournir une importante quantité de chaleur. Ce ramollissement progressif n'implique pas une brisure de symétrie parce que le composé est toujours amorphe, ni de modification structurale, pas même un changement de phase, les molécules obtiennent une mobilité plus grande, ce qui diminue la viscosité, autrement dit le verre a subi une fusion pâteuse.

## **1.4. Avantages et difficultés de l'état amorphe**

### **1.4.1. Avantages**

- Augmentation de la solubilité et la biodisponibilité lors de l'utilisation des principes actifs amorphes peu soluble dans les liquides biologiques aqueux.
- La dissolution d'un composé amorphe conduit à une forte sursaturation et donc de concentrations très fortes même si le composé est pur.
- Accroissement de la stabilité physique et chimique des biomolécules fragiles (protéines, vaccins) en les mélangeant à des cryoprotecteurs (sucre, polyols, acides aminés...etc)
- Assurance d'une immobilisation structurale des composés fragiles à condition que leur mobilité moléculaire soit bien adaptée.

### **1.4.2. Difficultés**

- La formation et la stabilité physique
- La difficulté de maintenir plus longtemps cette forme lors de la dissolution dans un milieu aqueux.
- Stabilité chimique, il faut tenir compte de la corrélation des temps de mobilités moléculaires et la cinétique de transformations chimiques probable.

## **1.5. Médicaments amorphes et préparation pharmaceutique**

La coexistence de plusieurs composants, les propriétés physiques et la stabilité des systèmes multi-composants amorphes sont les différents paramètres de formulation d'un composé amorphe à prendre en considération, mais deux questions se posent :

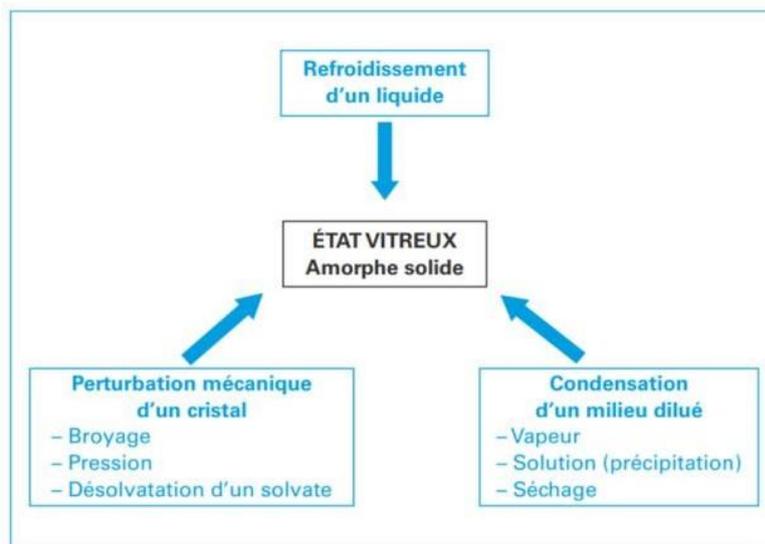
- Pour qu'il y ait plastification d'un polymère ou d'un principe actif sous effet de l'eau, l'évolution de la Tg est en fonction de la concentration du système mixte. Mais, pour les dispersions solides amorphes d'un principe actif dans un polymère, il est utilisé pour stabiliser les systèmes en augmentant la Tg (effet anti-plastifiant).
- La solubilité d'un cristal diffère totalement d'un amorphe même si c'est le même composé ou un similaire.

Dans le cas des principes actifs peu solubles, le but est de formuler un système mixte amorphe principe actif/excipient, homogène au plan moléculaire, stable en concentration, de plus il faut que la dissolution et la libération du principe actif dans le milieu aqueux soit plus importante obtenus à partir d'un principe actif cristallin dans une durée suffisamment longue.

## **1.6. Les techniques d'amorphisation**

De nombreuses méthodes pour obtenir un composé amorphe sont disponibles dans la bibliographie scientifique et plusieurs choix sont possibles pour classer ces méthodes. Par exemple, la classification en fonction des mécanismes physiques fondamentaux, il est constaté trois voies d'amorphisation : [19-26]

- Le refroidissement d'un liquide (voie thermique) qui consiste à refroidir le composé en essayant d'éviter sa cristallisation.
- La voie mécanique est un mécanisme d'amorphisation directe à l'état solide qui résulte à une destruction d'ordre cristallin initial, elle est due à un effet de broyage ou de pression, et qui peut induire à une désolvation d'un solvate cristallisé.



**Figure 1.1** : techniques d'amorphisation par classification en fonction des mécanismes physiques fondamentaux

- Condensation à partir d'une forme diluée, qui peut gazeuse (condensation sur une surface froide) ou liquide (concentration d'un soluté dans une solution)

Du point de vue pharmaceutique, il est nécessaire de distinguer une amorphisation intentionnelle ou accidentelle, si elle est intentionnelle, il très intéressant de savoir si la méthode utilisée peut se produire à grande échelle.

Pour caractériser et étudier la vitrification du point de vue fondamental, on se réfère sur la trempe thermique à partir du liquide qui nécessite une fusion préalable du composé en évitant de dépasser la température de transition vitreuse  $T_g$  et rapide pour éviter la recristallisation

### 1.7. Utilisation des polymères pour l'amorphisation des médicaments

Les polymères peuvent exister sous forme amorphe, semi-cristalline ou cristalline, en raison de leur réseau cristallin qui est présent en trois dimensions, résultant à un croisement entre les chaînes internes et externes, donc une mobilité moléculaire est constatée lors de l'incorporation du médicament amorphe qui par la suite résulte une réduction du potentiel chimique du médicament amorphe.

Les polymères préservent la solubilité et la stabilité du médicament amorphe pendant une durée assez longue et par conséquent empêchent sa dévitrification.

## 1.8 Inhibition de la cristallisation

Avant de développer la formulation à base de DSA, il est important d'estimer l'aptitude d'un composé à former la phase amorphe. La capacité de formation du verre (GFA) et la fragilité peuvent fournir une estimation qualitative de la tendance d'un médicament candidat à subir une dévitrification et peut clarifier son aptitude, sur la base de la stabilité physique, pour les formes posologiques amorphes.

La GFA et la fragilité peuvent être considérées comme des indicateurs de l'espérance de vie d'une DSA [27]. Il a été suggéré que la cristallisation est inversement proportionnelle au GFA des médicaments amorphes, et ce dernier est défini comme «étant la facilité avec laquelle les matériaux peuvent subir une vitrification en refroidissement [28]. Différentes méthodes sont rapportées dans la littérature pour mesurer le GFA d'un composé médicamenteux telles que la température de transition vitreuse réduite  $T_g$ , la dépendance de la vitesse de refroidissement et le point de croisement des dépendances de la vitesse de chauffage / refroidissement de la température de cristallisation [29].

## 1.9. Antiplasticisation

L'antiplasticisation est la réduction de la plasticité ou le durcissement d'un matériau [30]. En thermodynamique, il est décrit comme un phénomène qui conduit à une augmentation de la  $T_g$  du matériau qui augmente l'énergie libre requise par le médicament amorphe pour se convertir en forme cristalline. Lorsque deux matériaux qui ont des  $T_g$  sont mélangés ensemble, la  $T_g$  finale du mélange se situera quelque part entre les  $T_g$  des deux matériaux [31]. Le mélange d'une faible  $T_g$  de médicament amorphe avec un polymère à haute  $T_g$  au niveau moléculaire conduit à la formation de PASD avec un intermédiaire  $T_g$  de ces deux composants. En d'autres termes, le polymère subit une plastification alors que la  $T_g$  du médicament augmente, et il subit une antiplasticisation. La  $T_g$  résultante du mélange final peut être calculée en utilisant l'équation de Gordon-Taylor [32]

$$T_g = \frac{W_1 T_{g1} + K_G W_2 T_{g2}}{W_1 + K_G W_2}$$

Où  $T_g$ ,  $T_{g1}$  et  $T_{g2}$  sont les températures de transition vitreuse du mélange médicament-polymère, du médicament amorphe et du polymère, respectivement;  $W_1$  et  $W_2$  sont les fractions pondérales du médicament et du polymère, respectivement, et  $K_G$  est une constante dont la valeur dépend du niveau d'interaction entre le médicament et le polymère et peut être calculée en utilisant l'équation comme indiqué:

$$K_G = \frac{\rho_1 T_{g1}}{\rho_2 T_{g2}}$$

Où  $\rho_1$  et  $\rho_2$  sont les densités de drogue amorphe et polymère, respectivement. D'autres équations telles que Fox, [33] Couchman-Karasz, [34] ou Kwei [35] sont également rapportées dans la littérature pour estimer la  $T_g$  résultante du PASD. Sathigari et al. [36] ont étudié la stabilisation de l'éfavirenz amorphe et rapporté que la stabilité du médicament amorphe dans la dispersion solide Plasdane S-630 comme support est dû à l'effet antiplastifiant du polymère, qui augmente la viscosité du système et diminue la diffusion des molécules médicamenteuses (nécessaire pour former un réseau cristallin). Cependant, parfois, expérimentalement les valeurs de  $T_g$  obtenues s'écartent considérablement des valeurs théoriques. Cela est dû au volume non-additivité résultant d'un mélange non idéal du médicament et polymère

Lorsqu'un médicament est dispersé dans la matrice polymère, plusieurs interactions mononucléaires et hétéronucléaires entrent en jeu. Celles-ci peuvent être représentées comme suit:

1.  $D-D + P-P > 2(D-P)$
2.  $D-D + P-P < 2(D-P)$
3.  $D-D + P-P = 2(D-P)$

Où D et P représentent respectivement le médicament et le polymère. C'est la force relative de ces interactions qui définit le final volume de DSA.



**Figure 1.2** : Différentes approches pour stabiliser la dispersion solide amorphe dans un matrice polymère; D-P représente le médicament-polymère et T<sub>g</sub> représente la Température de transition vitreuse

### 1.10. Mécanismes et interaction intermoléculaires

Les molécules de médicament peuvent interagir avec les molécules de polymère via plusieurs forces faibles telles que la liaison H, les forces de van der Waals, électrostatiques, ioniques ou hydrophobes. [37] Ces liaisons intermoléculaires restreignent la mobilité moléculaire des molécules de médicament dans la matrice du polymère et assurent la stabilité du système. Khougaz et coll. ont rapporté le rôle de l'interaction médicament-polymère spécifique dans la stabilisation d'une dispersion solide. [38] Ils ont constaté que lorsque le MK-0591 amorphe était dispersé dans différents polymères tels que le PVP K-12 et le PVP / acétate de vinyle, la T<sub>g</sub> finale de l'DSA était inférieure à la T<sub>g</sub> du médicament amorphe. Cependant, la dispersion solide est restée stable après 1 an. Cela montre que l'antiplasticisation n'est pas le seul facteur responsable d'une réduction du taux de dévitrification. Les spectres infrarouges (IR) ont confirmé la présence d'interactions ion-dipôle entre le PVP du groupe carbonyle et le groupe carboxylate MK-0591 (COO Na<sup>+</sup>) montrant que les faibles forces intermoléculaires jouent également un rôle important dans la stabilisation des médicaments amorphes dans la matrice polymère. Une autre étude intéressante a été menée par Meng et al. [39] qui a mis en évidence l'importance de la formation de liaisons ou des interactions médicament-polymère dans la stabilité de la curcumine

amorphe comme médicament modèle. Ils ont examiné la capacité de différents polymères, tels que PVP K90, Eudragit EPO®, HPMC, et PEG 8000, pour interagir avec le médicament modèle, la curcumine, par formation des liaisons stables. Il a été constaté qu'Eudragit® était le seul des 4 polymères qui stabilisent la curcumine à la limite de la miscibilité lors des études de stabilité et a également amélioré ses performances de dissolution. L'interaction entre la curcumine et Eudragit® a été vérifiée en utilisant la spectroscopie IR et Raman. Il a été conclu qu'un certain degré d'interaction entre un médicament et un polymère est important pour une formulation réussie des DSA et l'importance de la formation de liaisons ou de l'interaction médicament-polymère

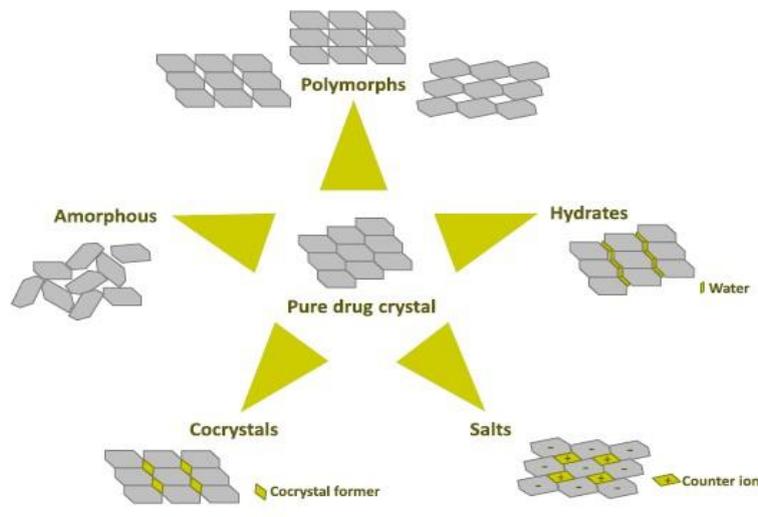
Une étude de Miyazaki et al. a démontré le rôle de la stéréosélectivité des interactions dans la stabilité de la nitrendipine amorphe (NTR) préparée par la méthode de trempe à l'état fondu.[40] Ils ont élucidé l'effet de l'interaction médicament-polymère stéréosélective sur la vitesse de cristallisation des DSA utilisant PVP, HPMC et HPMC phtalate (HPMCP) comme polymères chiraux modèles. L'effet des polymères chiraux, HPMC et HPMCP sur l'inhibition de la cristallisation du (+) -NTR était plus efficace que celui de (-) -NTR à 50C-70C . PVP, d'autre part, n'interagissait préférentiellement avec aucun des énantiomères et par conséquent n'a aucun effet sur le profil de cristallisation du NTR. Cette différence dans le profil de cristallisation ou la stabilité physique peuvent être attribués à une interaction stéro-sélective entre le médicament et le polymère. Cependant, en raison de la nature faible de cette interaction, l'effet sur la stabilité physique du DSA était minime à 25 ° C.

# **Chapitre 2**

## Les dispersions solides

## I. Introduction :

Dès 1961, Sekiguchi et al. [41-42] ont développé le concept de dispersion solide pour améliorer l'absorption des médicaments faiblement solubles dans l'eau. Il a impliqué la formation de mélanges eutectiques de médicaments avec des supports solubles dans l'eau par fusion de leurs mélanges physiques, et une fois que les supports se sont dissous, le médicament a précipité dans un état complètement divisé dans l'eau. Plus tard, Goldberg et al. [43-44] ont démontré qu'une certaine fraction du médicament pouvait également être dispersée du point de vue moléculaire dans la matrice, formant des solutions solides, tandis que d'autres chercheurs [45-46] ont rapporté que le médicament pouvait être incorporé dans la matrice sous forme de matériaux amorphes. Sur la base de ces considérations, Chiou et Riegelman [47] ont défini la dispersion solide comme «la dispersion d'un ou plusieurs ingrédients actifs dans un excipient ou une matrice inerte, où les ingrédients actifs pourraient exister sous forme cristalline, solubilisée ou amorphe (figure2.1).

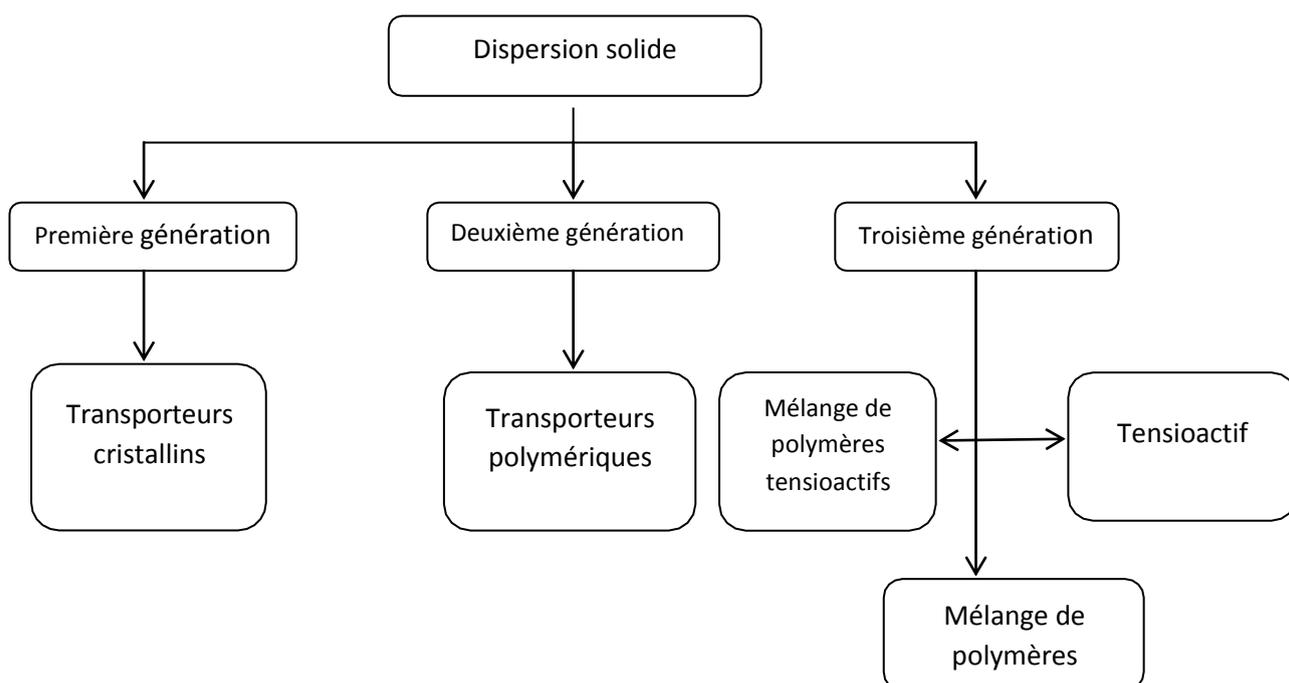


**Figure 2.1** : Différentes formes solides de médicaments qui peuvent être utilisées dans des formulations, y compris le cristal de médicament pour le plus stable, ainsi que des polymorphes, des hydrates, des sels, des Co-cristaux et des formes amorphes [48].

## I. Classification de la dispersion solide :

Les dispersions solides peuvent être classées en première, deuxième ou troisième génération [49] (figure2.2). Brièvement, la première génération produit des

dispersions solides cristallines où une molécule d'un support cristallin remplace une molécule de médicament dans sa structure cristalline. La deuxième génération produit des dispersions solides amorphes et utilise des supports polymères. La troisième génération comprend une dispersion solide amorphe composée d'une combinaison de supports amorphes et le plus préférablement une combinaison de supports amorphes et de tensioactifs, présentant une libération améliorée de médicament, une stabilité à long terme et une biodisponibilité supérieure [49].



**Figure 2.2** : Classification de la dispersion solide [50-51]

## II. Avantages et inconvénients des dispersions solides :

### II.1 Avantages :

- Une mouillabilité améliorée entraîne une augmentation de la solubilité.
- Particules ayant une porosité plus élevée. L'augmentation de la porosité influence les propriétés du porteur et augmente le profil de libération du médicament.
- L'état amorphe du médicament conduit à l'amélioration de la libération du médicament.

- Le métabolisme pré-systémique est réduit en raison de l'augmentation de la vitesse de dissolution et de l'absorption.
- La réduction de la taille des particules dans la dispersion solide conduit à une augmentation de la surface qui provoque une augmentation de la vitesse de dissolution, d'où la biodisponibilité améliorée.
- Dispersions solides prédominantes sur d'autres techniques telles que la réduction de la taille des particules.
- En modifiant la solubilité dans l'eau, la biodisponibilité du médicament peut être augmentée [90]

## **II.2 Inconvénients [52, 53,54]:**

- Instabilité des dispersions solides.
- Les propriétés physiques des dispersions solides sont affectées par l'humidité et la température.
- La propriété de collant des dispersions solides le rend difficile à manipuler.
- Difficile de préparer des dispersions solides dans une forme posologique.
- Problème de stabilité du véhicule et de la drogue.
- Reproductibilité des propriétés physicochimiques.
- Pour obtenir une bonne dissolution, une grande quantité de support est requise.
- Pendant le stockage de la dispersion solide, on rencontre de nombreux problèmes qui sont la séparation de phase, la conversion de la forme amorphe en cristalline et la croissance cristalline en raison de laquelle diminue la solubilité, la dissolution et la biodisponibilité.
- On utilise divers polymères synthétiques tels que la polyvinylpyrrolidone, le polyéthylèneglycol, le mannitol qui sont hydrosolubles et qui ont un point de fusion bas et qui sont utilisés en grande quantité mais qui présentent moins d'amélioration de la dissolution.
- La méthode de préparation est chère.

## **III. Les facteurs qui influencent la dispersion solide :**

Tableau 2.1: Les différents facteurs qui influencent la dispersion solide

<b>Température de transition vitreuse (Tg)</b>	La stabilité augmente avec l'augmentation de la Tg. Les polymères augmentent la stabilité cinétique des médicaments amorphes (effet anti plastifiant) [55]
<b>Relaxation structurelle / mobilité moléculaire</b>	Responsable de la recristallisation. Le taux de cristallisation est plus élevé à des températures supérieures à Tg. Restriction de la mobilité moléculaire améliore la stabilité [56]
<b>Entropie configurationnelle</b>	Une faible entropie configurationnelle favorise la cristallisation [57]
<b>Méthode de préparation (fusion ou solvant méthode d'évaporation, lyophilisation, technologie des fluides supercritiques)</b>	Différentes méthodes de préparation induisent différentes histoires thermiques et contraintes mécaniques conduisant à différents degrés de mélange médicament-polymère et mobilité médicamenteuse dans la dispersion. Par conséquent, la stabilité variable à l'état solide de la dispersion solide peut être obtenu [58-59]
<b>Humidité, stress mécanique et Température</b>	La température affecte significativement la mobilité moléculaire, et l'humidité peut plastifier le matériau en abaissant sa Tg près de température de stockage: augmente le taux de cristallisation et diminue la température de cristallisation [60]. Le stress mécanique provoque aussi des différences significatives dans la tendance à la cristallisation [61].

<p><b>Conditions de préparation telles que le taux de refroidissement, traitement température et le temps</b></p>	<p>Le refroidissement lent de l'indométhacine amorphe augmente sa stabilité physique [62]. Température d'entrée utilisée dans la pulvérisation du naproxène a conduit à la différence de profil de dissolution et de stabilité du médicament [63]. Vitesse de vis différente (temps de séjour) l'extrusion thermofusible affecte la stabilité des formulations de fénofibrate dans des conditions de stress. Le temps de séjour dans l'extrusion thermofusible affecte la stabilité des formulations de fénofibrate dans des conditions de stress.</p>
<p><b>Sélection de polymère</b></p>	<p>est une étape extrêmement important dont le choix du support dépend des caractéristiques du polymère, y compris la solubilité, l'hydrophilie, le point de fusion, le comportement à la libération, l'absorption d'humidité, l'influence du pH... [64]</p>
<p><b>Choix du ratio PA-polymère</b></p>	<p>Pour inhiber la cristallisation du médicament en solution, une quantité optimisée de polymère est requise [64].</p>
<p><b>Miscibilité des ingrédients</b></p>	<p>C'est un facteur important qui détermine la préparation du système de dispersion solide miscible monophasé [64].</p>

#### **IV. Les différents procédés de préparation des dispersions solides :**

Au cours de la dernière décennie, diverses techniques sont maintenant disponibles pour la fabrication à grande échelle. Lors de la sélection d'une technique appropriée, les facteurs suivants doivent être pris en compte [65]:

- Propriétés physico-chimiques des matières premières.
- Facilité de fabrication et de mise à l'échelle, et coût associé.

- La reproductibilité des attributs des produits médicamenteux.
- Propriété intellectuelle et liberté d'exploitation.

#### **IV.1. Evaporation de solvant :**

Le procédé à base de solvant utilise un solvant organique pour dissoudre et disperser intimement le médicament et la molécule porteuse. L'identification d'un solvant commun à la fois pour le médicament et le support peut être problématique, et l'élimination complète du solvant du produit peut être un processus long. De plus, des modifications subtiles des concentrations utilisées pour l'évaporation du solvant peuvent entraîner de grands changements dans les performances du produit. En outre, de grands volumes de solvants sont généralement requis, ce qui peut entraîner des problèmes toxicologiques [66-67]. De nombreux chercheurs ont étudié le SD du méloxicam [68], du naproxène [69-70], du rofécoxib [71], de la félodipine [67], de l'aténolol [72] et du nimésulide [73] en utilisant la technique d'évaporation au solvant. Ces résultats suggèrent que la technique mentionnée ci-dessus peut être utilisée avec succès pour l'amélioration et la stabilité de dispersions solides de médicaments pauvres en eau.

**IV.1.1. Avantages :** Comme l'évaporation du solvant organique est effectuée à basse température, la dégradation thermique du médicament et du véhicule peut être évitée.

#### **IV.1.2. Inconvénients :**

- Stabilité chimique de la drogue.
- Enlèvement incomplet de solvant organique liquide.
- Méthode coûteuse de préparation [74].

#### **IV.2. Fusion :**

Le procédé de fusion a été proposé par Sekiguchi et Obi en 1961[75]. Un mélange physique de médicament et de polymère est chauffé pour former un mélange fondu qui est ensuite refroidi et solidifié sous agitation rigoureuse. La masse solide résultante est ensuite broyée, pulvérisée et tamisée pour obtenir la taille de particule souhaitée. Bien que fréquemment utilisé, il existe un certain nombre de défis dans la préparation de la dispersion solide en utilisant cette méthode, comme le manque de miscibilité médicament-polymère à la température de chauffage. L'utilisation de

tensioactifs peut éviter ce problème [76]. En outre, les médicaments et polymères doivent être thermiquement stables à la température de fusion et, par conséquent, des températures de traitement plus faibles sont préférables [77]. De plus, le mélange fusionné doit être stable contre la recristallisation et la séparation des phases sur la durée de conservation des produits. Sheng et al. ont rapporté que la sursaturation d'un médicament amorphe dans une formulation de félodipine-Eudragit provoque une séparation de phase au cours du vieillissement [78]. Des résultats similaires ont été rapportés par Save et al. [79] sur le refroidissement lent du mélange fondu de la formulation de nifédipine-polyéthylène glycol 6000.

#### **IV.2.1 Avantages :**

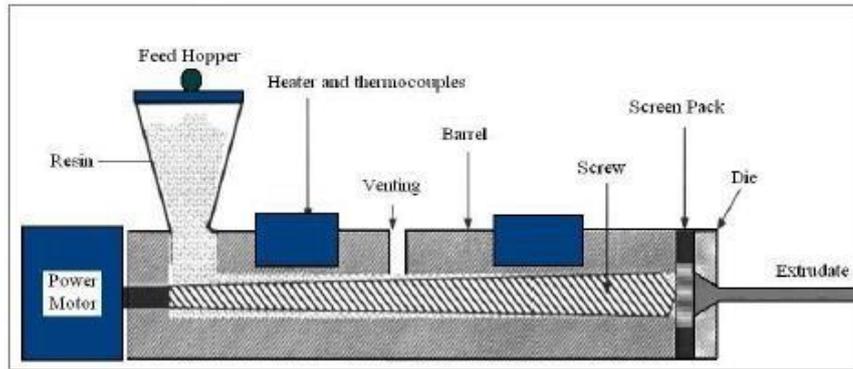
- Pour empêcher l'oxydation du médicament et du gaz inerte du véhicule, tel que l'azote, peut être utilisé.
- Méthode simple et économique.

#### **IV.2.2 Inconvénients :**

- Incompatibilité du médicament et du transporteur.
- Miscibilité entre les changements de médicament et de porteur quand il est refroidi.
- En raison du chauffage à haute température, une dégradation du médicament et du véhicule peut se produire.
- Une séparation de phase peut parfois se produire [74].

#### **IV.3 Extrusion par thermofusion :**

La méthode d'extrusion par thermofusion est la version moderne de la méthode de fusion dans laquelle le mélange intense des composants est induit par l'extrudeuse. Par rapport à la méthode de fusion traditionnelle, l'extrusion en fusion offre la possibilité de façonner le mélange médicament-polymère fondu en implants, pastilles ou formes posologiques orales [80]. Cette méthode nécessite une miscibilité complète du médicament 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.



**Figure 2.3 :** Schéma montrant les composants d'une extrudeuse [81].

#### **IV.3.1 Avantages [82] :**

- Une méthode sans solvant.
- Moins d'étapes de traitement car il n'y a pas de compression des ingrédients et pas besoin de sécher les produits, ce qui rend cette technique simple, continue et efficace;
- Un mélange complet à haute vitesse de cisaillement et de température provoque la désagrégation des particules et crée une distribution uniforme de fines particules de médicament dans la matrice polymère et la dispersion au niveau moléculaire.
- Cette technique offre la possibilité de fabrication continue, ce qui la rend appropriée pour la production à grande échelle.

#### **IV.4 Fluides supercritiques :**

La technologie du fluide supercritique (SCF) a été appliquée avec succès dans l'ingénierie de conception de particules de produits pharmaceutiques, de polymères / biomatériaux et de composés chimiques [75]. Un SCF est une substance qui existe au-dessus de son point critique, qui est défini par les conditions de température et de pression auxquelles les états liquides et gazeux d'une substance coexistent. Le CO<sub>2</sub> supercritique a été largement utilisé dans le domaine pharmaceutique en raison de son point critique relativement bas (31.3 °C et 73.8 bar), qui peut être facilement atteint, et la capacité du liquide à dissoudre la plupart des composés pharmaceutiques. En outre, il est non toxique, ininflammable et a un coût peu élevé.

Le polymère et le PA sont dissous dans un solvant de dioxyde de carbone et sont pulvérisés par une buse à basse pression sur le vase d'expansion et des particules sont formées. Et puis l'expansion du mélange est rapidement refroidie. Un autre nom de cette technique est l'expansion rapide de la solution supercritique (RESS) [83].

#### IV.4.1 Avantages [84] :

- L'utilisation de dioxyde de carbone supercritique est avantageuse car elle est beaucoup plus facile à éliminer des matériaux polymères lorsque le procédé est achevé
- Une petite quantité de dioxyde de carbone reste piégée à l'intérieur du polymère; il ne présente aucun danger pour le patient.
- La capacité du dioxyde de carbone à plastifier et gonfler les polymères peut également être exploitée et le procédé peut être mis en œuvre à proximité de la température ambiante.

#### IV.5 Séchage par pulvérisation [85] :

Le séchage par pulvérisation est le processus par lequel une solution de substance médicamenteuse et de support est évaporée en pulvérisant la solution sous forme de fines gouttelettes dans une chambre dans des conditions contrôlées de chaleur, d'humidité et de flux d'air. Le milieu de séchage est typiquement de l'air et le produit est ensuite séparé après achèvement du séchage.

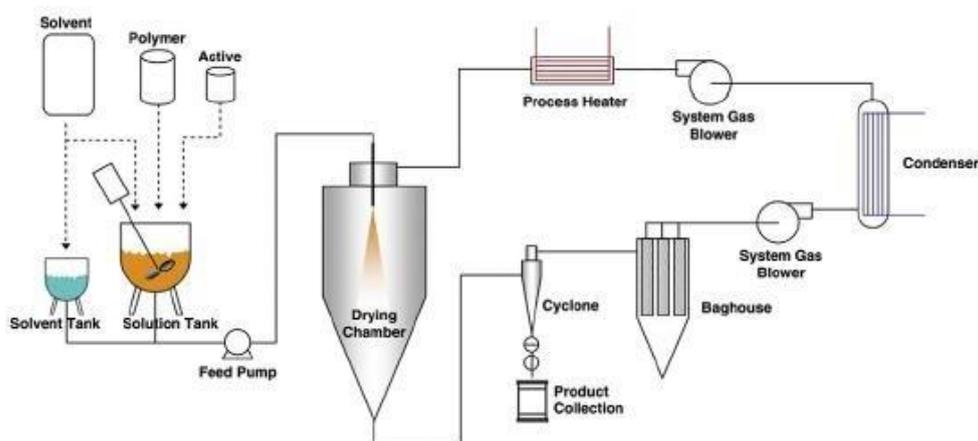


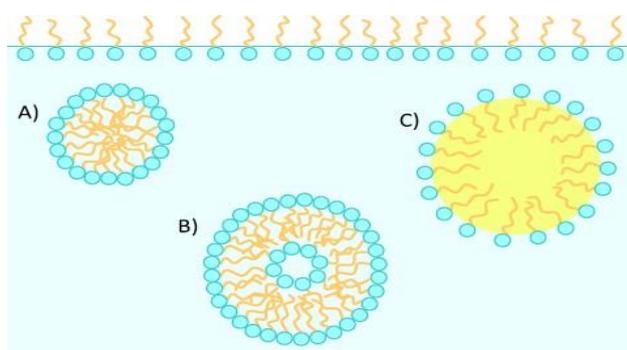
Figure 2.4 : Schéma d'un processus de séchage par pulvérisation [86].

#### IV.6 Lyophilisation :

Dans un solvant commun, le support et le médicament sont Co dissous, puis congelés, et sont ensuite lyophilisés et une dispersion moléculaire sera formée. Donc, c'est un type de technique de mélange moléculaire [54-87]

#### IV.7 Utilisation de surfactants :

Pour augmenter la solubilité, des tensioactifs sont utilisés. Le surfactant agit en réduisant la tension de surface et la tension interfaciale, ce qui entraîne une réduction de l'hydrophobicité du médicament. En raison de cette propriété, les surfactants sont utilisés dans les dispersions solides [88]. Gelucires est une nouvelle classe de tensioactifs qui est utilisée pour préparer des dispersions semi-solides qui sont principalement identifiés par les valeurs HLB et le point de fusion. Les gélucires sont des matériaux cireux amphiphiles et solides. L'agent tensio-actif a une propriété unique de plastification et de solubilisation qui provoque une réduction de la fusion de l'ingrédient pharmaceutique actif [89].



**Figure 2.5** : Structures de distribution de tensioactif et d'auto-assemblage en milieu aqueux pour la formation de A) une micelle et B) un liposome et C) une gouttelette d'émulsion [48].

#### IV.8 Méthode de fusion du solvant :

La méthode de fusion du solvant est une combinaison des deux méthodes d'évaporation du solvant et de la méthode de fusion. Elle est réalisée en dissolvant le médicament dans un solvant approprié et en mélangeant cette solution avec le support

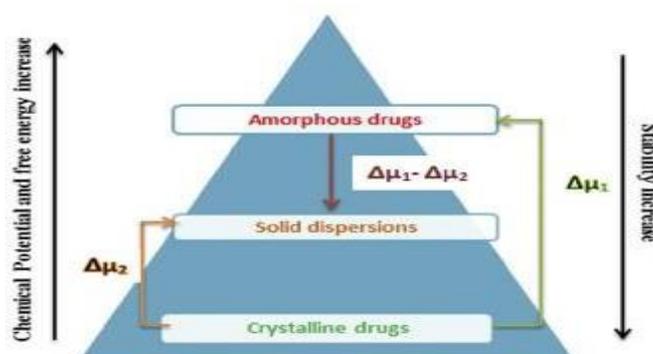
fondu, puis en refroidissant pour la solidification. L'avantage de cette méthode est qu'elle nécessite des températures plus basses avec un moindre risque de décomposition des médicaments thermolabiles [87].

## V. Polymères utilisés pour les dispersions solides :

### V.1 Définition :

Les polymères sont chimiquement composés d'unités structurales répétitives connues sous le nom de monomères qui sont liés les uns aux autres formant un cadre structurel étendu.

Ils peuvent être classés en fonction de leur origine naturelle (par exemple : amidon, cellulose et protéines), semi-synthétiques (par exemple: HPMC) ou polymères synthétiques (par exemple : PVP [90]). En perspective, ils peuvent être classés en homopolymères tels que la méthylcellulose ou un copolymère tel que la crospovidone. Les polymères peuvent être amorphes (acide polyacrylique), semi-cristallins (acide poly L-lactique) ou cristallins (polyéthylène glycol). En raison de leurs structures tridimensionnelles complexes avec de nombreuses liaisons croisées interchaînes ou intrachaînes. L'incorporation de médicaments amorphes dans ces réseaux réticulés entrave leur mobilité moléculaire. Cela réduit le potentiel chimique du médicament amorphe et le rapproche de celui de la forme cristalline comme le montre la Figure 2.6 [91,92]. Par conséquent, les polymères empêchent la dévitrification, préservant ainsi la viabilité (solubilité et stabilité) de l'état amorphe pendant la durée de conservation du produit [118].



**Figure 2.6 :** Pyramide énergétique de la forme cristalline, dispersion solide amorphe et forme amorphe.

Divers polymères ont été étudiés et examinés pour préparer des PASD, et une liste complète est donnée dans le tableau 2.2.

## **V.2 Sélection rationnelle des polymères pour les DSA :**

- Au début du développement, il est très important de caractériser et de corréler les propriétés physicochimiques (structure chimique, poids moléculaire,  $T_m$  ou  $T_g$ , enthalpie de fusion et entropie, viscosité du médicament et polymère sous et au-dessus de la  $T_g$ , flexibilité structurelle, complexité et symétrie, groupes fonctionnels contribuant à la formation de liaisons...) du médicament et polymère pour la conception d'une dispersion solides amorphes [106].
- Les polymères à haute  $T_g$  à des concentrations élevées sont généralement choisis pour préparer des DSA en raison de leur effet antiplastifiant sur le médicament amorphe [106].
- Le polymère doit avoir des paramètres de point de fusion et de solubilité similaires à ceux du médicament [106].

Parmi les différentes méthodes utilisées pour la sélection rationnelle des polymères, on distingue :

### **a) La solubilité [106] :**

La détermination expérimentale de la solubilité d'un PA dans un polymère est difficile. Cependant, l'estimation qualitative de la miscibilité du polymère-PA peut être effectuée en utilisant l'approche des paramètres de solubilité.

Le calcul théorique de cette approche est applicable aux systèmes PA-polymère où les interactions van der Waal jouent un rôle majeur, tandis que pour les mélanges PA-polymère formant des interactions hautement directionnelles telles que les liaisons H ou les forces à longue distance telles que les interactions ioniques, donne des résultats erronés.

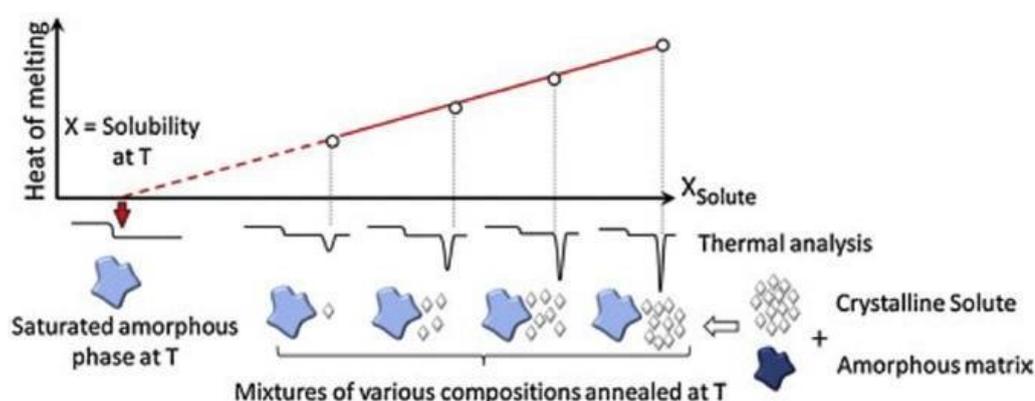
### **b) La théorie de Flory-Huggins (FH) :**

Est une théorie bien connue basée sur un réseau qui décrit la miscibilité polymère-solvant sur la base du changement d'énergie libre de Gibbs associé au

mélange d'un polymère dans un solvant [107]. Récemment, cette théorie a été appliquée pour évaluer la miscibilité PA-polymère en utilisant la méthode de la dépression du point de fusion.

### c) L'enthalpie de fusion :

La méthode la plus largement utilisée pour l'estimation de la solubilité d'un PA dans un polymère consiste à utiliser l'enthalpie de fusion du médicament cristallin dans un système PA-polymère mesuré par la DSC [108]. Cette méthode est basée sur un principe simple que la fraction du PA dissoute dans le polymère ne contribue pas à l'endothermie de fusion. Par conséquent, en mesurant l'enthalpie de fusion d'une série de concentrations médicamenteuses dans des mélanges PA-polymère et en extrapolant le tracé à zéro enthalpie, la solubilité d'un médicament donné dans des polymères sélectionnés pourrait être estimée à partir de l'ordonnée à l'origine de la courbe (Figure 2.7).



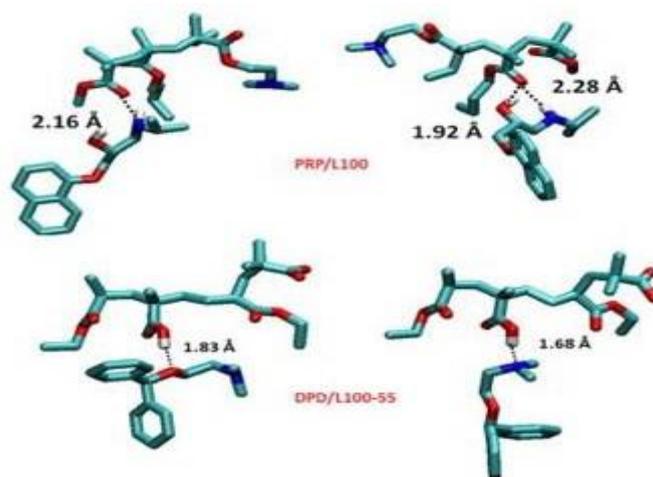
**Figure 2.7 :** Enthalpie de fusion en fonction de différentes charges de PA dans le mélange physique PA-polymère montrant la fraction du PA non mélangé contribuant à l'enthalpie de fusion; reproduit avec la permission d'Amharar [108].

### d) La simulation moléculaire :

Les récents progrès informatiques dans le domaine de la simulation atomique et moléculaire nous ont donné de puissants outils pour sonder les processus moléculaires de différents systèmes, permettant ainsi de prédire le comportement thermodynamique

des dispersions solides amorphes qui ne sont pas bien caractérisées expérimentalement [109].

Le module de terrain tout atome de GROMACS, les simulations de Monte Carlo, la mesure de champ de force SYBYL / MMFF94 et le logiciel Gaussian 09 utilisant la théorie fonctionnelle de la densité ont été utilisés avec succès pour comprendre la transition vitreuse, la tendance à la cristallisation, l'interaction PA-polymère et stabilité [110]. Ces outils de simulation combinés à la théorie FH ont également été utilisés pour estimer la solubilité d'un médicament dans un véhicule lipidique [111]. En outre, la théorie fonctionnelle de la densité utilisant la fonction de corrélation d'échange B3LYP donne une estimation raisonnable des interactions PA-polymère (figure 2.8) [112]. Ces résultats démontrent que la modélisation moléculaire en silico-based est un outil de préformulation puissant qui peut permettre aux scientifiques de la formulation de sélectionner rationnellement les polymères à utiliser pour les ASD [113].

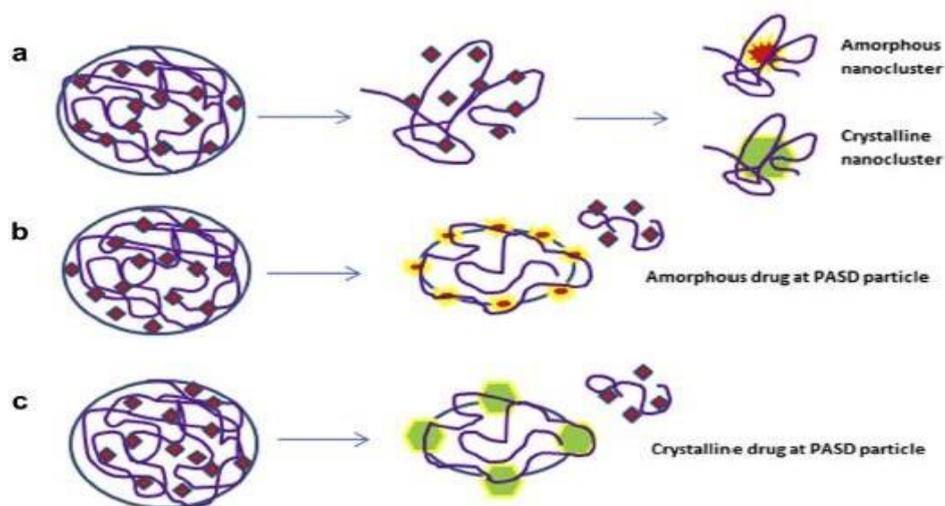


**Figure 2.8 :** Modélisation moléculaire de médicaments / polymères après optimisation énergétique au B3LYP 6-31G en utilisant le logiciel Gaussian 09; PRP représente le propranolol HCl, L100 représente Eudragit L100 et L100-55 représente Eudragit L100-55; Reproduit avec la permission de Maniruzzaman [112].

## VI. Comportement de dissolution des DSA :

La méthode la plus largement utilisée pour prédire la performance in vivo d'une formulation est la dissolution. Cependant, il est difficile d'établir une corrélation in vitro précise car la cinétique de dissolution peut ne pas prédire la nature complexe de

la génération et de la maintenance de super saturation (Figure 2.9) ou considérer pleinement la force motrice de l'absorption par un tel solubilisant [114]. Cela est vrai pour les DSA car plusieurs processus complexes différents se produisent simultanément pendant leur dissolution [115].

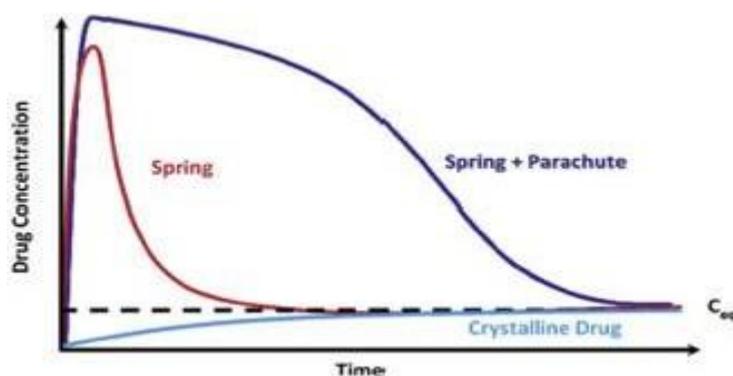


**Figure 2.9** : Comportement de dissolution de dispersions solides amorphes polymères [116]

Le mécanisme général de solubilisation des PASD est ce que l'on appelle le concept du «ressort et du parachute». Le médicament se dissout tout d'abord avec la matrice polymère soluble pour générer une solution sursaturée suivie d'une diminution de la concentration du médicament dans le milieu en raison de l'absorption ou de la précipitation (parachute), comme le montre la figure 2.10.

Trois scénarios différents sont possibles pour le comportement de dissolution du PASD (figure 9 [117]). Figure 9a), les particules PASD se dissolvent rapidement, générant une solution hautement sursaturée suivie par la formation de nano-agrégats de médicament (amorphe ou cristallin) dans la matrice polymère. Le second cas (figure 9b) représente la libération progressive de médicament et de polymère tandis que le médicament reste amorphe dans les particules non dissoutes. Dans le troisième scénario (figure 9c), le médicament et le polymère sont libérés progressivement; cependant, le médicament peut subir une cristallisation principalement à la surface de particules PASD non dissoutes en raison de l'effet plastifiant de l'eau. Il est important

de mentionner ici que la concentration du médicament libre dans les milieux de dissolution dépend de la solubilité aqueuse du médicament cristallin ou amorphe qui dépend à son tour de nombreux facteurs incluant, mais sans s'y limiter, le taux de cristallisation du médicament, l'interaction médicament-polymère, et rapport médicament-polymère



**Figure 2.10** : Profil de médicament basé sur la solubilité aqueuse de la forme amorphe et cristalline du médicament; reproduit avec la permission de Brough et William [116].

Le succès du PASD dépend de la capacité du polymère à maintenir la sursaturation suffisamment longtemps sans précipitation pour faciliter l'absorption du médicament. Le mécanisme de la façon dont le polymère retarde la sursaturation n'est pas complètement compris et nécessite d'autres recherches. Cependant, les interactions médicament-polymère jouent un rôle majeur dans l'inhibition de la cristallisation, soit en interférant avec le processus de nucléation, soit en inhibant la croissance cristalline.

# **Chapitre 3**

## Synthèse bibliographique sur les dispersions solides pharmaceutiques

### **3.1 Introduction :**

Avant la réalisation d'un travail scientifique, nous avons besoin de consulter soigneusement la bibliographie afin de mettre au point une stratégie efficace pour la réalisation de ce dernier ; cette étape est appelé l'état de l'art

Ce chapitre va être dédié à l'état de l'art sur les dispersions solides pharmaceutique, il va contenir la méthodologie de recherche utilisée, la récolte des documents scientifiques et enfin une analyse critique globale de tous ces travaux.

### **3.2 Recherche bibliographique et récolte des documents scientifiques :**

La recherche bibliographique a été réalisé en utilisant le moteur de recherche académique GOOGLE SCHOLAR, le choix de ce dernier est basé sur le nombre de résultats important comparé a d'autre plateforme scientifiques spécialisé comme PUBMED .

Les mots clé utilisés sont :

'solid+dispersion+drug+ennhancement+solubility+bioavailibility.'

La sélection des articles scientifiques à partir des milliers de résultats proposés par le moteur de recherche GOOGLE SCHOLAR sont basé sur les critères suivants :

- La qualité du travail scientifique : des travaux présentant une étude complète de la préparation et la caractérisation physico-chimique jusqu'au test biopharmaceutiques
  - La qualité des revues scientifiques (se limiter aux revues scientifiques indexées et impactées)
  - Prendre en considération des travaux réalisés sur différents principes actifs
- A l'issue de cette recherche bibliographique nous nous sommes limités à cinquante publications scientifiques.

### **3.3 Lectures critiques et synthèse des travaux scientifiques :**

Les cinquante articles sélectionnés ont été soigneusement décortiqué afin d'extraire toute les informations capitales pour notre état de l'art à savoir :

- ✓ Le principe actif utilisé
- ✓ Les agents dispersants

- ✓ Le procédé utilisé pour la dispersion
- ✓ Les méthodes d'analyses pour la caractérisation des dispersions solides
- ✓ Les caractéristiques biopharmaceutiques in vitro et in vivo
- ✓ Les données cliniques et les données commerciales

Le tableau 3.1 englobe la totalité des paramètres explorés pour les cinquante articles sélectionnés.

**Tableau 3.1** : Données récoltées à partir de la synthèse bibliographique

N°	Principe actif	Agents dispersants	Procédés de dispersion	Méthodes d'analyses	Caractérisations biopharmaceutiques	Références bibliographiques
1	Tacrolimus	Hydroxypropyl Methylcellulose	Evaporation de solvant	FTIR DRX DSC MEB Spectroscopie de raman NIR	Le pourcentage de dissolution a augmenté de 20% a 80%	[93]
2	Valsartan	Hydroxypropyl Methylcellulose	Séchage par pulvérisation	MEB DSC DRX	La dissolution a augmenté 43 fois.	[94]
3	Carbamazepine	Acide polyacrylique	Extrusion thermofusion	ATG DSC DRX FTIR Etude de stabilité	Le taux de dissolution a augmenté jusqu'a 40%	[95]
4	Ketoconazole	Acétate de polyvinyle	Fusion	DRX DSC	Taux de dissolution a	[96]

		phtalate		Microscopie optique	atteint 100% pour le polymère et le médicament	
5	Nilvadipine	Poloxamer 188	Séchage par pulvérisation	Analyse de la taille des particules  Test de stabilité lors du stockage test physique et chimiques	La vitesse de dissolution a augmenté lors de l'ajout d'un polymère mais pas de changement de la solubilité apparente (80% à 90%)	[97]
6	Indométhacine	Chitosan	Fluide super critique/ extrusion par thermof usion	DRX Spectroscopi e de raman FTIR DSC L'étude de la stabilité	Le taux de dissolution a augmenté de 4 fois.	[98]
7	Acétaminophène	PVP K17	Séchage par pulvérisation	DSC ATG DRX FTIR MEB	Le taux de dissolution a augmenté de 40% w/w	[99]
8	Indomethacin	PVP K25	Séchage par pulvérisation	DSC DRX Densité	augmentation du taux de dissolution (0.31-0.32g/g)	[100]

					jusqu'à 0.38-0.4 g/g)	
9	Felodipine	PVP K30	Extrusion par thermofusion	DSC DRX MEB	Le taux de dissolution a augmenté de 30 à 55%	[101]
10	Glipizide	Crospovidone	Évaporation rotative / Strication de lit fluidisé	DRX MEB DSC FTIR	Augmentation de la dissolution de 2,3 fois de la solubilité apparente	[102]
11	Curcumin	PEG 8000	Evaporation de solvant	MEB FTIR DRX	Avant : 2.677 µ/ml Après dispersion : 6.5 µ/ml	[103]
12	Carbamazepine	PEG 20,000	Fusion	DSC Microscopie optique DRX FTIR	Avant (pure) : 30%, après pour le ratio (1:1) le taux a atteint les 100% après 120 min	[104]
13	Carbamazepine	Methylcellulose	Extrusion par thermofusion	DSC Microscope optique DRX FTIR ATG	Avant (pure) : 55%, après formulation le taux de dissolution a	[105]

					atteint les 100% après 120min	
14	Itraconazole	HPMC	Extrusion par thermofusion	DSC DRX	Le taux de dissolution a atteint les 80% de libération	[119]
15	Itraconazole	HPMCAS	Extrusion par thermofusion	Test de miscibilité DSC DRX Microscopie à lumière polarisée	Le taux de dissolution a augmenté de 20%	[120]
16	Vemurafenib	HPMCAS	Co-précipitation	DRX DSC MEB	La dissolution à atteint 28 à 35: g / mL, presque 30 fois plus élevée que la solubilité du médicament cristallin (1 g / ml).	[121]
17	Ritonavir	PVP K-30	Extrusion par thermofusion	DSC FTIR DRX MET	Le taux de dissolution a augmenté de 65% et lors de l'ajout du sorbitol il a augmenté de	[122]

					45% par rapport au ritonavir pure	
18	Ritonavir	PVP K-30	Evaporation de solvant	DSC FTIR DRX MET	Le taux de dissolution a augmenté de 75% et lors de l'ajout du sorbitol elle a augmenté de 15% par rapport au ritonavir pure	[122]
19	sirolimus	PVP K 30 + surfactant	Fluide super critique	DRX DSC	Avant : 5% du médicament était dissous Après formulation : 95%.	[123]
20	Curcumin	PEG 8000	extrusion par thermofusion	MEB FTIR DRX	Avant : 2.677 $\mu$ /ml Après : 1034.6 $\mu$ /ml	[103]
21	Felodipine	PVP K30	séchage par pulvérisation	DSC DRX MEB	Le taux de dissolution a augmenté de 80%	[101]
22	Ezetimibe	PEG-4000/6000	Evaporation de solvant	Etude de dissolution In-vitro	Avant : 2.37 $\pm$ 0.14 $\mu$ /ml Après PEG 4000 :	[124]

					31.59±0.26 μ/ml PEG 6000 : 39.85±0.16 μ/ml	
2 3	Ezetimibe	PEG- 4000/6000	Extrusion par thermo- fusion	Etude de dissolution In-vitro	Avant : 2.37±0.14 μ/ml Après PEG 4000 : 41.66±0.07 μ/ml PEG 6000 : 38.72±0.25 μ/ml	[124]
2 4	Nimodipine	PVPVA	Extrusion par thermo- fusion	DSC Calorimétrie par titrage isotherme	Le taux de dissolution a atteint les 100% après 480 min	[125]
2 5	nifedipine	chitin	Evapora- tion de solvant	FTIR DRX DSC Etude de stabilité	Avant : 10 μg/ml Après : 300 μg/ml	[126]
2 6	Meloxicam	PVP K30	Evapora- tion de solvant	DSC DRX MEB	Avant : 15.82 ± 0.54 μ/ml  Après : 166.23 ± 3.60 μ/ml	[127]

27	Phluoretine	steviol glycoside	Mélange physique	MEB DRX Granulométrie FTIR	Le taux de dissolution a augmenté de 60%	[128]
28	Luteoline	PEG 4000	fusion	DSC DRX MEB FTIR RMN	Avant : 47.78 ± 3.91% Après : 56.23 ± 2.45%	[129]
29	Luteoline	PEG 4000	Evaporation de solvant	DSC DRX MEB FTIR RMN	Avant : 47.78 ± 3.91% Après: 93.78 ± 3.98%	[129]
30	Luteoline	PEG 4000	irradiation micro-ondes	DSC DRX MEB FTIR RMN	Avant : 47.78 ± 3.91% Après: 97.78 ± 4.41%	[129]
31	repaglinide	Hypromellose acetate succinate	Séchage par pulvérisation	DSC DRX MEB	70µg/ml to 600µg/ml	[130]
32	Efonidipine Hydrochloride	HPMC	Evaporation de solvant	Microscope optique DRX	100% de dissolution après 30 min.	[131]
33	Andrographolide	PVP K30	Evaporation de solvant	DSC FTIR DRX	Le taux de dissolution a atteint les 80%	[132]
34	Andrographolide	PEG4000	Méthode de	FTIR ATG	Augmenté de 70%	[132]

			lyophilisation	DSC DRX MEB		
35	Andrographolide	PEG 8000	Méthode de lyophilisation	FTIR ATG DSC DRX MEB	Augmenté de 100%	[132]
36	amlodipine	PVP	Evaporation de solvant	chromatographie par perméation de gel FTIR DRX MEB	88.95% après 10 min (Ph=1.2)  89.04% après 10 min (ph = 7)	[133]
37	nimodipine	hydroxypropyl - $\beta$ -cyclodextrin	Evaporation de solvant	MEB DSC DRX FTIR	Une augmentation de 33 fois de la dissolution par rapport au pur médicament	[134]
38	Nifedipine	PVP K30	Evaporation rotatif	MEB DRX FTIR DSC	Avant = 22% Après = 86%	[135]
39	indomethacin	Eudragit®E	Extrusion par thermofusion	DRX DSC FTIR RAMAN Force atomique	70% après 120 min	[136]
4	naproxen	Eudragit®E	Extrusion	DRX	61% après	[136]

0			n par thermof usion	DSC FTIR RAMAN Force atomique	120min	
4 1	ibuprofen	Eudragit®E	Extrusio n par thermof usion	DRX DSC FTIR RAMAN Force atomique	100% après 90 min	[136]
4 2	Gliclazide	PVPK30 /PEG6000	Méthod e fusion de solvant	MEB FTIR DSC DRX	Avant : 0.917 ± 0.04 mg/ml Après : 1.478 ± 0.09 mg/ml (60%)	[137]
4 3	Celecoxib	Pvp k30	Séchage par pulvéris ation	MEB DSC FTIR DRX	La dissolution est de 20 à 30 fois plus élevée que pour le celexib pure	[138]
4 4	Tadalafil	PVPVA	Séchage par pulvéris ation	DRX DSC FTIR MEB	La dissolution a augmenté de 80%	[139]
4 5	Piperine alkaloid	PEG PVPK30 SORBITOL	Méthod e de fusion de solvant	MEB DRX FTIR MET DSC	Avant : 5% Pip-sor : 70% Pip-peg : 76% Pip-pvp :	[140]

					89%	
4 6	$\beta$ -lapachone	PVP k30/ PEG	Evapora tion de solvant	DRX DSC FTIR MEB	Le taux de dissolution pour le pvp k30 (100%) pour le Peg (85%)	[141]
4 7	Acide Niflumique	hydroxypropyl b-cyclodextrin & PVP	Evapora tion de solvant	DSC Analyse thermographi métrique Microscope optique  DRX  FTIR	Le taux de dissolution du NIF pure été de 10% Après formulation il a atteint 90%.	[142]
4 8	Acide Niflumique	PVP K25	Cristalli sation par évaporat ion assistée par micro- ondes	MEB Granulométri e DSC DRX	Augmentatio n de 2,5 fois de la dissolution des cristaux de NIF après 120 min	[143]
4 9	Acide Niflumique	Poloxamer 188	Co- broyage	MEB DSC DRX	Après formulation la dissolution a augmenté de 60% à 100% en 20 min	[144]

50	Acide Niflumique	Poloxamer 188	Evaporation de solvant	MEB DSC DRX	Un taux de dissolution de 100 % immédiatement	[145]
----	------------------	---------------	------------------------	-------------------	---	-------

### 3.4. Analyse critique

#### 3.4.1. Les principes actifs

Dans cette synthèse bibliographique nous avons recensé un total de 32 principes actifs. Toutes ces molécules sont de nature organique et présentent une faible solubilité dans les milieux aqueux. Sachant que le corps humain est considéré comme un environnement aqueux, ces substances bioactives présentent de très mauvaises caractéristiques pharmacocinétiques à savoir :

- Une très faible dissolution dans les liquides digestifs
- Une très mauvaise absorption intestinale
- Une faible biodisponibilité dans le sang
- Une biodistribution limitée
- Souvent un métabolisme dangereux
- Et une élimination très lente

Les médicaments étudiés sont : Tacrolimus, Valsartan, Carbamazepine, Ketoconazole, Nilvadipine, Indométhacine, Acétaminophène, Felodipine, Glipizide, Curcumin, Itraconazole, Vemurafenib, Ritonavir, sirolimus, Ezetimibe, Nimodipine, nifedipine, Meloxicam, phloretin, Luteolin, repaglinide, Efonidipine, Andrographolide, amlodipine, naproxen, ibuprofen, Gliclazide, Celecoxib, Tadalafil, Piperinealkaloid,  $\beta$ -lapachone et l'acide niflumique

Ils sont de différentes origines (synthétiques ou naturelles), ils englobent également la plupart des classes thérapeutiques (des anti-inflammatoires, des antiviraux, des anticancéreux, des antidiabétiques ...). Les structures chimiques des différents médicaments sont données dans la figure 3.1.



excipients lors de la formulation de la dispersion solide et également le procédé de dispersion adéquat.

Le choix de l'agent dispersant peut être basé sur des études déjà existantes dans la bibliographie ou en passant par une étape d'étude de la compatibilité entre le principe actif et l'excipient. Dans notre synthèse bibliographique nous avons relevé un exemple d'étude de compatibilité entre .....

Le choix du procédé dépend également de la nature du principe actif, effectivement, les conditions opératoires et les différentes opérations unitaires impliquées dans le procédé ne doivent pas détériorer la structure chimique du principe actif. Parmi ces conditions on retrouve :

**La température** : pour un principe actif thermosensible tous les procédés de dispersion contenant une étape de chauffage doivent être écartés comme le procédé d'Evaporation de solvant, Séchage par pulvérisation, Extrusion thermofusion, Fusion, Évaporation rotative, Strication en lit fluidisé ou même le Mélange physique qui génère lui aussi une chaleur suite aux frottements entre les différentes particules. Pour ce type de principes actifs le procédé de lyophilisation reste le plus favorable.

**La pression** : les molécules organiques présentant une sensibilité à la pression soit par la destruction de la molécule elle-même ou par la réaction de cette molécule avec d'autres excipients sous l'effet de la pression qui joue le rôle de catalyseur, ne peuvent pas être dispersées en utilisant le procédé des fluides super critiques.

**Les rayonnements** : les procédés de dispersion impliquant des rayonnements comme les micro-ondes ne sont utilisés que par les principes actifs résistants à ces derniers et présentant une stabilité face aux énergies émises lors de l'application de ces rayonnements sur ces substances biologiquement actives.

**Les solvants** : les solvants utilisés lors des procédés impliquant l'utilisation de solvants aqueux ou organiques, comme les procédés de co-précipitation et co-solvant doivent être soigneusement choisis en se basant sur plusieurs critères, principalement leur miscibilité, leur pouvoir solubilisant et leur toxicité.

### **3.4.2. Les agents dispersants :**

Dans cette synthèse bibliographique nous avons recensé des agents dispersants de plusieurs natures chimiques, ces agents sont souvent des polymères toute fois d'autres petites molécules comme sorbitol [140] et stéviol glycoside [128] ou encore des surfactants [123] peuvent être utilisés.

Les polymères utilisés pour la dispersion des médicaments peuvent être d'origine naturelle synthétique ou semi-synthétique.

#### **Les polymères d'origine naturelle :**

Chitosane

Chitine (un biopolymère d'origine animale qui a été utilisé pour la dispersion de la nifédipine [126], le chitosane issu de la désacétylation de la chitine est considéré comme un biopolymère très largement utilisé en industrie pharmaceutique, lui aussi a été utilisé pour la dispersion de l'indométhacine [98])

Les cyclodextrines naturelles ont elles aussi largement été utilisées pour la dispersion des substances bioactives. Dans la nature on retrouve trois types de cyclodextrine ( $\alpha$  : qui est composé d'un cycle de six glucose,  $\beta$  : qui est composé d'un cycle de sept glucose,  $\Omega$  : qui est composé d'un cycle de huit glucose) ces macrocycles présentent une surface hydrophile et de cavité hydrophobe ce qui leur permet de former des complexes d'inclusion avec les médicaments peu solubles dans les milieux aqueux.

#### **Les polymères semi-synthétiques :**

La synthèse de dérivés de biopolymères par le greffage de groupements chimiques fonctionnels afin d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques (viscosité, potentiel zeta, charge ionique...)

La cellulose est le biopolymère le plus abondant sur terre, on compte un nombre important de dérivés cellulosiques utilisés comme excipients pharmaceutiques, principalement HydroxyPMC, méthylcellulose, hypromellose acétate succinate,

- **Hydroxypropyl Methylcellulose** c'est l'agent dispersant pour le médicament « Tacrolimus [93], Valsartan [94] ».

- **Methyl-cellulose** c'est l'agent dispersant pour le médicament  
« Carbamazepine [105] ».

-**Hypromellose-acetate-succinate** c'est l'agent dispersant pour le médicament  
« repaglinide[130] ».

Les dérivés des cyclodextrines ont eux aussi été utilisé comme des agents dispersants des molécules bioactives insolubles dans l'eau comme la cas de la nimodipine en utilisant hydroxypropyl  $\beta$  cyclodextrine[134]

### **Les polymères synthétiques :**

Les agents dispersants synthétiques sont soit des dérivés polyacryliques, polyvinyliques ou des polyéthylène glycol .

Les copolymères à base de polyéthylène glycol comme Poloxamer ont aussi été utilisés pour la dispersion des médicaments comme la nilvadipine [97] et l'acide niflumique [144] [145]

Le polyéthylène glycol de différents grades (1500/ 2000/4000/6000/8000/20000) a été utilisé pour la dispersion PVP acétate de polyvinyle

Le polyéthylène glycol 4000 est l'agent dispersant pour le médicament « luteoline [129] ».

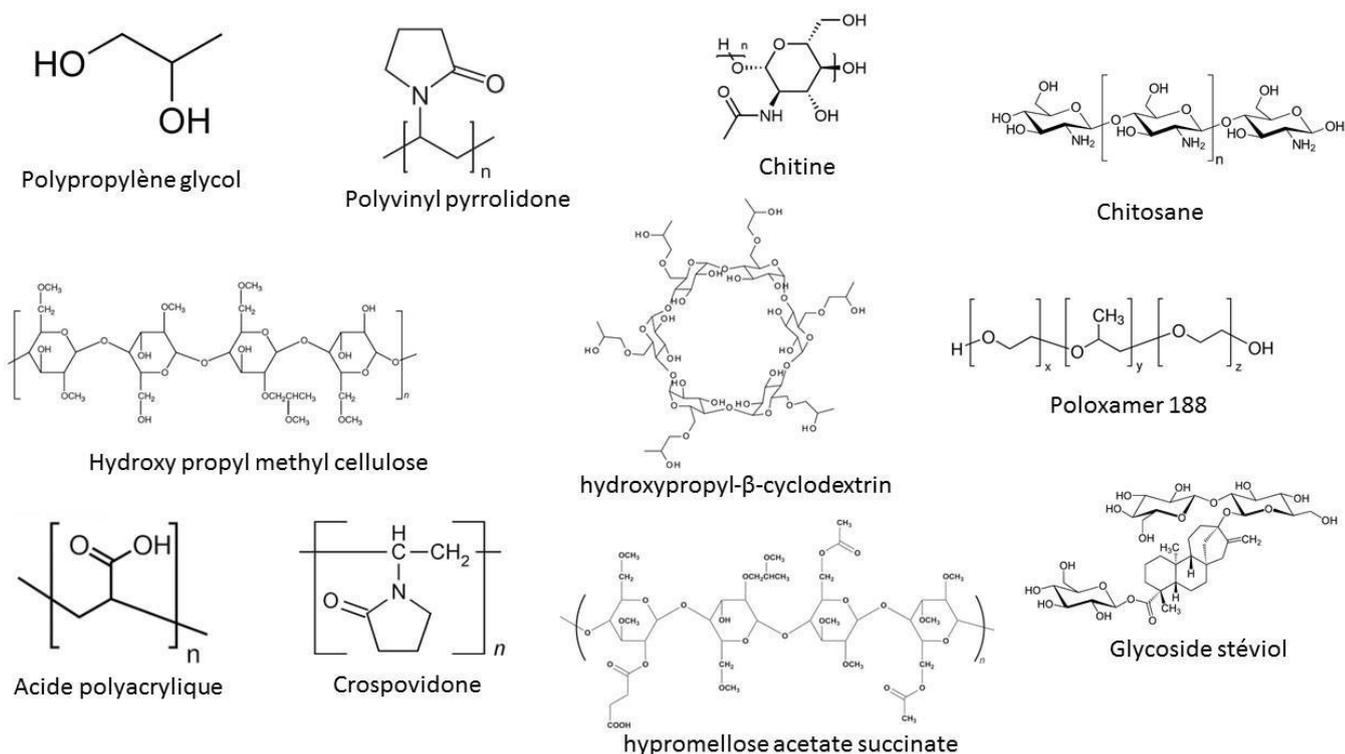
Le polyéthylène glycol 8000 est l'agent dispersant pour le médicament « Curcumin [103] ».

Le polyéthylène glycol 20000 est l'agent dispersant pour le médicament « Carbamazepine [104] ».

D'autres dérivés polyvinyliques ont aussi été utilisés comme L'acétate de polyvinyle phtalate pour la dispersion du Ketoconazol [96], et le polyvinyle alcool pour la dispersion de la nimodipine [125] et la tadalaphil [139]

Les dérivés polyacryliques comme l'acide acrylique et les différents type d'eudragit® ont été utilisés pour la dispersion de carbamazepine [95] indométhacine, naproxène, et l'ibuprophène [136].

La figure 3.2 montre la structure chimique des polymères utilisés



**Figure 3.2 :** Structures chimiques des agents dispersants utilisés

### 3.4.3. Les procédés :

La chimie analytique est capitale pour vérifier les différentes propriétés physico-chimiques et cristallographiques.

- **Séchage par pulvérisation** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament : Valsartan [94], Nilvadipine [97], Acétaminophène [99], Indomethacin [100], repaglinide [130], Celecoxib [138], Tadalafil [139],

Les agents dispersants avec ce procédé sont : Hydroxypropyl Methylcellulose [94], Poloxamer 188 [97] , Polyvinylpyrrolidone K17 [99], Polyvinylpyrrolidone K25[100], Hypromellose acetate succinate[130], Polyvinylpyrrolidone k30[138], PVPVA[139].

-**Evaporation de solvant** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament : Tacrolimus [93], Curcumin[103], Ritonavir[122], Ezetimibe[124], nifedipine[126], Meloxicam[127], Efonidipine-Hydrochloride[131], Andrographolide[132],

amlodipine[134], nimodipine[135], Nifedipine[136],  $\beta$ -lapachone[141], Acide Niflunique[143],[145]

Et les agents dispersants compatibles avec ce procédé sont : Hydroxypropyl-Methylcellulose [93], Les polyéthylène glycol 8000 [103], Polyvinylpyrrolidone k-30 [122], Le polyéthylène glycol 4000/6000 [124], chitine [126], Polyvinylpyrrolidone k-30 [127], Hydroxypropyl Methylcellulose [131], Polyvinylpyrrolidone k-30 [132], Polyvinylpyrrolidone [134], hydroxypropyl-  $\beta$ -cyclodextrin [135], Polyvinylpyrrolidone k-30 [136], Polyvinylpyrrolidone k-30 et polyéthylène glycol [141], hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin et Polyvinylpyrrolidone [142], Poloxamer 188 [145].

**-Extrusion thermofusion** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament Carbamazepine [105], Indométhacine [98], Felodipine [101], Itraconazole [119], Ritonavir [122], Curcumin [103], Ezetimibe [124], Nimodipine [125], naproxen [136], ibuprofène [136],

Et les agents dispersants compatibles avec ce procédé sont l'acide polyacrylique [105], Chitosane [98], Polyvinylpyrrolidone–K30 [101], Hydroxypropyl-Methylcellulose [119], Polyvinylpyrrolidone–K30 [122], polyéthylène-glycol8000 [103], polyéthylène-glycol4000/6000 [124], polyvinylpyrrolidone/acétate [125] Eudragit® [136].

**-Fusion** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament Ketoconazole [96], Carbamazepine [104], Luteolin [129],

Et les agents dispersants compatibles avec ce procédé sont l'acétate de polyvinyle phtalate [96], polyéthylène-glycol/20000 [104], polyéthylène-glycol/4000 [129].

**-Méthode supercritique** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament Indométhacine[98], sirolimus[123],

Et les agents dispersants compatibles avec ce procédé sont le chitosane [98], Polyvinylpyrrolidone–K30 et surfactants[123].

**-Mélange physique** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament phloretin [128],

Et l'agents dispersant compatible avec ce procédé est le steviol glycoside [128].

**-Methode de Co-précipitation** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament Vemurafenib [120]

Et l'agent dispersant compatible avec ce procédé est l'Hydroxypropylmethylcellulose [120].

**-Irradiation micro-ondes** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament est le luteolin [129].

Et l'agent dispersant compatible avec ce procédé est le polyéthylène-glycol/4000 [129].

**- Méthode de lyophilisation** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament Andrographolide[132].

Et l'agent dispersant compatible avec ce procédé est polyéthylène-glycol (4000/8000) [132].

**-Extraction supercritique** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament Gliclazide [137], Piperinealkaloid [140].

Et les agents dispersants compatibles avec ce procédé sont Polyvinylpyrrolidone-K30 [137], polyéthylène-glycol/6000, polyéthylène-glycol, Polyvinylpyrrolidone-K30, sorbitol [140].

**Cristallisation par évaporation assistée par micro-ondes** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament à base de l'acide niflumique[143]

Et l'agent dispersant compatible avec ce procédé est le polyvinylpyrrolidone-K25[143]

**-Co-broyage** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament est l'acide Niflumique[144].

Et l'agent dispersant compatible avec ce procédé est le poloxamer 188 [144].

**-Evaporation rotatif** ce procédé a été utilisé pour la dispersion de médicament est Nifedipine[135].

Et l'agent dispersant compatible avec ce procédé est Polyvinylpyrrolidone-K30 [135].

#### **3.4.4. Les méthodes de caractérisations physicochimiques :**

##### **3.4.4. 1' étude de la morphologie et des surfaces de la dispersion solide :**

La morphologie est étudiée en utilisant les différents techniques microscopiques, la granulométrie laser et la chromatographie par perméation de gel.

La Microscopie : la microscopie optique nous permet de voir l'homogénéité des granules de tailles importantes comme ça a été rapporté dans la dispersion du ketoconazol dans l'acétate de polyvynile phtalate par le procédé de fusion [96], et la dispersion du carbamazepine [104,105] et l'itraconazol [119]

Le microscope électronique à balayage nous permet d'analyser des surfaces des particules en détail et également d'obtenir des renseignements détaillés sur la morphologie et les diamètres des particules.

La microscopie électronique à transmission permet d'observer toutes les particules de la dispersions grâce au très important grossissement de ce type de microscopes de plus il permet la détermination de la distribution granulométrique par le traitement informatique des images obtenues même pour les dispersions les plus fines comme le cas de la dispersion du ritonavir dans le pvpk30 en utilisant le procédé d'extrusion par thermofusion [122] ou la dispersion de l'alcaloïde piperine [140]

La granulométrie laser est une technique très efficace pour étudier en détail la taille des particules d'une dispersion solide, elle permet d'avoir le diamètre moyen, l'indice de polydispersité et plus important encore les courbes de dispersion granulométriques. Cette analyse a été utilisée pour étudier la dispersion de la floritine dans les glycozide de stéviol [128]

La chromatographie par perméation de gel est une technique qui permet la séparation d'un mélange de particules en se basant sur leur densité et leur taille à la fin de l'analyse on obtient une étude complète sur la granulométrie de la dispersion solide. La dispersion des complexes d'inclusion de Nimodipine et d'hydroxypropyl  $\beta$  cyclo dextrine obtenue par un procédé d'évaporation de solvant ont été étudiée par cette technique [134], elle a permis d'étudier séparément les différentes populations granulométriques obtenues.

#### **3.4.4.2 études de la cristallinité**

La diffractométrie des rayons X est une analyse qualitative et quantitative très utilisée pour déterminer la formation des cristaux dans les dispersions solides préparées. Les différentes phases cristallines sont détectées à l'aide du pic pointu. Le valsatran, le carbamazépine et le ketoconazol sont tous des médicaments cristallins leurs diffractogrammes présentent des pics de très grandes intensités, ces pics disparaissent complètement après la dispersion des médicaments dans les différents polymères [94-96]. Certains médicaments comme le sirolimus préservent certaines de leurs phases cristallines même après dispersion [123]

La spectroscopie infra-rouge est une technique purement qualitative. L'apparition de pics pointus dans le spectre infra-rouge est un signe de l'augmentation du degré de cristallinité qui se produit suite à l'interaction entre le médicament et la matrice polymérique. Cette manière d'exploiter un spectre infra-rouge a été utilisée pour déterminer le changement de cristallinité de L'acide niflumique [142], amlodipine [133], ritonavir [122].

#### **3.4.4.3 Etude des interactions principe actif-excipient**

La spectroscopie infra-rouge est une méthode d'analyse basée sur la détection de l'énergie absorbée par les différents groupes fonctionnels. L'interaction est détectée par le déplacement des pics caractéristiques du médicament lorsqu'on compare le spectre de la dispersion avec le spectre des composés purs. Cette technique est utilisée dans la majorité des travaux existants dans la bibliographie. Elle démontre toujours que la cristallinité du principe actif change mais jamais sa formule chimique Tacrolimus [93], Indométhacine [98]

Les principales analyses thermiques telles que la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et l'analyse thermogravimétrique (ATG). Cette analyse est basée sur la mesure de la masse de l'échantillon à analyser en fonction de la température de chauffage, on obtient une courbe décroissante parfois avec des paliers. L'ATG permet de déterminer la miscibilité du mélange composant la dispersion. La DSC est basée sur l'énergie absorbée par l'échantillon en pleine fusion, ce dernier une fois analysé est caractérisé par un pic endothermique. Les thermogrammes enregistrés sont comparés pour vérifier les écarts entre les pics caractéristiques. Cette technique a largement été

utilisée dans la bibliographie par exemple le pic caractéristique du glymeperide a 237°C a disparu après sa dispersion dans un mélange de  $\beta$  cyclodextrine et de PEG 4000 [146].

#### **3.4.4.4 Etude de la mobilité dans les dispersions solides**

La calorimétrie par titrage isotherme est une méthode indirecte qui mesure la mobilité du principe actif dans la dispersion (c'est une valeur enthalpique pour la récupération de l'état amorphe du matériau pendant différentes durées). Cette technique rarement utilisée a montré l'inertie du PVPVA vis-à-vis de la Nimodipine lors de la formulation de la dispersion en utilisant un procédé d'extrusion par thermofusion [125].

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode qui permet la détection de la relaxation moléculaire. Cette technique est capable de faire la distinction entre un ou plusieurs groupements chimiques. La mobilité peut-être confirmée par l'estimation du temps de relaxation, plus que ce dernier est élevé la mobilité du médicament sera plus grande. Cette technique a été utilisée pour la caractérisation de plusieurs dispersions à base de luteoline/PEG4000 [129].

#### **3.4.5. La caractérisation biopharmaceutique :**

La caractérisation Biopharmaceutique est l'étape la plus importante lors du développement d'un produit. C'est la première porte pour le passage vers la commercialisation. L'étude de la cinétique de dissolution in-vitro est la preuve que la matrice de dispersion favorise la libération du principe actif et par conséquent ses paramètres pharmacocinétiques et sa biodisponibilité in-vivo.

L'utilisation de la chitine avec la nifedipine lors de procédé d'évaporation de solvant a permis d'augmenter la dissolution de 10  $\mu\text{g/ml}$  jusqu'à 300  $\mu\text{g/ml}$ . [126]

Le dérivé de la chitine qui est la chitosone, son utilisation avec l'ndométhacine lors du procédé par extraction supercritique et l'extrusion thermodynamique a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à quatre fois plus.[98]

L'utilisation de hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextri avec l'acide niflumique lors de procédé évaporation de solvant a permis d'augmenter la dissolution de 10% jusqu'à 90%. [142]

L'utilisation de Polyvinylpyrrolidone–K30 avec le  $\beta$ -lapachone lors du procédé d'évaporation de solvant a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à 100% [141]. En revanche lors de l'utilisation de la polyvinylpyrrolidone avec l'amlodipine lors du procédé d'évaporation de solvant a permis d'augmenter la dissolution après dix minutes jusqu'à 88.95 % avec un pH=1.2 et et jusqu'à 89.04% avec un pH=7 [133].

L'utilisation de polyéthylène-glycol-8000 avec l'andrographolide lors du procédé de lyophilisation a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à 100% [132]. Mais lors de L'utilisation de polyéthylène-glycol-4000 avec Andrographolide lors de procédé lyophilisation a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à 70% [132].

L'utilisation d'Eudragit®E avec ibuprofène lors du procédé d'extrusion par thermofusion a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à 100% après quatre-vingt – dix minute [136]. Mis a part que L'utilisation d'Eudragit®E avec naproxen lors du procédé d'extrusion par thermofusion a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à 61% après cent-vingt minute[136].

L'utilisation de poloxmer 188 avec l'acide niflumique lors du procédé d'évaporation de solvant a permis d'augmenter la dissolution jusqu'à 100% immédiatement [145]. Néanmoins lors de l'utilisation de poloxmer 188 avec Acide Niflumique lors du procédé co-broyage a permis d'augmenter la dissolution de 60% jusqu'à 100% en vingt minutes [144].

### **3.5 Synthèse de l'aspect commercial des médicaments à base de dispersion solide**

Un recensement de tous les médicaments à base de dispersion solide qui sont commercialisés dans le monde entier a été réalisé en se basant sur les différentes plateformes indexées par l'organisation mondiale de la santé. Le tableau 3.2 regroupe tous ces produits commerciaux.

Le tableau ci-dessous montre les différents médicaments qui sont déjà commercialisés dans le monde par des dispersions solides, la forme comprimée a été la plus utilisée grâce à sa stabilité. [147,148]

**Tableau 3.2 : les médicaments commerciaux en dispersion solide**

<b>Médicament</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Forme</b>	<b>firme</b>	<b>pays</b>
Aceclofenac-B-Cyclodextrin	Aceclofenac	Tablet	Taj Pharm.	Inde
Benexate	Ulgut/ Lonmiel	Capsule	Teikoku/ Shionogi	Japan
Betahistine	Betahist	Tablet	Geno Pharm.	India
Cefotiam	Pansporin-T	Tablet	Takeda	Japan
Cephalosporin (E1207)	Meiact	Tablet	Meiji	Japan
Cetirizine	Zyrtec	Chewing tablet	Losan Pharma/ UCB Pharma	Europe/ US
Dextromethorphan	Ryndthisol	Tablet	Synthelabo	Italie
Chlordiazepoxide	Transillium	Tablet	Gabor	Austriche
Piroxicam	Cycladol/ Brexin/ Flamexin	Tablet	Chiesi	Europe
Piroxicam	Cycladol/ Pyrodex/ Medicam	Tablet	Ranbaxy/ Sun/ MMC	Inde
Refocoxib	Rofizgel	Tablet	Wockhardt	Inde
Tiaprofenic acid	Surgamyl	Tablet	Roussel- Maestrelli	Italie
Perindopril tert.butylamine	Perindopril Erbumine	Tablets	Sandoz	Europe
Voriconazole	Vorzu	Tablet	Rhambaxy	Inde
Nimesulide	Nimedex	Tablet	Novartis, others	Europe

Nifedipine	Afeditab	Tablet	Elan Corp	Ireland
Nabilone	Cesamet	Tablet	Lilly	USA
Nabilone	Cesamet	Tablet	Valeant Pharmaceuticals,	Canada
Everolimus	Certican	Tablet	Novartis,	Suisse
Griseofulvin	Gris-PEG	Tablet	Novartis,	Suisse
Griseofulvin	Gris-PEG	Tablet	VIP Pharma,	Denmark
Fenofibrate	Fenoglide	Tablets	LifeCycle Pharma,	Denmark
Nivaldipine	Nivadil	Tablet	Fujisawa Pharmaceuticals Co., Ltd	Fujisawa Pharmaceuticals Co., Ltd
Nimodipine	Nimotop	Tablet	Bayer	Allemagne
Torcetrapib	Torcetrapib	Tablet	Pfizer	USA
Ibuprofen	Ibuprofen	Tablet	Soliqs	Allemagne
Telaprevir	Incivek	Tablet	Vertex	Vertex
Itraconazole	Sporanox	Tablet	Belgium	Belgique
Itraconazole	Onmel	Tablet	Stiefel	Stiefel
Tacrolimus	Prograf	Tablet	Fujisawa Pharmaceuticals Co., Ltd	Fujisawa Pharmaceuticals Co., Ltd
Duloxetine	Cymbalta	Tablets	Lilly	USA

La majorité de ces produits ont été commercialisé à la fin de cette dernière décennie ce qui prouve que l'utilisation industriel de ces types de formulations innovantes représente l'avenir des formes pharmaceutiques solides.



# **Conclusion Générale**

Dans cette étude nous avons pu mettre la lumière sur tous ce qui concerne les dispersions solides à savoir les procédés les plus utilisés, qui sont le séchage par pulvérisation, l'évaporation de solvant, l'extrusion par thermofusion et la méthode de fusion. Nous avons également présenté de manière très organisée les matériaux utilisés comme les polymères synthétiques, semi-synthétiques et naturels. De plus nous avons mis le point sur les différentes méthodes de caractérisation des dispersions solides à savoir les techniques spectroscopiques, microscopiques, thermiques et à base de rayons X.

A la fin de notre analyse critique, nous avons conclu que les dispersions solides améliorent de manière significative la solubilité d'un médicament qui est faiblement soluble dans l'eau, l'amélioration de sa biodisponibilité In-vivo et donc ses effets thérapeutiques.

La dispersion d'un principe actif dans des polymères permet également la protection des fonctions chimiques du médicament et permet aussi la préservation de sa structure et de ses propriétés physico-chimiques et cristallographiques. Ce qui fait que ce type de formulations reste jusqu'à maintenant la seule et l'unique solution pour remédier au problème de polymorphisme.

Cette synthèse théorique a montré que les médicaments à base de dispersions solides ont un intérêt économique industriel plus important que leur intérêt de recherche académique car plusieurs entreprises dans le monde ont commencé à produire des médicaments à base de dispersions solides de toutes formes pharmaceutiques et classes thérapeutiques confondues. D'un point de vue académique, les travaux restent dans cet axe de recherche d'une originalité très limitée.

Enfin, il est primordial de réaliser le travail expérimental et les résultats obtenus seront le fruit de notre formation liée directement au secteur pharmaceutique industriel



## تلخيص

الهدف من هذه الدراسة هو توضيح كل ما له علاقة بالمشتتات الصلبة ، سواء كانت المواد المستخدمة ، وعمليات التشتت وتقنيات التوصيف الفيزيائية والكيميائية المختلفة والصيدلة الحيوية

تسليط الضوء على الحالة غير المتبلورة التي يمكن أن تلعب دورًا مهمًا في تحسين معدل الذوبان في المختبر والتوافر البيولوجي في الجسم الحي.

تحليل نقدي للعمل العلمي المختلف على الأدوية المستخدمة لتصميم المشتتات الصلبة باستخدام البوليمرات التي تهدف إلى رؤية تحسن في معدل الذوبان مع ملاحظة المنتجات القائمة على التشتت الصلب التي تم تسويقها بالفعل في العالم من قبل شركات الأدوية المختلفة.

## Abstract

The objective of this study is to clarify that has a relationship with solid dispersions, whether it be the materials used, the dispersion processes and the various physicochemical and biopharmaceutical characterization techniques.

Highlight the amorphous state which can play an important role in improving the rate of dissolution in vitro and bioavailability in-vivo.

A critical analysis of different scientific work on drugs used to design solid dispersions using polymers whose goal is to see an improvement in the dissolution rate while noting the solid dispersion based product already marketed in the world by different pharmaceutical companies.

## Résumé

L'objectif de cette étude est d'éclaircir tous ce qui a une relation avec les dispersions solides, que ça soit les matériaux utilisés, les procédés de dispersion et les différentes techniques de caractérisations physico-chimiques et biopharmaceutiques.

Mettre en avant l'état amorphe qui peut jouer un rôle important pour l'amélioration de la vitesse de dissolution in-vitro et la biodisponibilité in-vivo.

Une analyse critique de différents travaux scientifiques portant sur des médicaments utilisés pour concevoir des dispersions solides à l'aide de polymères dont le but est de constater une amélioration du taux de dissolution tout en conservant les produits à base de dispersions solides déjà commercialisés dans le monde par différentes firmes pharmaceutiques.

## **Table des matières**

Résumé

Remerciement

Dédicace

Table des matières

Liste des figures et des tableaux

Liste des abréviations

Introduction .....2

### **Chapitre 1 : Les médicaments entre l'état amorphe et cristallin**

**1.1** Introduction .....6

**1.2** La matière solide et ces états cristal/amorphe.....6

**1.2.1** Les solides cristallins.....7

**1.2.2** Les solides amorphes.....7

**1.3.** La température vitreuse et fonte de la matière.....7

**1.3.1.** La température vitreuse.....7

**1.3.2.** La fusion d'un cristal .....7

**1.3.3.** La fusion d'un verre.....7

**1.4.** Avantages et difficultés de l'état amorphe .....8

**1.4.1.** Avantages.....8

**1.4.2.** Difficultés.....8

**1.5.** Médicaments amorphe et préparation pharmaceutique .....9

**1.6.** Les techniques d'amorphisation .....9

**1.7.** Utilisation des polymères pour l'amorphisation des médicaments.....

.....10

<b>1.8</b>	Inhibition de la cristallisation.....	11
<b>1.9.</b>	Antiplastization.....	11
<b>1.10.</b>	Mécanismes et interaction intermoléculaires.....	13

## **Chapitre 2 : Les dispersions solides**

<b>2.1</b>	Introduction.....	16
<b>2.2</b>	Classification de la dispersion solide .....	16
<b>2.3</b>	Avantages et inconvénients des dispersions solides.....	17
	.....	17
	<b>2.3.1.</b> Avantages.....	17
	<b>2.3.2.</b> Inconvénient.....	18
<b>2.4</b>	Les facteurs qui influencent la dispersion solide.....	18
<b>2.5</b>	Les différents procédés de préparation des dispersions solides.....	20
	<b>2.5.1.</b> Evaporation de solvant .....	21
	<b>2.5.2.</b> Fusion.....	21
	<b>2.5.3.</b> Extrusion par thermofusion .....	22
	<b>2.5.4.</b> Fluides supercritiques.....	23
	<b>2.5.5.</b> Séchage par pulvérisation.....	24
	<b>2.5.6.</b> Lyophilisation.....	25
	<b>2.5.7.</b> Utilisation de surfactants .....	25
	<b>2.5.8.</b> Méthode de fusion du solvant.....	25
<b>2.6</b>	Polymères utilisés pour les dispersions solides.....	26
	<b>2.6.1</b> Définition .....	26
	<b>2.6.2</b> Sélection rationnelle des polymères pour les DSA.....	27
	.....	27
<b>2.7</b>	Comportement de dissolution des DSA .....	29

### **Chapitre 3 : synthèses bibliographiques sur les dispersions solides pharmaceutiques**

<b>3.1</b>	Introduction .....	33
<b>3.2</b>	recherche bibliographique et récolte des documents scientifiques.....	33
<b>3.3</b>	lecture critiques et synthèse des travaux scientifiques.....	33
<b>3.4</b>	Analyse critique.....	44
<b>3.4.1</b>	Les principes actifs .....	44
<b>3.4.2</b>	Les agents dispersants.....	47
<b>3.4.3</b>	Les procédés.....	49
<b>3.4.4</b>	Les méthodes de caractérisations physicochimiques.....	52
<b>3.4.4.1</b>	étude de la morphologie et des surfaces de la dispersion solide.....	52
<b>3.4.4.2</b>	étude de la cristallinité.....	53
<b>3.4.4.3</b>	étude des interactions principe actif-excipient .....	53
<b>3.4.4.4</b>	étude de la mobilité dans les dispersions solides.....	54
<b>3.4.5</b>	La caractérisation biopharmaceutique.....	54
<b>3.5</b>	synthèse de l'aspect commercial des médicaments a base de dispersion solide .....	55
	Conclusion Général.....	60
	Références bibliographiques .....	62



# **Listes des figures et des tableaux**

## Liste des figures

- **Figure 1.1** : techniques d'amorphisation par classification en fonction des mécanismes physiques fondamentaux
- **Figure 1.2** : Différentes approches pour stabiliser la dispersion solide amorphe dans un matrice polymère; D-P représente le médicament-polymère et Tg représente la Température de transition vitreuse
- **Figure 2.1** : Différentes formes solides de médicaments qui peuvent être utilisées dans des formulations, y compris le cristal de médicament pour le plus stable, ainsi que des polymorphes, des hydrates, des sels, des Co-cristaux et des formes amorphes
- **Figure 2.2** : Classification de la dispersion solide
- **Figure 2.3** : Schéma montrant les composants d'une extrudeuse
- **Figure 2.4** : Schéma d'un processus de séchage par pulvérisation
- **Figure 2.5** : Structures de distribution de tensioactif et d'auto-assemblage en milieu aqueux pour la formation de A) une micelle et B) un liposome et C) une gouttelette d'émulsion
- **Figure 2.6** : Pyramide énergétique de la forme cristalline, dispersion solide amorphe et forme amorphe.
- **Figure 2.7** : Enthalpie de fusion en fonction de différentes charges de PA dans le mélange physique PA-polymère montrant la fraction du PA non mélangé contribuant à l'enthalpie de fusion; reproduit avec la permission d'Amharar
- **Figure 2.8** : Modélisation moléculaire de médicaments / polymères après optimisation énergétique au B3LYP 6-31G en utilisant le logiciel Gaussian 09; PRP représente le propranolol HCl, L100 représente Eudragit L100 et L100-55 représente Eudragit L100-55; Reproduit avec la permission de Maniruzzaman
- **Figure 2.9** : Comportement de dissolution de dispersions solides amorphes polymères.

- **Figure 2.10** : Profil de médicament basé sur la solubilité aqueuse de la forme amorphe et cristalline du médicament; reproduit avec la permission de Brough et William
- **Figure 3.1** : Les structures chimiques des différents médicaments
- **Figure 3.2** : Structure chimiques des agents dispersants utilisés

## Liste des tableaux

- **Tableau 2.1** : Les différents facteurs qui influencent la dispersion solide
- **Tableau 3.1** : Données récoltées à partir de la synthèse bibliographique
- **Tableau 3.2** : les médicaments commerciaux en dispersion solide

## *Liste des abréviations*

- SD : dispersion solide
- DSA : Dispersion solide amorphe
- GFA : capacité de formation du verre
- PA : principe actif
- SCF : La technologie du fluide supercritique
- RESS : l'expansion rapide de la solution supercritique
- HLB : équilibre hydrophile/lipophile
- HPMC : hydroxypropylméthylcellulose
- PVP : polyvinylpyrrolidone
- NTR : la nitrendipine
- HPMC phtalate : HPMCP
- BCS : système de classification biopharmaceutique
- PASD : Dispersion solide amorphe polymérique.
- FH : La théorie de Flory-Huggins
- GROMACS : GRONingen MACHine pour les simulations chimiques
- FTIR : La spectroscopie infrarouge à transformation de fourier
- MET : microscopie électronique à transmission.
- DRX : diffractométrie de rayons X
- DSC : La calorimétrie différentielle à balayage
- MEB : La microscopie électronique à balayage
- RMN : résonance magnétique nucléaire.
- NIR : proche infra-rouge.

- ATG : analyse thermogravimétrique
- PEG : Polyéthylène glycol
- HPMC : hydroxypropylméthylcellulose
- PVP VA : polyvinylpyrrolidone-co-acétate de vinyle
- HPMC-AS : Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate
- Tg : température de transition vitreuse
- Tm : température de fusion
- pH : potentiel hydrogène

# **Listes des Abréviations**