

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



ECOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE
Département génie chimique

Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention d'un diplôme d'ingénieur d'état en génie chimique

Thème :
Etude rhéologique d'une suspension d'alginate

Travail présenté par :

Melle FERGANI HINDA FERIEL

Dirigé par :

M T.AHMED ZAID, Maître de conférences à l'ENP

Examiné par :

Présidente de jury : Mme A.MEFTI

Examinatrices : Mme F.MOHELLEBI, Mlle N. ABERBACHE

Promotion juin 2007

Remerciements

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail, à leur tête M T.AHMED ZAID pour sa disponibilité, ses conseils et ses apprentissages.

Que mes professeurs et maîtres : Messieurs E.H BENYOUSSEF et C.E.CHITOUR et Mesdames R.DERRICHE, S.CHARCHARI, F.SAOUABI, F.MEZIANI, F.MOHELLEBI, A.MEFTI, HADOUM trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude pour leurs enseignements.

J'exprime mon profond respect aux membres du jury pour l'honneur qu'ils me font de bien vouloir juger mon travail.

Madame A.MEFTI, chargé de cours à l'ENP : Président de jury

Madame F.MOHELLEBI, maître de conférence à l'ENP:Examinatrice

Mlle N.ABERBACHE : spécialiste en pharmacie galénique

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes parents, mon père pour son soutien, ses conseils, ses encouragements et sa bienveillance

Ma mère, pour son affection et son aide

A mes très chères sœurs Chalabia et Farah pour leur générosité et réconfort

A ma défunte grand mère, ma pensée va vers elle

A mes oncles et tantes en particulier tata Nassima et tata Bibi

A tous les membres de ma famille, cousins cousines

A Mouni, pour les joies et les coquinerias qu'on a vécues ensemble ;

A mes amis, Mehdi, Rym, Amira, Lamia, Meriem, Mahmoud, Sabrina pour les bons souvenirs partagés.

Résumé : Formulation et étude rhéologique d'une suspension pharmaceutique « Gaviscon »

Dans cette étude, on propose de formuler une suspension pharmaceutique « Gaviscon » composé de quatre ingrédients de base : carbomer (agent viscosifiant), carbonate de calcium, alginate (agent viscosifiant et en même temps principe actif avec le bicarbonate de sodium) et carbonate de sodium.

Nous nous sommes intéressés au domaine de la formulation pharmaceutique à l'échelle du laboratoire. Pour cela, nous avons défini un espace de concentration pour les différents ingrédients et mis en œuvre un plan d'expériences en vue d'obtenir la formule optimale en terme de stabilité et de consistance du produit final.

L'étude rhéologique nous a permis d'évaluer le comportement de la suspension formulée, et de mettre en évidence l'effet du carbomer et du carbonate de calcium sur la suspension.

Mots clés : formulation d'une suspension, rhéologie, stabilité, Gaviscon

Abstract: formulation and study of stability of a pharmaceutical suspension "Gaviscon"

The aim of this study was to formulate a polymer based pharmaceutical suspension (Gaviscon). This suspension is composed of four main components two polymers carbomer 934 and sodium alginate, the later being one of the active compounds along with sodium bicarbonate.

An experimental design was set up in order to evaluate the effect of each ingredient on the physical stability of the suspension. The rheological study was the main property which helped to evaluate the mixture behaviour within the polymer concentration range studied.

Key words: formulation of suspension, stability, rheology, Gaviscon

ملخص:

تركيب ودراسة دواء لشرب

نقترح في هذه الأطرحة تركيب دواء مكون من أربعة عناصر

جرت دراسة الثبات الدواء

سح لنامدخل الى علم السيولان التعرف على سلوك المعلاقات وتبيان مفعول كربونات كلسيوم على أجنات

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Partie théorique	
Chapitre I : Généralité sur les médicaments	
I.1-Définition du médicament	2
I.2-La fabrication des médicaments.....	2
I.3-La présentation des médicaments.....	3
I.4- Qu'est ce que la biodisponibilité ?.....	3
I.5-Formulation des médicaments	4
Chapitre II : Les systèmes dispersés	
II.1-Définition de la dispersion.....	6
II.2-Echelle de la dispersion	6
II.3-Comment formuler une dispersion?.....	6
II.4-Stratégie de formulation	7
II.5-Propriétés des dispersions	7
II.6-Condition de métastabilité	8
II.7-Etude rhéologique.....	8
II.7.1 Introduction	8
II.8.-Mouvement laminaire de cisaillement	9
II.8.1-Définition	9
II.8.2-Contraintes de cisaillement	9
II.8.3-Déformation et vitesse de cisaillement	10
II.9-La viscosité	11
II.9.1-Définition de la viscosité	11
II.9.2-Différents coefficients de la viscosité.....	12
II.9.2.1-Viscosité dynamique (apparente)	12
II.9.2.2-Viscosité cinématique	12
II.9.3 Les paramètres pouvant affecter la viscosité d'un fluide	13
II.9.3.1-La température	13
II.9.3.2-La contrainte de cisaillement	13
II.9.3.3-Le temps.....	13
II.10-Classification de fluides selon leur comportement rhéologique	13
II.10.1-Les fluides non Newtoniens dépendants du temps d'application de la contrainte	14
II.10.2-Les fluides non newtoniens dépendants du temps.....	15
II.11-Suspensions.....	16
II.12-Formulation des suspensions pharmaceutiques	17
II.13-Une approche systématique à la formulation de suspension	17
II.14-Préparation des suspensions	18
II.15-Dispersion du médicament.....	19
II.16- Les problèmes liés à la formulation des suspensions.....	20
II.16.1-Réduction de la taille des particules.....	21
II.16.2-Augmentation de la viscosité de la phase liquide.....	21
II.16.3-Influence de la concentration.....	22

II.16.4-Addition d'agents tensio-actifs. Etat défloculé-floculé.....	22
II.16.5- Effet viscosifiant et épaississant du polymère.....	24

Chapitre III : Etude de stabilité

III.1 -Stabilité et conservation des médicaments.....	25
III.1.2-Pourquoi entreprendre une étude de stabilité?.....	25
III.1.3-Principaux processus de dégradation d'un médicament.....	25
III.2-Date de péremption	25
III.3-Paramètres à contrôler dans une étude de stabilité	26
III.4-Classification des études de stabilité.....	27
III.5-Définition de la stabilité à l'échelle moléculaire.....	28

Chapitre IV : Généralité sur le Gaviscon

IV.1-Composition du médicament Gaviscon.....	29
IV.2-Définition du Gaviscon	29
IV.2.1-L'effet des antiacides.....	29
IV.2.2-Explications de la neutralisation.....	29
IV.3-Propriétés du Gaviscon	29
IV.3.1-Propriétés pharmacodynamique.....	29
IV.3.2-Propriétés pharmacocinétiques	30
IV.4-Qu'est-ce que les brûlures d'estomac?.....	30
IV.5-Qu'est-ce qui causent les brûlures d'estomac ?.....	31
IV.6-Qu'est ce qu'un antiacide ?.....	31
IV.7-Qu'est ce que les alginates ?.....	31
IV.8-Définition de reflux gastroœsophagien	32
IV.9-Conseils hygiéno-diététiques.....	32
IV.10-Mode d'emploi du médicament	33
IV.10.1-Comment ça marche ?.....	33
IV.10.2-Effets indésirables du médicament	33
IV.10.3-Conservation du médicament.....	34
IV.11-Planification d'expériences en formulation.....	34
IV.11.1-Introduction.....	34
IV.11.2-Préparation du plan d'expériences.....	34
IV.11.3-Choix de plans d'expériences.....	35

Partie expérimentale

Introduction	36
Composition de la suspension	36
II- Pour le premier plan de travail	37
II.1-Procédure et démarche suivie	37
II.2.4-Préparation de la suspension	37
II.3-Préconisation d'emploi de l'alginate	37
II.3.1-Observation	37

III- Nouveau protocole opératoire	38
III.1-Précisions et calculs.....	38
III.2Méthode utilisée.....	39
IV- Mesure rhéologiques.....	40
V- Caractérisation du comportement rhéologique des substances formulées	41
VI-Les compositions des formules utilisées.....	42
VI.1-Résultats et graphes	42
VII-Obesrvations et commentaires.....	44
VIII- Détermination des modèles rhéologiques pour ce type de suspension.....	44
Conclusion générale.....	46
Annexes	

Introduction

L'industrie pharmaceutique mérite une particulière attention puisqu'elle conduit à mettre au point des substances permettant de calmer, soigner et guérir l'homme malade.

Un médicament est constitué d'un principe actif, molécule de synthèse, d'hémi synthèse ou naturelle, possèdent des effets biologiques bénéfiques et des excipients permettant sa mise en forme galénique.

Un médicament est considéré comme pratiquement stable, lorsque dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables de plus il est entendu que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'expansion à la lumière.

Les dispersions solide-liquide sont des systèmes formés d'un liquide dans lequel sont immergées des petites particules solides. La plupart des dispersions sont utilisées comme intermédiaires de fabrication, d'autres sont utilisées telles quelles, comme vecteur de molécules actives (en pharmacie ou dans les produits de soin corporels) ou comme agent de capture de molécules cibles dans les tests de diagnostic médical.

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes intéressés à la formulation d'une suspension (Gaviscon) dont la stabilisation est obtenue au moyen d'agents viscosifiants permettant de maintenir les particules solides en suspension. Ces additifs confèrent au produit final un comportement non newtonien. Nous devons donc trouvé un compromis entre la stabilité, directement liée à la teneur en agent viscosifiants, et la nature du fluide qui ne doit pas dépasser une certaine consistance au delà de laquelle son utilisation devient difficile.

La méthode rhéologique nous a permis d'observer l'influence de l'ingrédient clefs (carbomer) et du carbonate de calcium sur la suspension et confirmer le comportement pseudo plastique du médicament.



CHAPITRE I

I.1-Définition du médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Le médicament est un système complexe constitué de trois éléments :

1- **Un principe actif** : qui est constitué par la ou les molécules qui ont un effet thérapeutique.

2- **Des excipients** : qui sont des substances auxiliaires de formulation le plus souvent inerte sur le plan pharmacologique, qui permettent de présenter le principe actif sous une forme galénique déterminée et éventuellement de moduler la vitesse de libération du principe actif dans l'organisme. Donc on peut dire que les excipients servent de véhicule au principe actif.

3- **Un conditionnement** qui comprend l'emballage primaire de la forme pharmaceutique (blister, flacon...) et un emballage secondaire (boite..) avec la notice et les précautions d'emplois.

I.2-La fabrication des médicaments :

La fabrication des médicaments correspond à des opérations de production et de conditionnement.

Les opérations de production comprennent plusieurs étapes :

- Contrôle des matières premières et des articles de conditionnement
- Fabrication proprement dite
- Contrôle de la qualité du produit fini
- Libération des lots fabriqués (reconnus conformes aux spécificités)
- Stockage des lots médicaments en attente de leur distribution

Pour des raisons de sécurité, les opérations de production des médicaments ne peuvent se dérouler qu'au sein "d'établissements pharmaceutiques" dûment autorisés par le ministre chargé de la Santé.

Le bon fonctionnement de ces établissements pharmaceutiques est régulièrement contrôlé par des pharmaciens inspecteurs de santé publique placés sous l'autorité de l'Agence du médicament.

I.3-La présentation des médicaments :

Les médicaments sont élaborés en vue de permettre une utilisation la plus aisée possible, d'assurer une efficacité maximale ainsi qu'une bonne conservation dans le temps du ou des principes actifs et de minimiser les effets indésirables.

Un même principe actif peut avoir des effets différents selon son mode d'administration.

Les "présentations" pharmaceutiques sont nombreuses. Elles sont également dénommées "formes galéniques".

On peut ainsi citer : les comprimés, les gélules, les crèmes, les sirops, les suppositoires, les formes injectables, les seringues pré-remplies, etc.

Les techniques de mise en forme des médicaments sont regroupées sous le nom de "pharmacie galénique". Peu connue du public, cette discipline est très active et est à l'origine de progrès et d'améliorations remarquables pour l'utilisation des médicaments tant par les prescripteurs que par les malades.

Par ailleurs, l'étiquetage des spécialités pharmaceutiques ou autres produits soumis à des autorisations ainsi que les notices sont réglementés.[1]

I.4- Qu'est ce que la biodisponibilité ?

C'est la mesure de l'intensité et de la vitesse d'arrivée d'un principe actif (PA) dans la circulation générale. Dans le cas de comprimés par exemple (nous avons choisi cet exemple car il présente des caractéristiques qui permettent de tracer toutes les étapes de la libération du PA).

Le processus de « mise à disposition » du PA commence par la prise de la forme galénique :

- ✓ Le comprimé se délite dans l'estomac sous l'action des sucs gastriques : c'est la libération du PA.
- ✓ Le PA se dissout dans les liquides gastriques ; il passe de l'état solide à l'état de solution : c'est la dissolution.
- ✓ Au niveau intestinal, les différentes molécules en solution sont absorbées par des capillaires et conduites à la circulation générale : c'est l'absorption.[2]

I.5-Formulation des médicaments :

Introduit depuis une quinzaine d'années le mot « formulation » tente de s'imposer dans le jargon technique à côté de mots tels que : matériaux, biotechnologie...etc. Ces mots se veulent génériques mais ils ne le sont qu'en apparence, ils désignent en général des domaines fort complexes par leurs contenus scientifique et technique et toujours mystérieux pour le grand public.

Contrairement aux autres mots, la formulation n'est pas reconnue comme une activité prestigieuse. Elle n'a pas la connotation de haute technologie ou de nouvelle économie. Au mot « formulation », l'édition du Larousse Classique de 1957 donnait deux exemples et introduisait deux notions différentes que nous rapportons intégralement car elles traduisent, fort à propos, les exigences actuelles en matière de formulation :

- ✓ Formuler une ordonnance médicale, c'est-à-dire rédiger d'après une formule
- ✓ Formuler une objection c'est à dire exprimer d'une manière précise.

En intégrant ces deux sens, le mot formuler désigne deux actions complémentaires et concomitantes : la sélection et le dosage des ingrédients qui réclament davantage une connaissance précise du mode d'action que celle de la formule chimique de chacun d'entre eux.

Ce double sens relevé dans le dictionnaire permet aussi d'expliquer l'ambiguïté de la connotation du terme « formulation », s'il ne désigne que l'acte pur et simple de mélange, synonyme de cuisine, il mérite bien l'ignorance voire le dédain. Si, au contraire, nous l'acceptons dans sa totalité, comme les industriels, doivent la pratiquer, c'est-à-dire avec une parfaite maîtrise des interactions entre les ingrédients, une bonne connaissance du mode d'action des produits et une réponse précise au besoin réel de l'utilisateur, la formulation mérite bien ses lettres de noblesse.[3]

La formulation au sens du génie chimique

C'est le passage de la molécule au médicament. La molécule se caractérise par sa formule chimique et sa pureté. Le médicament quant à lui, se définit comme un matériau, présentant une activité dosée, modulée, et réalisé dans des conditions agréées. Ainsi, entre la molécule et le médicament, doit être validée une succession d'étapes intégrant en particulier l'état de solide divisé et sec, dit « principe actif » ; une appellation qui souligne, à la fois, la qualité d'activité et son inadaptation à être un médicament.

Tout au long de cette transformation, des difficultés plus au moins nombreuses peuvent émerger en fonction de différents paramètres tels que le type de molécules, la forme, le procédé mis en œuvre...etc.

Le passage de a molécule au médicament implique donc, nécessairement, la maîtrise de ces contraintes, souvent identifiées sous trois registres :

Chimie : stabilité, compatibilité de la formule, gout, définition de la composition.

Procédé : dosage, mise en forme, conditionnement, reproductibilité

Applications : biodisponibilité, solubilité, libération contrôlée, observance.[4]

Par ailleurs, la formulation des différentes formes médicamenteuses ne requiert pas de la même façon l'implication du génie chimique. En effet, la préparation d'une suspension exige d'autant plus de connaissances dans le domaine des systèmes dispersés et nécessite une étude de stabilité préalable.

CHAPITRE II

II.1-Définition de la dispersion :

On appelle dispersions solide/liquide des systèmes formés d'un liquide dans lequel sont immergés de petits morceaux de solide. Le liquide et le solide sont supposés être des phases à l'équilibre thermodynamique par rapport aux liquides homogènes, ces systèmes sont donc caractérisés par la présence d'interfaces. Les dispersions ont des propriétés originales dans la mesure où elles en contiennent beaucoup, c'est-à-dire lorsque les particules sont très petites et très nombreuses.

Dans ce cas, les propriétés de la dispersion sont complètement déterminées par les interfaces et n'ont plus rien de commun avec celles des deux phases liquide et solide qui les constituent.

II.2-Echelle de la dispersion :

On distingue deux catégories de dispersions, suivant les dimensions des particules dispersées.

✓ Si les particules sont de tailles supérieures à 1 μm , on parle de suspensions. Ce nom vient du fait que les particules de grandes tailles, dispersées dans un liquide, sédimentent sous l'effet de la gravité.

✓ Si les particules sont de tailles inférieures à 1 μm , on parle de dispersions colloïdales.[5]

II.3-Comment formuler une dispersion?

Lors de la formulation d'une dispersion, la nature de la phase continue ou milieu de dispersion et celle de la phase dispersée sont évidemment imposées par l'application. Il reste cependant un certain nombre de choix qui permettent de contrôler la métastabilité de la dispersion et d'adapter ses propriétés aux demandes de l'application. Les choix principaux portent sur la géométrie des particules et sur l'état de leurs surfaces, les autres choix portent sur les additifs de formulation, qui sont généralement des molécules dissoutes dans la phase continue (viscosifiants, gélifiants, tensioactifs, filtres UV). En fonction de ces choix, on pourra faire un bilan des interactions entre particules, prédire quelle devrait être la métastabilité de la dispersion et quelles devraient être ses autres propriétés (écoulement, étalement, propriétés optiques).

Les considérations à prendre en compte lors d'une formulation sont :

- ◆ Milieu de dispersion
- ◆ Nature et taille des articles
- ◆ Espèces dissoutes
- ◆ Interactions inter particules

II.4-Stratégie de formulation :

On peut réfléchir sur les cheminements qui permettent de construire une formule, dans le cas des dispersions solides/liquides. Ces cheminements ont pour objectif l'obtention de certaines propriétés d'application et la maîtrise de la stabilité des dispersions.[6]

II.5-Propriétés des dispersions :

Les dispersions sont des états de matière présentant des propriétés originales, qui font tout leur intérêt. Elles possèdent des propriétés thermodynamiques, mécaniques, optiques et chimiques. Nous citons ici les principales propriétés des dispersions.

1- Gonflement :

Certains sols absorbent de l'eau, et la retiennent facilement (argiles). D'autres ne gonflent pas, et laissent drainer l'eau qui les imprègne (sables). Ces propriétés de gonflement dépendent des tailles des particules, et aussi de la nature de la phase liquide qui vient gonfler la dispersion (dans l'eau, la présence de sels et en particulier d'ions calcium a des effets spectaculaires).

De manière générale, les dispersions qui sont finement divisées, et dans lesquelles les particules se repoussent ont une pression importante qui provoque la rétention de liquide, et le gonflement lors d'un ajout de liquide.

2- Ecoulement :

Les dispersions peuvent être dans un état fluide, pâteux ou solide, suivant les interactions entre particules dispersées. Lorsque les particules sont complètement séparées par le liquide et lorsqu'il y a suffisamment de liquide pour permettre leurs mouvements relatifs, les dispersions sont dans un état fluide. C'est le cas des eaux naturelles, des boues et aussi de dispersions plus concentrées comme le sang.

3-Diffusion de la lumière :

Les dispersions diffusent de la lumière parce que les particules dispersées ont en général un indice de réfraction différent de celui du milieu de dispersion.

Pour des particules plus petites que la longueur d'onde de la lumière, cette diffusion est d'autant plus importante que les particules sont grosses.

4- Propriétés chimiques :

D'un point de vue chimique, les dispersions sont caractérisées par les échanges et les réactions qui ont lieu entre les surfaces des particules et le milieu liquide qui les disperse. En pharmacie galénique, les applications principales sont la libération contrôlée d'un produit actif, et la capture d'un antigène par des particules dont la surface a été greffée avec des anticorps.

II.6-Condition de métastabilité :

On doit tenir compte de la réactivité des surfaces, de leurs interactions avec le liquide dispersant, et leurs interactions à distance, directes (Van der Waals) et indirecte (dues aux ions et aux molécules retenus dans les films qui les séparent).

-Si les surfaces sont réactives, ou si elles n'ont pas d'affinité pour le solvant (surface polaire dans l'huile), elles vont se coller à chaque collision. La métastabilité ne peut être garantie que si ces collisions sont évitées.

-Si les surfaces ne sont pas réactives, et si elles ont une forte affinité pour le solvant, alors les collisions ne conduisent à une agrégation définitive. L'état dispersé peut être garanti par la simple agitation thermique dans le cas où les attractions de Van der Waals sont faibles, ou par des répulsions à distance dans le cas où elles sont fortes. La métastabilité acquise grâce à ces répulsions au contact est plus.[5]

II.7-Etude rhéologique

II.7.1-Introduction :

La rhéologie a pour objectif l'étude de la déformation des corps et de leur écoulement sous l'influence de contraintes qui leur sont appliquées. Généralement le formulateur est amené à traiter des problèmes qui concernent des solides pâteux ou des liquides épais. La viscosité n'est pas la seule grandeur à observer ; la plupart de matériaux possèdent également des propriétés élastiques d'autant plus marquées qu'ils possèdent une organisation moléculaire complexe .

En sciences pharmaceutiques, les phénomènes rhéologiques et la détermination de leurs propriétés ont une grande importance notamment dans :

- La consistance et la texture dans les formulations topiques
- La préparation des formulations et le suivi de la stabilité physique du produit fini
- L'administration d'une formulation
- La biodisponibilité d'un médicament
- Et enfin dans l'évaluation de certains fluides physiologiques.

Pour ce faire cette étude nécessite la connaissance et la maîtrise de certains paramètres physiques sur lesquels se base le calcul des propriétés rhéologiques.

II.8.-Mouvement laminaire de cisaillement :

II.8.1-Définition :

Un matériau soumis à un ensemble de forces est susceptible de se déformer, les mouvements des différents points du matériau dépendent bien entendu de la répartition et de l'intensité des forces appliquées.

Un mouvement laminaire de cisaillement est engendré pour certaines distributions de ces forces.

Au cours d'un tel mouvement, on considère que le matériau présente une structure en lamelles ou en couches adjacentes. La déformation du matériau s'effectue par glissement relatif des différentes couches les unes par rapport aux autres. Ce mouvement idéal s'apparente à celui de la peinture étalée au rouleau sur un mur de la crème cosmétique étendue sur la peau, ou encore du beurre étalé sur une tartine de pain.

Deux grandeurs servent à caractériser quantitativement le cisaillement.

II.8.2-Contraintes de cisaillement :

La contrainte de cisaillement (noté τ) est une grandeur dynamique fondamentale en rhéologie. Au cours d'un mouvement laminaire de cisaillement, deux couches successives au contact l'une de l'autre se déplacent relativement l'une par rapport à l'autre. Il apparaît à l'interface de ces deux couches des forces de frottement qui s'exercent tangentiellement à la surface de la couche : ce sont les forces de cisaillement.[7]

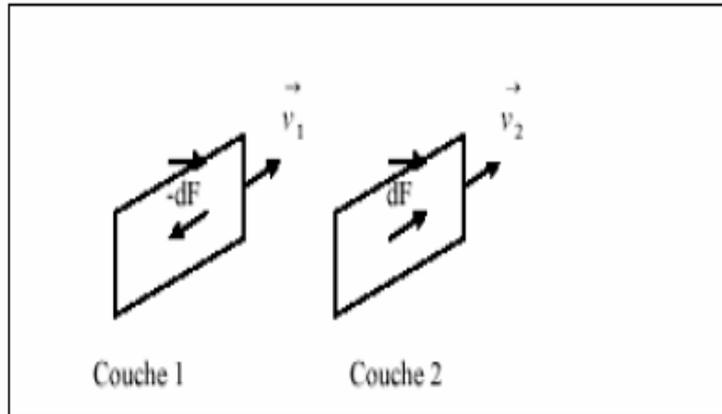


Figure 2 : Force agissant sur deux éléments de couches voisines [7]

En supposant que la couche (1) est animée d'une vitesse V_1 supérieure à la vitesse V_2 de la couche (2), la couche (1) exerce sur la couche (2) une force de cisaillement dF parallèle au mouvement et tendant à accélérer la couche (2). La couche (2) exerce pour sa part sur la couche (1), une force de cisaillement $-dF$ tendant à la freiner. Ces forces dépendent de la surface considérée. On peut donc définir la contrainte de cisaillement τ par :

$$\tau = dF / dS$$

II.8.3-Déformation et vitesse de cisaillement :

Ce sont les deux grandeurs cinématiques fondamentales en rhéologie. La déformation de cisaillement (shear stress) correspond au vecteur déplacement u de la particule du fluide d'une couche sous l'effet du mouvement de cisaillement pendant une durée t (figure 3)

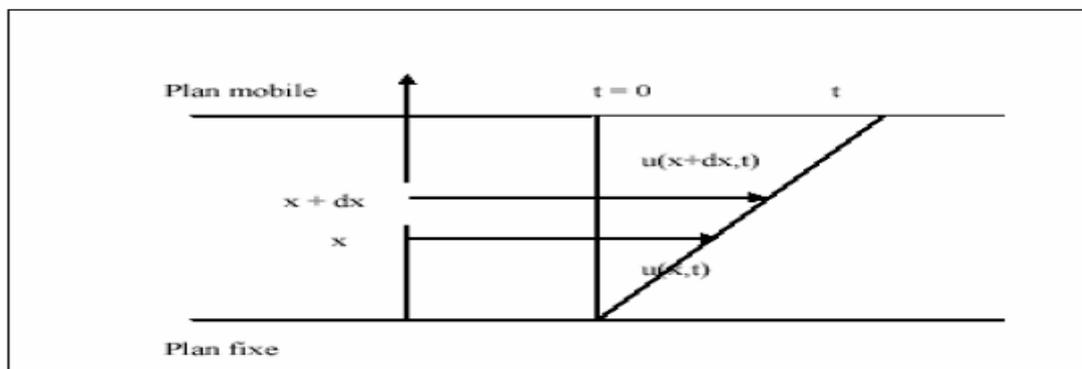


Figure 3 : Mouvement laminaire de cisaillement entre deux plans parallèles[8]

La déformation de cisaillement est définie par l'équation (1) suivante :

$$\gamma = du(x,t)/dx \dots\dots\dots(1)$$

Il convient de ne pas confondre la vitesse de cisaillement et la déformation de cisaillement ; la valeur de la vitesse de cisaillement dépend, non seulement de la vitesse de déplacement de la plaque mobile, mais aussi de l'épaisseur cisailée. Si cette dernière est faible, il est possible d'atteindre des vitesses de cisaillement élevées même avec des vitesses de déplacement faibles. L'expression de la vitesse de cisaillement est donnée par l'équation (2), il s'agit de la dérivé par rapport au temps de la déformation de cisaillement :

$$\dot{\gamma} = d\gamma/dt\dots\dots\dots(2)[8]$$

II.9-La viscosité :

II.9.1-Définition de la viscosité :

C'est la propriété de résistance à l'écoulement uniforme, se produisant dans la masse d'une matière.

Elle est exprimée par un coefficient représentant la contrainte de cisaillement nécessaire pour produire un gradient de vitesse d'écoulement d'une unité dans la matière. La simple observation de l'écoulement d'un fluide tel que l'eau ou l'air met en évidence sa plus ou moins grande propension à évoluer d'un mouvement d'ensemble plutôt que par parcelles autonomes : on dit qu'il présente alors une plus ou moins grande viscosité. À travers ce terme évocateur, ce sont donc des propriétés cinématiques (liées au déplacement du fluide) et des propriétés physiques (liées à la nature du fluide) que l'on fait intervenir en commun pour décrire un des aspects du comportement d'un fluide en mouvement relatif.

En physique, pour tenir compte de l'effet de la viscosité d'un mouvement fluide en général, et de celui de la viscosité d'un courant dans l'atmosphère en particulier, on adjoint aux forces externes agissant sur le déplacement du fluide — son poids, diverses forces d'inertie... — une force analogue à un frottement ; celle-ci, en chaque point du fluide en mouvement, est d'autant plus intense que la viscosité y est plus importante.

L'intensité de cette force fait intervenir un "coefficient de viscosité" qui exprime la viscosité du fluide et qui est considéré comme représentatif des conditions d'écoulement de celui-ci.

La connaissance de ce coefficient, jointe à celle de l'ordre de grandeur de la dimension et de la vitesse du courant fluide, permettent alors d'estimer un nombre sans dimension noté Re et appelé le nombre de Reynolds — du nom de l'ingénieur anglais Osborne Reynolds (1842-1912) —, dont la valeur détermine si le fluide gardera la cohésion d'un écoulement laminaire ou subira un écoulement turbulent.

La viscosité joue un rôle important dans la rhéologie, sa connaissance sous différentes expressions suffit parfois pour caractériser, d'une façon précise, le comportement rhéologique.[9]

II.9.2-Différents coefficients de la viscosité

II.9.2.1-Viscosité dynamique (apparente) :

Le coefficient de viscosité dynamique μ est relié à la loi de NEWTON qui exprime la proportionnalité existant entre la contrainte et le gradient de vitesse par la relation :

$$\eta = \tau / \gamma$$

τ : contrainte de cisaillement (N/ m²)

γ : vitesse de cisaillement (s⁻¹)

η : (Pas)

II.9.2.2-Viscosité cinématique :

La viscosité cinématique est une grandeur qui doit son origine à des dispositifs de mesure utilisant un temps d'écoulement sous l'effet de la pesanteur. Elle est égale au rapport de la viscosité dynamique par la masse volumique du fluide considéré :

$$\nu = \eta / \rho$$

ν :viscosité cinématique (m² s⁻¹)

II.9.3 Les paramètres pouvant affecter la viscosité d'un fluide :

II.9.3.1-La température :

Pour les liquides, lorsque la température augmente, la viscosité diminue. Cette variation peut être exprimée par la loi d'ARRHENIUS.

$$\eta = A \exp(-E_p / KT)$$

avec A, E_p, K : constantes

T : température en Kelvin

II.9.3.2-La contrainte de cisaillement :

L'étude de la variation de la viscosité avec la contrainte de cisaillement ou encore la variation de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte fournit des couples de données (qui peuvent être représentées sous formes de rhéogrammes) d'une certaine diversité ce qui permet un classement des fluides selon leur comportement rhéologique.

II.9.3.3-Le temps

L'influence du paramètre temps, associée à celle de la contrainte de cisaillement, peut être complexe.

II.10-Classification de fluides selon leur comportement rhéologique :

On distingue deux grandes catégories de fluides, les fluides Newtoniens et les fluides non Newtoniens. Pour un fluide Newtonien, la courbe de viscosité est une droite. Cela veut dire que la viscosité n'est pas affectée par la variation du gradient de vitesse. De nombreux autres liquides ne présentent pas ce comportement simple lors de l'écoulement, leurs viscosités, dites « apparentes », dépendent du gradient de vitesse. Ils sont dits « non Newtoniens ».

Un tel comportement est lié aux propriétés physico chimiques du fluide étudié, à la taille des particules ainsi qu'à leur concentration dans la phase continue.

Les fluides non Newtoniens peuvent être divisés en deux grandes catégories :

II.10.1-Les fluides non Newtoniens dépendants du temps d'application de la contrainte :

Ou l'on peut distinguer entre :

1- Les fluides **rhéofluidifiants**, appelés aussi **pseudo plastiques** qui sont caractérisés par une diminution de la viscosité lorsque le gradient de la vitesse augmente (figure5, courbe N°2). Les suspensions, les dispersions et les polymères fondus appartiennent à ce groupe.

Au repos, et pour les faibles forces de cisaillement, les molécules sont plus ou moins entrelacées dans un état désordonné, et emprisonnent une certaine quantité d'eau. Sous agitation, le cisaillement aligne les molécules selon leur axe et libère les molécules d'eau.

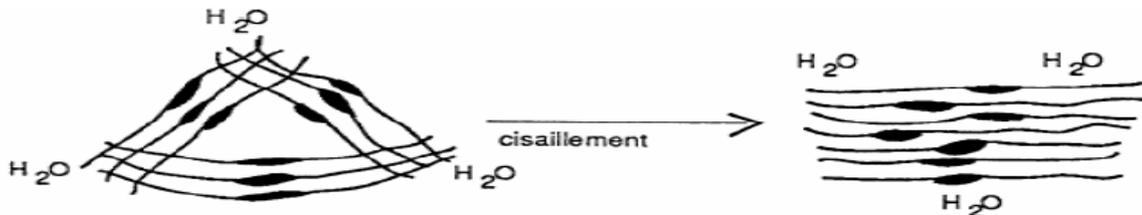


Figure 4 : Cisaillements et écoulement des corps pseudo plastiques

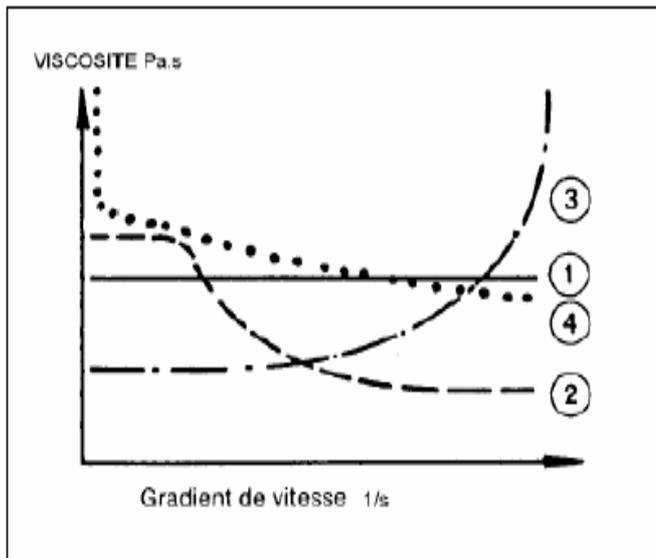
2- Les fluides **rhéoépaississants** dont la viscosité s'élève lorsque le gradient de la vitesse augmente (figure4 N°3). C'est le cas des suspensions aqueuses contenant une forte concentration (fraction volumique supérieur à 0,5) de petites particules défloculées.

Au repos, chaque particule est entourée d'une mince couche de liquide. Lors du cisaillement, des zones sèches dues à l'insuffisance de la phase continue apparaissent à la surface des particules et créent des forces de frottement dont l'intensité augmente avec le cisaillement. Il en résulte une augmentation de la viscosité.

2- Enfin, les matériaux **plastiques** présentant le comportement soit d'un solide, soit d'un liquide selon la contrainte de cisaillement qui leur est appliquée. Ce sont des dispersions qui, au repos, forment un réseau de forces par des liaisons intermoléculaires et interparticulaires (polaires ou Van Der Waals). Ces forces limitent le changement de position des éléments de volume et donnent à la substance un comportement de solide ayant une viscosité infiniment élevée (figure 4, N°4).

Lorsque les forces extérieures appliquées surpassent les forces du réseau ; le dépassement du seuil de contrainte τ_0 , ou seuil d'écoulement, oblige les éléments de volume à change irréversiblement de position.

Il en résulte un effondrement du réseau qui correspond à la transition solide vers liquide.



Fluides Newtoniens (courbe 1),

Fluides rhéofluidifiants (courbe 2)

Fluides rhéoépaississants (courbe 3)

Fluides plastiques (courbe 4)

Figure N°5 : Courbes de viscosité caractérisant les fluides

II.10.2-Les fluides non newtoniens dépendants du temps :

Nous avons pu expliquer jusqu'à présent le comportement des fluides non Newtoniens par des modifications de leur structure interne. Si ces modifications sont trop rapides ; le temps n'intervient pas d'une façon apparente, par contre, si elles sont suffisamment lentes, la viscosité apparente mesurée dépendra systématiquement du temps.

✓ Fluides **thixotropes** :

La consistance de ces fluides dépend aussi bien de la vitesse de cisaillement que de sa durée. Dans ces conditions ; la viscosité apparente n'est plus fixée pour une valeur donnée de la contrainte ou de la vitesse de cisaillement mais dépend également du paramètre temps, elle a tendance à décroître quand on applique une contrainte constante. Cette diminution de la viscosité est due à la destruction progressive de la structure tridimensionnelle.

La thixotropie est un phénomène réversible car après suppression du cisaillement et un temps de repos suffisant, la structure initiale se régénère graduellement.

✓ Fluides **rhéopexes** ou **anti thixotropes** :

Pour une contrainte donnée, la viscosité apparente s'accroît avec le temps et après suppression du cisaillement, elle diminue jusqu'à atteindre sa valeur initiale.

Il s'agit d'un épaissement de la préparation en fonction de la durée de cisaillement. Le gel d'hydroxyde de magnésium présenterait un tel comportement.

✓ Fluides **viscoélastiques** :

Le comportement viscoélastique des fluides peut être décrit conceptuellement comme une coexistence du comportement solide élastique et celui du liquide visqueux. Le matériau sous certaines contraintes se déforme d'une manière, d'abord élastique, puis de façon irréversible, mais avec un certain retard. Le liquide ne récupère qu'une partie des ses déformations après suppression des contraintes. Ce comportement est souvent observé pour les polymères.[8]

II.11-Suspensions

Une suspension est un système qui se compose généralement de deux phases . Selon l'état de chaque phase, on peut avoir une série de possibilités.

Selon la grosseur des particules, l'aspect d'une suspension est très variable, passant de l'opaque au transparent (tableau 1). Les dispersions de grosses particules mises en suspension par un moyen mécanique permettent d'observer à l'œil nu dans le milieu trouble les particules, de telles dispersions ne possèdent généralement pas une grande stabilité et les particules solides dispersées se séparent par sédimentation ou flottation suivant les densités respectives des phases en présence.

Lorsque la taille des particules diminue, la séparation des milieux se fait plus lentement et peut être encore ralentie soit par des effets de solvation (qui diminuent la différence de densité) ou par la présence d'agents de surface appropriés qui ont d'ailleurs un effet similaire.

La transition des dispersions colloïdales aux suspensions est progressive. Ainsi, les concepts théoriques qui régissent les dispersions colloïdales peuvent également être appliqués aux particules plus grandes trouvées dans les suspensions. [10]

Tableau 1 - Aspect des suspensions en fonction de la taille des particules [10]

Dispersion	Grosseur des particules	Aspect
Laitieuse	0,1 à 10 μm	Opaque
Colloïdale	0,001 à 0,1 μm	Translucide
Limpide	\diamond 0,001 μm	Transparente

II.12-Formulation des suspensions pharmaceutiques :

La production des suspensions pharmaceutiques sur une échelle industrielle exige la considération soigneuse de toutes les conditions menant à la stabilité thérapeutique et physique désirée du système, de la disponibilité biologique recommandée, et de la présentation appropriée pour rendre la suspension attrayante pour le patient. Ceci signifie considérer non seulement les caractéristiques physico-chimiques des particules thérapeutiquement utiles mais également de ceux des autres composants, y compris le dissolvant, les agents mouillants, les amortisseurs de pH, les agents antioxydants ou antimicrobiens.

II.13-Une approche systématique à la formulation de suspension :

Les directives suivantes ont été recommandées dans le cas de la formulation de suspensions à usage pharmaceutique :

- 1- Disperser le médicament en l'additionnant lentement à la solution requise préalablement préparée.
- 2- Ajouter tous les autres excipients qui nécessitent une dissolution dans un système le plus dilué possible, les solutions concentrées peuvent générer des réactions ou causer la précipitation des excipients
- 3- S'assurer que le système solvant maintient les ingrédients en solution. Il peut y avoir une précipitation si le solvant ne peut pas dissoudre le soluté.
- 4- Ajouter suffisamment d'eau pour faciliter la dispersion et l'hydratation de l'agent de suspension et les colloïdes protecteurs.

- 5- Si la solution doit contenir plus d'un médicament, s'assurer de leurs compatibilités mutuelles.
- 6- Utiliser le médicament en excès afin de compenser les pertes durant la fabrication
- 7- Les arômes tels que les huiles peuvent être ajoutés à la suspension si le lot final est traité par un broyeur (moulin colloïdal).
- 8- Faire passer le lot à travers un broyeur de colloïdes afin d'assurer la dispersion du médicament. Le broyeur cassera les agglomérations.
- 9- Traiter le lot à l'aide d'un équipement de désaération. Les suspensions peuvent contenir de grandes quantités d'air venant de la surface des particules de médicament ou introduit durant le broyage et le mélange.
- 10- Eviter la perte excessive d'eau, notamment lorsqu'un chauffage prolongé est requis. Dans ce cas, utiliser l'eau en excès afin de compenser une perte importante
- 11- Eviter le cisaillement excessif et les températures élevés qui peuvent dégrader les colloïdes.
- 12- Prendre en considération le pourcentage des conservateurs non ionisés à différentes valeurs du pH.
- 13- Respecter les bonnes pratiques de fabrication.

II.14-Préparation des suspensions :

Les suspensions pharmaceutiques peuvent être préparées par la méthode de précipitation ou de dispersion. La méthode de précipitation est fastidieuse et prend beaucoup de temps. Cette dernière consiste à précipiter le médicament en contrôlant le pH ou en utilisant des solvants appropriés. Cette méthode n'est pas très utilisée pour préparer des suspensions orales ou topiques contrairement à la méthode de dispersion qui consiste à éparpiller les fines particules dans un véhicule approprié.

La formule d'une suspension est développée empiriquement, plusieurs formules sont expérimentées pour déterminer la quantité optimale d'excipients nécessaire pour atteindre les propriétés physiques désirées. Les suspensions peuvent être formulées par l'une de ces méthodes :

- ◆ une suspension défloculée dans un milieu structuré
- ◆ une suspension floculée
- ◆ une suspension floculée dans un milieu structuré

Chacune de ces trois méthodes nécessitent une dispersion uniforme des particules dé floclées et la préparation d'un véhicule adéquat. Selon les propriétés physico-chimiques du médicament et son application, la suspension à développer sera floclée ou dé floclée.

Généralement, on préfère les suspensions développées par floclation contrôlée dans un milieu structuré.

Les étapes nécessaires pour préparer de telles formules à l'échelle laboratoire ou pilote sont :

dispersion du médicament

- 1- préparation du véhicule structuré, auquel la dispersion du médicament est ajoutée
- 2- addition des adjuvants
- 3- désaération puis formation du volume final
- 4- homogénéisation
- 5- transfert et conditionnement.

II.15-Dispersion du médicament :

L'introduction des particules dans un véhicule est l'étape critique dans la préparation d'une suspension pharmaceutique qui exige un mouillage proportionné des particules pour assurer sa stabilité.

Le mouillage des particules, implique le remplacement d'air sur une surface par le liquide. Habituellement, les poudres légèrement lyophobes ne présentent aucun problème principal et peuvent être mouillées facilement. Par ailleurs, les poudres fortement lyophobes peuvent flotter dans un milieu aqueux en raison de l'énergie élevée entre le véhicule et la poudre .

Trois types de mouillage ont été distingués

- (a)mouillage de propagation
- (b) mouillage d'adhésion
- (c)mouillage d'immersion.

Tous les types de mouillage dépendent de l'équilibre des forces extérieures.

Dans la préparation des suspensions, les forces d'attraction inter particulières dans les poudres sont vaincues par l'action de cisaillement d'un broyeur ou par l'utilisation d'une quantité minimale d'agents mouillants, de préférence des tensio-actifs anioniques, les non ioniques peuvent aussi être utilisés.

La connaissance de la tension superficielle critique peut nous renseigner sur le choix de l'agent mouillant. L'eau a une tension superficielle plutôt élevée et généralement, elle ne répond pas spontanément aux substrats qui ont une basse énergie libre extérieure. L'addition d'un agent tensioactif réduit sa tension superficielle et parfois peut réduire la tension entre l'eau et les substrats, ayant pour résultat la pénétration facile du véhicule dans la poudre. [6]

II.16- Les problèmes liés à la formulation des suspensions :

Un des points les plus importants est le phénomène de séparation des phases. Le formulateur ne doit pas essayer d'éliminer ce phénomène mais de diminuer la vitesse de sédimentation et de permettre la remise en suspension rapide des particules.

Une suspension est satisfaisante dans la mesure où elle reste suffisamment homogène le temps nécessaire à son administration après agitation du flacon qui la contient. Les phénomènes de floculation devraient être évités car ils conduisent à l'apparition de « gâteaux ». Ces difficultés apparaissent quand les particules en suspension sont au contact d'une solution dont la concentration en matières dissoutes est supérieure à la limite de solubilité des cristaux élémentaires.

Ceci peut apparaître avec des variations de température, l'existence de polymorphisme, la présence de matière amorphe et cristalline ou de grandes différences dans la taille des cristaux.

La tendance à la cristallisation peut être diminuée en utilisant des cristaux de taille uniforme, en choisissant un principe actif sous une forme chimique différente, en utilisant un mélange de liquide pour la phase continue, en augmentant sa viscosité ou en diminuant la tension interfaciale.

La formulation d'une suspension implique des connaissances théoriques liées à la technologie permettant l'obtention d'un produit présentant des propriétés optimales d'un point de vue pharmacologique.

Parmi les paramètres les plus importants, on peut citer la taille des particules, la formation de complexes non absorbables, la forme des cristaux, la viscosité, les agents de suspension, l'incorporation d'aromatisants et de colorants.

La connaissance de ces paramètres conditionne le choix des ingrédients et celui de l'équipement pour la réalisation de la suspension.

II.16.1-Réduction de la taille des particules

Le problème de la réduction de la taille des particules est délicat, car il faut que celles-ci soient les plus petites possibles, mais elles ne devront pas dû subir d'altérations sous l'effet d'un broyage par trop traumatisant (avec dégagement de chaleur par exemple). Elles auront intérêt, de plus à être mouillables facilement (d'où l'intérêt de l'addition d'agents tensio-actifs).

Les méthodes utilisées pour obtenir de fines particules sont classées en deux grands groupes : les méthodes par broyage mécanique, permettant d'obtenir de fines particules à partir de plus grosses

- ◆ les méthodes par agrégation moléculaire, permettant d'obtenir des particules à partir d'une solution.

II.16.2-Augmentation de la viscosité de la phase liquide

C'est parmi les fluides à anomalie d'écoulement dits « non newtoniens » que l'on trouvera les viscosités les plus adaptées à l'élaboration d'un véhicule pour suspensions. En effet, si l'augmentation de la viscosité est un facteur de stabilité, on ne peut dépasser certaines limites permettant la prise d'un médicament (écoulement dans la cuillère, passage dans l'aiguille de la seringue).

Les fluides pseudo plastiques du type « dérivés solubles de la cellulose », qui voient leur viscosité diminuer par agitation, peuvent être intéressants, puisque avec une viscosité relativement forte au repos permettant un bon freinage de la sédimentation, ils vont se fluidifier par agitation. Mais la viscosité initiale réapparaît dès que cesse l'agitation, ce qui peut rendre difficile la prise du médicament.

Ce sont les fluides thixotropes qui semblent les plus favorables : viscosité de repos diminuant par agitation comme pour les pseudo plastiques, mais ici la viscosité ne reprend que lentement sa valeur de départ.

On aura le temps de faire le prélèvement de la cuillerée pour la suspension orale ou le prélèvement à la seringue pour la suspension injectable.

Certains auteurs ont même établi une proportionnalité entre l'aire de la boucle du rhéogramme des substances thixotropes et la stabilité de la suspension : la vitesse de sédimentation serait inversement proportionnelle à cette aire. L'association de deux agents de viscosité, conférant des propriétés rhéologiques particulières, est souvent préconisée :

- ◆ Pseudo plastique (Gommes, mucilages, alginate de soude et de potassium, dérivés solubles de la cellulose)

- ◆ Thixotrope (les montmorillonites : Bentonites, Veegum, Laponite, Attapulgate ; les Carbopols : sels de l'acide polyacrylique ; la cellulose microcristalline).

Le premier facilitera l'écoulement en intensifiant la fluidification lors de l'agitation, le deuxième contribue grandement à la viscosité de repos freinant la sédimentation. [11]

II.16.3-Influence de la concentration

La concentration de la phase solide par rapport à la phase liquide influera fortement sur la vitesse de sédimentation. D'une manière générale, une suspension diluée sera moins stable qu'une suspension concentrée. En dessous d'une certaine concentration, les particules sédimentent en plusieurs fronts par classes granulométriques « lois de Stokes ». Par ailleurs, pour les concentrations plus élevées, les fines particules se trouvent bloquées par les plus grosses et la sédimentation en un seul front se constituera : « lois de Kozeny ».

II.16.4-Addition d'agents tensio-actifs. Etat défloculé-floculé

Lorsque l'on réduit la taille des particules par un broyage, on dépense de l'énergie sous forme de travail. Cette énergie accumulée par les particules est appelée énergie libre de surface : AF.

Cette dernière est proportionnelle à la surface de ces particules et à la tension interfaciale entre celles-ci et le liquide

$$AF = \gamma_{sl} / AA$$

γ_{sl} = tension interfaciale

liquide/solide AA = surface totale de la phase dispersée

Le système ainsi créé est thermodynamiquement instable et aura tendance à retrouver son état énergétique de départ, c'est-à-dire que les particules auront tendance à se réagglomérer pour former des particules plus grosses. L'addition d'un agent tensio-actif qui diminuera la tension interfaciale aura donc pour effet de freiner cette ré agglomération et contribuera à la stabilité de la suspension. Les tensioactifs sont également utilisés dans le but de favoriser le mouillage de la poudre, en permettant au liquide de chasser l'air se trouvant au contact de la particule.

◆ Suspensions défloculées

Lorsque l'on ajoute un tensio-actif à une suspensions, celui-ci englobe les particules qui sédimentent parfaitement isolées les une des autres, et vont se tasser les unes contre les autres en un contact intime. On obtient des sédiments très compacts, très difficiles à remettre en suspension. Ces suspensions sont, en effet, à rejeter : difficultés importantes de remise en suspension, évolution possible du sédiment (croissance des cristaux). Pour lutter contre le « caking », on essaie de créer une structure à maille ouverte formée par l'agrégation contrôlée des particules en suspension, aboutissant à la formation de « floculats » poreux, gorgés de liquide, de densité peu différente de celle de la phase liquide, se remettant facilement en suspension. La sédimentation est dans ce cas massive, plus rapide que pour les suspensions défloculées, et laisse un surnageant limpide.

Les fines particules ayant été captées au sein des flocons. La sédimentation est beaucoup plus volumineuse en raison de sa structure poreuse, et sa remise en suspension sera très aisée.

Le seul point délicat sera de freiner la sédimentation par des agents de viscosité appropriés, afin de permettre à la suspension de rester homogène un temps donné, permettant largement la prise d'essai. [6]

II.16.5- Effet viscosifiant et épaississant du polymère :

La majorité des produits contiennent des polymères hydrophiles, bien qu'en général, ils ont tendance à former des agrégats une fois qu'ils sont dispersés dans l'eau. Par conséquent, il est nécessaire de les incorporer à la solution lentement et sous agitation constante afin d'obtenir une suspension opalescente et homogène.

Lors de la formulation, des agents de neutralisation du polymère (NaOH, KOH, ou encore du NH_4OH) doivent impérativement être ajoutés, ces derniers provoquent des ouvertures des chaînes permettant une fixation plus facile des halogènes ce qui va générer des propriétés épaississantes

II.17.Potentiel zêta

Le potentiel zêta mesure l'importance de la répulsion ou de l'attraction entre les particules. Il donne une description détaillée du mécanisme de la dispersion et constitue un élément essentiel dans le contrôle de la dispersion électrostatique.

Toute particule chargée est entourée d'un certain nombre d'ions de charge opposée qui viennent se coller sur sa périphérie. Ces ions ne neutralisent que partiellement la charge de la particule. Tout autour, il y a une couche diffuse d'ions associés, agités de mouvements browniens qui achève de neutraliser la particule. La différence de potentiel entre la surface de la particule, recouverte d'ions solidement fixés, et le point de neutralité est le potentiel électrocinétique zêta.

Lorsqu'on applique un champ électrique dans une dispersion contenant des particules chargées, ces dernières acquièrent une certaine mobilité dépendant de leur charge et de leur cortège ionique.

CHAPITRE III

III.3-Paramètres à contrôler dans une étude de stabilité :

Les paramètres fondamentaux à contrôler lors d'une étude de stabilité sont les caractéristiques et le contenu en principe(s) actif(s) du produit à analyser.

Il est recommandé aussi d'établir un contrôle sur les produits de dégradation qui se forment durant l'étude. Ces derniers, dans la majorité des cas, sont difficiles à quantifier, soit que les méthodes à employer sont très coûteuses ou non connues, soit par manque d'étalons des produits de dégradation

Il existe d'autres paramètres à contrôler durant l'étude de stabilité tels que :

- 1) Les matières premières
- 2) Les produits finis ; test de dissolution, délitement (pour les comprimés), pH, densité.

Ces paramètres sont analysés en prenant en compte le type de produit, le processus expérimental, les recommandations des organismes régulateurs et la compétence de l'investigateur qui doit être apte à définir la durée de vie utile du produit d'intérêt à partir des résultats obtenus.

En réalité, aucune dispersion n'est réellement stable ; En fait, les dispersions sont soit instables, soit métastables. La maîtrise de leur instabilité est le problème principal que doit résoudre le formateur. En effet, tout le monde peut fabriquer une formule, en appliquant des principes connus ; par contre, il est souvent très difficile de garantir la stabilité de ces formules, sauf dans le cas de systèmes modelés.

Le contrôle de la stabilité à long terme d'une dispersion est un problème particulièrement difficile : comment savoir maintenant si, dans un an, l'état de la dispersion ne sera pas partiellement dégradé. Il est illusoire d'espérer déterminer les conditions de stabilité optimales par des variations systématiques des paramètres de formulation.

En effet, cette approche demanderait la variation d'un nombre beaucoup trop grand de paramètres et, de plus, ces variations ont des effets non réguliers sur la stabilité, ce qui exclut les représentations linéaires ou polynomiales habituellement utilisées. En fait, on ne peut espérer contrôler la stabilité d'une dispersion que si l'on comprend quels facteurs font que cette dispersion n'est pas un système stable, et quels chemins elle risque de suivre pour retourner à un état plus favorable, du point de vue de son énergie libre.

L'identification de ces chemins de dégradation n'est, en général, pas très difficile ; on peut ensuite mesurer les vitesses de dégradation ou les seuils qui s'opposent à la dégradation spontanée et enfin, manipuler les coefficients cinétiques ou les seuils de manière à obtenir une stabilité compatible avec l'application envisagée.

III.4-Classification des études de stabilité

- *Etude de stabilité accélérée*

Consiste à appliquer des méthodes dans des conditions extrêmes pour l'étude de stabilité chimique d'une forme pharmaceutique, par exemple : température, humidité, lumière, pH, etc., en vue d'accélérer le processus de dégradation du produit pour pronostiquer une date de péremption.

- *Etude de stabilité à temps réel*

Méthodologie pour étudier la stabilité d'une formulation qui établit une date de péremption de manière précise et exacte, dans des conditions déterminées de composition, fabrication, conditionnement et conservation. L'unique difficulté dans ce genre d'étude est le temps nécessaire pour son exécution. La stabilité ne doit pas être étudiée uniquement du point de vue chimique mais aussi du point de vue toxicologique, microbiologique, et pharmacologique. Il existe aussi des études de stabilité physiques, qui sont généralement, développées par l'ingénieur durant le processus de pré formulation du produit fini.[2]

III.5-Définition de la stabilité à l'échelle moléculaire

La stabilité d'une suspension dépend de la somme des forces agissant entre les particules, par exemple, les forces électrostatiques (répulsives) (figure 11 (a)), les forces associées avec un dispersant ou polymère adsorbé (normalement répulsive) (figure 11 (c)) et les forces de Van Der Waals (attractives) (figure 11 (c)). Les forces électrostatiques sont dues à des charges superficielles provoquées par l'adsorption d'espèces ioniques (ions simples ou surfactants ioniques). Les forces dites stériques (répulsives) sont dues à la présence de polymères ou souvent de poly-électrolytes adsorbés à la surface et qui tiennent les particules à distance par encombrement stérique. Les forces de Van Der Waals sont le résultat de l'interaction entre des dipôles instantanés, induits par des fluctuations de la distribution de charge. Elles n'agissent que sur de très courtes distances et sont proportionnelles au rayon de la particule. Plus la taille des particules est grande plus la stabilité augmente, car la force électrostatique est proportionnelle au carré du rayon. Les effets stériques sont souvent modélisés comme une barrière qui limite la distance d'approche entre deux particules et ainsi, stabilise la suspension.[10]

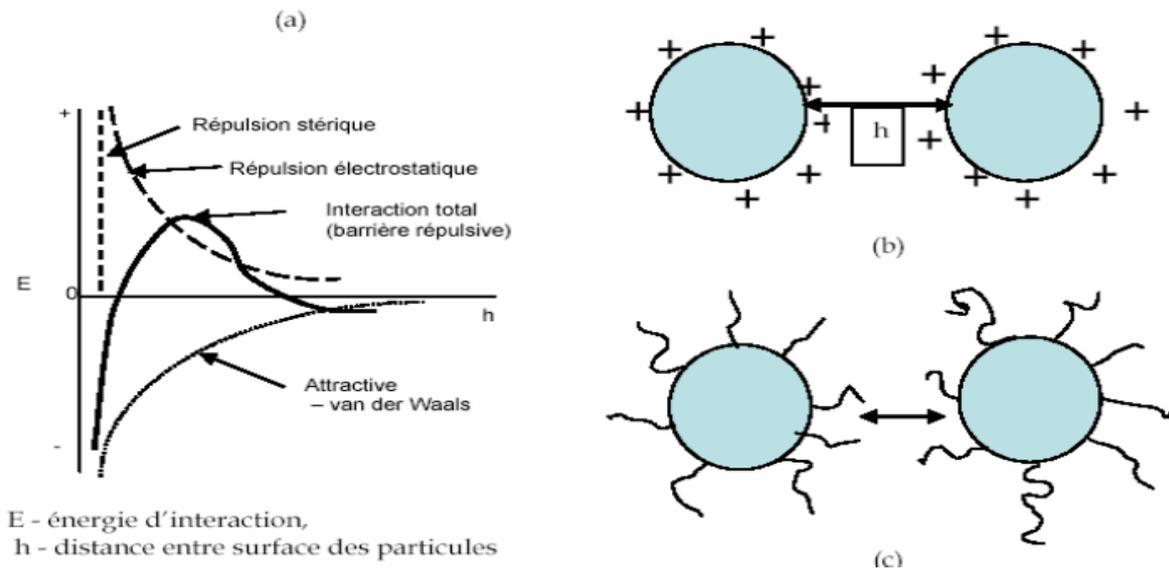


Figure N°6 : Représentations schématic (a) Courbes des énergies d'interaction pour les particules.(b)Particules chargées répulsion électrostatique (c) particules avec polymères adsorbés répulsion stérique [10]

CHAPITRE IV

IV.1-Composition du médicament Gaviscon :

Substances actives : bicarbonate de sodium, calcium carbonate, sodium alginate

IV.2-Définition du Gaviscon :

Ce médicament est un antiacide. Habituellement, on l'utilise pour soulager ou prévenir les ulcères, pour le reflux gastro-œsophagien ou pour soulager les problèmes de brûlure d'estomac et d'indigestion. On peut sentir son action en quelques minutes.[13]

IV.2.1-L'effet des antiacides :

Pour contrecarrer la surproduction d'acide chlorhydrique, on ingère souvent des médicaments appelés antiacides. Ceux-ci ont pour rôle de neutraliser le surplus d'acide produit. Ils sont donc formés de substances basiques

IV.2.2-Explications de la neutralisation

Neutralisation signifie l'action réciproque d'un acide sur une base. La solution qui en résulte est dite chimiquement neutre. Elle est dépourvue des propriétés acides ou basiques. En terme d'équation, elle s'écrit ainsi:



Acide et **Base** sont appelés les réactifs tandis que **Sel** et **Eau** se nomment les produits de la réaction chimique.[14]

IV.3-Propriétés du Gaviscon :

IV.3.1-Propriétés pharmacodynamiques

ANTIREFLUX, ANTIACIDE (A : appareil digestif et métabolisme).

- Les caractéristiques physicochimiques du gel Gaviscon, formé au contact du liquide gastrique acide, lui confèrent les 3 propriétés suivantes :

. Sa légèreté lui permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne,

Sa viscosité et sa cohérence forment une barrière physique qui s'oppose au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux sévère, le gel régurgite en premier dans l'œsophage et s'interpose entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant.

.Son pH alcalin se substitue au pH acide du liquide de reflux. La pH-métrie gastrique montre que l'administration de Gaviscon augmente le pH de 2 unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

.Son efficacité pharmacologique est confirmée par des études de pH-métrie œsophagienne qui montrent que Gaviscon réduit de façon significative le pourcentage de temps global passé à pH acide dans l'œsophage ($\text{pH} < 4$), ainsi que le nombre et la durée des épisodes de reflux.

- L'efficacité de Gaviscon sur les symptômes de reflux a été globalement établie chez des patients ayant eu une œsophagite de grade I ou II préalablement cicatrisée.

IV.3.2-Propriétés pharmacocinétiques :

Gaviscon se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginates), de pH proche de la neutralité

IV.4-Qu'est-ce que les brûlures d'estomac?

Les brûlures d'estomac donnent une sensation de brûlure dans la partie inférieure de la poitrine ainsi qu'un goût acide ou amer dans la gorge et la bouche. Elles surviennent le plus souvent après un gros repas ou en position couchée. Ce malaise peut durer de quelques minutes à quelques heures.

IV.5-Qu'est-ce qui causent les brûlures d'estomac?

Lorsque vous mangez, les aliments passent de la bouche à un tube long de 25 centimètres (10 pouces), nommé œsophage. Pour atteindre l'estomac, les aliments doivent passer par une ouverture au bas de l'œsophage; cette ouverture agit comme une porte que doivent franchir les aliments avant d'arriver dans l'estomac.

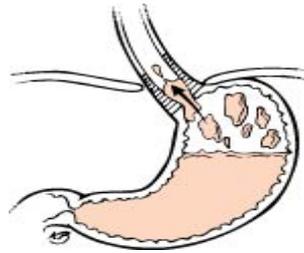


Figure n°7 : Brûlures d'estomac [15]

Cette ouverture vers l'estomac se referme normalement après le passage des aliments. Si elle ne referme pas, l'acide de l'estomac passe par l'ouverture et remonte dans l'œsophage. C'est ce qu'on appelle le reflux. L'acide de l'estomac peut irriter l'œsophage et produire une sensation de brûlure.

IV.6-Qu'est ce qu'un antiacide ?

Médicament qui neutralise l'acidité des sécrétions gastriques ou qui bloque les glandes responsables de la sécrétion d'acide.

IV.7-Qu'est ce que les alginate ?

L'alginate est un polymère formé de deux monomères liés ensemble: le mannuronate ou acide mannuronique et le guluronate ou acide guluronique. La proportion et la distribution de ces deux monomères sont déterminantes pour une large expansion des propriétés physiques et chimiques de l'alginate. Sa composition chimique varie selon les diverses espèces d'algues, les différentes parties de la même plante et est sujette aux changements saisonniers. Néanmoins par sélection de matières premières aux différentes propriétés, il est possible de fabriquer une variété d'alginate aux caractéristiques constantes [15]

IV.8-Définition de reflux gastro œsophagien :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est en fait une remontée liquide d'une partie de l'estomac vers l'œsophage. Ce phénomène s'accompagne d'un symptôme fréquent de remontées brûlantes et acides vers la gorge. Il est plus fréquent après les repas ou lorsque la personne est allongée. [16]



Figure n°8 : Reflux gastro-oesophagien [16]

IV.9-Conseils hygiéno-diététiques

Parmi les facteurs favorisant, on peut noter que les femmes enceintes pour des raisons anatomiques sont plus sujettes au RGO. Repas irréguliers, trop gras ou trop copieux, la prise de certains médicaments ainsi que le stress pourraient favoriser les symptômes du RGO. Enfin, le tabac et un poids excessif peuvent également jouer un rôle mais ces hypothèses restent encore aujourd'hui controversées.

Pour les personnes souffrant de RGO, il est préférable de ne pas se coucher dès la fin du repas et de surélever la tête du lit si possible.

IV.10-Mode d'emploi du médicament :

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture, sans égard aux repas ou aux collations. Il est recommandé de prendre ce médicament avec beaucoup d'eau. Il est important de respecter la posologie inscrite sur l'étiquette. N'en utilisez pas plus, ni plus souvent qu'indiqué. Pour être efficace, ce produit doit être bien agité. Avant de l'utiliser, agitez plusieurs fois le contenant.

IV.10.1-Comment ça marche ?

Gaviscon se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginate), de pH proche de la neutralité. Ce gel persiste durablement (2 à 4 heures) à la partie supérieure de l'estomac et s'évacue au fur et à mesure de la vidange gastrique. Il ne modifie pas le transit.

Les alginates (polysaccharides non absorbables) sont complètement éliminés par voie digestive[17]

IV.10.2-Effets indésirables du médicament :

En plus de ses effets recherchés, ce produit peut à l'occasion entraîner certains effets indésirables (effets secondaires), notamment :

- 1) Il agit sur l'intestin et peut causer de la diarrhée ou de la constipation, selon la sensibilité de chacun
- 2) Il peut causer des nausées et des vomissements
- 3) Il peut donner une couleur blanche aux selles.

Chaque personne peut réagir différemment à un traitement. Si vous croyez que ce produit est la cause d'un problème qui vous incommoder, qu'il soit mentionné ici ou non, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien. Ils peuvent vous aider à déterminer si votre traitement en est effectivement la cause et, au besoin, vous aider à bien gérer la situation.

IV.10.3-Conservation du médicament :

Il faut garder ce produit à température de la pièce. Conservez-le dans un endroit sécuritaire où il ne sera pas exposé à la chaleur, à l'humidité ou à la lumière du soleil. Prenez soin qu'il ne gèle pas et gardez-le hors de portée des jeunes enfants ! Faites détruire de façon sécuritaire toute quantité qui vous resterait après sa date de péremption[12]

IV.11-Planification d'expériences en formulation

IV.11.1-Introduction

Les techniques de planifications d'expériences sont des outils incontournables de la formulation. Pratiquement toutes les méthodes y sont applicables à un moment ou à un autre : choix d'un « ingrédient » dans un ensemble de produits, mise au point de la composition d'un mélange, des conditions de fabrication, optimisation d'une propriété ou recherche d'un compromis entre plusieurs propriétés, etc.

Mais, malgré un nombre croissant de publications consacrées aux plans d'expériences, de nombreux outils sont encore méconnus ou peu utilisés.

Après avoir décidé de la nature des différentes familles d'ingrédients devant entrer dans la composition de la formule finale (antioxydant, durcisseur, liant, etc.), l'expérimentateur dispose souvent, pour chacune d'entre elles, d'un nombre plus ou moins important de produits susceptibles d'être utilisés.

IV.11.2-Préparation du plan d'expériences :

La construction d'un plan d'expériences exige une préparation soignée et s'effectue en plusieurs phases dont les principales sont :

- Description du produit ou du procédé.
- Définition des objectifs de l'étude.
- Choix des réponses pour atteindre l'objectif.
- Choix des facteurs qui peuvent modifier la réponse.
- Définition du domaine de variation de chaque facteur.
- Précautions à prendre avant démarrer.
- Prise en compte des connaissances déjà acquises.
- Choix du plan.
- Sélection d'un choix raisonnable du nombre d'expériences à effectuer.

Le plan étant choisi, on peut le construire directement à la main s'il est simple ou en s'aidant d'un logiciel.

IV.11.3-Choix de plans d'expériences

C'est un plan factoriel complet noté 2^2 , pour établir notre plan d'expériences on a ajouté quatre points appelés points de contrôle au centre du domaine d'étude.

En prenant cette considération, on a pu construire notre matrice d'expérimentation comprenant 12 essais.

Un tel plan est dit composite central et permet d'établir des modèles quadratiques.[19]

partie expérimentale

Introduction :

Dans le présent travail, nous nous proposons de formuler un médicament contre les brûlures d'estomacs « Gaviscon » avec comme objectif principal l'étude rhéologique de la suspension.

Nous avons élaboré un premier plan d'expériences mais les résultats de nos mesures ne nous ont pas permis de mettre en évidence l'influence des deux polymers (carbopol 934p et alginate de sodium) sur les propriétés rhéologiques.

A cet effet nous nous sommes proposé de formuler autrement le produit et restreindre l'analyse à l'étude rhéologique.

Nous avons aussi étudié l'effet du carbonate de calcium sur le comportement rhéologique de la suspension et mettre ainsi en évidence le rôle de cet ingrédient sur la gélification de l'alginate de sodium.

I-Composition de la suspension :

Pour 200 gr de suspension :

Ingrédient	Rôle joué dans la formule	Concentration (°/° massique)	
Alginate de sodium	Principe actif	10,00 g	fixe
Bicarbonate de sodium	Principe actif	05,34 g	fixe
<u>Excipients :</u>		niveau -	niveau +
Carbonate de calcium	Echangeur d'ions	2,00 g	4,00 g
Carbomère	Agent viscosifiant	0,50 g	1,50 g
Saccharine sodique	Edulcorant	0,10 g	0,20 g
Arôme fenouil	Aromatisant	---	
Erythrosine (E127)	Colorant	---	
Hydroxyde de sodium	Contrôle du pH (doit être proche de la neutralité)	sol 1N jusqu'à pH... en ml	
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)	Conservateur	0,04 g	fixe
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)	Conservateur	0,40 g	fixe
Eau purifiée	Conservateur	q.s.p. 200 gr de suspension	

II- Pour le premier plan de travail :

II.1-Procédure et démarche suivie :

La stratégie adoptée dans cette étude repose sur l'utilisation du logiciel STATISTICA avec lequel nous avons procédé à la construction du plan composite centré ainsi qu'à l'interprétation des résultats enregistrés. Ce programme d'expérimentation fixe le nombre et les conditions opératoires des essais à réaliser afin d'établir des modèles qui décrivent le comportement du système étudié.

II.2.4-Préparation de la suspension :

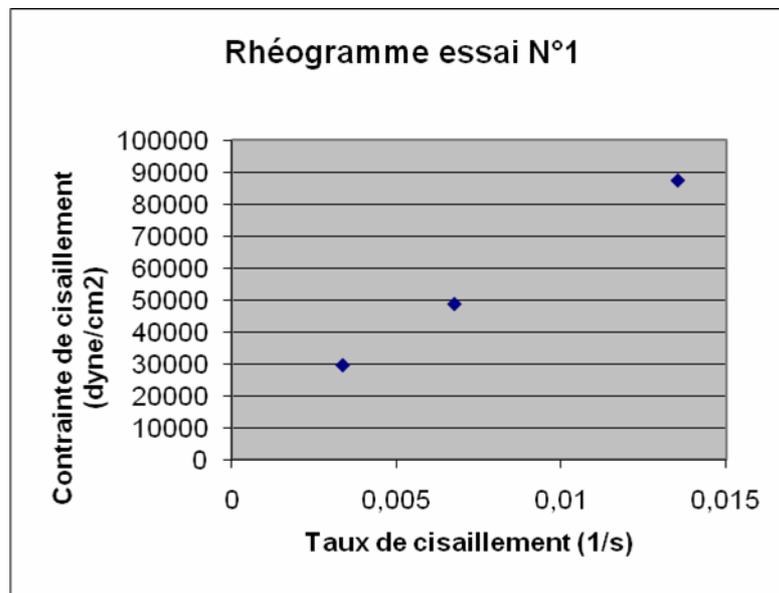
Le carbomer est hydraté pendant 24 heures dans 60 ml d'eau. Les principes actifs sont ensuite ajoutés et mis en suspension à l'aide d'un agitateur mécanique (600 tours/min 10 minutes).

Dissoudre le carbonate de sodium dans 50mL d'eau et ajouter cette solution à la suspension.

Neutraliser et ajuster le pH à la valeur désirée (PH=9,4-9,5) à l'aide d'une solution 1N d'hydroxyde de sodium. Compléter à 200 gr et homogénéiser le tout à l'aide de l'ultra Tura (utiliser un mixer) pendant 15 minutes.

Préconisation d'emploi de l'alginate :

L'alginate s'utilise en général entre 5 a 10 g de préparation finale a texturer. L'alginate peut être incorporé lorsque la préparation est a température ambiante. L'alginate est à incorporer en pluie fine, sous agitation. A fin de faciliter l'incorporation, il est possible d'incorporer un peu de sucre pour améliorer l'homogénéisation [11].

Graphe et résultat du premier plan d'expérience :**Figure N°9 :** rhéogramme pour l'essai N°1 du premier plan d'expérience**Remarque :**

Nous remarquons l'augmentation du taux de cisaillement avec la contrainte de cisaillement, notre rhéogramme est une droite, mais il devrait être une courbe donc doit avoir un comportement pseudo pastique (fluide non Newtonien).

Observation :

Lors de l'étude des analyses du premier plan d'expériences à l'aide du logiciel STATISTICA l'influence des deux ingrédients clés celui du carbomer et de l'alginate sur les propriétés rhéologiques n'est pas significative, ce qui nous a paru surprenant. Nous avons refait les mesures et celles-ci se sont révélées de plus non reproductibles.

L'alginate utilisé est très probablement différent (il en existe toute une gamme de caractéristiques variables) de celui qui est utilisé pour la formulation du Gaviscon. Les formules préparées présentaient toutes une viscosité importante, supérieure à celle du médicament dont nous avons un échantillon du commerce, même en l'absence de carbomer.

Pour toutes ces raisons, nous avons décidé de restreindre notre travail à l'étude rhéologique des suspensions préparées.

III- Nouveau protocole opératoire :

Dans une première étape, nous nous proposons d'évaluer l'effet du carbonate de calcium sur la gélification de l'alginate.

Dans une seconde partie, nous évaluons le comportement rhéologique d'une suspension de d'alginate de sodium contenant différentes proportions de carbomer.

Dans cette deuxième série d'expériences nous avons fixé la concentration du carbonate de calcium à 1,5%, valeur déduite des résultats de la première partie.

Mode opératoire :

1-préparer une quantité suffisante d'alginate de sodium et de carbonate de calcium pour faire 5 formules dont une ne contiendra pas de polymère (Carbomer) et les 4 autres des quantités croissantes de polymère (200gr par formule, compléter avec de l'eau distillée) ;

2-Préparer le carbomer dans une petite quantité suffisante pour les mélanges à réaliser Et nous ajouterons une quantité suffisante de carbonate de calcium (1.5)

III.1-Précisions et calculs :

Pour 200gr de suspension

Tableau N°2 : Les mélanges préparés

Essai N°	Qté d'alginate+Bicarbonate(gr)=A	Quantité de polymère (gr)=B
1	10gr+5.34gr	0.00 soit 0°/°
2	Idem	0.20 soit 0.1°/°
3	Idem	0.40 soit 0.2°/°
4	Idem	0.6 soit 0.3°/°
5	Idem	0.8 soit 0.4°/°

III.2Méthode utilisée :

Peser exactement 3.00gr de carbomer et les introduire dans 100mL d'eau sous faible agitation (1/2heure).laisser ce mélange jusqu'au lendemain pour que le polymère s'hydrate convenablement.

Mixer A dans $100-(10+5.34)=84.66$ d'eau jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène (environ 15 minutes)

Mélanger A dans 50mL d'eau dans un bécher jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène. Transférer ce mélange dans le bécher contenant la quantité nécessaire de polymère. Peser les béchers avant et après ajout pour déterminer les masses exactes introduites et ainsi tenir compte des pertes de produits lors des transferts.

Neutraliser avec la quantité suffisante de NAOH 1N et ajuster jusqu'à 200gr en ajoutant la quantité d'eau nécessaire.

Toutes ces opérations doivent se faire sous agitation mécanique durant 10 à 15 minutes. Après ajustement à 200 gr, continuer l'agitation jusqu'à l'obtention d'une suspension homogène

Tableau des volumes ou masses de solution de polymère à ajouter à chaque formule :

La solution de polymère contient 3gr de carbomère pour 100mL

Tableau N°3 : les masses de polymère utilisé pour les différentes formules

Essai N°	Volume de solution de polymère (mL)	Masse de solution de polymère (non encore neutralise) (gr)
1	0	0
2	6.67	6.86
3	13.33	13.73
4	20.00	20.60
5	26.67	27.47

IV- Mesures rhéologiques

L'évaluation de la viscosité a été faite à l'aide d'un viscosimètre BROOKFIELD LV-I+ (figure 9) permettant de caractériser le comportement rhéologique des suspensions et d'évaluer leurs viscosités, cette propriété va nous aider, en particulier, pour l'évaluation comparative de nos formules et du produit de référence.

Ce rhéomètre possède quatre éléments mobiles de formes différentes. Pour chacun de ces mobiles, l'appareil peut effectuer des mesures de viscosité dans un intervalle déterminé selon la forme du mobile.

Dans le cas de notre produit nous avons eu recours à deux de ces mobiles : le S64 et le S 62 (voir l'annexe). L'appareil électronique permet, pour chaque mobile fixé de procéder directement à son enregistrement, l'écran affiche alors le code de l'élément en cours d'utilisation et s'étalonne pour des mesures de viscosité dans la gamme correspondante de celui-ci



Figure n°10: Viscosimètre Brookfield LV-I+

Une fois le calibrage effectué, nous pouvons effectuer nos mesures de viscosités. Chaque échantillon introduit dans le récipient de mesure est mis en contact avec l'élément rotatif de l'appareil ; le niveau d'immersion de ce dernier étant prédéfini, nous avons procédé à l'analyse en adoptant les étapes suivantes :

✓ Choix d'une vitesse de rotation de l'élément parmi une série de valeurs, nous avons procédé de la plus petite à la plus grande valeur de vitesse suivant l'échelle : 1, 5, 3, 6, 12, 30, et 60 tr/min.

✓ Pour chaque vitesse, nous programmons l'appareil pour une durée d'analyse de 5 mn

✓ Au bout de cette durée, l'écran du rhéomètre affiche :

La valeur de la viscosité en cp (centipoises)

Un pourcentage de torsion que nous pouvons convertir en moment de cisaillement : M par l'expression : $M = \% * 673.7$ en [dyne*cm] [annexe]

Pour chaque vitesse, nous avons un couple de valeurs (η , %) ; la vitesse en tr/min sera convertie en vitesse de cisaillement en $[s^{-1}]$ représentée par « γ » et le pourcentage (%) en contrainte de cisaillement : « τ » en $[dyne/cm^2]$. On peut alors tracer pour chaque mélange un rhéogramme descriptif de son comportement rhéologique donnant $\tau=f(\gamma)$. Par ailleurs les mesures des viscosités nous permettront de tracer les courbes de viscosités, à partir desquelles nous pourrions analyser la nature des fluides.

Il faut noter que la conversion des valeurs lues sur le rhéomètre en valeurs exploitables en rhéogramme se fait suivant des expressions mathématiques définies par le fournisseur de l'appareil et dépendantes de l'élément utilisé, chaque mobile ayant des dimensions spéciales. Ces calculs et conversions ainsi que les dimensions du mobile sont rapportées à l'annexe.

Résultats de l'analyse rhéologique de l'essai n° 1 pour le nouveau plan d'expériences (sans carbomère)

Tableau N° 4 : Calcul des caractéristiques de l'essai N°1 (sans carbomère)

N(t/min)	Viscosité η (cp)	Pourcentage (%)	τ (dyne/cm ²)
1,5	173000	21.7	29333,5738
3	143000	35.9	66603,227
6	125000	64.6	87324,8327

L'élément utilisé lors de cette analyse le S 64 dont les dimensions sont les suivantes :

- ✓ Rb =0,16cm
- ✓ Rc = 1.55cm
- ✓ L =3,1 cm

Le calcul de τ est détaillé dans l'annexe.

Suite à ce tableau nous pouvons tracer deux types de graphiques, le premier donnant la variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement : $\eta=f(\gamma)$, le second est obtenu en portant la variation du taux de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.

VI –Les compositions des formules utilisées :

Tableau N°5: Représentation des compositions utilisées pour la préparation des différentes formules

Essai	Composition du carbomer en gr	Composition du carbonate de calcium en gr	Composition d'alginate en gr	Composition du bicarbonate en gr
N°1	0(sans carbomer)	1,5	10	5,34
N°2	6.86	1,5	10	5,34
N°3	13.73	1,5	10	5,34
N°4	20.60	1,5	10	5,34
N°5	27.47	1,5	10	5,34

VI.1-Résultats et graphes

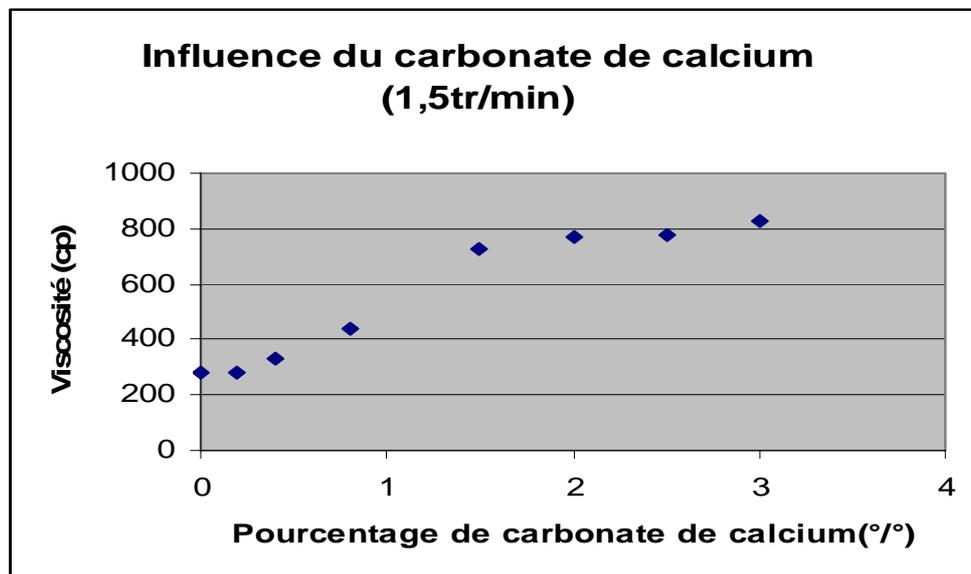


Figure N°11 : Influence du carbonate de calcium sur l'alginate

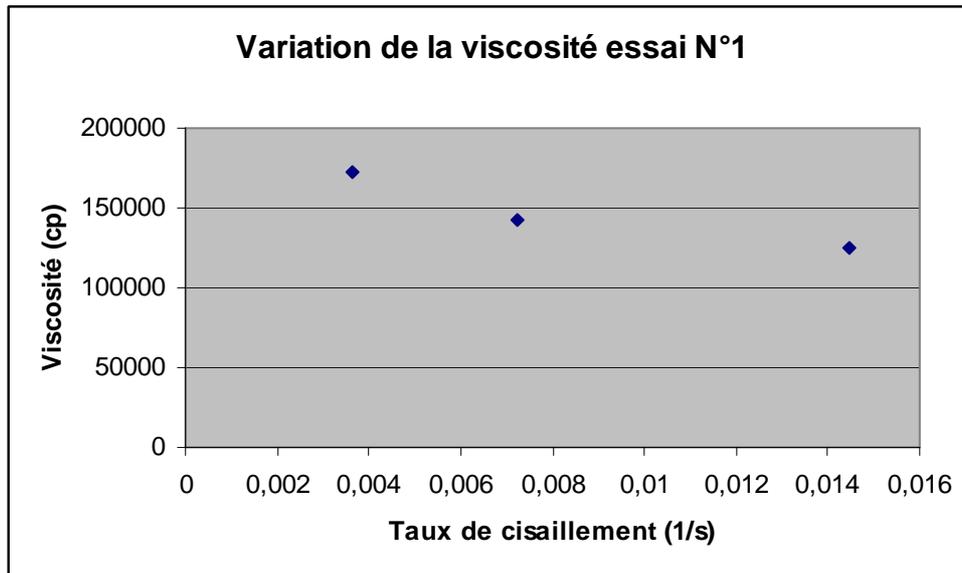


Figure N°12 : Variation de la viscosité essai N°1 en fonction du taux de cisaillement (Sans carbomer)

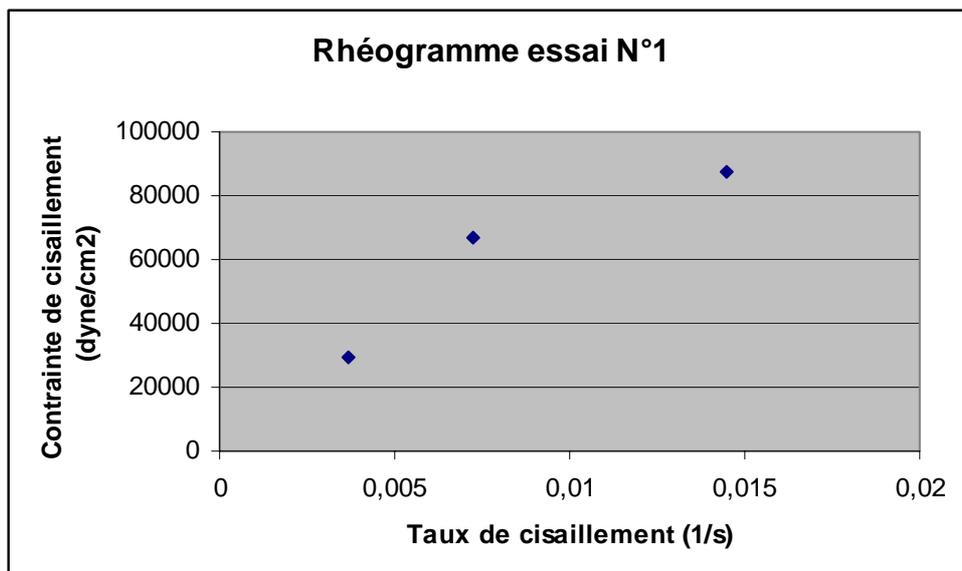


Figure N°13 : Rhéogramme correspondant à l'essai N°1 (sans carbomer)

VII-Observations et commentaires

D'après les figures N° 12 et N° 13 nous remarquons que la contrainte de cisaillement augmente avec le taux de cisaillement alors que la viscosité diminue avec le taux de cisaillement.

Pour la figure N°11 nous remarquons que le carbonate de calcium influe sur la consistance de l'alginate : la viscosité augmente à chaque augmentation de la concentration du carbonate de calcium. Ce résultat était prévisible car les sels multivalents jouent un rôle clé dans le phénomène de gélification de l'alginate [11]

VIII-Détermination des modèles rhéologiques pour ce type de suspension :

Ce type de fluide peut obéir à une loi de puissance du type :

$$\tau = K\dot{\gamma}^n$$

Où K : représente l'indice de consistance

Et n : l'indice d'écoulement

Il suffira alors de tracer la représentation de $\tau = f(\dot{\gamma})$ sur une échelle logarithmique des deux axes pour déterminer ces facteurs :

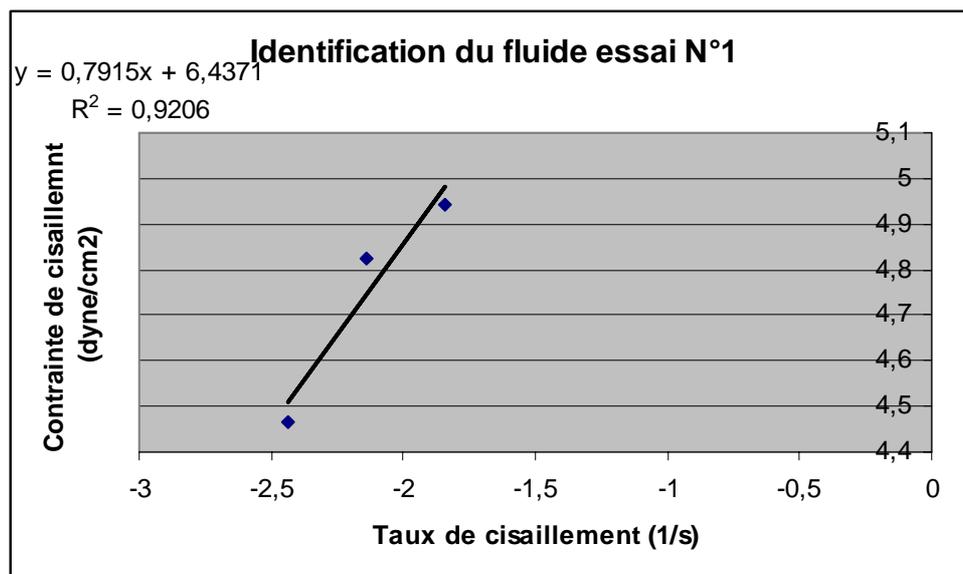


Figure N°14 : Variation de la contrainte de cisaillement en fonction du taux de cisaillement (sans carbomer)

Nous avons tracé tous les diagrammes relatifs à nos 5 préparations (voir annexe).d'après ceux-ci, on peut identifier le fluide par le calcul des constantes rhéologiques : k et n qui seront retenus comme des propriétés déterminantes de la nature du fluide .Nous avons résumé les résultats dans le tableau suivant :

Tableau N°6 : Variation des facteurs n et k

Essai N°	01	02	03	04	05	Gaviscon (Echantillon du commerce)
K	0.7915	0.6818	0.7691	0.6099	0.4128	0.2974
n	6.4371	5.477	5.788	5.9028	4.7153	4.4963

Remarque :

Nous remarquons que le l'échantillon du commerce a une viscosité très faible par rapport aux suspensions formulées la consistance et l'écoulement de l'échantillon du commerce est plus faible que celui formulé

Conclusion générale :

Dans cette partie expérimentale, nous n'avons, en définitive, étudié que les caractéristiques rhéologiques de la suspension d'alginate. Cette étude s'est faite en deux parties :

-L'étude de l'influence du carbonate de calcium sur l'alginate : qui a mis en évidence le rôle du carbonate de calcium sur le phénomène de gélification de l'alginate ;

-L'étude rhéologique : qui a montré le comportement **pseudo plastique** de la suspension (fluide **non Newtonien**), nous avons remarquer une grande différence de viscosité avec le médicament commercialisé ce en n'observant les courbes ; la viscosité en fonction du taux de cisaillement et le résultat du rhéogramme, nous n'avons pas pu valider la formule, cela pour différentes raisons :

Les possibilités d'erreurs lors de la pesée, dans la mesure des concentrations, l'alginate utilisé (pour immobilisation de microorganismes) diffère de celui qui entre dans la composition du Gaviscon.

Il est recommandé, avant d'entreprendre toute formulation de produit pharmaceutique de bien s'assurer que les principes actifs et les excipients utilisés soient conformes aux spécifications données par la pharmacopée.

Notre travail c'est limité en définitif à l'étude rhéologique d'une suspension d'alginate contenant différentes proportions d'agent viscosifiant. Nous avons pu mettre en évidence le caractère pseudo plastique d'une telle suspension, et évalué les paramètres du modèle rhéologique proposé.

Bibliographie

[1] Le médicament

www.ordre.pharmacien.fr/fr/bleu/index4.htm-2k

[2] « Médicaments génériques, principaux enjeux » Actes du séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques. Alger le 18, 19, 20 mai 2003, Groupe Sidal.

[3] Gilbert Schorsh. La formulation : de l'art à la science du compromis, dans « l'Actualité Chimique », Décembre 2000.

[5] Caben.B et Henon.S :liquides, solutions ,dispersions ,émulsions ,gels .Belin(2003)

[4] « Du génie chimique à la production pharmaceutique » Article de l'association interchimie 9, n° 37 avril 1999.

[6] Hridaya N. Bhargava, Daniel W. Nicolai, and Bharat J. Oza, Topical Suspension in Pharmaceutical dosage forms, disperse Systems, vol2, ED.By Herbert A.Lieberman, Martin N.Rieger and GilbertS.Banker, Marcel Dekker (1996) pp 219-232.

[7] G.Gouaraze, J.L.Grossiord, Initiation à la rhéologie, E.D ETC et DOC, 3éme édition, Paris. 1997

[8] R.Delobel, Mesure des caractéristiques rhéologiques des polymères thermoplastiques, Publication du Centre de Recherche et d'Etude sur les Procédures d'Ignifugation des Matériaux (CREPIM). 1990

[9] Définition viscosité –Propriété de résistance à l'écoulement uniforme et sans turbulence se produisant dans la masse d'une matière, www.future-sciens.com/comprendre/g/definition-viscosite-2018.php-68K-

[10] Bernard.Cabane, Formulation des dispersions ,Techniques de l'ingénieur,Genie de la formulation, j2 185 (2003)

[11] Kalys Gastronomie, www.gastronomir.kalys.com/product-info.php?products-id=110-12k-

[12] E.C.Foernzler et coll ,the effect of thixotropy on suspension stability-J Ame .Pharm.Asso(Sci.ed)49,p.249(1960)

[13] STABILITE ET CONSERVATION DES MEDICAMENTS conserver de médicament entamé a la fin du traitement .stabilité depend de la présence ou non d'un agent www.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/lzk-stabilite-formation-hug05.pdf-

[14] Description du Médicament Gaviscon avec le VIDAL de la famille www.vidaldelafamille.com/medicament/GAVISCON-htm-11K-

[15] **Les antiacides**, il est important que l'effet des antiacides se manifeste seulement sur le surplus d'acidité dans l'estomac, mendelev.cybersco.qc.ca/carrefour/theorie/antiacides.html-20K-

[16] **Reflux gastro-oesophagien**,

www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=reflux-gastro-oesophagien-pm

[17] www.rfer.mg/cours/wcl/wbalg/pages/p15.htm-34k

[18] **Médicament Gaviscon**, Présentation, Posologie, Grossesse

Sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3206736/medicaments/gaviscon/detail.html-49K-

[19] **Jacques Goupy**, Pratiquer les Plans d'Expériences, Dunod (2005).

annexe

Gaviscon :

Ce médicament est un antiacide. Utiliser contre les brûlures d'estomac

Carbomère : Carbopol 934 p

[9003-01-4] société ALDRICHE : chemical company Inc

■ **Formule chimique :**

$[-CH_2CH(CO_2H)-]_n$ avec $n \approx 17361$ ($M=1250.000g/mole$, $T_g=106^\circ C$, $d = 1.22gr/cm^3$)

■ **Type de produit :**

Polymère **carboxy vinylique** de haut poids moléculaire.

■ **Dispersibilité dans l'eau :**

Mouillage rapide si l'addition est faite lentement dans un vortex

■ **Rhéologie :**

Ecoulement plastique.

■ **Stabilité en pH :** 5-11

■ **Incompatibilités**

Sensibles aux phénol, acides forts, certains adjuvants antimicrobiens, les niveaux élevés des électrolytes et aux polymères cationiques.

■ **Solubilité**

Produit soluble dans l'eau, l'éthanol (95%), diméthylformamide et le méthanol.
Non soluble dans l'acétone, diéthyléther, benzène.

■ **Avantages :**

Bon agent de suspension à pH 5
Non sujet à l'hydrolyse et à l'oxyda

Carbonate de calcium CaCO_3 :

Le carbonate de calcium (CaCO_3) est composé d'un ion carbonate (CO_3^{2-}) et d'un ion calcium (Ca^{2+}). C'est le composant principal du calcaire et de la craie.

Alginate :

L'acide alginique est un polysaccharide de la paroi cellulaire des algues.

L'alginate est un polymère formé de deux monomères liés ensemble: le mannuronate ou acide mannuronique et le guluronate ou acide guluronique.

Bicarbonate de sodium :

Le bicarbonate de soude ou bicarbonate de sodium a pour formule NaHCO_3 . C'est un composé blanc, qui se présente sous forme de poudre

Antiacide :

Médicament qui neutralise l'acidité des sécrétions gastriques ou qui bloque les glandes responsables de la sécrétion d'acide.

Rhéologie :

Ecoulement plastique.

Stabilité en PH :

Entre 9_10

1-Généralité sur l'estomac :

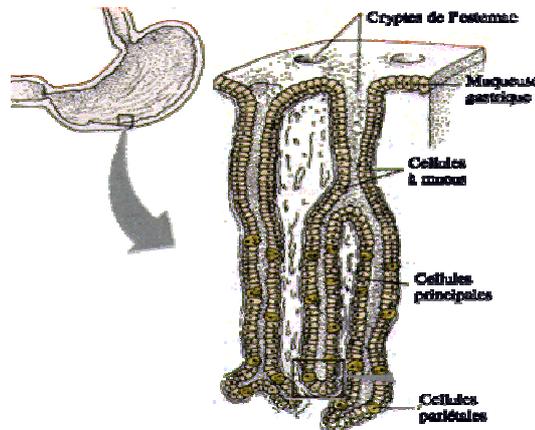


Figure n°1: Système digestif

1.2-Comportement de l'estomac lors de la digestion :

Avant d'aborder le sujet des antiacides comme tel, il serait préférable de connaître ce qui se passe dans l'estomac lors de la digestion, de savoir la fonction de l'acidité dans l'estomac et d'expliquer les causes de l'hyperacidité.

1.3-La digestion dans l'estomac

Pour débiter, les aliments entrent par la bouche, subissent quelques transformations sous l'effet de la salive et passent dans l'oesophage. Le bol alimentaire se retrouve rapidement dans l'estomac. Là, il est mélangé au suc gastrique par brassage et péristaltisme. Mais l'estomac ne fait pas que broyer les aliments; il a aussi un rôle chimique. Une des couches de tissus de la paroi stomacale, le chorion, est tapissée de glandes gastriques. Celles-ci comprennent plusieurs types de cellules: Les cellules à mucus du collet qui abondent autour des cryptes gastriques, les cellules pariétales ou bordantes qui produisent l'acide chlorhydrique (HCl) et les cellules principales qui secrètent le pepsinogène. Ces trois types de sécrétions digestives, le mucus, l'acide chlorhydrique et le pepsinogène ont toutes un rôle particulier à jouer dans la digestion des aliments. L'ensemble de ces sécrétions gastriques constitue le suc gastrique.

1-Mesure de la viscosité du fluide :

Pour un élément donné (spindel :S64,S62), on fait varier les vitesses de rotation RPM selon l'échelle prédéfinie et pour chaque vitesse en lit sur l'écran deux valeurs . la première correspond à la viscosité du fluide et la seconde définie le taux de cisaillement.

Le vitesse de déformation (shear rate)est définie par la formule :

$$\gamma' = \frac{2 \cdot R_c^2 \cdot R_b^2 \cdot \omega}{\chi^2 (R_c^2 - R_b^2)}$$

Avec

$$\omega = 2\pi n / 60$$

Rc=rayon du contenant

Rb=rayon de l'élément choisi

χ=la position à laquelle on désire calculer a viscosité.

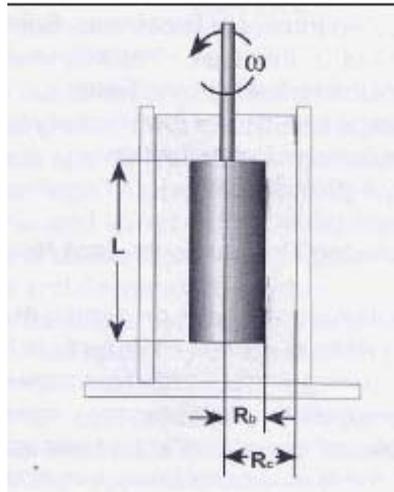


Figure n°2 : Le spindel utilisé pour le viscosimètre

Pour plus de détail, se référer au fascicule « more solutions to sticky problems »page 21.

2-Mesures du taux de cisaillement :

Le taux de cisaillement (shear stress) est exprimé par la formule :

$$\tau = \frac{M}{2\pi R_b^2 L}$$

M : moment de cisaillement =°/°*673,7

L : hauteur de l'élément

Les tableaux à partir des quels nous avons extraits les constantes relatives aux mobiles :
(réf. Page 32 et 33 de « More solutions to sticky problems »)

Spindle	figure	C-Diameter	D	E	F
#21 LV	1	.7370(18.72)	.270(6.86)	1.000(25.4)	1.969(50.0)
#3 LV	1	.4970(12.6)	.4970(1.78)	1.007(25.6)	1.969(50.0)
#1 RV	2	2.2150(56.26)	.885(22.48)	1.062(26.97)	2.406(61.12)
#1 H	2	2.2150(56.26)	.908(23.06)	1.062(26.97)	2.406(61.12)
#2 RV	3	1.8477(46.93)	.063(1.65)	1.062(26.97)	1.938(9.21)
#2 H	3	1.8550(47.12)	.063(1.65)	1.062(26.97)	1.938(9.21)
#3 RV/H	3	1.3658(34.69)	.063(1.65)	1.062(26.97)	1.938(9.21)
# 4 RV/H	3	1.0748(27.3)	.063(1.65)	1.062(26.97)	1.938(9.21)
#5 RV/H	3	.8324(21.14)	.063(1.65)	1.062(26.97)	1.938(9.21)
#6 RV/H	1	.5757(14.62)	.063(1.57)	1.188(30.17)	1.938(9.21)

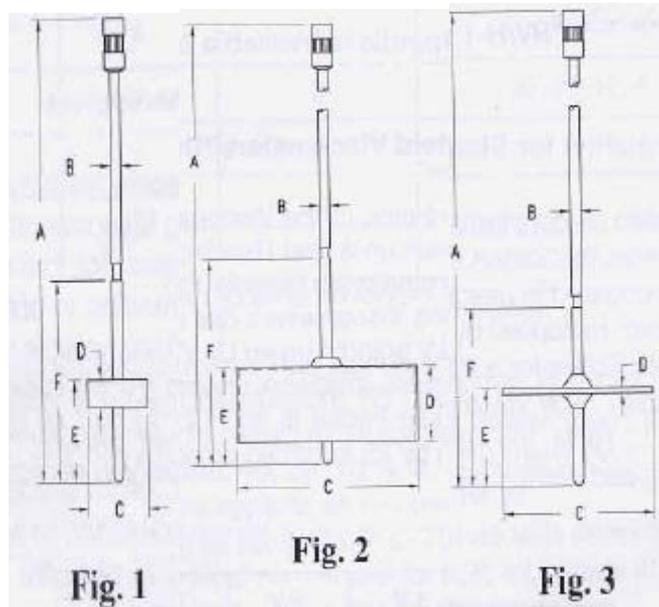


Figure n°3 : Les différents types de Spindels

3-Cylindrical Spindle Factors and Shear Rates:

Spindle	LV	RV**	HA**	HB**	Shear Rate (sec-1)
#1LV	72/N**	780/N	1560/N	6240/N	0.22.N
#2LVCYL	330/N**	3350/N	6700/N	26.8M/N	0.212N
#3LVCYL	1200/N*	12.9M/N	25.8M/N	103.2M/N	0.210N
#4LV	6000/N*	64M	128M/N	512M/N	0.209N
#5LV	12M/N*	128M/N	256M/N	1024M/N	0.209N
#7RV/H	3750/N*	40M/N	80M/N	320M/N	0.209N

N= RPM M=1000 +=Optional Item

** Fctors ares for readings made without using the guardelg

4-Cylindrical Spindle Dimensions:

Spindle	Figure	C-Diameter	D	F
#1LV	1	0.7418(18.84)	2.563(65.1)	3.188(80.97)
#2LVCYL	1	0.4037(10.25)	2.124(53.95)	2.624(66.65)
#3LVCYL	2	0.2315(5.88)	1.688(42.86)	2.094(53.19)
#4LV	3	0.1250(3.2)	1.221(31.01)	N/A
#5LV	3	0.1250(3.2)	0.536(13.61)	N/A
#7RV/H	3	0.1250(3.2)	1.983(50.37)	N/A

Dimensions are in inches (mm). Dimension A is 4,531(115)

On LV spindles; 5,250(133) on RV/H spindles.

Dimension B is .125(3.2) on all spindles.

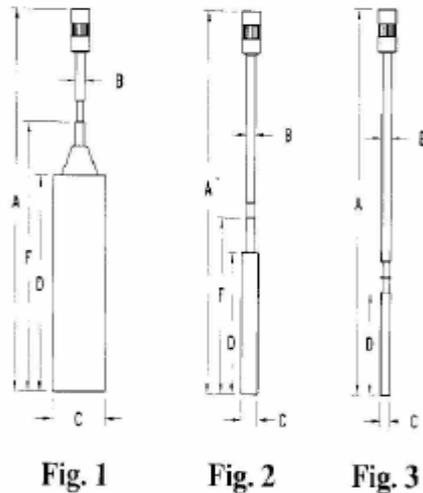


Figure n°4 : Les différents types de Spindels

Annexe 3: Manuel d'utilisation du rhéogramme



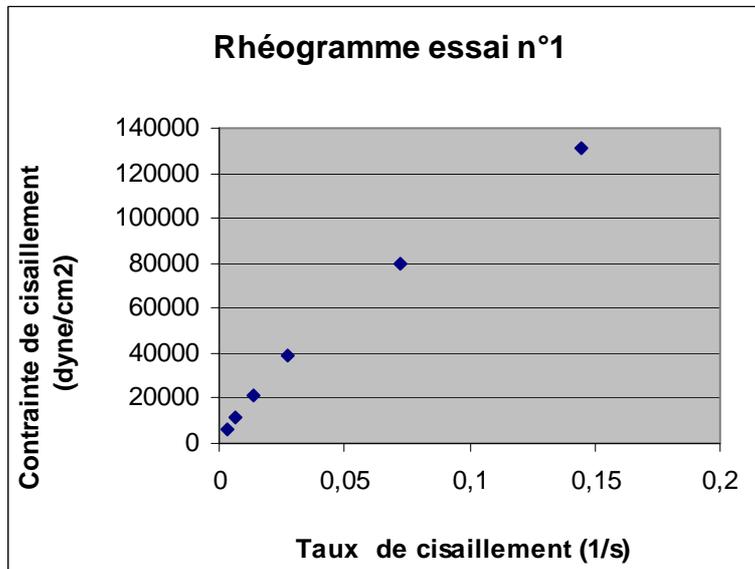


Figure N°5 : Rhéogramme essai N°1 correspondant 0% en carbomer

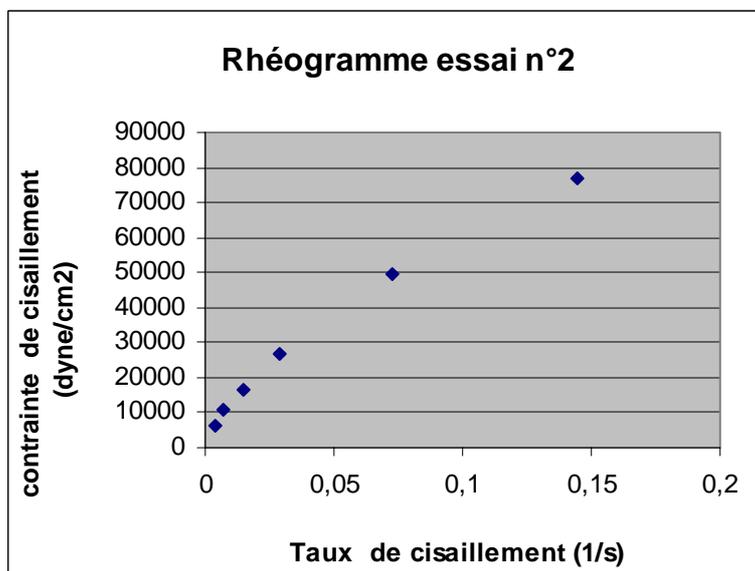


Figure N°6: Rhéogramme essai N°2 correspondant a 0.1% en carbomer

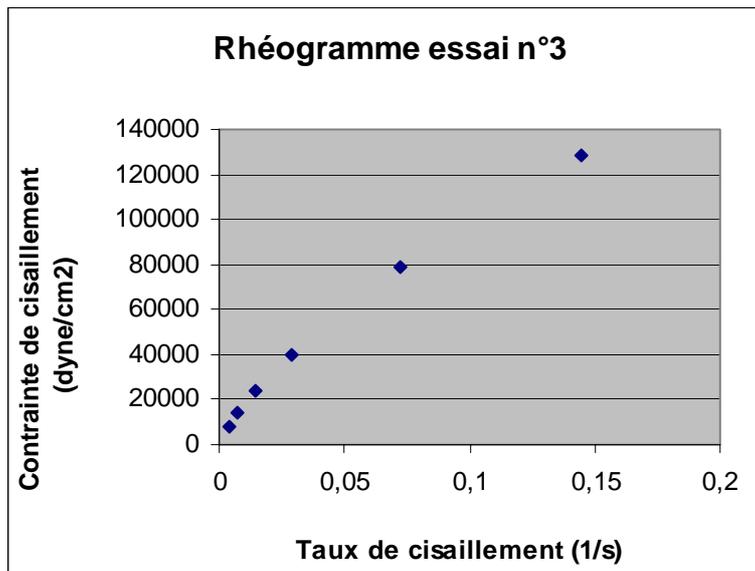


Figure N°7 : Rhéogramme essai N°3 correspondant a 0.2% en carbomer

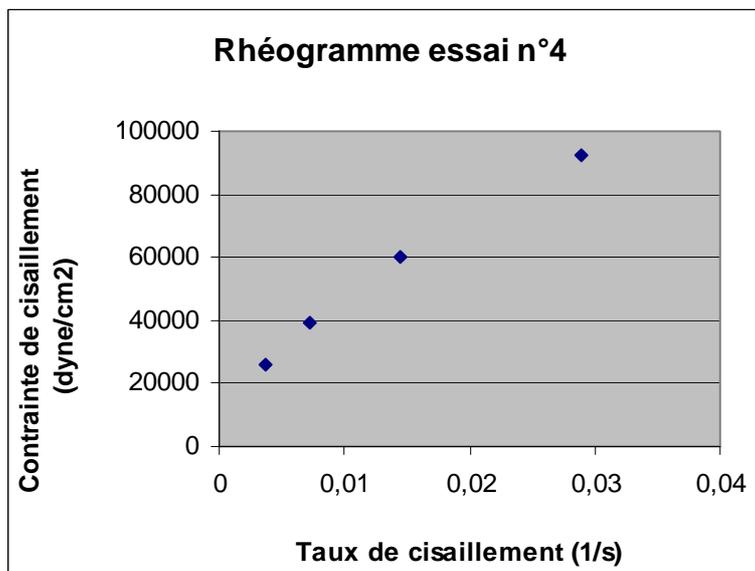


Figure N°8 : Rhéogramme essai N°4 correspondant a 0.3% en carbomer

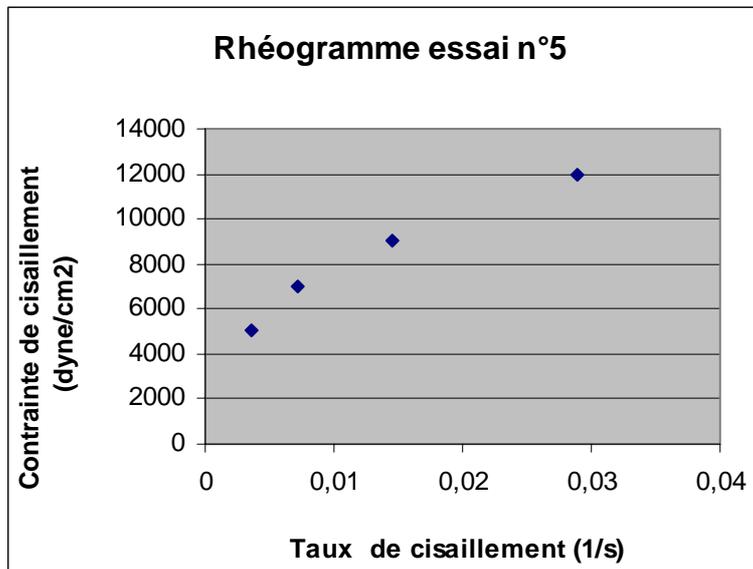


Figure N°9 : Rhéogramme essai N°5 correspondant a 0.4% en carbomer

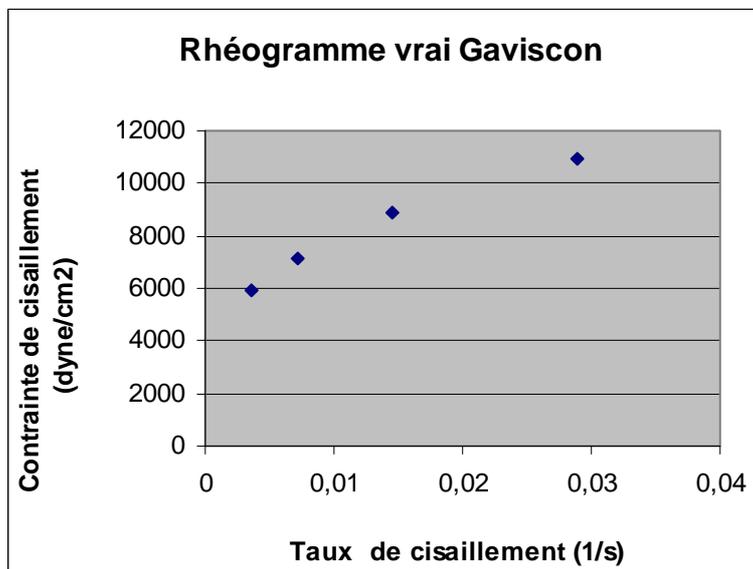


Figure 10 : Rhéogramme essai N°5 correspondant au vrai Gaviscon

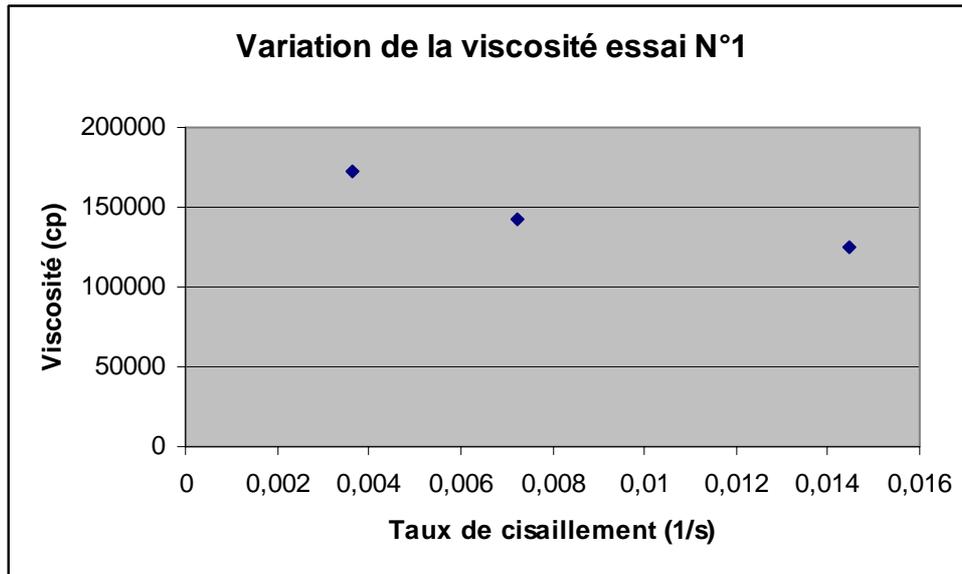


Figure N°11 : Variation de la viscosité essai N°1 en fonction du taux de cisaillement

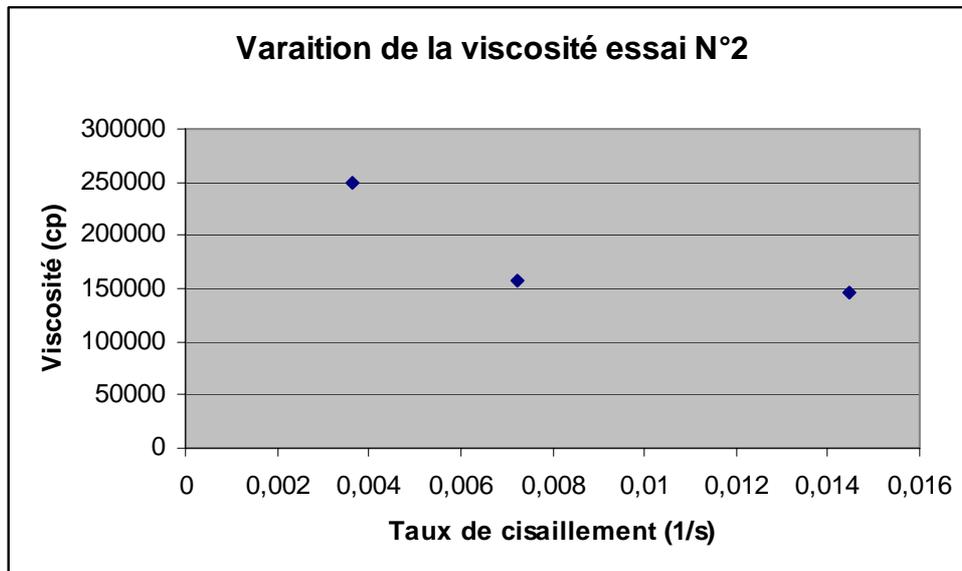


Figure N°12 : Variation de la viscosité essai N°2 en fonction du taux de cisaillement

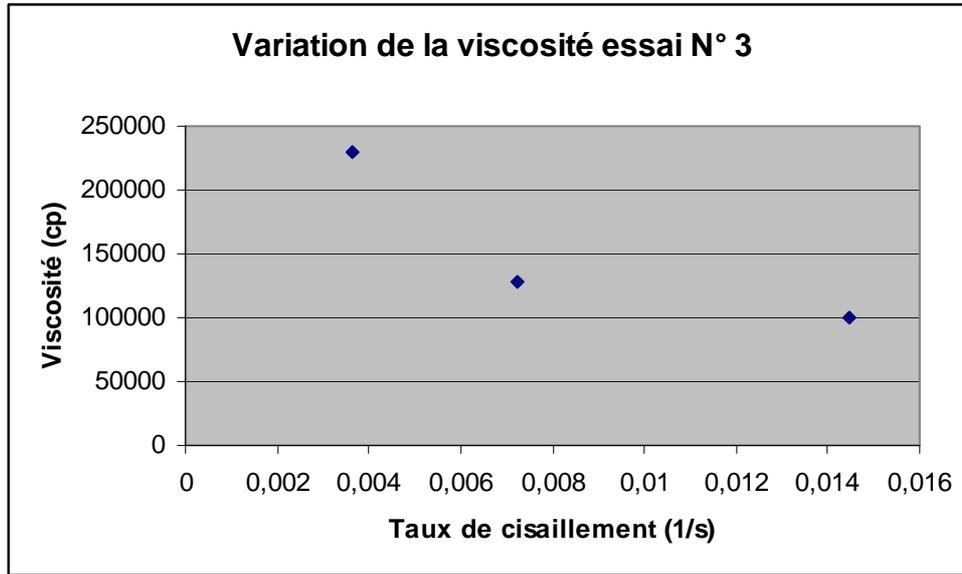


Figure N°13 : Variation de la viscosité essai N°3 en fonction du taux de cisaillement

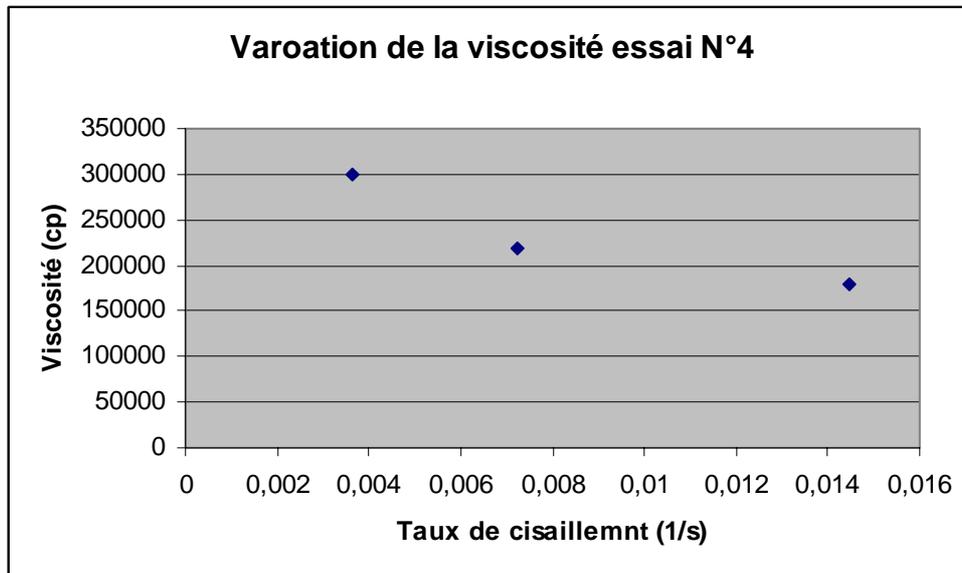


Figure N°14 : Variation de la viscosité essai N°4 en fonction du taux de cisaillement

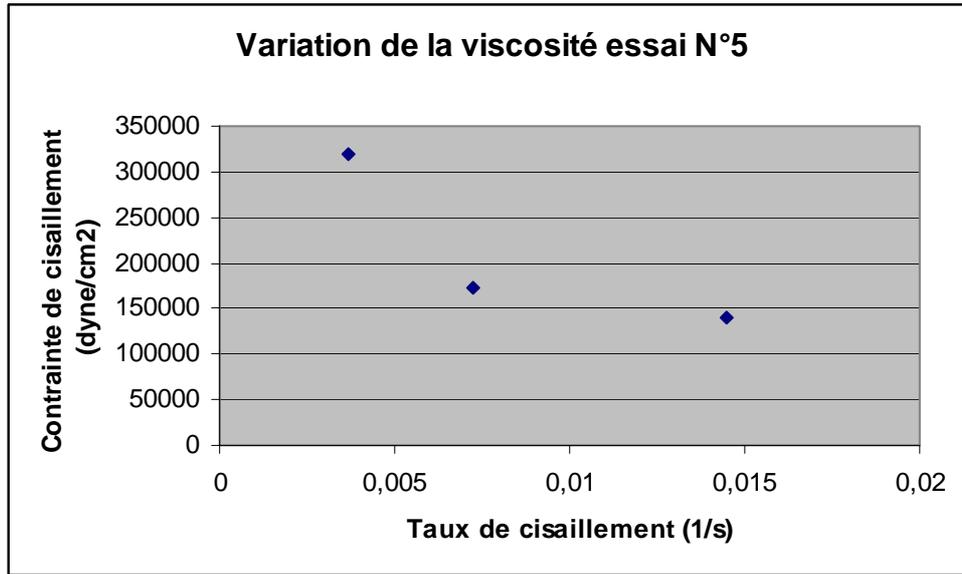


Figure N°15 : Variation de la viscosité essai N°5 en fonction du taux de cisaillement

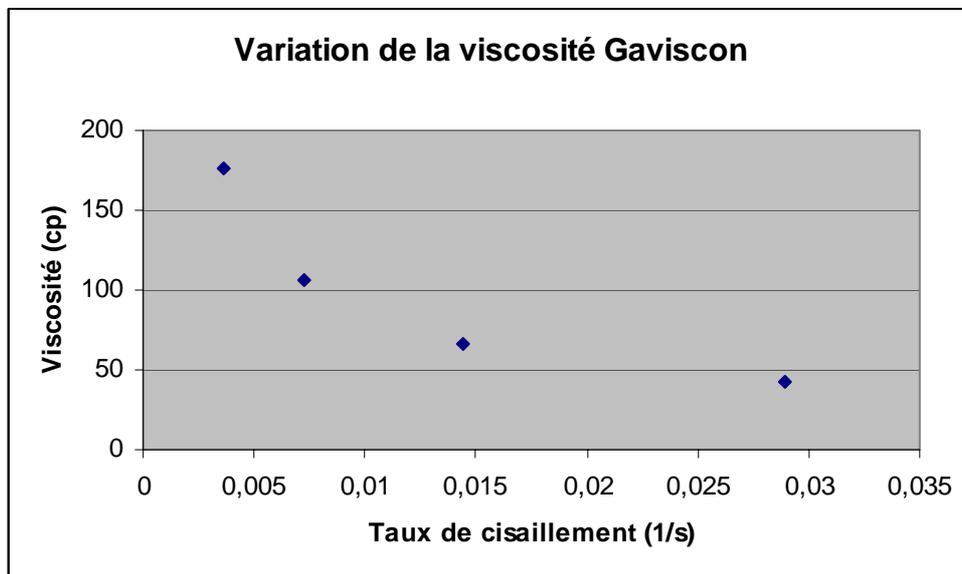


Figure 16 : Variation de la viscosité en fonction du taux de cisaillement vrai Gavisco

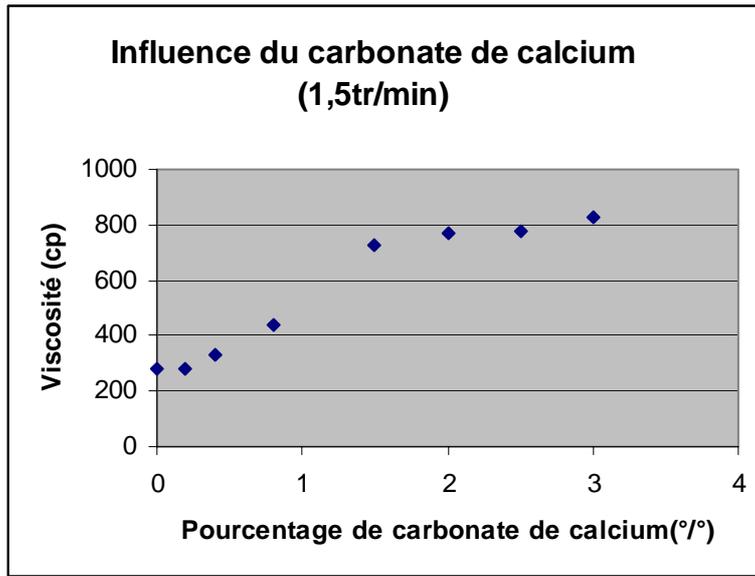


Figure N° 17 : Influence du carbonate de calcium sur l'alginate (1.5tr/min)

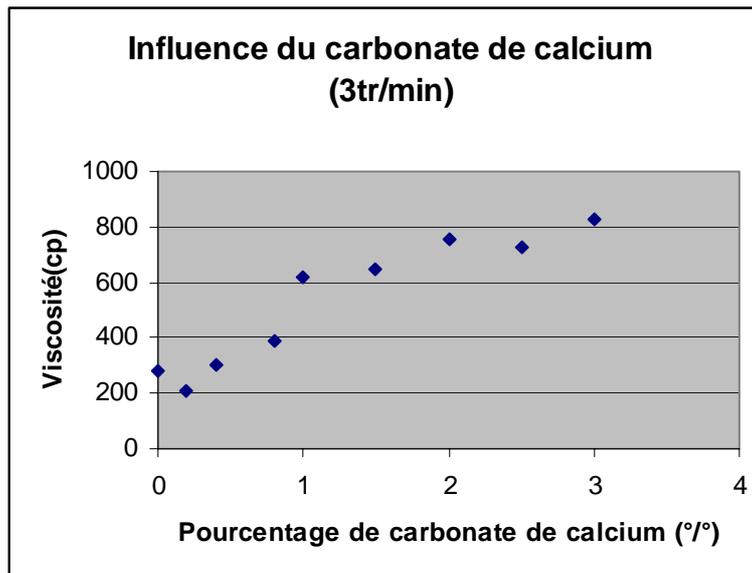


Figure N° 18 : Influence du carbonate de calcium sur l'alginate (3tr/min)

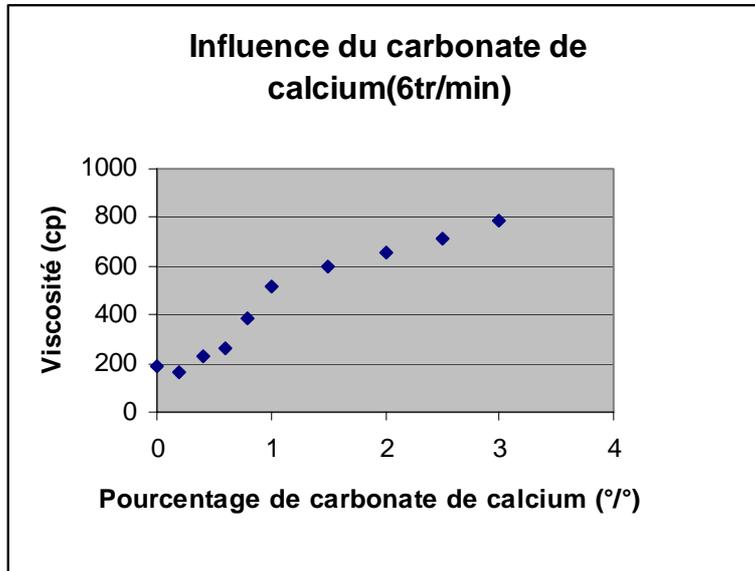


Figure N° 19: Influence du carbonate de calcium sur l'alginate (6tr/min)