REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE UNIVERSITE DE MEDEA FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de Master
En chimie
Spécialité : Chimie pharmaceutique

Thème

Étude des performances de dispersion solide contenant un principe actif peu soluble

Présenté par
Benaouda Fatma zohra
Amari Naima

Proposé et Dirigé par

Dr. Ouazib Farid

Soutenu publiquement le 25/06/2025, devant le jury composé de :

Mme. LEFNAOUI.S	**Professeur**	**UYFM**	**Présidente**
M. BELAISSA.Y	**MCA**	**UYFM**	**Examinateur**
M. OUAZIB.F	**MCB**	**UYFM**	**Encadreur**

Année universitaire 2024/2025

Remerciement

Avant toute chose, nous remercions

***Allah**, le tout puissant, pour nous*

Avoir donnée la force et la patience

Nous tenons à remercier fortement notre promoteur Dr Ouazib.F pour son aide, sa présence et sa générosité, un grand merci pour vous monsieur.

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury, Pr Lefnaoui.S et Dr Belaissa.Y pour avoir accepté de consacré leur temps à l'étude de ce travail.

Nous remercions l'équipe du labo chimie 04 avec une mention à monsieur Mazighi. M, pour nous avoir apporté son aide et ses précieux conseils.

Nous remercions également l'équipe du labo pharmacie galénique du CRD SAIDAL de nous avoir permis de réaliser la compression et les tests pharmaco-techniques dans leurs locaux, un grand merci à monsieur Nouasse. S (Biotic GDC) d'avoir mis à notre disposition le spectro FTIR.

Aussi nous tenons à remercier tous les enseignants de la spécialité qui nous ont suivis durant tout notre cursus pour leur dévouement et précieux conseils.

Nous remercions toutes les personnes qui nous ont soutenu, nous ont encouragé pour que ce travail aboutisse.

Et enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos familles, à tous nos proches et à tous ceux et celles qui ont contribué à leur manière en vue de rendre ce travail possible.

Merci à tous

Dédicace

Je tiens à remercier mon entourage cher à mon cœur, ces personnes qui m'ont accompagnée et soutenue dans l'accomplissement de mes études et de ma vie personnelle.

Mes parents

De m'avoir épaulée tout au long de mes études, De m'avoir donné le goût du travail, De m'avoir soutenue dans les moments difficiles, D'avoir célébré avec moi chaque réussite, Je vous aime et suis fière de vous.

Mes sœurs

De m'avoir ouvert la voie et montré le chemin, D'avoir toujours été à mes côtés, Je vous aime.

Mes frères

De m'avoir soutenue et encouragée Merci d'avoir été si patients, merci Pour vos sourires et votre bonne humeur au quotidien, vous êtes des frères formidables, Je serai toujours là pour vous.

À mes amies

Zina, Roumaissa, Bouchra, Nawal, Mariem et faiza, Merci de suivre mes ambitions et mes changements personnels, Merci pour ces belles années de fac passées ensemble, Je vous souhaite un avenir radieux, Vous pourrez toujours compter sur moi.

A mon binôme

Une si belle rencontre a changé quelque chose en moi pour toujours, Merci pour nos fous rires, pour tous ces souvenirs partagés, Merci pour ton soutien, Je suis fière que tu sois toi.

Amari Naima

Dédicace

*Avant toute chose, je rends grâce **à Dieu**, le Très-Haut, le Clément, le Miséricordieux,*
Lui qui m'a accordé la force, la patience et la lumière dans les moments d'incertitude.
Sans Sa volonté, rien de tout cela n'aurait été possible.

À mes parents bien-aimés,

Les premières étoiles de ma vie, mes piliers inébranlables.
Merci pour votre amour infini, votre soutien constant et vos sacrifices silencieux.
Vous êtes la source de ma force, le refuge de mon cœur et la plus grande bénédiction que la vie m'ait donnée.

À mon frère Mohamed

Présent dans l'ombre mais toujours là dans les moments clés.
Merci pour ton calme rassurant, ta présence discrète et ton soutien fidèle, qui m'ont tant apporté sans que tu le dises un mot.

À mon cher grand-père

Ton regard bienveillant, ta sagesse tranquille et ton amour constant m'accompagnent à chaque étape.
Tu es pour moi un modèle de persévérance et de dignité. Que Dieu te garde en santé et en paix.

À mes amies chères à mon cœur,

Celles qui ont su apporter chaleur, sourires et encouragements au fil de ce parcours.
Merci pour votre sincérité, votre écoute et vos mots qui ont souvent adouci la fatigue.

Et enfin, à ma précieuse binôme,

Plus qu'une partenaire de travail, une alliée de chaque instant.
Merci pour ta patience, ton sérieux, ta bienveillance et ton énergie.
Ce projet est le fruit d'un chemin que nous avons construit main dans la main. Que cette dédicace soit le reflet de ma reconnaissance et de mon affection profonde à chacun d'entre vous.

Benaouda Fatma zohra

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تطوير مُستحلبات صلبة من الجيلين الثاني والثالث تحتوي على المكونات الفعالة، فالسارتان وحمض النيفلوميك، وهما مكونان فعالان ضعيفا الذوبان، ومقارنة أدائهما في تحسين معدل ذوبان المكونات الفعالة وذوبانها .ولتحقيق هذا الهدف، تم تحضير المُستحلبات الصلبة باستخدام تقنية تبخير المذيبات، والتي تعتمد على تكوين غشاء رقيق من المكون الفعال والبوليمر.

في هذا البحث، استخدمنا عدة تقنيات تحليلية لدراسة التفاعلات بين البوليمرات و المكونات الفعالة ، من بينها التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR) ، بالإضافة إلى تحليل الخصائص البصرية، بهدف تقييم الخصائص الفيزيائية للمواد المطورة. وقد كشفت التحاليل عن نشوء تفاعلات محددة بين المكونات الفعالة والبوليمرات.

من بين المعايير التي دُرست نسبة ذوبان المكونات الفعالة في الماء. أظهرت النتائج تحسنًا ملحوظًا في ذوبان المكونات الفعالة المستهدفة بفضل دمج البوليمرات، مما يفتح آفاقًا جديدة لتحسين التركيبات الصيدلانية وتعزيز فعاليتها العلاجية.

الكلمات المفتاحية: الذوبان، المكوّن النشط ضعيف الذوبان، فالسارتان، حمض النيفلوميك، المبعثرات الصلبة، الذوبانية.

Résumé

L'objectif de ce travail est l'élaboration de dispersions solides de 2ème et 3ème génération contenant les principes actifs le valsartan et de l'acide niflumique, deux principes actifs peu solubles ainsi comparer les performances de ces dernières dans l'amélioration du taux de dissolution et la solubilité des PAs. Pour atteindre cet objectif les dispersions solides ont été préparées en utilisant la technique d'évaporation du solvant, qui consiste à former un film composé du principe actif et du polymère.

Dans cette recherche, nous avons employé plusieurs techniques analytiques pour étudier les interactions entre les polymères et les principes actifs, notamment la spectroscopie infrarouge (IR), ainsi que l'analyse des propriétés optiques, afin d'évaluer les propriétés physiques des matériaux développés. Les analyses ont révélé l'apparition d'interactions spécifiques entre les principes actifs et les polymères.

Parmi les paramètres étudiés figure le pourcentage de dissolution des PAs dans l'eau. Les résultats ont montré une amélioration significative de la solubilité des principes actifs ciblés grâce à l'incorporation des polymères, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour l'optimisation des formulations pharmaceutiques et l'amélioration de leur efficacité thérapeutique.

Mots-clés : Dissolution, principe actif peu soluble valsartan, acide niflumique, dispersions solides, solubilité.

Abstract

The objective of this work is the development of 2nd and 3rd generation solid dispersions containing the active ingredients valsartan and niflumic acid, two poorly soluble active ingredients, and to compare their performance in improving the dissolution rate and solubility of of the selected active ingredients. To achieve this objective, the solid dispersions were prepared using the solvent casting technique, which consists of forming a film composed of the active ingredient and the polymer.

In this research, we used several analytical techniques to study the interactions between polymers and active ingredients, including infrared (IR) spectroscopy and optical property analysis to assess the physical properties of the developed materials. The analyses revealed the occurrence of specific interactions between active ingredients and polymers.

Among the parameters studied is the percentage of dissolution of API in water. The results showed a significant improvement in the solubility of the targeted active ingredients thanks to the incorporation of polymers, thus opening new perspectives for the optimization of pharmaceutical formulations and the improvement of their therapeutic efficacy.

Keywords: Dissolution, poorly soluble active ingredient, valsartan, niflumic acid, solid dispersions, solubility.

ABREVIATIONS

ATG	Analyse thermogravimétrique
BCS	Système de classification biopharmaceutique
DRX	Diffraction des rayons X
FTIR	Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
NIF	Acide nifulmique
PA	Principe actif
PEG	Polyéthylène glycol
pH	Potentiel hydrogène
PVP	Polyvinylpyrrolidone
SD	Dispersion solide
SDS	Sodium dodecyl sulfate
TA	Tension actif
Polyvinylpoly-pyrrolidone	Cros povidone
Tg	Température de transition vitreuse
UV-Vis	Spectroscopie ultraviolet-visible
K	Indice de viscosité selon fikentscher
Val	Valsartan

Table des matières

Introduction générale 1

I.1 Principe actifs peu solubles 3

I.1.1 Introduction 3

I.1.2 Système de Classification Biopharmaceutique (BCS) 3

I.1.3 Classification 3

I.1.4 Définition 4

I.1.5 Facteurs influençant la solubilité 4

I.2 La dispersion solide 6

I.2.1 Définition 6

I.2.2 Classification 6

I.2.2.1 La première génération 7

I.2.2.3 La troisième génération 7

I.2.2.4 La quatrième génération 8

I.2.3 Les Mécanismes de librations 8

I.2.4 Techniques de caractérisation des dispersions solides 10

I.2.5 Les avantages 11

I.2.6 L'inconvénient 11

I.2.7 Fabrication 12

I.3 Polymères et principes actifs utilisées 12

I.3.1 Polyvinylpyrrolidone (PVP) 12

I.3.2 Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) 15

I.3.3 Valsartan 17

I.3.4 L'Acide Niflumique 17

II **Chapitre II** 19

II.1 Introduction 20

II.2 Matériel et réactifs 20

II.3 Préparations des dispersions solides 21

II.3.1 Dispersions solide de deuxième génération 21

II.3.2 Dispersions solide de troisième génération 21

II.4 Caractérisation des matières premières et dispersions solides. 22

II.4.1 Caractérisation par spectroscopie UV-Vis 22

II.4.2 Caractérisation par spectroscopie infrarouge 23

II.4.3 Étude de la libération in vitro 24
II.5 Application pharmaceutique 27
II.5.1 Méthode de fabrication de comprimé 27
II.5.2 Tests pharmaco-techniques. 30
III **Chapitre III** 34
III.1 Évaluation Visuelle 34
III.1.1 Introduction 34
III.1.2 Dispersions solides contenant le valsartan 34
III.1.3 Dispersion solides contenant l'acide niflumique 36
III.2 Étude par Spectroscopie infrarouge 37
III.2.1 Introduction 37
III.2.2 Analyse des spectres des constituants purs 37
III.2.3 Analyse des spectres des dispersions solides 41
III.2.4 Analyse des courbes de dissolutions 47
III.3 Application pharmaceutique 53
III.3.1 Introduction 53
III.3.2 Examen visuel du grain et des comprimés 53
III.3.3 Tests pharmaco-techniques sur le granulé 54
III.3.4 Tests pharmaco-techniques sur les comprimés 55
Conclusion générale 57
Références bibliographie… 59

Liste des figures et des tableaux.

Chapitre I :

Figures

Figure I. 1 : Système de classification biopharmaceutique (BCS) 4

Figure I. 2: Schéma illustrant les trois modes d'incorporation du principe actif dans une dispersion solide

Figure I. 3: Différentes générations des dispersions solides 8

Figure I. 4 : Structure générale du polyvinylpyrrolidon. 13

Figure I. 5 : Synthèse du polyvinylpyrrolidon 14

Figure I. 6 : Structure de l'hpmc 16

Figure I. 7 : Structure chimique du valsartan 17

Figure I. 8 : Structure d'acide niflumique 18

Tableaux

Tableau I. 1 : Effet du poids moléculaire sur la température de transition vitreuse 14

Chapitre II :

Figures

Figure II. 1 : Spectrophotomètre uv-vis de marque shimadzu 22

Figure II. 2: Balayage entre 200 et 700nm : (a) acide niflumique (b) valsartan 23

Figure II. 3 : Spectrophotomètre infrarouge de marque perkin elmer spectrum. 23

Figure II. 4 : Agitateur mécanique de marque selecia. 24

Figure II. 5 : Courbe d'étalonnage du valsartan. 26

Figure II. 6 : Courbe d'étalonnage de l'acide niflumique. 27

Figure II. 7 : Schéma des étapes de fabrication de comprimé 28

Figure II. 8 : comprimeuse alternatives de marque frogerais (crd saidal) 29

Figure II. 9 :Dispositif de tassement de poudre (erweka) 31

Figure II. 10 :Appareil de mesure de la dureté des comprimés (erweka) 32

Figure II. 11 :Appareil de mesure de la friabilité des comprimés (erweka). 33

Figure II. 12 : Appareil de désagrégation des comprimés (erweka). 33

Tableaux

Tableau II. 1 : Matières primaires et réactifs utilisées pour la préparation des d.s et comprimé20
Tableau II. 2 : Quantités nécessaires pour la préparation des diffèrent rapport pa / pol 21
Tableau II. 3 : Quantités nécessaire pour la préparation des dispersions d'acide niflumique 21
Tableau II. 4 : Composition des formules et les rôle des excipients utilisés. 28

Chapitre III :

Figures

Figure III. 1 : Dispersions à base de pvpk90 :(a) 40% pa, (b) 50% pa,(c) 60% pa. 34
Figure III. 2 : Dispersions à base de pvpk90/sds :(a) 40% pa, (b) 50% pa,(c) 60% pa. 35
Figure III. 3 : Dispersions à base de hpmc :(a) 40% pa, (b) 50% pa,(c) 60% pa. 35
Figure III. 4 : Dispersions à base de hpmc/sds :(a) 40% pa, (b) 50% pa,(c) 60% pa. 36
Figure III. 5 : Dispersions solides : (a) pvpk90/nif (b) pvpk90/nif/sds. 36
Figure III. 6 : Dispersions solides : (a) hpmc/nif (b) hpmc/nif/sds.. 37
Figure III. 7 : Spectre FTIR du valsartan. 38
Figure III. 8 : Spectre FTIR d'acide nifulmique. 39
Figure III. 9 : Spectre FTIR du polyvinylpyrrolidone. 40
Figure III. 10 : Spectre FTIR de l'hpmc. 41
Figure III. 11 : Spectres infrarouge du système val /pvp :(a)valsartan, (b) 40% pa,(c) 50% pa, ,(d) 60% pa,(e) pvp 42
Figure III. 12 : Spectre infrarouge de val /pvp /sds val:(a)valsartan, (b) 40% pa, 43
Figure III. 13 : Spectre infrarouge de val /hpmc :(a)valsartan, (b) 40% pa, (c) 50% pa,(d) 60% pa,(e) hpmc 44
Figure III. 14 : Spectre infrarouge de val /hpmc/sds :(a)valsartan, (b) 40% pa,(c) 50% pa, ,(d) 60% pa,(e) hpmc 45
Figure III. 15 : Spectres infrarouge du système nif/pvp 46
Figure III. 16 : Spectres infrarouge du système nif/hpmc. 47
Figure III. 17 : Courbe de dissolution des dispersions solides de deuxième génération val/pvp48
Figure III. 18 : Courbe de dissolution des dispersions solides de la troisième génération val /pvp49

Figure III. 19 : Courbe de dissolution des dispersions solides val/hpmc 50
Figure III. 20 : Courbe de dissolution des dispersions solides de troisième génération val /hpmc50
Figure III. 21 : Courbe de dissolution des dispersions solides nif/pvp de deuxième et troisième génération. 51
Figure III. 22 : Courbe de dissolution des dispersions solides nif/hpmc de deuxième et troisième génération. 52
Figure III. 23 : Photo du granulé obtenu 53
Figure III. 24 : Photo ses comprimés formulés 54
Figure III. 25 : Profile de dissolution du comprimé fabriqué 57

Tableaux

Tableau III. 1 :Nombre d'onde de la bande des amines et des carbonyles dans les spectres des dispersions pvp/val. 42
Tableau III. 2 : Nombre d'onde de la bande des hydroxyles et des carbonyles dans les spectres des dispersions nif /pvp et nif /pvp/sds. 46
Tableau III. 3 : Résultats du test masse volumique apparente et tassée 54
Tableau III. 4 : Résultats d'uniformité de masse. 55
Tableau III. 5 : Résultats du test de la dureté. 55

Introduction générale

Introduction générale

La recherche pharmaceutique est confrontée depuis longtemps à des problématiques de stabilité et de solubilité des principes actifs qui concerne environ 40% des médicaments commercialisés et près de 70% des nouvelles entités chimiques (1,2). Cette limitation physico-chimique constitue un obstacle significatif à l'absorption intestinale et à la biodisponibilité, particulièrement pour les composés de classe II (3)selon le système de classification biopharmaceutique (BCS), caractérisés par une perméabilité élevée mais une solubilité réduite.

Pour surmonter cette limitation, diverses stratégies de formulation ont été explorées, parmi lesquelles la technologie des dispersions solides a émergé comme une approche prometteuse et largement étudiée(4). Les dispersions solides impliquent la dispersion d'un principe actif (PA) à l'état amorphe ou microcristallin au sein d'une matrice hydrosoluble, généralement un polymère, cette dispersion à l'échelle moléculaire ou quasi-moléculaire favorise l'augmentation de la surface de contact du PA avec le milieu de dissolution, améliorant ainsi sa solubilité apparente et, par conséquent, sa biodisponibilité (5).

Afin d'améliorer la solubilité des PAs, l'industrie pharmaceutique a développé les dispersions solides de deuxième génération(6), constituées de mélanges polymères-PA. Ces systèmes ont été conçus pour surmonter l'instabilité des formulations antérieures à base de PA et de supports hydrophiles comme le saccharose et ses dérivés. Les supports polymériques utilisés peuvent être synthétiques, tels que la povidone (PVP)(7–9) et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)(10,11).

Dans ce mémoire nous essayons d’appliquer la technologie des dispersions solide afin d'améliorer la solubilité de principes actifs peu solubles dans l'eau, nous avons pris comme model le valsartan et l'acide niflumique, en utilisant des mélanges polymères/PA tels que PVP/PA, HPMC/PA et des mélanges polymères/PA/tensioactif tels que PVP/PA/SDS HPMC/PA/SDS dans diverses proportions. Nous évaluerons le potentiel de ces matrices pour accroître la solubilité de ces principes actifs ainsi que les performances des deux générations de dispersions solides.

Introduction générale

Notre manuscrit sera composé essentiellement de deux parties, après une introduction générale, la première partie constituant le premier chapitre est consacrée à une synthèse bibliographique concernant les PAs peu soluble et dispersion solide, les matériaux polymériques spécialement ceux utilisé dans l'étude.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude expérimentale qui est composé de deux chapitres. Les matériaux, les méthodes de préparation et les techniques de caractérisation qui ont permis de réaliser cette étude sont présentés dans le second chapitre.

Dans le troisième chapitre nous présentons les résultats des caractérisations des différentes dispersions par spectroscopie FTIR. La présence d'interactions spécifiques entre les chaines macromoléculaires et les molécules de principe est prospectée, nous présentons aussi les résultats de l'étude de la libération du principe actif à partir des dispersions solides élaborées, nous finirons ce chapitre par une application pharmaceutique de l'une des dispersions solides élaborées.

En conclusion, nous rappelons l'essentiel des résultats obtenus lors de cette étude et l'intérêt des nouvelles formulations réalisées ; des perspectives sont proposées pour de futurs travaux dans cet axe de recherche.

Chapitre I : partie bibliographique

I.1 Principe actifs peu solubles

I.1.1 Introduction

On estime que 40% des médicaments approuvés et environ70% des médicaments en cours de développement sont constitués des molécules peu solubles ce qui limite leur efficacité thérapeutique(4). Cette tendance a conduit à une intensification des recherches sur des stratégies innovantes pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité de ces composés. Selon la Pharmacopée Européenne**,** un principe actif est considéré comme peu soluble si plus de 10 000 parties de solvant sont nécessaires pour dissoudre une partie de soluté (12).

I.1.2 Système de Classification Biopharmaceutique (BCS)

Le Système de Classification Biopharmaceutique (BCS), est un outil scientifique utilisé pour classer les substances actives pharmaceutiques en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité intestinale. Ce système a été introduit par Amidon et al. En 1995 pour prédire l'absorption orale des médicaments et simplifier les études de bioéquivalence (13).

I.1.3 Classification

Classe I : Haute solubilité et haute perméabilité

Les médicaments de cette classe sont rapidement dissous et bien absorbés dans le tractus gastro-intestinal, conduisant à une biodisponibilité élevée, par exemple Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, Propranolol.

Classe II : Faible solubilité et haute perméabilité

Dans cette classe, la dissolution est l'étape limitant de l'absorption, ce qui signifie que des techniques d'amélioration de la solubilité peuvent être nécessaires pour optimiser l'efficacité du médicament. Exemple Ibuprofène.

Classe III : Haute solubilité et faible perméabilité

Ces médicaments se dissolvent bien dans les fluides gastro-intestinaux, mais leur absorption est limitée par leur perméabilité Par exemple la cimétidine, l'acyclovir, B Néomycine, Captopril. Ranitidine.

Classe IV : Faible solubilité et faible perméabilité

Les médicaments de cette classe présentent de faibles taux de dissolution et une absorption limitée, rendant leur formulation et leur administration particulièrement difficiles. Exemple Chlorothiazide (13,14).

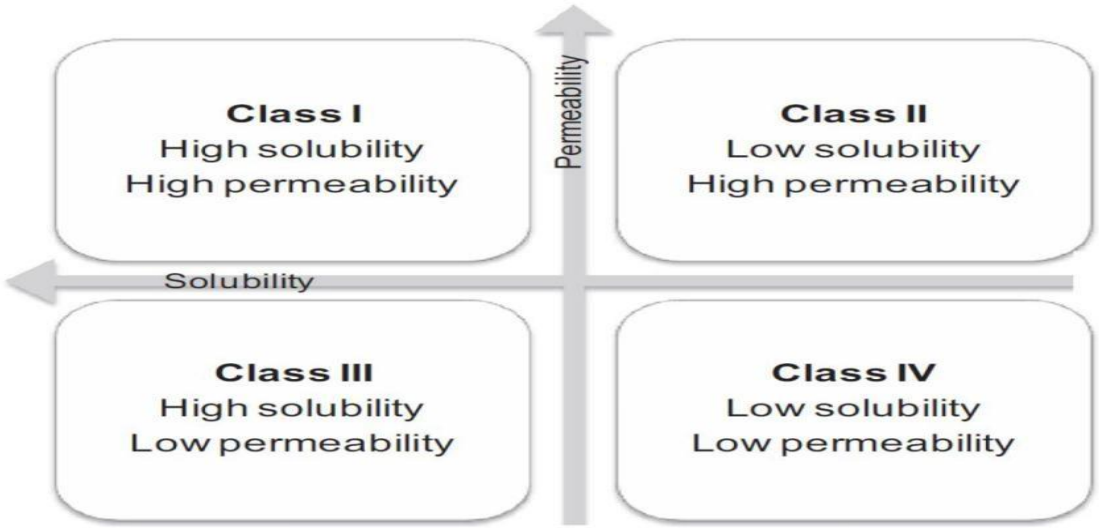


Figure I. 1 : *Système de classification biopharmaceutique (BCS)*

I.1.4 Définition

Les principes actifs peu solubles sont des molécules thérapeutiques qui présentent une faible capacité à se dissoudre dans l'eau ou dans des solvants pharmaceutiques couramment utilisés, ce qui peut affecter leur dissolution et leur absorption après administration (15). Les principes actifs peu solubles sont souvent classés dans les Classes IIet IV du système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutique Classification System, BCS), La solubilité est un paramètre critique dans le développement pharmaceutique, car elle influence directement la biodisponibilité du médicament, c'est-à-dire la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique et est disponible pour exercer son effet thérapeutique (16).

I.1.5 Facteurs influençant la solubilité

I.1.5.1 Modifications Physiques

- **Réduction de la taille des particules**

Utiliser des techniques de broyage ou de micronisation pour réduire la taille des particules.

- **Modification de la forme cristalline**

- Polymorphisme : Recristallisation dans des conditions contrôlées (solvant, température) pour obtenir la forme polymorphe la plus soluble.
- Amorphisation: La transformation d'un composé cristallin en un état amorphe peut améliorer sa solubilité en augmentant sa surface spécifique et en réduisant les forces intermoléculaires.(15)

- **Utilisation de techniques de dispersion**

Cette technique consiste à disperser un composé peu soluble dans une matrice solide soluble, telle qu'un polymère ou un sucre.

- **Température**

Si la mise en solution absorbe de l'énergie, la solubilité augmente avec la température. Par contre si la mise en solution libère de l'énergie, la solubilité diminue avec l9augmentation de la température

I.1.5.2 Modification chimique

- **Changement du pH**

Ajuster le pH pour favoriser la forme ionisée ou non ionisée de la substance. Par exemple, les acides faibles sont plus solubles en milieu basique, tandis que les bases faibles sont plus solubles en milieu acide.

- Utiliser des tampons pour maintenir un pH stable(17).

- **Formation de sels**

- Convertir les composés en sels pour augmenter leur solubilité dans l'eau.
- Utiliser des sels organiques ou inorganiques en fonction des propriétés du composé.

- **Utilisation d'agents solubilisant**

- Ajouter des tensioactifs pour réduire la tension superficielle et favoriser la dissolution(18,19).

I.2 La dispersion solide

I.2.1 Définition

On définit la dispersion solide comme un système renfermant un ingrédient actif solide réparti dans une matrice. Le principe actif peut se présenter sous diverses formes (cristalline, amorphe, moléculaire) (20)**.** Cette technologie permet d'élaborer des formulations destinées à optimiser le profil de dissolution et la biodisponibilité de médicaments ayant une faible solubilité dans l'eau(21)**.**

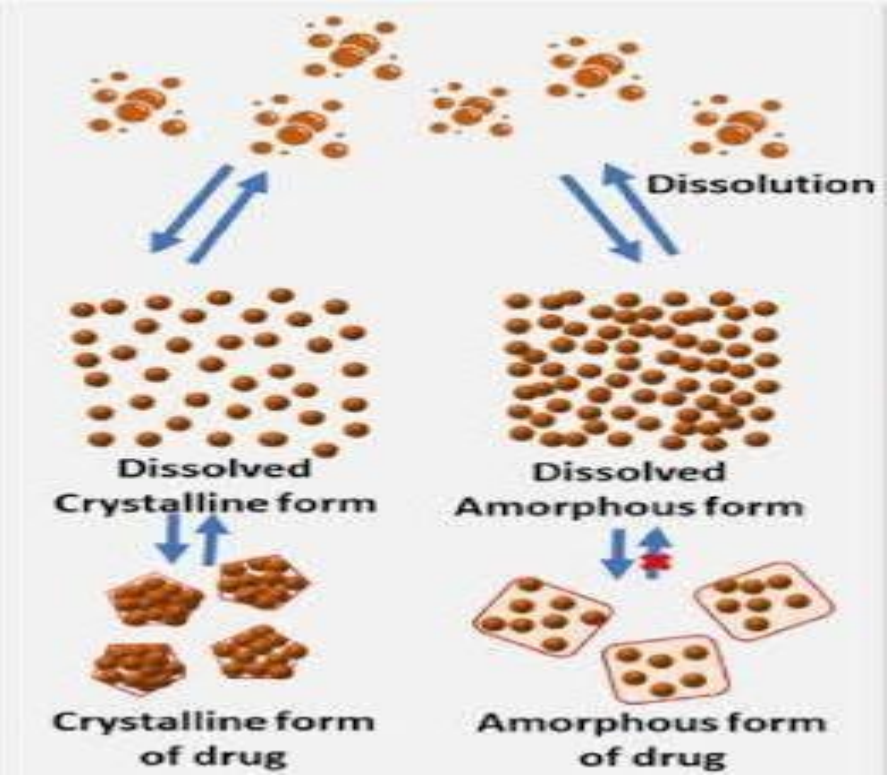


Figure I. 2: *Schéma illustrant les trois modes d'incorporation du principe actif dans une dispersion solide*

I.2.2 Classification

On peut classer les dispersions solides selon divers critères, comme leurs méthodes de préparation ou leur composition. La Figure 3 offre un récapitulatif des différentes générations de dispersions solides (5) basé sur les informations provenant de la littérature(22)**.**

I.2.2.1 La première génération

Élaborée avec des matrices cristallines et se compose d'urée ou de sucre comme le mannitol. Selon la nature du principe actif, le type de DS varie. Le principe actif peut être dissous dans la matrice, sous forme amorphe, produisant ainsi une solution solide. Il peut se présenter sous forme cristalline et précipiter au sein de la matrice, créant ainsi un mélange eutectique. En raison de leur stabilité thermodynamique, le taux de dissolution constitue un enjeu pour ces formes (5,22).

I.2.2.2 La seconde génération

La DS est élaborée à partir de matrices polymères amorphes. Ces dernières peuvent être naturelles (provenant de la cellulose) ou synthétiques (PVP, PEG). Le type de DS est déterminé par les interactions entre la substance active (présente sous forme cristalline ou amorphe) et la matrice. Dans les matières solides, l'ingrédient actif sous forme amorphe est soit miscible, soit soluble dans la matrice, et ensemble ils constituent un mélange macroscopiquement homogène. L'énergie d'interaction entre les deux composants est très forte. Quand le PA a une solubilité ou miscibilité restreinte dans la matrice, la DS montre deux phases à l'échelle moléculaire, ce qui rend la structure non homogène. Elle produit des suspensions vitrées ou cristallines selon l'état du PA (amorphe ou cristallin). Pour finir, on peut aussi obtenir une DS de structure hétérogène qui présente les caractéristiques d'une solution solide ou d'une suspension solide. Dans cette seconde génération, le profil de libération de l'actif est dicté par la matrice. Les mélanges sont sursaturés, ce qui les rend instables. Le phénomène de la tendance du mélange à retourner à un état plus stable pourrait entraîner la précipitation du PA dispersé, ce qui réduirait son absorption. On peut aussi noter une recristallisation de la substance si elle était à l'état amorphe durant les phases préparatoires de la forme galénique ou par la suite, lors d'une baisse de température (5,22).

I.2.2.3 La troisième génération

Comprend des DS qui reposent sur une matrice de mélange polymère/TA. Grâce à l'adsorption aux interfaces, les TA réduisent la tension inter faciale et favorisent la dissolution du principe actif. Leur capacité à se regrouper pour créer des micelles contribuera également à la solubilisation des composés faiblement hydrophiles, ce qui améliore leur stabilité physique et chimique (5,22)**.**

I.2.2.4 La quatrième génération

Modifie la structure des DS en se tournant vers l'usage d'un ensemble d'excipients qui, grâce à leur synergie, sont capables de stabiliser davantage les formes amorphes et d'établir un environnement plus protecteur. L'emploi de polymères non solubles ou hydratables dans l'eau facilite la mise en place d'interactions hydrophobes avec le PA sous sa forme amorphe à faible solubilité, ainsi qu'avec les autres composants de la DS, tels que les lipides ou les excipients inorganiques. Avec ce genre de structure, la libération du principe actif est régulée. Par conséquent, cette génération peut favoriser l'adhérence des patients grâce à une réduction du nombre de doses, une baisse des effets indésirables et un effet plus stable dans le temps du médicament (5)**.**

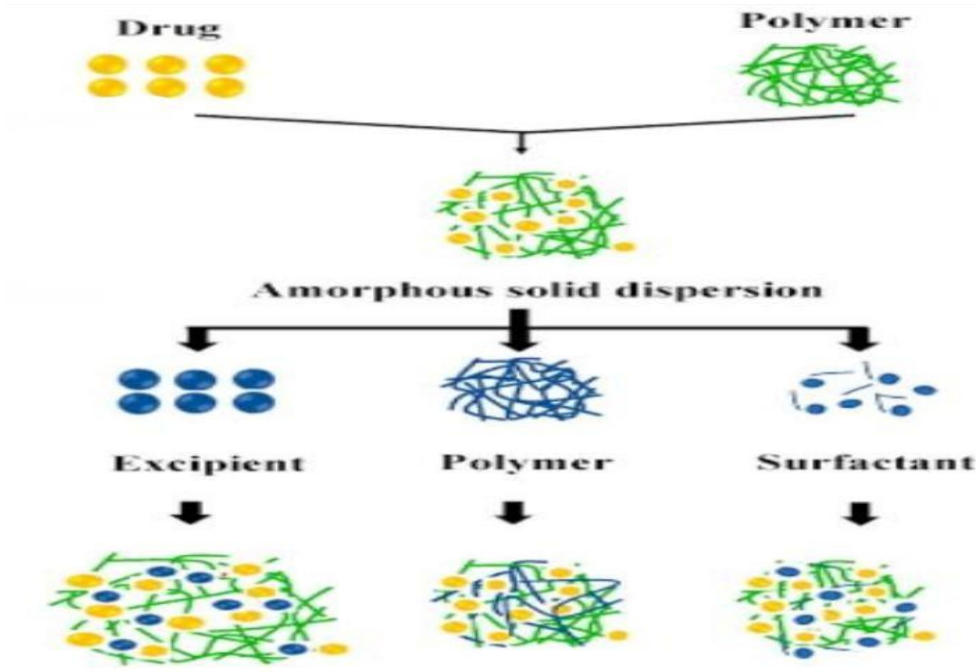


Figure I. 3*: Les différentes générations des dispersions solides*

I.2.3 Les Mécanismes de librations

Pour anticiper l'accroissement de la vitesse de dissolution et par conséquent de la biodisponibilité d'un principe actif via la DS, il est indispensable de comprendre les mécanismes de libération de l'agent actif. Cela permettra également de concevoir les DS (sélection de la matrice en fonction du principe actif). On décrit deux modalités de libération.

I.2.3.1 La libération dépendante du support matriciel

La dissolution d'un principe actif est influencée par le support matriciel, un phénomène modélisé par Higuchi en 1967. Dans un système à deux composants, la dissolution se fait selon la solubilité et le coefficient de diffusion, suivant la loi de Noyes-Whitney. Une couche limite se forme entre le front de dissolution et le liquide, réduisant progressivement son épaisseur, tandis qu'une couche riche en constituant à dissolution rapide se crée. Le second composant doit diffuser à travers cette couche avant d'être libéré dans le fluide. La vitesse de dissolution du composant minoritaire est déterminée par celle du composant majoritaire. Corrigan (1985) a montré que la vitesse de dissolution d'un actif et celle de la matrice polymérique (PEG) étaient équivalentes, suggérant que les propriétés du polymère influencent le processus de dissolution. La matrice hydrophile se dissout dans l'eau, formant la couche limite. Si l'actif se dissout dans cette couche et que sa viscosité est élevée, sa libération est limitée par la dissolution du support. Selon Lloyd et al. , si la dissolution dépend du support, les propriétés physiques de l'actif n'affectent pas la vitesse de dissolution (23)**.**

I.2.3.2 Libération dépendante de la substance active

La dissolution d'une substance active (PA) peut être influencée par ses propriétés, notamment la taille des particules. Sjökvist et Nyström ont démontré que l'augmentation de la dissolution est liée à la taille des particules libérées. Lorsque le PA est insoluble ou modérément soluble, il est libéré intact dans le fluide biologique, ce qui entraîne une dissolution lente. La vitesse de dissolution dépend des caractéristiques du PA, telles que sa taille, sa forme polymorphique et sa solubilité. (23)

Le profil de libération du PA est également affecté par sa capacité à diffuser à travers une couche limite riche en polymères, ce qui est lié à sa solubilité dans cette couche**.** (23)

Comprendre ces phénomènes peut aider à évaluer la stabilité des systèmes de délivrance (DS). Si les propriétés du polymère se dégradent, cela peut affecter la stabilité des formulations. De plus, des changements dans les propriétés du PA, comme la recristallisation ou l'augmentation de la taille des particules, peuvent également poser des problèmes de stabilité (5)**.**

I.2.4 Techniques de caractérisation des dispersions solides

Avant toute formulation, il est impératif de caractériser les dispersions solides réalisées, telles que :

I.2.4.1 Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X constitue une méthode fondamentale pour caractériser les dispersions solides, notamment pour analyser l'état des principes actifs (PA) au sein de matrices polymères (15,17) . Les développements récents en instrumentation et logiciels permettent désormais d'obtenir des données précises dans des conditions contrôlées (température, humidité), révélant le comportement moléculaire des PA sous contraintes Zhu et al (27,28).

I.2.4.2 Analyses thermiques

Les principales méthodes d'analyse thermique utilisées dans l'industrie pharmaceutique sont l'analyse enthalpique différentielle (DSC) et l'analyse thermogravimétrique (ATG), avec d'autres méthodes comme l'analyse mécanique dynamique et la microcalorimétrie isotherme. Ces méthodes permettent d'étudier les transformations moléculaires dans les dispersions solides, notamment les transitions vitreuses, la cristallisation, le polymorphisme, la mobilité moléculaire, la relaxation structurale et la miscibilité entre le principe actif (PA) et le polymère (29).

La technique DSC a été utilisée pour quantifier la phase amorphe dans des comprimés de carvédilol en analysant la température de transition vitreuse (Tg) et la capacité calorifique. La DSC, grâce à sa sensibilité et sa rapidité, permet de distinguer des phénomènes thermiques qui se chevauchent. Elle fournit aussi des informations précieuses sur les propriétés viscoélastiques, la relaxation et la miscibilité dans les systèmes polymériques complexe Spectroscopie (30,31).

Parmi les méthodes spectroscopiques vibrationnelles, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (associée à la réflectance totale atténuée ou diffuse) et la spectroscopie Raman se distinguent comme les techniques les plus efficaces. Ces méthodes sont largement utilisées en pharmaceutique pour diverses applications : identification des polymorphismes, étude des transitions de phase, analyse de la recristallisation, évaluation

des procédés de fabrication des dispersions solides, détection des séparations de phases et caractérisation des interactions PA-polymère (23,25)

Ces techniques fournissent des informations précieuses sur les structures et conformations moléculaires à l'état solide grâce à l'analyse des vibrations des groupements fonctionnels. La spectroscopie Raman, en particulier, permet d'étudier la structure interne des molécules et des cristaux, y compris les arrangements cristallins via l'analyse des vibrations du réseau à faible énergie. De plus, elle peut détecter des traces de cristallinité non détectables par DRX ou DSC haute sensibilité (35).

I.2.5 Les avantages des dispersions solides

- Réduction de la taille des particules de médicament.
- Augmenter la porosité des particules de dispersion solide - la porosité dépend du type de support, l'utilisation de polymères linéaires permet des particules plus poreuses que réticulé.
- Substance à l'état amorphe.
- Plus acceptable pour les patients que produits de solubilisation Permettre d'obtenir une forme galénique orale solide au lieu de la forme liquide, où le la substance est solubilisée**.** (36)

I.2.6 L'inconvénient des dispersions solides

- Faible stabilité possible changements pendant le traitement (contrainte mécanique) ou stockage (contrainte de température et d'humidité) conduisant à la cristallisation des amorphes formulaires (DS première génération).
- La température et l'humidité ont un effet plus néfaste sur les dispersions solides que sur les mélanges physiques.
- Limitations en cas d'échelle industrielle, méthodes de préparation laborieuses et coûteuses surtout pour la $3^{ème}$ et $4^{ème}$ génération. (18)

I.2.7 Fabrication

On peut obtenir la dispersion moléculaire du principe actif dans le vecteur par deux techniques majeures : la technique du Hot-Melt et celle du solvant.

I.2.7.1 Méthode du Hot Melt (co-fusion)

Cette technique facilite l'élaboration de solutions robustes en combinant d'abord le principe actif et le vecteur sous une température élevée. Le mélange est ensuite vite refroidi : la solidification du vecteur provoque une sursaturation du principe actif qui, au niveau moléculaire, se retrouve piégé dans la matrice du vecteur à mesure qu'elle se solidifie.

Toutefois, la technique du Hot Melt a ses contraintes :

- Les deux éléments doivent être totalement compatibles à l'état liquide. Si ce n'est pas ainsi, la répartition du principe actif n'est pas à l'échelle moléculaire.

- Si l'un ou les deux éléments sont sensibles à la température, elle n'est pas applicable.

-La production de grandes quantités n'est pas envisageable.

Les contraintes ont conduit à l'émergence, dans les années 70, d'une nouvelle technique de préparation. On désigne cette approche comme la méthode du solvant **.**(37)

I.2.7.2 Méthode du solvant

De l'évaporation sous vide pour obtenir une solution solide. On nomme généralement ces solutions des Co-précipités.

L'application de la méthode du solvant nécessite de prendre en compte plusieurs facteurs :

• Le vecteur et l'ingrédient actif doivent être solubles dans le solvant.

• Avant l'administration, il est essentiel de garantir que la totalité du solvant a été éliminée**.**(38)**.**

I.3 Polymères et principes actifs utilisées

I.3.1 Polyvinylpyrrolidone (PVP)

La polyvinylpyrrolidone (PVP), également connue sous le nom de povidone**,** est un polymère synthétique hydrosoluble de grande importance industrielle et scientifique. Elle est composée de monomères de N-vinylpyrrolidone (NVP) polymérisés pour former une chaîne

carbonée linéaire avec des groupes pyrrolidone latéraux. Sa structure chimique et ses propriétés uniques en font un matériau polyvalent utilisé dans de nombreux domaines, notamment la pharmacie, la cosmétique, l'industrie alimentaire et les applications biomédicale(39).

I.3.1.1 Structure chimique

La PVP est un polymère non ionique et amorphe dont la structure de base est constituée d'une chaîne principale de carbone avec des groupes pyrrolidone attachés à chaque unité monomère.

- La formule chimique générale de la PVP est :

  $(C_6H_9NO)\ n$

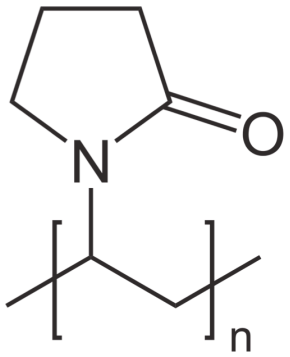


Figure I. 4 : *Structure générale du polyvinylpyrrolidon.*

- Les groupes pyrolidone confèrent à la PVP une forte polarité, ce qui explique sa solubilité dans l'eau et dans de nombreux solvants organiques.

I.3.1.2 Propriétés physico-chimiques

La polyvinylpyrrolidone (PVP) présente une solubilité étendue, étant soluble dans l'eau, les alcools, les cétones et les chlorures d'alkyle, mais insoluble dans les hydrocarbures non polaires. Elle est chimiquement stable**,** résistante à la chaleur et aux rayonnements UV, ce qui en fait un matériau fiable pour diverses applications. De plus, la PVP est hygroscopique, avec une forte capacité à absorber l'eau, ce qui la rend idéale comme agent humectant.

Grâce à ses groupes polaires, la PVP a la capacité de former des complexes avec de nombreuses substances, notamment des colorants, des médicaments et des métaux, ce qui élargit son utilité dans des domaines variés. Enfin, elle est biocompatible, non toxique et non irritante, des propriétés qui permettent son utilisation sûre dans des applications médicales et pharmaceutiques. (40)

I.3.1.3 Synthèse

Le poly (N-vinylpyrrolidone) (PVP) est généralement synthétisé par polymérisation radicalaire en solution aqueuse à partir du monomère N-vinyl-2-pyrrolidone. Cette réaction utilise souvent un peroxyde comme amorceur, tel que le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de benzoyle, ainsi que des initiateurs comme l'ammoniaque ou une amine, comme illustré dans la figure 1. La PVP est commercialisée sous quatre grades différents : K-15, K-30, K-60 et K-90, correspondant respectivement à des masses molaires de

10 000, 40 000, 160 000 et 360 000 $g \cdot mol^{-1}$.(41)

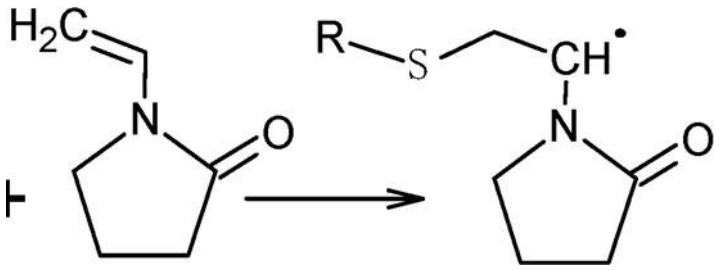


Figure I. 5 : *Synthèse du polyvinylpyrrolidon*

L'effet du poids moléculaire sur la température de transition vitreuse (Tg) du polymère est Illustré dans le tableau.

Tableau I. 1 : *Effet du poids moléculaire sur la température de transition vitreuse*

PVP	K expérimental	Mw(Da)	Tg
K-15	**14.9**	**8000**	**130**
K-30	**27.5**	**38000**	**163**
K-60	**55.5**	**216000**	**170**
K-90	**89.6**	**630000**	**174**

- **Applications**

La PVP est utilisée dans une grande variété d'applications en raison de ses propriétés fonctionnelles :

- **Industrie pharmaceutique**

- **Excipient** : La PVP est utilisée comme liant dans les comprimés, agent de suspension dans les solutions injectables
- **Substitut plasmatique** : En médecine, la PVP est utilisée dans les solutions de perfusion pour maintenir la pression osmotique du sang.(42)

- **Cosmétique**

- **Agent filmogène** : La PVP est utilisée dans les produits capillaires (laques, gels) pour former un film résistant à l'humidité.
- **Stabilisateur** : Elle stabilise les émulsions et les suspensions dans les crèmes et lotions.(40) .

- **Industrie alimentaire**

- **Agent de clarification** : La PVP est utilisée pour clarifier les boissons comme le vin et la bière en éliminant les tanins et les protéines.
- **Stabilisateur de couleur** : Elle prévient l'oxydation et la décoloration des aliments.

- **Applications industrielles**

- **Adhésifs** : La PVP est utilisée dans les colles et les adhésifs en raison de sa capacité à former des films résistants.
- **Encres et revêtements** : Elle améliore la stabilité et l'adhésion des encres et des revêtements (39).

I.3.2 Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est un polymère semi-synthétique, inerte et visqueux, dérivé de la cellulose. Il est obtenu par modification chimique de la cellulose(43).La macromolécule de **(**HPMC**)** est basée sur la cellulose, un polysaccharide naturel composé de chaînes linéaires de molécules de β-D-glucose reliées par des liaisons

β(1→4)-glycosidiques. La cellulose elle-même ne se dissout pas dans l'eau, mais une fois modifiée par des groupes fonctionnels, elle acquiert des propriétés intéressantes comme la solubilité dans l'eau et la capacité de former des gels. La structure de l'HPMC est modifiée chimiquement par l'introduction de groupes hydroxy-propyle (-CH_2 CH(OH) CH_3) ethydroxy méthyle (-OCH3) sur les groupes hydroxyle (-OH) de la cellulose. La teneur en groupes méthyle est de 19 à 30% et la teneur en groupes hydroxyle- propyle est de 3 à 12% (sur base sèche). Le poids moléculaire est compris entre 1,3 10^4 et 2 10^5 g mol $^{-1}$, ce qui correspond à un DP de 70 à 1100 unité monomères.

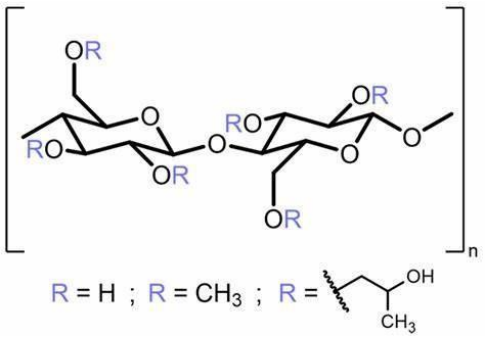


Figure I. 6 : *Structure de l'HPMC*

I.3.2.1 Propriétés physico-chimique

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est une poudre fluide, inodore et insipide, blanche à légèrement blanc cassé, fibreuse ou granuleuse non toxique**,** biodégradable et non irritant**,** L'HPMC est soluble dans l'eau et une partie des solvants tels que les solvants alcool eau et alcool propylique-eau dans une proportion appropriée, il est soluble dans les solvants polaires. La solution aqueuse d'(HPMC) se caractérise par une activité de surface notable, une transparence élevée et une excellente stabilité. Les différents grades d'HPMC présentent des températures de gélification variables, et leur solubilité dans l'eau dépend de leur viscosité : plus la viscosité est faible, plus la solubilité est élevée. Chaque spécification d'HPMC possède des propriétés distinctes, adaptées à des applications spécifiques. Par ailleurs, la dissolution de l'HPMC dans l'eau reste stable et n'est pas influencée par les variations de pH, ce qui en fait un composant fiable et polyvalent dans des environnements chimiques divers(44).

I.3.3 Valsartan

valsartan est un médicament antihypertenseur appartenant à la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), Il est principalement utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (pression artérielle élevée) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. Il agit en bloquant les effets de l'angiotensine II, une hormone qui provoque la constriction des vaisseaux sanguins, ce qui permet de réduire la pression artérielle.(45)(46)

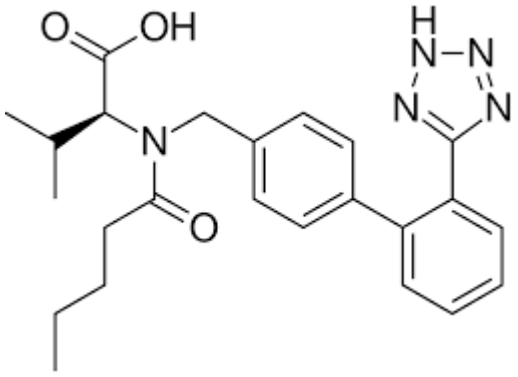


***Figure I. 7** : Structure chimique du valsartan*

I.3.3.1 Propriétés Physico-chimiques

Le valsartan se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc cassé Il est pratiquement insoluble dans l'eau**,** ce qui influence sa formulation et son absorption dans l'organisme. Sa solubilité est plus importante dans les solvants organiques tels que le méthanol et l'éthanol.

Sa formule chimique est $C_{24}H_{29}N_5O_3$et sa masse molaire est d'environ 435.52 g/mol**.**, caractérisés par une structure diphényle-tétrazole, qui est essentielle pour son activité pharmacologique(45).

I.3.4 L'Acide Niflumique

L'acide niflumique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la classe des dérivés de l'acide nicotinique, Il est principalement utilisé pour ses propriétés analgésiques (soulagement de la douleur) et anti-inflammatoires (réduction de l'inflammation) (47). Son mécanisme d'action principal repose sur l'inhibition de l'enzyme

cyclo oxygénase (COX-1 et COX-2) qui est responsable de la production de prostaglandines, des médiateurs clés de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre(48).

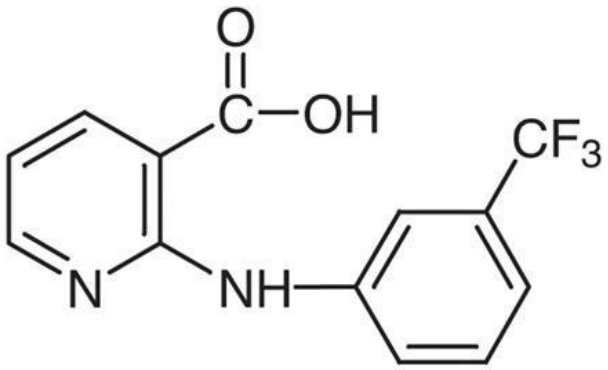


Figure I. 8 : Structure d'acide Niflumique

I.3.4.1 Propriétés physico-chimiques

- **Formule brute** : $C_{13}H_9F_3N_2O_2$
- **Masse molaire** : 282,22 g/mol
- **Solubilité** : Faible solubilité dans l'eau, mais soluble dans les solvants organiques (éthanol, DMSO).
- **Aspect :** Poudre cristalline blanche à légèrement jaune ou orange
- **Point de Fusion :** Généralement rapporté entre 202 °C et 206 °C (49).

Chapitre II : partie expérimental

II.1 Introduction

L'objectif de notre étude est donc de préparer des dispersions solides de différentes générations et de comparer leurs performances.

II.2 Matériel et réactifs :

Les matières premières et réactives utilisés dans la préparation des dispersions solides sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau II. 1 : Matières primaires et réactifs utilisées pour la préparation des D.S et comprimé

Produites	M (g/mol)	Rôle	Provenance	Pureté
Valsartan	435,519	P.A	SAIDAL spa	Grade pharmaceutique
Acide Niflumique	282	P.A	SAIDAL spa	Grade pharmaceutique
PVPK30	40 000	Polymère	ISP	Grade pharmaceutique
PVPK90	360000	Polymère	ISP	Grade pharmaceutique
HPMC	80 000	Polymère	Dow Chemical	Grade pharmaceutique
Polyvinylpoly-pyrrolidone	25000	Désintégrant	SAIDAL spa	Grade pharmaceutique
Cellulose microcristalline	160000	Diluent	SAIDAL spa	Grade pharmaceutique
SDS	288,38	Tensioactif	JINAN JINBANG CHEMICAL	Grade pharmaceutique
Éthanol	46	Solvant	/	Grade analytique
Eau distillée		Solvant	/	/

II.3 Préparations des dispersions solides :

Pour préparer les différentes dispersions solides, nous avons suivi les étapes suivantes :

II.3.1 Dispersions solide de deuxième génération

II.3.1.1 Les dispersions solides contenant le principe actif valsartan :

Nous avons dissous les quantités nécessaires de polymère (PVP ou HPMC) et de valsartan dans 10 ml d'éthanol, afin d'obtenir des mélanges contenant 40,50 et 60% de PA, comme indiqué dans le tableau suivant.

Tableau II. 2 : Quantités nécessaires pour la préparation des diffèrent rapport PA / POL

Rapport	**40%**	**50%**	**60%**
Polymère	0,6g	0,75g	0,9g
P.A	0,9g	0,75g	0,6g

Agités les mélanges jusqu'à dissolution totale. Ensuite, étaler les solutions sur plaques en polyéthylène pour évaporer le solvant à température ambiante après séchage mettre à l'étuve à 45◦C pendant une journée, les films ainsi formés sont prêts.

II.3.1.2 Les dispersions solides contenant le principe actif acide niflumique :

C'est la même procédure que pour la préparation des dispersions contenant le valsartan.

Tableau II. 3 : Quantités nécessaire pour la préparation des dispersions d'acide niflumique

Rapport	***25%***
Polymère	***0,25g***
P.A	***0,75g***

II.3.2 Dispersions solide de troisième génération

II.3.2.1 Les dispersions solides contenant le principe actif valsartan :

Nous avons dissous les quantités nécessaires de polymère (PVP ou HPMC) et de valsartan dans 10ml d'éthanol et ajouter 20mg de SDS, afin d'obtenir des mélanges contenant 40,50 et 60% de PA. Ces mélanges ont été vigoureusement agités jusqu'à

dissolution totale. Ensuite, les solutions ont été étalées sur des plaques en polyéthylène. Après évaporation du solvant à température ambiante, nous les avons séchés dans une étuve à 45◦C pendant un jour, les films ainsi formés ont été récupérés.

II.3.2.2 Les dispersions solides contenant le principe actif acide niflumique :

C'est la même procédure que pour la préparation des dispersions contenant le valsartan.

II.4 Caractérisation des matières premières et dispersions solides.

II.4.1 Caractérisation par spectroscopie UV-Vis:

Le but de ces descriptions est de déterminer la longueur d'onde correspondant à l'absorption maximale (λmax) du valsartan et de l'acide niflumique dans l'eau. Les échantillons ont été analysés sur un spectrophotomètre UV mini-1240 de Shimadzu.



Figure II. 1 : Spectrophotomètre UV-vis de marque SHIMADZU

II.4.1.1 Mode opératoire

Dans une fiole de 50ml dissoudre 100mg de PA dans l'éthanol, dilué 0,5ml de cette solution dans 100ml d'eau distillée pour faire une solution à 10µg/ml de PA.

Faire un scan entre 200 et 700nm contre un blanc constitué de 0,5ml d'éthanol dans 100ml d'eau distillée.

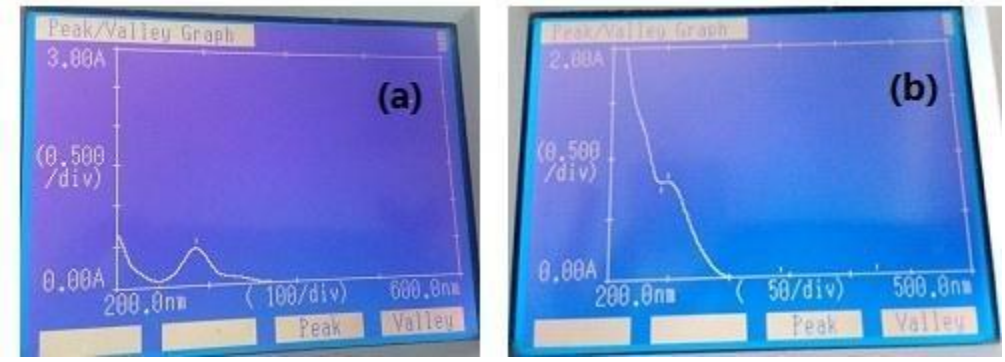


Figure II. 2: Balayage entre 200 et 700nm : (a) acide niflumique (b) valsartan

II.4.2 Caractérisation par spectroscopie infrarouge

Les échantillons ont été analysés sur un spectrophotomètre FTIR de marque Perkin Elmer Spectrum two, muni d'un banc optique et relié à une station de données permettant de piloter l'appareil grâce au logiciel Spectrum.

Les spectres ont été acquis entre 4000 et 400 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} et un nombre total de balayages égal à 32. Les traitements des données ont été effectués en utilisant le logiciel Perkin Elmer Spectrum. La procédure comprenait une correction de la ligne de base.



Figure II. 3 : spectrophotomètre infrarouge de marque Perkin Elmer Spectrum.

II.4.3 Étude de la libération in vitro

L'essai de dissolution des formes solides, tel que défini dans la plupart des pharmacopées, notamment l'USP, vise à évaluer avec précision la quantité de substance active libérée par la forme pharmaceutique et passant en solution dans un milieu liquide spécifique.

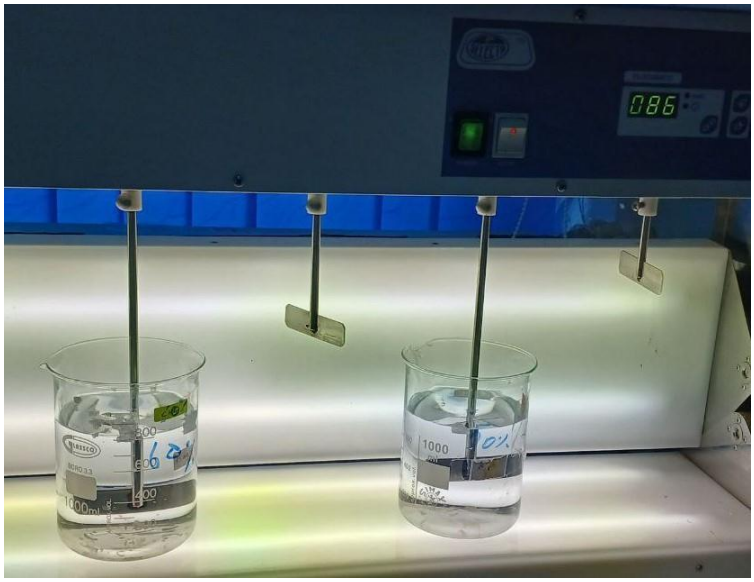


Figure II. 4 : Agitateur mécanique de marque SELECIA.

L'équivalent de 100mg de PA était introduit dans un vase de dissolution contenant un volume de 800 ml d'eau distillée et agité à 80 tr / min, (la masse de l'échantillon est calculé selon la teneur en PA de la DS). A des intervalles de temps réguliers, un prélèvement est effectué pour mesurer la concentration en PA (voire mode opératoire ci-dessous).

II.4.3.1 Méthode de dosage

Afin de suivre la libération du principe actif dans les différentes dispersions solides nous avons utilisé une méthode de dosage UV-Vis.

Les concentrations des échantillons sont déterminées ou bien par projection sur les courbes d'étalonnages ou à l'aide de l'équation suivante :

$$\boldsymbol{Cx = \frac{Ax}{Aet} . Cet} \qquad \textbf{(Eq II.1)}$$

C_{et} : Concentration de l'étalon

C_x: Concentration de l'échantillon

A_{et} : L'absorbance de l'étalon

A_x : L'absorbance de l'échantillon

II.4.3.2 Courbes d'étalonnage

Pour tracer la courbe d'étalonnage de PA, nous avons préparé les solutions comme suit :

- **Pour le valsartan**
  - **Solution mère (S)**

Dans une fiole de 50 ml peser 50 mg de PA ajouter 20 ml d'éthanol, agiter jusqu'à dissolution, après compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'éthanol. Les solutions de différentes concentrations sont préparées par dilution.

La préparation des solutions mentionnées précédemment (qui consistent en la dilution de la solution mère à des concentrations de 10, 20, 30, 40, 50 µg/ml dans l'ordre) se fait comme suit :

1- Solution de 10µg/ml : Prenez 1 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

2- Solution de 20µg/ml : Prenez 2 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

3- Solution de 30µg /ml : Prenez 3 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

4- Solution de 40µg/ml : Prenez 4 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

5- Solution de 50µg /ml : Prenez 5 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

L'absorbance des solutions est mesurée directement, à la longueur d'onde maximale de 251nm, en utilisant de l'eau distillée comme blanc.

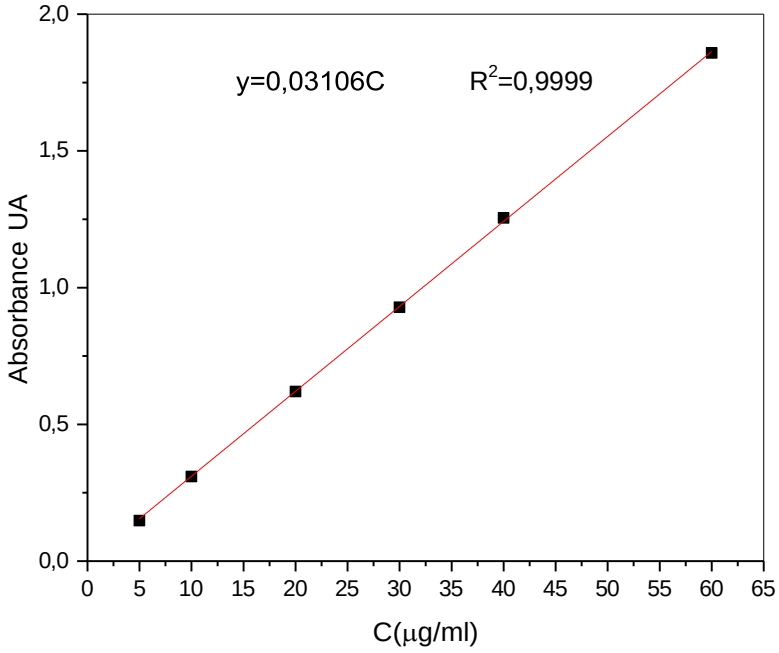


Figure II. 5 : Courbe d'étalonnage du valsartan.

- **Pour l'acide niflumique :**
  - **Solution mère (S) :**

Dans une fiole de 50 ml peser 50 mg de PA ajouter 20 ml d'éthanol, agiter jusqu'à dissolution, après compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'éthanol. Les solutions de différentes concentrations sont préparées par dilution.

La préparation des solutions mentionnées précédemment (qui consistent en la dilution de la solution mère à des concentrations de 10, 20, 30, 40, 60, 80,160 µg/ml dans l'ordre) se fait comme suit :

1- Solution de 10 µg/ml : Prenez 1 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

2- Solution de 20 µg/ml : Prenez 2 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

3- Solution de 30 µg/ml : Prenez 3 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

4- Solution de 40 µg/ml : Prenez 4 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

5- Solution de 60 µg/ml : Prenez 6 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

6- Solution de 80 µg/ml : Prenez 8 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

7- Solution de160 µg/ml : Prenez 16 ml de (S) et complétez avec 100 ml d'eau distillée.

L'absorbance des solutions est mesurée directement, à la longueur d'onde maximale de 340 nm, en utilisant de l'eau distillée comme blanc.

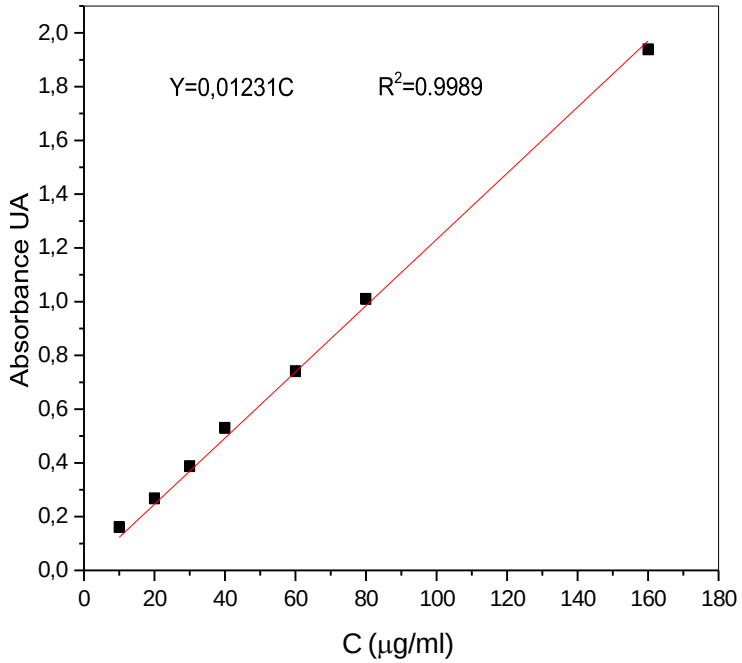


Figure II. 6 : Courbe d'étalonnage de l'acide niflumique.

II.5 Application pharmaceutique

II.5.1 Méthode de fabrication de comprimé

II.5.1.1 Principe :

Le procédé de fabrication choisi pour le produit acide niflumique, comprimés à 100mg et la granulation par voie humide suivie d'une étape de compression étant donné que le produit à granuler n'est pas sensible à l'humidité et à la chaleur et se comprime bien.

Les étapes de fabrication sont représentées dans la figure II.7.

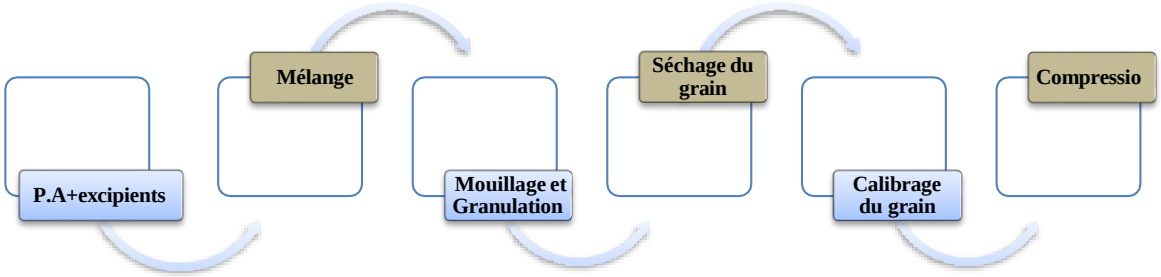


Figure II. 7 : Schéma des étapes de fabrication de comprimés

II.5.1.2 Formulation des comprimés

- **Composition unitaire**

Tableau II. 4 : Composition des formules et les Rôle des excipients utilisés.

Composants	Composition unitaire (mg)	%/CP	Rôles
Acide niflumique	100	20	P.A
PVP K30	100	20	Liant et agent de matrice
Cellulose microcristalline	275	55	Diluent
Polyvinylpoly-pyrrolidone	25	5	Désintégrant
Total	500mg	100%	

II.5.1.3 Les étapes de fabrication

a. Pesée des matières premières

Les matières premières (principe actif et excipients) sont pesées à l'aide de balances, en respectant la procédure afin d'éviter toute contamination**.**

b. Granulation par voie humide

- **Préparation de la solution de mouillage**

Pour préparer la solution de mouillage ont dissoutes progressivement les matières premières (acide niflumique +PVP k30) dans une quantité d'éthanol.

- **Mélange des poudres**

Mélangé à sec des excipients (cellulose microcristalline +crospovidone).

- **Mouillage et granulation**

  On ajoute progressivement la solution de mouillage au mélange des excipients sous forte contrainte d'écrasement afin de bien interpénétré les composants.

c. Calibrage

Passer le mélange humide à travers un tamis de 1mm d'ouverture, puis séché le mélange final (les grains) à l'étuve à 50°C.

d. Compression

Le volume du comprimé est adapté à la dose médicamenteuse choisie et la compression est effectuée à l'aide d'une presse à comprimer de marque FROGERAIS, elle est limitée latéralement par les parois d'un bâti appelé matrice et aux deux extrémités par deux surfaces, mobiles appelées poinçons (inferieur et supérieur) qui sont ronds plats de 11mm de diamètre dont le mouvement relatif réalise l'effet de compression.

Dans l'industrie pharmaceutique tous les procédés industriels sont soumis à une série de tests de contrôle de qualité pour assurer leur conformité par rapport aux standards en vigueurs.



Figure II.8 : Comprimeuse alternatives de marque FROGERAIS (CRD SAIDAL)

II.5.2 Tests pharmaco-techniques.

II.5.2.1 Tests pharmaco-techniques sur granulé

- **Masse volumique vrac et masse volumique après tassement**

A. Masse volumique vrac

La masse volumique vrac (souvent appelée « densité vrac ») d'une poudre est le rapport entre la masse d'un échantillon de cette poudre non compactée et le volume qu'il occupe, en tenant compte des vides interarticulaires. Elle dépend ainsi à la fois de la masse volumique réelle des particules de la poudre et de leur agencement spatial dans le lit de poudre. La mesure est réalisée avec une éprouvette graduée sèche de 250 ml, dans laquelle une quantité précise de poudre est introduite avec précaution et sans tassement, après avoir été pesée.

$$\rho = \frac{m}{V}$$

B. Masse volumique après tassement

La masse volumique après tassement est la valeur de masse volumique vrac accrue lorsque l'on provoque, par voie mécanique, le tassement de l'échantillon de poudre contenu dans un récipient. Après avoir enregistré le volume initial (ou la masse initiale) de la poudre, le récipient est soumis à des vibrations mécaniques, et des mesures du volume (ou de la masse) sont effectuées jusqu'à obtention de résultats pratiquement stables. Cette méthode permet de mesurer le volume initial (V_0), ainsi que les volumes obtenus après plusieurs chutes successives, jusqu'à atteindre un volume final stable noté Vf.



Figure II. 8 :Dispositif de tassement de poudre(ERWEKA)

II.5.2.2 Tests pharmaco-techniques sur comprimé

Nous avons effectué des tests dans le laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard à partir des lots finaux de comprimes.

- **Aspect des comprimés**

Le contrôle général des comprimés constitue une étape critique du contrôle qualité, visant à garantir la conformité des caractéristiques physiques (dimensions, aspect…) aux spécifications établies. Ce contrôle inclut la vérification du diamètre et de l'épaisseur (par pied à coulisse ou mesure laser) ainsi que l'inspection visuelle des défauts de surface.

- **Uniformité du poids :**

L'uniformité de poids évalue la variation de masse entre les comprimés d'un même lot pour garantir une distribution homogène du principe actif, conformément aux exigences des pharmacopées (Ph. Eur, USP).

- **Résistance à la rupture des comprimés**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. Ce test pharmacopée, bien qu'il ne comporte pas de normes définies, est

nécessaire car la résistance à la rupture ou dureté, conditionne la désintégration et la friabilité. La dureté est un paramètre à valider aucours de la formulation.



Figure II. 10 : Appareil de mesure de la dureté des comprimés(Erweka)

- **Friabilité**

Le test de friabilité est une analyse essentielle du contrôle qualité des comprimés pharmaceutiques, évaluant leur résistance à l'abrasion et à la rupture lors des processus de fabrication et de transport. L'essai s'effectue à l'aide d'un tambour rotatif pendant 4 minutes (100 tours) avec un échantillon de 10 comprimés, suivi du calcul de la perte de masse relative. Conformément aux pharmacopées (Ph.Eur et USP), la perte maximale autorisée est de 1% pour les comprimés standards et 1,5% pour les comprimés effervescents, avec absence totale de comprimés cassés ou émiettés. Ce test garantit la qualité du produit fini et préserve l'intégrité des comprimés durant la distribution. Il constitue également un indicateur clé de l'efficacité du procédé de compression et de la qualité des excipients utilisés. Les résultats de ce test sont déterminants pour valider la conformité du lot aux spécifications avant sa commercialisation.



Figure II. 11 : Appareil de mesure de la friabilité des comprimés(ERWEKA).

- **Désagrégation des comprimé**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit < 15 min à 37°C, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites dans la pharmacopée européenne.



Figure II. 12 : Appareil de désagrégation des comprimés(ERWEKA).

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1 Évaluation Visuelle

III.1.1 Introduction

Parmi les méthodes simples pouvant être utilisé pour évaluer la dispersion des principes actifs dans les polymères est la clarté optique des films obtenus par évaporation du solvant des solutions des mélanges.(50)

Bien que l'opacité du film constitue un indicateur de l'existence d'hétérogénéités ou de désordres dans le matériau élaboré, sa transparence n'est pas une preuve irréfutable d'une dispersion parfaite au sein du mélange. Il est établi que, dans le cas des mélanges amorphes, l'opacité est visible lorsque la différence des indices de réfraction entre les composants dépasse 0,003. (51)

III.1.2 Dispersions solides contenant le valsartan

Les dispersions préparées avec du PVP K90 illustrés sur les photos de la figure III.1 montrent une très bonne transparence sur toute la gamme de rapports étudiée ce qui peut signifier que le PA est dispersé à l'état moléculaire.

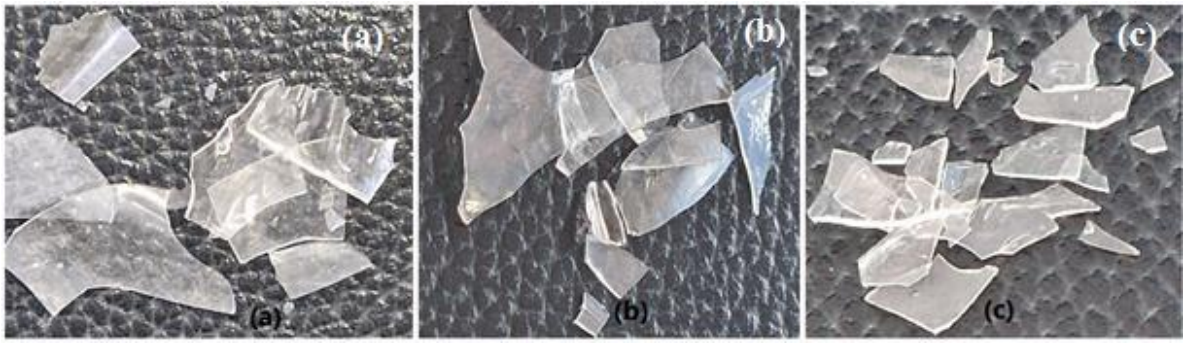


Figure III. 1 : Dispersions à base de PVPK90 :(a) 40% PA, (b) 50%PA,(c) 60%PA.

La figure III.2 montre les photos des films des dispersions de la troisième génération du système PVPK90/Val/SDS dans les rapports (40, 50 et 60% en PA) les films sont totalement transparents qui peut signifier que le PA est bien dispersé, les films sont relativement élastiques.

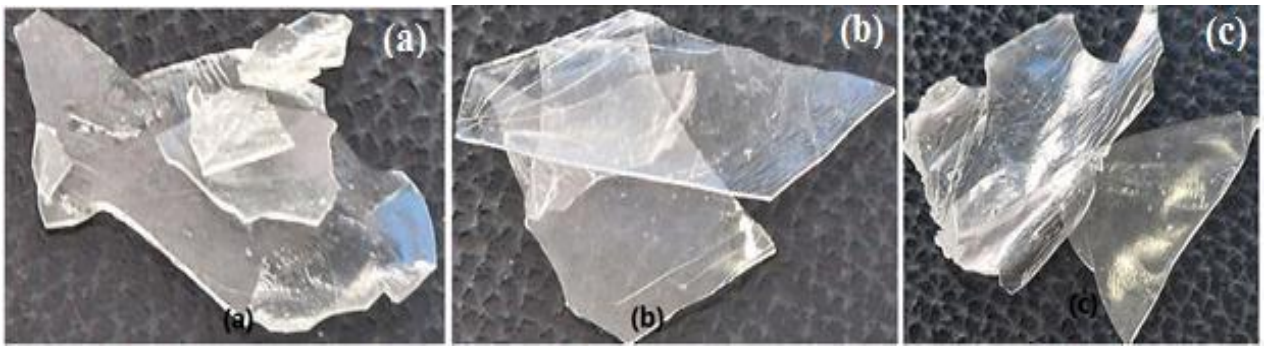


Figure III. 2 : Dispersions à base de PVPK90/SDS :(a) 40% PA, (b) 50%PA,(c) 60%PA.

L'examen visuel des films du système HPMC/Val (figure III.3) montre des films plus au moins opaques, avec une augmentation notable de l'opacité avec l'augmentation du pourcentage du PA dans le mélange, mais le PA reste très bien répartir dans la matrice polymérique.



Figure III. 3 : Dispersions à base de HPMC :(a) 40% PA, (b) 50% PA,(c) 60% PA.

La figure III.4 montre les photos des films des dispersions de troisième génération du système HMPC/Val/SDS dans les rapports (40 ,50 ,60% PA) les films sont légèrement opaques avec une amélioration de la transparence à mesure que la proportion du polymère augmente dans le mélange. Il a également été observé une légère ségrégation du PA dans le rapport contenant 60% de PA, le PA reste bien réparti de manière relativement homogène dans la matrice polymère, ce qui indique une bonne intégration des composants dans le polymère.

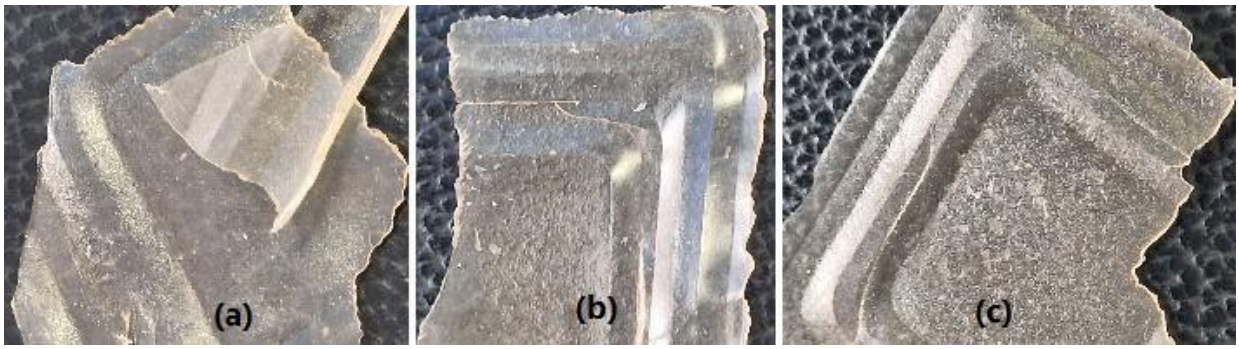


Figure III. 4 : Dispersions à base de HPMC/SDS :(a) 40% PA, (b) 50% PA,(c) 60% PA.

III.1.3 Dispersion solides contenant l'acide niflumique :

En ce qui concerne les dispersions PVPK90/NIF illustrée sur les photos de la figure III.5les films sont parfaitement transparents, ce qui suggère une dispersion du PA a l'échelle moléculaire au sein de la matrice polymérique (une bonne miscibilité entre les constituants).

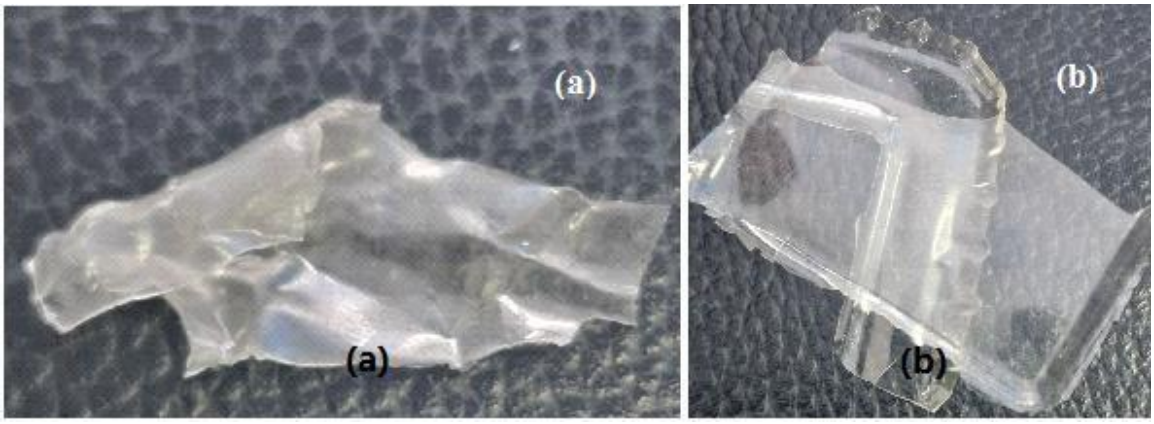


Figure III. 5 : Dispersions solides : (a)PVPK90/Nif (b) PVPK90/Nif/SDS.

La figure III.6 montre les photos des films des dispersions solides du système HMPC/Nif, ce système montrent des films totalement opaques, avec une forte cristallisation du PA, accompagnée d'une séparation de celui-ci par rapport aux polymères, la ségrégation du PA est plus marqué dans la dispersion de deuxième génération, dans la dispersion de la troisième génération le PA est cristallisé mais avec de fines particules, le PA reste emprisonné dans le corps de la matrice polymérique.



Figure III. 6 : Dispersions solides : (a)HPMC/Nif (b) HPMC/Nif/SDS..

III.2 Étude par Spectroscopie infrarouge

III.2.1 Introduction

La spectroscopie FTIR est une technique très courante utilisée pour déterminer les interactions possibles entre la substance active et les excipients. L'une des raisons pour lesquelles elle est de plus en plus utilisée dans l'analyse des médicaments est que, lors de la préparation des échantillons, l'analyse ne subit aucune modification mécanique ou thermique. La preuve de l'interaction entre les substances peut être démontrée en mettant en évidence les différences entre les spectres FTIR, que ce soit par l'apparition de nouvelles bandes ou la disparition de bandes d'absorption ou par le déplacement de leurs positions. (52)

III.2.2 Analyse des spectres des constituants purs

a. Spectre FTIR du valsartan :

L'analyse spectroscopique IR du valsartan (Figure III.7) révèle plusieurs bandes caractéristiques correspondant aux différentes fonctions présentes dans la molécule. Le pic observé à 3378 cm^{-1} est attribué à la vibration d'élongation N–H de l'amines secondaire, confirmant la présence de ce groupe fonctionnel. Les pics à 2961 cm^{-1},2933 cm^{-1} et 2873cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons C–H du groupe méthyl (53), celle desC–H aromatiques se situant autour de 3060cm^{-1}. La bande intense à 1730 cm^{-1} est caractéristique de l'élongation C=O du groupe carbonyle, typique des acides carboxyliques la bande intense à 1600 cm^{-1} assigné à l'élongation C=O du groupe

carbonyle de l'amides(54). La bande à 1468 cm^{-1} correspond à des déformations C–H. Le pic à 1408 cm^{-1} peut indiquer la présence d'une vibration N=N ou d'une déformation C–N, tandis que celui à 1273 cm^{-1} est probablement due aux vibration du cycle tétrazole. Enfin, l'ensemble de ces bandes confirme bien la structure chimique complexe du valsartan, riche en fonctions aromatiques, amides et acides. (55,56)

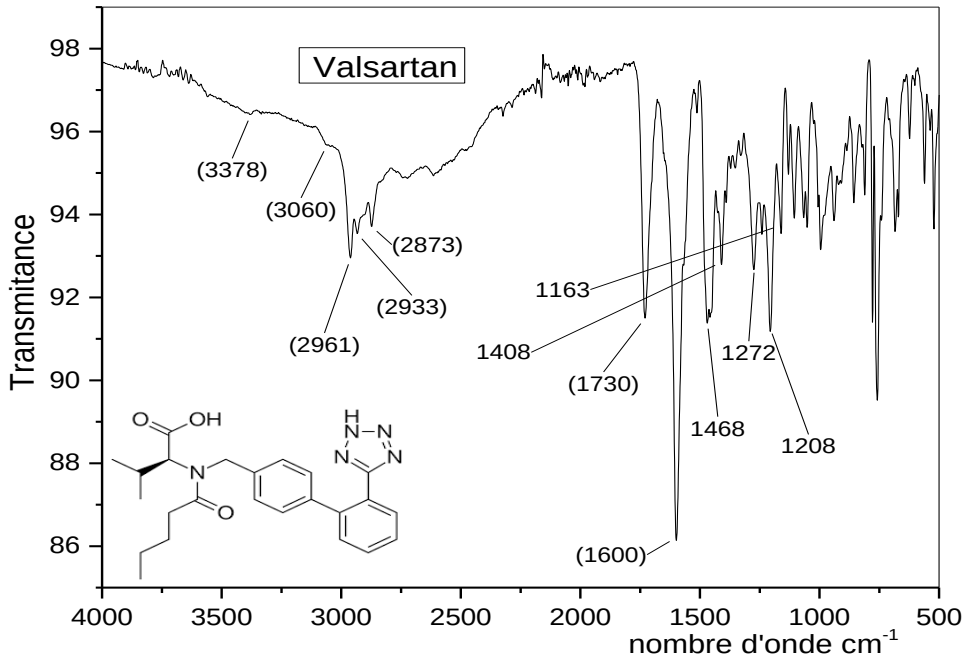


Figure III. 7 :Spectre FTIR du valsartan.

b. *Spectre FTIR de l'acide niflumique*

Le spectre FTIR de l'acide niflumique, révèle plusieurs bandes caractéristiques à différentes fréquences. Une bande marquée à 3318 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation des liaisons O–H du groupe carboxylique.(57)Une bande d'élongation C–H aromatique autour de 3010 cm^{-1},une bande due à l'élongation N–H, pourrait être présente, bien qu'elle soit masquée par la bande plus intense d'élongation C–H. D'autres bandes typiques de l'acide niflumique ont également été identifiées : l'élongation de la fonction carbonyle de l'acide à 1663 cm^{-1}, la déformation de l'amine secondaire à 1582 cm^{-1}, une vibration du noyau aromatique à 1530 cm^{-1}, la présence du groupement C–F à 1445 cm^{-1}, ainsi que l'élongation groupement C–O à 1425 cm^{-1}. Enfin, la bande observée à 1328 cm^{-1} est attribuée à l'élongation de la liaison C–N de l'amine.(58)

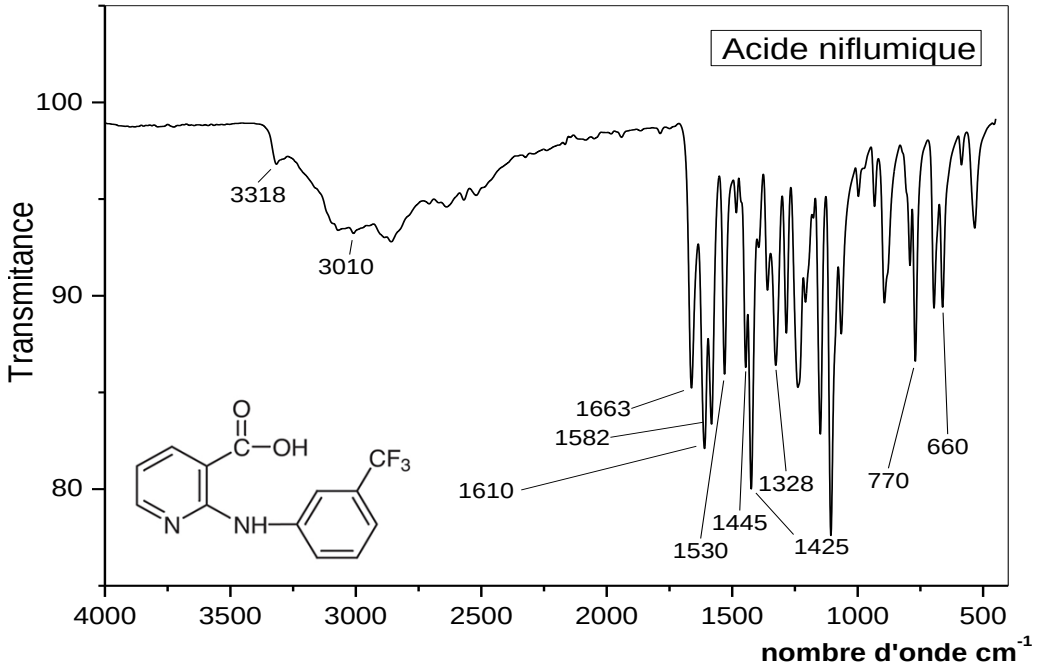


Figure III. 8 :Spectre FTIR d'acide nifulmique.

c. Spectre FTIR du polyvinylpyrrolidone (PVPK90)

Le spectre infrarouge du PVP K90 (Figure III. 9) met en évidence plusieurs bandes caractéristiques liées à sa structure chimique. Le pic large observé à 3403 cm^{-1} correspond généralement l'humidité adsorbée due au caractère hygroscopique du PVP (59–61). Le signal à 2959 cm^{-1} est attribué aux vibrations d'élongation C–H aliphatiques provenant de la chaîne principale du polymère. La bande intense à 1648 cm^{-1} correspond à la vibration d'élongation du groupe carbonyle (C=O) de la fonction lactame (pyrrolidone), groupe fonctionnel essentiel dans la structure du PVP. La bande à 1422 cm^{-1} est attribuée à la torsion et au balancement des groupements méthylènes du PVP (61). Une autre bande située 1286 cm^{-1} relative à l'amide III (62,63) est à signaler. On observe aussi deux pics à 1373 cm^{-1} et 846 cm^{-1} relative à la déformation des δ(C–H) et δ(CH2), la bande à 1286 cm^{-1} est aussi associé aux mouvement d'élongation de la liaison ν(C–N).(64).

Ces bandes confirment la présence de la structure polyvinylpyrrolidone avec ses groupements caractéristiques.(62,63,65)

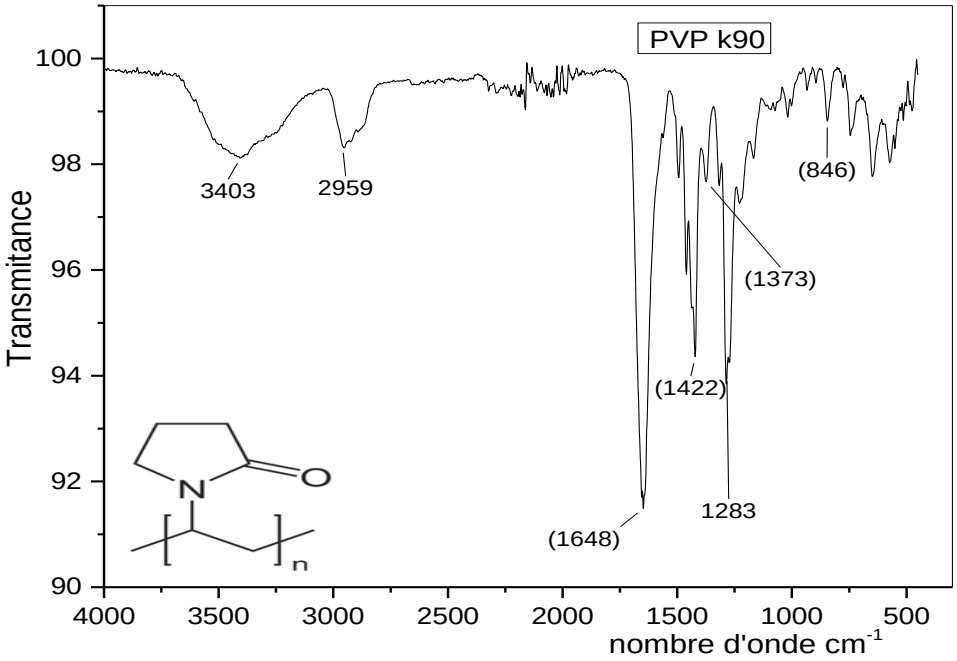


Figure III. 9 : Spectre FTIR du Polyvinylpyrrolidone.

d. Spectre FTIR de l'HPMC

Le spectre FTIR de l'HPMC révèle plusieurs bandes caractéristiques de ses groupes fonctionnels. Le pic large à 3438 cm^{-1} est attribué à la vibration d'élongation O–H des groupes hydroxyles. Les bandes à 2898 cm^{-1} et 2828 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons C–H aliphatiques provenant des groupements méthyle et hydroxypropyle (66). La bande intense à 1049 cm^{-1} est caractéristique des vibrations C–O–C de l'éther, confirmant la présence de liaisons glycosidiques typiques des polysaccharides. Le pic à 1634 cm^{-1} est due à la vibration du groupements carbonyles résiduelle (67)provenant d'éventuelles impuretés ou d'une légère oxydation du polymère. Les bandes à 1452 cm^{-1} et 1372 cm^{-1} correspondent aux vibrations de déformation C–H des groupes méthyle. L'ensemble du spectre confirme la structure cellulosique modifiée de l'HPMC avec ses substituants méthyle et hydroxypropyle.(68,69)

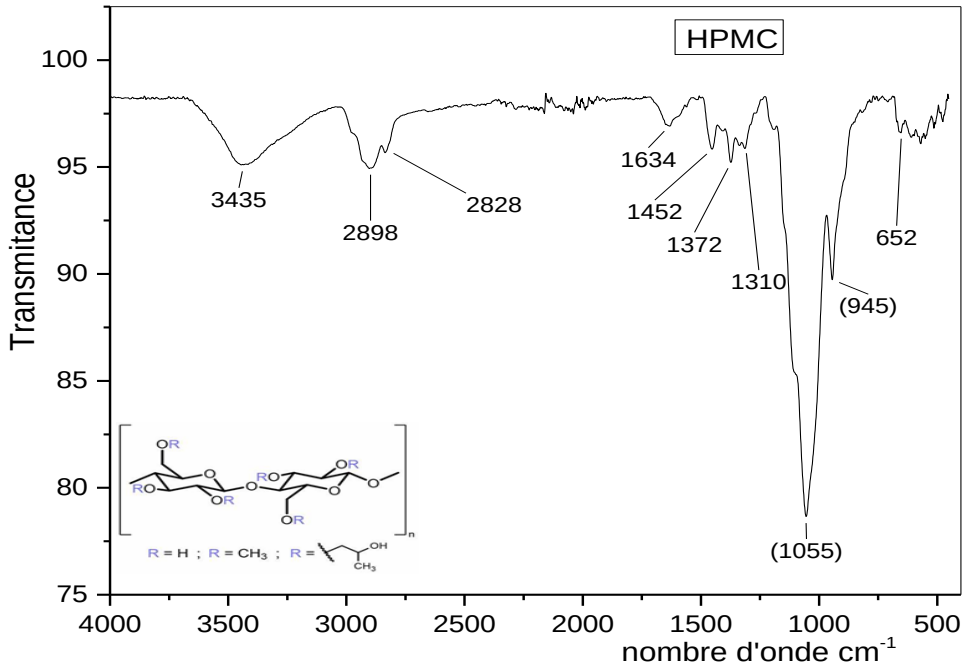


Figure III. 10 : Spectre FTIR de l'HPMC.

III.2.3 Analyse des spectres des dispersions solides

III.2.3.1 Dispersions solides contenant le valsartan

- **Dispersions solides à base de PVP**

Le spectre infrarouge des dispersions solides PVP/Val de deuxième génération sont illustrés dans la figure III.11, la bande des –NH du valsartan subi un shift considérable vers les nombres d'ondes plus faible dans les spectres des dispersion PVP/Val dépassant les 50 cm^{-1} traduisant une interaction favorable entre le Val et le PVP par liaisons hydrogènes.

Il est observé aussi un remarquable déplacement (shift) de la bande des carbonyles du PVP vers les nombres d'ondes plus faible ce qui se traduit par de fortes interactions entre le polymère et le PA.

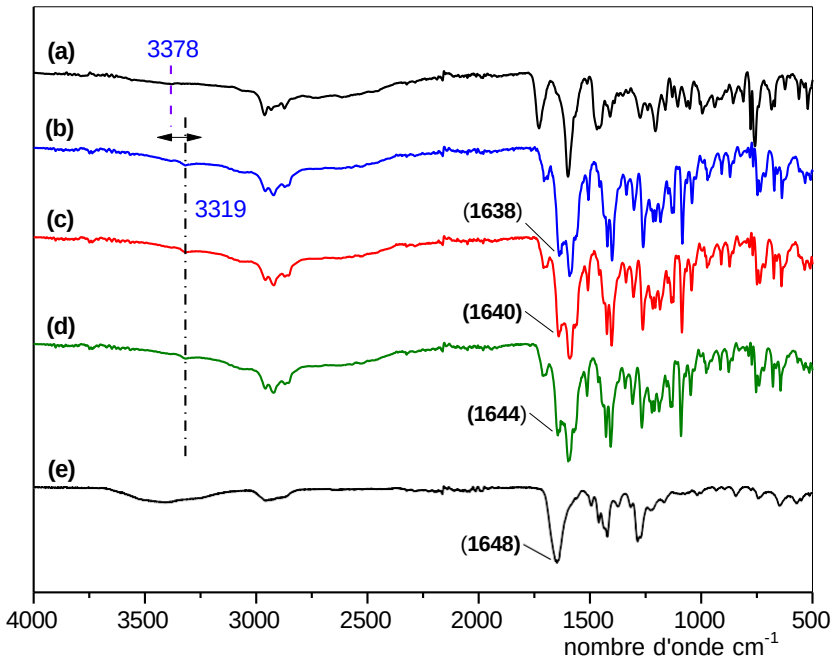


Figure III. 11 :Spectres infrarouge du système Val /PVP :(a)Valsartan, (b) 40% PA, (c) 50% PA,(d) 60% PA,(e) PVP

Le tableau suivant résume les nombres d'ondes des N-H du Val dans les dispersions ainsi que les nombres d'ondes des C=O du PVP.

Tableau III. 1 :Nombre d'onde de la bande des amines et des carbonyles dans les spectres des dispersions PVP/Val.

Composition de la dispersion Val/ PVP	ν(N-H) cm^{-1}	Δν (N-H) cm^{-1}	ν(C=O) cm^{-1}	Δν(C=O) cm^{-1}
PVP	/	/	1648	/
40%	3320	58	1638	10
50%	3320	58	1640	8
60%	3320	58	1644	4
Val	3378	/		/

Le spectre infrarouge des dispersions solides de troisième génération PVP/Val/SDS sont illustrés dans la figure III.12, la bande des –NH du valsartan subi un shift considérable vers les nombres d'ondes plus faible de la même manière que précédemment, Il est à noter aussi que la bande des carbonyles du PVP subi un remarquable déplacement (shift) de vers les nombres d'ondes plus faible, dans cette région spectrale les pics sont mal résolus.

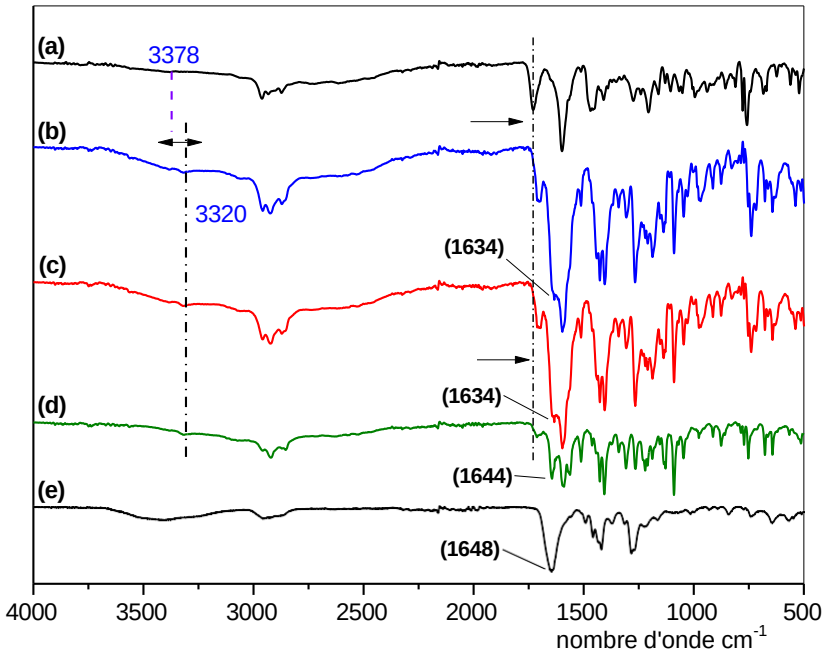


Figure III. 12 :Spectre infrarouge de val /PVP /SDS :(a)Valsartan, (b) 40% PA, (c) 50% PA, (d) 60% PA,(e) PVP

- **Dispersions solides à base d'HPMC**

Le spectre infrarouge des dispersions solides HPMC/ Val de deuxième génération sont illustrés dans la figure III.13, la bande des –NH du valsartan subi un shift considérable vers les nombres d'ondes plus faible dans les spectres des dispersions HPMC / Val dépassant les 50 cm^{-1} d'autre part la bande des hydroxyles de l'HPMC n'a que très peu bougée de sa position initiale traduisant une interaction faible entre le PA et le polymère.

Il est observé aussi un déplacement minime de la bande des carbonyles de l'acide initialement repérée à 1730 cm^{-1} ainsi que la bande des carbonyles de l'amide présente dans le PA à 1600 cm^{-1} ces deux fonctions sont susceptibles de former des liaisons de type hydrogènes avec les –OH de l'HPMC ne sont déplacées que de 2 cm^{-1} vers les nombres d'ondes plus faible ce qui se traduit par de faible interactions entre le polymère et le PA.

Les bandes structurales de faible intensité sont présentes dans tous les spectres des dispersions ce qui indique un bon mélange des deux ingrédients.

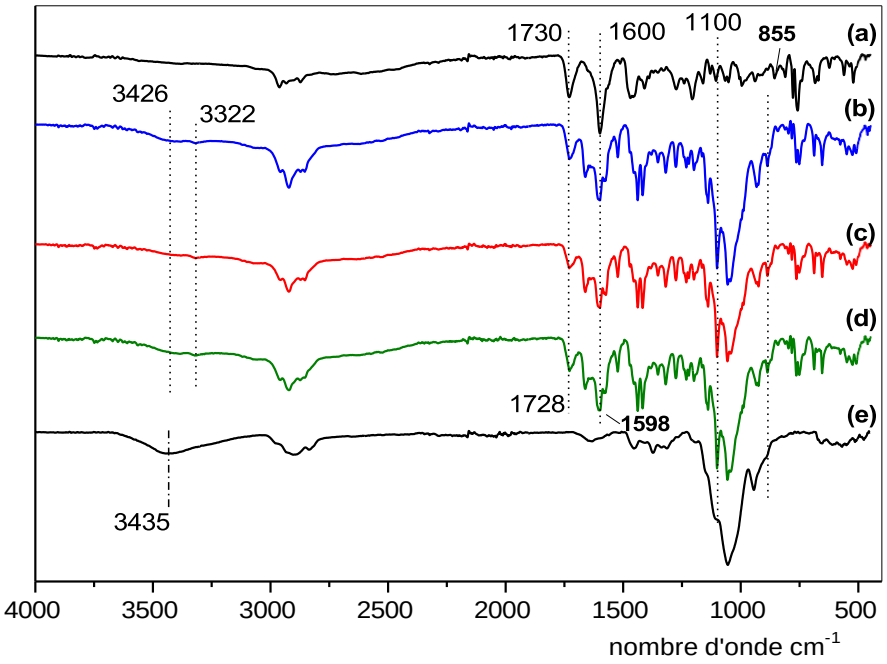


Figure III. 13 : Spectre infrarouge de val /HPMC:(a)Valsartan, (b) 40% PA, (c) 50% PA,(d) 60% PA,(e) HPMC

Le spectre infrarouge des dispersions solides de troisième génération HPMC/ Val/SDS sont illustrés dans la figure III.14, la région des amines et des hydroxyles reste semblable à son homologue de deuxième génération, la bande des carbonyles de l'acide initialement à **1730 cm^{-1}** subi un déplacement plus important (1723 **cm^{-1})** aussi la bande de l'amide ce qui peut expliquer la faible opacité des films par rapport à ceux sans SDS, nous signalons aussi un léger déplacement dans la bande des unités glycosidiques de l'HPMC. Les bandes structurales de faible intensité apparaissent sur toutes les dispersions qui est une indication d'un bon mélange

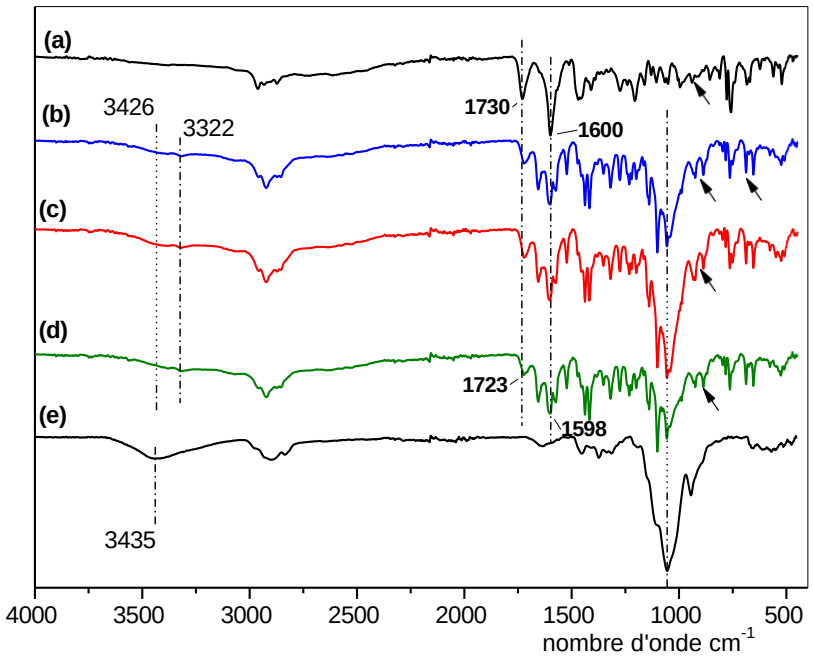


Figure III. 14 : Spectre infrarouge de val /HPMC/SDS:(a)Valsartan, (b) 40% PA,(c) 50% PA, ,(d) 60% PA,(e) HPMC

III.2.3.2 Dispersions solides contenant l'acide niflumique

- **Dispersions solides à base de PVP**

Le spectre infrarouge des dispersions solides PVP/ NIF et PVP/ NIF/SDS sont illustrés dans la figure III.15, la bande des –OH de l'acide niflumique subi un shift considérable vers les nombres d'ondes plus faible dans les spectres des dispersions PVP/ NIF et PVP/ NIF/SDS dépassant les 20 cm^{-1} traduisant une interaction favorable entre le NIF et le PVP par liaisons hydrogènes.

Il est observé aussi l'apparition d'une bande satellite à environ 1730 cm^{-1}n'apparaissant pas sur les spectres des produits purs, la position de la bande relative aux carbonyles de la fonction acide reste inchangée dans les deux dispersions, un remarquable déplacement (shift) de la bande des carbonyles du PVP vers les nombres d'ondes plus faible est à noter, ce qui se traduit par de fortes interactions entre le polymère et le PA, il est important de rappeler que les deux générations de dispersions à base de PVP pour ce PA sont parfaitement transparentes.

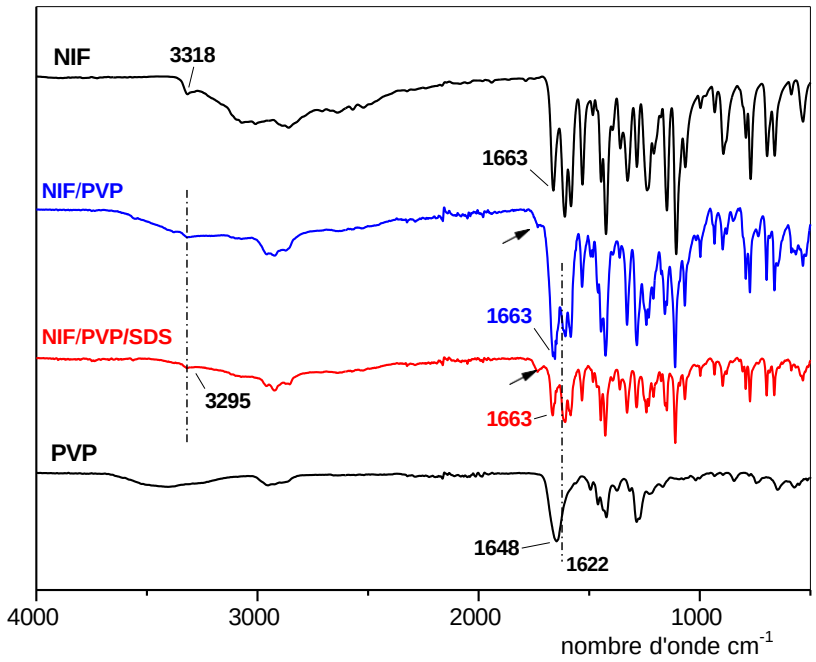


Figure III. 15 : Spectres infrarouge du système NIF/PVP

Le tableau suivant regroupe et résume les nombres d'ondes ainsi que le déplacement des bandes d'intérêt à savoir les O-H du NIF dans les mélanges ainsi que les nombres d'ondes des C=O.

Tableau III. 2 : ***Nombre d'onde de la bande des hydroxyles et des carbonyles dans les spectres des dispersions NIF /PVP et NIF /PVP/SDS.***

Composition	ν(O-H) cm^{-1}	Δν (O-H) cm^{-1}	ν(C=O) cm^{-1}	Δν(C=O) cm^{-1}
PVP	/	/	1648	/
NIF /PVP	3295	23	1623	26
NIF /PVP/SDS	3296	24	1623	26
NIF	3318	/		/

- **Dispersions solides à base d'HPMC**

Dans la région des hydroxyles (figure III.16) la bande des –OH de l'HPMC s'affine considérablement dans les spectres des dispersions NIF /HPMC et NIF /HPMC/SDS traduisant la dissociation d'une bonne partie des formes associatives intra et inter chaines de l'HPMC au profit d'autre association, le tableau suivant regroupe les nombres d'ondes des O-H de HPMC et des mélanges, cette bande subit un déplacement

vers les nombres d'onde plus élevé qui se traduit par un accroissement des forces de répulsions entres les chaines de la macromolécule, de plus la bande des hydroxyles propre à l'acide niflumique est restée à la même fréquence.

Dans la région entre 2000 et 1000 cm^{-1} les principales bandes susceptibles d'interagir par liaison hydrogène sont la bande intense à 1663 cm^{-1} relative aux groupements –C=O des fonctions acides et la bande de l'azote de l'amine secondaire ces bande n'ont subi aucun déplacement ce qui implique l'absence interactions ou de faibles interactions dans cette dispersion, ce qui pourrait expliquer la forte recristallisation du PA.

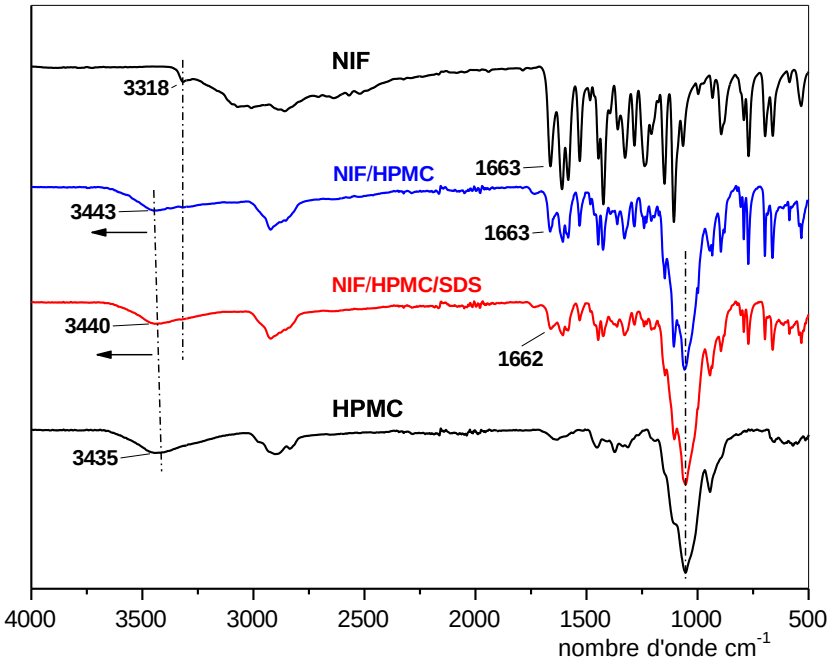


Figure III. 16 :Spectres infrarouge du système NIF/HPMC.

III.2.4 Analyse des courbes de dissolutions

Dans cette partie du mémoire nous réalisons une étude de la dissolution des principes actifs à partir des différentes dispersions solides élaborées prenant une masse équivalente à 100mg de PA puis comparés les performances des SDs de différentes générations ainsi que l'amélioration des solubilités intrinsèque de chaque principe actif si il y a lieu, rappelons que l'acide nifulmique appartient à la classe II du BCS, l'acide nifulmique a approximativement une solubilité de 19 µg/ml (70), le valsartan quant à lui appartient aussi

à la classe II du BCS (71) est plus soluble mais très sensible au pH (72) avec une solubilité avoisinant les 85µg/ml (73).

III.2.4.1 Courbe de dissolution des dispersions solides contenant du valsartan

- **Dispersions solides à base de PVPK90 et PVPK90/SDS**

La figure III.17 Illustre les courbes de dissolution des dispersions solides de VAL/ PVP K90. Une libération rapide du principe actif (PA) est observée durant les 120 premières minutes, suivie d'un plateau indiquant la fin de la dissolution au-delà de ce délai. L'ensemble des formulations montre une augmentation notable de la solubilité du PA. Cette amélioration semble corrélée à l'augmentation de la proportion de polymère dans les SDs, ce qui pourrait être attribué à la multiplication des interactions entre le PA et le polymère, favorisées par une surface de contact plus importante.

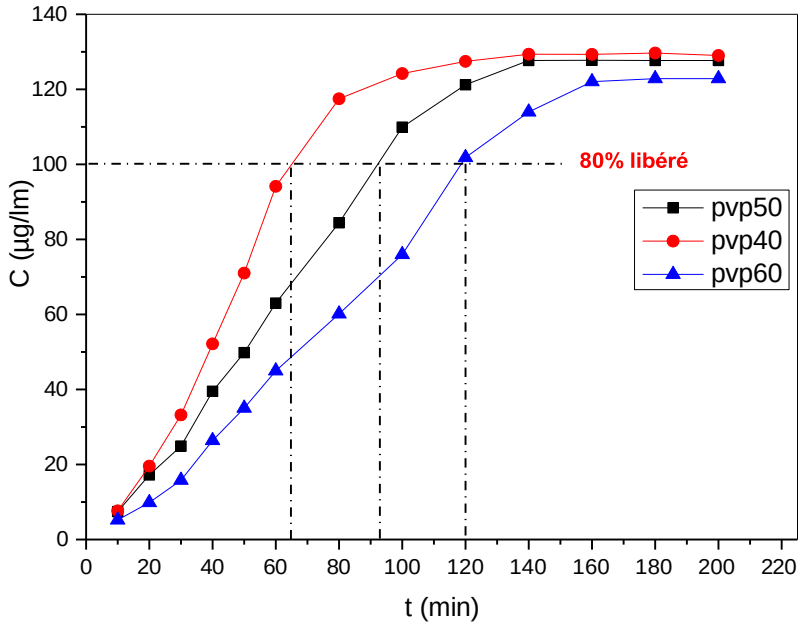


Figure III. 17 :Courbe de dissolution des dispersions solides de deuxième génération VAL/PVP

La figure III.18présente les courbes montrant le pourcentage de dissolution en fonction du temps pour les dispersions solides de troisième génération du système VAL/PVP K90/SDS. On observe un comportement similaire au précèdent avec un temps légèrement plus prolongé.

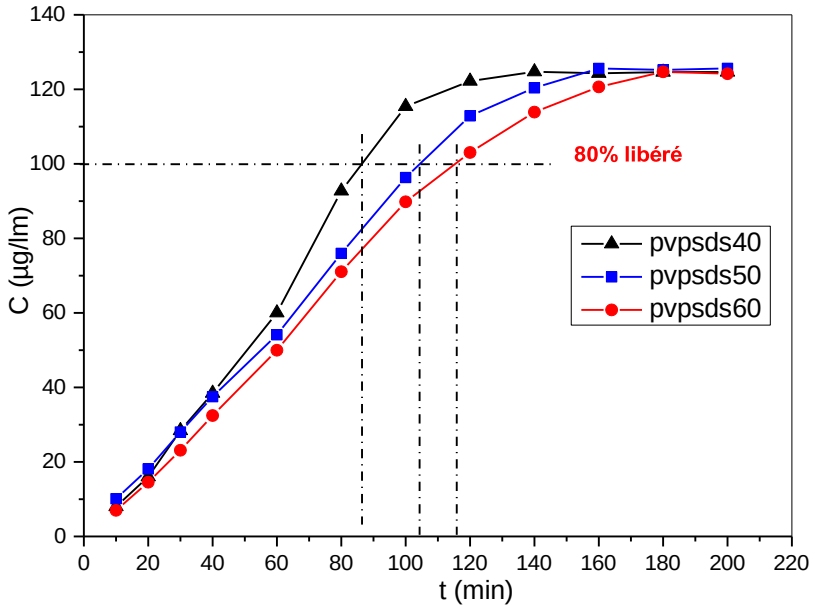


Figure III. 18 :Courbe de dissolution des dispersions solides de la troisième génération VAL /PVP

- **Courbe de dissolution des dispersions solides à base d'HPMC et d'HPMC /SDS**

Dans la figure III.19sont présentées les courbes de dissolution des dispersions solides (SDs) du valsartan avec le HPMC. On observe également une amélioration notable de la solubilité du valsartan dans les trois systèmes étudiés et on remarque que la solubilité augmente avec l'augmentation de la quantité de polymère dans le système.

Il est à noter que le temps le temps nécessaire pour libéré 80% du PA est relativement longue 200 min pour la dispersion contenant 40% de PA cela est probablement dû à la viscosité de l'HPMC produisant un profile parfaitement droit rappelant une cinétique d'ordre zéro, les deux autres rapports sont moins performant ne libérant à temps infini que 80% de PA pour le VAL/HPMC 50%PA et 60% pour le VAL/HPMC 60% PA.

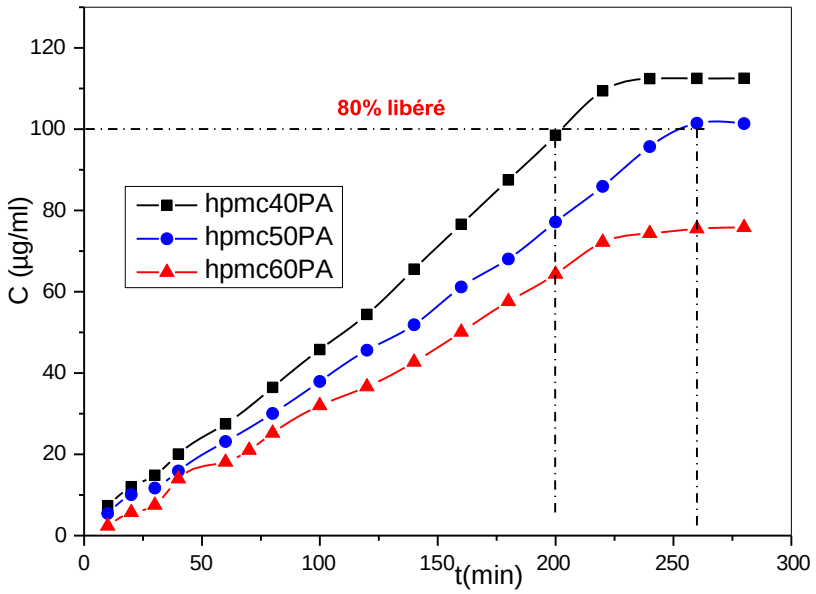


Figure III. 19 : Courbe de dissolution des dispersions solides val/HPMC

La figure III.20 représente les courbes de dissolution des dispersions solides de troisième génération à base d'HPMC. On observe une libération rapide du PA dans les 40 premières minutespour la dispersion VAL/HPMC/SDS à 40% PA avec une solubilité élevée.

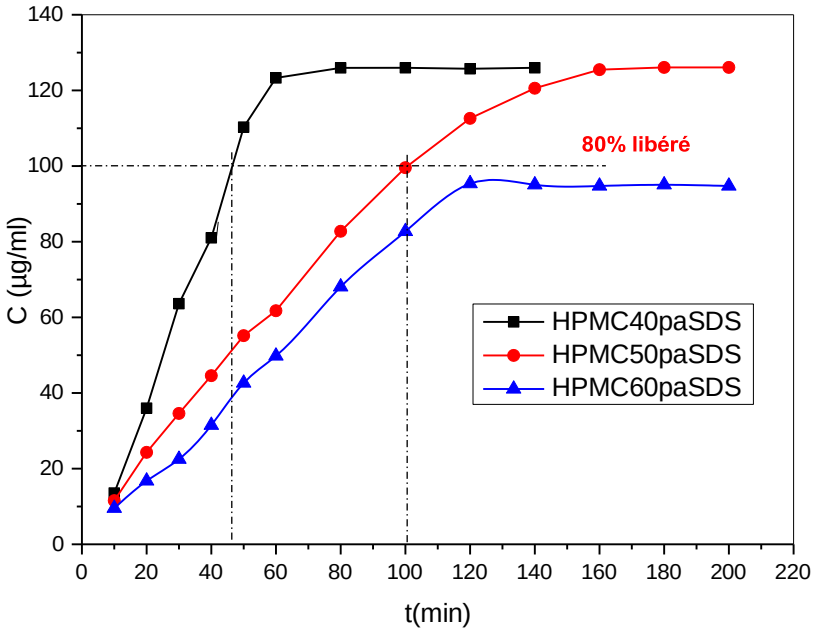


Figure III. 20 :Courbe de dissolution des dispersions solides de troisième génération Val /HPMC

Les 80% sont libéré au bout de 40 min pour le 40% et 100min pour le 50% PA le 60% quant à lui approche les 80% en 120min à peu près, le taux et la vitesse de libération

sont fortement dépendante de la teneur en polymère, pour ce système les performances des dispersions solides de troisième génération sont nettement supérieure à ceux de la deuxième génération, que ce soit dans l'amélioration de la solubilité ou dans la vitesse de libération.

III.2.4.2 Courbe de dissolution des dispersions solides contenant l'acide niflumique

- **Courbe de dissolution des dispersions solides à base PVP et PVP/SDS**

La figure III.21 Montre les courbes de dissolution des systèmes NIF/PVP K30 et NIF/PVP K90, où une net amélioration de la solubilité de l'acide niflumique a été observée dans toutes les dispersions solides, la solubilité de l'acide niflumique est multipliée par 7 passant de 19µg/ml à plus de 125µg/ml. Les temps de libération de 80% de PA sont relativement proche pouvant être classé dans les systèmes à libération rapide, les performances des deux types de dispersions solides sont comparables bien que la troisième génération affiche de meilleures qualités.

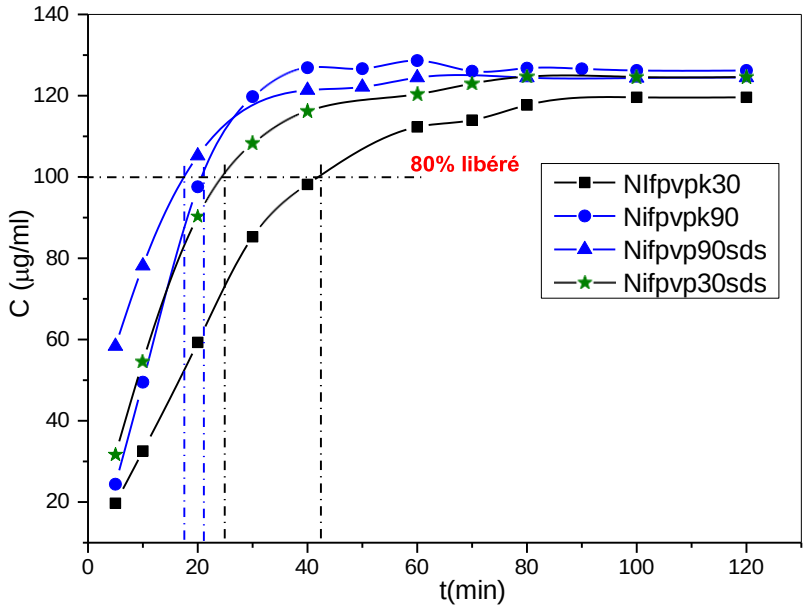


Figure III. 21 :Courbe de dissolution des dispersions solides NIF/PVP de deuxième et troisième génération.

➢ **Courbe de dissolution des dispersions solides à base HPMC et HPMC/SDS**

La figure III.22 représente les courbes de dissolution des dispersions solides NIF / HPMC, où une libération rapide du principe actif est observée entre 0 et 40 minutes, suivie d'une phase de stabilisation (courbe plateau) pour le reste du temps. On remarque également que la vitesse de libération dans la troisième génération du système est supérieure à celle de la deuxième génération, la solubilité du principe actif est améliorée dans les deux cas mais dans le cas de la troisième génération la solubilité est meilleure en raison de la présence d'un agent tensioactif qui améliore l'hydratation et réduit la tension superficielle accélérant ainsi la dissolution et empêchant l'agrégation du principe actif, ce qui a conduit à une libération rapide et homogène du principe actif, et par conséquent à une amélioration de sa solubilité et de sa biodisponibilité.

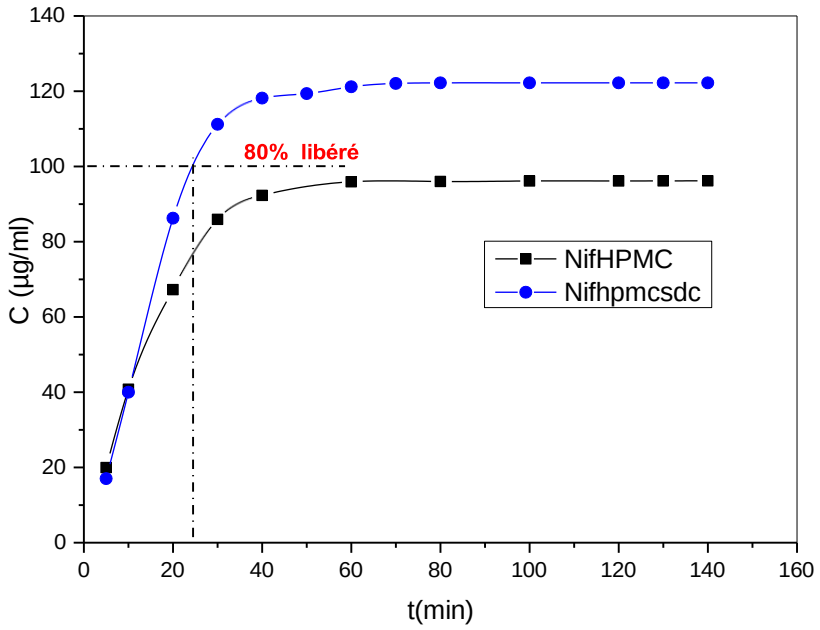


Figure III. 22 : Courbe de dissolution des dispersions solides NIF/HPMC de deuxième et troisième génération.

III.3 Application pharmaceutique

III.3.1 Introduction

Dans l'industrie pharmaceutique, la formulation du comprimé fait souvent intervenir une étape de granulation dans le but d'améliorer l'écoulement, la comprimabilité et la cohésion du mélange de poudres (74,75)**.** Celui-ci est constitué principalement du principe actif, des liants et des excipients. Pour transformer ce mélange de poudre en comprimé, les liants doivent être choisis de telle sorte qu'ils permettent de renforcer et de favoriser les liaisons interarticulaires afin d'assurer la cohésion des particules après la mise en forme.

Dans le cadre de cette étude nous nous proposons de faire une application pharmaceutique en utilisant l'une des dispersions solides élaborées dans la formulation d'un comprimé.

III.3.2 Examen visuel du grain et des comprimés

A. Les grains :

Un examen visuel des granulés révèle une transformation significative par rapport au mélange initial de poudres fines, qui apparaissait hétérogène en termes de couleur, texture et densité. Après granulation, les particules obtenues sont plus homogènes en taille et en forme, ce qui reflète une meilleure répartition des composants actifs.

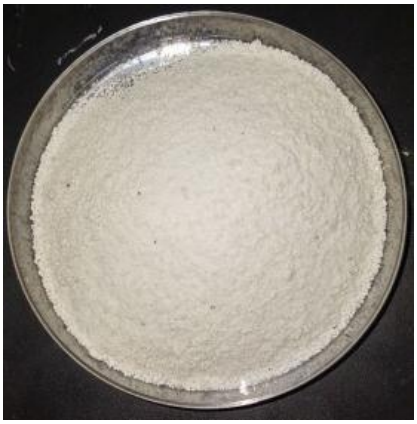


Figure III. 23 : photo du granulé obtenu

B. Les comprimés

Lors de l'examen visuel des comprimés d'acide niflumique, on observe que les comprimés sont de forme circulaire régulière, avec un diamètre mesuré d'environ 11 mm, Ils présentent une couleur blanche à blanc cassé, avec une surface lisse, homogène et sans fissures ni défauts visibles.



Figure III. 24 : photo ses comprimés formulés

III.3.3 Tests pharmaco-techniques sur le granulé

À l'issue des étapes de granulation, des tests sont réalisés sur le mélange final.

III.3.3.1 Masse volumique vrac et Masse volumique tassée

20g de granulé sont prélevés pour faire le test.

V0 : volume apparent avant tassement ou volume vrac

Vf : volume final

$\boldsymbol{\rho_a}$: Masse volumique apparente ou vrac.

$\boldsymbol{\rho_t}$: Masse volumique tassée

Tableau III. 3 :Résultats du test masse volumique vrac et tassée

M	(g)	20
V_0	(ml)	52
V_f	(ml)	40
$\boldsymbol{\rho_a}$(g/ml)		0,39
$\boldsymbol{\rho_t}$(g/ml)		0,5

III.3.4 Tests pharmaco-techniques sur les comprimés

À l'issue des étapes de compression, des tests sont réalisés sur les comprimés

III.3.4.1 Uniformité de masse

La masse cible de notre comprimé est 500 ±5% (76).

Tableau III. 4 : Résultats d'uniformité de masse.

Comprimé	Masse (mg)
Cp1	**506**
Cp2	**505**
Cp3	**507**
Cp4	**505**
Cp5	**503**
Cp6	**502**
Cp7	**507**
Cp8	**501**
Cp9	**505**
Cp10	**503**
Masse moyenne	**504,4**

III.3.4.2 Dureté

La plage de dureté cible établie pour notre comprimé est comprise entre [40-60N]

Tableau III. 5 : **Résultats du test de la dureté.**

Comprimé	Dureté
CP1	**43**
Cp1	**56**
Cp2	**55**
Cp3	**58**
Cp4	**41**
Cp5	**44**
Dureté moyenne	**49,5**

III.3.4.3 Friabilité

La friabilité de nos comprimés est estimée sur la masse de 10comprimés est doit être inférieure à 1%.

Mi=5.045g, **Mf=**5.013g

$$\boldsymbol{F = 100 \times \frac{(5,045 - 5,013)}{5,045} = 0,635\%}$$

III.3.4.4 Désintégration

Le temps de désintégration des six comprimés analysés est **6min.**

Le temps de désintégration des comprimés non enrobé doit être inférieur à 15 min conformément à la pharmacopée européenne.

Selon les exigences de la pharmacopée européennes les tests pharmaco-techniques réalisés sur le mélange final et les comprimés sont conforment.

III.3.4.5 Dissolution

La courbe présentée dans la figure III.25 illustre le profil de dissolution du comprimé d'acide niflumique fabriqué dans le cadre de l'application, on observe une libération régulière du principe actif tout au long du test, les 80% de PA sont libéré au bout de 70 min la solubilité du PA a été amélioré de 7 fois reproduisant ainsi le profil de la dispersion correspondante, nous concluons à la réussite de l'application pharmaceutique.

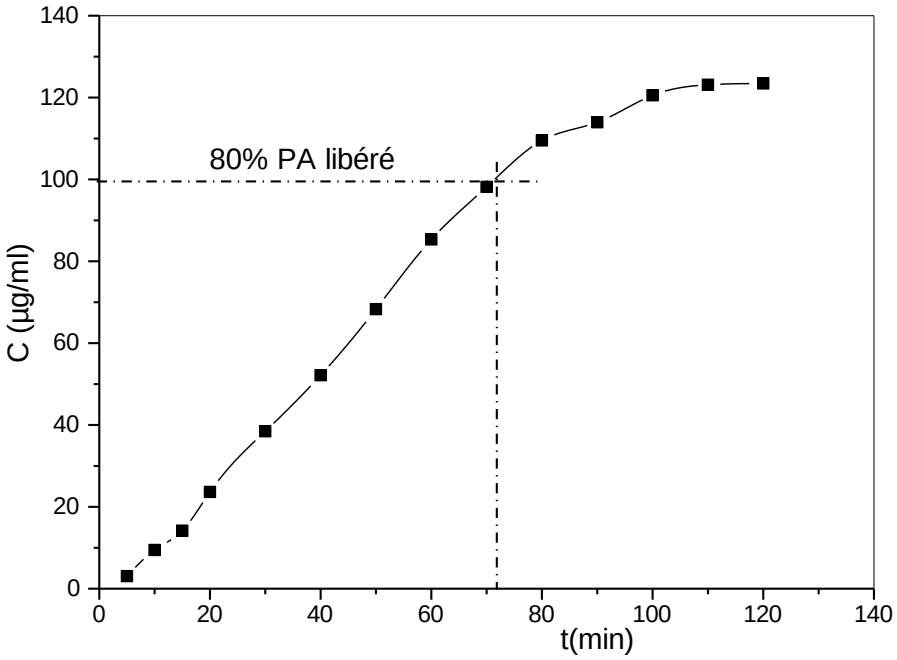


Figure III. 25 : profile de dissolution du comprimé fabriqué

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'optimisation de la formulation de principes actifs peu solubles, en vue d'améliorer leur solubilité et par conséquent, leur biodisponibilité orale. Deux principes actifs modèles, le valsartan et l'acide niflumique ont été sélectionnés pour leurs propriétés physico-chimiques limitantes. Ces composés ont été incorporés dans des systèmes de dispersion solide polymérique de deuxième et de troisième génération à base de polymères hydrophiles, le PVP et l'HPMC, ces dispersions ont été élaborés par évaporation de solvant.

L'étude a porté sur la mise en évidence des interactions spécifiques, en particulier les liaisons hydrogènes susceptibles de se former entre les groupes fonctionnels des principes actifs et ceux des polymères, à travers la spectroscopie infrarouge, dans les dispersions contenant le valsartan les résultats de la spectroscopie ont révélé des déplacements des bandes d'absorption caractéristiques, témoignant de l'établissement de fortes interactions favorables que ce soit avec le PVP ou l'HPMC, pour celle contenant l'acide niflumique les interactions étaient défavorables avec l'HPMC. Ces interactions se sont avérées plus marquées lorsque la fraction massique de polymère dépassait celle du principe actif.

Les profils de dissolution obtenus ont démontré une amélioration significative de la vitesse et de l'étendue de la dissolution pour les deux principes actifs à partir des dispersions solides, comparativement aux substances brutes non formulées, de manière générale les dispersions solides de troisième génération sont plus performantes que leurs homologues. Ces résultats confirment l'intérêt des dispersions solides comme stratégie efficace pour améliorer les performances biopharmaceutiques des principes actifs à solubilité limitée.

En perspective à ce travail nous proposons de faire une étude structurale plus approfondie par des techniques plus élaborées tel que la TEM, la DSC et la DRX, élaboration de système micronisé pour la compression directe, l'étude et l'optimisation des tensioactifs ajoutés de à ces systèmes ainsi que l'étude des cinétiques de libération pour déceler les mécanismes mis en jeux.

Références bibliographiques

References bibliographiques

1. Merisko-Liversidge E, Liversidge GG, Cooper ER. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. Eur J Pharm Sci. 2003 Feb;18(2):113–20.

2. Di L, Fish P V, Mano T. Bridging solubility between drug discovery and development. Drug Discov Today. 2012 May;17(9–10):486–95.

3. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995 Mar;12(3):413–20.

4. Loftsson T, Brewster ME. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development. J Pharm Pharmacol. 2010;62(11):1607–21.

5. Vo CLN, Park C, Lee BJ. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. Eur J Pharm Biopharm [Internet]. 2013;85(3 PART B):799–813. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007

6. Urbanetz NA. Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. Eur J Pharm Sci. 2006;28(1–2):67–76.

7. Motallae S, Taheri A, Homayouni A. Preparation and characterization of solid dispersions of celecoxib obtained by spray-drying ethanolic suspensions containing PVP-K30 or isomalt. J Drug Deliv Sci Technol. 2018;46:188–96.

8. Ghanavati R, Taheri A, Homayouni A. Anomalous dissolution behavior of celecoxib in PVP/Isomalt solid dispersions prepared using spray drier. Mater Sci Eng C. 2017;72:501–11.

9. Choi JS, Lee SE, Jang WS, Byeon JC, Park JS. Tadalafil solid dispersion formulations based on PVP/VA S-630: Improving oral bioavailability in rats. Eur J Pharm Sci. 2017;106:152–8.

10. Fan N, He Z, Ma P, Wang X, Li C, Sun J, et al. Impact of HPMC on inhibiting crystallization and improving permeability of curcumin amorphous solid dispersions. Carbohydr Polym. 2018;181:543–50.

11. Sun Z, Zhang H, He H, Sun L, Zhang X, Wang Q, et al. Cooperative effect of polyvinylpyrrolidone and HPMC E5 on dissolution and bioavailability of nimodipine solid dispersions and tablets. Asian J Pharm Sci. 2019;14(6):668–76.

12. Schmidt H. The International Pharmacopoeia: WHO Drug Information. 2014;28(2):125–210.

13. Ku MS. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. AAPS J. 2008;10(1):208–12.

14. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. Vol. 15, Pharmaceutical Research. 1998. p. 11–22.

15. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharm. 2012;2012(100 mL):1–10.

16. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Vol. 12, Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists. 1995. p. 413–20.

17. Singh S, Singh Baghel R, Yadav L. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & LIFE SCIENCES A review on solid dispersion. Int J Pharm Life Sci. 2011;2(9):1078–95.

18. Pasarkar N, Waghmare S, Kamble H. Solid Dispersion- A Review. 2022;5(7):70–5.

19. Bhujbal S V., Mitra B, Jain U, Gong Y, Agrawal A, Karki S, et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. Acta Pharm Sin

B [Internet]. 2021;11(8):2505–36. Available from: https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014

20. Huang Y, Dai WG. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. Acta Pharm Sin B [Internet]. 2014;4(1):18–25. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001

21. Tambosi G, Coelho PF, Soares L, Lenschow ICS, Zétola M, Stulzer HK, et al. Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology. Rev Mater. 2018;23(4).

22. Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. Drug Discov Today. 2007;12(23–24):1068–75.

23. Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. Int J Pharm. 2002;231(2):131–44.

24. Moes J, Koolen S, Huitema A, Schellens J, Beijnen J, Nuijen B. Development of an oral solid dispersion formulation for use in low-dose metronomic chemotherapy of paclitaxel. Eur J Pharm Biopharm. 2013;83(1):87–94.

25. Zhao Y, Xin T, Ye T, Yang X, Pan W. Solid dispersion in the development of a nimodipine delayed-release tablet formulation. Asian J Pharm Sci. 2014;9(1):35–41.

26. Al-Obaidi H, Lawrence MJ, Al-Saden N, Ke P. Investigation of griseofulvin and hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate miscibility in ball milled solid dispersions. Int J Pharm. 2013;443(1–2):95–102.

27. Chauhan A. Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology. J Anal Bioanal Tech. 2014;5(6).

28. Zhu Q, Toth SJ, Simpson GJ, Hsu HY, Taylor LS, Harris MT. Crystallization and Dissolution Behavior of Naproxen/Polyethylene Glycol Solid Dispersions. J Phys

Chem B. 2013;117(5):1494–500.

29. Baird JA, Taylor LS. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64(5):396–421.

30. Mahajan D, Raut D, Sakharkar D, Bodke P. Determination of traces of amorphous carvedilol content in carvedilol drug substance and drug product using modulated differential scanning calorimetry. Der Pharm Lett. 2011;3:1–12.

31. Jones DS, Tian Y, Abu-Diak O, Andrews GP. Pharmaceutical applications of dynamic mechanical thermal analysis. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64(5):440–8.

32. Forster A, Hempenstall J, Rades T. Characterization of glass solutions of poorly water-soluble drugs produced by melt extrusion with hydrophilic amorphous polymers. J Pharm Pharmacol. 2001;53(3):303–15.

33. Ewing A V., Clarke GS, Kazarian SG. Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging. Eur J Pharm Sci. 2014;60:64–71.

34. Kanaujia P, Lau G, Ng WK, Widjaja E, Schreyer M, Hanefeld A, et al. Investigating the effect of moisture protection on solid-state stability and dissolution of fenofibrate and ketoconazole solid dispersions using PXRD, HSDSC and Raman microscopy. Drug Dev Ind Pharm. 2011;37(9):1026–35.

35. Bugay DE. Characterization of the solid-state: spectroscopic techniques. Adv Drug Deliv Rev. 2001;48(1):43–65.

36. Mogal SA, Gurjar PN, Yamgar DS, Kamod AC. Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drugs. Der Pharm Lett. 2012;4(5):1574–86.

37. Lamoudi L, Chaumeil JC, Daoud K. Effet des paramètres du procédé de microencapsulation du piroxicam par coacervation complexe. Ann Pharm Fr [Internet]. 2015;73(1):37–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2014.05.006

38. Safine H. Systèmes de délivrance des médicaments peu solubles dans l ’ eau par voie orale Hicham Safine To cite this version : HAL Id : hal-01732275 soutenance et mis à disposition de l ’ ensemble de la Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr. 2018.

39. Franco P, De Marco I. The use of poly(N-vinyl pyrrolidone) in the delivery of drugs: A review. Polymers (Basel). 2020;12(5):18–21.

40. Teodorescu M, Bercea M. Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. Polym - Plast Technol Eng. 2015;54(9):923–43.

41. Kurakula M, Rao GSNK. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2020;60(August):102046. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102046

42. Goel R, Bhardwaj S, Bana S. Pharmaceutical excipients. Dos Forms, Formul Dev Regul Recent Futur Trends Pharm Vol 1. 2023;1:311–48.

43. Kaur G, Grewal J, Jyoti K, Jain UK, Chandra R, Madan J. Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status [Internet]. Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems. Elsevier Inc.; 2018. 567–626 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813689-8.00015-X

44. Viridén A, Wittgren B, Larsson A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. Eur J Pharm Sci. 2009;36(2–3):297–309.

45. Parr MK, Joseph JF. NDMA impurity in valsartan and other pharmaceutical products: Analytical methods for the determination of N-nitrosamines. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2019;164:536–49. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.11.010

46. Kumar A, Davern P, Hodnett BK, Hudson SP. Carrier particle mediated stabilization and isolation of valsartan nanoparticles. Colloids Surfaces B Biointerfaces [Internet]. 2019;175(December 2018):554–63. Available from: https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.12.021

47. Takahashi K, Ishii-Nozawa R, Takeuchi K, Nakazawa K, Sato K. Two non-steroidal anti-inflammatory drugs, niflumic acid and diclofenac, inhibit the human glutamate transporter EAAT1 through different mechanisms. J Pharmacol Sci. 2010;112(1):113–7.

48. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Drugs. 1996;25(Suppl 102):9–21.

49. Chen X, Morris KR, Griesser UJ, Byrn SR, Stowell JG. Reactivity differences of indomethacin solid forms with ammonia gas. J Am Chem Soc. 2002;124(50):15012–9.

50. Ajitha AR, Thomas S. Introduction: Polymer blends, thermodynamics, miscibility, phase separation, and compatibilization [Internet]. Compatibilization of Polymer Blends: Micro and Nano Scale Phase Morphologies, Interphase Characterization, and Properties. Elsevier Inc.; 2019. 1–29 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-816006-0.00001-3

51. Wegner G. Functional polymers. Acta Mater. 2000;48(1):253–62.

52. Determination Q, Valsartan OF, Bulk IN, Pharmaceutical IN, Forms D. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines and Related Materials, Good Manufacturing Practice and Inspection, second edition, World Health Organization (2007). 2022;45(2):747–60.

53. Nayak BS, Mishra SR, Roy H, Parvathaneni SL, Bala Subramanya Ravi Teja N. Valsartan fast dissolving tablets: Formulation and in vitro characterization. Int J Pharm Sci Rev Res [Internet]. 2018;49(2):71–7. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622038388&

from=export%0AU2%0A-%0AL622038388

54. Determination Q, Valsartan OF, Bulk IN, Pharmaceutical IN, Forms D. Bulletin of Pharmaceutical Sciences QUANTITATIVE DETERMINATION OF VALSARTAN IN BULK. 2022;45(2):747–60.

55. Kumar DKA. Characterization And Compatibility Studies Of Valsartan With Pharmaceutical Excipients. NVEO - Nat VOLATILES Essent OILS J | NVEO. 2021;8(4):16908–19.

56. Ardiana F, Suciati, Indrayanto G. Valsartan. Profiles Drug Subst Excipients Relat Methodol. 2015;40:431–93.

57. Baranov DA, Vysotskaya SO, Zarochentseva EP, Lisachenko DA, Nosova DA, Tsyganenko AA. Spectral studies of niflumic acid aggregation in dissolved, solid and adsorbed states. Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc. 2019;222:1–7.

58. Constantin Barbaresso R, Rău I, Gabriela Zgârian R, Meghea A, Violeta Ghica M. Niflumic acid-collagen delivery systems used as anti-inflammatory drugs and analgesics in dentistry. Comptes Rendus Chim. 2014;17(1):12–7.

59. Du YK, Yang P, Mou ZG, Hua NP, Jiang L. Thermal decomposition behaviors of PVP coated on platinum nanoparticles. J Appl Polym Sci. 2006;99(1):23–6.

60. Fr R. A n d n,. 1968;91.

61. Kiran Kumar K, Ravi M, Pavani Y, Bhavani S, Sharma AK, Narasimha Rao VVR. Investigations on the effect of complexation of NaF salt with polymer blend (PEO/PVP) electrolytes on ionic conductivity and optical energy band gaps. Phys B Condens Matter [Internet]. 2011;406(9):1706–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.physb.2011.02.010

62. Behen JJ, Dwyer RF, Bierl BA. Determination of polyvinylpyrrolidone by an infrared absorption method. Anal Biochem. 1964;9(2):127–32.

63. Krimm S, Bandekar J. Vibrational spectroscopy and conformation of peptides, polypeptides, and proteins. Adv Protein Chem. 1986;38(C):181–364.

64. Fiber C polyvinyl, Rahma A, Munir M, Prasetyo A. Intermolecular Interactions and the Release Pattern of Electrospun Intermolecular Interactions and the Release Pattern of Electrospun Curcumin-Polyvinyl (pyrrolidone) Fiber. 2016;(February).

65. Rahma A, Munir MM, Khairurrijal, Prasetyo A, Suendo V, Rachmawati H. Intermolecular Interactions and the Release Pattern of Electrospun Curcumin-Polyvinyl(pyrrolidone) Fiber. Biol Pharm Bull. 2016;39(2):163–73.

66. Ding C, Zhang M, Li G. Preparation and characterization of collagen / hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. Carbohydr Polym. 2015;119:194–201.

67. Shetty GR, Rao BL, Asha S, Wang Y, Sangappa Y. Preparation and Characterization of Silk Fibroin / Hydroxypropyl Methyl Cellulose (HPMC) Blend Films. 2015;16(8):1734–41.

68. Ding C, Zhang M, Li G. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. Carbohydr Polym [Internet]. 2015;119:194–201. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.11.057

69. Shetty GR, Rao BL, Gowda M, Shivananda CS, Asha S, Sangappa Y. The preparation and characterization of silk fibroin blended with low molecular weight hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). AIP Conf Proc. 2018;1942.

70. MILA E. A study of removal and identification of transformation products of niflumic acid during ozonation in aqueous solutions using LC-QToF-MS. 2016;

71. Thomas JE, Nayak UY, Jagadish P, Koteshwara K. Design and Characterization of Valsartan Co-Crystals to Improve its Aqueous Solubility and Dissolution Behavior. Res J Pharm Technol [Internet]. 2017;10(1):26. Available from: http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:rjpt&volume=10&issue=1&ar

ticle=007

72. de Castro LML, de Souza J, Caldeira TG, de Carvalho Mapa B, Soares AFM, Pegorelli BG, et al. The Evaluation of Valsartan Biopharmaceutics Properties. Curr Drug Res Rev [Internet]. 2020 Jun 19;12(1):52–62. Available from: https://www.eurekaselect.com/177319/article

73. ChemicalBook. Valsartan [Internet]. 2023. Available from: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6182539.htm

74. Leuenberger H. The compressibility and compactibility of powder systems. Int J Pharm. 1982;12(1):41–55.

75. Lee BJ. Pharmaceutical preformulation: physicochemical properties of excipients and powders and tablet characterization. Pharm Sci Encycl Drug Discov Dev Manuf. 2010;1–54.

76. Schmiedel DAVDR. USP 40 - NF 35 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2017: Main Edition Plus Supplements 1 and 2. United States Pharmacopeial Convention; 2016.