

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Saad Dahlab , Blida

Département de chimie industrielle

**Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention
du diplôme de Master II**

Option :MPOI

**THEME : Etude comparative de quelques
caractéristiques physicochimiques et rhéologiques des
suspensions injectables IM a base de Benzathine
benzylpénicilline**

Présentée par :

M^{elle} DENDANI Anfél

Dirigé par :

Mr HADJSADOK A .

2010/2011

Remerciement

Tout d'abord, nous voulons remercier dieu le tout puissant qui a guidé nos pas et qui nous a donné le courage et la volonté pour accomplir ce travail. Je

tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à mon promoteur **Mr HADJSADOUK Abd el Kader**, le grand mérite lui revient, pour la brillance et la richesse de ses idées, sa rigueur ainsi que ses qualités humaines, sa patience, sa générosité, sa disponibilité en toute circonstance.

Aussi, j'adresse mon vif remerciement à Mr HOUARI Mohamed le chef de département pour son aide et sa gentillesse

Le plus grand respect à tous les membres de jury qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.

Un grand merci aussi à l'ensemble des enseignants et administrateurs et toute l'équipe de l'institut de chimie Industrielle pour leur soutien, enthousiasme et aide et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de bons moments durant ces dernières 4 années d'études...

Enfin, je veux témoigner ma gratitude à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin afin de réaliser ce travail.

Dédicace

Je désire dédier les fruits de cette longue attente aux êtres les plus chers à
mon cœur

A mes parents qui m'ont guidé vers les voies de la réussite

Ma douce mère, toujours présente pour moi,

Mon très cher père exceptionnel,

Pour leur amour ,tendresse ,sacrifice, compréhension et encouragement ,durant
toutes ces années...

Merci papa, merci mama...que Dieu vous garde

Mon adorable et unique sœur Bouchra

Mes très chères frères Moundhir et A.Raouf

pour leurs présence dans ma vie, et les beaux moments a la maison ,

à la mémoire de mon grand-père Said et grand-mère Saadia

que dieu aie leurs âme...vous étiez et vous resterez a tout jamais dans mon
cœur

à ma très chère jidda et mon très chère jeddou

a mon chér oncle Med Slim et ma chère cousine hajér

mes gracieux oncles paternel et maternel, et leurs épouses

mes charmantes tantes maternelles et paternelles et leurs maris

tous mes cousins et cousines,

toutes ma famille sans exception

a mes chères amies

à mes gentilles enseignants(es) de primaire ,moyen ,secondaire et universitaire

à tous ceux qui m'aime de près ou de loin et surtout ceux qui m'ont toujours
soutenu dans ma vie et qui m'ont aider dans ce travail ...merci à tous...je vous
aime <3

Résumé

Résumé

Le but de ce travail est d'effectuer une étude comparative sur le plan physicochimique et rhéologique de deux suspensions injectables à base de benzathine benzylpenicilline , en vue d'appréhender les facteurs importants qui conditionnent l'écoulement de l'injectable sous injection. Les résultats ont mis en importance l'effet de la morphologie et de la distribution granulométrique du PI ainsi que le comportement plastique de la suspension sur la vitesse de l'écoulement sous injection.

Abstract:

The goal of this work is to carry out a comparative study on the physico-chemical and rheological level of two injectable suspensions containing benzathine benzylpenicilline, in order to apprehend the important factors which condition the flow of injectable under injection. The results put in importance the effect of the morphology and the granulometric distribution of PI as well as the plastic behavior of the suspension on the rate of the flow under injection.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين الخصائص الفيزيائية و الكيمائية لمعلقين للحقن (واحد محلي و الاخر مستورد) ، من أجل فهم العوامل الهامة التي تحدد و تتحكم في تدفق المعلق اثناء و بعد الحقن و على ضوء هذه الدراسة تم التوصل إلى أن المنتج المستورد أفضل من المنتج المحلي و هذا استنادا الى عدة اختبارات قمنا بها على المركبين و اثبتنا مدى تاثير تلك العوامل كالسلوك البلاستيكي و حجم الجزيئات و توزيعها و شكلها على سرعة تدفق المعلق

Introduction

Les suspensions médicamenteuses sont généralement des systèmes dispersés difficiles à formuler par le galéniste. Ces difficultés sont inhérentes, notamment, aux problèmes d'instabilité du principe actif dans sa phase continue. Les injectables, en suspension, qui sont administrées par voie parentérale, sont plus complexes que les autres suspensions orales, à cause de leur forte résistance à l'écoulement dans la seringue et en particulier dans l'aiguille. De ce fait, le patient est assujéti à des douleurs insupportables lors de l'injection. Aussi, faut-il maîtriser tous les paramètres physicochimiques (granulométrie du PA, morphologie du PA, comportement électrocinétique, densité, pH) et rhéologique (viscosité & plasticité de la suspension, vitesse d'écoulement sous injection) qui conditionnent l'écoulement de cette forme.

Ainsi, l'objectif de ce travail est d'effectuer une étude comparative de deux suspensions médicamenteuses injectables, à base de benzathine benzylpenicilline, dont le commun des algériens les connaît sous l'appellation <<extencilline>>. Ce nom de médicament étant fabriqué par SANOFI AVENTIS qui, en fait, n'est plus en vente dans notre pays.

Les deux suspensions injectables ont été choisies selon le fait que la première est fabriquée localement, en Algérie, et la deuxième est importée et vendue chez nous.

Le mémoire est structuré de quatre chapitres différents.

Le premier chapitre est dédié à la forme suspension et en particulier aux injectables.

Dans le deuxième chapitre, nous évoquons les techniques expérimentales spécifiques à la suspension injectable.

Le matériel et les méthodes empruntés, dans le cadre de la caractérisation, sont décrits dans le chapitre 3.

Le dernier chapitre est consacré aux résultats et discussions de l'étude expérimentale.

Le mémoire sera achevé par une conclusion générale suivie de perspectives et recommandations relatives à l'amélioration de l'écoulement de la suspension injectable.

Sommaire

PARTIE BILIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : SUSPENSIONS INJECTABLES

I.1 MEDICAMENT	1
I.1.1 Définition.....	1
I.1.2 Composition d'un médicament	1
I.1.3 Formes galéniques:	1
I.2 SUSPENSION :	2
I.2.1 Définition	2
I.2.2 Classification des suspensions	2
I.3 SUSPENSIONS PARENTERALES :	3
I.3.1 Définition	3
I.3.2 Préparations injectables.....	4
I.3.3 La voie parentérale	4
I.3.4 Le véhicule	4
I.3.5 Les normes de qualité de la préparation injectable	6
I.3.6 les voies d'administration préférées pour les suspensions	8
I.3.7 La taille des particules dans le cas des suspensions parentérales.....	8
I.3.8 l'incorporation des agents tensio-actifs.....	9
I.3.9 Polymères pour modifier la viscosité de la formulation et / ou la solubilité de PA.....	10
I.3.10 Amélioration de la viscosité de la suspension injectable	10
I.4 LES ANTIBIOTIQUES	10
I.4.1 Les pénicillines	11
I.5 Brevet d'invention sur la suspension a base de benzathine benzylpenicilline.....	14

CHAPITRE II : TECHNIQUE EXPERIMENTALE

II.1 RHEOLOGIE	16
II.1.a La rhéologie des suspensions injectables	16
II.1.b Grandeurs utilisées en rhéologie :	16
II.1.c Différents comportements rhéologiques à T et P constantes.....	17
II.2 ZETAMETRI	20
II.2.1 Généralités sur la zétamétrie.....	20
II.2.2 Double couche électrique.....	21
II.2.3 Principe de fonctionnement du zetamètre	21
II.3 MORPHOLOGIE ET GRANULOMETRIE	23

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III : Caractérisation et techniques expérimentales (Matériels et méthodes)

III.1 Matériels de caractérisation	24
III.2 Méthodes :	26
III.2.1 L'analyse rhéologique	26
III.2.2 Détermination du potentiel Zeta	26
III.2.3 Etude morphologique (par microscopie et granulométrie.....	26
III.2.4 Test de l'écoulement.....	27

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS

IV.1 Granulométrie et morphologie	28
IV.2 Rhéologie	31
IV.3 Zétamétrie	33
IV.4 Ecoulement des suspensions lors de l'injection	34

CHAPITRE I : SUSPENSIONS INJECTABLES

I.1 MEDICAMENT :

I.1.1 Définition [1]:

Toute substance ou composition , présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

I.1.2 Composition d'un médicament [2]:

Un médicament est composé principalement d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients.

a- Principe actif: C'est un composé chimique, d'origine organique ou minérale qui confère au médicament son activité thérapeutique.

b- Excipient :désigne toute substance autre que le principe actif ,présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication...Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives(gout) particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif. Un excipient n'est donc pas défini par une composition chimique particulière mais par son utilisation, qui découle de ses propriétés physico-chimiques qui le rendent aptes à remplir son rôle d'excipient. Sans excipient, pas de médicament.

I.1.3 Formes galéniques:

Tous les médicaments ne sont pas utilisés de la même manière, avalé, inhalé, ou injecté... le médicament peut emprunter différentes portes d'entrée vers l'organisme, c'est la raison pour laquelle on distingue différentes formes médicamenteuses.

Définition :

Une **forme galénique** (ou **forme pharmaceutique** ou encore **forme médicamenteuse**, désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactives) pour constituer un médicament. Elle correspond à **l'aspect physique final** du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, sirop, solutions buvables (voie orale), suspensions injectables (voie parentérale).

I.2 SUSPENSION :

I.2.1 Définition [3] :

Une suspension est un système à deux phases constituées par de fines particules solide dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles :

- Une phase liquide, continue, dispersante
- Une phase solide, discontinue, dispersée.

I.2.2 Classification des suspensions [4] :

a) En classes générales :

- Suspensions orales
- Suspension parentérales
- Les lotions

b) En proportion de particules solides :

- Suspension diluée (solide de 2 à 10% m/v)
- Suspension concentrée (solide 50% m/v)

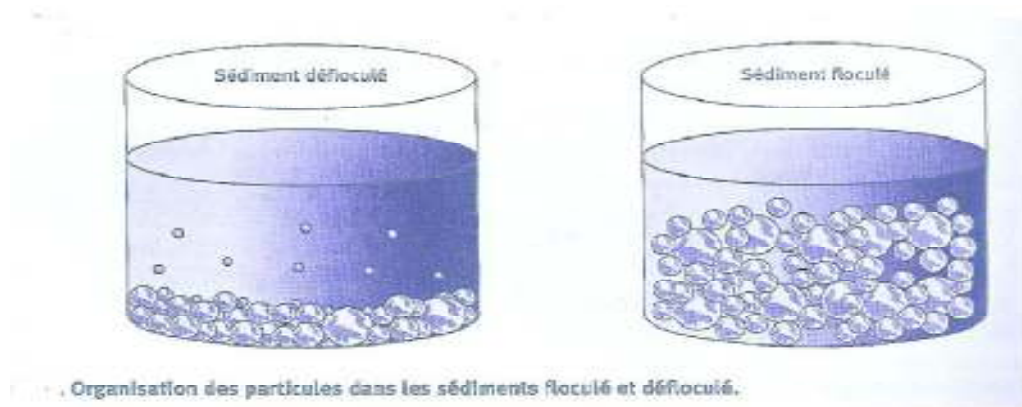
c) Par la nature électrocinétique des particules solides :

- Suspension floclée
- Suspension défloclée

d) Par la taille des particules solides :

- Suspension colloïdale (< 1 micron)
- Suspension brute (> 1 micron)

● Suspension de Nano (10 nm)



(Figure I.1) : Représentation de la sédimentation des suspensions floculées et défloculée

L3 SUSPENSIONS PARENTERALES :

L3.1 Définition [5] :

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implanter dans le corps humain ou animal, elles peuvent nécessiter l'emploi des excipients , par exemple pour assurer l'isotonie au sang , ajuster le pH , augmenter la solubilité , permettre la conservation de la (ou les) substance(s) active(s) , assurer une action antimicrobienne .

Ces exipients n'affectent pas l'action médicamenteuse recherché et , aux concentrations choisies , ne provoquent pas une toxicité ou d'irritation local notable .

Les récipients destinés aux préparations parentérales sont constitués, dans la mesure du possible de matériaux suffisamment transparents pour permettre la vérification visuelle de l'aspect de contenu .

Plusieurs catégories de préparations parentérales peuvent être distinguées :

- les préparations injectables
- les préparations pour perfusion

-les préparations a diluer pour injection ou perfusion

-les poudres pour injection ou perfusion

-les gels injectables

-les implants

Les préparations parentérales sont préparées a partir des produits et par des méthodes propres a assurer leurs stérilités et a empêcher l'introduction de contaminants et de microorganismes.

I.3.2 Préparations injectables :

Ce sont des solutions, émulsions ou suspensions stériles, préparées par mise en solution, émulsion ou dispersion des substances actives et éventuellement des excipients dans de l'eau , dans un liquide non aqueux approprié .

Les suspensions injectables peuvent présenter un sédiment qu'il est facile a disperser par agitation de façon a obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulu .

I.3.3 La voie parentérale :

C'est une voie d'administration médicamenteuse que l'on utilise **à travers la peau** (en piquant à travers la barrière cutanée).

a- Les modes d'administration de la voie parentérale sont :

- ✚ Sous cutanée (S.C)
- ✚ Intra veineuse(I.V)
- ✚ Intra musculaire(I.M)
- ✚ Intra articulaire
- ✚ Voie spécifiques avec une action locale tel que la périurale.

I.3.4 Le véhicule [6]:

Toutes les formulations parentérales peuvent être formulées en utilisant un véhicule aqueux, huileux ou hydro-alcoolique, le choix étant déterminé par la solubilité requise du principe actif et le type souhaité de la formulation.

Tableau (I.1) : Avantage et inconvenants des formulations parentérales:

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Une réponse physiologiques immédiate peut être atteint (généralement par l'injection IV). Ceci est important dans une situation médicale aiguë, par exemple, arrêt cardiaque, choc anaphylactique, asthme. ✚ les formulations parentérales sont essentiels pour les médicaments qui offrent une biodisponibilité pauvre ou ceux qui sont rapidement dégradées dans le tractus gastro-intestinal (par exemple l'insuline et d'autres peptides). ✚ Ils offrent une méthode pour administrer des médicaments aux patients inconscients ou peu coopératifs ou qui ont des nausées et vomissements. ✚ Des effets locaux rapides peuvent être obtenus en utilisant des formulations parentérales, comme par exemple, anesthésie locale. ✚ les formulations parentérales sont un moyen par lequel de graves déséquilibres dans les électrolytes peuvent être corrigées (en utilisant une perfusion). ✚ Les formulations parentérale peut être facilement formulés pour offrir un large éventail de profils de libération de médicaments, y compris: <ul style="list-style-type: none"> - Formulations avec une action rapide (solutions de drogues en général qui sont 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Le processus de fabrication est plus compliqué en raison de l'exigence de technique d'asepsie. Le niveau de formation du personnel impliqué dans la fabrication de préparations parentérales est élevé et souvent un équipement spécialisé est requis pour assurer que le produit fini est réalisé. ✚ la compétence de l'administration veille et assure à ce que la dose est administrée par la bonne route et si la suspension parentérale qui est conçu pour l'administration par la route IM ou SC, est mal administré par voie IV, un blocage pulmonaire micro capillaire peut se produire conduisant à un blocage de l'écoulement du sang à ce site. ✚ les formulations parentérales sont associés à la douleur au moment de l'administration ou après. ✚ Si le patient est allergique à la formulation (les agents thérapeutiques et / ou les excipients), l'administration parentérale entraîne des réactions allergiques rapide et intense. ✚ Il est difficile d'inverser les effets de médicaments qui ont été administrée par voie parentérale, même juste après l'administration. Ce n'est pas strictement le cas avec d'autres voies d'administration, par exemple, orale, transdermique.

<p>administré par voie intraveineuse)</p> <p>- Formulations à libération prolongée (généralement suspensions de drogues, administrée par les routes IM ou SC).</p> <p>En voici un exemple intermédiaire : l'insuline avec une action prolongée.</p> <p>✚ ces formulations constituent un moyen par lequel la nutrition peut être fournie chez les patients qui ne peuvent pas consommer de la nourriture en utilisant des solutions spécialement formulé et qui sont infusées dans le patient.</p>	
--	--

1.3.5 Les normes de qualité de la préparation injectable :

On doit tenir compte des choses suivantes lors d'une préparation d'une formulation pour la voie parentérale :

1-Stabilité du principe actif :

1.1 L'activité est conservée si la stabilité est maintenue :

- Au cours de la fabrication
- Après la fabrication

1.2 Cause de l'instabilité :

Chimiques	Physiques
Réactions chimiques : oxydation, hydrolyse, photo-dégradation ou Photolyse... et isomérisation	Le changement de la température, la précipitation et les interactions avec le conditionnement

2. Indolores :

La douleur peut être provoquée par la nature du principe actif et par sa taille, le type du solvant, le pH ou de la viscosité de la formulation et donc il est nécessaire de faire une étude détaillée des paramètres physicochimiques et rhéologiques afin de rendre compte de ces caractéristiques.

3. Neutralité :

3.1 Au niveau physiologique :

_ pH 7,35-7,40

_ Capacité tampon du sang.

3.2 Choix du pH de la préparation :

En fonction de la stabilité et solubilité du principe actif .

4. Isotonie :

C'est égal à la pression du plasma, si elle est élevée on doit injecter doucement.

4.1 Définition :

• Les préparations injectables qui doivent entrer en contact avec les liquides tissulaires doivent avoir dans la mesure du possible la même **pression osmotique** que ceux-ci.

5. Limpidité (solutions)

Toute solution examinée dans des conditions appropriées est limpide et exempte de particules visibles à l'œil nu, et selon ces particules il y a des risques comme avoir des enkystements et des réactions indésirables au corps étranger lorsque l'injection est IM ou SC.

6. Homogénéité (suspensions) :

• Pour les suspensions injectables :

– S'il y a sédimentation rapide le médicament est facilement redispersible.

7. Absence de pyrogènes (Apyrogène):

7.1 Définition des pyrogènes :

• c'est des métabolites bactériens des bactéries mortes qui provoquent une élévation brutale mais fugace de la température, frissons, cyanose, pouls rapide, dyspnée, céphalées, troubles lombaires. Et le retour à l'état normal sera après 4 à 12h.

7.2 Origine de ces pyrogène :

• Solvant

• Substances dissoutes

- Matériel
- Atmosphère

7.3 Elimination des pyrogènes par :

- Adsorption du charbon actif
- Traitement par les oxydants
- Filtration par ultrafiltration (0,002µm et 0,2µm)
- Chauffage en milieu acide ou alcalin

8. Absence de contamination :

En privant des microorganismes pathogènes susceptible de provoquer des risques d'infection pour le malade, ou non pathogènes qui génèrent des problèmes de conservation des médicaments.

9. Stérilité :

La stérilisation consiste à se débarrasser de ces contaminants bactériens ou viraux de tout matériel et tout réactif à utiliser lors des manipulations.

Les règles de qualité du flacon injectable en poudre sont :

- ✚ Il doit être dilué avec :
 - Le diluant de la boîte
 - EPPI (eau pour préparation injectable stérile)
 - Autres liquides (NaCl, ..., se référer au Vidal ou voir avec la pharmacie)
- ✚ Après dilution, il peut se conserver 5h au frigo.

I.3.6 les voies d'administration préférées pour les suspensions [6] :

Les suspensions parentérale (aqueuse ou à base d'huile) doivent être administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

I.3.7 La taille des particules dans le cas des suspensions parentérales[6]:

La taille des particules est une propriété fondamentale qui contrôle directement le taux de dissolution et la stabilité physique de la suspensions parentérale .

Se référant à l'équation de Noyes-Whitney [6],

$$dm/dt = DA/hV \times (C_s - C)$$

dm/dt=vitesse de dissolution =masse de Pa disoout /u de tps

m=masse de PA dissout à l'instant t

A=surf d'échange entre produit non dissout et milieu

D=coefficient de diffusion du PA dans le milieu

H=épaisseur de la couche de solvant entourant chaque particule de PA

V=volume du milieu de dissolution

C=conc du PA à saturation ↔ conc max de PA qu'on peut dissoudre

Cs conc du PA à saturation

il peut être observé que le taux de dissolution d'un médicament est faiblement soluble par effet de l'importance de la taille des particules.

Par conséquent, en diminuant la taille des particules on peut augmenter le taux de dissolution d'un agent thérapeutique insoluble.

La taille des particules joue un rôle important dans la stabilité physique des suspensions parentérales. On se rappellera l'équation de Stokes, dans laquelle le taux de sédimentation des particules est liée à la taille des particules comme

suit: $dv/dt = [2r^2 (q_l - q_s) g] / 9\eta$

où: (dv/dt) : se réfère à la vitesse de sédimentation des particules

r : se réfère à le rayon des particules dispersées;

($q_l - q_s$) se réfère à la différence de densité entre la phase solide et la phase liquide;

g désigne à la pesanteur,

et η se réfère à la viscosité de la phase liquide.

Il est admis que la réduction du taux de sédimentation des particules de médicament dispersés permettra d'améliorer la stabilité physique de suspensions. Ceci peut être réalisé par la réduction de la taille des particules du PA. Dans cette situation, en revanche, on aura une durée d'action plus courte après administration IM.

L3.8 l'incorporation des agents tensio-actifs [6]:

Les agents tensio-actifs dans les suspensions injectables améliorent la stabilité physique de la formulation par la prévention de la prise en masse des particules solides, lors de la reconstitution de la suspension, notamment. Pour cela les

concentrations des agents tensio-actifs, généralement non ioniques, qui sont en dessous de la CMC peuvent être utilisées.

I.3.9 Polymères pour modifier la viscosité de la formulation et / ou la solubilité de PA [6]:

L'emploi des polymères hydrophiles est nécessaire dans les suspensions injectables. Toutefois, ils augmentent la viscosité de la formulation, ce qui entraîne des difficultés pendant l'administration. Il faut se rappeler que pendant l'administration de la formulation, le médicament doit transiter par l'étroit passage de l'aiguille de la seringue d'injection. Dans ces circonstances, les petits changements de viscosité seront amplifiés au cours du passage à travers l'aiguille et ça peut entraîner des douleurs au site d'injection.

I.3.10 Amélioration de la viscosité de la suspension injectable [6] :

Comme défini précédemment, la stabilité physique des suspensions dépend, au moins, sur le taux de sédimentation des particules en suspension (équation de Stokes). En outre, le taux de sédimentation est inversement proportionnel à la viscosité.

La stabilisation physique du principe actif dans la suspension par voie parentérale est généralement obtenue par l'incorporation de tensio-actifs agents et / ou des polymères hydrophiles. Il convient de noter que la gamme des tensioactifs et des polymères hydrophiles qui peuvent être utilisés dans ce mode est plus faible que pour les préparations comparatives conçues pour l'administration orale. Cela est principalement dû à la toxicité potentiellement plus élevée des excipients suivants l'administration parentérale.

I.4 LES ANTIBIOTIQUES :

Définition :

Le terme antibiotique signifie toute substance d'origine naturelle ou synthétique ayant une toxicité sélective envers le ou les micro-organismes visés et au contraire une toxicité suffisamment faible vis à vis de l'hôte humain, animal ou végétal pour qui son administration puisse être réalisée par voie générale.

Les antibiotiques sont caractérisés par :

- Une activité antibiotique ou antifongique
- Une toxicité sélective grâce à un mécanisme d'action spécifique.

- Une activité en milieu organique dans le sang et les tissus.
- Une bonne absorption et une bonne diffusion dans l'organisme

I.4.1 Les pénicillines :

Définition :

Antibiotique extrait de la moisissure *Penicillium notatum*. Aujourd'hui, outre la pénicilline naturelle, on trouve sur le marché un certain nombre de pénicillines semi-synthétiques au spectre d'action beaucoup plus large que la molécule originale.

Penicillium (culture en laboratoire) En 1928, le Britannique Alexander Fleming découvrit que la moisissure *Penicillium notatum* sécrète dans son milieu de culture une substance aux propriétés antibactériennes. Cette substance, la pénicilline, fut le premier antibiotique.

b Mode d'action :

Les pénicillines sont des bactéricides. Elles détruisent les bactéries en phase de croissance, mais sont inefficaces sur les micro-organismes en phase de latence. Elles bloquent la synthèse de la paroi bactérienne, qui protège les bactéries des agressions extérieures. Les effets secondaires indésirables de ces principes actifs se limitent à des réactions allergiques. L'allergie aux pénicillines peut être dépistée à l'aide d'un test de scarification cutanée ou d'un questionnaire avant prescription du traitement.

d Dosages :

Les dosages de pénicilline sont mesurés en unités internationales. Autrefois, la pénicilline était administrée toutes les trois heures, à petites doses. Une forme retard de pénicilline G plus récente, appelée benzathine benzylpénicilline, permet de déceler l'antibiotique quatre semaines après une injection intramusculaire unique. On l'utilise dans le traitement de la syphilis et des maux de gorge. La résistance bactérienne à la pénicilline a augmenté au fil des années, ce qui a rendu nécessaire la recherche de médicaments alternatifs et l'augmentation des dosages.

d-1 Benzathine benzylpénicilline(DCI) l'extencilline Sanofi-Aventis France:

C'est une substance élaborée par certaines souches de *penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, elle contient une quantité variable d'eau,

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide et dans le formamide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent[6] .

C'est une poudre et solvant pour suspension injectable IM à 600000 UI, à 1.2 MUI et à 2.4 MUI : flacon de poudre + ampoule de solvant de respectivement 2ml, 4ml et 8ml boîte unitaire .

Excipients [7]: Carmellose sodique, citrate de sodium, et Povidone

Solvant : eau pour préparation injectable (PPI)

Indication thérapeutique :

- ✚ Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la Benzathine benzylpénicilline. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles
- ✚ Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles et notamment:
 - . prophylaxie des rechutes du rhumatisme articulaire aigu
 - . traitement de la syphilis.

3-Mode d'administration :

A injecter par voie IM profonde exclusivement.

Ne pas injecter par voie IV.

4-Propriétés pharmacodynamiques :

La Benzathine benzylpénicilline est un antibiotique de la famille des Bétalactamines du groupe des pénicillines de type(G:anti infectieux).

La Benzathine benzylpénicilline injectable assure une pénicillinémie efficace et très prolongée après une administration unique.

5-Propriétés pharmacocinétiques :

Distribution:

Après injection par voie IM profonde, la Benzathine benzylpénicilline s'hydrolyse très lentement en libérant de la benzylpénicilline.

Le pic sérique est obtenu 12 à 24 h après l'injection. La longue demi-vie plasmatique assure une pénicillinémie stable et prolongée.

Excrétion :

L'élimination est essentiellement urinaire.

f. Propriétés des excipients [5]

Tableau (I.2) :Propriétés des excipients

Excipients	Carmellose sodique :	Citrate de Sodium (E331)	Povidone (E1201)
pH	de 6.0 à 8.5		pH = 3.0 à 5.0 quand $K \leq 30$. pH =4.0 à 7.0 quand $K > 30$.
Aspect	poudre granuleuse ou fibreuse, blanche ou légèrement blanche, légèrement hygroscopique, inodore et insipide.	poudre blanche ou granulés. (anhydre)	poudre ou paillette blanche ou blanc jaune hygroscopique.

Famille	Epaississant	Acidifiants	Epaississant
Solubilité	insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans toluène. La carboxyméthylcellulose sodique gonfle dans l'eau et forme un gel	dans l'eau à 25 °C : 425 g·l ⁻¹ (anhydre) dans l'eau : 770 g·l ⁻¹ (dihydrate) dans l'eau : bonne (pentahydrate)	facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96% et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.
Utilisation	Stabilisant, épaississant Emulsifiant Et a haute dose elle peut provoquer ballonnement et diarrhées	Régulateur de l'acidité Stabilisant Émulsifiant Séquestrant	Raffermissant Agent de dispersion Stabilisant

I.5 Brevet d'invention sur la suspension a base de benzathine benzympenicilline :

Sur le plan bibliographique, il a été trouvé un seul brevet d'invention et qui concerne une suspension stable injectable à base de benzathine et de benzympenicilline[12].

La composition en question est constituée du PA et des excipients suivants :

1. **PA** : Il a un grade micronisé, dont la taille est inférieure à 10µm. L'inventeur justifie ce grade par le fait que la suspension doit être stable et dédiée à la voie parentérale et donc la faible taille du PA permet de réduire considérablement la douleur lors de l'injection. Par ailleurs, si la taille des particules du PA est trop petite, alors on peut avoir un effet inverse, qui se traduit par une difficulté d'administration de l'injection à cause de l'augmentation inattendue de la viscosité. La forme obtenue du PA est aciculaire (sous forme d'aiguille), mais ce n'est pas cette forme qui est préconisée dans le cas des suspensions parentérales. Aussi, l'inventeur a modifié cette forme en de particules rectangulaires fines et épaisses. Il s'avère que cette forme est de qualité supérieure quand à son efficacité thérapeutique (elle a l'avantage de traverser sans

provoquer un blocage au niveau de l'aiguille de la seringue).

D'autre part, pour des raisons d'hydrophobie du PA, en contact de l'eau et donc présentant une mauvaise mouillabilité, il est nécessaire d'enrober les particules actives par un ou des agents tensioactifs. Dans le cas de ce brevet, il s'agit de la lécithine principalement.

Excipients [12]:

2.

Nomenclature	Quantité (mg)	Utilisation
Benzathine penicilline G (micronized,lecithin coated)	300.000 ppm	PA
Citrate de sodium	10	stabilisateur
Polyvinylpyrrolidone	3	Stabilisant
Carboxymethylcellulose	1	gélatinisant, stabilisant ou épaississant
Polyxyethylene sorbitan monopalmitate	0.5	Épaississant, stabilisant et émulsifiant
Sorbitan monopalmitate 0.5mg	0.5	Emulsifiant
Sodium formaldehyde sulfoxylate	1	Agent reducteur , emulsifiant
Propyl paraben U,S,P	0.14	conservateur
Methyl paraben U,S,P	1.2	conservateur

Et l'eau PPI

CHAPITRE II : TECHNIQUE EXPERIMENTALE :

Dans ce chapitre nous présentons les différentes techniques de caractérisation qui seront utilisées lors de la partie expérimentale.

II.1 RHEOLOGIE :

Définition :

La rhéologie est une branche de la physique qui étudie l'écoulement ou la déformation des corps sous l'effet des contraintes qui leur sont appliquées, compte tenu de la vitesse d'application de ces contraintes ou plus généralement de leur variation au cours du temps [9]. Elle s'est imposée dans l'industrie, car sa connaissance est désormais incontournable pour maîtriser, optimiser et contrôler les processus de mise en œuvre des fluides industriels [7].

II.1.a La rhéologie des suspensions injectables [8]:

La rhéologie de la suspension est un aspect très important, par lequel, on peut l'évaluer du point de vue stabilité et facilité leur prise au moment de l'emploi (Barnes *et al.*, 1993); les rhéogrammes obtenus permettent de les classer en fonction de leur comportement rhéologique en divers catégories : fluide plastique, pseudo-plastiques, dilatant,.....etc. Et aussi de mettre en évidence des propriétés telle que la thixotropie.

II.1.b Grandeurs utilisées en rhéologie :

Cette partie présente les principales grandeurs physiques intervenant en rhéologie, nous nous limitons à l'étude des expériences de cisaillement simple, au cours desquelles le matériau est soumis à un mouvement laminaire (Couarrazi et Grossiord, 2001).

a) Contraintes de cisaillement :

Soit une force F appliquée à une surface A , interface entre une plaque et un liquide sous-jacent. Cette force F va provoquer un écoulement dans la couche liquide. La rapidité de l'écoulement est subordonnée à la résistance interne du liquide, c'est à dire sa viscosité. La contrainte tangentielle (de cisaillement) τ qui est une grandeur dynamique, est alors définie comme étant le rapport de la force F à la surface A .

$$\tau = F / S$$

Elle s'exprime en pascal ou en N/m^2 dans le système MKSA.

b) Déformation de cisaillement γ

On définit la déformation de cisaillement dans le cas de la symétrie plane par la variation des déplacements des couches ,dU ,par rapport à leur épaisseur dx (Couarrazi et Grossiord, 2001)

$$\gamma = dU / dx \dots\dots\dots [\text{Sans dimension}]$$

c) Vitesse de cisaillement :

La vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ est la dérivée par rapport au temps de la déformation de cisaillement γ ; c'est une vitesse de déformation :

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} \dots\dots\dots [S^{-1}]$$

d) Viscosité :

la viscosité d'un liquide est sa résistance à l'écoulement, c'est à dire le glissement relatif de ces différentes couches (Eckert et al., 1999):plus elle est élevée, plus l'écoulement est lent ,et elle est plus faible lorsque la température augmente (Alkins et al.,1998).la viscosité d'un fluide peut être considérablement affecté par les facteur suivants : température , pression ,taux et durée de cisaillement (Tassin et Benyahia,2004) .

II.1.c Différents comportements rhéologiques à T et P constantes

fluide indépendant du temps :

1 Fluides newtoniens :

Ces fluides sont caractérisés par une relation proportionnelle entre la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$.

Cette relation s'écrit :

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad \text{avec } \eta \text{ est la viscosité dynamique ou absolue du fluide (Pa.s)}$$

Le rhéogramme $\tau = f(\dot{\gamma})$, figure(II,1) d'un tel fluide est donc une droite passant par l'origine ,

de pente μ , c'est en général le cas des gaz et des liquides purs.

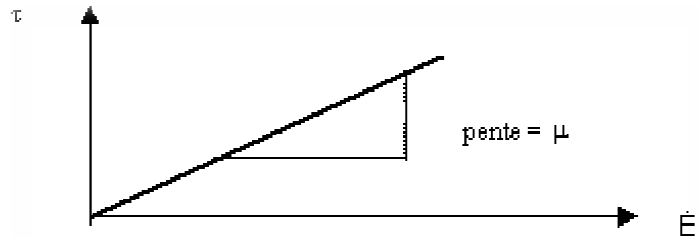


Figure (II,1) Coube d'écoulement d'un fluide Newtonien

2 Fluides non newtoniens :

2.1 Fluides rhéofluidifiants (ou pseudo plastiques) (figure II,2):

Ces fluides ont une viscosité qui diminue si la contrainte de cisaillement augmente ou si la vitesse de déformation augmente. C'est le cas du sang, des polymères liquides à longue chaîne , des jus de fruits .

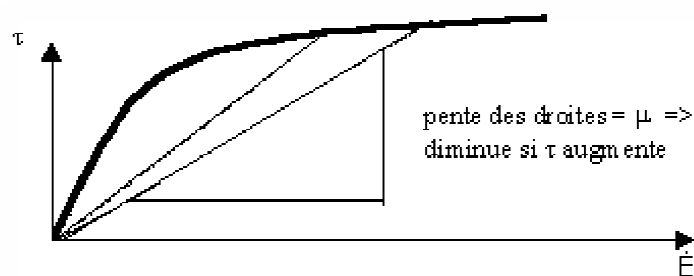


Figure (II,2) Courbe d'écoulement d'un fluide rhéofluidifiant.

2.2 Fluides rhéoépaississants :

Leur viscosité augmente si la contrainte de cisaillement augmente (ou la vitesse de déformation augmente)

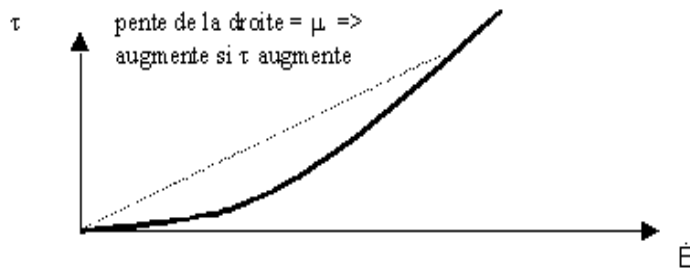


Figure (II,3) Courbe d'écoulement d'un fluide épaississant .

2.3 Corps plastiques :

Ils sont caractérisés par une contrainte de cisaillement seuil en dessous de laquelle l'écoulement n'est pas possible (figure (II,4)). Autrement dit, lorsqu'il sont soumis à une contrainte très faible , leur viscosité est tellement forte qu'il ne peuvent pas s'écouler .Leur viscosité diminue ensuite si une contrainte supérieure au seuil est appliquée. Ce comportement est généralement lié à l'existence d'une structure tridimensionnelle assez rigide, qui ne se rompt que si on exerce une force assez grande.



Figure (II,4) Courbe d'écoulement d'un fluide à contrainte seuil

fluides dépendant du temps, thixotropes :

Lorsqu'un fluide est sous cisaillement,sa structure interne subit des modifications très rapides, donc, le temps n'intervient que de façon apparente dans les équations d'écoulement . Par

contre, si elle est suffisamment lente, la viscosité apparente mesurée dépendra du temps (Midoux, 1993)..

Un fluide thixotrope possède une viscosité qui décroît en fonction du temps sous un taux de cisaillement donné. Cependant à l'arrêt de cisaillement, avec une cinétique qui lui est propre, le fluide est apte à retrouver son état initial.

cette analyse s'agit de déterminer le comportement rhéologique des suspensions injectables étudiées en utilisant le rhéomètre physica MCI l'aide d'un logiciel <<US 200>>

- **Description du rhéomètre <<Physica MCI>> :**

Dans notre étude, les mesure rhéologiques sont réalisées à l'aide d'un rhéomètre rotatif cylindrique physica MCI. Il est basé sur le principe de Couette, l'échantillon est cisailé entre deux surfaces solides, l'une immobile (c'est le stator), l'autre en rotation sur son axe (c'est le rotor) (Coussot et Grossiord, 2002). Pour effectuer toutes les étapes d'analyse, des cylindres coaxiaux sont utilisés comme systèmes de mesure dont ils sont caractérisés par un domaine de : contrainte de cisaillement, vitesse de cisaillement et viscosité, et par un volume de remplissage. Dans notre cas on a utilisé les systèmes Z1 et pour tous les essais, la température est maintenue constante en faisant raccorder le rhéomètre à un thermostat.

- **Caractéristiques du rhéomètre PHYSICA MCI :**

Le rhéomètre fournit des données et des mesures expérimentales pour déterminer le rhéogramme, il peut étudier des substances de viscosité très variable et donne des mesures bonne et précises, il a une adaptation automatique des paramètres de contrôle durant le test à l'aide d'un logiciel qui permet la programmation et le contrôle de la contrainte de cisaillement, ou le gradient de vitesse (cisaillement).

II.2 ZETAMETRI :

II.2.1 Généralités sur la zétamétrie

La mesure du potentiel zêta des particules présentes dans les dispersions, suspensions, émulsions est de plus en plus évoquée tant en recherche industrielle ou médicale qu'en contrôle de production. Quelques appareils de mesures ont été développés à cet effet, les plus récents sont entièrement automatisés et la plupart font appel à des techniques telles que la vélocimétrie Doppler optique. En dépit des progrès réalisés, les systèmes automatiques ne remplacent pas encore totalement les procédés de microélectrophorèse (observation

microscopique du déplacement électrophorétique) en veine liquide qui permettent de différencier les particules dont on désire mesurer la charge dans des mélanges. Cette possibilité demeure essentielle notamment lors de l'étude de particules en suspension dans des milieux naturels [13].

La détermination du potentiel zêta permet d'appréhender la contribution électrostatique et électrocinétique à la stabilisation des dispersions. La répulsion électrostatique interparticulaire peut empêcher l'agrégation des particules dispersées et s'opposer à des phénomènes tels que la coagulation et la floculation. Les phénomènes électrocinétiques ralentissent la vitesse de sédimentation des particules.

La mesure du potentiel zêta des particules disposées s'avère donc indispensable pour définir le rôle de l'électrisation intégrable dans le comportement des systèmes dispersés [13].

II.2.2 Double couche électrique

A l'interface entre une surface chargée et une solution électrolytique, il existe une couche de solution, notée "double couche", possédant des propriétés différentes de celles du réservoir.

Plusieurs modèles successifs ont été élaborés pour décrire cette double couche.

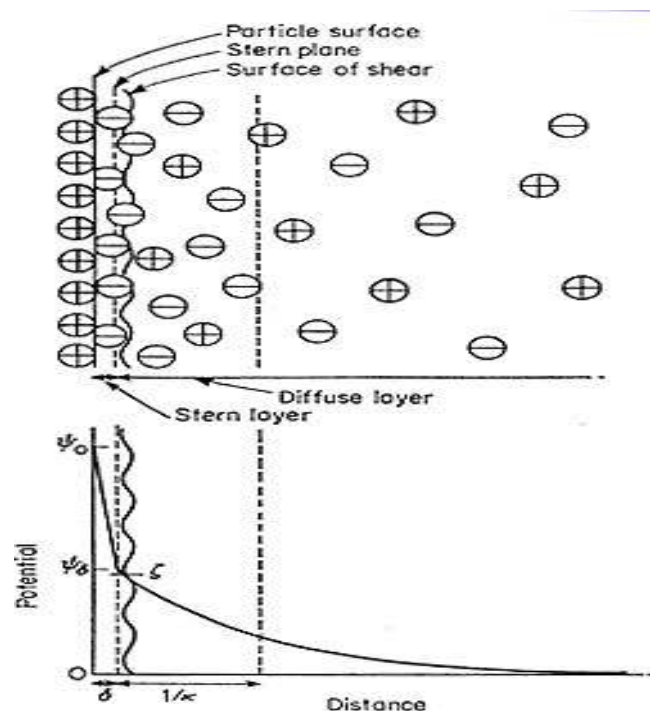
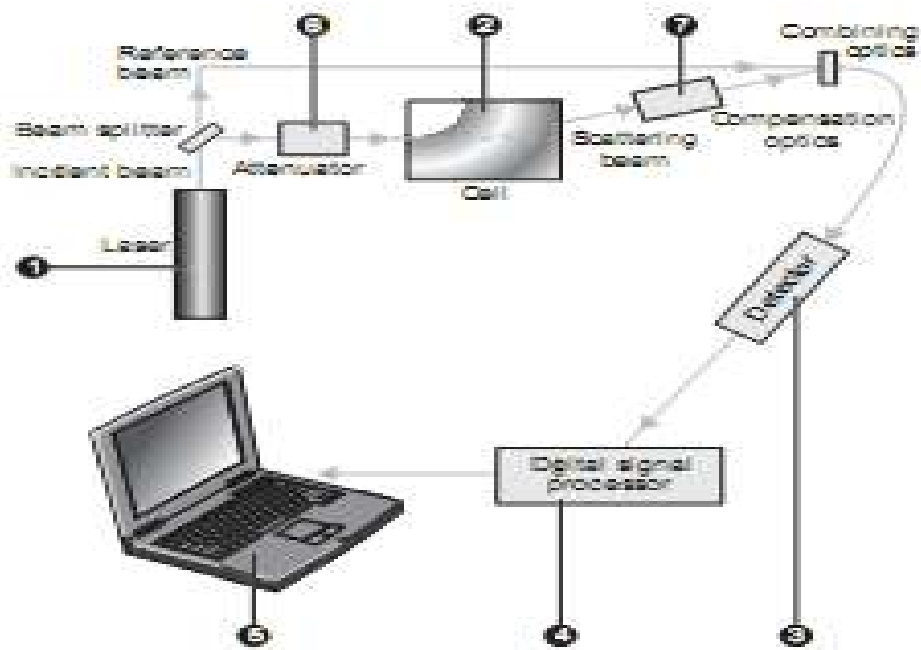


Figure (II.5)

II .2.3 Principe de fonctionnement du Zetamètre:



Figure(II.6) : Anémomètre à laser à effet Doppler

Un **faisceau laser** est utilisé pour fournir une source de lumière afin d'éclairer les particules à l'intérieur de l'échantillon. Pour mesurer le potentiel zêta, cette source de lumière est divisée en deux, pour avoir l'effet Doppler nécessaire à la mesure de la vitesse de déplacement de la particule. le faisceau laser passe à travers le centre de l'échantillon (**cellule 2**), et sera diffusé par les paricules en mouvement. La fréquence du laser diffusée change à cause du déplacement de ces particules qui sont soumise à un champ électrique E.

La mobilité électrophorétique résultat du rapport de la vitesse de déplacement du particule et du champ électrique dépend exclusivement de la différence de fréquence, du laser témoin qui ne traverse pas la cellule et du laser qui est dévié par la particule en mouvement et dont sa fréquence a changé par effet Doppler. Cette différence de fréquence est donnée par la relation suivante:

$$\Delta f = \frac{2v \sin(\theta/2)}{\lambda},$$

Où

- Δf est la différence de fréquence du laser témoin et du laser dévié par la particule en mouvement.
- v est la vitesse de déplacement électrophorétique de la particule
- λ est la longueur d'onde du laser
- θ est l'angle de diffusion (déviation) du laser par la particule en mouvement.

II.3 MORPHOLOGIE ET GRANULOMETRIE :

L'examen microscopique est d'une importance capitale, c'est un test qui conditionne la qualité de la suspension et son acceptabilité par le corps, il permet :

- d'étudier la granulométrie qui consiste à étudier les dimensions des granulats des particules qui sont observées et mesurées. La granulométrie permet de fournir des fréquences statistiques de différentes tailles d'un échantillon de grains et donc d'optimiser l'interprétation des analyses granulométriques.
- De calculer le pourcentage des particules de chaque dimension et de faire une courbe de répartition ; les particules sont mesurées à l'aide d'une échelle microscopique.
- D'étudier la forme des particules, ce qui peut avoir son importance dans certain cas.

CHAPITRE III : (MATERIEL ET METHODES) :

III.1 Matériels de caractérisation :

Rhéomètre : L'Etude rhéologique a été effectuée au niveau du laboratoire de rhéologie au département de Chimie Industrielle à l'Université de Saad Dahlab. Le dispositif utilisé est un rhéomètre rotatif de Couette <<Physiqua MC1+>>; ce dernier est géré par un ordinateur qui permet le traitement et l'analyse des résultats, par un logiciel Software Rholve <<US 200>>.



Figure (III.1) : Rhéomètre

- **Microscope** :

Le microscope utilisé dans notre étude est un microscope optique comportant une caméra numérique de couleur intégrée, cet équipement est utilisé afin de quantifier la distribution granulométrique du PA des suspensions injectables et d'observer leur morphologie.



Figure (III,2) : Microscope optique (optika)

Le diamètre équivalent des particules a été effectué sur un nombre important de particules correspondant à plus de 100 particules, le pourcentage des particules ayant un diamètre particulier a été ensuite calculé d'où la détermination de la distribution de la taille des particules en suspension.

- **Produits a caractériser :**



Figure (III.3) : produits de l'importation PI

- Principes actifs (1) : poudre de Benzathine benzylpénicilline
- Carmellose sodique, Citrate de sodium (E331), Povidone (E1201), en poudre.
- véhicule (2):Eau pour préparation injectable



Figure (III.4) : produits de local PL

III.2 Méthodes :

III.2.1 L'analyse rhéologique :

a-Test en écoulement variable :

La détermination de la courbe d'écoulement permet de faire ressortir des paramètres caractéristiques qui sont susceptibles de refléter l'état mécanique des suspensions. Le protocole opératoire que nous avons adopté est :

- Une rampe croissante en vitesse de cisaillement de $0,1s^{-1}$ à $1000s^{-1}$.
- Le temps de mesure entre deux points successifs est égal au temps d'équilibre (5 seconde).

Les courbes d'écoulement sont données en termes de contrainte de cisaillement et viscosité apparente, en fonction de la vitesse de cisaillement.

Pour tous les essais, la température est maintenue constante à $25^{\circ}C$.

Après avoir mis l'échantillon dans l'entrefer, on programme un premier test qui rend compte de la dépendance au temps de la viscosité des suspensions (thixotropie).

III.2.2 Détermination du potentiel Zeta [10]:

Les échantillons ont été dilués à cause de leur turbidité. En fait, le but est d'obtenir des solutions transparentes.

Les essais de mesures ont été répétés trois fois pour la reproductibilité. Une valeur moyenne est alors dégagée à l'issue de cette méthode de mesure.

III.2.3 Etude morphologique (par microscopie et granulométrie):

Préparation des suspensions injectable :

On a utilisé cette technique après avoir reconstitué la suspension injectable en mélange le QS d'eau avec la poudre de l'extencilline, et en prélevant un échantillon qu'on met sous microscope.

On prélève une goutte de suspension parentérale pour chaque échantillon, et on la met sur

une lamelle puis on la dépose sur une lame qui est mise sous microscope. Suite à la mise en fonction du logiciel et à la mise au point du réglage, les observations ont été effectuées avec un grossissement $\times 40$ et $\times 100$. Un balayage de mesure des deux distances maximales perpendiculaires des particules est alors effectué à l'aide du logiciel <Image Tool> et une taille caractéristique est obtenue par la formule suivante :

$$D = \frac{\sqrt{x^2 + y^2}}{2}$$

III.2.4 Test de l'écoulement :

Afin de quantifier l'écoulement des suspensions injectables, nous avons sollicité mécaniquement le piston poussoir par une force de rappel d'un élastique, de $-Kx$ (K étant la constante de raideur). Cette force provoque ainsi l'écoulement (**figure III.5**). On mesure alors pour chaque position de l'interface piston/suspension (partie noire), le temps qui lui est associée.

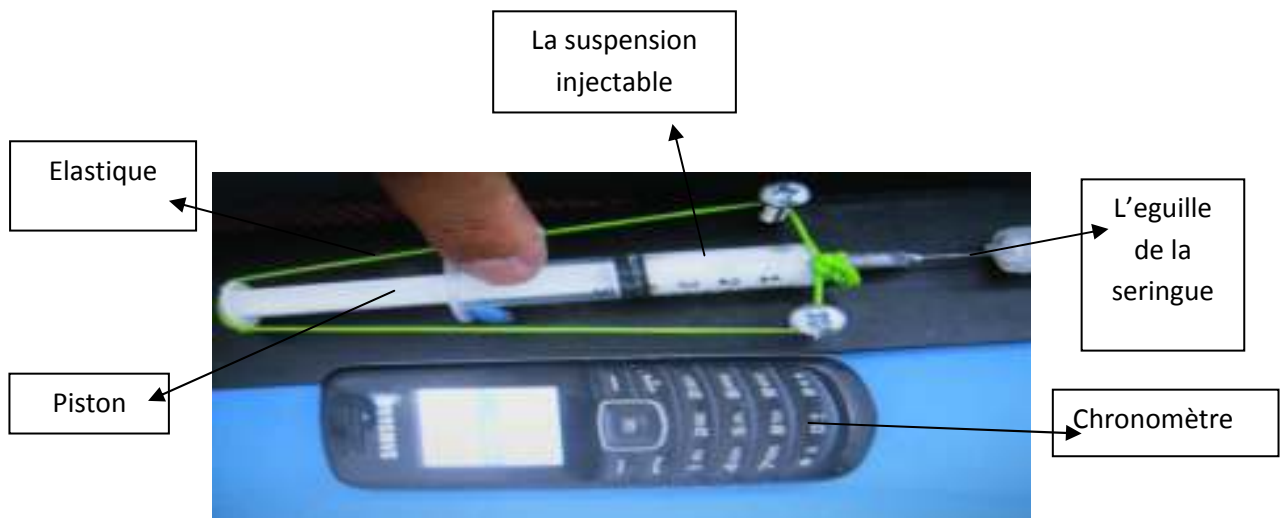


Figure (III.5) : Le montage de l'essais de l'écoulement

Chapitre IV : Résultats et discussion :

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats de l'étude expérimentale

Dans la première partie de ce chapitre, nous présentons les résultats obtenus lors de l'observation morphologique de la spécialité de référence et du produit local.

Dans une seconde partie, nous présentons les résultats obtenus dans l'analyse rhéologique

Dans la troisième partie on discutera les résultats de la zetamétrie

La dernière partie sera consacrée à la présentation des résultats de l'analyse qui montre la vitesse et taux de sédimentation.

IV.1 Granulométrie et morphologie :

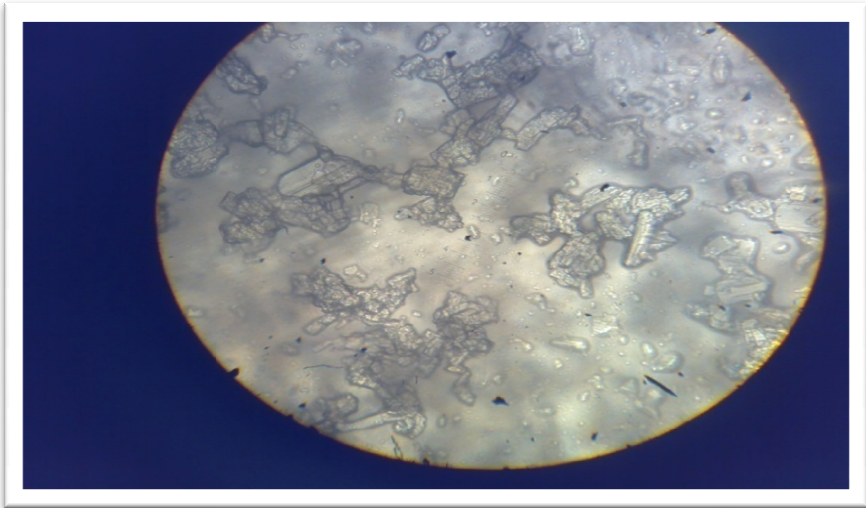
La figure (IV,1) montre une dispersion des particules du PA du médicament d'importation PI en solution. La forme de ces particules est globalement rectangulaire avec quelques particules aciculaires. La polydispersité est assez prononcée. Cette forme est similaire à celle décrite dans le brevet d'invention [12] et donc peut être intéressante quant à son efficacité thérapeutique, essentiellement en terme d'écoulement facile lors de l'injection.



Figure (IV.1) : observation microscopique d'un échantillon de produit de d'importation

La figure (IV,2) illustre la dispersion des particules du principe actif de la suspension injectable du produit local PL. A la lumière de cette dispersion, il apparaît que les particules ne

présentent pas la forme préconisée par le brevet [12], à savoir la forme rectangulaire et aciculaire. Ici, on remarque que la forme majoritaire des particules est irrégulière. D'ailleurs, le système paraît faiblement polydisperse.



Figure(IV.2) : observation microscopique de la dispersion du PA du produit local

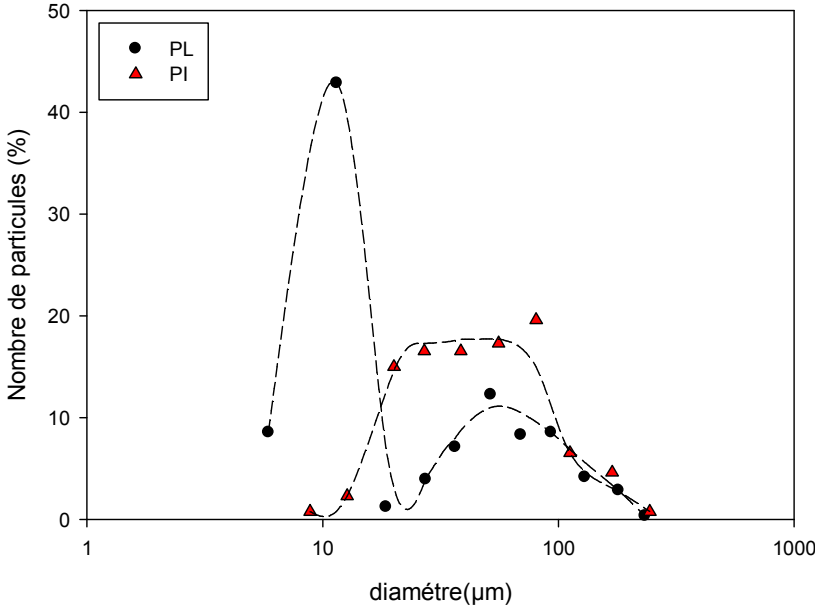
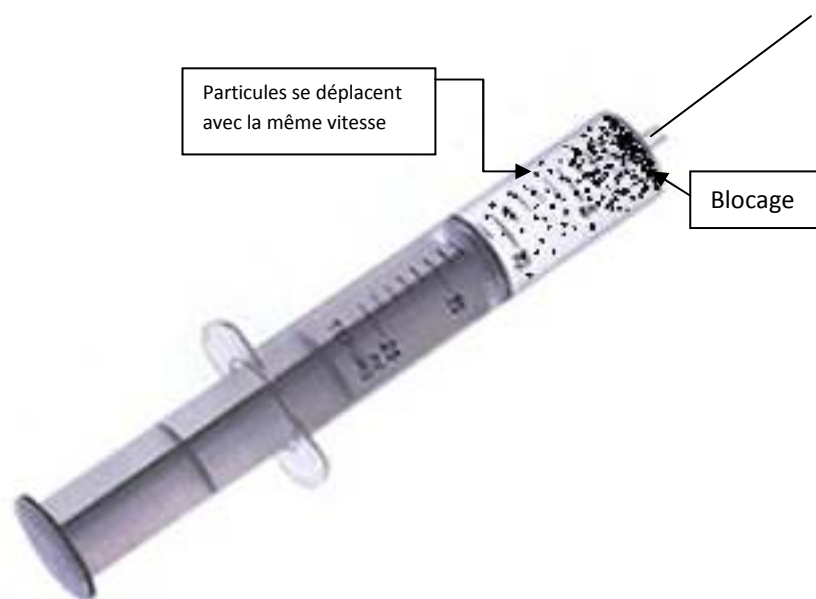


Figure (IV.3) : Courbes de distribution granulométrique différentielle des deux suspensions injectables locale et importée.

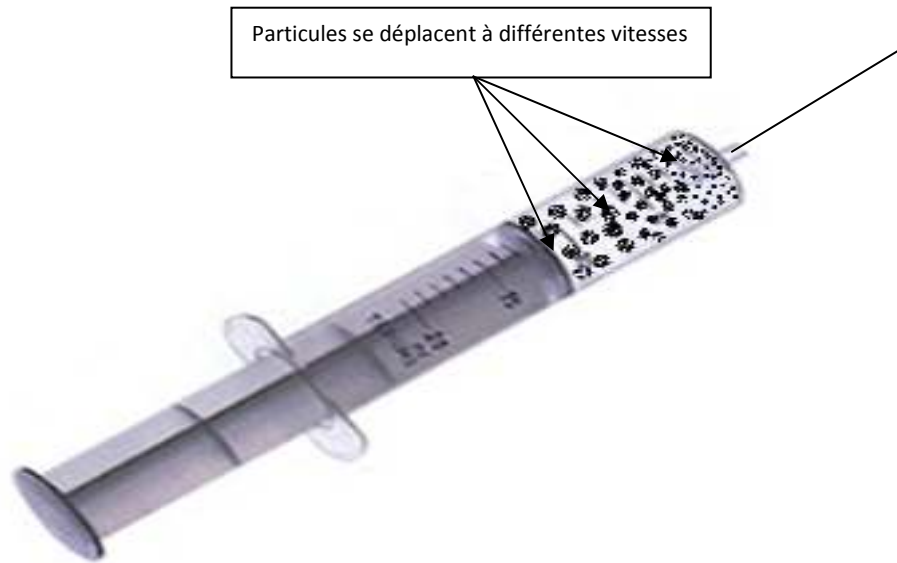
La courbe ci-dessus, figure (IV.3), est la distribution granulométrique différentielle des particules du PA, obtenue, au terme d'observation microscopique des deux suspensions, après avoir mesurer les diamètres maximums opposés et le calcul du diamètre moyen.

Au vu de la courbe du PL, on peut supposer que la distribution est bimodale, c.-à-d., présence de deux populations dont la valeur de leur mode est aux alentours de $10\mu\text{m}$ et $70\mu\text{m}$.

Le mode associé aux fines étant plus important de point de vue fréquence (43%), on peut alors considérer que le grade du PA utilisée dans cette formulation injectable est micronisé (aux alentours de $10\mu\text{m}$). Ce grade peut être conforme par rapport à ce qui est préconisé dans le cas des suspensions injectables (grade micronisé). Toutefois, au vu de la particularité du produit, son écoulement peut être difficile essentiellement au niveau de l'aiguille de la seringue. Car, pour obtenir un écoulement aisé de la suspension injectable, il est recommandé d'avoir une distribution granulométrique étendue, dans le sens où la dispersion est large, traduisant la présence de plusieurs classes à fréquence égale. En effet, la distribution est étroite, la majorité des particules du PA se déplacent avec la même vitesse, ce qui peut générer un bousculement et donc un embouteillage au niveau du rétrécissement brutal en amont de l'aiguille de la seringue (figure (IV.4,b)). Dans le cas contraire, les classes, sont de tailles différentes se déplacent au sein de l'écoulement avec des vitesses différentes, ce qui facilite l'écoulement (figure (IV.4,a)).



(figure (IV.4,b)) Bouchon provoqué par la population majoritaire au niveau du rétrécissement.



(figure (IV.4,a)) : Répartition des particules selon la taille, en écoulement dans la seringue lors de l'injection .

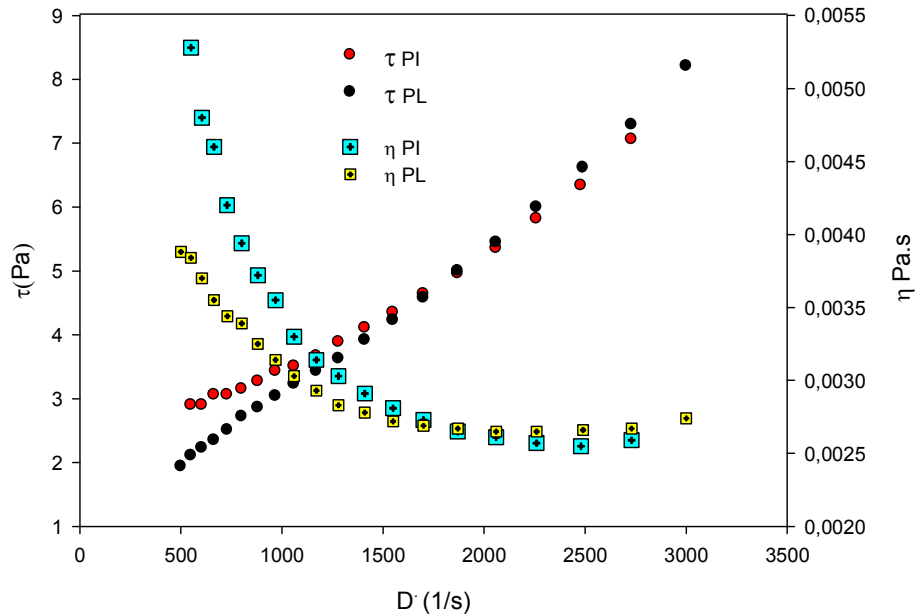
Pour ce qui est de la distribution du PI, de la figure (IV.3), on remarque que la distribution est plate et étendue par la présence de plusieurs classes de fréquence égale de l'ordre de 17%. Les populations concernées sont celles dont le diamètre moyen est : 20 μm , 26 μm , 38 μm , 55 μm et 80 μm . Cette distribution granulométrique est vraisemblablement ciblée, afin de d'obtenir un écoulement facile lors de l'injection.

Test d'écoulement sous injection

IV.2 Rhéologie :

Sur la figure (IV.5), sont illustrées les courbes d'écoulements des deux suspensions injectables, en termes de $\tau = f(D)$ et de $\eta = f(D)$. Les rhéogrammes (τ -D) semblent être linéaires essentiellement à fort taux de cisaillement. A faible et moyen cisaillements, la courbe associée au produit d'importation est au-dessus de celle du produit local, ce qui dénote une différence certaine du comportement rhéologique des deux suspensions. En matière de viscosité apparente, les deux courbes décroissent avec le cisaillement, ce qui permet de déduire que le comportement rhéologique des suspensions est rhéofluidifiant. Ceci peut être un avantage significatif, dans le sens où en écoulement lors de l'injection, la viscosité a tendance à diminuer ce qui fait augmenter le gradient de vitesse.

A noter l'ordre de grandeur de la viscosité apparente enregistré qui est très petit, aux alentours de 3 à 5 fois la viscosité de l'eau à 20C (1mPa.s).



Figure(IV.5) : Rhéogrammes des deux produits PL et PI à T=20C

Afin de faire ressortir des paramètres rhéologiques caractéristiques des deux suspensions, on se propose de modéliser les courbes d'écoulement expérimentales par les deux modèles linéaires, en l'occurrence Newton et Bingham.

Les résultats d'ajustement sont montrés dans le tableau (IV.1) du PI et PL respectivement.

Tableau(IV.1) : Représentation des résultats de fit mathématique des courbes expérimentales du produit importé et local

	Newton $\tau = \eta \cdot D$	Bingham $\eta = \tau_0 + \eta_p D$
PI	$\eta = 3,0709 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ $R = 0,74193$	$R = 0,99041$ $\tau_0 = 2,02 \text{ Pa}$ $\eta_p = 1,7334 \text{ mPa}\cdot\text{s}$
PL	$\eta = 0,0030193 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $R = 0,96036$	$R = 0,99742$ $\tau_0 = 0,76308 \text{ Pa}$

		$\eta_p=2,4063\text{m Pa}\cdot\text{s}$
--	--	---

De ces deux ajustements, on peut apprécier la précision du modèle de Bingham, au vu des valeurs proches de 1 du coefficient de corrélation. Les paramètres de ce modèle seront retenus quant à la suite de la caractérisation.

On remarque qu'à faible cisaillement, la contrainte seuil, τ_0 du produit importé est plus grande que celle du produit local. Ceci peut éventuellement supposer que la suspension du Produit Importé PI est plus stable, dans le sens où les particules du PA résistent à la sédimentation par effet du comportement plastique (présence de la contrainte seuil).

A forte vitesse cisaillement, D, les viscosités à l'infini associées, η_p , sont quasiment identiques et sont du même ordre de grandeur que la viscosité de l'eau qui est de $1\text{mPa}\cdot\text{s}$, à la température ambiante. Ce paramètre caractéristique n'explique pas l'écoulement des deux suspensions lors de l'injection car, dans cette situation, le cisaillement est extrêmement grand. En injection, l'écoulement reste relativement faible.

IV.3 Zétamétrie :

Tableau(IV.2) : Valeurs du potentiel zêta des deux suspensions injectables.

N°		Zét (mV)
PI	Fab :nov/08	-41.5
	Exp :nov/12	-42,6
		-40,2
	Moyenne	Moyenne : -41.5
PL	Fab :sep/10	-40.1
	Exp :Aout/13	-36.5
		-33.3
	Moyenne	Moyenne : -36.6

On remarque que le potentiel zeta en valeur absolu est supérieur a 30 pour les deux spécialités

ce qui dénote qu'il y a des interactions fortes de répulsion électrostatiques entre les particules et que les suspensions sont défloculées, ce qui est favorable dans le cas des suspensions injectables.

IV.4 Ecoulement des suspensions lors de l'injection :

Suite au prélèvement des données expérimentales relatives aux positions successives du piston de la seringue en fonction du temps (tableau montré en annexe), on se propose de calculer la fraction volumique injectée de la suspension en fonction du temps, suivant la formule :

$$Fr = 100 \frac{\text{Quantité mise de la suspension} - \text{position du piston}}{\text{Quantité mise de la suspension}}$$

Le tracer de l'évolution de cette fraction volumique injectable en fonction du temps pour les deux suspensions est illustré sur la figure (IV. 6). Ainsi, on peut remarquer que la quantité injectée du PI est plus grande que celle de PL et cela pour la même force de rappel de l'élastique utilisé.

On peut également constater que l'évolution de la fraction injectée est plus rapide pour PI du fait de l'importance de la pente. Ceci confirme la rapidité de l'écoulement des suspensions lorsque la forme du PA est aciculaire d'une part et lorsque la distribution granulométrique est aplatie d'autre part.

Enfin, on remarque que la fraction volumique injectée, enregistre un palier dans le cas de deux suspensions. Toutefois, le palier, associé à la suspension de PL apparaît plus tôt. Dans cette situation l'élastique, par sa force de rappel, $-Kx$, n'arrive plus à pousser le piston de la seringue. Ceci, justifie le comportement plastique important de la suspension injectable locale, due à la sédimentation rapide des particules insolubles, PA.

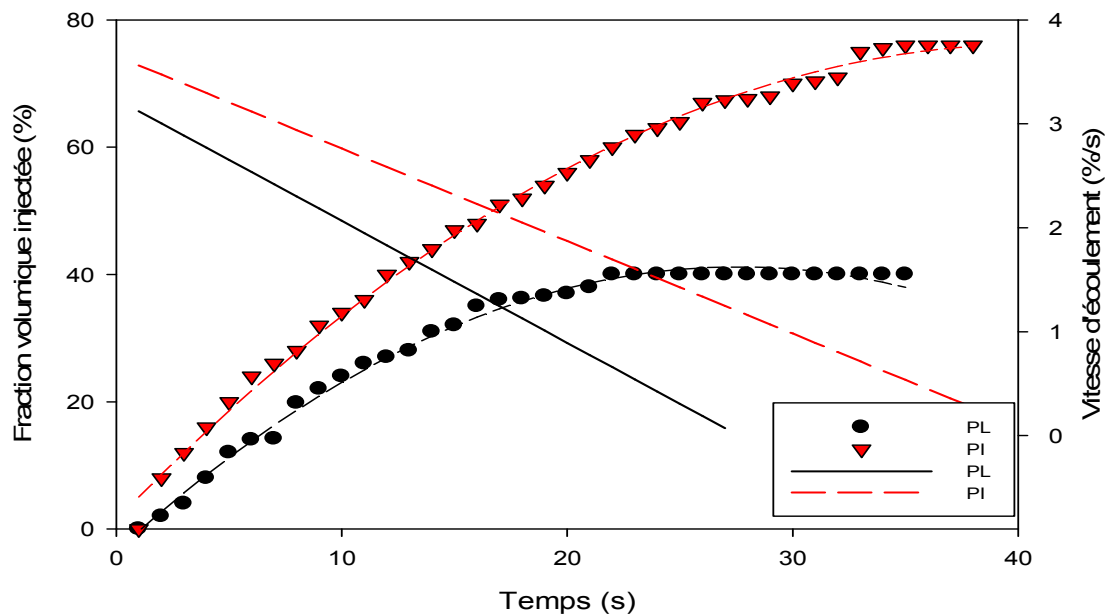


Figure (IV. 6) : le tracer de l'évolution de la fraction volumique injectable en fonction du temps pour les deux suspensions ainsi que la variation de leurs vitesse de l'écoulement.

La détermination de la vitesse de l'écoulement des suspensions injectable a été déterminée, suite à une modélisation mathématique de la fraction volumique injectée. Pour ce faire, un modèle polynomial de deuxième degré a été utilisé.

$$Fr_{th} = a + b * fr_{exp} + c * fr_{exp}^2$$

Où fr_{th} est la fraction volumique théorique calculée par le modèle, et Fr_{exp} est la fraction volumique expérimentale.

Le calcul de la vitesse d'écoulement en injection est donné par :

$$V = \frac{dfr_{th}}{dt} = b + 2 * c * fr_{exp}$$

Le tracer de la variation de la vitesse de l'écoulement des deux suspensions en injection est représenté sur le même graphique, figure (IV .6).

Ainsi, on peut observer clairement que la vitesse d'écoulement de la suspension importée est plus grande que celle du PL.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE EXPERIMENTALE

Annexe :

Allergie :

Réaction cutanée (démangeaisons, boutons, gonflement) ou malaise général apparaissant après un contact avec une substance particulière, l'utilisation d'un médicament ou l'ingestion d'un aliment. Les principales formes d'allergie sont l'eczéma, l'urticaire, l'asthme, l'œdème de Quincke et le choc allergique (choc anaphylactique). L'allergie alimentaire peut également se traduire par des troubles digestifs.

Antibiotique :

Substance capable de bloquer la multiplication de certaines bactéries ou de les tuer. Le spectre d'un antibiotique est l'ensemble des bactéries sur lesquelles ce produit est habituellement actif. Contrairement aux bactéries, les virus ne sont pas sensibles aux antibiotiques. Les premiers antibiotiques furent extraits de cultures de champignons : penicillium (pénicilline), streptomyces (streptomycine). Ils sont actuellement fabriqués par synthèse chimique. Les antibiotiques sont divisés en familles : pénicillines, céphalosporines, macrolides, tétracyclines (cyclines), sulfamides, aminosides, lincosanides, phénicolés, polymyxines, quinolones, imidazolés, etc. Un usage inapproprié des antibiotiques peut favoriser l'apparition de résistances : n'utilisez un antibiotique que sur prescription médicale, respectez sa posologie et sa durée, ne donnez pas et ne conseillez pas à une autre personne un antibiotique que l'on vous a prescrit.

Choc :

Malaise brutal et grave avec chute de la pression artérielle. Les principales causes de choc sont les allergies (choc allergique ou anaphylactique), les troubles cardiovasculaires graves (choc cardiovasculaire) et les septicémies (choc septique).

Germe :

Terme général qui désigne tous les organismes microscopiques susceptibles de provoquer une infection : bactéries, virus, parasites, champignons.

Insuffisance rénale :

Incapacité des reins à éliminer les déchets ou les substances médicamenteuses. Une insuffisance rénale avancée ne se traduit pas forcément par une diminution de la quantité d'urine éliminée. Seuls une prise de sang et le dosage de la créatinine peuvent révéler cette maladie.

Intolérance :

Effet indésirable, le plus souvent digestif, lors de la prise d'un médicament. L'irritation de l'estomac due à l'aspirine est une intolérance et non une allergie.

Intramusculaire (voie ou injection) :

Injection d'un médicament dans un muscle, généralement au niveau de la fesse. L'effet du médicament, qui ne passe que progressivement dans le sang, est retardé mais prolongé. Une bonne désinfection préalable de la peau est nécessaire, car cette injection profonde expose à un risque d'abcès. La douleur due à la piqûre dépend surtout de la nature du produit utilisé. Cette voie d'administration est contre-indiquée chez les hémophiles et chez les personnes qui suivent un traitement anticoagulant, car elle expose alors à un risque d'hématome de la fesse.

Abréviation : IM.

Réaction allergique :

Réaction due à l'hypersensibilité de l'organisme à un médicament. Les réactions allergiques peuvent prendre des aspects très variés : urticaire, œdème de Quincke, eczéma, éruption de boutons rappelant la rougeole, etc. Le choc anaphylactique est

une réaction allergique généralisée qui provoque un malaise par chute brutale de la tension artérielle.

Résistance (aux antibiotiques) :

L'utilisation de plus en plus large des antibiotiques favorise des phénomènes de résistance des bactéries. Les espèces vivantes sont caractérisées par leur capacité d'adaptation et les bactéries sont particulièrement aptes à muter pour résister aux produits destinés à les détruire. Lors de l'utilisation d'un antibiotique à une dose insuffisante, pendant une durée trop courte ou de façon trop répétée, les bactéries mutantes les plus résistantes à cet antibiotique sont sélectionnées puisqu'elles sont les seules à survivre. Ces bactéries peuvent persister dans l'organisme ou contaminer une autre personne. Pire, elles peuvent transmettre à d'autres bactéries leur capacité de résistance à un antibiotique.

Contrairement à une idée répandue, quelqu'un ne devient pas « résistant » à un antibiotique. Ce sont les bactéries qui l'entourent ou qui sont présentes dans son organisme qui le deviennent.

Rhumatisme articulaire aigu :

Complication des infections dues à un germe (streptocoque). Elle se traduit par des lésions cardiaques et articulaires.

Symptôme :

Trouble ressenti par une personne atteinte d'une maladie. Un même symptôme peut traduire des maladies différentes et une même maladie ne donne pas forcément les mêmes symptômes chez tous les malades.

Transaminases :

Enzymes dosées dans le sang, dont le taux s'élève lors de certaines hépatites. Elles figurent dans les analyses de sang sous le nom de SGOT et SGPT ou ASAT et ALAT.

Voie :

- Chemin (voie d'administration) utilisé pour administrer les médicaments : voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intradermique, transdermique.
- Ensemble d'organes creux permettant le passage de l'air (voies respiratoires), des aliments (voies digestives), des urines (voies urinaires), de la bile (voies biliaires), etc.

Épaississant (Additif alimentaire qui augmente la viscosité), Stabilisant (Additif alimentaire qui permet de maintenir une dispersion uniforme de deux ou plusieurs composantes dans un aliment), Émulsifiant (Additif alimentaire qui permet d'obtenir ou de maintenir un mélange uniforme à partir de deux ou plusieurs phases immiscibles contenues dans un aliment.).

Régulateur de l'acidité(Additif alimentaire qui contrôle l'acidité ou l'alcalinité d'une denrée alimentaire), Séquestrant(Additif alimentaire limitant la disponibilité des cations), Émulsifiant(Additif alimentaire qui permet d'obtenir ou de maintenir un mélange uniforme à partir de deux ou plusieurs phases immiscibles contenues dans un aliment.), Stabilisant(Additif alimentaire qui permet de maintenir une dispersion uniforme de deux ou plusieurs composantes dans un aliment).

Description de l'additif E331 (Citrate de sodium) :

Un des sels de sodium de l'acide citrique (E330). Il est utilisé dans de nombreux aliments, bonbons, fromages, gelées, boissons gazeuses...

Raffermissant (Additif alimentaire qui augmente la viscosité d'un aliment),

Stabilisant(Additif alimentaire qui permet de maintenir une dispersion uniforme de deux ou plusieurs composantes dans un aliment), Agent de dispersion(Additif

alimentaire qui permet d'obtenir ou de maintenir un mélange uniforme à partir de deux ou plusieurs phases immiscibles contenues dans un aliment



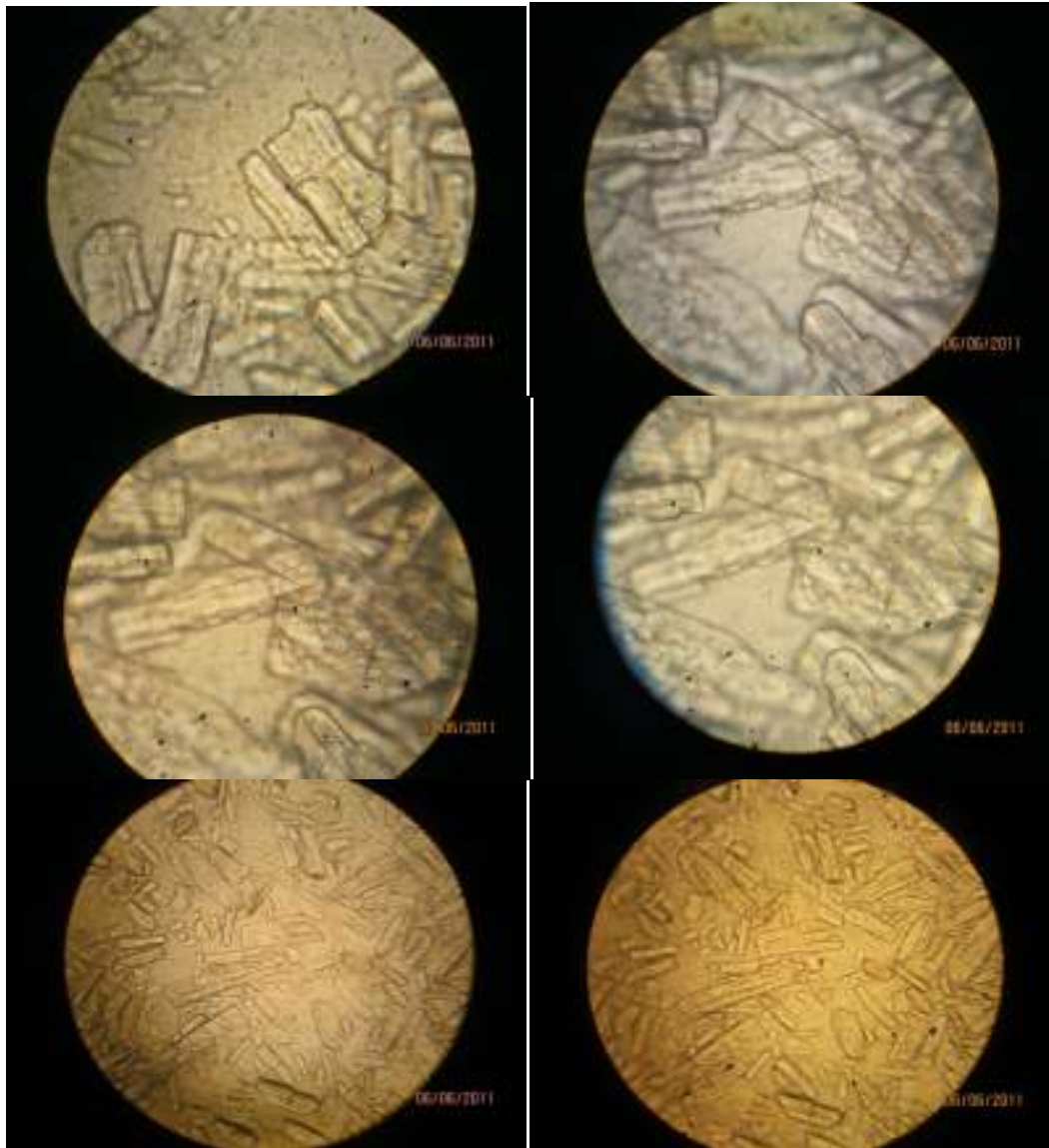
Image (1) : le produit de reference

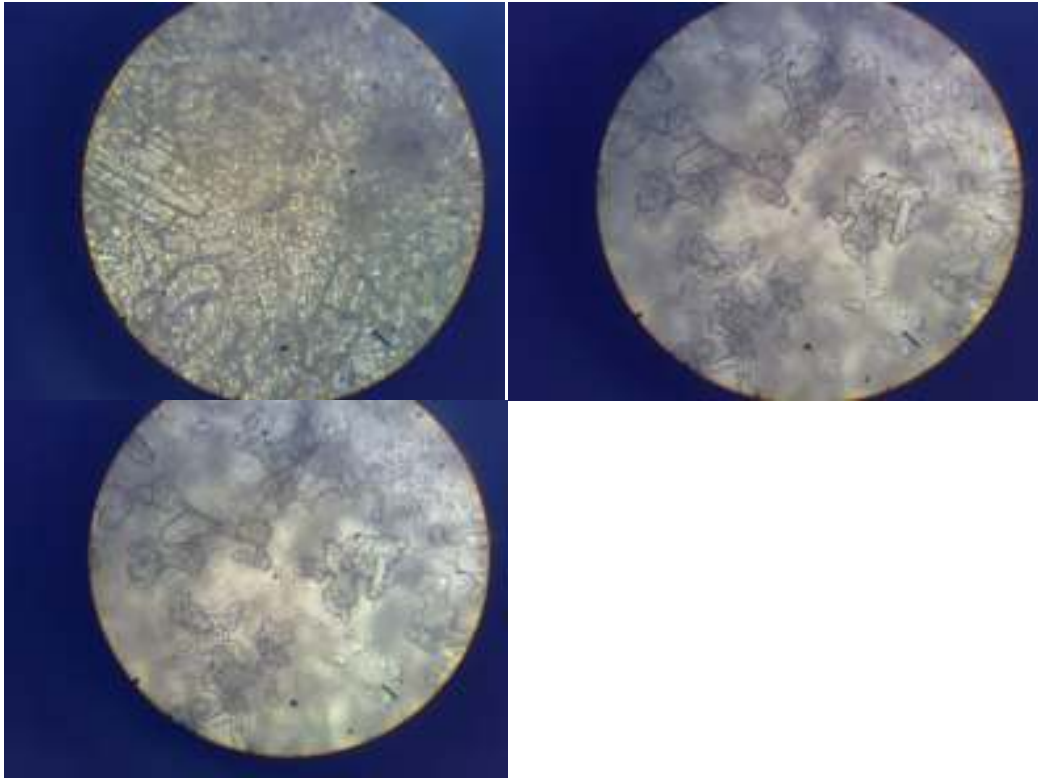


Image (2) : le produit local

Photos prise lors de l'analyse microscopique des deux produit PL et PI



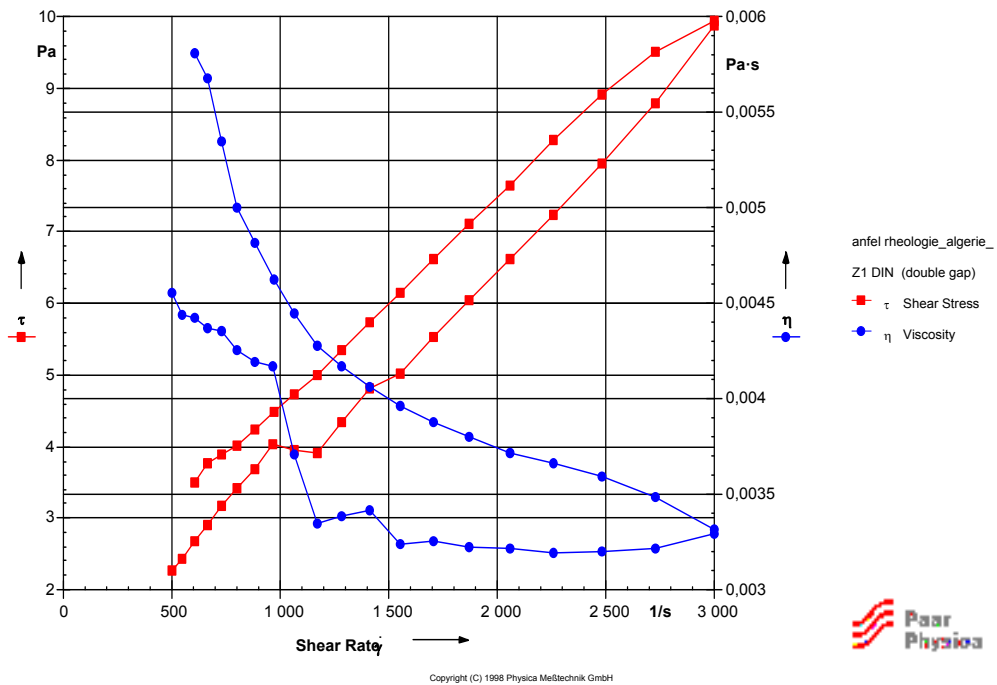




Les résultats du Test du comportement rhéologique pour les deux produits PL et PI :

Première analyse du produit importé PI :

Physica US 200



Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP

Last Filesave: 12/04/2011 09:08 pm

Number of Data Series: 1 / 30
 List of Data Series: anfel rheologie_algerie_

Data Series Information

Name: anfel rheologie_algerie_
 Device: MC1+ SN342834
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Number of Intervals: 2
 Measuring Date: 12/04/2011
 Measuring Time: 09:01 pm
 Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 1
 Number of Data Points: 20

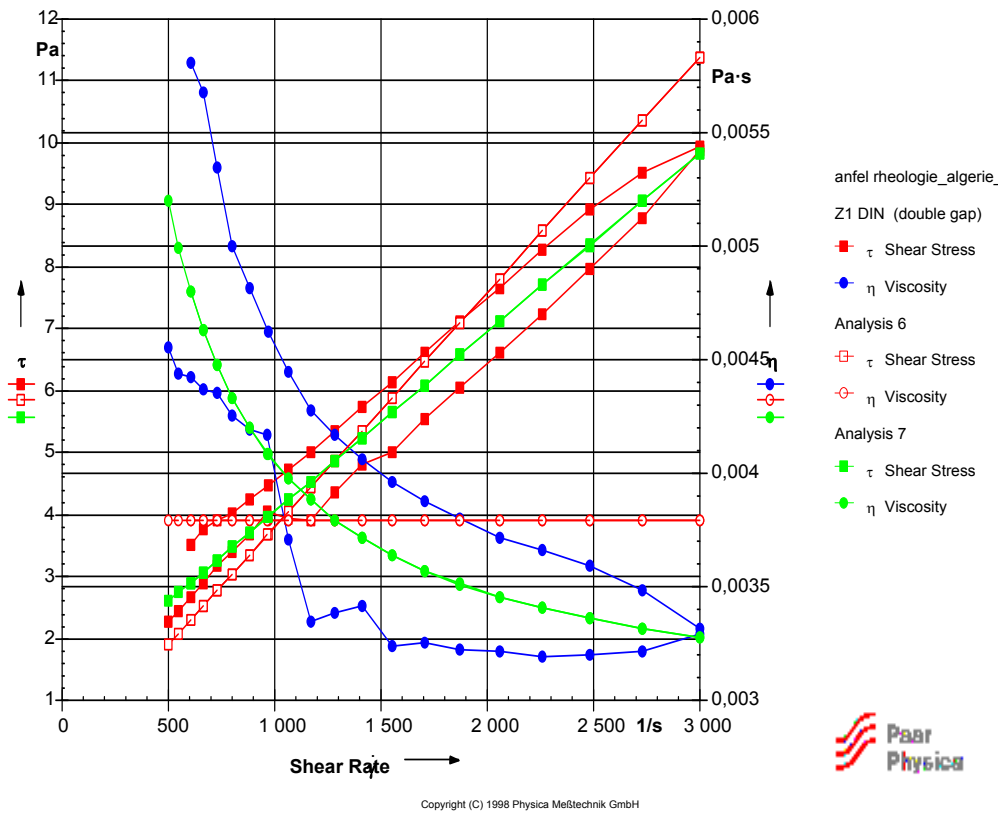
Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
3	3,51	0,00581	604
4	3,77	0,00567	664
5	3,9	0,00534	729
6	4,01	5E-3	801
7	4,24	0,00482	881
8	4,47	0,00462	968
9	4,73	0,00445	1 060
10	5	0,00428	1 170
11	5,35	0,00417	1 280
12	5,73	0,00406	1 410
13	6,14	0,00396	1 550
14	6,61	0,00388	1 700
15	7,11	0,0038	1 870
16	7,64	0,00372	2 060
17	8,28	0,00366	2 260
18	8,92	0,00359	2 480
19	9,51	0,00348	2 730
20	9,94	0,00331	3E+3

Interval: 2
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	9,87	0,00329	3E+3
2	8,78	0,00322	2 730
3	7,96	0,0032	2 480
4	7,22	0,00319	2 260

5	6,61	0,00321	2 060
6	6,04	0,00322	1 870
7	5,54	0,00325	1 700
8	5,02	0,00324	1 550
9	4,82	0,00342	1 410
10	4,35	0,00339	1 280
11	3,91	0,00335	1 170
12	3,94	0,00371	1 060
13	4,03	0,00417	967
14	3,69	0,00419	880
15	3,41	0,00425	801
16	3,18	0,00436	729
17	2,9	0,00437	663
18	2,67	0,00442	604
19	2,44	0,00444	549
20	2,27	0,00455	500

Physica US 200



Newton I

Name of Datapool:
C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP

List of Data Series:
anfel rheologie_algerie_

Result Data Series:
Analysis 6

Newton: $y = a \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 38
Number of Output Data Points : 38

Regression Parameter a : 0,0037935
Correlation Ratio R_xy : 0,92339
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,90162

Viscosity eta : 0,0037935 Pa·s

Bingham I

=====
Name of Datapool:
C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
List of Data Series:
anfel rheologie_algerie_
Result Data Series:
Analysis 7

Bingham: $y = a + b \cdot x$

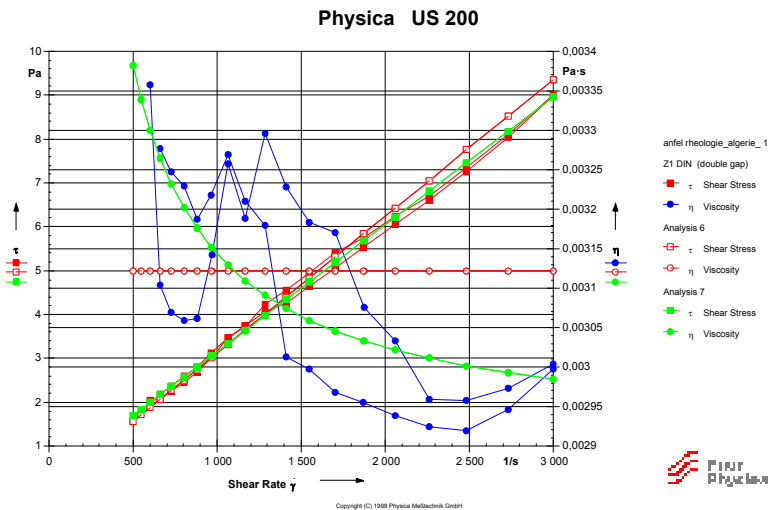
ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 38
Number of Output Data Points : 38

Regression Parameter a : 1,1498
Regression Parameter b : 0,0028973
Correlation Ratio R_xy : 0,97733
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,96844

Yield Stress tau0 : 1,1498 Pa
Viscosity eta : 0,0028973 Pa·s

Deuxième analyse pour la même préparation après avoir remué et laisser se reposer :



Newton I

=====
 Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 List of Data Series:
 anfel rheologie_algerie_1
 Result Data Series:
 Analysis 6

Newton: $y = a \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 40
 Number of Output Data Points : 40

Regression Parameter a : 0,0031215
 Correlation Ratio R_xy : 0,9942
 Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,99556

Viscosity eta : 0,0031215 Pa·s

Bingham I

=====
 Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 List of Data Series:
 anfel rheologie_algerie_1
 Result Data Series:
 Analysis 7

Bingham: $y = a + b \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 40

Number of Output Data Points : 40

Regression Parameter a : 0,23815
Regression Parameter b : 0,0029057
Correlation Ratio R_xy : 0,99848
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,99834

Yield Stress tau0 : 0,23815 Pa
Viscosity eta : 0,0029057 Pa·s

Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
Last Filesave: 12/04/2011 09:28 pm
Number of Data Series: 3 / 33
List of Data Series: anfel rheologie_algerie_1
Analysis 6
Analysis 7

Data Series Information

Name: anfel rheologie_algerie_1
Device: MC1+ SN342834
Remarks:
Customer:
Sample:
Number of Intervals: 2
Measuring Date: 12/04/2011
Measuring Time: 09:21 pm
Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 1
Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
3	2,03	0,00336	604
4	2,06	0,0031	664
5	2,24	0,00307	729
6	2,45	0,00306	801
7	2,7	0,00306	881
8	3,04	0,00314	968
9	3,47	0,00326	1 070
10	3,73	0,00319	1 170
11	4,23	0,0033	1 280
12	4,55	0,00323	1 410
13	4,94	0,00318	1 550
14	5,4	0,00317	1 700

15	5,76	0,00308	1 870
16	6,24	0,00303	2 060
17	6,69	0,00296	2 260
18	7,35	0,00296	2 480
19	8,12	0,00297	2 730
20	9,01	3E-3	3E+3

Interval: 2
Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	8,99	3E-3	3E+3
2	8,04	0,00295	2 730
3	7,25	0,00292	2 480
4	6,61	0,00292	2 260
5	6,04	0,00294	2 060
6	5,53	0,00295	1 870
7	5,06	0,00297	1 700
8	4,65	3E-3	1 550
9	4,25	0,00301	1 410
10	4,08	0,00318	1 280
11	3,75	0,00321	1 170
12	3,47	0,00327	1 060
13	3,11	0,00322	967
14	2,8	0,00319	880
15	2,59	0,00323	801
16	2,37	0,00325	729
17	2,17	0,00328	663

Data Series Information

Name: Analysis 6
Analysis Method: Newton I
Remarks:
Customer:
Sample:
Analysis Result: eta=0,0031215 Pa·s
Number of Intervals: 1
Interval: 1
Number of Data Points: 40

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	1,56	0,00312	500
2	1,72	0,00312	550
3	1,88	0,00312	604
4	2,07	0,00312	664
5	2,28	0,00312	729

6	2,5	0,00312	801
7	2,75	0,00312	881
8	3,02	0,00312	968
9	3,33	0,00312	1 070
10	3,65	0,00312	1 170
11	4,01	0,00312	1 280
12	4,4	0,00312	1 410
13	4,84	0,00312	1 550
14	5,32	0,00312	1 700
15	5,84	0,00312	1 870
16	6,42	0,00312	2 060
17	7,06	0,00312	2 260
18	7,76	0,00312	2 480
19	8,52	0,00312	2 730
20	9,36	0,00312	3E+3
21	9,36	0,00312	3E+3
22	8,52	0,00312	2 730
23	7,75	0,00312	2 480
24	7,05	0,00312	2 260
25	6,42	0,00312	2 060
26	5,84	0,00312	1 870
27	5,32	0,00312	1 700
28	4,84	0,00312	1 550
29	4,4	0,00312	1 410
30	4,01	0,00312	1 280
31	3,65	0,00312	1 170
32	3,32	0,00312	1 060
33	3,02	0,00312	967
34	2,75	0,00312	880
35	2,5	0,00312	801
36	2,28	0,00312	729
37	2,07	0,00312	663
38	1,88	0,00312	604
39	1,71	0,00312	549
40	1,56	0,00312	500

Data Series Information

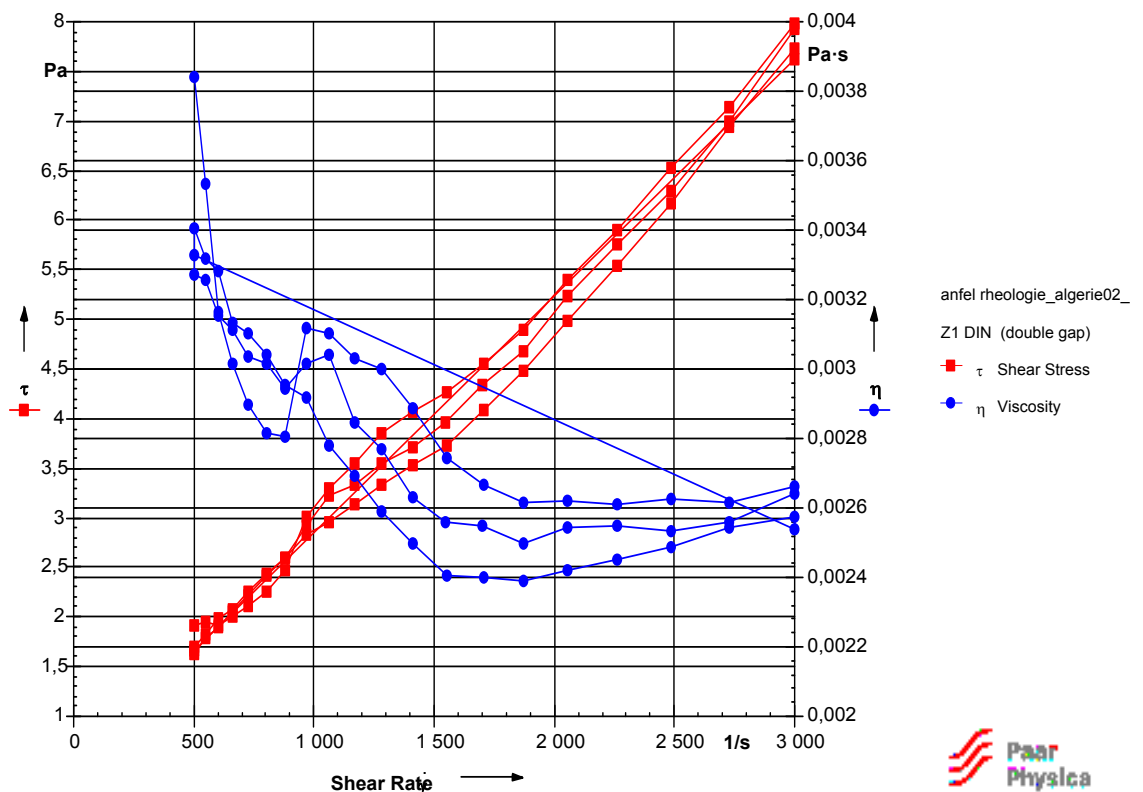
Name: Analysis 7
 Analysis Method: Bingham I
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Analysis Result: $\tau_0=0,23815 \text{ Pa}$; $\eta=0,0029057 \text{ Pa}\cdot\text{s}$
 Number of Intervals: 1
 Interval: 1
 Number of Data Points: 40

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
----------	--------------	-----------	------------

	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	1,69	0,00338	500
2	1,84	0,00334	550
3	1,99	0,0033	604
4	2,17	0,00326	664
5	2,36	0,00323	729
6	2,57	0,0032	801
7	2,8	0,00318	881
8	3,05	0,00315	968
9	3,34	0,00313	1 070
10	3,63	0,00311	1 170
11	3,97	0,00309	1 280
12	4,34	0,00307	1 410
13	4,74	0,00306	1 550
14	5,19	0,00305	1 700
15	5,68	0,00303	1 870
16	6,22	0,00302	2 060
17	6,81	0,00301	2 260
18	7,46	3E-3	2 480
19	8,17	0,00299	2 730
20	8,96	0,00299	3E+3
21	8,96	0,00299	3E+3
22	8,17	0,00299	2 730
23	7,45	3E-3	2 480
24	6,81	0,00301	2 260
25	6,21	0,00302	2 060
26	5,68	0,00303	1 870
27	5,19	0,00305	1 700
28	4,74	0,00306	1 550
29	4,34	0,00307	1 410
30	3,97	0,00309	1 280
31	3,63	0,00311	1 170
32	3,33	0,00313	1 060
33	3,05	0,00315	967
34	2,8	0,00318	880
35	2,57	0,0032	801
36	2,36	0,00323	729
37	2,17	0,00326	663
38	1,99	0,0033	604
39	1,83	0,00334	549
40	1,69	0,00338	500

Analyse d'une autre préparation (autre flacon) :

Physica US 200



Copyright (C) 1998 Physica Meßtechnik GmbH



Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 Last Filesave: 12/04/2011 09:28 pm
 Number of Data Series: 1 / 32
 List of Data Series: anfel rheologie_algerie02_

Data Series Information

Name: anfel rheologie_algerie02_
 Device: MC1+ SN342834
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Number of Intervals: 4
 Measuring Date: 12/04/2011
 Measuring Time: 09:54 pm
 Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 1
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear	Viscosity	Shear Rate
----------	-------	-----------	------------

	Stress		
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	1,92	0,00384	500
2	1,94	0,00354	549
3	1,91	0,00316	604
4	2	0,00302	664
5	2,11	0,0029	729
6	2,26	0,00282	801
7	2,47	0,0028	881
8	3,02	0,00312	968
9	3,3	0,0031	1 060
10	3,54	0,00303	1 170
11	3,85	3E-3	1 280
12	4,07	0,00289	1 410
13	4,26	0,00275	1 550
14	4,55	0,00267	1 700
15	4,9	0,00262	1 870
16	5,39	0,00262	2 060
17	5,9	0,00261	2 260
18	6,52	0,00262	2 480
19	7,15	0,00262	2 730
20	7,98	0,00266	3E+3

Interval: 2
Number of Data Points: 20

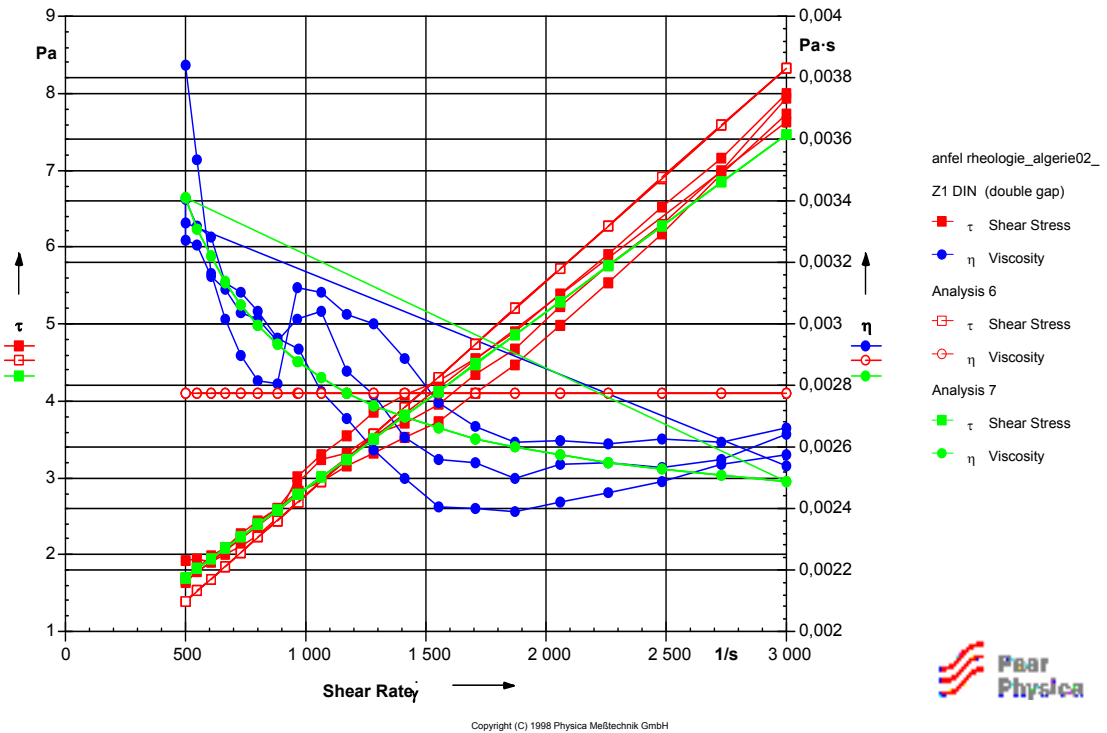
Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	7,93	0,00264	3E+3
2	6,99	0,00256	2 730
3	6,29	0,00253	2 480
4	5,76	0,00255	2 260
5	5,23	0,00254	2 060
6	4,67	0,0025	1 870
7	4,34	0,00255	1 700
8	3,96	0,00256	1 550
9	3,71	0,00263	1 410
10	3,55	0,00277	1 280
11	3,33	0,00285	1 170
12	3,23	0,00304	1 060
13	2,92	0,00302	967
14	2,59	0,00294	880
15	2,41	0,00301	801
16	2,21	0,00303	729
17	2,07	0,00311	663
18	1,9	0,00315	604

19	1,79	0,00326	549
20	1,63	0,00327	500

Interval: 3
Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	1,7	0,00341	500
2	1,82	0,00332	550
3	1,98	0,00328	604
4	2,08	0,00313	664
5	2,26	0,0031	729
6	2,44	0,00304	801
7	2,6	0,00295	881
8	2,83	0,00292	968
9	2,96	0,00278	1 060
10	3,14	0,00269	1 170
11	3,33	0,00259	1 280
12	3,52	0,0025	1 410
13	3,73	0,0024	1 550
14	4,09	0,0024	1 700
15	4,47	0,00239	1 870
16	4,98	0,00242	2 060
17	5,54	0,00245	2 260
18	6,18	0,00249	2 480
19	6,94	0,00254	2 730
20	7,72	0,00257	3E+3

Physica US 200



Interval: 4
 Number of Data Points: 2

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	7,62	0,00254	3E+3
2	1,66	0,00333	499

Newton I

Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP

List of Data Series:
 anfel rheologie_algerie02_

Result Data Series:
 Analysis 6

Newton: $y = a \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 62
 Number of Output Data Points : 62

Regression Parameter a : 0,0027763
 Correlation Ratio R_xy : 0,97773
 Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,97172

Viscosity eta : 0,0027763 Pa·s

Bingham I

=====

Name of Datapool:

C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP

List of Data Series:

anfel rheologie_algerie02_

Result Data Series:

Analysis 7

Bingham: $y = a + b \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 62

Number of Output Data Points : 62

Regression Parameter a : 0,55211

Regression Parameter b : 0,0023039

Correlation Ratio R_xy : 0,99447

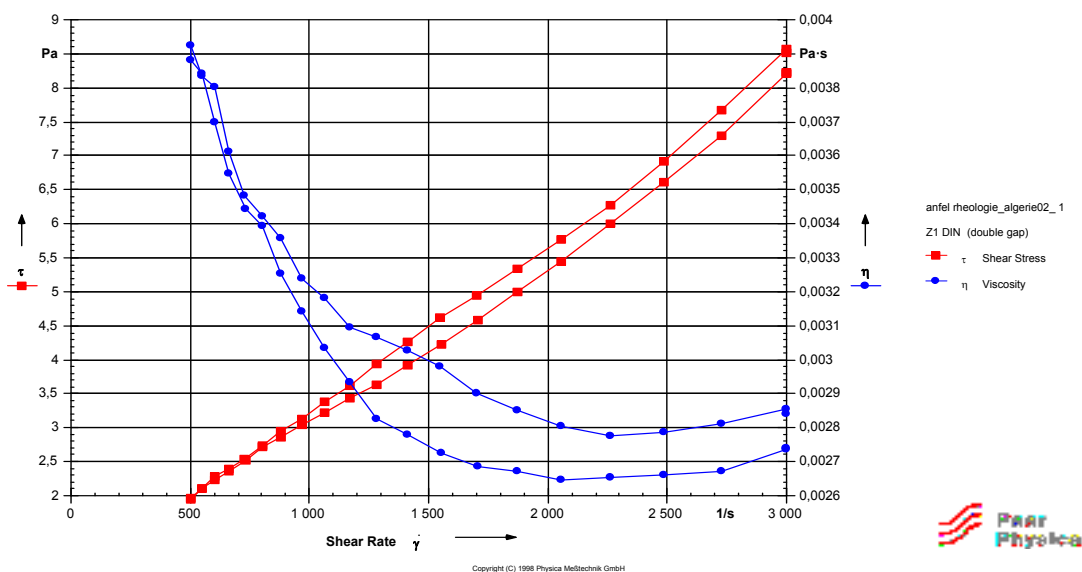
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,99478

Yield Stress tau0 : 0,55211 Pa

Viscosity eta : 0,0023039 Pa·s

Deuxième essai avec la même préparation:

Physica US 200



Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 Last Filesave: 12/04/2011 10:20 pm
 Number of Data Series: 1 / 33
 List of Data Series: anfel rheologie_algerie02_1

Data Series Information

Name: anfel rheologie_algerie02_1
 Device: MC1+ SN342834
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Number of Intervals: 4
 Measuring Date: 12/04/2011
 Measuring Time: 10:10 pm
 Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 2
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	8,56	0,00285	3E+3
2	7,67	0,00281	2 730
3	6,92	0,00279	2 480
4	6,28	0,00278	2 260
5	5,77	0,0028	2 060
6	5,34	0,00285	1 870
7	4,94	0,0029	1 700
8	4,62	0,00298	1 550
9	4,27	0,00303	1 410
10	3,94	0,00307	1 280
11	3,62	0,0031	1 170
12	3,38	0,00318	1 060
13	3,13	0,00324	967
14	2,96	0,00336	880
15	2,74	0,00342	801
16	2,54	0,00348	729
17	2,4	0,00361	663
18	2,3	0,0038	604
19	2,11	0,00384	549
20	1,96	0,00393	500

Interval: 3
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]

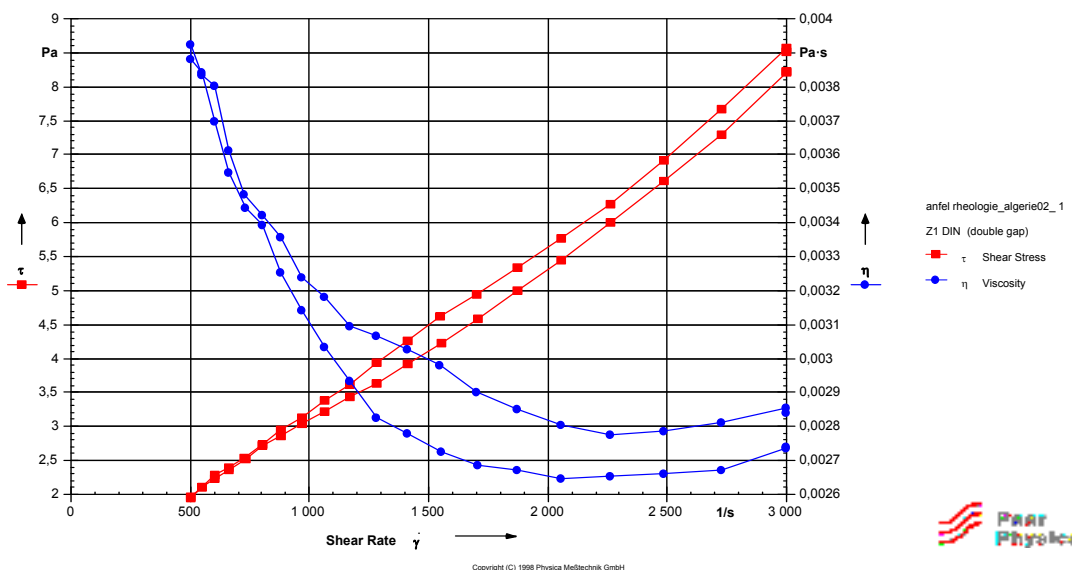
1	1,94	0,00388	500
2	2,11	0,00384	550
3	2,23	0,0037	604
4	2,35	0,00355	664
5	2,51	0,00344	730
6	2,72	0,00339	801
7	2,86	0,00325	881
8	3,04	0,00314	968
9	3,23	0,00303	1 060
10	3,43	0,00293	1 170
11	3,63	0,00283	1 280
12	3,92	0,00278	1 410
13	4,23	0,00272	1 550
14	4,58	0,00269	1 700
15	5	0,00267	1 870
16	5,45	0,00265	2 060
17	6	0,00265	2 260
18	6,62	0,00266	2 490
19	7,29	0,00267	2 730
20	8,21	0,00274	3E+3

Interval: 4
Number of Data Points: 2

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	8,22	0,00274	3E+3
*** 2 ***	2,25	0,0045	499

Analyse du produit local :

Physica US 200



Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 Last Filesave: 12/04/2011 10:20 pm
 Number of Data Series: 1 / 33
 List of Data Series: anfel rheologie_algerie02_1

Data Series Information

Name: anfel rheologie_algerie02_1
 Device: MC1+ SN342834
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Number of Intervals: 4
 Measuring Date: 12/04/2011
 Measuring Time: 10:10 pm
 Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 2
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	8,56	0,00285	3E+3
2	7,67	0,00281	2 730
3	6,92	0,00279	2 480
4	6,28	0,00278	2 260
5	5,77	0,0028	2 060
6	5,34	0,00285	1 870
7	4,94	0,0029	1 700
8	4,62	0,00298	1 550
9	4,27	0,00303	1 410
10	3,94	0,00307	1 280
11	3,62	0,0031	1 170
12	3,38	0,00318	1 060
13	3,13	0,00324	967
14	2,96	0,00336	880
15	2,74	0,00342	801
16	2,54	0,00348	729
17	2,4	0,00361	663
18	2,3	0,0038	604
19	2,11	0,00384	549
20	1,96	0,00393	500

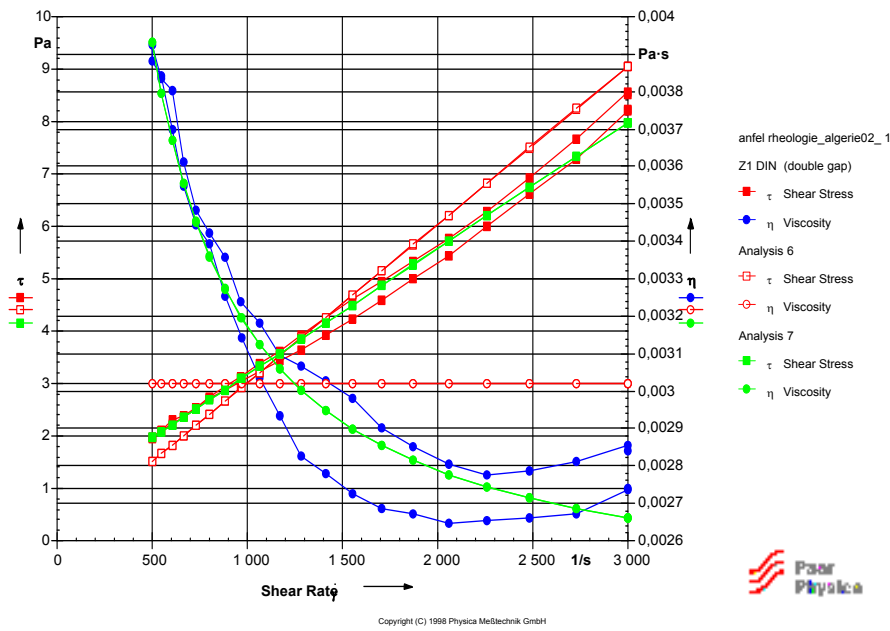
Interval: 3
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	1,94	0,00388	500
2	2,11	0,00384	550
3	2,23	0,0037	604
4	2,35	0,00355	664
5	2,51	0,00344	730
6	2,72	0,00339	801
7	2,86	0,00325	881
8	3,04	0,00314	968
9	3,23	0,00303	1 060
10	3,43	0,00293	1 170
11	3,63	0,00283	1 280
12	3,92	0,00278	1 410
13	4,23	0,00272	1 550
14	4,58	0,00269	1 700
15	5	0,00267	1 870
16	5,45	0,00265	2 060
17	6	0,00265	2 260
18	6,62	0,00266	2 490
19	7,29	0,00267	2 730
20	8,21	0,00274	3E+3

Interval: 4
Number of Data Points: 2

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	8,22	0,00274	3E+3
*** 2 ***	2,25	0,0045	499

Physica US 200



Newton I

=====

Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 List of Data Series:
 anfel rheologie_algerie02_1
 Result Data Series:
 Analysis 6

Newton: $y = a \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 42
 Number of Output Data Points : 42

Regression Parameter a : 0,0030193
 Correlation Ratio R_xy : 0,97174
 Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,96036

Viscosity eta : 0,0030193 Pa·s

Bingham I

=====

Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 List of Data Series:
 anfel rheologie_algerie02_1
 Result Data Series:

Analysis 7

Bingham: $y = a + b \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 42

Number of Output Data Points : 42

Regression Parameter a : 0,76308

Regression Parameter b : 0,0024063

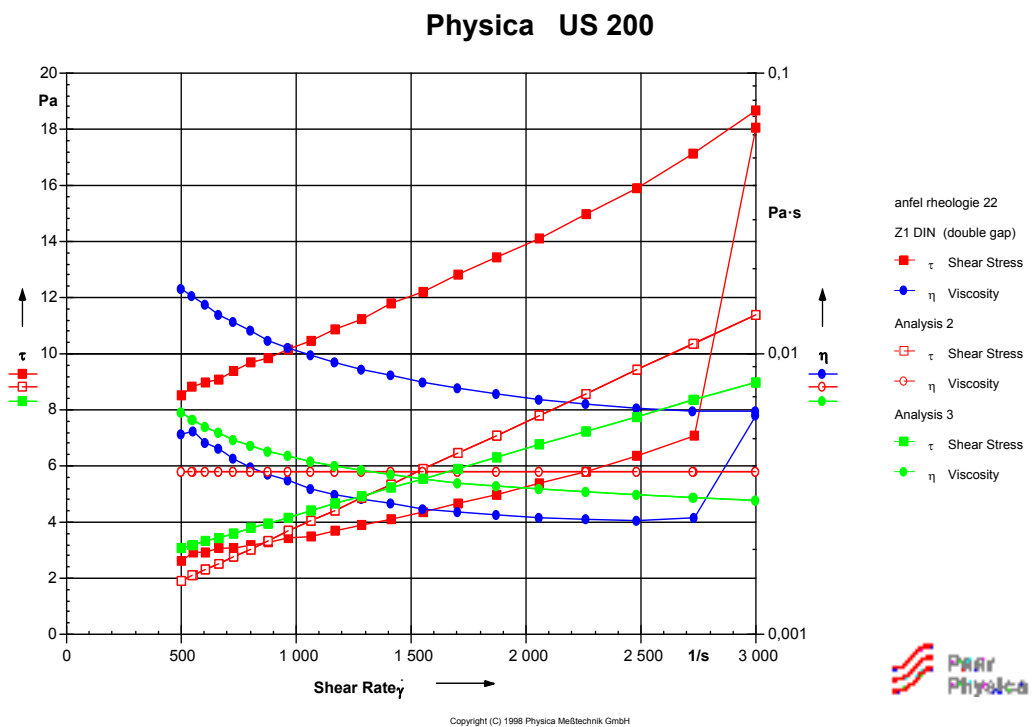
Correlation Ratio R_xy : 0,99568

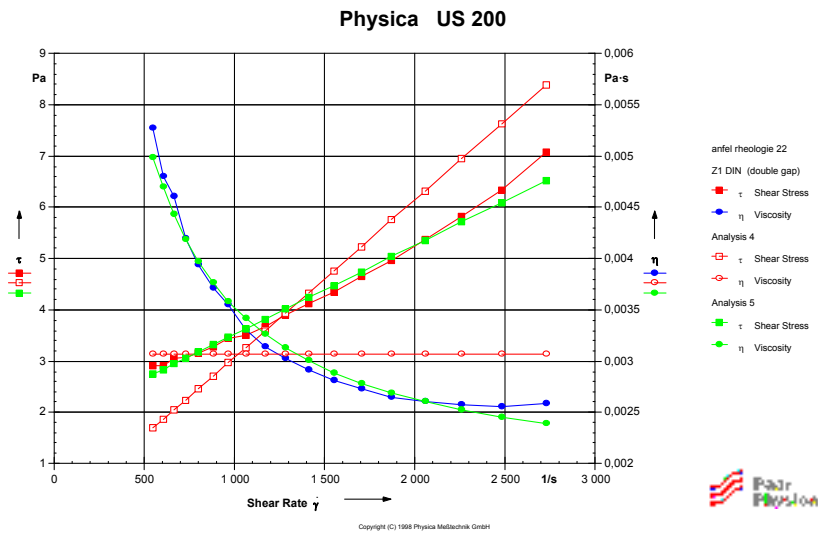
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,99742

Yield Stress tau0 : 0,76308 Pa

Viscosity eta : 0,0024063 Pa·s

Analyse d'un autre échantillon :





Newton I

Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 List of Data Series:
 anfel rheologie 22
 Result Data Series:
 Analysis 4

Newton: $y = a \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 18
 Number of Output Data Points : 18

Regression Parameter a : 0,0030709
 Correlation Ratio R_{xy} : 0,74193
 Correlation Ratio $R_{x \log(y)}$: 0,46336

Viscosity eta : 0,0030709 Pa·s

Bingham I

Name of Datapool:
 C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 List of Data Series:
 anfel rheologie 22
 Result Data Series:
 Analysis 5

Bingham: $y = a + b \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 18

Number of Output Data Points : 18

Regression Parameter a : 1,7888

Regression Parameter b : 0,0017334

Correlation Ratio R_{xy} : 0,99041

Correlation Ratio $R_{x \log(y)}$: 0,99246

Yield Stress τ_0 : 1,7888 Pa

Viscosity η : 0,0017334 Pa·s

Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP

Last Filesave: 10/04/2011 13:49 pm

Number of Data Series: 3 / 29

List of Data Series: anfel rheologie 22

Analysis 4

Analysis 5

Data Series Information

Name: anfel rheologie 22

Device: MC1+ SN342834

Remarks:

Customer:

Sample:

Number of Intervals: 2

Measuring Date: 10/04/2011

Measuring Time: 13:42 pm

Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 1

Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
*** 1 ***	2,59	0,00518	500
2	2,9	0,00528	550
3	2,9	0,0048	604
4	3,06	0,0046	664
5	3,06	0,0042	729
6	3,15	0,00394	801
7	3,27	0,00372	881
8	3,43	0,00355	968
9	3,51	0,0033	1 060

10	3,67	0,00314	1 170
11	3,89	0,00303	1 280
12	4,11	0,00291	1 410
13	4,35	0,00281	1 550
14	4,64	0,00273	1 700
15	4,96	0,00265	1 870
16	5,36	0,00261	2 060
17	5,82	0,00257	2 260
18	6,34	0,00255	2 480
19	7,06	0,00259	2 730
*** 20 ***	18	0,00602	3E+3

Data Series Information

Name: Analysis 4
 Analysis Method: Newton I
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Analysis Result: $\eta=0,0030709 \text{ Pa}\cdot\text{s}$
 Number of Intervals: 1
 Interval: 1
 Number of Data Points: 18

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	1,69	0,00307	550
2	1,85	0,00307	604
3	2,04	0,00307	664
4	2,24	0,00307	729
5	2,46	0,00307	801
6	2,7	0,00307	881
7	2,97	0,00307	968
8	3,27	0,00307	1 060
9	3,59	0,00307	1 170
10	3,94	0,00307	1 280
11	4,33	0,00307	1 410
12	4,76	0,00307	1 550
13	5,23	0,00307	1 700
14	5,75	0,00307	1 870
15	6,32	0,00307	2 060
16	6,94	0,00307	2 260
17	7,63	0,00307	2 480
18	8,38	0,00307	2 730

Data Series Information

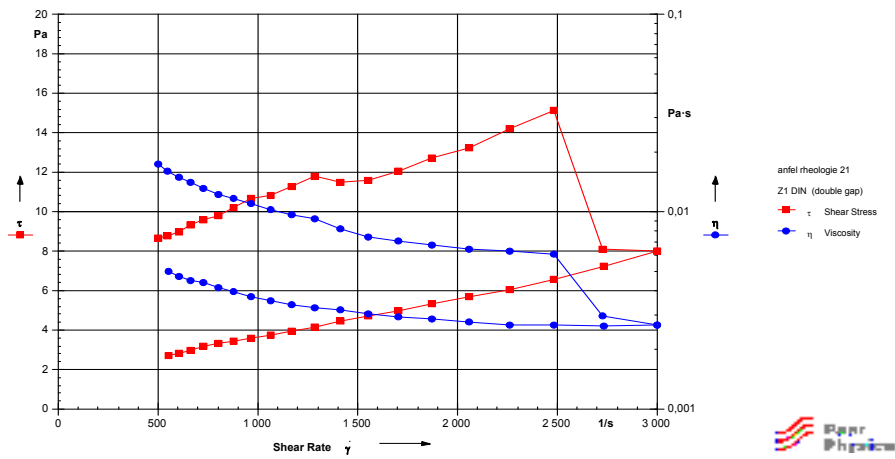
Name: Analysis 5
 Analysis Method: Bingham I
 Remarks:

Customer:
Sample:
Analysis Result: $\tau_0=1,7888 \text{ Pa}$; $\eta=0,0017334 \text{ Pa}\cdot\text{s}$
Number of Intervals: 1
Interval: 1
Number of Data Points: 18

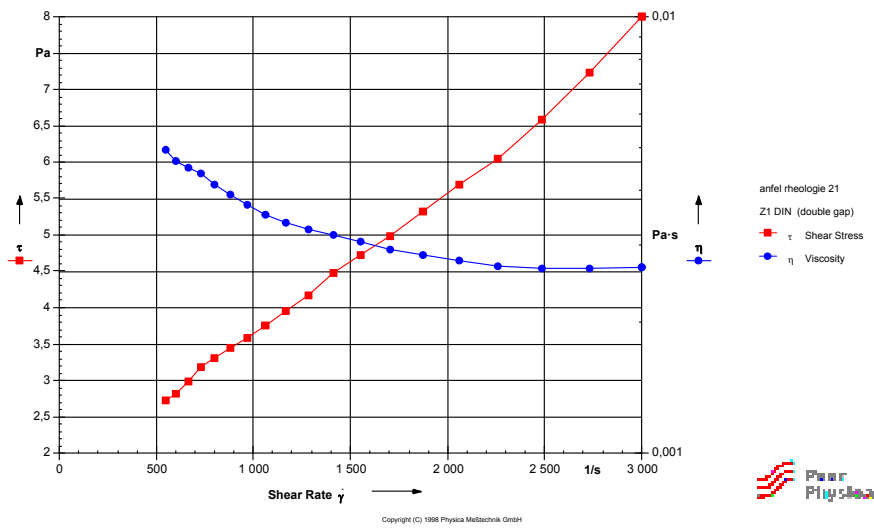
Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	2,74	0,00499	550
2	2,84	0,0047	604
3	2,94	0,00443	664
4	3,05	0,00419	729
5	3,18	0,00397	801
6	3,32	0,00376	881
7	3,47	0,00358	968
8	3,63	0,00342	1 060
9	3,81	0,00326	1 170
10	4,01	0,00313	1 280
11	4,23	3E-3	1 410
12	4,48	0,00289	1 550
13	4,74	0,00278	1 700
14	5,03	0,00269	1 870
15	5,36	0,0026	2 060
16	5,71	0,00252	2 260
17	6,1	0,00245	2 480
18	6,52	0,00239	2 730

Test pour le produit importé :

Physica US 200



Physica US 200



Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 Last Filesave: 10/04/2011 13:32 pm
 Number of Data Series: 3 / 24
 List of Data Series: anfel rheologie 21
 Analysis
 Analysis 1

Data Series Information

Name: anfel rheologie 21
 Device: MC1+ SN342834
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Number of Intervals: 2
 Measuring Date: 10/04/2011
 Measuring Time: 13:25 pm
 Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 1
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
2	2,73	0,00496	549
3	2,82	0,00467	604
4	2,98	0,00449	664
5	3,19	0,00437	729
6	3,31	0,00413	802
7	3,45	0,00392	880
8	3,58	0,0037	968
9	3,75	0,00352	1 060
10	3,95	0,00338	1 170
11	4,17	0,00325	1 280
12	4,47	0,00317	1 410
13	4,73	0,00305	1 550
14	4,98	0,00293	1 700
15	5,32	0,00284	1 870
16	5,69	0,00276	2 060
17	6,04	0,00267	2 260
18	6,59	0,00265	2 480
19	7,23	0,00265	2 730
20	8	0,00267	3E+3

Interval: 2
 Number of Data Points: 20

Data Series Information

Name: Analysis
 Analysis Method: Newton I
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Analysis Result: $\eta=0,0031561 \text{ Pa}\cdot\text{s}$
 Number of Intervals: 1
 Interval: 1
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
1	1,73	0,00316	549
2	1,91	0,00316	604
3	2,09	0,00316	664
4	2,3	0,00316	729
5	2,53	0,00316	802
6	2,78	0,00316	880
7	3,05	0,00316	968

8	3,36	0,00316	1 060
9	3,69	0,00316	1 170
10	4,05	0,00316	1 280
11	4,45	0,00316	1 410
12	4,89	0,00316	1 550
13	5,38	0,00316	1 700
14	5,91	0,00316	1 870
15	6,49	0,00316	2 060
16	7,14	0,00316	2 260
17	7,84	0,00316	2 480
18	8,62	0,00316	2 730
19	9,47	0,00316	3E+3
20	9,47	0,00316	3E+3

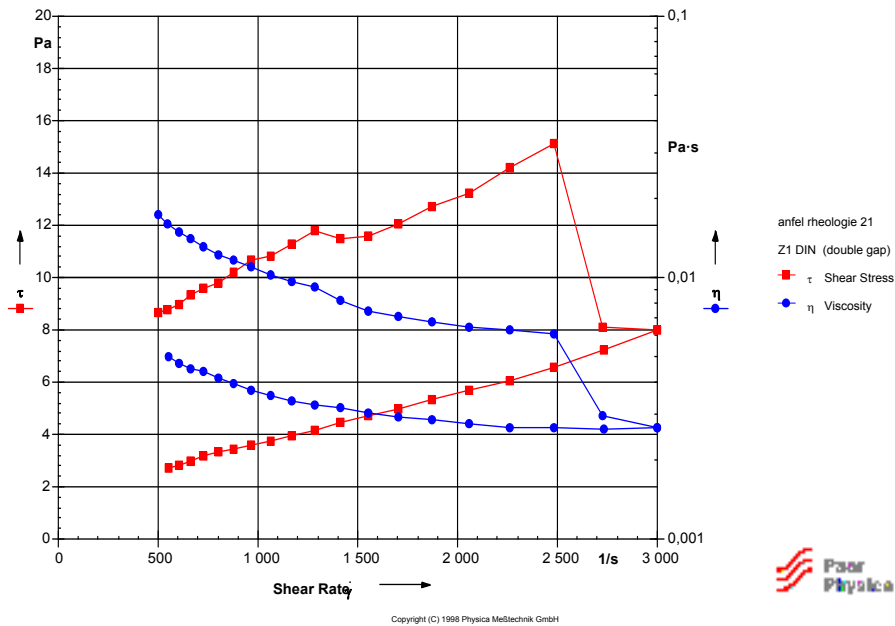
Data Series Information

Name: Analysis 1
Analysis Method: Bingham I
Remarks:
Customer:
Sample:
Analysis Result: tau0=1,6263 Pa; eta=0,0020231 Pa·s
Number of Intervals: 1
Interval: 1
Number of Data Points: 20

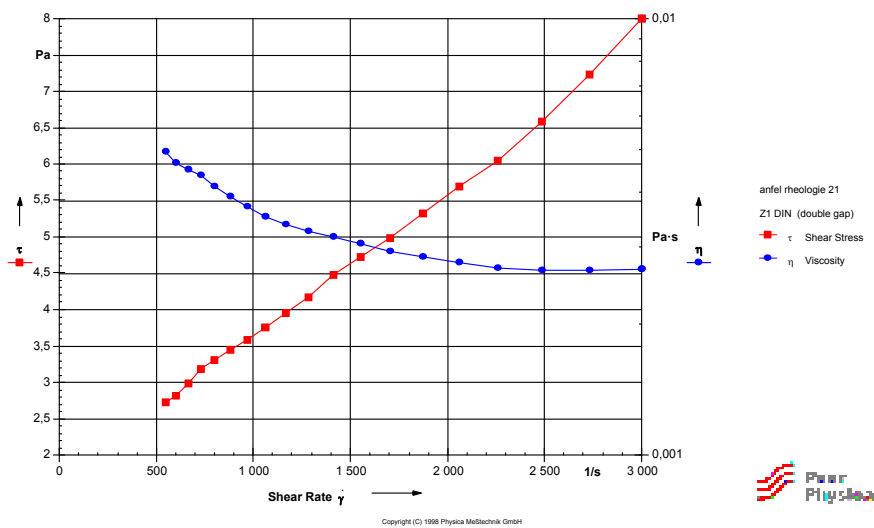
Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	2,74	0,00498	549
2	2,85	0,00472	604
3	2,97	0,00447	664
4	3,1	0,00425	729
5	3,25	0,00405	802
6	3,41	0,00387	880
7	3,58	0,0037	968
8	3,78	0,00355	1 060
9	3,99	0,00341	1 170
10	4,22	0,00329	1 280
11	4,48	0,00318	1 410
12	4,76	0,00307	1 550
13	5,07	0,00298	1 700
14	5,41	0,00289	1 870
15	5,79	0,00281	2 060
16	6,2	0,00274	2 260
17	6,65	0,00268	2 480
18	7,15	0,00262	2 730
19	7,7	0,00257	3E+3
20	7,7	0,00257	3E+3

Deuxième analyse avec le même échantillon du produit importé apres qu'on a remué :

Physica US 200



Physica US 200



Datapool Information

Name: C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
 Last Filesave: 10/04/2011 13:32 pm
 Number of Data Series: 3 / 24
 List of Data Series: anfel rheologie 21
 Analysis
 Analysis 1

Data Series Information

Name: anfel rheologie 21
 Device: MC1+ SN342834
 Remarks:

Customer:
 Sample:
 Number of Intervals: 2
 Measuring Date: 10/04/2011
 Measuring Time: 13:25 pm
 Measuring Systems: Z1 DIN (double gap)

Interval: 1
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]	Shear Rate [1/s]
*** 1 ***	2,91	0,00582	500
2	2,73	0,00496	549
3	2,82	0,00467	604
4	2,98	0,00449	664
5	3,19	0,00437	729
6	3,31	0,00413	802
7	3,45	0,00392	880
8	3,58	0,0037	968
9	3,75	0,00352	1 060
10	3,95	0,00338	1 170
11	4,17	0,00325	1 280
12	4,47	0,00317	1 410
13	4,73	0,00305	1 550
14	4,98	0,00293	1 700
15	5,32	0,00284	1 870
16	5,69	0,00276	2 060
17	6,04	0,00267	2 260
18	6,59	0,00265	2 480
19	7,23	0,00265	2 730
20	8	0,00267	3E+3

Interval: 2
 Number of Data Points: 20

Data Series Information

Name: Analysis
 Analysis Method: Newton I
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Analysis Result: $\eta=0,0031561 \text{ Pa}\cdot\text{s}$
 Number of Intervals: 1
 Interval: 1
 Number of Data Points: 20

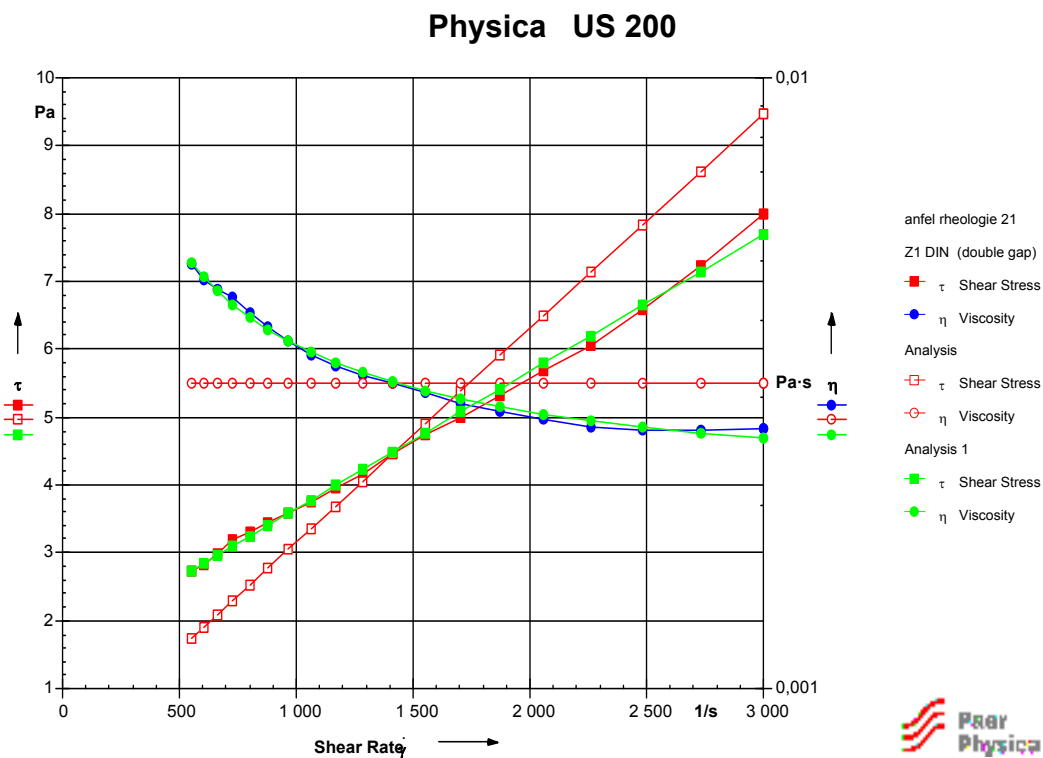
Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	1,73	0,00316	549
2	1,91	0,00316	604
3	2,09	0,00316	664
4	2,3	0,00316	729
5	2,53	0,00316	802
6	2,78	0,00316	880
7	3,05	0,00316	968
8	3,36	0,00316	1 060
9	3,69	0,00316	1 170
10	4,05	0,00316	1 280
11	4,45	0,00316	1 410
12	4,89	0,00316	1 550
13	5,38	0,00316	1 700
14	5,91	0,00316	1 870
15	6,49	0,00316	2 060
16	7,14	0,00316	2 260
17	7,84	0,00316	2 480
18	8,62	0,00316	2 730
19	9,47	0,00316	3E+3
20	9,47	0,00316	3E+3

Data Series Information

Name: Analysis 1
 Analysis Method: Bingham I
 Remarks:
 Customer:
 Sample:
 Analysis Result: $\tau_0=1,6263 \text{ Pa}$; $\eta=0,0020231 \text{ Pa}\cdot\text{s}$
 Number of Intervals: 1
 Interval: 1
 Number of Data Points: 20

Meas.Pt.	Shear Stress	Viscosity	Shear Rate
	[Pa]	[Pa·s]	[1/s]
1	2,74	0,00498	549
2	2,85	0,00472	604
3	2,97	0,00447	664
4	3,1	0,00425	729
5	3,25	0,00405	802
6	3,41	0,00387	880
7	3,58	0,0037	968
8	3,78	0,00355	1 060
9	3,99	0,00341	1 170
10	4,22	0,00329	1 280

11	4,48	0,00318	1 410
12	4,76	0,00307	1 550
13	5,07	0,00298	1 700
14	5,41	0,00289	1 870
15	5,79	0,00281	2 060
16	6,2	0,00274	2 260
17	6,65	0,00268	2 480
18	7,15	0,00262	2 730
19	7,7	0,00257	3E+3
20	7,7	0,00257	3E+3



Newton I

Name of Datapool:
C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
List of Data Series:
anfel rheologie 21
Result Data Series:
Analysis

Newton: $y = a \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:
Number of Input Data Points : 20
Number of Output Data Points : 20

Regression Parameter a : 0,0031561
Correlation Ratio R_xy : 0,84802
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,76364

Viscosity eta : 0,0031561 Pa·s

Bingham I

=====
Name of Datapool:
C:\US200\DEFAULT\ANFEL59.TMP
List of Data Series:
anfel rheologie 21
Result Data Series:
Analysis 1

Bingham: $y = a + b \cdot x$

ANALYSIS RESULTS:

Number of Input Data Points : 20
Number of Output Data Points : 20

Regression Parameter a : 1,6263
Regression Parameter b : 0,0020231
Correlation Ratio R_xy : 0,99756
Correlation Ratio R_xlog(y) : 0,99854

Yield Stress tau0 : 1,6263 Pa
Viscosity eta : 0,0020231 Pa·s

Conclusion

Dans ce travail, il a été question d'effectuer une étude comparative entre deux suspensions médicamenteuses injectables, à base de benzathinebenzylpenicilline.

Il a été constaté, au terme des analyses physicochimiques et rhéologique effectuées sur les deux suspensions, des différences notables qui sont susceptibles de conditionner la difficulté ou la facilité d'écoulement de la suspension dans la seringue lors de l'injection et par voie de conséquence, la provocation ou non de la douleur au patient.

Le premier point important est le choix de la morphologie du PA qui doit favoriser l'aisance de l'écoulement. La forme rectangulaire conjuguée à la forme en aiguille du PA apparaît être la mieux recommandée, selon la bibliographie. Cette morphologie de choix a été respectée dans le cas de la suspension injectable d'importation, en revanche celle du produit local présentait une forme irrégulière.

Egalement, il a été constaté une distribution granulométrique large et plate de la suspension d'importation. Ceci permet de retarder la vitesse de déplacement des particules du PA dans la seringue en fonction de l'accroissement de la taille des populations qui sont quasiment égales en nombre de particules (17% par population). Cet effet retard permet de ne pas provoquer un effet bouchon en amont du rétrécissement (aiguille) et donc de ne pas forcer l'écoulement et générer par la même une douleur. Cette distribution large, par contre, n'a pas été observée dans le cas de la suspension locale, auquel cas, on a obtenu une distribution granulométrique étroite, avec une population majoritaire. Dans cette situation, il n'y aurait pas d'effet retard entre les particules majoritaires de même diamètre. Ces particules vont irrémédiablement boucher en amont de l'aiguille, créant ainsi une résistance à l'écoulement. En conséquence, on sera dans l'obligation d'intensifier la force de poussée sur le piston de l'injection pour forcer l'écoulement de la suspension, provoquant par la même une douleur au patient.

Sur le plan rhéologique, la suspension d'importation présentait une valeur de la contrainte seuil relativement grande, ce qui permet de freiner significativement la sédimentation des particules du PA. La contrainte seuil de la suspension local est plus petite.

Conclusion

Enfin, suite au test d'écoulement sous injections de deux suspensions, nous avons pu constater les conséquences du choix des facteurs cités précédemment, au vu du mauvais écoulement de la suspension injectable locale.

En perspective, il serait souhaitable de porter des modifications importantes sur la qualité du PA de la suspension locale et de reformuler de nouveau ce médicament, en vue d'améliorer ces propriétés d'écoulement et rhéologique, malgré sa conformité sur le plan pharmaceutique par rapport à la monographie empruntée à cet effet.

Liste des figures

Numéro de la figure	Titre	Page
(I.1)	Représentation de la sédimentation des suspensions floculées et défloculée	3
(II,1)	Coube d'écoulement d'un fluide Newtonien	17
(II,2)	Courbe d'écoulement d'un fluide rhéofluidifiant.	17
(II,3)	Courbe d'écoulement d'un fluide épaississant	18
(II,4)	Courbe d'écoulement d'un fluide à contrainte seuil	18
(II.5)	plan de cisaillement d'une particule	20
(II.6)	Anémomètre à laser à effet Doppler	21
Patie experimentale		
(III.1)	Rhéomètre	23
(III.2)	Microscope optique (optika)	23
(III.3)	produis de l'importation PI	24

Liste des figures

(III,4)	produis de local PL	24
(III.5)	montage de l'essai d'écoulement	26
Résultats et discussions		
(IV.1)	observation microscopique d'un échantillon de produit de d'importation	27
(IV.2)	observation microscopique de la dispersion du PA du produit local	28
(IV.3)	Courbes de distribution granulométrique différentielle des deux suspensions injectables locale et importée.	28
(IV.4,a)	Bouchon provoqué par la population majoritaire au niveau du rétrécissement	29
(IV.4,b)	Répartition des particules selon la taille , en écoulement dans la seringue lors de l'injection	30
(IV.5)	Rhéogrames des deux produits PL et PI à T=20C	31
(IV.6)	Le tracer d'évolution de la fraction volumique injectable en fonction du temps pour les deux suspensions ainsi que la variation de leurs vitesses d'écoulement	33

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre	Page
(I.1)	Avantage et inconvénients des formulations parentérales	5
(1.2)	Cause de l'instabilité	6
(I.3)	Propriétés des excipients	13
(IV.1)	Représentation des résultats de fit mathématique des courbes expérimentales des produits importé et local	31
(IV.2)	Valeurs du potentiel zeta des deux suspensions injectables	32

Abréviations

Symboles	Nomenclature
PA	principe actif
pH	potentiel d'hydrogène
T°	température
Tf	température de fusion
M	masse molaire
MKSA	système de mesure international (mètre, kilo, second, ampère)
QS	quantité suffisante
PL	produit local
PI	produit importé
τ_0	contrainte seuil a viscosité nul
η_c	viscosité apparente
R	coefficient de corrélation
IV	intraveineuse
IM	intramusculaire
UV	ultraviolet
EPPI	eau pour préparation injectable
D	vitesse de cisaillement

Références bibliographiques

- [1] - Article L5-111 du CSP (**code de la santé publique** français)
- [2] - **MOULIN. M** « Abrégés de pharmacologie » édition Masson, Paris 1998.
- [3] – **LE HIR.A.** « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments ».7^{ème} édition, Masson, 1997.
- [4] - **MARTIN. A.** « Coarse dispersion ». (Pharmaceutical Suspension: A Review), Physical Pharmacy, fourth edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001.
- [5] - **Pharmacopée européenne** , 6 ième édition 01/2008
- [6] - **FASTtrack** «pharmaceutics dosage form and design», David Jones Chair of Biomaterial Science,School of Pharmacy,Queen’s University of Belfast, UK 2008
- [7] : Dictionnaire **VIDAL 2009**
- [8] - **LE HIR. A.** « Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments »8^{ème} édition, **MASSON** ,Paris 2001.
- [9] - **WWW.UNIV-MLV.FR/lpmdi/RHE/Ercb/ERCB.Rheologie.pdf** « Rhéologie Ecoulements de matériaux compliqués, Corollaire : Lois de comportement ».
- [10] : <http://www.lenntech.com/library/fine/zeta/zetapotential.htm#ixzz1IMYro1o4>
- [11] : Source: http://nition.com/en/products/zeecom_s.htm
- [12] : [Apat, Joseph K., Brady, Joseph E., Elias, William F. 1967 Stabilized benzathine penicillin compositions United States American, Home Prod 3351527 <http://www.freepatentsonline.com/3351527.html>]
- [13] www.unilim.fr/theses/2002/science/2002_limo_0024/these-body.html.
- [14] **Israelachvili, J.** « Intermolecular and surface forces» 2nd Edition, Academic Press: London, (1992).