

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

Contribution à la formulation des suppositoires effervescents à effet laxatif

Présentées par :

AKLOUCHI Saïda

KAOUAR Amina

Encadrées par :

Dr. Abdelkader HADJSADOK

Co-encadré :

Mme. Lynda BELHADJI

Année universitaire 2018/2019

ملخص.

يهدف هذا العمل لصياغة تحاميل فوارة ذات تأثير فوري لعلاج الإمساك العرضي. دراسات تمهيدية وتوجيهية لإنتاج وصياغة التحاميل الفوارة مع استخلاص دور كل من المواد المستعملة لصنع هذه الأخيرة، ودراسة خصائصها الفيزيائية والكيميائية. وفي الأخير تم الحصول على الصيغة المثالية، على غرار المرجع.

Abstract

The present work consists in formulating effervescent suppositories with immediate effect for the treatment of occasional constipation. Studies of preformulation, orientation and formulation with the role of the inputs, their rank, the different modes of operation, are here. An optimal formula was obtained from the in vitro effervescence capacity, similar to the reference.

RESUME

Le présent travail consiste à formuler des suppositoires effervescents à effet immédiat pour le traitement de la constipation occasionnelle. Des études de pré formulation, d'orientation et de formulation ont permis d'identifier les rôles des intrants, leur grade, les différents mécanismes physicochimiques mis en jeu ainsi que les paramètres caractéristiques de fonte et de cristallisation. Une formule optimale a été obtenue douée d'une capacité d'effervescence in vitro similaire à la référence.

REMERCIEMENTS

Avant de commencer la présentation de ce travail, nous remercions Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier sincèrement et très chaleureusement monsieur A. HADJ SADOK, Maitre de Conférences, à l'université Blida 1, d'avoir accepté de nous encadrer dans le projet de fin d'étude. Pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous exprimons tous nos remerciements à la personne qui nous a accompagnées durant tout ce travail, pour sa disponibilité, son aide précieuse, pour ses conseils qu'elle nous a donné tout au long de la réalisation de ce projet, Mme L.BELHADJI

Nous exprimons nos vifs remerciements à tous nos professeurs, enseignants, aussi à tout le personnel du département de génie des procédés et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail de près ou de loin.

A tous les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

À l'étudiantes avec qui nous travaillons ensemble

Enfin, nous ne finissons pas sans l'extrême gratitude et le remerciement le plus sincères à nos parents, qui nous ont soutenues durant toute la période de nos études.

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

A MES TRES CHERS MERE ET PERE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me porter depuis mon enfance,

Et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Je t'aime ma chère maman

Je t'aime mon cher papa

A mon frère YASSER et mes sœurs CHAIMA et WISSEM

A ma chère confidente FAIZA dieu seul sait ta place dans mon cœur

Je vous remercie pour votre aide.

A mon binôme et amie AMINA, avec qui j'ai partagé toutes les étapes de ce travail et qui a subi mes périodes de découragement avec beaucoup de compréhension.

A mes grands-parents que Dieu les protèges

A toute ma grande famille, mes tantes et mes oncles

Mes cousins et mes cousines ;

A mes collègues de promotion

PhI 06

SAIDA

Dédicaces

Je dédie ce mémoire de fin d'études :

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

Autant de phrases, aussi expressives soient-elles, ne sauraient montrer le degré d'amour

Et d'affection que j'éprouve pour toi.

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as
Jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu*

As toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive
reconnaissance. Puisse Le Tout Puissant te donner santé, bonheur et longue vie, afin que je puisse*

te combler à mon tour

A MON TRÈS CHER PÈRE

*Autant de phrases et d'expressions, aussi éloquentes sont-elles, ne sauraient exprimer ma
Gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et
ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon
mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

Que Dieu Le Tout Puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.

A mon cher binôme Saida

Pour son encouragement et son soutien durant les 4 années passées

A mon abordable frère et douce petite sœur qui m'ont soutenue et encouragée pendant tous les

moments difficiles vécus,

je vous aime beaucoup

A ma grande famille maternelle et paternelle

*Je cite en particulier mon très cher oncle « SOFIANE » qui a quitté cette vie bien trop tôt
récemment ...hommage à toi...Je t'aime.*

*Ma grand-mère, mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousines et cousins. En particulier ma
cousine et confidente « Sonia »*

Amina

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : ETAT DE L'ART DES SUPPOSITOIRES.....	3
I.1. La constipation.....	3
I.1.1. Définition	3
I.1.2. Les types de la constipation.....	4
I.1.2.1. La constipation par fréquence	4
I.1.2.2. Constipation par origine ou facteur.....	5
I.1.2.3. Par zone de corps où se localise le trouble	5
I.2. Les laxatifs	7
I.2.1. Définition	7
I.2.2 Les types des laxatifs	7
I.2.2.1. Les laxatifs de lest.....	7
I.2.2.2. Les laxatifs osmotiques	8
I.2.2.3. Les laxatifs lubrifiants	8
I.2.2.4. Les laxatifs stimulants	9
I.2.2.5. Les laxatifs par voie rectale.....	10
I.3. La voie rectale.....	11
I.3.1. Définition	12
I.3.2. Anatomie et physiologie du rectum	13
I.3.3. L'absorption	14
I.3.4. Les facteurs influençant sur la vitesse d'absorption	15
I.4. Les suppositoires.....	15
I.4.1. Définition	15
I.4.2. Historique	16
I.4.3. Les avantages et les inconvénients des suppositoires.....	16
I.4.4. Excipient	17
I.4.5. Choix de l'excipient	17
I.4.5.1. Excipients lipophiles (triglycérides)	18
I.4.5.2. Les excipients hydrophiles	18
I.4.6. Le facteur de déplacement.....	19
I.4.7. Fabrication des suppositoires	20
I.4.7.1. Fabrication des suppositoires à l'échelle officinale.....	21
I.4.8. Techniques de caractérisation des suppositoires	23
I.4.8.1. Analyses organoleptiques	23

I.4.8.2. Essais physiques	24
I.4.8.3. Essais de dissolution	25
I.4.8.4. Essais chimique.....	25
I.4.8.5. Essais physiologiques.....	25
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES	25
II.1. Matériel	25
II.1.1. Appareillage	25
II.2. description de produit de référence	Error! Bookmark not defined.
II.2.1. Bicarbonate de sodium	26
II.2.2. Tartrate acide de potassium	27
II.2.3. Lécithine de soja	28
II.2.4. Talc.....	32
II.2.5. Les Glycérides Hémi Synthétiques, GHS, solides	33
II.3. Méthodes.....	34
II.3.1. formulation des suppositoires effervescents.....	34
II.3.2. Caractérisation de produit de référence et des suppositoires formulés	36
CHAPITRE III RESULTAT ET DISCUSSION	Error! Bookmark not defined.
III.1 résultats de la caractérisation du produit de référence.....	46
III.1.1. Résultat de contrôle organoleptique :	46
III.1.2. Résultats de la caractérisation granulométrique	Error! Bookmark not defined.
III.1.3. Résultats du test de dégagement de gaz carbonique (contrôle d'effervescence) ..	51Error! Bookmark not defined.
III.1.4. Résultat du contrôle du volume de gaz carbonique pour les suppositoires effervescents par méthode de calcimétrie :	51
III.1.5. Résultat du test de désagrégation.....	52
III.2 résultats de caractérisation du produit formulé.....	52
III.2.1. Résultat de contrôle organoleptique :	52
III.2.2. Résultat de la caractérisation morphologique :	54
III.2.3. Résultats du test de dégagement de gaz carbonique (test d'effervescence) :	59
III.2.4. Résultat du contrôle du volume de gaz carbonique pour les suppositoires effervescents par méthode de calcimétrie :	61
III.3. La caractérisation rhéologique pour le produit de référence et le produit formulé :	63
CONCLUSION GENERALE	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	71

LISTES DES FIGURES

Figure N°	Page
Figure I.1. Différence entre intestin normal et intestin constipé	3
Figure I.2. Echelle de Bristol pour l'évaluation de la consistance des selles	6
Figure I.3 : représentation de type de laxatif de lest	7
Figure I.4. Représentation du type de laxatif osmotique	8
Figure I.5. Les dérivés des laxatifs stimulants	9
Figure I.6. La voie rectale	12
Figure.I.7. Irrigation sanguine au niveau du rectum et de l'anus	13
Figure I.8. Représentation schématique de l'adsorption rectale d'un principe actif et facteurs susceptible de modifier la vitesse de résorption	14
Figure.I.9. Moule à suppositoires	20
Figure.I.10. Moule à suppositoires par compression	21
Figure.I.11. Fondoir	22
Figure. I.12. Cuve en acier inoxydable	23
Figure.I.13. Appareil pour le contrôle de la désagrégation des suppositoires	24
Figure II.1: la structure chimique de bicarbonate de potassium	26
Figure II.2 : la structure chimique de tartrate acide de potassium	27
Figure II.3. La structure chimique d'une molécule de lécithine de soja	29
Figure II.4. Test de dispersibilité de lécithine de soja de VENUS dans l'eau	31
Figure II.5. Test de dispersibilité de lécithine de soja de BIMO dans l'eau	31
Figure II.6. La structure chimique des GHS	33
Figure.II.7. Un calcimètre de Bernard	39
Figure.II.8. L'ajustement de niveau de la solution saturée	40
Figure.II.9. Vérification du niveau de la solution saturée en NaCl avant le commencement du contrôle	41
Figure.II.10. L'ajustement de niveau de la solution lors de la manipulation	41
Figure.II.11. Image représentant le rhéomètre MCR 302	42
Figure.II.12. Échantillon d'un suppositoire effervescent sur le rhéomètre MCR 302 dans son état solide	44
Figure.II.13. Échantillon d'un suppositoire effervescent sur le rhéomètre MCR 302 dans son état liquide	44
Figure.III.1. Suppositoires effervescents Eductyl®	46
Figure III.2. Image illustrant l'observation microscopique (x 10) du suppositoire de référence EDUCTYL ®	46
Figure III.3. Image illustrant l'observation microscopique (x 10) du suppositoire de référence dilué dans le Witepsol H15, T=50°C	47
Figure III.4. Lame microscopique introduite à IMAGE J(x 100)	47
Figure III.5. Changement de l'unité du Pixel au micromètre	47
Figure III.6. Photo microscopique d'EDUCTYL	48
Figure III.7. Photo microscopique d'EDUCTYL® avec un type	48
Figure III.8. Image microscopique traitée par le filtre passe bande	48

Figure III.9. Image microscopique traitée par un seuillage	48
Figure III.10. Image microscopique des particules dispersées d'EDUCTYL transformées géométriquement en des ellipses équivalentes	49
	49
Figure III.11. Détermination de la distribution statistique de la fréquence (%) des particules en fonction de la taille, sous forme d'histogramme.	50
Figure III.12. Boite à moustache pour l'étude de la distribution granulométrique de la photo microscopique du produit de référence	51
Figure.III.13. Apparition de la mousse sur la surface libre suite au test d'effervescence sur le produit de référence	52
Figure III.14 Variation du volume du CO2 dégagé en fonction du temps pour le produit de référence	53
Figure. III.15. Les suppositoires formulés avec une concentration élevée de lécithine	53
Figure. III.16. Suppositoire formulé avec la concentration basse de lécithine	54
Figure. III.17. Suppositoire formulé avec le mélange des deux lécithines	54
Figure. III.18. La différence entre les deux grades de lécithine utilisés dans notre formulation	55
Figure. III.19. Image microscopique de tartrate acide de potassium dispersé dans le Witepsol H15	55
Figure III.20. Image microscopique du bicarbonate de sodium dispersé dans le Witepsol H15	55
Figure.III.22. Image microscopique de la lécithine dispersée dans le Witepsol H15	56
Figure III.23. Distribution granulométrique & boite à moustache des particules du bicarbonate de sodium	57
Figure III.24. Distribution granulométrique & boite à moustache des particules du tartrate acide de potassium dans le milieu GHS	58
Figure III.25. Distribution granulométrique & boite à moustache des particules du talc dans le milieu GHS.	59
Figure III. 26. Résultat de test d'effervescence de produit formulé avec la lécithine ayant un HLB élevé	60
Figure. III. 27 Résultat de test d'effervescence pour le produit formulé avec la lécithine ayant un HLB bas	60
Figure III.28 Résultat de test d'effervescence pour le produit formulé avec le mélange de deux lécithine	61
Figure III 29. Variation du volume du CO2 dégagé en fonction du temps pour le produit de formulé aux trois concentrations de la mixture de deux lécithines	62
Figure III.30 : Evolution de G' et de G'' en fonction du temps et de la température en régime oscillatoire, $f = 1 \text{ Hz}$, $\gamma = 0,5\%$ z (suppositoire de référence)	64
Figure. III.31. Evolution de G' et de G'' en fonction du temps et de la température en régime oscillatoire, $f = 1 \text{ Hz}$, $\gamma = 0,5\%$ z (suppositoire formulé)	65
FigureIII.32 Courbes d'écoulement des produits de référence et générique, T=37°C	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°	Page
Tableau I.1 : La liste des laxatifs existants en Algérie	11
Tableau.II.1:Caractéristiques physico-chimiques de bicarbonate de sodium	26
Tableau II.2 : Caractéristiques physico-chimiques de tartrate acide de potassium	28
Tableau II.3. Caractéristiques physico-chimiques de la lécithine	29
Tableau II.4. Relation entre la dispersibilité dans l'eau, la valeur d'HLB et l'utilisation des tensioactifs dans les formulations	30
Tableau II.5.Les caractéristiques physico-chimique du talc	32
Tableau II.6. Les caractéristiques physico-chimiques des glycérides hémi synthétiques solides	33
Tableau II.7. La liste des laxatifs existants en Algérie	34
Tableau II.8. Les quantités de matières premières utilisées pour le premier cas	36
Tableau II.9.Les quantités de matières premières utilisées pour le deuxième cas	36
Tableau II.10. Les quantités de matières premières utilisées pour le troisième cas	36
Tableau III.1. Description statistique des résultats de l'analyse granulométrique des particules dispersées observées dans la photo microscopique du produit de référence	56
Tableau III.2. Description statistique de la distribution granulométrique des particules du bicarbonate de sodium	57
Tableau III.3. Description statistique de la distribution granulométrique des particules de tartrate acide de potassium	58
Tableau III.4 : Description statistique de la distribution granulométrique des particules du talc	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SYMBOLES

PEG	polyéthylène glycol
LLSlaurylsulfate de sodium	
RCP	résumé de caractéristique de produit
Min	minute
CO ₂	dioxyde de carbone
cm	centimètre
PA	principe actif
SA	substance active
pka	constante d'acidité
pH	potentiel d'hydrogène
GHS	glycérides hémi synthétiques solides
°Cdegré Celsius	
g/cm ³	gramme par centimètre cube
g/mol	gramme par mol
g	gramme
PCphosphatidylcholine	
PE phosphatidyléthanolamine	
PI	phosphatidylinositol
HLB	balance hydrophile lipophile
ml	millilitre
v/v	volume/volume
%	pourcentage
S	surface
Di	diamètre
mm	millimètre

μm	micro mètre
G'	module de conservation
G''	module de perte
PP	plan-plan
t	temps
sin	sinus
Hz	hertz
γ	La vitesse de cisaillement
f	fréquence
H/E	l'huile dans l'eau
E/H	l'eau dans l'huile
s	seconde
Pa	Pascale
Pa.s	Pascale x seconde
T°	température
MP	matières premières
PF	produit fini
N°	numéro
DCI	dénomination international commun

INTRODUCTION GÉNÉRALE

INTRODUCTION GENERALE

De nos jours, la constipation est devenue un problème très courant chez de nombreux patients. Elle peut toucher les jeunes, comme les personnes âgées.

Certaines personnes développent la constipation soudainement et cette dernière ne dure qu'une courte période de temps, tandis que d'autres, surtout les personnes âgées, la développent graduellement et elle dure très longtemps.

Le traitement habituel d'une constipation est fondé sur des règles hygiéno-diététiques (activité physique, régime enrichi en fibre), éventuellement associé à un laxatif pour faciliter l'évacuation des selles.[1]

Dans ce présent travail, nous envisagerons de formuler des suppositoires effervescents à action laxative administrés par voie rectale. Ils ont pour but, de provoquer l'évacuation des selles en augmentant la pression dans le rectum.

Ces suppositoires de forme tronc-conique, seront utilisés pour le traitement de la constipation, notamment lorsque les selles s'accumulent dans le rectum et que les poussées répétées ne permettent pas de les évacuer. Ils sont également utilisés pour préparer le rectum avant un examen endoscopique.[2]

Les suppositoires effervescents à effet laxatif sont susceptibles de provoquer un dégagement de gaz carbonique par réaction chimique des deux principes actifs au contact de l'humidité présente dans l'ampoule rectale.[3]

Ce manuscrit est organisé en deux grandes parties, la première est une synthèse bibliographique sur l'état de l'art des suppositoires, regroupant des notions générales sur chaque partie de la thématique. Dans la première partie, nous aborderons d'abord des généralités sur le problème de la constipation, de ses types existants, ensuite nous parlerons des laxatifs et de leurs classifications.

Antérieurement nous évoquerons la voie rectale, puis nous passons aux suppositoires, leurs types, les critères de choix des excipients, la méthode de fabrication et de leurs contrôles.

Par la suite, nous décrirons les différentes techniques de caractérisation des suppositoires.

La deuxième partie est consacrée à l'aspect expérimental de ce travail. Elle est fractionnée en deux chapitres, le premier résume tous le matériel et les méthodes qui ont été utilisés pour réaliser la formulation et la caractérisation des suppositoires à action laxative.

Le dernier chapitre est consacré à la présentation et à la discussion des principaux résultats obtenus durant l'étude.

Ce mémoire est achevé par une conclusion générale, dans laquelle, on mettra en exergue les résultats les plus pertinents ainsi que les perspectives.

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE I

CHAPITRE I : ETAT DE L'ART DES SUPPOSITOIRES

I.1. La constipation

I.1.1. Définition

Partout dans le monde, plusieurs personnes souffrent de la constipation.

C'est un symptôme très fréquent. En effet le terme de la constipation peut être défini comme une difficulté d'évacuation des selles. Elle est le plus souvent bénigne mais peut malheureusement, se compliquer lorsque les matières fécales s'accumulent dans le colon et le rectum. [1]

Sa définition peut aussi varier selon le mécanisme, le caractère idiopathique ou secondaire, la chronicité, la sévérité et le retentissement sur la qualité de vie. [4]

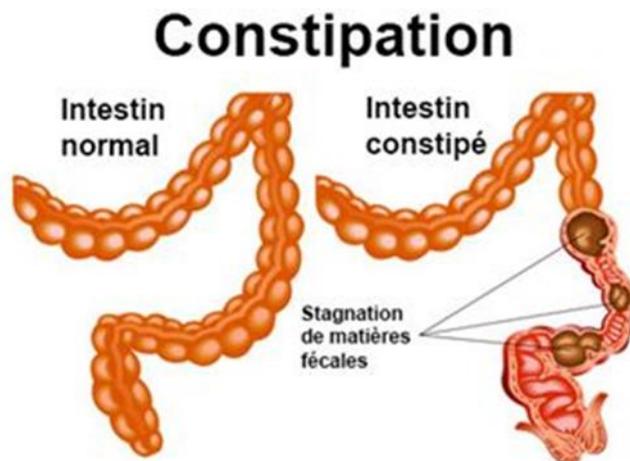


Figure I.1. Différence entre intestin normal et intestin constipé [1]

La constipation est due soit à des selles peu fréquentes (moins de 3 selles hebdomadaires), soit à une difficulté pour exonérer, soit aux deux.

Les difficultés pour exonérer peuvent se traduire par des efforts de poussées, une sensation de gêne au passage des selles ou d'évacuation incomplète, l'émission de selles dures, un temps d'exonération anormalement prolongé ou la nécessité de manœuvres digitales pour obtenir une vacuité rectale. [5]

I.1.2. Les types de la constipation

La constipation peut être classée selon trois grandes catégories ; par fréquence, par origine ou facteur, et par zone de corps où se localise le trouble. [6]

I.1.2.1. La constipation par fréquence

Dans cette catégorie, il existe deux types de constipation :

-Constipation occasionnelle :

La constipation occasionnelle (ou autrement dite passagère) est une entité à part. Le malade se plaint d'une constipation apparue assez brutalement dans des circonstances particulières, telles que les derniers mois de la grossesse, un alitement, un voyage, une maladie.

Elle apparaît lorsque la fréquence de défécation descend en dessous des trois fois par semaine et ça dépend du métabolisme digestif de chacun, elle se caractérise par une difficulté à exonérer et par des selles dures et sèches.

Ce type de constipation est le plus courant, et ne dure que quelques semaines. [5]

-Constipation chronique :

La constipation chronique (ou autrement dite permanente) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel commun qui touche des patients de tout âge, elle se traduit par les mêmes symptômes que la constipation passagère, mais elle devient chronique quand elle dure plus de 6 mois. [6]

Selon les critères de Rome IV, elle est définie par l'association de deux ou plus des symptômes suivants d'une durée de trois mois apparus lors des six derniers mois :

- Moins de trois évacuations spontanées par semaine
- Dans 25% de défécation ou plus : efforts de poussée, selles dures ou fragmentées, sensation d'évacuation incomplète, sensation de blocage ano-rectal, nécessité de manœuvres digitales pour aider à l'exonération. [7] [8]

I.1.2.2. Constipation par origine ou facteur

La constipation peut être aussi classée en fonction du facteur qui la déclenche :

-Constipation iatrogène :

La conférence nationale de santé a défini l'iatrogénie comme toute pathologie d'origine médicale, compte tenu de l'état des connaissances, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence. Dans ce cas, le trouble est un effet secondaire d'un médicament. [9]

Les personnes âgées sont plus exposées à ce type de constipation, cependant si le problème dure assez longtemps il est conseillé de consulter un médecin qui pourra changer de traitement ou trouver une solution. [5]

-constipation organique :

La cause qui est responsable de la constipation organique est le corps lui-même (les organes) en effet c'est un trouble interne. Cette constipation est due à des maladies plus au moins sérieuses, des mal formations d'organes, de modifications de corps...etc. [6]

-constipation primitive :

C'est le type de constipation qui est le plus répandu et le moins dangereux. La constipation primitive est causée par des facteurs extérieurs comme une mauvaise hygiène de vie, une période de stress ...Etc. [9]

I.1.2.3. Par zone de corps où se localise le trouble

-constipation de transit :

La constipation de transit se définit par un temps de transit colique ralenti une manométrie ano-rectale normale (le transit est la vitesse à laquelle se déplace les selles à travers le côlon)

Parmi les causes du ralentissement du transit est le manque d'activité physique, le déficit en fibres alimentaires et une ration hydrique insuffisante

Les symptômes orientant vers ce type de constipation sont : moins de trois selles par semaine et selles dures. [5]

-constipation terminale

La constipation terminale (ou autrement dite distale) repose sur les difficultés d'évacuation des matières qui est due au dysfonctionnement anorectal. (Troubles de la statique rectale) [10]

Elle peut être indiquée par plusieurs symptômes regroupés dans les critères de Rome III [8] dont on cite les efforts de poussée abdominale pour déféquer, les émissions de selles dures et fractionnées, la sensation de défécation incomplète ; d'obstruction ; de blocage des selles ; dans le canal anal, la nécessité de réaliser des manœuvres d'évacuation digitale.

➤ l'échelle de Bristol :

L'échelle de Bristol (en anglais : Bristol StoolScale) est une échelle visuelle répartissant les consistances des selles en sept types. Elle est considérée comme un meilleur indicateur du transit colique que la fréquence des selles (figure I.2) [11]

Dont :

- Type 1 et 2 surviennent avec la constipation
- Type 3 et 4 sont considérés comme normaux
- Type 5 à 7 surviennent avec la diarrhée [10]

Type 1		Boules dures séparés (scybales), difficile à expulser
Type 2		Selle moulée mais faite de grumeaux apparents
Type 3		Selle moulée mais craquelée
Type 4		Selle moulée lisse et molle
Type 5		Morceaux solides mais mous, clairement séparés les uns des autres et faciles à expulser
Type 6		Selle pâteuse avec des morceaux solides non distincts
Type 7		Selles liquides

Figure I.2. Echelle de Bristol pour l'évaluation de la consistance des selles [11]

I.2. Les laxatifs

I.2.1. Définition

Les laxatifs sont des médicaments ou des substances naturelles dont le but est de faciliter la consistance et l'évacuation des selles. [4]

Cinq classes principales de laxatifs permettent de lutter contre la constipation : les laxatifs de lest, les osmotiques (« sucrés » et « salins »), les lubrifiants, les stimulants, et les laxatifs par voie rectale.

Tous ces produits présentent des mécanismes d'action différents, pour une même finalité [13]

I.2.2 Les types des laxatifs

I.2.2.1. Les laxatifs de lest

Ce sont des substances qui augmentent de volume en présence d'eau, et modifient le volume et la consistance des selles. Ils nécessitent un apport fréquent d'eau. voir « figure I.3 »

Par leur mode d'action, les laxatifs de lest se rapprochent le plus des règles hygiéno-diététiques qui sont conseillés chez les patients constipés (alimentation riche en fibres)

Trois types de laxatifs de lest, tous d'origine végétale sont utilisés :

- les mucilages, polyholosides hétérogènes ramifiés, neutres (gomme guar), acides (arabinoxylanes retrouvés dans les graines de psyllium et l'ispaghul) ;
- les gommages, qui sont aussi des polyholosides ;
- les fibres alimentaires, notamment à base de blé. [13]

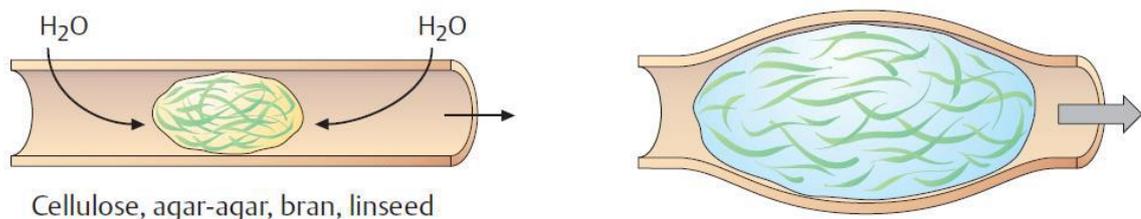


Figure I.3 : représentation de type de laxatif de lest [13]

I.2.2.2. Les laxatifs osmotiques

Ils sont recommandés en première intention pour leur efficacité et leur bonne tolérance.

Ils augmentent la fréquence des selles, modifient leur consistance et limitent les efforts de poussée. Voir « figure I.4 » [14]

Il existe plusieurs sortes de laxatifs osmotiques : les laxatifs sucrés (disaccharides de synthèse, polyols), les macrogol (PEG) et les laxatifs salins [15]

Les laxatifs osmotiques “sucrés” sont des oses non absorbés par le tractus digestif en raison de l’absence de récepteurs spécifiques sur la muqueuse intestinale [13] qu’en aux laxatifs salins, ils sont principalement des oxydes et des sels de magnésium, des sels de potassium et de sodium, sous forme de chlorures, de phosphates, de sulfates, de citrates...etc. [15]

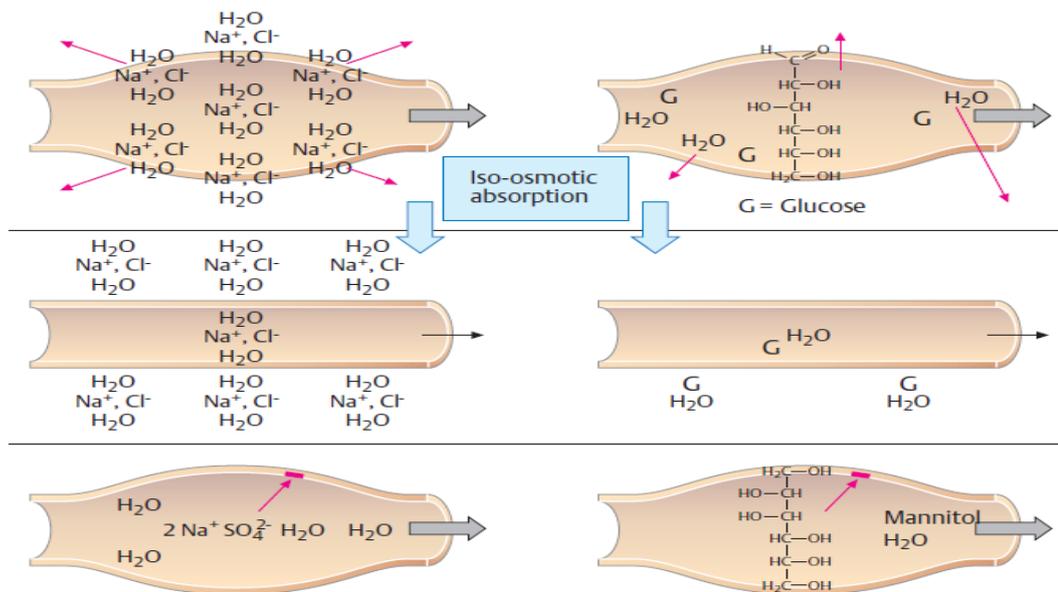


Figure I.4. Représentation du type de laxatif osmotique.[14]

I.2.2.3. Les laxatifs lubrifiants

Les laxatifs lubrifiants ou aussi dites « émoullients » peuvent être proposés en seconde intention. Ils sont essentiellement représentés par les huiles de paraffine non absorbable qui modifie le transit en lubrifiant le bol fécal.

Des traitements prolongés par ces huiles peuvent présenter comme inconvénient une incontinence anale et favoriser des suintements anaux, ainsi leur prise au long cours peut être à l’origine de déficits en vitamines liposolubles A, D, E, et K. [14]

Chez des patients allongés, affaiblis ou présentant un reflux gastro-œsophagien ou des troubles de la déglutition, la prise d'huile de paraffine expose, en cas de fausse route, à un risque d'inhalation bronchique contre-indiquant sa prise chez le sujet âgé alité. [15]

I.2.2.4. Les laxatifs stimulants

Les laxatifs stimulants ou dites irritants (anthracénique, bisacodyl, docusate, et picosulfate de sodium, huile de ricin), utilisés de manière prolongée, ils peuvent provoquer des troubles hydro-électrolytiques, d'altérer l'épithélium colique et de favoriser l'accoutumance qui incite à augmenter les posologies. voir « figure I.5 » [14]

Les laxatifs stimulants actuellement commercialisés sont constitués de :

- dérivés anthraquinoniques (anthracéniques) d'origine végétale (séné, aloès, bourdaine, cascara, etc.) souvent associés ;
- dérivés du diphémylméthane tel le bisacodyl;
- les autres tels docusatesodique, picosulfatedesodium, acidericicoléïque. [15]

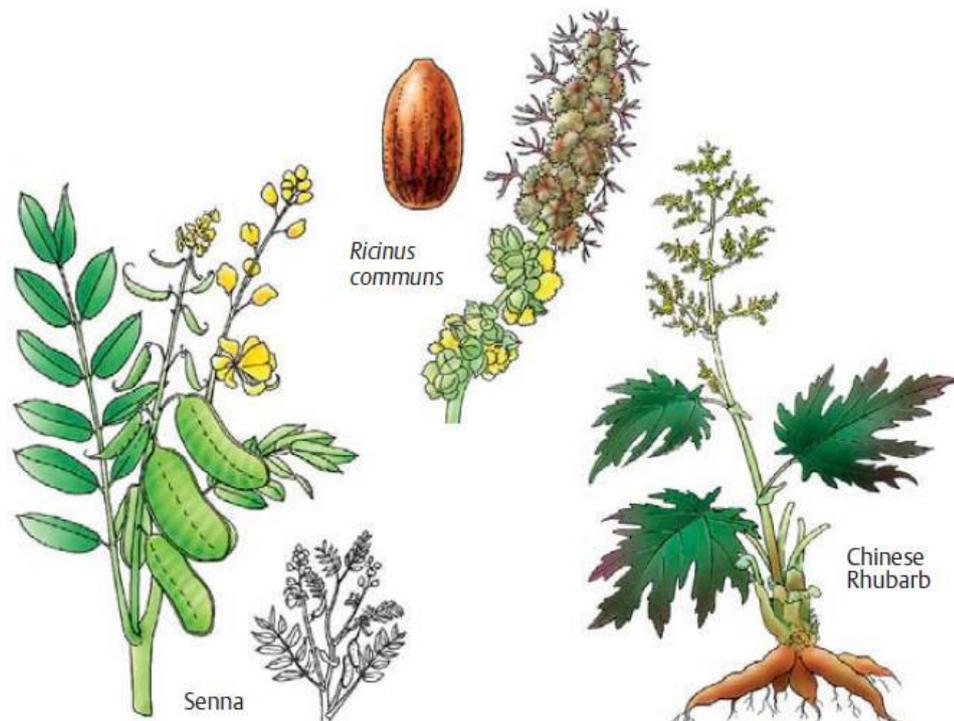


Figure I.5. Les dérivés des laxatifs stimulants.[14]

I.2.2.5. Les laxatifs par voie rectale

Les laxatifs à usage rectal (lavement et suppositoires) déclenchent rapidement un réflexe exonérateur, ces types de laxatif sont recommandés dans des situations particulières, en cas de trouble de l'évacuation, chez les sujets âgés, ou les malades atteints de pathologie neurologique. [14]

Ils diffèrent par leur formule chimique et leur mode d'action. Ils sont classés selon leur mode d'action :

-Effet osmotique :

Ex : Microlax® est un gel rectal à base de sorbitol et de laurylsulfate de sodium (LLS). Il s'agit d'un laxatif osmotique qui agit en 5 à 20 minutes selon son RCP (résumé des caractéristiques du produit).

Le glycérol (alias glycérine), sous forme de suppositoires ou de gel (tel que Bébégel®, utilisable aussi chez l'adulte en dépit de son nom), agit en 5 à 30 minutes selon son RCP [16]

-Effet stimulant :

Ex : Le bisacodyl (Dulcolax®) est un laxatif stimulant, qui agit en 30 à 60 minutes. Cette forme est réservée à l'adulte à raison d'un suppositoire par jour, une demi-heure avant l'heure choisie pour l'évacuation intestinale.

Normacol® lavement est composé de phosphates de sodium en solution hypertonique. Selon son RCP, c'est un laxatif "irritant" qui agit dans les 5 minutes

-Effet dégagement gazeux CO₂ :

Ex : Les suppositoires Eductyl® sont constitués de tartrate acide de potassium et de bicarbonate de sodium qui libèrent du gaz carbonique en milieu humide au niveau du rectum. Selon leur RCP, le volume de gaz carbonique dégagé augmente la pression intra-rectale, ce qui déclenche le réflexe de l'exonération en quelques minutes. Ils présentent une bonne tolérance. [2]

I.2.3. Les laxatifs disponibles en Algérie

Pour le traitement de la constipation qui est très courant en Algérie, nous trouvons au niveau des officines, plusieurs laxatifs de forme et de type différents.

Toutes les catégories des laxatifs existants en Algérie sont citées dans le tableau ci-dessous :

Tableau I.1. La liste des laxatifs existants en Algérie [2]

Nom commercial des laxatifs	DCI	Dosage	Forme	Présentation
EZILAX®	lactulose	10 g	Sirop	Flacon de 300ml
LACTULOSE AGD®	lactulose	0.667 g	Solution buvable	Flacon de 200ml + godet gradue en ml
INPHALAC®	lactulose	0.606 g	Sirop	Flacon de 200ml
ISOLACT®	lactulose	0.665 g	Solution buvable	Flacon de 150ml
FORLAX®(adulte)	Macrogol(PE G 4000)	10 gr	Poudre pour solution buvable	Boite de 20 sachets ou 200gr
Forlax®(enfant)	Macrogol PEG (4000)	4gr	Poudre pour solution buvable	Boite de 20 sachets ou 200 gr
PONCTUEL®	picosulfate sodique	7.5 mg/ml	Goutte buvable	Flacon de 30ml
REGULAX	Docusate sodique	0.12gr	Gel rectal	Boîte de 6 unidose de 10ml sous forme de tube-canal
LAXENA®	sannoside	15 mg	Comprimé pelliculé	Boite de 14 comprimé
LAXENA® 25MG extrafort	Sannoside	25mg	Comprimé pelliculé en bleu	Boite de 14 comprimés
DUPHALAC®	lactulose	10gr/ 15ml	Solution buvable	Boite de 20 sachets de 15ml
ISOFFINE®	Huile de paraffine liquide	88.70 g	Solution buvable	Flacon de 150 ml
GLYCERINE® adulte	glycérole	1.8 gr	suppositoire	Boite de 10 suppositoires
GLYCERINE® enfant	glycérol	1.2gr	suppositoire	Boite de 10suppositoires
GLYCERINE®bébé	glycérol	0.72gr	suppositoire	Boite de 10 suppositoires
LAXADYL®	bisacodyl	10 mg	suppositoire	Boite de 6 suppositoires

Le but d'évoquer une liste des laxatifs disponible en Algérie, est de ramener un nouveau type de laxatif doté d'un effet différent des produits existants, et qui a pour privilège, un résultat immédiat lors de l'administration (10 à 15 minutes).[3]

I.3. La voie rectale

I.3.1. Définition

D'un point de vue général, les préparations rectales sont des préparations destinées à être administrées par voie rectale en vue d'une action locale, systémique ou à des fins de diagnostic, ces actions peuvent être obtenues grâce à la vascularisation de la muqueuse rectale et selon le type de médicament. [17]

Elle désigne l'administration de médicament par le rectum (dernière partie de l'intestin, qui aboutit à l'anus) : suppositoires, pommades ou lavement. La muqueuse du rectum est très riche en vaisseaux sanguins, ce qui permet l'absorption directe de médicament et qui rejoint la circulation sanguine rapidement. [18]

C'est une voie qui facilite l'administration de certains médicaments [19], par la réduction de risque des irritations gastro-intestinales et l'évitement du goût désagréable des médicaments et la possibilité d'avoir une action locale. [20]

Cette voie d'administration est préférable chez les enfants, ou les personnes qui ne peuvent pas avaler les médicaments. Il existe plusieurs catégories de préparations rectales ; les suppositoires, les capsules rectales, les solutions, émulsions et suspensions rectales, les poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales, les préparations rectales semi-solides, les mousses rectales, les tampons rectaux. [17]

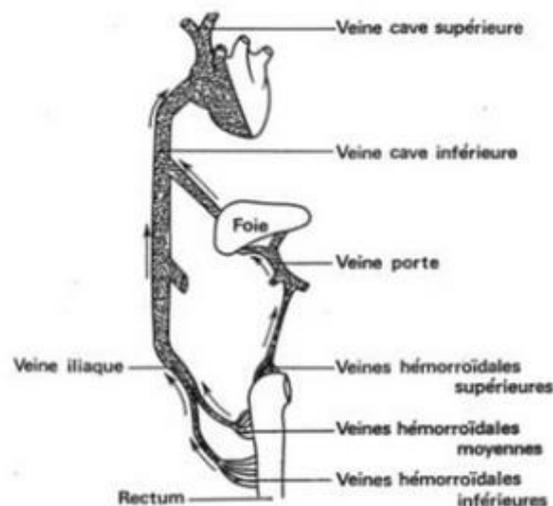


Figure I.6. La voie rectale [22]

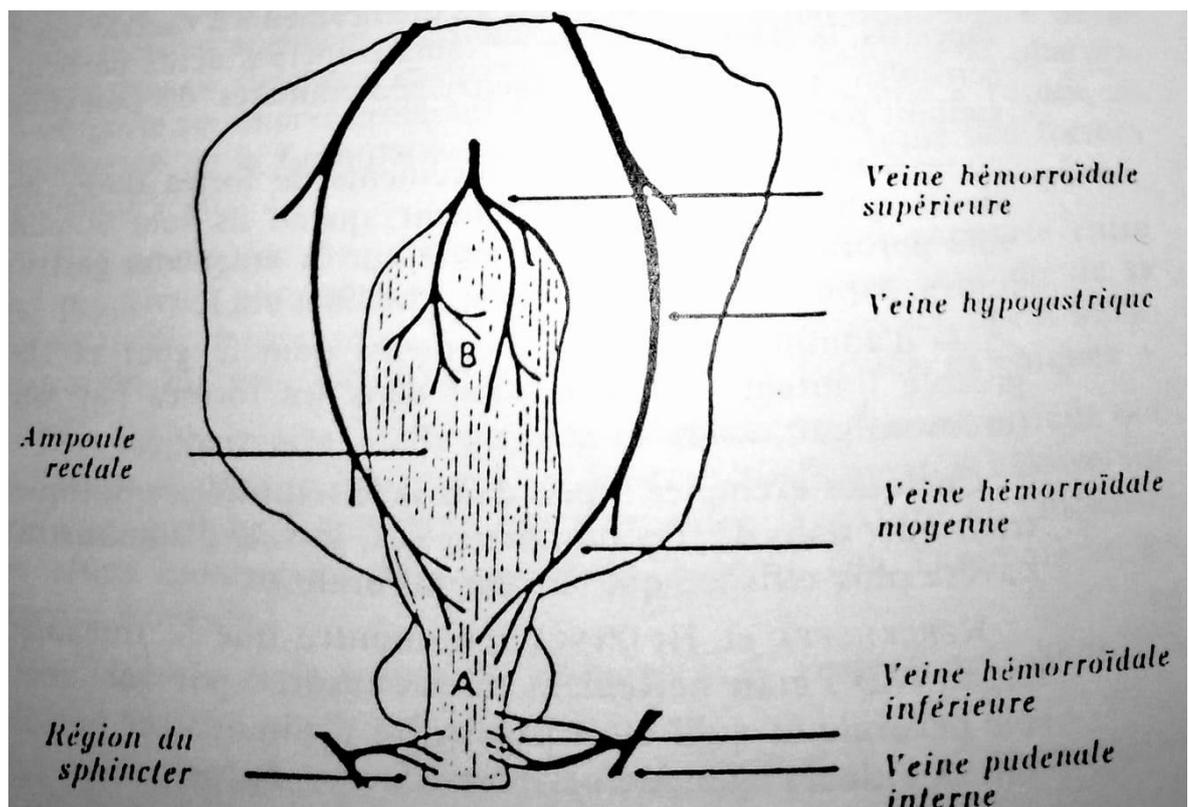
I.3.2. Anatomie et physiologie du rectum

Par rectum on entend la partie terminale du gros intestin qui s'étend sur une longueur de 15 à 19 cm.

Il se compose anatomiquement de deux parties :

- La partie terminale d'une longueur d'environ 5 à 6 cm appelée « para analis » au niveau de laquelle on trouve les sphincters.
- La partie supérieure mieux connue sous le nom d'ampoule rectale ou « pars ampullarisrecti ».[21]

La muqueuse rectale et plus particulièrement la muqueuse de l'ampoule rectale au niveau de laquelle les suppositoires (ou les autres formes d'administration rectale), sont appelés à céder les principes actifs qu'ils véhiculent, se compose d'une simple couche de cellules épithéliales cylindrique caractérisée contrairement à l'intestin par l'absence de villosités. Voir « figure I.7 »



I.7. Irrigation sanguine au niveau du rectum et de l'anus[21]

La muqueuse rectale est irriguée (figure I.7) par trois types de veines hémorroïdales :

- Les veines hémorroïdales supérieures ;

- Les veines hémorroïdales moyennes
- Les veines hémorroïdales inférieures
- Ces veines ont pour rôle de conduire des principes actifs résorbés au niveau de l'ampoule rectale dans le système sanguin soit directement, par l'intermédiaire des veines iliaques et de la veine cave (veine hémorroïdales inférieure et moyenne), soit par l'intermédiaire de la veine porte et du foie (veine hémorroïdale supérieure)

Ces trois types de veines hémorroïdales sont réunies par un réseau d'anastomoses de telle sorte qu'il n'est guère possible de garantir, quelle que soit la position atteinte par le suppositoire dans l'ampoule rectale après son application, que les substances actives seront véhiculées de préférence par une voie (voie directe) que par une autre (voie indirecte impliquant le passage par le foie) [21]

I.3.3. L'adsorption

La résorption des principes actifs par voie rectale notamment sous la forme de suppositoire implique l'intervention successive de deux étapes importantes, susceptibles d'intervenir de manière déterminante sur l'importance de la réponse thérapeutique :

1. La diffusion du PA à partir de l'excipient fondu et sa dissolution dans le liquide rectal.
2. La pénétration des molécules dissoutes à travers les cellules épithéliales des muqueuses absorbantes.

La figure suivante représente le processus d'adsorption par voie rectale dans laquelle interviennent ces deux étapes :

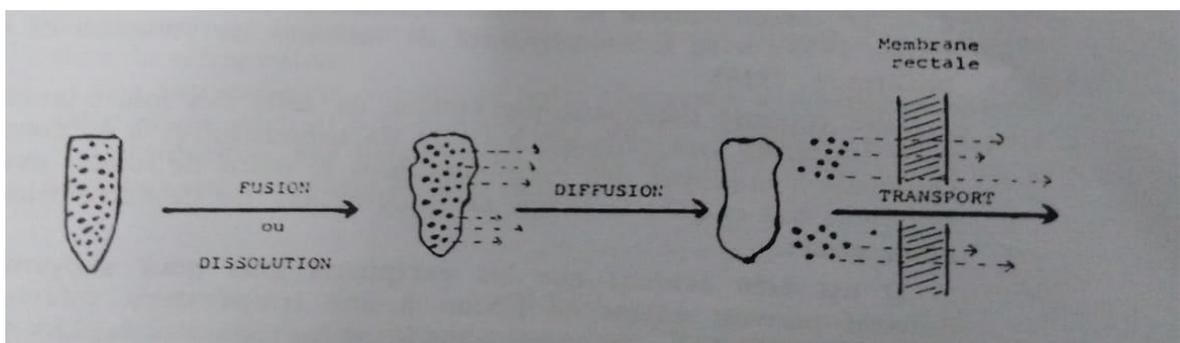


Figure I.8. Représentation schématique de l'adsorption rectale d'un principe actif et facteurs susceptible de modifier la vitesse de résorption[21]

I.3.4. Les facteurs influençant sur la vitesse d'absorption

- Point de fusion
- Vitesse de liquéfaction (V. de dissolution)
- Solubilité de PA dans l'excipient.
- Granulométrie du PA
- Capacité d'étalement
- Viscosité de l'excipient à la température du rectum.
- Rétention de SA dans l'excipient
- pKa du PA
- pH
- Action des tensions actives sur la muqueuse rectale ou sur le coefficient de partage H/E du principe actif [21]

I.4. Les suppositoires

I.4.1. Définition

Le suppositoire représente la principale forme administrée par voie rectale [22]. Il peut avoir différentes définitions, selon le point de vue du malade, du médecin et du fabricant.

Le médecin et le malade définissent cette forme comme un moyen facile à utiliser à l'hôpital ou à la maison pour guérir l'enfant ou l'adulte. C'est le moyen favori pour éviter les intolérances et les rejets gastriques et dans certains cas c'est une forme galénique efficace dans sa rapidité d'action. Pour le malade c'est un médicament comme les autres médicaments sans différenciation entre le principe actif et les excipients, à l'introduire par l'orifice anal. Cependant, le fabricant voit que c'est une forme médicamenteuse, c'est-à-dire une façon de présenter un principe actif dans un support ou véhicule. [21]

Les suppositoires sont des préparations uni-doses solides de forme conique ou ovoïde [17]. Ils sont adaptés à être introduits dans l'orifice rectal du corps humain [23], ou ils fondent et se liquéfient à la température du corps. Ils sont utilisés en vue d'une action locale ou systémique [24].

En effet, le suppositoire est constitué de deux parties ; la partie active qui inclut un ou plusieurs PA ; ces derniers sont dispersés ou dissous dans une partie qui s'appelle la partie inactive qui représente l'ensemble des excipients [21].

I.4.2. Historique

Le suppositoire est une préparation pharmaceutique très ancienne qui était prescrite par les médecins grec et hébreux, ils l'appelaient balanoiprosthémata, ils étaient utilisés surtout contre les hémorroïdes et les hémorragies. A cette époque, ils étaient fabriqués par un support sans activité propre comme le métal et la corne. [25]

A partir de 17^e siècle le pharmacien Nicolas Lémery trouve le moyen de les utiliser comme purgatif. En 1766 et après de nombreuses recherches Antoine Baumé conclut que le beurre de cacao était le meilleur excipient à utiliser pour la fabrication des suppositoires. Pendant une longue durée, cet excipient est utilisé comme véhicule avant d'être concurrencé à partir de la deuxième guerre mondiale, à cause de la difficulté d'approvisionner le beurre de cacao, ce qui provoque la nécessité d'utiliser d'autres excipients. [26]

I.4.3. Les avantages et les inconvénients des suppositoires

➤ Les avantages des suppositoires :

- L'absorption rapide de certains principes actifs, car le tube digestif est très vascularisé.
- La facilité d'administration chez les malades alités et les enfants, les nourrissons en particulier.
- Les suppositoires permettent d'éviter les vomissements.
- Masquage des caractères organoleptique désagréables. [27]
- Permet l'administration des médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs digestifs.
- Libération lente du principe actif et action durable. [28]

➤ Les inconvénients des suppositoires :

- C'est une forme qui est peu favorable.
- Conservation en frais.
- Transport et prise difficiles dans la journée
- Irritation de la muqueuse en cas de traitement prolongé.
- Absorption incomplète de PA : il subsiste la possibilité d'un effet de premier passage. [27]

I.4.4. Excipient

Selon la pharmacopée européenne, l'excipient est tout constituant autre que le PA, présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au PA, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telle que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication.

Le médicament comprend en général plusieurs excipients. [29]

I.4.5. Choix de l'excipient

Les excipients sont des substances auxiliaires sans effet thérapeutique, permettant la mise en forme et l'administration des suppositoires, cela dépend un choix particulier et très important pour une bonne fabrication du suppositoire et assurer l'activité de PA.

L'excipient doit présenter des propriétés et des caractéristiques dont nous pouvons citer :

- Innocuité et bonne tolérance par la muqueuse rectale
- Consistance convenable : il ne doit pas être ni trop mou, ni trop cassant pour la fabrication, la zone de solidification doit être aussi réduite que possible pour assurer une prise en masse rapide et il doit se rétracter au refroidissement pour faciliter le démoulage.
- Point de fusion proche de la température rectale
- Libération rapide et totale du PA dans le rectum, soit par fusion au-dessous de 37°C, soit par dissolution ou dispersion dans le milieu liquide de l'ampoule rectale. [22]
- Libération lente de PA pour une action locale. [30]
- Libération rapide de PA pour une action systémique.
- Pour ne pas s'écouler rapidement, la viscosité doit être suffisante et bien étudiée afin d'adhérer à la muqueuse rectale. [20]
- Son point de fusion, vitesse de cristallisation et son pouvoir émulsionnant doivent être bien étudiés. [21]

Les bases des suppositoires sont classées comme des excipients lipophile et excipients hydrophiles.

I.4.5.1. Excipients lipophiles (triglycérides)

Les excipients lipophiles ou appelés corps gras, sont les plus utilisés. Ce sont des bases naturelles ou des bases d'origine semi-synthétique. [31]

Parmi les excipients lipophiles utilisés pour la formulation des suppositoires on cite :

A- Le beurre de cacao :

C'est l'excipient le plus utilisé pendant longtemps, il est solide et suffisamment dur à la température ordinaire pour permettre une manipulation facile. La zone de ramollissement est assez courte puisqu'elle est d'environ 3°C. Mais aussi, possède des inconvénients qui le rendent, actuellement, moins utilisé dans la fabrication des suppositoires, dont on peut citer : La mauvaise conservation du suppositoire, sensibilité à la surfusion et à la précipitation des PA. [22]

B- Les huiles hydrogénées :

Ce sont des produits cireux provenant de l'hydrogénation de mélange d'huile naturelle. Elles présentent l'avantage de s'oxyder moins facilement [32]. Elles ressemblent au beurre de cacao, fondent aux environs de 33-37°C. [22]

C- Les glycérides semi synthétique solide :

Ce sont aussi des huiles hydrogénées, sont des mélanges de mono et de diglycérides ; ils permettent l'incorporation de petites quantités de solutions aqueuses de médicaments. [32]

D- Les huiles hydrogénées et polyoxyéthylénées :

Sont des excipients encore plus hydrophiles ; ils facilitent dans certains cas le passage de principes actifs à travers la muqueuse rectale. [32]

I.4.5.2. Les excipients hydrophiles

Les excipients hydrophiles sont des excipients hydratés ou à phase aqueuse ou présentant un caractère hydrophile marqué ou prépondérant.

A- Le mélange gélatine-glycérine :

C'est un mélange bien hydrosoluble mais ne peut pas être considéré comme un excipient du fait de l'action laxative de la glycérine.

B- Les polyoxyéthylène glycols : PEG4000 et PEG6000 :

Ils fondent à plus de 50°C mais se dissolvent dans les liquides du rectum leur température de fusion élevée en fait de bons excipients pour les pays tropicaux. D'autre part, ils ont

l'inconvénient de ne pas être compatibles avec certains PAS et d'être irritants pour la muqueuse rectale. [31]

I.4.6. Le facteur de déplacement

Le facteur de déplacement permet de calculer la quantité d'excipient exacte à ajouter pour une dose de principe actif, pour le remplissage des alvéoles du moule utilisé.

1^{er} cas : facteur de déplacement connu

Le calcul est effectué en utilisant la notion de facteur de déplacement qui exprime le nombre d'excipient déplacé par un gramme de principe actif.

$$M = F - (f - s)$$

M: quantité totale d'excipient à utiliser en grammes

F : contenance du moule pour le nombre de suppositoires à fabriquer.

f: facteur de déplacement du principe actif

s : quantité de médicament pour le nombre de suppositoires à fabriquer

S'il y a plusieurs principes actifs la formule devient : [22] [32]

$$M = F - (f_1S_1 + f_2S_2 + \dots \dots \dots + f_nS_n)$$

2^{ème} cas facteur de déplacement est inconnu :

Cependant, si le facteur de déplacement du principe actif est inconnu, la quantité de l'excipient à mettre en jeu peut être identifiée comme suivant :

Une quantité connue de principe actif $P(g)$ à répartir dans douze suppositoires, en commençant par le mélange d'une masse $P(g)$ de principe actif et une quantité nettement insuffisante d'excipient. Cette masse est répartie par couler au fond de douze alvéoles du moule et le remplissage est complété avec un léger excédent d'excipients pur fondu. Après refroidissement l'excès d'excipients est enlevé par raclage, Soit Y grammes. Le poids en gramme d'excipient à utiliser est égal à $Y - P$.

Pour calculer le facteur de déplacement, il suffit de peser les douze suppositoires d'excipient seuls (X) et calculer F par la relation : $F = X - \frac{(Y-P)}{P}$. [22]

I.4.7. Fabrication des suppositoires

Les suppositoires sont fabriqués à l'échelle officinale (pour de petites quantités) ; ou bien à l'échelle industrielle (pour de grandes quantités).[33]

I.4.7.1. Fabrication des suppositoires à l'échelle officinale

A l'échelle officinale, il existe des méthodes de préparation des suppositoires : fabrication par fusion et fabrication par compression.

A-fabrication par fusion :

Méthode1 : cette méthode consiste à diviser les substances actives dans un tiers d'excipients, les deux autres tiers sont fondues au bain marie. Elle a l'avantage de respecter des PAs thermolabiles. Car il est possible de refroidir de quelques degrés la partie en fusion avant de la mélanger avec la partie médicamenteuse.[33]

Méthode2 :il suffit de mélanger et d'homogénéiser la ou les PA(s) avec tous les excipients au mortier puis porter la masse au bain marie.

Lorsque le mélange devient légèrement crémeux ou consistant, on procède au coulage du mélange dans des alvéoles. [33]

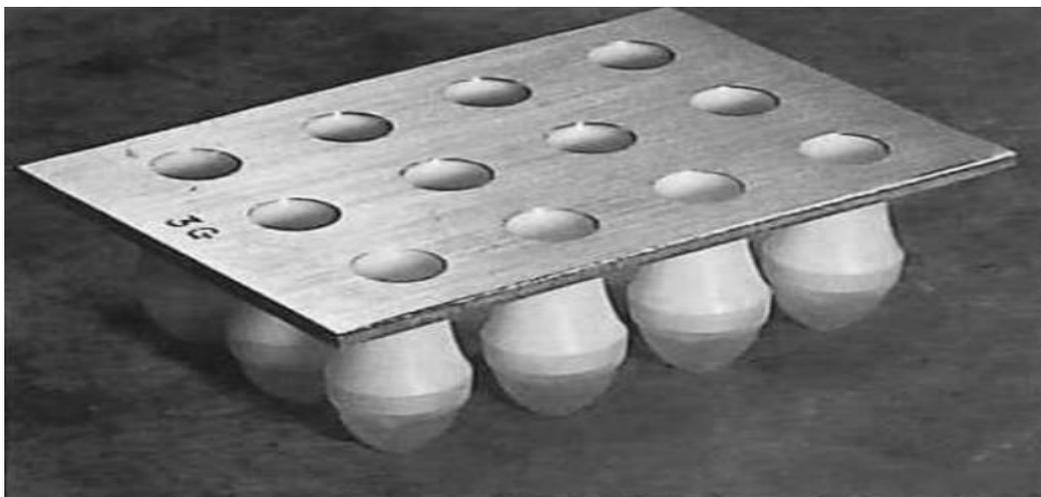


Figure.I.9. Moule à suppositoires [25]

Méthode3 : elle est utilisée beaucoup plus pour les matières volatiles (comme le menthol, gaïacol). Ça consiste à les introduire dans un flacon bien fermé qui sera ouvert qu'après agitation et refroidissement pour procéder au coulage.[33]

B- fabrication par compression (ou à froid)

Ce procédé est plus long, mais se réalise à froid, ne nécessite aucun chauffage.

L'intérêt de cette méthode est résumé dans les étapes suivantes :

- Diviser les PAs dans un faible volume d'excipients.
- Ajouter un volume égal d'excipients à celui qui se trouve dans le mortier.
- Homogénéiser le tout.
- Introduire le mélange dans un moule spécial qui par compression, agglomère la masse en lui donnant une forme conique.



Figure.I.10. Moule à suppositoires par compression.[25]

I.4.7.2-fabrication des suppositoires à l'échelle industrielle :

A-Traitement de principe actif :

La connaissance de solubilité des PAs est recommandée pour cette étape.

Lorsque le principe actif est soluble dans l'excipient, il n'y a pas de traitements particuliers à lui faire subir. Cependant, s'il est insoluble, il faut l'amener à un degré de ténuité pour éviter le risque de sédimentation pendant la coulée dans les moules, et pour que la dissolution se fasse facilement dans le liquide aqueux de rectum.

La granulométrie doit être moyenne, elle ne doit pas être trop fine pour qu'elle ne provoque pas la gélification de la masse.[25]

Dans le cas d'un PA insoluble dans l'excipient, mais s'il est très soluble dans l'eau, il peut être mis en solution aqueuse, cette dernière sera ensuite émulsionnée dans l'excipient fondu.

B-traitement de l'excipient :

Dans l'industrie, l'excipient fond dans une cuve en acier inoxydable (fondoir), à la température la plus basse possible, puis le ou les principes actifs sont incorporés dans la cuve.

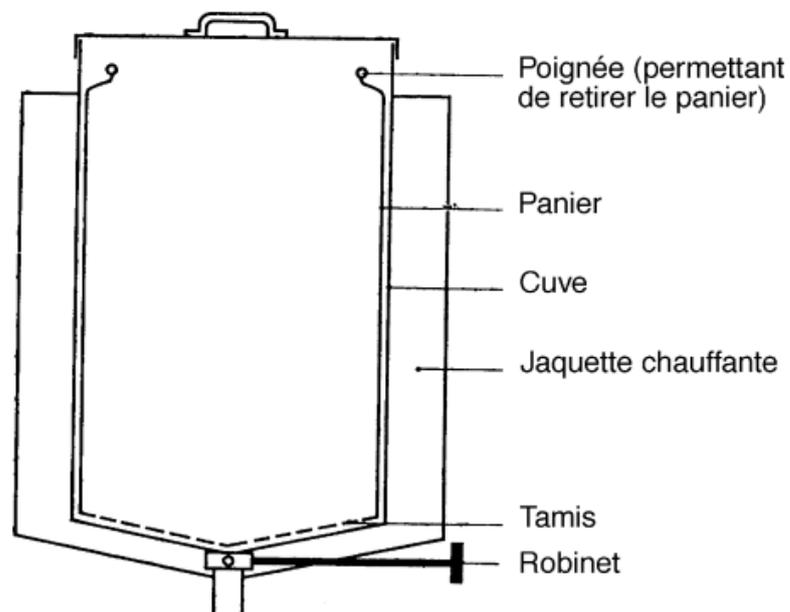


Figure.I.11. Fondoir.[25]

C-préparation de la masse

Le mélange qui est constitué de principe actif(s) et excipient(s) fondus, est incorporé dans une cuve en acier inoxydable pour être mélangé et homogénéisé.

Dans le cas des émulsions et des suspensions, l'homogénéité est améliorée par passage à travers une filière ou même dans un moulin colloïdal.

Dans le cas des substances actives volatiles, il est conseillé d'utiliser des cuves hermétiques.[31]



Figure. I.12.Cuve en acier inoxydable[25]

D- division de la masse :

a-Refroidissement

Il se fait grâce à des groupes frigorifiques réglables jusqu'aux alentours de 20°C.

b- Le moulage

La répartition de la masse homogène et fluide est réalisée par injection à l'aide d'une pompe. [22]

I.4.8. Techniques de caractérisation des suppositoires

I.4.8.1. Analyses organoleptiques

Il est important que les suppositoires ayant un aspect homogène en surface et en profondeur. En effet, le contrôle se fait en réalisant une observation sur les suppositoires en deux temps :

- Sur un suppositoire entier pour les tests de surface : Elle doit être unie, lisse, brillante, sans fissuration et ne doit pas présenter de cristallisation des principes actifs.
- Sur un suppositoire préalablement coupé en deux dans le sens de la longueur pour des tests en profondeur.[21]

I.4.8.2. Essais physiques

- Uniformité de masse

Tous les suppositoires doivent avoir le même poids pour garantir une administration homogène au cours du temps.

La mesure du poids des suppositoires se fait sur une balance automatique. Selon la pharmacopée on pèse individuellement 20 suppositoires ; les poids individuels doivent se trouver dans les limites de $\pm 5\%$ du poids moyen avec cependant une tolérance de $\pm 10\%$ pour deux unités. [25]

- Contrôle de dureté

Ce contrôle est destiné à déterminer dans les conditions définies, la résistance à la rupture des suppositoires afin de faciliter leur manipulation lors du conditionnement et au moment de l'emploi. Dans des conditions bien déterminées Le suppositoire est soumis à une pression croissante on la note celle au moment de l'écrasement. [32]

- Test de désagrégation

Le suppositoire est placé dans un appareil qui baigne dans de l'eau à $36^\circ \pm 1^\circ$ et qui est retourné toutes les 10 minutes. Le temps de désagrégation (dissolution ou fusion) ne doit pas dépasser 30 minutes pour les suppositoires à excipients gras et 60 minutes pour les suppositoires à excipients hydrosolubles. [22]

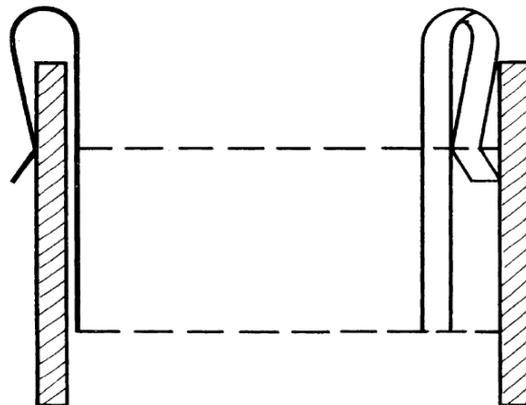


Figure.I.13.Appareil pour le contrôle de la désagrégation des suppositoires. [17]

I.4.8.3. Essais de dissolution

Dans le cas des préparations rectales unidoses solides, il peut être essentiel de réaliser un essai approprié afin de démontrer que la libération de ou des principes actifs est satisfaisante. [31]

I.4.8.4. Essais chimiques

Ce sont des essais d'identification, de pureté et de dosage des principes actifs et ainsi des adjuvants. [31]

I.4.8.5. Essais physiologiques

Après l'introduction du suppositoire dans le rectum, ce dernier fond, s'émulsionne ou se dissout dans le liquide sécrété par la muqueuse rectale. La résorption de la substance active dépend de sa propre nature et de celle de l'excipient d'où la nécessité d'essais physiologique au moment de la mise au point d'une nouvelle formule. [31]

**PARTIE
EXPERIMENTALE**

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Afin de procéder à la formulation galénique , nous adoptons différents matériels et méthodes pour obtenir les suppositoires désirés et pour cela nous subdivisons ce chapitre en deux parties essentielles , la première partie : « MATERIEL » , regroupe tout l'appareillage et les matières premières utilisées dans le cadre de notre travail , quant à la deuxième partie : « METHODES » est consacrée aux différentes techniques de caractérisation réalisées sur le produit de référence , ainsi qu'aux étapes faites lors de la pré-formulation et enfin de la formulation des suppositoires effervescents.

II.1. Matériel

II.1.1. Appareillage

Afin de procéder aux différentes étapes de la caractérisation et de la formulation des suppositoires, nous utilisons un ensemble de matériel qui est constitué de :

- Une balance électronique (KERN EG 220-3NM) pour la pesée des matières premières.
- Un agitateur magnétique muni d'un thermocouple (VELP SCIENTIFICA) pour la fusion des MP et leurs dispersions.
- Un agitateur à hélice (IKA® RW16 basic) pour l'homogénéisation du mélange final.
- Une étuve (MEMMERT) pour le fusionnement des glycérides hémi-synthétiques solides et des suppositoires afin de procéder aux analyses microscopiques.
- Un rhéomètre (ANTON PAAR modular compact rheometer MCR 302) pour la caractérisation rhéologique des suppositoires de référence et des suppositoires formulés.
- Un microscope optique (OPTIKA DM-25) pour la caractérisation morphologique du suppositoire de référence, des matières premières (MP) et du produit fini (PF) à l'échelle microscopique.
- Un calcimètre de Bernard destiné pour l'étude de dédégagement du volume gazeux CO₂
- Des alvéoles pour faire le moulage des suppositoires effervescents

- Un bain-marie (BUBER MINISTAT 240) pour contrôler la température de l'eau lors du contrôle de l'effervescence

II.2. Description du produit de référence

Eductyl® est un produit d'origine français, C'est un laxatif administré par voie rectale. Il provoque l'évacuation rapide des selles en augmentant la pression dans le rectum. Il est utilisé dans le traitement de la constipation, notamment lorsque les selles s'accumulent dans le rectum et que les poussées répétées ne permettent pas de les évacuer.

Il se présente sous deux dosages :

- ÉDUCTYL Adulte : suppositoires effervescents ; boîte de 12 (suppositoire de 4g)
- ÉDUCTYL Enfant : suppositoires effervescents ; boîte de 12 (suppositoire de 2g)

Pour ce qui est des matières premières, celles-ci est exclusive aux constituants des suppositoires, qui sont divisés en deux parties :

La partie active : à savoir le bicarbonate de sodium et le tartrate acide de potassium.

La partie inactive : les glycérides hémi synthétiques solides (GHS), la lécithine de soja et le talc.

II.2.1. Bicarbonate de sodium

Le bicarbonate de sodium utilisé dans ce travail comme matière active, a été fourni par le laboratoire pharmaceutique BIOPHARM. C'est un sel minéral anhydre présenté sous forme d'une poudre blanche cristalline inodore, poudre au goût salin légèrement alcalin. [17]

A des températures élevées, le bicarbonate de sodium se décompose. Cette dissociation thermique commence à des températures supérieures à 50°C, et il se décompose complètement à 270°C en donnant du Na₂CO₃ et en dégageant le CO₂ et H₂O. Selon la réaction chimique suivante :



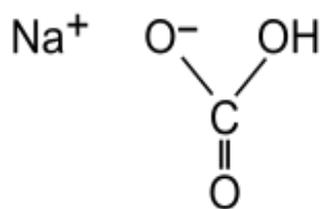


Figure II.1: la structure chimique de bicarbonate de potassium [34]

Les caractéristiques physico-chimiques de bicarbonate de sodium sont regroupées dans le tableau II.1.

Tableau II.1: Caractéristiques physico-chimiques de bicarbonate de sodium [34]

Les propriétés	Les spécifications
Nom chimique	Hydrogénocarbonate de sodium
Aspect	Poudre blanche cristalline
Propriétés physique	Point de décomposition 270°C Solubilité : - soluble dans l'eau (96g/l à 20°C) - Insoluble dans l'éthanol et dans les graisses. pH 8.3 densité : 0.869g/cm ³
Propriétés chimiques	Formule brute : NaHCO ₃ La masse molaire :84,0066g/mol

II.2.2. Tartrate acide de potassium

Le tartrate acide de potassium aussi appelé bitartrate de potassium, a été fourni par le responsable du magasin des produits chimiques au niveau du Département de Génie des Procédés, Université de Blida 1. C'est un composé organique, un sel de potassium d'acide tartrique qui est pur et peu soluble dans l'eau. Il est obtenu par la cristallisation du tartre lors du processus de vinification. En effet, le tartre est un composant naturel du raisin.

C'est une poudre blanche cristalline, de saveur acidulée, inodore. Ses caractéristiques physico-chimiques sont résumées dans le tableau II.2. [34]

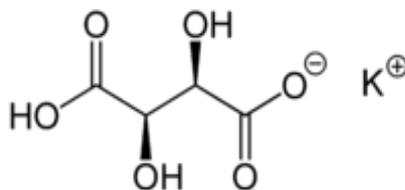


Figure II.2 : la structure chimique de tartrate acide de potassium [34]

Tableau II.2 : Caractéristiques physico-chimiques de tartrate acide de potassium

Propriétés	Spécifications
Nom chimique	2,3,4-trihydroxy-4-oxo-butanoate de potassium
Aspect	Poudre cristalline blanche, sans odeur, saveur acidulé
Propriétés physique	Point de décomposition: supérieure à 250°C Solubilité : - peu soluble dans l'eau. -insoluble dans l'éthanol et l'acide acétique - Soluble dans les acides et les alcalis pH : 3,4 densité : 1.25g/ml
Propriétés chimique	Formule brute C ₄ H ₅ O ₆ K La masse molaire 188.18 gr/mol

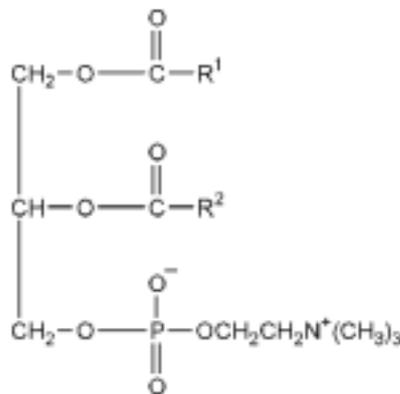
II.2.3. Lécithine de soja

Les lécithines varient dans leur forme physique, visqueuse, semi liquide ou poudre, elles se diffèrent selon leur teneur en acides gras libres. De plus, elles peuvent également varier de

couleur du brun au jaune clair. Dans le cas de la forme poudre, elles sont blanchies ou non blanchies, selon leurs degrés de pureté. Au contact de l'air elles s'oxydent et acquièrent une couleur jaune ou brun foncé. Elles sont pratiquement inodores.

les lécithines possèdent 21% de phosphatidylcholine (PC), 22% de phosphatidyléthanolamine (PE) et 19% de phosphatidylinositol(PI) avec d'autres composants. [34]

Les rôles de lécithines varient selon leurs balances hydrophiles lipophiles (HLB). Dans le cadre de notre travail nous optons pour deux grades de lécithines différentes. Elles ont été fournies gracieusement par le laboratoire VENUS et la chocolaterie BIMO. Ses caractéristiques physico-chimiques sont renseignées dans le tableau II.3.



FigureII.3. Structure chimique d'une molécule de lécithine de soja[34]

Tableau II.3. Caractéristiques physico-chimiques de la lécithine[34]

Propriétés	Spécification
Nom chimique	Lécithine
Propriétés physiques	Température de transition 41-55°C Densité : -pour la forme liquide 0.97g/cm ³ -pour les poudres 0.5g/cm ³ Solubilité : -soluble dans les hydrocarbures aliphatique et les hydrocarbures aromatique, les hydrocarbures halogénés, l'huiles minérales et

	les acides gras. -pratiquement insoluble dans les huiles végétales et animales froides, solvant polaire et eau -les lécithines s'hydratent pour former des émulsions quand elles sont mélangées avec de l'eau.
--	--

➤ Test d'équilibre hydrophile lipophile de la lécithine (HLB)

La balance ou l'équilibre hydrophile lipophile est une grandeur caractéristique d'un tensio-actif (composé amphiphile). Cette méthode a été développée en 1949 par GRRIFIN, elle permet de chiffrer l'équilibre existant entre la partie hydrophile et la partie lipophile de la molécule de tensio-actif lié à la solubilité dans l'eau. L'échelle varie de 0 à 20. Plus la valeur est élevée, plus la solubilité dans l'eau est grande.

Pour choisir la lécithine appropriée à la formulation de nos suppositoires, nous réalisons la technique de dispersibilité de deux lécithines dans l'eau distillée, afin d'estimer approximativement leur valeur de HLB.

L'analyse s'effectue en dispersant 1ml de chaque lécithine dans 9 ml d'eau distillée (1 :10 v/v) dans des tubes à essai et sous forte agitation. L'HLB des lécithines est déterminé selon l'aspect final de la suspension lécithine-eau et classé telle qu'indiqué dans le tableau II.4.

Tableau II.4. Relation entre la dispersibilité dans l'eau, la valeur d'HLB et l'utilisation des tensioactifs dans les formulations [35]

HLB	Dispersibilité dans l'eau	Application appropriée
1-4	Néant	/
3-6	Pauvre	E/H émulsifiant
6-8	Dispersion laiteuse sous agitation.	Agent mouillant
8-10	Dispersion laiteuse stable	Agent mouillant H/E émulsifiant
10-13	Du disperser a translucide	H/E émulsifiant
>13	Solution claire	H/E émulsifiant agent de solubilisation

➤ Résultat du test de dispersibilité

Les figures suivantes représentent l'aspect final de test de dispersibilité des deux lécithines de soja dans l'eau. La figure II.4 représente la lécithine fournie par les laboratoires VENUS : nous observons qu'elle forme avec l'eau une dispersion jaunâtre claire avec présence de la mousse. Nous estimons, donc, que son HLB est certainement supérieure à 13.



Figure II.4. Test de dispersibilité de lécithine de soja de VENUS dans l'eau

La figure II.5 représente la lécithine de BIMO : nous remarquons que la dispersion est pauvre, vue la présence des agrégats de la lécithine sur la paroi du tube, elle forme une solution laiteuse pauvre. Donc nous concluons que son HLB est compris entre [3-8]



Figure II.5. Test de dispersibilité de lécithine de soja de BIMO dans l'eau

II.2.4. Talc

Le talc utilisé pour notre formulation est un composé minéral, c'est un silicate de magnésium naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer. C'est une poudre blanche, onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides. Il a un excellent pouvoir lubrifiant dû à sa structure lamellaire. [22]. Les caractéristiques physicochimiques sont regroupées dans le tableau II.5, ci-dessous.

Tableau II.5. Les caractéristiques physico-chimique du talc [17]

Propriétés	Spécifications
Nom chimique	Talc
Rôle	Agent opacifiant
Propriétés chimiques	Formule brute $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$
Propriétés physique	Point de décomposition 1500°C pH = 8.4-9.4 Solubilité : Insoluble dans l'eau, dans les acides et les alcalis dilués et les solvants organiques. La masse volumique 2,7 g/cm ³

II.2.5. Les Glycérides Héli Synthétiques, GHS, solides

Les glycérides héli synthétiques que nous utilisons afin de réaliser notre projet sont aussi fournies par le laboratoire BIOPHARM.

Les GHS sont des bases des suppositoires qui ont une fonte progressive, meilleure que le beurre de cacao. Ce sont des solides cireux de couleur blanche ou sensiblement blanche, inodores.

Il existe plusieurs types de glycérides héli synthétiques solides, chaque type est caractérisé par son point de fusion, son indice d'hydroxyle et son indice de saponification. Le point de

fusion de ces glycérides varie entre 30 et 45°C, elles fondent en donnant un liquide incolore ou faiblement jaunâtre.[34] [21]

Dans ce travail nous utilisons comme base de suppositoire le Witepsol H15. IL est facile à manipuler, il se solidifie rapidement et se démoule facilement, du fait de ses propriétés de contraction légère. Ainsi il a un autre avantage comparativement au beurre de cacao, est sa capacité d'absorber l'eau. Ses caractéristiques physicochimiques sont résumées dans le tableau II.6.

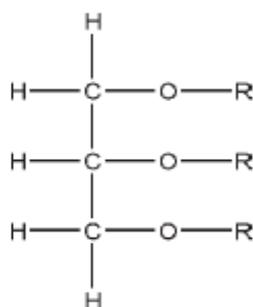


Figure II.6. Structure chimique des GHS[34]

Tableau II.6. Les caractéristiques physico-chimiques des glycérides hémi synthétiques solides [34]

Propriétés	Spécifications
Nom chimique	Esters de triglycérides de graisse dure
Rôle	Base de suppositoire
Propriétés physique	Point de fusion 33.5-35.5°C Point de solidification 32.5-34.5 °C Densité 0.950-0.980g/cm ³

	<p>Solubilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Insoluble dans l'eau. -Peu soluble dans l'éthanol C₂H₅OH <p>Indice d'hydroxyle 5-15</p> <p>Indice d'acide ≤ 0.2</p> <p>Indice de saponification : 230-245</p> <p>La fraction insaponifiable ≤ 0.3 %</p>
--	---

II.3. Méthodes

II.3.1. la formulation des suppositoires effervescents

Selon le brevet français n° : WO 1996/010987 (18.04.1996 Gazette 1996/17) nous formulons plusieurs essais préliminaires afin de trouver la formulation adéquate.

➤ Protocole de fabrication

Dans un bécher, nous introduisons une quantité de glycérides hémi-synthétiques solides que nous faisons fondre à une température comprise entre 35 et 39°C. Nous ajoutons, ensuite, sous agitation, de la lécithine de soja. Puis nous incorporons progressivement, toujours sous agitation, le talc. Après avoir réalisé l'homogénéité de la suspension, nous ajoutons par petites portions et sous forte agitation, le tartrate acide de potassium puis le bicarbonate de sodium. Nous laissons mélanger sous agitation pendant 10 minutes puis, en maintenant la température, nous soulevons la suspension et nous remplissons ainsi les alvéoles que nous les passons dans une enceinte de refroidissement jusqu'à complète solidification.[3]

Nous réalisons différents essais en utilisant une lécithine qui a un HLB haut, une lécithine avec un HLB bas et aussi nous utilisons un mélange de ces deux lécithines de soja avec un pourcentage de 50% 50%. Nous formulons ces essais en changeant à chaque fois le grade et la quantité de la lécithine.

Les quantités des substances actives et du talc (qui est un agent opacifiant) ont été fixées.

Les tableaux suivants résument tous les essais de pré-formulation faits :

- Premier cas : Lécithine ayant un HLB élevé

Tableau II.7. Les quantités de matières premières utilisées pour le premier cas

Lécithine de soja (gr)	X	X	X
Witepsol H15 (gr)	X	X	x
Tartrate acide de potassium (gr)	1.150	1.150	1.150
Bicarbonate de sodium (gr)	0.700	0.700	0.700
Talc (gr)	X	X	x

- Deuxième cas : lécithine ayant un HLB bas

Tableau II.8. Les quantités de matières premières utilisées pour le deuxième cas

Lécithine de soja (gr)	X	X	x
Witepsol H15 (gr)	X	X	x
Tartrate acide de potassium (gr)	1.150	1.150	1.150
Bicarbonate de sodium (gr)	0.700	0.700	0.700
Talc (gr)	X	X	x

- Troisième cas : mélange de deux lécithines pour un pourcentage de 50%50%

Tableau II.9. Les quantités de matières premières utilisées pour le troisième cas

Lécithine de soja 1	X	X	x
Lécithine de soja 2	X	X	x
Witepsol H15 (gr)	x	X	x
Tartrate acide de potassium (gr)	1.150	1.150	1.150
Bicarbonate de sodium (gr)	0.700	0.700	0.700

Talc (gr)	X	X	x
-----------	---	---	---

II.3.2. Caractérisations du produit de référence et des essais préliminaires

➤ Caractérisations granulométriques

Les analyses microscopiques sont faites pour évaluer la dispersion et étudier l'état morphologique des particules dans la matrice (Witepsol H15). Elles sont effectuées avec le microscope optique de type (OPTIKA DM-25) sous un agrandissement de (10X10). Cette étude microscopique est réalisée pour le produit de référence, les matières premières et ainsi que pour le produit formulé. Le protocole suivi pour la réalisation de ces contrôles est :

- Pour le produit de référence et le produit formulé :

Avant de procéder aux analyses microscopiques, les échantillons sont fusionnés à l'enceinte de l'étuve à T=50°C.

- Pour les matières premières :

Le Witepsol H15 est chauffé à une température comprise entre 33.5-35.5°C, ensuite les matières premières sont ajoutées successivement sous agitation. (Witepsol H15+lécithine ; WitepsolH15+talc ; Witepsol H15+tartrate acide de potassium ; Witepsol H15+bicarbonate de sodium). Afin d'exploiter les résultats des analyses microscopiques optiques nous nous servons d'un logiciel de traitement et d'analyse d'images, qui est « Image J », Il est écrit en Java et exécuté comme un applet téléchargeable.

Protocole d'utilisation du logiciel (image J)

On introduit dans le logiciel Image J l'échelle associant la taille réelle micrométrique des particules à la taille de la photo microscopique en pixel. Pour cela il faut télécharger une photo d'une lame graduée micrométrique (sa longueur= 1mm ; sa graduation = 10µm) en respectant le grossissement utilisé lors de l'observation microscopique de la suspension.

On sélectionne dans le logiciel la photo microscopique pour laquelle on veut exploiter puis on exécute les tâches suivantes :<

- Transformation de la qualité de l'image sous un format de 8 bit
- Application un filtre (passe bande)

- L'étape suivante consiste en un seuillage de l'image, elle sera en noir blanc monochrome (Les particules détectées par le logiciel seront de la même couleur et la phase continue prendra systématiquement l'autre couleur).
- En dernière phase, les particules repérées seront remplacées géométriquement par des ellipses pour permettre de les dénombrer et de calculer leur surface. Elles sont à leur tour prétendu comme une forme circulaire, pour calculer après le diamètre équivalent en cercle qui représente la taille des particules D_i :

$$S_{\text{ellipse}} = S_{\text{cercle}} = S_i = \frac{\pi D_i^2}{4}$$

$$D_i = \sqrt{\frac{4S_i}{\pi}}$$

Les valeurs de la taille de toutes les particules détectées (en μm) sont traitées par le logiciel STATISTICA.

➤ Test de dégagement de gaz carbonique (contrôle d'effervescence)

Ce contrôle s'effectue pour le produit de référence et les différents essais de pré-formulation, pour la comparaison des résultats obtenus. Pour savoir si les suppositoires de pré-formulation et ceux de la référence ont un effet d'effervescence (dégagement du CO_2), nous disposons un suppositoire dans un flacon rempli d'eau avec une température maintenue à 37°C et on vérifie ensuite, le phénomène de l'effervescence.

➤ Contrôle du volume de gaz carbonique pour les gaz suppositoires effervescent par méthode de calcimètre

Le calcimètre de Bernard est un dispositif qui permet de mesurer le volume carbonique dégagé par la réaction chimique entre le bicarbonate de sodium et le tartrate acide de potassium.

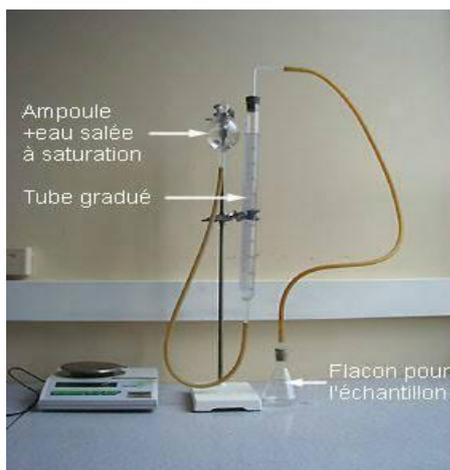


Figure.II.7. Un calcimètre de Bernard

Ce contrôle a été réalisé dans le laboratoire analytique pharmaceutique BIOPHARM pour le suppositoire de référence et ainsi que pour les suppositoires formulés.

Le calcimètre est constitué des éléments suivants :

- Un erlenmeyer à col rodé de 500ml.
- Burette graduée 100ml.
- Ampoule.
- Bain marie.
- Agitateur magnétique.
- Deux bouchons à un trou adapté au burette graduée et à l'erlenmeyer.
- Une solution saturée en chlorhydrique.

Il faut aussi prévoir :

- Une balance pour peser l'échantillon.
- Un portoir pour la burette.
- Une pince à dissection.
- Une pipette graduée.

L'installation du montage :

- Fixer l'ampoule et la burette graduée à un support
- Relier l'ampoule et le bas de la burette graduée par un tuyau permettant la communication de la solution saturée de NaCl entre les deux installations

- Relier le haut de la burette graduée et l'erenmeyer par un tuyau à travers lequel le CO_2 remonte en prévenance de burette.

Le mode opératoire :

- Verser préalablement la solution saturée de NaCl dans la burette jusqu'à mi-hauteur de l'ampoule
- Ensuite, ajuster le niveau de la burette graduée de manière à ce que l'eau salée soit au même niveau dans l'ampoule et la burette, le contenu de l'erenmeyer sera alors à la pression atmosphérique.

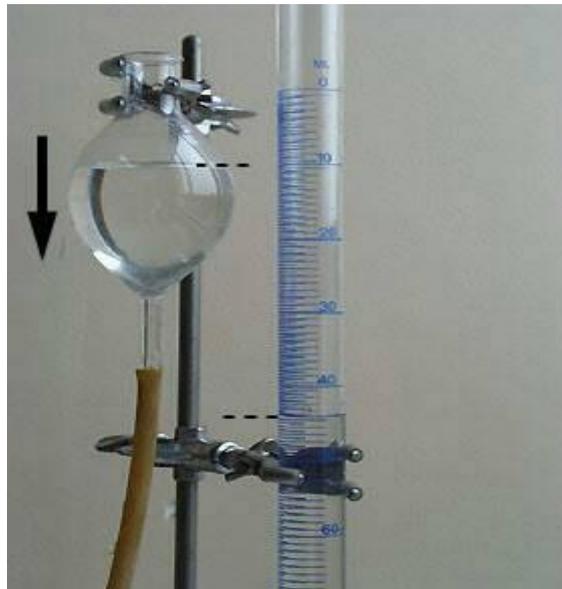


Figure.II.8. L'ajustement de niveau de la solution saturée

- Soumettre l'erenmeyer contenant 100 ml d'eau distillée à 37°C dans un bain marie qui est posé sur un agitateur magnétique.
- Introduire le suppositoire dans l'erenmeyer et boucher avec un bouchon fixé préalablement au bout du tube de dégagement du CO_2
- Vérifier à nouveau le niveau de chlorure de sodium dans la burette graduée avant de fermer le robinet de bouchon latéral.



Figure. II.9. Vérification du niveau de la solution saturée en NaCl avant le commencement du contrôle

- Enfin, mettre l'agitateur en marche sans oublier de déclencher le chronomètre.

La pression dans la burette graduée est alors supérieure à la pression atmosphérique, il convient de rétablir la pression atmosphérique en descendant l'ampoule jusqu'à l'obtention du même niveau dans l'ampoule et la burette.



Figure.II.10. L'ajustement de niveau de la solution lors de la manipulation

Le CO₂ dégagé est maintenu à pression atmosphérique, nous pouvons faire la mesure.

➤ Caractérisation rhéologique

Les analyses rhéologiques sont exécutées sur le rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque MCR 302 Anton PaarPhysica (Anton Paar, GmbH, Germany), le dispositif est muni d'un logiciel Rhéoplus/32 V3.62 qui permet le pilotage du rhéomètre et le traitement des données ainsi que leur exploitation.

C'est un rhéomètre rotatif fonctionnant en régime continu et en oscillation. Il permet la détermination du comportement visqueux ou viscoélastique des matériaux tels que : les liquides, les gels, les suspensions, les crèmes et même les matières solides, à l'image des suppositoires.

Il est équipé de diverses géométries, tels que le plan-plan 8mm, le plan-plan 25mm et le cône –plan 60mm. Ces différentes géométries permettent d'appréhender des viscosités les plus faibles aux viscosités les plus fortes. Le rhéomètre est doté d'un régulateur de température Peltier ainsi que de sa rampe dans le sens du chauffage ou du refroidissement.



FigureII.11. Image représentant le rhéomètre MCR 302

➤ En régime oscillatoire :

Ce type d'analyse permet de déterminer les propriétés rhéologiques viscoélastiques d'un matériau, à savoir, la rigidité par le module de conservation G' et sa partie dissipative, à cause de la viscosité, par le module de perte G'' . Nous estimons de travailler en déformation imposée. Nous appliquons une déformation de type sinusoïdal : $\gamma(t) = \gamma_0 \sin(2\pi ft)$ et on mesure une contrainte sinusoïdale $\tau(t)$ de la forme : $\tau(t) = \tau_0 \sin(2\pi ft + \delta)$.

Où f est la fréquence et δ représente le déphasage, appelé angle de perte. δ est égal 90° dans le cas d'un liquide purement visqueux ou à 0° pour un solide purement élastique.

Quand on impose une déformation, le fluide ne réagit pas instantanément, il subit une contrainte et il prend un temps de réponse, c'est ce qu'on appelle le déphasage. La tangente de perte est définie comme le rapport du module dissipatif et le module élastique : $\tan \delta = \frac{G''}{G'}$.

Notre but est d'étudier les propriétés de fusion et de cristallisation du suppositoire de référence et pour le suppositoire formulé. Et donc le paramètre de contrôle est la température. En mode dynamique, on se propose d'appliquer une rampe croissante et décroissante de la température, tout en imposant une déformation de cisaillement constante relativement faible, $\gamma = 0,5\%$, afin de ne pas modifier les propriétés structurales du matériau sur le plan mécanique et aussi on fixe la fréquence de l'oscillation à une valeur relativement faible, $f = 1 \text{ Hz}$, pour tenir compte de la relaxation des macromolécules.

La géométrie utilisée est de type Plan-Plan (PP 25) avec $\phi = 25 \text{ mm}$, $\epsilon = 0.5 \text{ mm}$.

Initialement, on met le suppositoire dans sa forme solide sur le plateau du système de mesure (figure II,12). Puis on le soumet à une température de 45°C pour le transformer dans sa forme fusionnée liquide (figure II.13). Le but est de s'intéresser à ses propriétés de cristallisation par refroidissement. Pour ce faire, on applique une rampe rapide décroissante de température de 45° à 37°C pour retrouver les conditions de température de l'ampoule rectale. On impose par la suite une deuxième rampe décroissante de température de 37° à 15°C à raison de 1°C par minute. Le but étant de voir l'effet du refroidissement sur les deux modules G' (le module de conservation) et G'' (le module dissipatif) générant la cristallisation de suppositoire.

La deuxième étape d'investigation consiste à déterminer la cinétique de chute des deux modules G' et G'' impliquant la fusion du suppositoire. Cette étape est constituée de deux phases ; la première, de 15°C à 30°C avec une vitesse de 5°C par minute. Dans la deuxième phase, de 30°C à 40°C.



Figure II.12. Échantillon d'un suppositoire effervescent sur le rhéomètre MCR 302 dans son état solide



Figure II.13. Échantillon d'un suppositoire effervescent sur le rhéomètre MCR 302 dans son état liquide

➤ En régime continue

En mode continu, le rhéomètre tourne avec une vitesse de rotation et donc ça génère des cisaillements et par la même la viscosité se manifeste. Le présent travail a pour but d'apercevoir avec la courbe d'écoulement, la viscosité apparente et la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.

- Protocol utilisé pour l'étude

Nous prenons un échantillon d'un suppositoire et on le met dans le système de mesure plan-plan 25 du rhéomètre à 37°C. On laisse la matière reposer dans le système de mesure pendant deux minutes pour qu'elle puisse fusionner à 37°C. Après, on impose une rampe

croissante en vitesse de cisaillement de $0,0001s^{-1}$ à $1000s^{-1}$. Le temps de mesure entre chaque deux points successifs varie suivant une échelle logarithmique décroissante de 30s jusqu'à 02 s, pour tenir compte des cinétiques de déstructuration des éléments figurés dans les suppositoires (effet de la thixotropie).

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE III RESULTAT ET DISCUSSION

Ce chapitre expose et discute l'essentiel des résultats expérimentaux et numériques issus des contrôles de caractérisation sur les suppositoires de référence et ainsi que pour les suppositoires formulés. Les détails de tous les résultats quantifiés sont classés en appendices.

III.1 Résultats de la caractérisation du produit de référence

III.1.1. Résultat de contrôle organoleptique :

Les suppositoires de référence sont de forme tronc-conique régulière, dont la composition est homogène, ils ont une surface lisse, de couleur miel et n'ont pas d'odeur.



Figure III.1. Suppositoires effervescents Eductyl®

III.1.2 Résultats de la caractérisation granulométrique

La photo microscopique du produit de référence représentée dans la « figure III.2 » montre qu'il s'agit d'une suspension, nous remarquons clairement une dispersion particulière de tailles différentes, toutefois, cette image prise, est condensée étant donné la cristallisation rapide du suppositoire au-dessus de la lame, d'où les particules restent compactes.

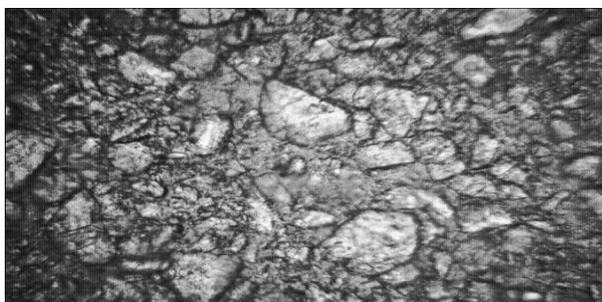


Figure III.2. Image illustrant l'observation microscopique (x 10) du suppositoire de référence EDUCTYL ®

Pour cette raison que nous optons pour une 2^{ème} méthode, elle s'agit d'une dilution d'un échantillon du suppositoire avec notre matrice (EDUCTYL®+Witepsol H15). Cette technique permet une meilleure observation microscopique.

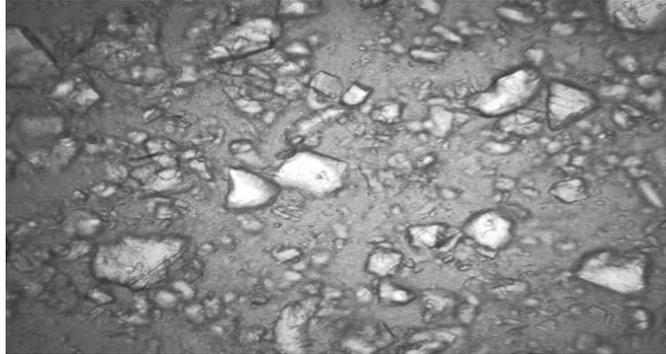


Figure III.3. Image illustrant l'observation microscopique (x 10) du suppositoire de référence dilué dans le Witepsol H15, T=50°C

Les particules en suspension représentent les matières premières entrant dans la formulation, qui sont insolubles dans les glycérides hémi synthétiques(GHS). Pour la détermination de la distribution granulométrique, on charge tout d'abord une photo d'une lame graduée par le logiciel de traitement d'image, (Image-J). Sur la figure III.4 est représentée l'image de cette lame, sous un grossissement (x10), le même que celui utilisé dans le cas de la microscopie de la dispersion du suppositoire. Ceci permet de modifier l'échelle du logiciel de traitement d'image du pixel au micromètre, par l'instruction « *set Scale* », figure (III.5). On change alors l'unité en micromètre (μm).

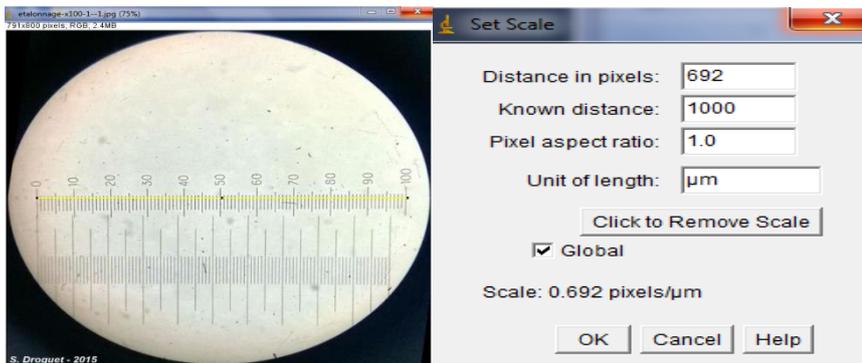


Figure III.4. Lame microscopique introduite à IMAGE J(x 100)

Figure III.5.Changement de l'unité du Pixel au micromètre

Suite à l'établissement d'une échelle micrométrique, on charge la photo microscopique originale enregistré par le microscope optique (OPTIKA DM-25), avec le logiciel ImageJ, figure III,6, en suite on réalise une succession d'étapes qui sont :

Appauvrissement de la qualité de l'image en monochrome, de taille 8bit. Le but est de ne faire apparaître que des niveaux de gris nuancés qui expriment la présence ou absence des particules ou les défauts présents dans l'image, figure (III.7).

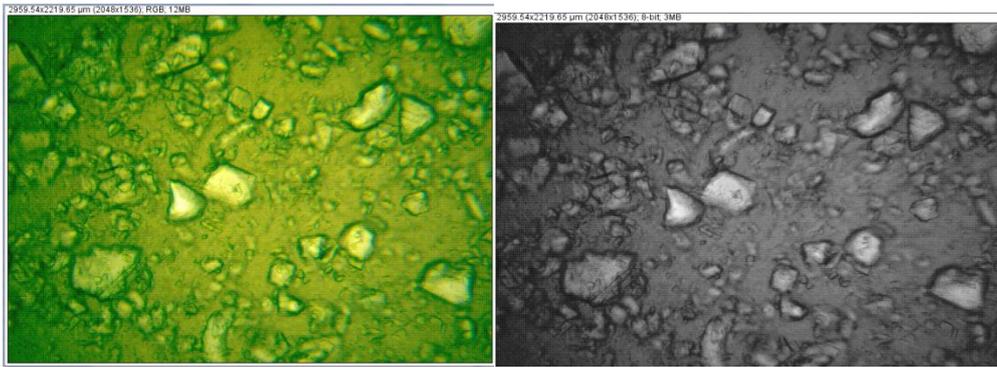


Figure III.6. Photo microscopique d'EDUCTYL® (x10)

Figure III.7. Photo microscopique d'EDUCTYL® avec un type d'image de 8 bit (x10)

Appliquer la bande filtrante pour limiter d'intervalle de fréquence des niveaux des gris et réduire les nuances qui sont des spectres très larges et par la même accentuer la distinction entre les objets dispersés et la phase continue, figure (III.8) :

Appliquer un seuillage à l'image filtrée par la bande passante, pour obtenir une image ne contenant que les deux couleurs extrêmes, le noir et le blanc, figure (III.9).

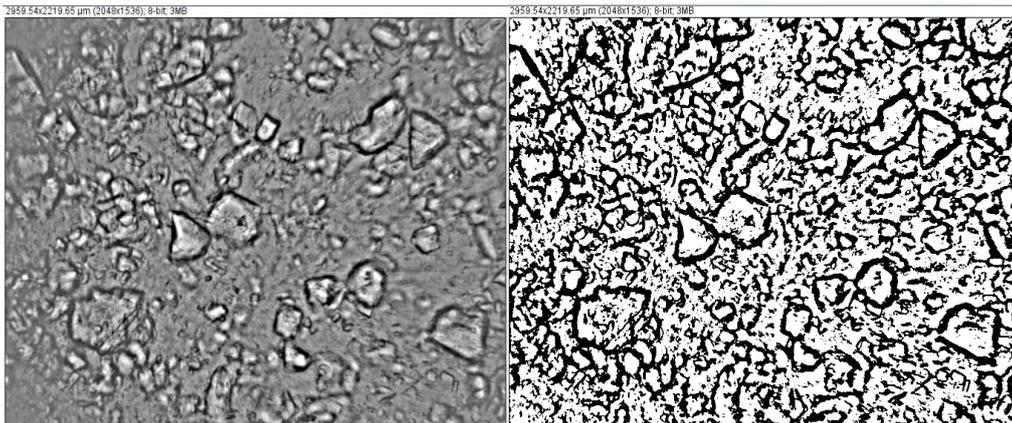


Figure III.8. Image microscopique traitée par le filtre passe bande (x10)

Figure III.9. Image microscopique traitée par un seuillage (x10)

La dernière étape de traitement d'image consiste à substituer géométriquement la forme des particules détectée de couleur noire en des ellipses pour permettre de les dénombrer et de calculer leur surface équivalente, figure (III,10).

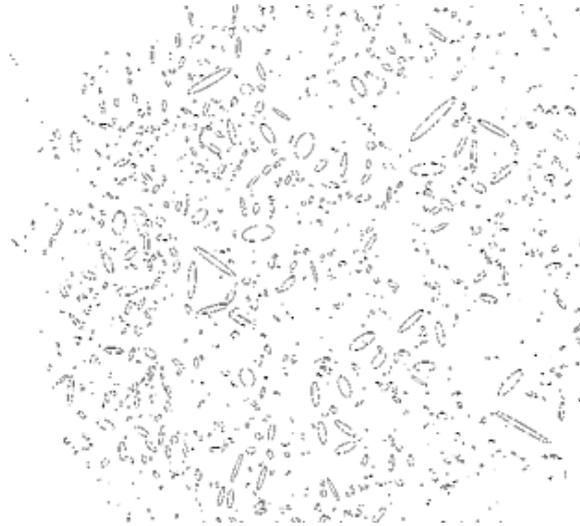


Figure III.10. Image microscopique des particules dispersées d'EDUCTYL transformées géométriquement en des ellipses équivalentes (x10)

- Tracer de la distribution granulométrique par le logiciel STATISTICA, en traitant les résultats numériques de la taille obtenus par Image-J par utilisation le module «*descriptivestatics* » qui offre la possibilité de traiter les résultats par la loi normale de distribution. On détermine ainsi la distribution statistique de la fréquence (%) des particules en fonction de la taille, sous forme d'un histogramme (figure III.11).

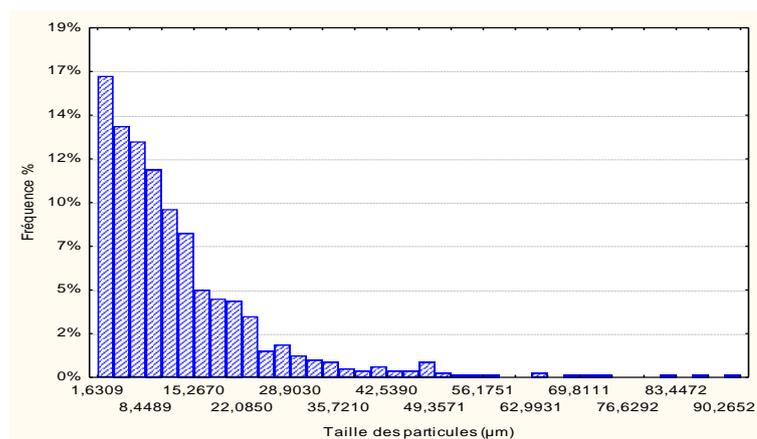


Figure III.11. Détermination de la distribution statistique de la fréquence (%) des particules en fonction de la taille, sous forme d'histogramme.

Dans le tableau III.1, on résume les valeurs décrivant la statistique des résultats de l'analyse granulométrique des particules dispersées observées dans la photo microscopique du produit de référence.

Tableau III.1. Description statistique des résultats de l'analyse granulométrique des particules dispersées observées dans la photo microscopique du produit de référence

Taille	Nombre de particules	Moyenn e* μm	Média n μm	Mod e μm	Fréquenc e du Mode	Min μm	Max μm	Std.De v. μm
Diamètr e μm	828	12,85	9,43	1,63	45 %	1,63	92,5	11,6

On illustre également la boîte à moustache (Box and WhiskersPlot) dans un intervalle de confiance défini à 95%, pour évaluer :

- La valeur médiane de la taille D
- Les valeurs extrêmes exprimées par : $D \pm SD$
- Les valeurs exceptionnelles pouvant-être atteintes, définies par la formule :

$$D \pm 1.96.SD$$

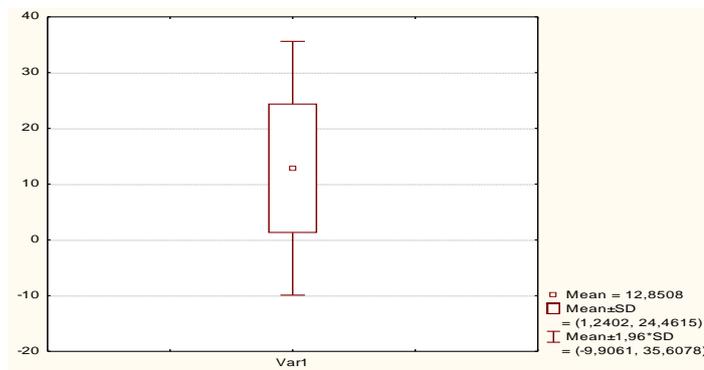


Figure III.12. Boite à moustache pour l'étude de la distribution granulométrique de la photo microscopique du produit de référence

Le point central révèle la valeur du diamètre moyenne qui est égale à 12,85 μm . Les limites supérieures et inférieures du rectangle sont associées aux valeurs de l'écart type ($\pm SD$), ($\sim \pm 11,6\mu\text{m}$). Les deux barres situées au-dessus et au-dessous du rectangle représentent les deux intervalles de la taille touchant les populations minoritaires qui sont les plus grosses et les plus fines, soit [9,9 μm – 35,6 μm].

Il apparait clairement, au vu de la valeur du médian, que la population moyenne est aux alentours de 10 μm , soit des particules relativement fines qui garantissent une formulation stable.

III.1.3. Résultats du test de dégagement de gaz carbonique (contrôle d'effervescence)

Au cours de ce contrôle pour le produit de référence en présence d'eau à 37°C, il y a eu une production d'effervescence et une formation d'une mousse épaisse blanche, figure (III.13).



Figure.III.13. Apparition de la mousse sur la surface libre suite au test d'effervescence sur le produit de référence

III.1.4. Résultat du contrôle du volume de gaz carbonique pour les suppositoires effervescent par méthode de calcimétrie :

Le test s'effectue pour deux échantillons de suppositoire. La quantité dégagée du CO_2 enregistrée en fonction du temps est illustrée sur le graphique ci-dessous, figure (III.14).

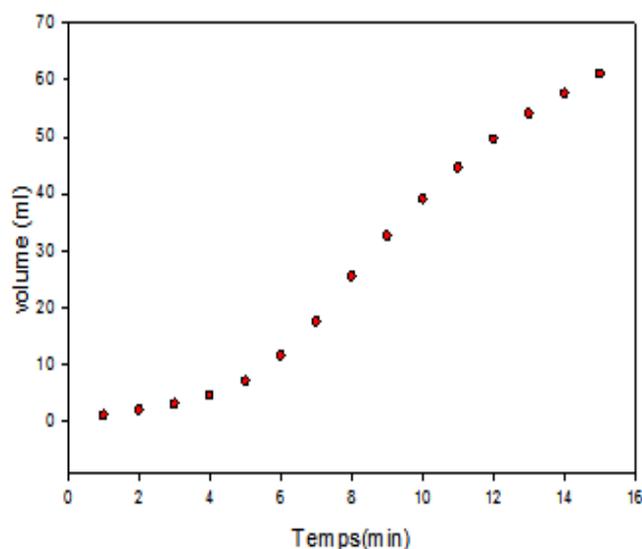


Figure III.14 Variation du volume du CO₂ dégagé en fonction du temps pour le produit de référence

D'après la courbe, on constate que le volume de gaz carbonique dégagé augmente lentement sur une durée de 04 mn. Son dégagement s'accélère, atteignant une quantité de CO₂ de 50ml à 10 mn. Après on observe de nouveau un ralentissement, associé probablement à un épuisement de la matière. On peut estimer la valeur totale dégagée en gaz carbonique à 60ml. La raison du dégagement se traduit par la réaction chimique des deux substances actives, sous l'action de l'humidité.

III.1.5. Résultat du test de désagrégation

La désagrégation complète du suppositoire de référence a été achevée dans un temps ne dépassant pas 20 min. ceci permet de conclure que cette caractéristique répond aux normes de la pharmacopée européenne et donc conforme.

III.2 Résultats de caractérisation du produit formulé

III.2.1. Résultat de contrôle organoleptique :

Tous les échantillons formulés sont de formes tronc-coniques régulières et homogènes, ils ont une surface lisse et sans fissures. La seule différence entre les caractéristiques organoleptiques des suppositoires se présente dans la couleur.

- Suppositoires formulés avec de la lécithine ayant un HLB élevé qui ont une couleur blanche.



Figure. III.15. Les suppositoires formulés avec une concentration élevée de lécithine

- Suppositoires formulés avec une lécithine ayant un HLB bas de couleur jaune.



Figure. III.16. Suppositoire formulé avec la concentration basse de lécithine

- Suppositoires formulés avec le mélange de deux lécithines 50%50% :
La couleur de ces suppositoires est jaune pâle.



Figure. III.17. Suppositoires formulés avec le mélange des deux lécithines

La couleur de ces suppositoires est différente à cause de la distinction entre les deux grades des lécithines de soja qui n'ont pas la même couleur, figure III.18. En effet, il existe plusieurs grades de lécithine de forme et de couleur différente.



Figure. III.18. La différence entre les deux grades de lécithine utilisés dans notre formulation

III.2.2 Résultat de la caractérisation granulométrique :

L'étude granulométrique s'effectue aussi pour les suppositoires formulés et pour chaque MP dans le Witepsol.

Les images prises par le microscope pour les suppositoires formulés montrent que les MP utilisés dans la formulation sont dispersés dans la matrice comme celle de produit de référence.

➤ Etude microscopique des matières premières dispersées dans le Witepsol :
Les figures suivantes représentent la dispersion de chaque composant dans la base de suppositoire.

- Tartrate acide de potassium avec le Witepsol H15, Figure. III.19:

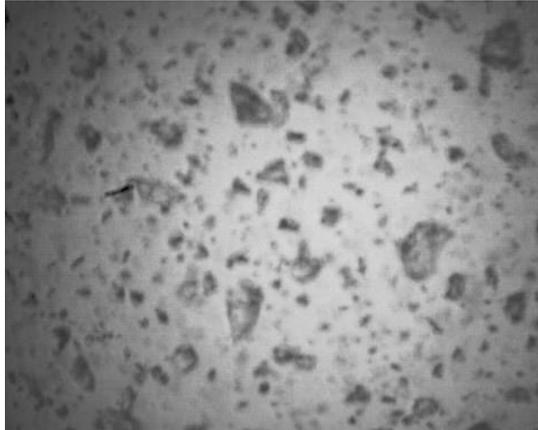


Figure. III.19. Image microscopique de tartrate acide de potassium dispersé dans le Witepsol H15

- Le bicarbonate de sodium avec le Witepsol H15, Figure. III.20

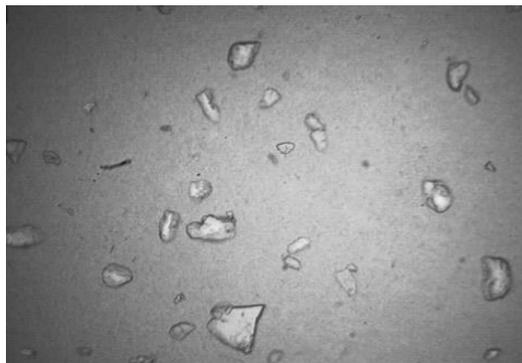


Figure III.20. Image microscopique du bicarbonate de sodium dispersé dans le Witepsol H15

- Le talc avec le Witepsol H15, Figure. III.21

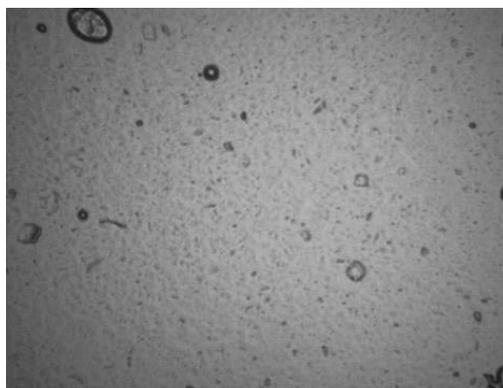


Figure. III.21. Image microscopique du talc dispersé dans le Witepsol H15

- La Lécithine avec le Witepsol H15, Figure. III.22

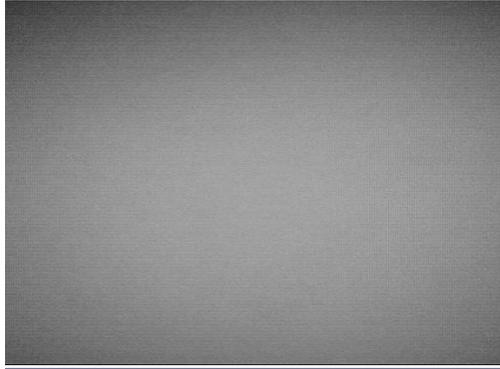


Figure.III.22. Image microscopique de la lécithine dispersée dans le Witepsol H15

A partir de ces images microscopiques nous pouvons déduire, que les deux substances actives et le talc sont insolubles dans le Witepsol H15, contrairement à la lécithine de soja qui est parfaitement soluble dans la base de suppositoire.

Nous concluons alors, que toutes les matières premières sont insolubles en présence des GHS et la lécithine de soja.

Après traitement des photos microscopiques des matières premières dispersé dans le Witepsol H15, en vue de déterminer leur distribution granulométrique par le logiciel IMAGE J, nous citons toutes les étapes de ces traitements dans les appendices. On obtient ainsi les distributions granulométriques de chaque matière :

- Pour la suspension constituée du bicarbonate de sodium + GHS, on peut remarquer que la distribution est monomodale, figure (III.23). Aussi, au vu des résultats des caractéristiques statistiques de la granulométrie, tableau (III.2), on peut conclure que le grade du bicarbonate est micronisé (*le mode* $\cong 2\mu m$). Ceci est tout à fait plausible, du fait que lorsque la taille du bicarbonate est faible, ça permet une meilleure solubilisation dans le milieu humide, pour s'associer chimiquement avec le tartrate, en vue de dégager le gaz carbonique.

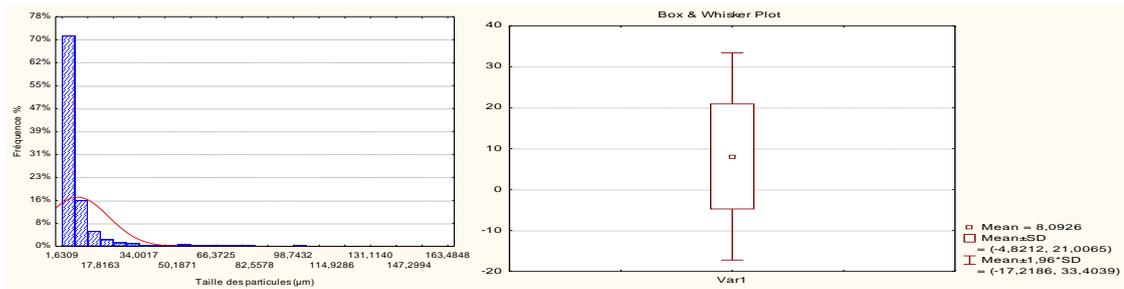


Figure III.23. Distribution granulométrique & boîte à moustache des particules du bicarbonate de sodium

Tableau III.2. Description statistique de la distribution granulométrique des particules du bicarbonate de sodium

Taille	Nombre de particules	Moyenn e µm	Média n µm	Mod e µm	Fréquence du Mode	Min µm	Max µm	Std.Dev . µm
D	1284	8,09	4,61	1,63	136	1,63	163,4	12,91

- Pour la suspension, tartrate acide de potassium + GHS, on peut remarquer que la distribution est quasi bimodale, figure (III.24). Le logiciel STATISTICA utilise la loi normale de distribution qui fait, qu'on se retrouve avec des résultats pour un seul mode. A la lumière des résultats des caractéristiques statistiques de la granulométrie, tableau (III.3), on peut conclure que le grade du tartrate de potassium est micronisé (le mode $\cong 3,5\mu\text{m}$). On s'attendait à trouver un résultat pareil, du fait que lorsque la taille du tartrate est faible, ça permet une meilleure solubilisation dans le milieu humide, pour s'associer chimiquement avec le bicarbonate, en vue de dégager le gaz carbonique.

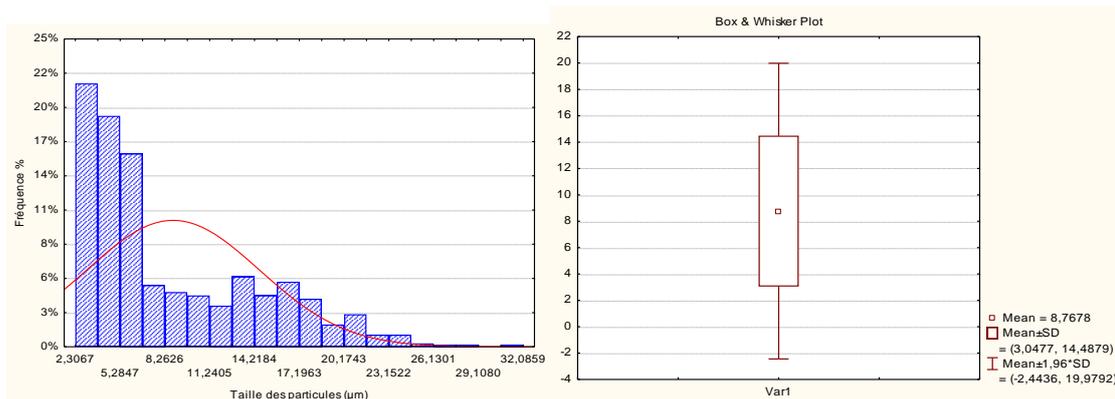


Figure III.24. Distribution granulométrique & boîte à moustache des particules du tartrate acide de potassium dans le milieu GHS

Tableau III.3. Description statistique de la distribution granulométrique des particules de tartrate acide de potassium

Taille μm	Nombre de particules	Moyenne μm	Médiane μm	Mode μm	Fréquence du Mode	Min μm	Max μm	Std.Dev. μm
D	712	8,76	5,88	3,64	151	2,30	32,08	5,72

- Pour la suspension : Talc + GHS, on constate que la distribution est cette fois-ci monomodale, figure (III.24). A la lumière des résultats des caractéristiques statistiques de la granulométrie, tableau (III.4), on peut conclure que le grade du talc est micronisé (le mode $\cong 2,3\mu\text{m}$). Ce résultat est justifié par le fait que le talc est généralement utilisé comme agent masquant l'odeur ou comme agent opacifiant. Dans notre cas, peut-être, c'est cette deuxième fonction qui lui est assignée pour avoir un suppositoire de qualité sur le plan aspect (par absence du talc, on aurait eu un suppositoire translucide à la limite du transparent). Dans le cas où on aurait eu une granulométrie qui n'est de grade micronisé, alors le talc ne peut assurer le rôle d'un agent opacifiant, du fait de la diminution du nombre de ses particules (car la taille devient plus grande, à concentration constante).

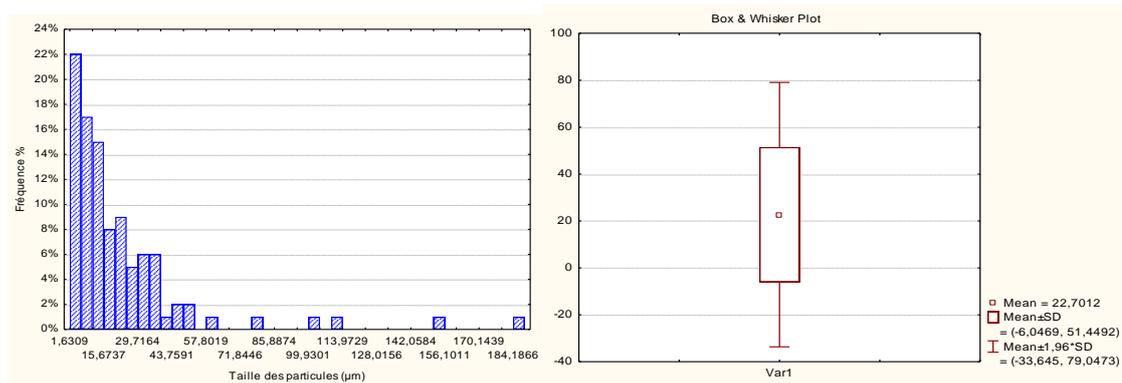


Figure III.25. Distribution granulométrique & boîte à moustache des particules du talc dans le milieu GHS.

Tableau III.4 : Description statistique de la distribution granulométrique des particules du talc

Taille µm	Nombre de particules	Moyenne µm	Médian µm	Mode µm	Fréquence du Mode	Min µm	Max µm	Std.Dev . µm
D	99	22,70	14,21	2,30	6	1,63	188,8	28,74

III.2.3. Résultats du test de dégagement du gaz carbonique (test d'effervescence) :

Ce contrôle a été réalisé sur les différents essais formulés avec les grades de lécithine de soja distinctes et dans les mêmes conditions qu'avec le produit de référence.

- Pour le suppositoire formulé avec la lécithine ayant un HLB élevé

Pour cet essai le suppositoire fond et génère une mousse blanche épaisse, nous observons également une légère effervescence, figure (III.26)



Figure III. 26. Résultat de test d'effervescence de produit formulé avec la lécithine ayant un HLB élevé

➤ Pour le suppositoire formulé avec de la lécithine ayant un HLB bas
Lors de ce test, aucune effervescence n'avait été observée, au contraire les particules se séparaient et montaient à la surface du flacon, d'autant plus qu'il n'a pas eu de formation de la mousse comme ça s'est produit avec les deux contrôles précédents, figure (III.27).



Figure. III. 27 Résultat de test d'effervescence pour le produit formulé avec la lécithine ayant un HLB bas

➤ Pour le suppositoire formulé avec un mélange des deux lécithines (50% 50%)
Nous observons une effervescence avec la formation d'une mousse. Comme c'est illustré dans la figure ci-dessous, figure (III.28)



Figure III.28 Résultat de test d'effervescence pour le produit formulé avec le mélange de deux lécithine

A l'issue de ces trois contrôles d'effervescence, nous pouvons déduire que la première lécithine (avec un HLB élevé) joue le rôle d'agent moussant, mais surtout peut être considérée comme agent émulsifiant, du fait que lors de la fusion et en présence de l'humidité, le système lipidique se transforme en une émulsion qui doit être aqueuse et donc nécessite un tensioactif hydrophile. C'est ce tensioactif qui va conférer à l'émulsion un aspect homogène et permet également une mouillabilité des matières solides dans le milieu humide, pour être solubilisées et déclencher le processus de dégagement du gaz, suite à la réaction chimique. Quant à la deuxième lécithine (avec un HLB bas), en l'ajoutant à des poudres sèches dans la phase lipidique, elle permet d'améliorer leur mouillabilité et leur dispersion dans la matrice lipophile et donc, joue le rôle d'agent mouillant et dispersant dans la phase lipidique.

De ce fait, nous constatons qu'il est important et nécessaire d'utiliser les deux grades de lécithines de soja afin d'obtenir un effet d'effervescence qui survient avec la formation de la mousse. En effet, c'est ce mélange effervescent de tartrate acide de potassium et de bicarbonate de sodium susceptible de libérer, en milieu humide, environ de 50 ml à 100 ml de gaz carbonique au niveau du rectum qui va agir en déclenchant le réflexe de défécation.

III.2.4. Résultat du contrôle du volume de gaz carbonique pour les suppositoires effervescents par méthode de calcimétrie :

Ce contrôle n'a pas été réalisé sur les suppositoires formulés avec les lécithines de soja seules ayant un HLB élevé et un HLB bas, car nous n'avons noté aucune effervescence et donc aucun volume carbonique ne pourra être mesuré.

Le test est réalisé sur le suppositoire formulé avec un mélange de deux lécithines (50/50). Par contre nous varions la concentration de cette mixture à trois niveaux pour chercher son effet éventuel sur la quantité du gaz dégagé de CO₂ et par la même optimiser sa valeur, en référence au produit Eductyl®.

Les courbes ci-dessous, figure (III.29) représentent la variation du gaz carbonique dégagé par la réaction chimique entre le bicarbonate de sodium et le tartrate acide de potassium.

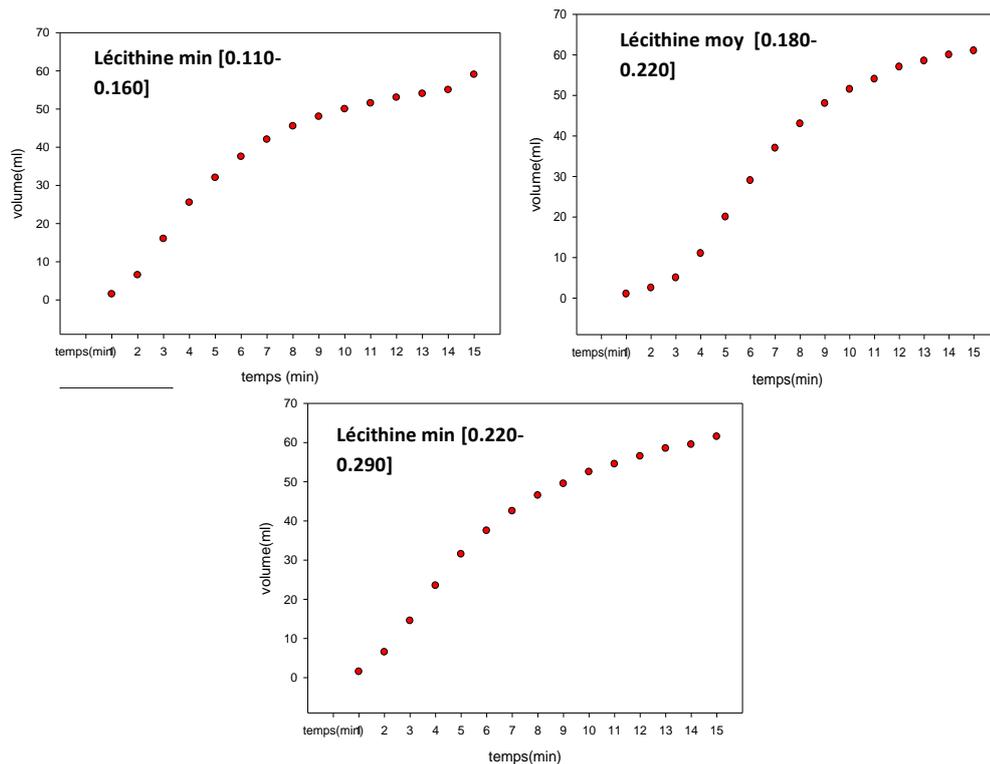


Figure III 29. Variation du volume du CO₂ dégagé en fonction du temps pour le produit de formulé aux trois concentrations de la mixture de deux lécithines.

Au regard des trois courbes représentant la cinétique de dégagement du gaz carbonique dans le calcimètre, on peut déduire rapidement que les courbes sont pratiquement similaires et ressemblent à la courbe de la référence. On peut alors supposer que la quantité minimale de la lécithine associée à la concentration de 0,14g est largement suffisante pour assurer une bonne mouillabilité des particules solides dans les deux phases lipidique et aqueuse du système et augmenter l'affinité eau-lipide lors de la phase d'émulsification (fusion en présence de l'humidité).

En effet, les deux substances actives responsables du dégagement de gaz carbonique sont enrobées une à une dans la matière grasse (Witepsol H15) qui les protège contre une

décomposition prématurée ce qui leur permet, au moment de l'emploi, par action catalytique d'un agent hydrophile de provoquer l'effervescence.

Au contact de l'humidité présente au niveau de l'ampoule rectal, la lécithine facilite le passage des milieux aqueux dans le suppositoire, ce qui permet de casser la barrière qui protège les substances réactives de se réagir prématurément et cela permet le début de la réaction chimique entre le bicarbonate de sodium et le tartrate acide de potassium de libérer le CO_2

Au début, la réaction va prendre un peu de temps (quelques minutes) pour donner des volumes importants de gaz (50 à 100 ml)

III.3. La caractérisation rhéologique pour le produit de référence et le produit formulé :

➤ En régime oscillatoire

Les figures (III.30 et 31) ci-dessous représentent l'évolution des deux modules de conservation G' et de perte G'' pour le produit de référence et le produit formulé en fonction de temps, avec indication de la variation de la température. A signaler que les deux courbes sont quasiment similaires et ont le même comportement thermique. Le premier constat est que les valeurs de deux modules G' et G'' évoluent de la même façon en fonction de temps et de la température et sont du même ordre de grandeur et cela sur tout l'intervalle de température. Ceci permet de déduire que la matière principale de suppositoire, en l'occurrence le Witepsol H15 a un comportement viscoélastique intermédiaire entre le solide et le liquide soit « semi-solide ».

On note également les observations suivantes :

Phase de cristallisation :

- Entre 45°C et 37°C : les deux modules enregistrent les valeurs les plus basses qui sont d'ailleurs très fluctuantes. Ils sont insensibles à la température. Donc ceci conforte le fait que le suppositoire est dans sa forme liquide.

- Entre 37°C et 15°C : les deux modules enregistrent des phases distinguées de cristallisation. En effet, de 37 à 34.5°C , les deux modules restent insensibles à la température fluctuante (forme fusionnée). A partir de 34.5°C , on enregistre un début d'augmentation des deux modules et donc on assiste au déclenchement de la cristallisation. Dans cette phase on remarque que G' augmente lentement jusqu'à la température 30°C associé d'un deuxième processus de cristallisation rapide.

A partir de 26°C s'achève le processus de cristallisation rapide et on assiste à une phase de stabilité, auquel cas le suppositoire devient quasiment solide.

Malgré le processus de refroidissement continue (de 26°C à 15°C), on remarque les valeurs des deux modules sont stables (10^7 Pa).

Phase de fusion :

- le chauffage du suppositoire de 15 à 30, n'a aucun effet sur les deux modules G' et G'' du suppositoire. Ceci est intéressant, dans le sens où on peut laisser le médicament à des températures pouvant atteindre 30°C. A partir de 30°C, on assiste à un début de chute progressive de la rigidité et du module dissipatif atteignant des valeurs de l'ordre de 10^3 Pa à 35 °C. A cette température, le suppositoire devient presque comme une crème (aspect très mou et lâche). A 37°C le module chute à 10 Pa, auquel cas on retrouve les valeurs pour lesquelles le suppositoire était fondu. A cette température la fusion du suppositoire est totale.

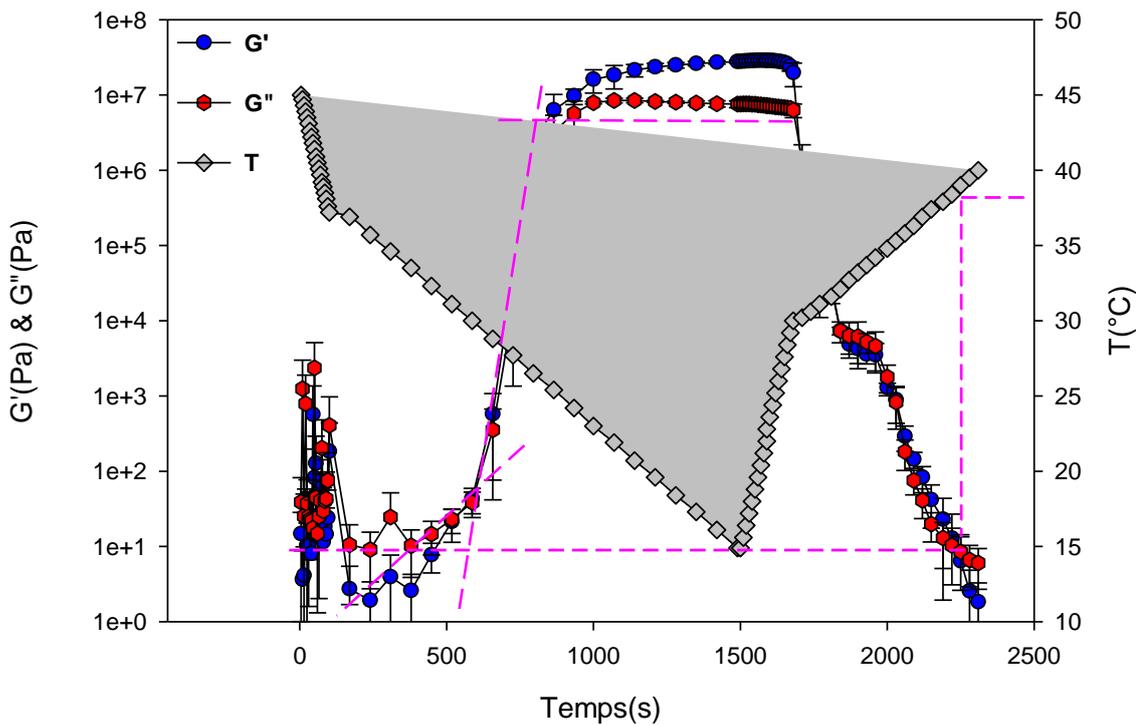


Figure III.30 : Evolution de G' et de G'' en fonction du temps et de la température en régime oscillatoire, $f = 1 \text{ Hz}$, $\gamma = 0,5\%$ (suppositoire de référence)

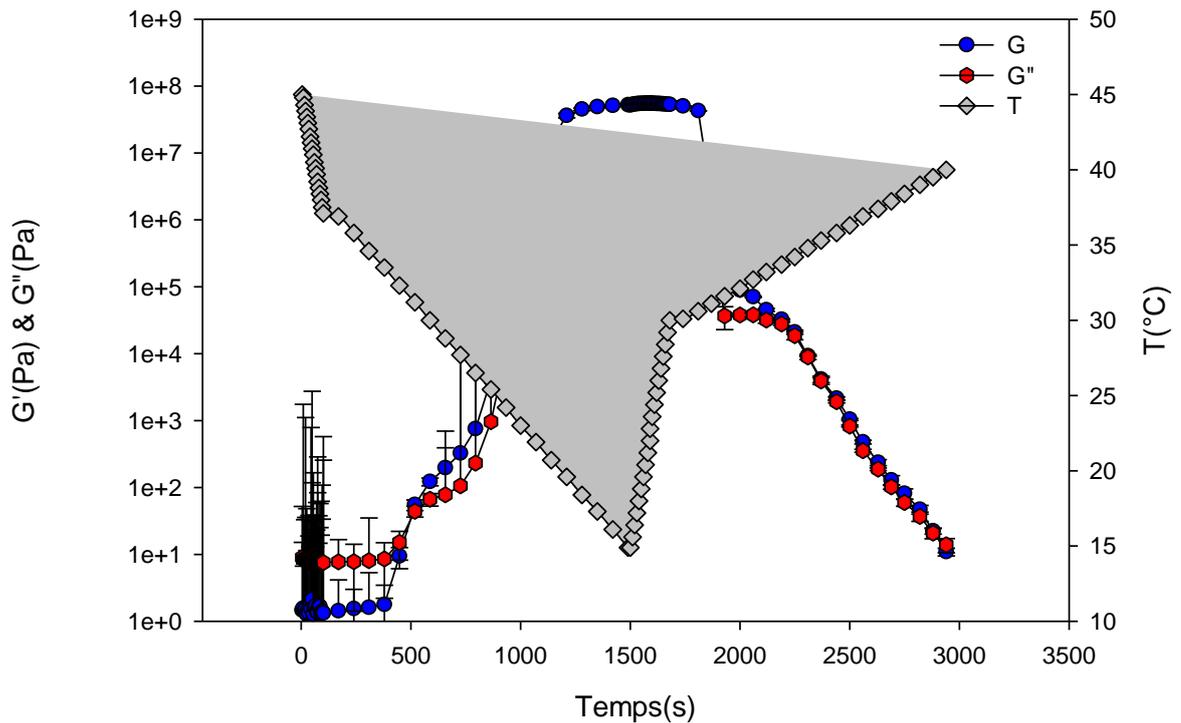


Figure. III.31. Evolution de G' et de G'' en fonction du temps et de la température en régime oscillatoire, $f = 1 \text{ Hz}$, $\gamma = 0,5\%$ (suppositoire formulé)

➤ En régime continu :

Les figures III.32 représentent l'évaluation de la viscosité apparente pour le produit de référence et pour le produit formulé en fonction de la vitesse de cisaillement. En premier aperçu, le comportement de deux suppositoires est non newtonien vue la variation affichée de la viscosité, ils ont un comportement d'un liquide visqueux à deux régions newtoniennes.

A très fort cisaillement, la viscosité descend fortement et à très faible cisaillement, la viscosité est assez importante.

Ces résultats de variation de la viscosité en fonction du cisaillement, illustrent deux avantages intéressants par rapport à l'administration des suppositoires par voie rectale, que ce soit au niveau de l'ouverture dans le canal ou à l'intérieur du site d'action. En effet, lors de l'administration du suppositoire, une couche liquide pertinente à 37°C se forme, enrobant le suppositoire de viscosité très faible, à cause du cisaillement important généré par le déplacement du suppositoire dans le canal, vers l'intérieur.

Une fois le matériau de faible viscosité atteint le site d'action par fusion, le cisaillement devient quasi-nul, ce qui fait accroître de nouveau la viscosité à sa valeur maximale. La

conséquence d'une telle augmentation de la viscosité permet au médicament de résister à la force de répulsion du site vers l'extérieur et donc d'y rester pour permettre la diffusion de la substance active et le dégagement du gaz carbonique.

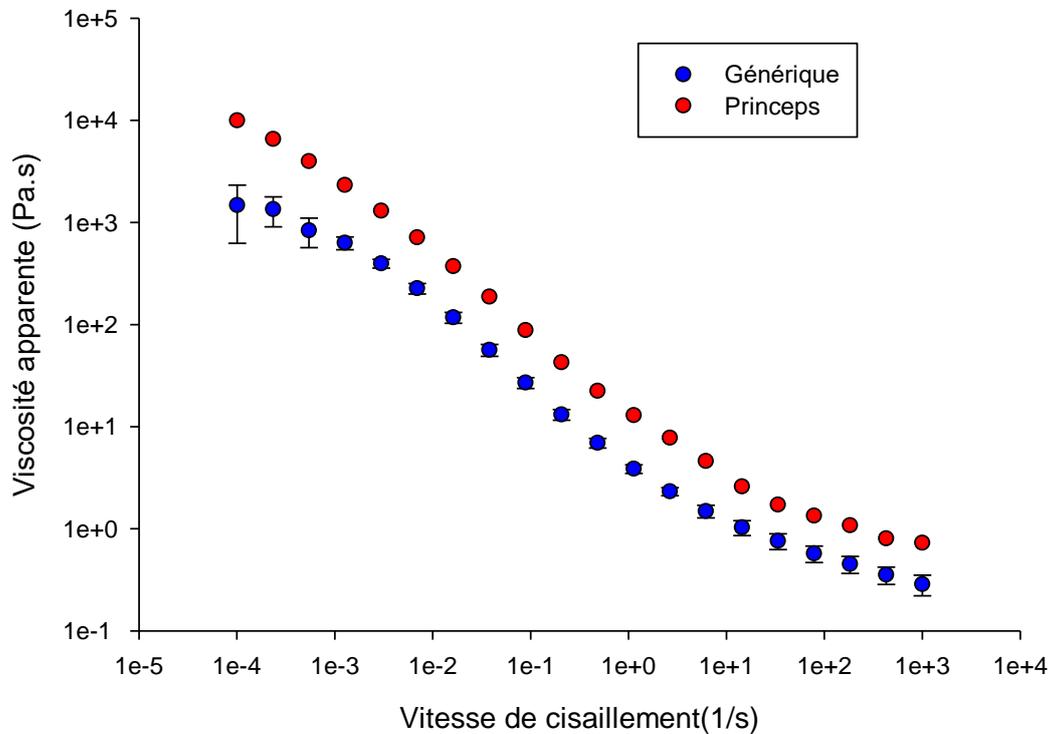


Figure III.32 Courbes d'écoulement des produits de référence et générique, T=37°C

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce mémoire avait pour objectif de formuler des suppositoires effervescents à effet immédiat dont le but de traiter la constipation occasionnelle. Ce laxatif capable de libérer en milieu humide de 50 à 100 ml de gaz carbonique, pour savoir, à la fin si nous parvenons à atteindre la quantité d'effervescence désirée.

Il a fallu, dans un premier temps, d'identifier toutes les matières premières qui sont utilisées dans le suppositoire sur le plan chimique, sur le plan galénique, sur le plan polymorphisme et de définir les propriétés physicochimiques par rapport au véhicule, et ainsi pour les principes actifs.

Par la suite nous nous sommes intéressées aux techniques de caractérisation sur produit de référence et c'est ce qui a fait l'objet de la partie « orientation » qui nous a permis de guider nos choix ultérieurs quant-aux méthodes d'analyses de nos formulations. C'est ainsi que la caractérisation rhéologique, granulométrique, calcimétrique et du dégagement d'effervescence du produit de référence a permis de tirer certaines réponses cibles dans l'étape de formulation ce qui a permis de définir les réponses pour l'évaluation de la qualité des suppositoires formulés.

En parallèle, nous avons développé la phase de pré formulation des suppositoires effervescents, sans laquelle, nous n'aurions pas pu identifier le ou les rôles des intrants sur le plan, notamment physicochimique. C'est pourquoi, nous nous sommes heurtés à des difficultés d'ordre expérimental, notamment lors du choix du grade de la lécithine de soja. En effet tout en changeant ses grades, sa balance Hydrophile Lipophile change, et par la suite son rôle change.

D'après les tests réalisés lors de la pré-formulation, nous avons retenu des points très importants :

- Pour avoir un dégagement de gaz carbonique souhaitable au moment de l'administration qui est de 50 à 100 ml, il est nécessaire d'utiliser à la fois une lécithine qui a un rôle mouillant dans une phase lipidique (HLB bas) mais aussi moussant (HLB élevé). Nous avons donc optimisé pour une formulation qui contient un mélange des deux lécithines avec des quantités différentes (minimale , médium et maximale) afin d'obtenir les résultats désirés.

En faisant varier la concentration de la lécithine, nous avons estimé qu'une concentration minimale était suffisante pour les suppositoires effervescents ayant un dégagement de gaz carbonique conforme et semblable au produit de référence.

A la fin de ce travail, nous pouvons dire que les suppositoires effervescents formulés représentent un nouveau type de laxatif complètement différent des laxatifs déjà existants dans notre pays qui a, à la fois, un effet immédiat et a un privilège par rapport à son coût, vu ses composants simples et pas exorbitants.

Ce travail peut faire l'objet d'une suite, notamment par rapport à la stabilité physique et microbiologique et, éventuellement des études de transposition d'échelle pour une intégration dans la gamme de la production industrielle.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Camara, B. (1999). "La constipation." Médecine d'Afrique Noire **46**: 244-247
- [2] (2018). vidal® 2018 le dictionnaire 21- rue camille- Des moulins- 92789
ISSY- LES- MOULINEAUX CEDEX 9- France.
- [3] Siritto, A. and A. Note-Simonnard (5 octobre 1995). Nouveau procede de fabrication de suppositoires français **WO1996010987A1**
- [4] Maison, E. P.-R. A.-J.-B. (Mars 2017). Recommandation pour la pratique clinique de la prise en charge de la constipation
- [5] CDU-HGE (Octobre 2012). ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE- 2^{ème} édition - Partie « Connaissances ».
- [6] Liu, L. W. C. (2011). "Chronic constipation: current treatment options." Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology **25**(Suppl B): 22B-28B.
- [7] Longstreth, G. F., W. G. Thompson, et al. (2006). "Functional bowel disorders." Gastroenterology **130**(5): 1480-1491.
- [8] Bharucha, A. E., G. R. Locke, et al. (2006). "Differences between painless and painful constipation among community women." The American journal of gastroenterology **101**(3): 604.
- [9] Kerdraon, J., M. Eleouet, et al. (2010). "Constipation iatrogène." Pelvi-périnéologie **5**(4): 261-266.
- [10] Leroi, A.-M. "Prise en charge d'une constipation terminale."
- [11] Lindberg, G., S. Hamid, et al. (2010). "Constipation: une approche globale." World Gastroenterology Organisation.
- [12] St Joseph's Healthcare, H. O. and E. Fok (2011). "Ligne directrice sur les pratiques exemplaires."

- [13] Faure, S. (2012). "Laxatifs." Actualités pharmaceutiques**51**(513): 49-52.
- [14] Piche, T., M. Dapoigny, et al. (2007). "Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte: Recommendations for the clinical management and treatment of chronic constipation adults." Gastroentérologie clinique et biologique**31**(2): 125-135.
- [15] Pillon, F. (2010). "Savoir conseiller les laxatifs à l'officine." Actualités pharmaceutiques**49****2**.
- [16] (2008). Vidal® 2008: le dictionnaire, Vidal.
- [17] l'Europe, C. d. (2008). Pharmacopée européenne 6ème Édition, Conseil de l'Europe.
- [18] Abass, H., R. Kamel, et al. (2012). "Metronidazole bioadhesive vaginal suppositories: Formulation, in vitro and in vivo evaluation." Int J PharmPharmSci**4**: 344-355.
- [19] Timour, Q. (1999). "Odonto-pharmacologie clinique."
- [20] Allo, O., P. Blanc, et al. (2005). Pharmacie galénique BP, Wolters Kluwer France.
- [21] JAMINET, F. (1973). "Aspects biopharmaceutiques de la formulation des suppositoires dans „Le suppositoire" de Guillot BR et Lombard AP." Maloine SA Paris.
- [22] Le Hir, A. and M. Janot (2001). "Pharmacie galénique(bonnes pratiques de fabrication des médicaments)." Abrégés de pharmacie.
- [23] Ali, A., S. Kazmi, et al. (1982). "Medicament Release from Suppository Bases: III. Ibuprofen-Physicochemical Characteristics and Bioavailability in Rabbits." Drug Development and Industrial Pharmacy**8**(3): 411-428.
- [24] Gazengel, J.-M. and A.-M. Orecchioni (2013). "Le préparateur en pharmacie." édition Lavoisier.
- [25] Saoudi, N., Z. Talantikite, et al. (2014). Formulation et évaluation d'un suppositoire de camptothécine, Université abderrahmane mira béjaia.
- [26] Lafont, O. (2001). "Suppositoire et beurre de cacao ".

- [27] Ramtani, S., C. Madi, et al. (2014). Elaboration d'un suppositoire à base de PCL/PEG chargé d'ibuprofène, Université de Bejaia.
- [28] E. Montagnac (2010-2011). "Galénique formes pharmaceutiques
- [29] Goulet, D. and C. d. E. P. Hospitalier (2001). "Pharmacopée française, Pharmacopée européenne." La Stérilisation en Milieu Hospitalier: 43-56.
- [30] Kaloustian, J. and F. Hadji-Minaglou (2013). La connaissance des huiles essentielles:qualitologie et aromathérapie: Entre science et tradition pour une application médicale raisonnée, Springer Science & Business Media.
- [31] S14, B. "Pharmacie Galénique " Chapitre V les excipients
- [32] DENINE, R. (2014). "pharmacieGalénique ".
- [33] C. Mautrait et R. Raoult, « la préparation : mode d'emploi (officine, sous-traitance et BP) », édition Porphyre, 2009, page 244-245.
- [34] Rowe, R. C., P. Sheskey, et al. (2009). Handbook of pharmaceutical excipients, Libros Digitales-Pharmaceutical Press
- [35] Florence, A.T. and J. Siepmann, "Modern Pharmaceutics Volume 1: Basic Principles and systems", 2009: CRC

APPENDICES

Appendice A : les tableau du volume de gaz carbonique dégagé lors des tests de calcimétrie

suppositoire 1		suppositoire 2	
Temps (min)	Volume (ml)	Temps (min)	Volume (ml)
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4,5	4	4
5	7	5	6,5
6	11,5	6	9,5
7	17,5	7	15,5
8	25,5	8	21,5
9	32,5	9	29,5
10	39	10	36,5
11	44,5	11	42,5
12	49,5	12	47,5
13	54	13	53,5
14	57,5	14	56,5
15	61	15	59,5

Appendice A.1 test de calcimétrie pour EDUCTYL

suppositoire 1		suppositoire 2	
Temps (min)	Volume (ml)	Temps (min)	Volume (ml)
1	1,5	1	2
2	6,5	2	5,5
3	16	3	9,5
4	25,5	4	19
5	32	5	29
6	37,5	6	36
7	42	7	42
8	45,5	8	47
9	48	9	51
10	50	10	54
11	51,5	11	57
12	53	12	58
13	54	13	59
14	55	14	60
15	59	15	62

Appendice A.2 test de calcimétrie pour essai 1 : lecithine minimale

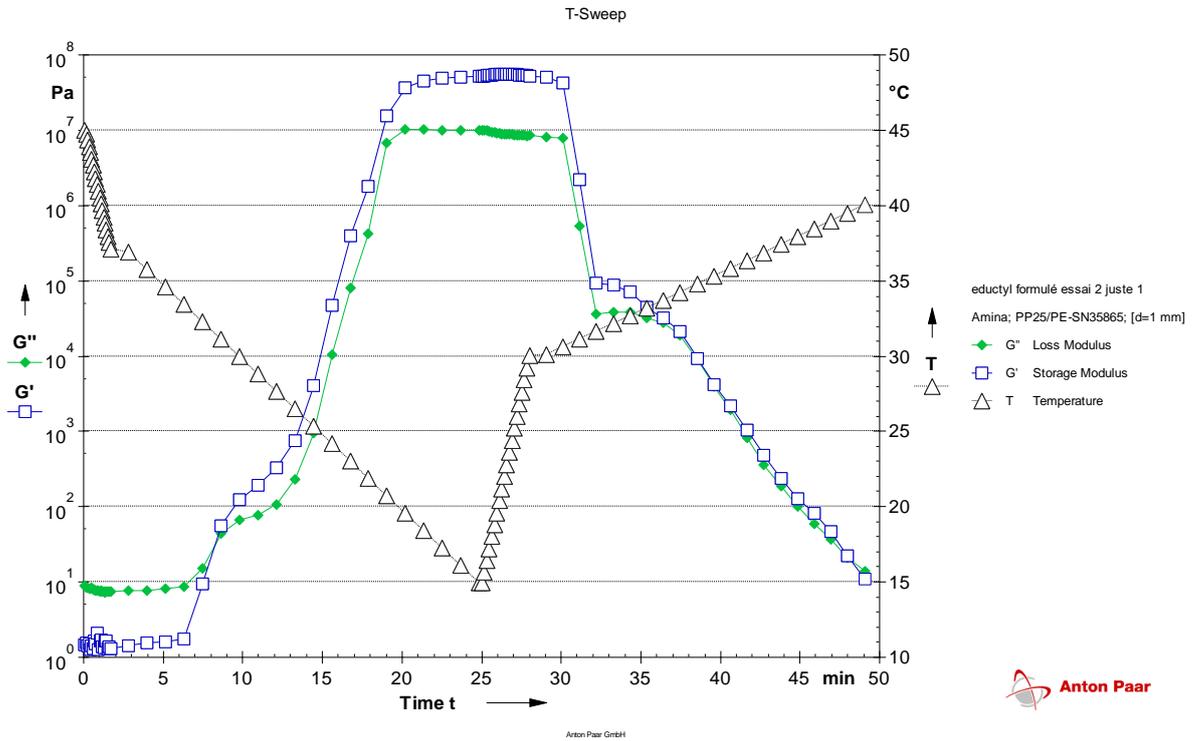
suppositoire 1		suppositoire 2	
Temps (min)	Volume (ml)	Temps (min)	Volume (ml)
1	1	1	2
2	2,5	2	4
3	5	3	7,5
4	11	4	11,5
5	20	5	19,5
6	29	6	28,5
7	37	7	36,5
8	43	8	42,5
9	48	9	47,5
10	51,5	10	51
11	54	11	54,5
12	57	12	57,5
13	58,5	13	59,5
14	60	14	60,5
15	61	15	61,5

Appendice A.3 test de calcimétrie pour essai 2:lecithine médium

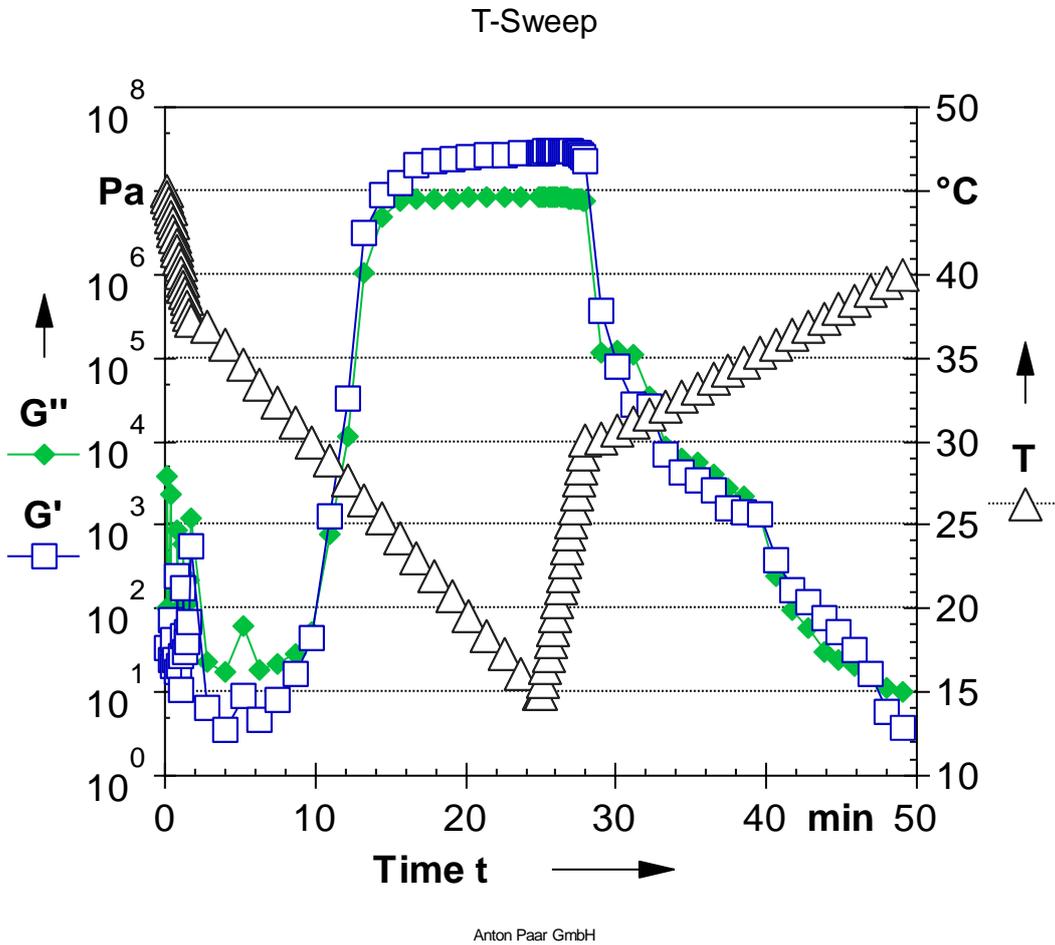
suppositoire 1		suppositoire 2	
Temps (min)	Volume (ml)	Temps (min)	Volume (ml)
1	1,5	1	1
2	6,5	2	4
3	14,5	3	10
4	23,5	4	21
5	31,5	5	29
6	37,5	6	36
7	42,5	7	42
8	46,5	8	48
9	49,5	9	52
10	52,5	10	56
11	54,5	11	58
12	56,5	12	60
13	58,5	13	61
14	59,5	14	62
15	61,5	15	63

Appendice A.4 test de calcimétrie pour essai 3: lécithine maximale

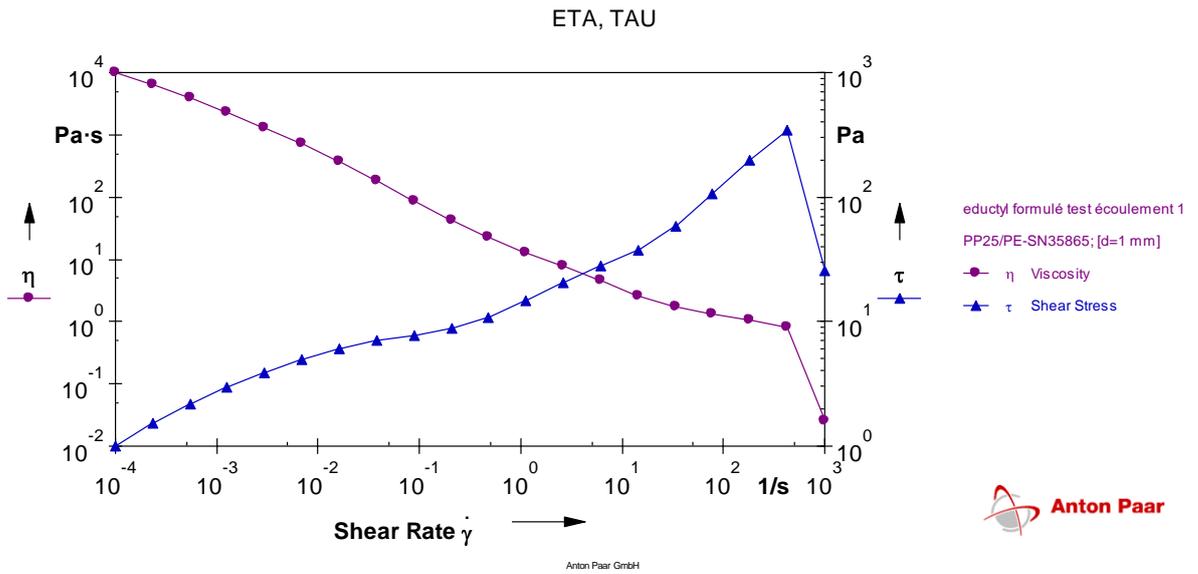
Appendice B : courbe rhéologique tracer par le rhéomètre Anton Paar



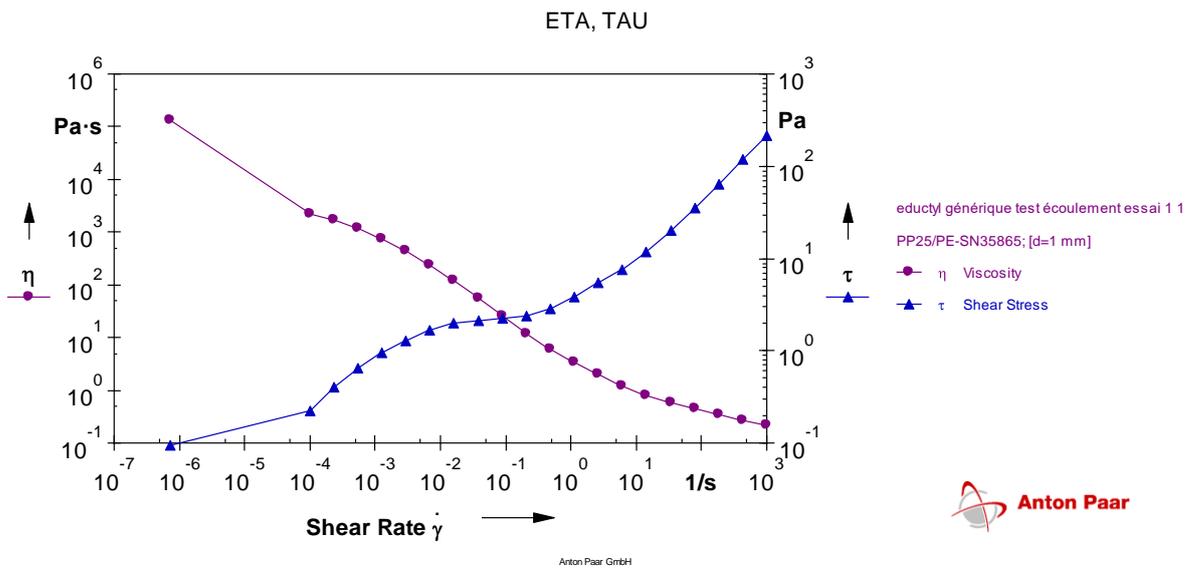
Appendice B.1 courbe fusionnement cristallisation du suppositoire formulé



Appendice B.2 courbe fusionnement cristallisation du suppositoire de référence



Appendice B.3 courbe d'écoulement du suppositoire de référence



Appendice B.4 courbe d'écoulement du suppositoire de formulés

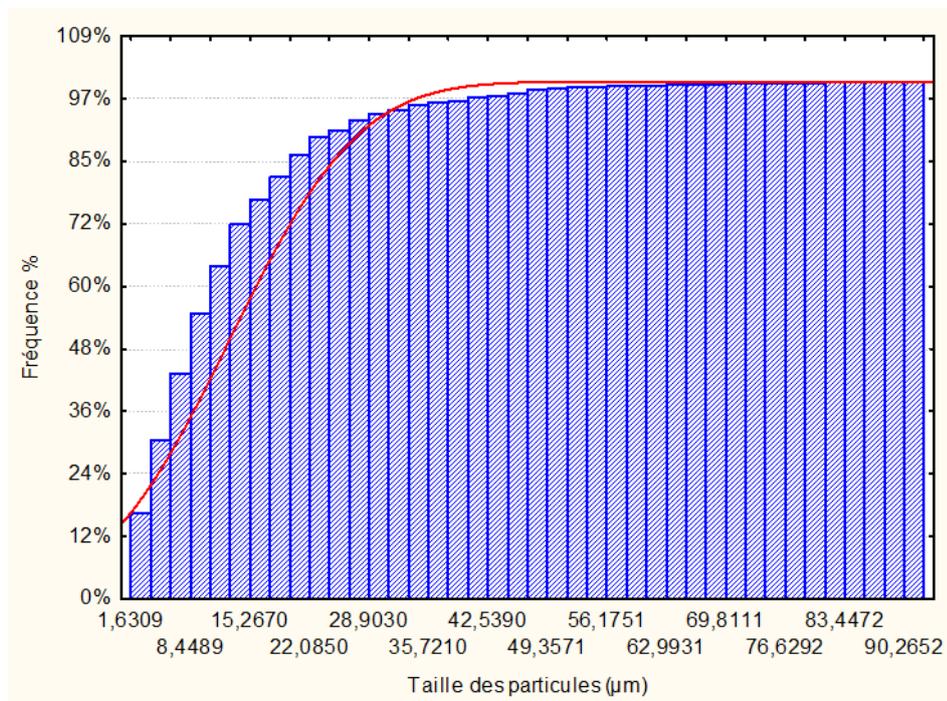
Appendice C les résultats obtenus par le logiciel statistique lors de l'étude granulométrique traités par image-J

Frequency table: Var1 (Spreadsheet12) K-S d=,16694, p<,01

Count	Cumulative - Count	Percent - of Valid	Cumul % - of Valid	% of all - Cases	Cumulative % - of All
-10,0000<x<=-5,00000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000
-5,00000<x<=0,000000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000
0,000000<x<=5,000000	193	193	23,30918	23,3092	23,28106
5,000000<x<=10,00000	234	427	28,26087	51,5700	28,22678
10,00000<x<=15,00000	164	591	19,80676	71,3768	19,78287
15,00000<x<=20,00000	88	679	10,62802	82,0048	10,61520
20,00000<x<=25,00000	60	739	7,24638	89,2512	7,23764
25,00000<x<=30,00000	31	770	3,74396	92,9952	3,73945
30,00000<x<=35,00000	19	789	2,29469	95,2899	2,29192
35,00000<x<=40,00000	7	796	0,84541	96,1353	0,84439
40,00000<x<=45,00000	9	805	1,08696	97,2222	1,08565
45,00000<x<=50,00000	12	817	1,44928	98,6715	1,44753
50,00000<x<=55,00000	2	819	0,24155	98,9130	0,24125
55,00000<x<=60,00000	1	820	0,12077	99,0338	0,12063

60,00000<x<=65,00000 99,1556	2	822	0,24155	99,2754	0,24125
65,00000<x<=70,00000 99,2762	1	823	0,12077	99,3961	0,12063
70,00000<x<=75,00000 99,5175	2	825	0,24155	99,6377	0,24125
75,00000<x<=80,00000 99,5175	0	825	0,00000	99,6377	0,00000
80,00000<x<=85,00000 99,6381	1	826	0,12077	99,7585	0,12063
85,00000<x<=90,00000 99,7587	1	827	0,12077	99,8792	0,12063
90,00000<x<=95,00000 99,8794	1	828	0,12077	100,0000	0,12063
Missing	1	829	0,12077	0,12063	100,0000

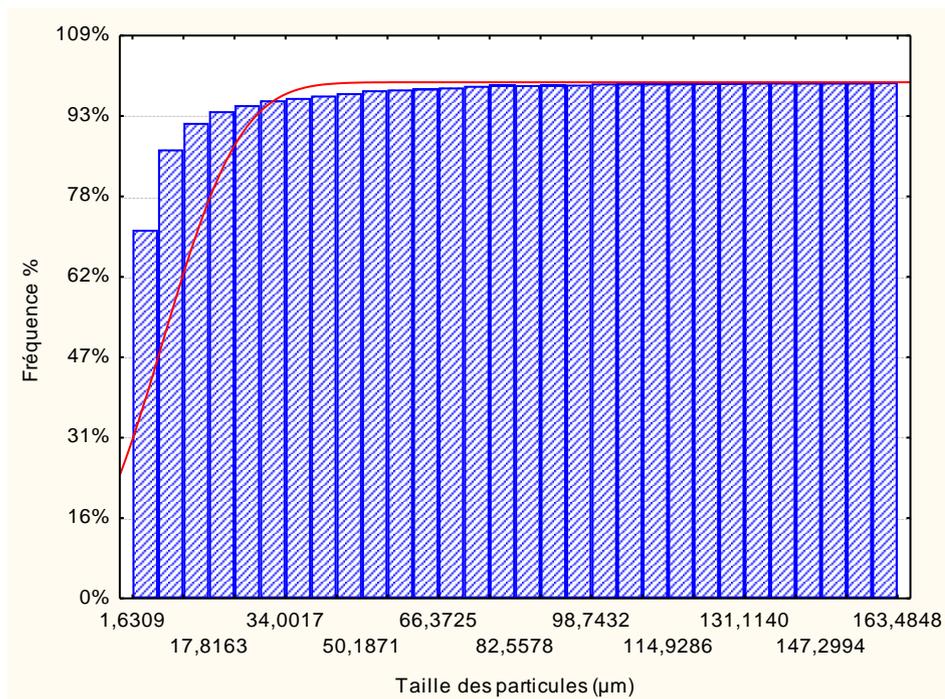
Appendice C1: tableau des résultats pour le produit de référence.



Appendice.C.2. La fréquence cumulée en fonction de la taille des particules du produit de référence

Frequency table: Var1 (Spreadsheet16) K-S d=,30841, p<,01						
	Count	Cumulative - Count	Percent - of Valid	Cumul % - of Valid	% of all - Cases	Cumulative % - of All
-20,0000<x<=-10,0000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
10,0000<x<=0,00000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
0,000000<x<=10,0000	1060	1060	82,55452	82,5545	82,49027	82,4903
10,00000<x<=20,0000	135	1195	10,51402	93,0685	10,50584	92,9961
20,00000<x<=30,0000	36	1231	2,80374	95,8723	2,80156	95,7977
30,00000<x<=40,0000	15	1246	1,16822	97,0405	1,16732	96,9650
40,00000<x<=50,0000	11	1257	0,85670	97,8972	0,85603	97,8210
50,00000<x<=60,0000	8	1265	0,62305	98,5202	0,62257	98,4436
60,00000<x<=70,0000	5	1270	0,38941	98,9097	0,38911	98,8327
70,00000<x<=80,0000	6	1276	0,46729	99,3769	0,46693	99,2996
80,00000<x<=90,0000	1	1277	0,07788	99,4548	0,07782	99,3774
90,00000<x<=100,0000	1	1278	0,07788	99,5327	0,07782	99,4553
100,0000<x<=110,0000	3	1281	0,23364	99,7664	0,23346	99,6887
110,0000<x<=120,0000	0	1281	0,00000	99,7664	0,00000	99,6887
120,0000<x<=130,0000	1	1282	0,07788	99,8442	0,07782	99,7665
130,0000<x<=140,0000	1	1283	0,07788	99,9221	0,07782	99,8444
140,0000<x<=150,0000	0	1283	0,00000	99,9221	0,00000	99,8444
150,0000<x<=160,0000	0	1283	0,00000	99,9221	0,00000	99,8444
160,0000<x<=170,0000	1	1284	0,07788	100,0000	0,07782	99,9222
Missing	1	1285	0,07788		0,07782	100,0000

Appendice C3. Tableau des résultats pour le bicarbonate de soude dilué dans le witepsol H15



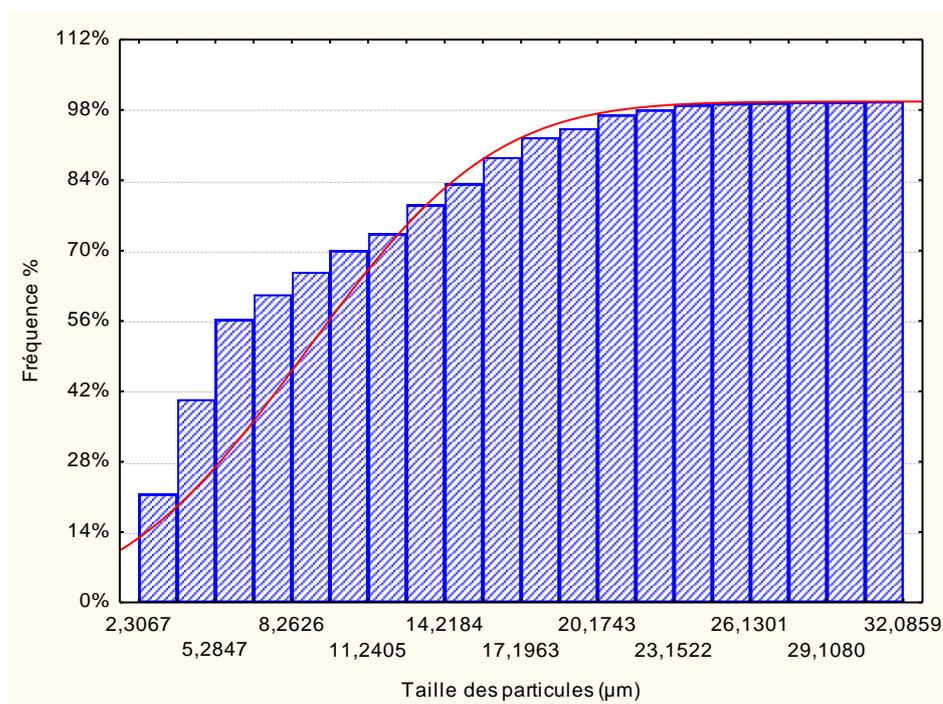
Appendice.C.4. La fréquence cumulée en fonction de la taille des particules pour le bicarbonate de soude dilué avec witepsol H15

Frequency table: Var1 (Spreadsheet19) K-S d=,20411, p<,01

	Cou nt	Cumulative - Count	Percent - of Valid	Cumul % - of Valid	% of all - Cases	Cumulative % - of All
2,00000<x<=0,0 00000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
0,000000<x<=2, 000000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
2,000000<x<=4, 000000	157	157	22,05056	22,0506	22,01964	22,0196
4,000000<x<=6, 000000	203	360	28,51124	50,5618	28,47125	50,4909
6,000000<x<=8, 000000	74	434	10,39326	60,9551	10,37868	60,8696
8,000000<x<=10 ,00000	42	476	5,89888	66,8539	5,89060	66,7602
10,00000<x<=12 ,00000	36	512	5,05618	71,9101	5,04909	71,8093
12,00000<x<=14 ,00000	49	561	6,88202	78,7921	6,87237	78,6816
14,00000<x<=16 ,00000	40	601	5,61798	84,4101	5,61010	84,2917
16,00000<x<=18 ,00000	45	646	6,32022	90,7303	6,31136	90,6031

18,00000<x<=20,00000	27	673	3,79213	94,5225	3,78682	94,3899
20,00000<x<=22,00000	21	694	2,94944	97,4719	2,94530	97,3352
22,00000<x<=24,00000	13	707	1,82584	99,2978	1,82328	99,1585
24,00000<x<=26,00000	2	709	0,28090	99,5787	0,28050	99,4390
26,00000<x<=28,00000	1	710	0,14045	99,7191	0,14025	99,5792
28,00000<x<=30,00000	1	711	0,14045	99,8596	0,14025	99,7195
30,00000<x<=32,00000	0	711	0,00000	99,8596	0,00000	99,7195
32,00000<x<=34,00000	1	712	0,14045	100,0000	0,14025	99,8597
Missing	1	713	0,14045		0,14025	100,0000

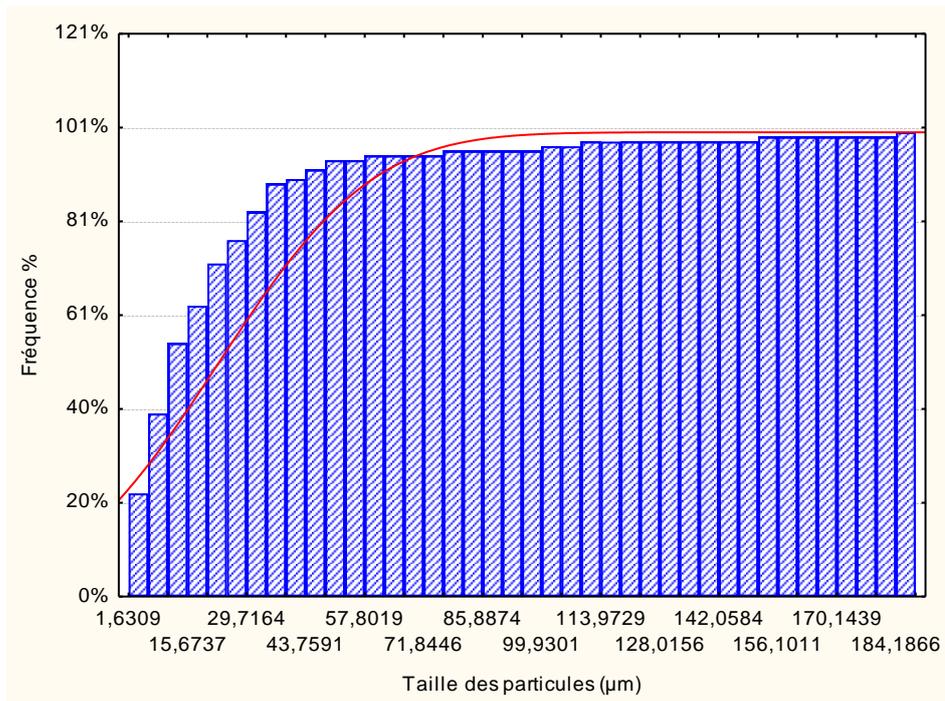
Appendice C5. Tableau des résultats pour le tartrate acide de potassium dilué dans le witepsol H15



Appendice.C.6. La fréquence cumulée en fonction de la taille des particules pour le tartrate acide de potassium avec witepsol H15

Frequency table: Var1 (Spreadsheet22) K-S d=,23180, p<,01						
	Count	Cumulative - Count	Percent - of Valid	Cumul % - of Valid	% of all - Cases	Cumulative % - of All
-20,0000<x<=-10,0000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
10,0000<x<=0,00000	0	0	0,00000	0,0000	0,00000	0,0000
0,000000<x<=10,00000	36	36	36,36364	36,3636	36,00000	36,0000
10,00000<x<=20,00000	24	60	24,24242	60,6061	24,00000	60,0000
20,00000<x<=30,00000	16	76	16,16162	76,7677	16,00000	76,0000
30,00000<x<=40,00000	12	88	12,12121	88,8889	12,00000	88,0000
40,00000<x<=50,00000	3	91	3,03030	91,9192	3,00000	91,0000
50,00000<x<=60,00000	2	93	2,02020	93,9394	2,00000	93,0000
60,00000<x<=70,00000	1	94	1,01010	94,9495	1,00000	94,0000
70,00000<x<=80,00000	1	95	1,01010	95,9596	1,00000	95,0000
80,00000<x<=90,00000	0	95	0,00000	95,9596	0,00000	95,0000
90,00000<x<=100,00000	0	95	0,00000	95,9596	0,00000	95,0000
100,0000<x<=110,0000	1	96	1,01010	96,9697	1,00000	96,0000
110,0000<x<=120,0000	1	97	1,01010	97,9798	1,00000	97,0000
120,0000<x<=130,0000	0	97	0,00000	97,9798	0,00000	97,0000
130,0000<x<=140,0000	0	97	0,00000	97,9798	0,00000	97,0000
140,0000<x<=150,0000	0	97	0,00000	97,9798	0,00000	97,0000
150,0000<x<=160,0000	1	98	1,01010	98,9899	1,00000	98,0000
160,0000<x<=170,0000	0	98	0,00000	98,9899	0,00000	98,0000
170,0000<x<=180,0000	0	98	0,00000	98,9899	0,00000	98,0000
180,0000<x<=190,0000	1	99	1,01010	100,0000	1,00000	99,0000
Missing	1	100	1,01010		1,00000	100,0000

Appendice C7. Tableau des résultats pour le talc dilué dans le witepsol H15



Appendice.C.8. La fréquence cumulée en fonction de la taille des particules pour le talc dilué avec witepsol H15