

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ferhat Abbas- SETIF

MEMOIRE

Présenté à la Faculté des Sciences
Département de chimie

Pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Option : Chimie Appliquée

Par

M^{elle} : DEKAR SOUAD

THEME

***Influence de quelques principes actifs sur les propriétés
physico chimiques des glycérides
hémisynthétiques***

Soutenu Publiquement le .. /.. /2007.

Devant le Jury

Président	: Dr BEN DAAS.A	Maitre de conférence	(U.F.A. Sétif)
Rapporteur	: Dr MAIZA. A	Maitre de conférence	(U.F.A. Sétif)
Examineur	: Dr BOUNEKHEL	Maitre de conférence	(U.F.A. Sétif)
Examineur	: Dr EL KOLLI. M	Maitre de conférence	(U.F.A. Sétif)

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.

I. INTRODUCTION GENERALE.....	-1-
-------------------------------	-----

CHAPITRE I : LES DIFFERENTS EXCIPIENTS.

I. 1. DEFINITION D'UN EXCIPIENT.....	-3-
I. 2. ORIGINES ET SOURCES DES EXCIPIENTS.....	-4-
II. LES INTERACTIONS DE L'EXCIPIENT PHARMACEUTIQUE.....	-6-
III. LES DIFFERENTS EXCIPIENTS UTILISES EN PHARMACIE, INTERET ET CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES.....	-8-
III. 1. EXCIPIENTS HYDRATES OU HYDROGELS.....	-9-
III. 1. 1. Des gels de produits minéraux.....	-9-
III. 1. 2. Gels de polymères organiques	-10-
III. 1. 3. Excipients liquides.....	-12-
III. 2. LES EXCIPIENTS ANHYDRES.....	-15-
III. 2. 1. Les glycérides.....	-15-
III. 2. 2. Hydrocarbures et silicones.....	-20-
III. 2. 3. Polyoxyéthylénés-glycols (PEG).....	-21-
III. 3. EXCIPIENTS EMULSIONNES	-22-
III. 3. 1. Les tensioactifs anioniques.....	-22-
III. 3. 2. Les tensioactifs cationiques.....	-23-
III. 3. 3. Les tensioactifs zwitterioniques.....	-23-
III. 3. 4. tensioactifs non ioniques.....	-23-

CHAPITRE II : LES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.

I. DEFINITION.....	-24-
II. CARACTERES.....	-24-
III. DIFFERENTS TYPES DES GLYCERIDES.....	-24-
III. 1. LES MONOGLYCERIDES.....	-24-
III. 2. LES DIGLYCERIDES.....	-26-

III. 3. LES TRIGLYCERIDES.....	-28-
III. 3. 1V. Structure cristal de triacylglycerols.....	-29-
IV. PREPARATION DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.....	-30-
IV. 1. LA GLYCEROLYSE OU TRANSESTERIFICATION.....	-30-
IV. 1. 1. processus catalyse par un acide.....	-31-
IV. 1. 2. processus catalyse par une base.....	-32-
VI. PRINCIPAUX GLYCERIDES UTILISES COMME EXCIPIENTS.....	-33-
VI. 1. GLYCERIDES NATURELS.....	-33-
VI. 2. HUILES HYDROGENEES.....	-33-
VI. 3. GLYCERIDES POLYOXYETHYLENES.....	-34-
VI. 3. 1. GLYCERIDES OLEIQUES P.O.E.....	-34-
VI. 3. 2. GLYCÉRIDES HYDROGÉNÉES P.O.E.....	-34-
VI. 4. LES CIRES.....	-34-
VI. 4. 1. Cire blanche.....	-34-
VI. 4. 2. Cire de cachalot.....	-35-
VI. 5. LANOLEINE OU LANOLINE.....	-35-
VII. LEUR UTILISATION COMME EXCIPIENT.....	-36-
VII. 1. APPLICATIONS DANS LA FORMULATION OU LA TECHNOLOGIE PHARMACEUTIQUE.....	-37-
VII. 2. CARACTERISTIQUES DE FUSION.....	-38-
VII. 3. REACTIVITE CHIMIQUE.....	-39-
VII. 4. VISCOSITE.....	-39-
VII.5. INCOMPATIBILITES.....	-40-
VII. 6. PROPRIETES TYPIQUES.....	-40-
VII. 6. 1. Densité.....	-40-
VII. 6. 2. Les différents indices.....	-40-

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE.

I. PREPARATION DIVERSES.....	-41-
I. 1. PREPARATION DES REACTIFS.....	-41-
I. 2. PREPARATION DES INDICATEURS COLORES.....	-43-
II. GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES (EXCIPIENT).....	-44-
III. IDENTIFICATION DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.....	-45-
III. 1. ESSAIS CHIMIQUES.....	-45-

III. 1. 1. Les différences indices.....	-45-
III. 2. ESSAIS PHYSIQUES.....	-50-
III. 2. 1. Point de fusion.....	-50-
III. 2. 2. temps de désagrégation.....	-50-
IV. PRINCIPES ACTIFS.....	-50-
IV. 1. PARACETAMOL.....	-51-
IV. 1. 1. Formule chimique de paracétamol.....	-51-
IV. 1. 2. Définition.....	-51-
IV. 1. 3. Caractères	-51-
IV. 2. DICLOFENAC SODIQUE.....	-52-
IV. 2. 1. Formule chimique de diclofénac.....	-52-
IV. 2. 2. Définition.....	-52-
IV. 2. 3. Caractères.....	-52-
IV. 3. TRIMEBUTINE BASE.....	-52-
IV. 3. 1. Formule développée.....	-53-
IV. 3. 2. Nom propre.....	-53-
IV. 3. 3. Nom chimique.....	-53-
IV. 3. 5. Description.....	-53-
IV.4. PHLOROGLYCINOL.....	-54-
IV. 4. 1. Formule développée.....	-54-
IV. 4. 2. Nom chimique.....	-54-
IV. 4. 3. Description.....	-54-
V. IMPORTANCE DE L'OPERATION DE MICRONISATION.....	-54-
VI. PREPARATION DES SUPPOSITOIRES.....	-55-
VI. 1. COMPOSITION.....	-55-
VI. 2. MATERIEL.....	-55-
VI. 2. 1. 1 ^{ère} Etape : Calibrage (suppositoires = excipient seul).....	-57-
VI. 2. 2. 2 ^{ème} Etape : Préparation des suppositoires (excipient et PA).....	-57-
VI. 2. 2. 1. Suppositoire de un gramme.....	-57-
VI. 2. 2. 1. Suppositoire de deux grammes.....	-58-
VII. IMPORTANCE PHARMACEUTIQUE DE L'OPERATION DE MELANGE.....	-58-

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. CONTROL DU PRODUIT FINI.....	-60-
---------------------------------	------

I. 1. CONTROL ORGANOLEPTIQUE.....	-60-
II. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES SUPPOSITOIRES DE GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES SEULS.....	-60-
II. 1. PROPRIETES CHIMIQUES DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.....	-60-
II. 1. 1. Indice de saponification.....	-60-
II. 1. 2. Indice d'acide.....	-61-
II. 1. 3. Indice d'hydroxyle.....	-61-
II. 1. 4. Indice d'iode.....	-62-
II. 2. PROPRIETES PHYSIQUES DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.....	-63-
II. 2. 1. Point de fusion.....	-63-
II. 2. 2. Temps de désagrégation.....	-64-
CONCLUSION PARTIEL.....	-64-
III. PROPRIETES PHYSIQUES DES SUPPOSITOIRES DE UN GRAMME CONTENANT DES QUANTITES CROISSANTES DE PRINCIPES ACTIFS.....	-65-
III. 1. POINT DE FUSION.....	-65-
III. 1. 1. Suppositoires de paracétamol.....	-65-
III. 1. 1. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de paracétamol.....	-65-
III. 1. 1. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de paracétamol.....	-65-
III. 1. 1. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de paracétamol.....	-66-
III. 1. 1. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de paracétamol.....	-66-
III. 1. 2. Suppositoires de diclofénac.....	-68-
III. 1. 2. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de diclofénac.....	-68-
III. 1. 2. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de diclofénac.....	-68-
III. 1. 2. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de diclofénac.....	-69-
III. 1. 2. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de diclofénac.....	-69-
III. 2. TEMPS DE DESAGREGATION.....	-73-
III. 2. 1. Suppositoires de paracétamol.....	-73-
III. 2. 1. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de paracétamol.....	-73-
III. 2. 1. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de paracétamol.....	-74-
III. 2. 1. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de paracétamol.....	-74-
III. 2. 1. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de paracétamol.....	-75-
III. 2. 2. Suppositoires de diclofénac.....	-76-
III. 2. 2. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de diclofénac.....	-76-
III. 2. 2. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de diclofénac.....	-77-
III. 2. 2. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de diclofénac.....	-77-
III. 2. 2. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de diclofénac.....	-78-

IV. PROPRIETES PHYSIQUES DES SUPPOSITOIRES DE DEUX GRAMMES CONTENANT DES QUANTITES CROISSANTES DE PRINCIPES ACTIFS.....	-80-
IV. 1. POINT DE FUSION.....	-80-
IV. 1. 1. Suppositoires de paracétamol.....	-80-
IV. 1. 1. 1. Suppositoires dosés à 200 mg de paracétamol.....	-80-
IV. 1. 1. 2. Suppositoires dosés à 300 mg de paracétamol.....	-80-
IV. 1. 1. 3. Suppositoires dosés à 400 mg de paracétamol.....	-80-
IV. 1. 2. Suppositoires de diclofénac.....	-82-
IV. 1. 2. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de diclofénac.....	-82-
IV. 1. 2. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de diclofénac.....	-82-
IV. 1. 2. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de diclofénac.....	-82-
IV. 1. 3. Suppositoires de trimébutine base.....	-84-
IV. 1. 3. 1. Suppositoires dosés à 20 mg de trimébutine base.....	-84-
IV. 1. 3. 2. Suppositoires dosés à 80 mg de trimébutine base.....	-84-
IV. 1. 3. 3. Suppositoires dosés à 120 mg de trimébutine base.....	-84-
IV. 1. 3. 4. Suppositoires dosés à 200 mg de trimébutine base.....	-85-
IV. 1. 4. Suppositoire de phloroglycinol.....	-86-
IV. 1. 4. 1. Suppositoires dosés à 150 mg de phloroglycinol.....	-86-
IV. 2. TEMPS DE DESAGREGATION.....	-86-
IV. 2. 1. Suppositoires de paracétamol.....	-86-
IV. 2. 1. 1. Suppositoires dosés à 200 mg de paracétamol.....	-86-
IV. 2. 1. 2. Suppositoires dosés à 300 mg de paracétamol.....	-87-
IV. 2. 1. 3. Suppositoires dosés à 400 mg de paracétamol.....	-88-
IV. 2. 2. Suppositoires de diclofénac.....	-89-
IV. 2. 2. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de diclofénac.....	-89-
IV. 2. 2. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de diclofénac.....	-90-
IV. 2. 2. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de diclofénac.....	-90-
IV. 2. 3. Suppositoires de trimébutine base.....	-91-
IV. 2. 3. 1. Suppositoires dosés à 20 mg de trimébutine base.....	-91-
IV. 2. 3. 2. Suppositoires dosés à 80 mg de trimébutine base.....	-92-
IV. 2. 3. 3. Suppositoires dosés à 120 mg de trimébutine base.....	-92-
IV. 2. 3. 4. Suppositoires dosés à 200 mg de trimébutine base.....	-93-
IV. 2. 4. Suppositoire de phloroglycinol.....	-93-
IV. 2. 4. 1. Suppositoires dosés à 150 mg de phloroglycinol.....	-93-
V. ETUDE COMPARATIENT DU POINT DE FUSION ENTRE LES DEUX SUPPOSITOIRES.....	-94-

V. MELANGE DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.....	-96-
V. 1. MELANGE (70% de W-H37 ET 30% de W-E75)	-97-
V. 1. 1. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de mélange seuls.....	-97-
V. 1. 1. 1. Propriétés chimiques des suppositoires de mélange seuls.....	-97-
V. 1. 1. 2. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls.....	-99-
V. 1. 1. 3. Propriétés physiques des suppositoires de deux grammes contenant 400 milligrammes de principe actif.....	-100-
V. 2. MELANGE (50% de W-H37 ET 50% de W-E75).....	-101-
V. 2. 1. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de mélange seuls.....	-101-
V. 2. 1. 1. Propriétés chimiques des suppositoires de mélange seuls.....	-101-
V. 2. 1. 2. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls.....	-103-
V. 2. 1. 3. Propriétés physiques des suppositoires de deux grammes contenant 400 milligrammes de principe actif.....	-104-
V. 3. MELANGE (30% de W-H37 ET 70% de W-E75)	-105-
V. 3. 1. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de mélange seuls.....	-105-
V. 3. 1. 1. Propriétés chimiques des suppositoires de mélange seuls.....	-105-
V. 3. 1. 2. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls.....	-107-
V. 3. 1. 3. Propriétés physiques des suppositoires de deux grammes contenant 400 milligrammes de principe actif.....	-108-
CONCLUSION GENERALE.....	-110-
ANNEXE.....	-111-

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	-121-
----------------------------------	-------

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail au bon DIEU d'avoir m'aider et donné le courage et la force d'accomplir mes études.

A mes très chers parents : « ma mère et mon père », merci de m'avoir soutenu, encouragé et accompagné tout au long de mon parcours.

A ma grand- mère.

A toute ma famille, mes sœurs, belles-sœurs, frères et beaux frères, mes nièces et neveux.

A ma très chère sœur SOUHILA, qui m'a énormément soutenu.

*J'adresse mes sentiments à ma très chère amie :
SALIMA*

A toutes mes collègues de la promotion.

REMERCIEMENTS

Au terme de cette expérience que présente la réalisation d'une thèse je tiens à remercier les personnes qui ont rendu possible l'élaboration de ce manuscrit.

Mes vifs remerciements vont à :

Tout d'abord Mr MAIZA AMAR, Maitre de conférence à université de Sétif, qui m'a orienté dans l'élaboration de ce travail en ne ménageant aucun effort, qu'il croit en l'expression de mon profond respect.

Mr BENDAAS ABDERRAHMANE, Maitre de conférence à université de Sétif, dont je ne saurais insister sur les mérites, qui a accepté de présider ce jury, Mes remerciements et ma gratitude les plus sincères.

Mme EL KOLLI MERJEM, Maitre de conférence à université de Sétif, qui c'est particulièrement intéressé à ce travail et a accepté et à avec bienveillance de le juger. Je voudrai également la remercier pour son amabilité et son soutien moral.

Mr BOUNEKHEL, Maitre de conférence à université de Sétif d'avoir répondu a mes questions et d'avoir accepté d'être examinateur, puisse t-il trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Mes remerciements vont également à :

Mr KHABET SAID, Qui m'a servi à la rédaction de ce mémoire. Pour sa patience et ses conseils.

À ma très chère amie THABTI SALIMA, pour son soutien moral. Avec qui j'ai partagé toutes les années universitaires restera un excellent souvenir.

Je ne pourrai oublier de remercier tout le personnel du LABORATOIRE SALEM qui ont coopéré de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Pour les conseils qu'il ma prodigués et le matériel expérimental qu'il a mis à ma disposition, qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude.

Je voudrai exprimer aussi mes remerciements à mes amies pour leurs soutiens dans les moments difficiles.

Merci. enfin, a toute ma famille pour leurs soutiens et leurs encouragements permanents et sur qui j'ai pu compter.

INTRODUCTION GENERALE

Historiquement, l'importance des excipients dans les formulations pharmaceutiques a été généralement sous-estimée. C'était des ingrédients bon marché, considérés uniquement comme supports inertes pour les médicaments. Aujourd'hui, cette vue est désuète et, nous pouvons dire que les excipients sont plutôt beaucoup plus que du sucre dans la pilule. (M.S. Lesney, 2001).

Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament. Ils lui garantissent la stabilité du principe actif, la précision et l'exactitude de la dose et améliorent les caractéristiques organoleptiques du principe actif.

Les glycérides hémissynthétiques et naturels sont des excipients importants utilisés dans la préparation d'un grand nombre de médicaments, comme les suppositoires et les ovules, et en cosmétologie. Certains sont aussi utilisés comme adjuvants dans les spécialités à libération prolongée.

Ils sont considérés, à l'instar de tous les excipients, comme chimiquement et pharmacologiquement inertes.

Il est avéré maintenant, qu'il existe des interactions entre les excipients et les matières actives qui leur sont ajoutées lors de la confection des suppositoires. Cette interaction, qui fait l'objet principal de cette étude, est due, soit à une action du principe actif sur l'intégrité physico-chimique des glycérides hémissynthétiques, soit au contraire à une influence des glycérides hémissynthétiques sur le principe actif.


Les glycérides hémissynthétiques sont des mélanges complexes de triglycérides qui présentent trois changements cristallins différents et un état vitreux. Deux des formes cristallines (α et β) sont métastables, se transformant pendant le stockage dans la forme stable (β') et donc modifier les caractéristiques de fusion de ces excipients (Ford et Timmins, 1989).


Les adjuvants (surfactants, polymères et cires, entre autres) utilisés pour améliorer la libération des principes actifs et les caractéristiques de l'absorption du principe actif, peuvent former des mélanges eutectiques (mélange de deux corps purs qui fond et se solidifie à température constante), des solutions solides ou des complexes avec l'excipient lipophile ; ce qui a pour conséquence de modifier la dissolution du principe actif et les propriétés rhéologiques du suppositoire, donc affecter la biodisponibilité de la drogue. (Chien, 1995 et Casahoursat et al, 1978).


Les caractéristiques physico-chimiques des glycérides hémisynthétiques déterminent leur utilisation. Les glycérides hémisynthétiques liquides à température ambiante sont utilisées dans la confection des pommades et onguents, ceux qui sont solides à température ambiante sont utilisés dans la fabrication des suppositoires et ovules.


Parmi les caractères physico-chimiques des glycérides hémisynthétiques le point de fusion est un élément déterminant. Il varie de 32°C à 40°C.


Dans ce travail seront présentés successivement :


 Une étude bibliographique portant sur les différents excipients utilisés en pharmacie, et leurs caractères physico-chimiques ; l'accent sera mis sur les glycérides hémisynthétiques.


 Une partie expérimentale regroupant les différents protocoles expérimentaux, et les différents matériels utilisés et mis en œuvre lors de ce travail de recherche.

 Une partie résultat et discussion regroupant les différents résultats expérimentaux :

 Classement des glycérides hémisynthétiques selon leur point de fusion.

 Influence d'un certain nombre de principes actifs (paracétamol, diclofénac, phloroglycinol, trimébutine base) sur les propriétés physiques des glycérides hémisynthétiques.

 L'influence des glycérides hémisynthétiques sur l'intégrité des principes actifs (possibilité de dégradation de ces principes actifs lorsqu'ils sont mis en contact avec les excipients).

 Enfin, il sera étudié la possibilité de remédier à cette influence. Il s'agira en fait de trouver la combinaison entre un glycéride hémisynthétique à point de fusion élevé et une autre à point de fusion bas de façon à obtenir un suppositoire qui fond à la température du corps (autour de 37°C).

Chapitre I :

Les différents excipients

I. 1. DEFINITION D'UN EXCIPIENT

Le terme d'excipient vient du mot latin, participe présent de l'exciper du verbe auquel signifie recevoir, rassembler, sortir. Cela fait référence à une des propriétés d'un excipient qui est d'assurer qu'un produit médicamenteux a le poids, consistance et volume nécessaires pour l'administration correcte du principe actif au malade.

En 1957, les excipients étaient définis comme étant: “la substance à utiliser comme un moyen pour donner un médicament”, c'est-à-dire avec simplement les fonctions d'un support inerte du principe actif. (Morton', 1957)

Le Formulaire National des Etats-Unis (1994) déclare qu'un excipient est un composant autre que le principe actif ajouté intentionnellement à la formulation médicamenteuse ; il rentre donc dans la formulation de la drogue active. (L. Blecher, 1991)

Le terme “intentionnellement” pousse à s'intéresser aux rôles multiples qu'un excipient doit jouer aujourd'hui dans une formulation pharmaceutique moderne, destinée à être administrée par voie entérale, parentérale ou topique.

Parmi ces rôles, on retiendra ceux qui garantissent la stabilité du principe actif, la précision et l'exactitude de la dose, améliorer les caractéristiques organoleptiques et l'adhésion du malade à son traitement.

La technologie pharmaceutique moderne exige aussi la connaissance des propriétés physiques de l'excipient afin de maîtriser la libération du principe actif, le but étant d'améliorer la biodisponibilité et par conséquent l'efficacité et tolérance du principe actif. (G. Pifferi, 1996)

La pharmacopée donne les trois définitions suivantes :

- **Excipient** : tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients.
- **Véhicule**. Dans les préparations liquides, vecteur du (ou des) principes(s) actif(s), composé d'un ou plusieurs excipients.

- **Base.** Dans les préparations solides et semi-solides, vecteur du (ou des) principe(s) actif(s), composé d'un ou plusieurs excipients.

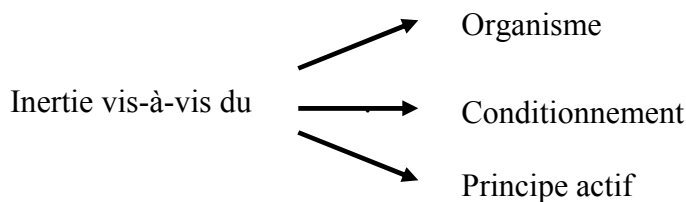
Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux. Ce qui s'explique, d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être les auxiliaires, et, d'autre part, par variété des rôles qu'ils ont à jouer.

Ceux-ci sont de trois sortes. Il leur est demandé :

- De faciliter l'administration des principes actifs.
- D'améliorer l'efficacité du principe actif.
- D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.

Ces différents rôles seront précisés pour chaque catégorie d'excipients et à propos des formes pharmaceutiques.

Une seule propriété est commune à tous les excipients : ***l'inertie***. (A. Le Hir, 2001).



I. 2. ORIGINES ET SOURCES DES EXCIPIENTS

Dans le monde, le marché pharmaceutique est évalué à £ 215 milliard, la part des excipients étant approximativement £1.5 milliard, répartis en Amérique du Nord (42%), en Europe (33%) et 25% dans le reste du monde. (M.G. Vellve. June, 2000)

En 1999, tout cela a correspondu à 600.000 tonnes de matières, dont la majorité a été utilisée par l'industrie alimentaire, les cosmétiques et les industries chimiques diverses, et seulement une petite partie par l'industrie pharmaceutique.

Les excipients ont plusieurs origines:

- animale (lactose, gélatine, acide stéarique),
- végétale (amidons, sucres, cellulose,),
- minérale (phosphate du calcium, silice) et
- synthétique (polysorbates, povidone, etc.).

Leur origine et usage ne garantissent pas souvent la qualité exigée par l'industrie pharmaceutique qui doit les soumettre par conséquent à des contrôles analytiques très poussés.

Pour satisfaire aux nombreuses fonctions exigées aux excipients, de nouvelles classes d'excipients sont maintenant disponibles, dérivés de vieilles et nouvelles matières, seuls ou en combinaison, adaptés à la fabrication de formes et dosages pharmaceutiques performants. Vus sous cet angle, les excipients peuvent ne plus être considérés comme des supports inertes les principes actifs, mais des composants utilitaires essentiels d'une formulation pharmaceutique moderne. Sans oublier que le ratio de leur poids par rapport à celui du principe actif est habituellement très haut dans une formulation, et donc causer une action possible due à leur masse.

Ils ont aussi leur propre activité thermodynamique qui, même peu significative, peut contribuer à des interactions entre la drogue et l'excipient. (P. Crowley, 2001)

Aujourd'hui, il est estimé à plus de mille les différentes matières utilisées dans l'industrie pharmaceutique comme excipients pour diverses fonctions telles que les diluants, les agents désintégrant, les lubrifiants, les colorants, les édulcorants, etc...

Ce sont des composés chimiquement hétérogènes qui vont des molécules simples (eau) à des mélanges complexes d'origine naturelle, semi synthétique ou des matières plastiques. Il est possible de les subdiviser en trois catégories. (P. Baldrick, 2000)

Dans la première catégorie, nous trouvons les composés issus de l'industrie alimentaire (généralement reconnus pour leur innocuité) et utilisés par l'industrie du médicament depuis très longtemps.

Composés obtenus au moyen de modifications structurelles des excipients déjà approuvés et utilisés dans les industries alimentaires et cosmétiques.

La troisième catégorie comprend les nouveaux composés, jamais précédemment utilisés dans l'industrie du médicament, et essentiellement utilisés soit pour leur intérêt dans les formulations modernes, soit pour répondre aux exigences de la haute productivité.

II. LES INTERACTIONS DE L'EXCIPIENT

PHARMACEUTIQUE

Les excipients constituent la masse ou les plus grands volumes dans les formulations pharmaceutiques, ils contiennent souvent des groupes fonctionnels réactifs qui peuvent donner naissance à des transformations chimiques et physiques. Le plus souvent, les interactions ont lieu entre un excipient et un principe actif qu'entre un excipient et un autre excipient et ces interactions peuvent être de 2 types :

L'interaction du type physique peut modifier, par exemple, la vitesse de dissolution ou l'uniformité de la formulation du dosage d'un solide. En effet, quelques matières peuvent absorber des médicaments à leur surface. Donc, ils augmentent la surface active et la capacité de mouillage (le pouvoir de mouillage) et la vitesse de dissolution. L'effet contraire peut être rencontré quand les forces d'attraction sont importantes, dans un tel cas, le médicament est libéré difficilement et son assimilation est compromise (devient hasardeuse). Un exemple de ce cas est fourni par les lubrifiants lipophiles (par exemple le stéarate de magnésium) qui, quand il est finement dispersé dans les particules du principe actif, peut ralentir la dissolution et par conséquent la disponibilité biologique.

D'autre part, le type d'interaction chimique peut mener à la dégradation du médicament et/ou la formation de ce qu'on appelle '*les impuretés de dégradation*'. (Morton's, 1957. P. Crowley, 2001)

La réaction qu'on rencontre le plus fréquemment est l'hydrolyse car l'eau est le solvant le plus employé et le plus utilisé dans les formulations liquides.

Dans les formes solides qui contiennent des composants hygroscopiques, la présence d'humidité peut être contrôlée et réduite. Même la présence de l'oxygène quand il est activé par des traces de catalyseur (métaux lourds, ions, chaleur, lumière...) peut donner naissance à des réactions d'oxydo-réduction et la formation de radicaux libres (par exemple la peroxydation lipidique). D'autres moins fréquentes réactions sont l'isomérisation et polymérisation photolytiques qui se produisent probablement avec certains types d'excipients et qui entraînent la diminution de concentration du principe actif et créent des impuretés dangereuses.

Un autre type d'interaction peut se produire entre les groupes Carbonyle d'un excipient largement employé comme le polyvinyle pyrrolidone et les produits pharmaceutiques contenant les groupes donneurs d'hydrogène comme la *Famotidine* (G. Indrayanto, 1994) et *l'atenolol* provoquant ainsi des problèmes d'incompatibilité.

III. LES DIFFERENTS EXCIPIENTS UTILISES EN PHARMACIE, INTERET ET CARACTERISTIQUES PHYSICO-CIMIQUES.

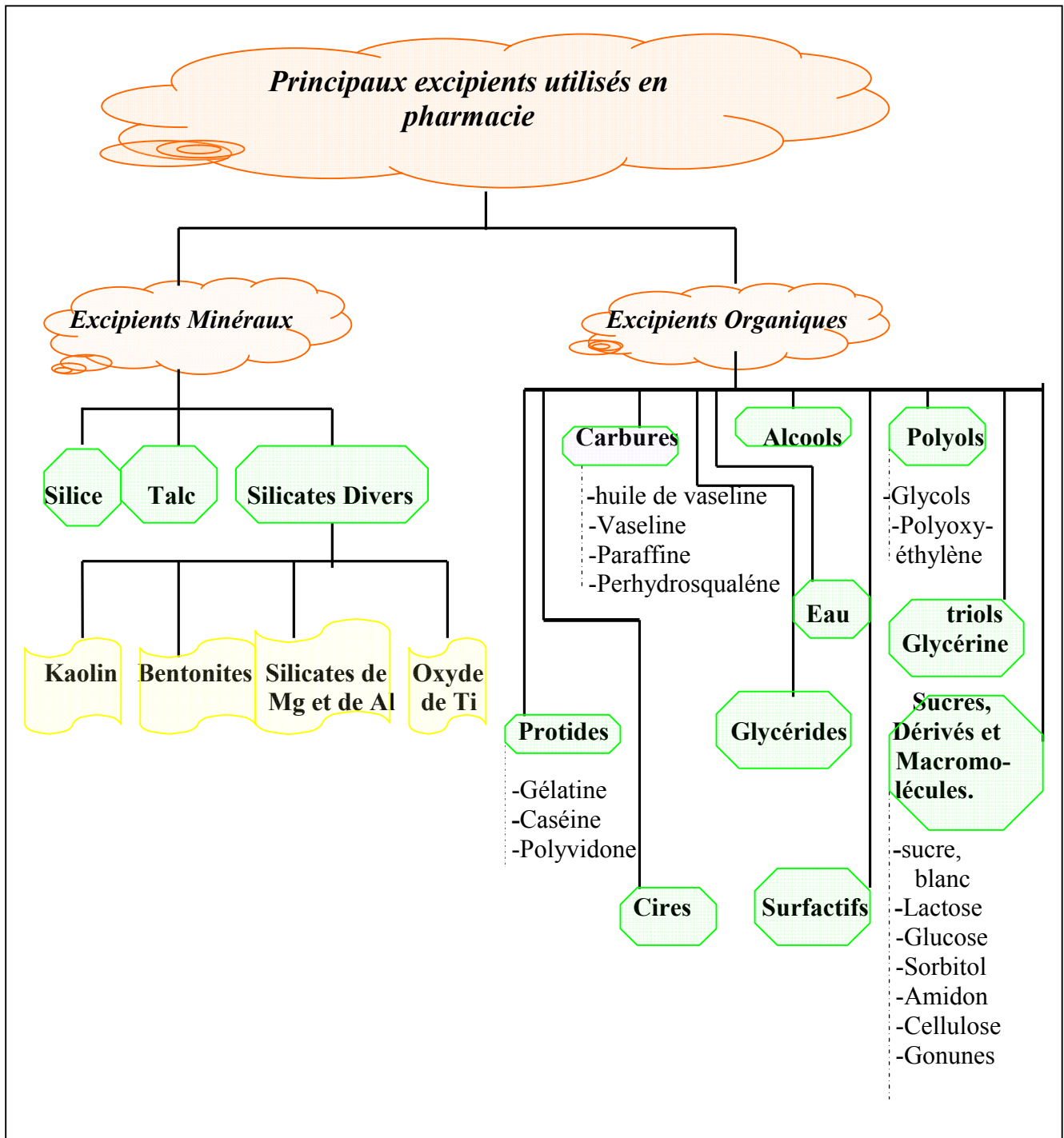


Figure I.1 : principaux excipients utilisée en pharmacie.

III. 1. EXCIPIENTS HYDRATES OU HYDROGELS

Il s'agit de gels aqueux dans lesquels il est possible d'incorporer des principes actifs.

Dans ce groupe on a :

III. 1. 1. Des gels de produits minéraux

III. 1. 1. 1. La silice

Les différentes formes de silice actuellement utilisées comme excipients sont pour la plupart des silices dites colloïdales auxquelles on donne encore le nom de gels de silice. De nombreuses formes commerciales existent, différant plus ou moins entre elles par leurs propriétés physiques, mais leur intérêt principal réside toujours dans leur pouvoir absorbant très élevé.

Elles sont également employées dans la formulation de suppositoires pour augmenter la viscosité de certaines masses, dans les émulsions et suspensions comme agents stabilisants, dans les pommades pour leur propriété de donner des gels de consistance molle, non seulement avec de l'eau mais aussi avec des alcools, des huiles ou des essences.

III. 1. 1. 2. Le talc

Le talc, quant à lui, est un silicate de magnésium hydraté naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer. C'est une poudre blanche, onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides. Sa propriété la plus intéressante est son excellent pouvoir lubrifiant dû à sa structure lamellaire.

Le talc est utilisé principalement dans la préparation des poudres pour usage externe pour son onctuosité au toucher et des comprimés pour son pouvoir lubrifiant.

III. 1. 1. 3. L'oxyde de titane

L'oxyde de titane, TiO_2 , se présente comme une poudre blanche impalpable, sans odeur, sans saveur, insoluble dans l'eau et les acides dilués. Il est principalement utilisé comme opacifiant dans la fabrication des enveloppes des capsules. Il entre aussi dans la composition des pommades.

III. 1. 2. Gels de polymères organiques

III. 1. 2. 1. Le saccharose ou sucre blanc officinal

Le sucre blanc est très utilisé dans de nombreuses formes galéniques comme diluant et comme édulcorant dans diverses formes solides et liquides destinées à la voie orale.

III. 1. 2. 2. Le lactose ou sucre de lait

Il est soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et possède un pouvoir réducteur.

Le lactose est surtout employé comme diluant ; il présente sur le saccharose l'avantage de ne pas être hygroscopique. On l'utilise, par exemple, dans la préparation des comprimés et des granules, dans la préparation de poudres antibiotiques destinées à être appliquées sur les plaies (le lactose se dissout dans les liquides de la plaie, permettant la diffusion rapide de l'antibiotique).

III. 1. 2. 3. Le glucose liquide

Est une solution aqueuse, purifiée et concentrée, obtenue par hydrolyse ménagée de l'amidon alimentaire. C'est un mélange de D-glucose, de maltose et de glucosane.

Liquide très épais, filant à l'étirage, pratiquement incolore et de saveur très faiblement sucrée, il entre dans la composition des pâtes officinales auxquelles il permet de rester molles.

III. 1. 2. 4. Le lévulose ou D-fructose ou sucre de fruit

Se présente en poudre cristalline blanche de saveur très sucrée, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Le sorbitol est surtout utilisé en solution comme édulcorant. Il peut remplacer le saccharose chez les diabétiques, mais il a l'inconvénient d'être légèrement laxatif. Il entre dans la composition de différentes préparations galéniques.

III. 1. 2. 5. Les amidons

A la Pharmacopée, sont inscrits l'amidon de blé, l'amidon de maïs, et l'amidon ou fécule de pomme de terre.

Ce sont des poudres blanches très fines, insipides et inodores. Insolubles dans l'eau à froid, elles gonflent dans l'eau au-dessus de 80° sans se dissoudre totalement, pour donner une sorte de gelée : l'empois d'amidon.

Comme excipients, on les utilise sous forme de poudre -pour diluer les principes actifs; comme diluant, lubrifiant et délitant et comme liant. (A. Le Hir, 2001)

III. 1. 2. 6. Les gommés et polysides divers

Les gommés sont des exsudats de plantes se solidifiant par dessiccation. Leur emploi comme excipient tient de leur propriété à donner avec l'eau des gels, des solutions ou des dispersions colloïdales plus ou moins visqueuses.

III. 1. 2. 7. La cellulose et ses dérivés

La cellulose est, comme les amidons, un glucosane d'origine végétale. Comme excipient, on utilise surtout des poudres de cellulose, souvent désignées commercialement sous le terme de " cellulose microcristalline".

C'est une poudre blanche, insoluble dans l'eau, mais qui s'y disperse en donnant un gel stable. Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant.

La poudre de cellulose est également employée comme dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions ainsi que comme absorbantes. (A. Le Hir, 2001)

III. 1. 2. 8. Les produits de synthèse

La Polyvidone ou polyvinyl-pyrrolidone (P.V.D.) est un produit résultant de la polymérisation de la N-vinyl-pyrrolidone.

C'est une poudre blanche ou à légers reflets jaune vert, inodore, sans saveur, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

La polyvidone-excipient est essentiellement utilisée dans la fabrication des comprimés, comme liant, sous les formes de solutions aqueuses ou alcooliques.

III. 1. 3. Excipients liquides

III. 1. 3. 1. L'eau

Dans de nombreuses monographies, la Pharmacopée indique l'emploi de l'eau sans qualificatif, ce qui signifie qu'il est alors possible d'utiliser soit l'eau purifiée, soit l'eau distillée. Pour des préparations injectables, en revanche, l'emploi de "l'eau pour préparations injectables" est obligatoire (l'eau distillée devant être utilisée dans

les trois heures qui suivent sa préparation et devant être conservée dans les conditions qui ne permettent pas le développement des micro-organismes: $t > 60^{\circ}\text{C}$). (A. Le Hir, 2001)

III. 1. 3. 2. Autres excipients liquides

Les liquides utilisés comme excipients sont très nombreux ; nous citerons pour exemple :

- Huiles végétales et minérales.
- Alcools éthyliques méthylique, benzylique, propylique.
- Polyols : PPG, PEG, glycérol, diéthylène.
- Ethers éthylique, phénoxyéthanol.
- Ethers : Acétates, Benzoate, oléates, propionate de glycols.
- Cétones, Acétone, méthylethylcétone.
- Dérives chlorés : Chloroforme, tétrachlorure de carbone.
- Liquides divers : Vin, rhum, vinaigre.

III. 1. 3. 4. Intérêt en pharmacie galénique des alcools

a- Alcool éthylique

Dans la Pharmacopée, figurent l'alcool officinal qui est l'alcool éthylique à 95° et l'alcool absolu. Ils sont utilisés comme solvants, seuls ou associés à d'autres solvants miscibles, pour la préparation de solutés destinés à l'usage externe ou interne.

Dans les solutés pour usage externe, l'alcool ajoute à ses qualités de solvant ses propriétés personnelles d'antiseptique. Dans les préparations pour usage interne, il favorise la conservation, en empêchant le développement des micro-organismes. (A. Le Hir, 2001)

b- Propylène glycol

- **Propriétés**

Les Propylène glycol sont entrés dans usage comme un remplacement suggéré pour la glycérine quand la glycérine était insuffisante pendant Guerre mondiale II. (Osol A, 1973).

Propylène Glycol (C₃H₈O₂, 1,2-Propanediol; 1,2-Dihydroxypropane, 2-hydroxypropanol; méthyle éthylène glycol; méthyle glycol; propane-1,2-diol)

Il a une gravité spécifique entre **1.035** et **1.037**. Il a un point d'ébullition de **188° C** et un point fondant de **-59° C**.

Il se produit comme un liquide clair, incolore, pratiquement inodore avec un affront, goût caractéristique qui ressemble à cela de glycérine. C'est miscible avec l'eau, acétone et avec chloroforme. C'est soluble dans éther, et dissoudra beaucoup d'huiles essentielles mais être immiscible avec les huiles fixes et l'huile minérale légère. C'est miscible avec acétone, chloroforme, éthanol (95%). (Anon, 2003 ; Sweetman SC, 2002 ; Yu. DK, 1985)

- **Usage**

Le propylène glycol est classé comme un humectant, plastifiant et dissolvant. Sa catégorie utilitaire est comme un agent de conservation de l'antimicrobien, désinfectant, humectant, plastifiant, dissolvant, stabilisateur pour les vitamines et comme un cosolvent eau-miscibles.

Il est employé comme solvant, notamment dans le cas de principes actifs insolubles dans l'eau ou instables en solution aqueuse. Il est utilisable par voie parentérale. Notons que le propylène glycol est également utilisé comme adjuvant dans le domaine des pommades. (A. Le Hir, 2001)

c- Glycérine

- **Propriétés**

La glycérine est l'alcool du trihydrique le plus simple. Il a été découvert par Scheele en 1779, qui l'appelé "principe sucré de graisses". (Osol A, 1973) Glycérine est l'alcool présent dans les esters (glycérides) d'huiles et de graisses qu'il peut être releases par la saponification. Il a été plus complètement enquêté par Chevreul qui le nommé "glycérine" et il est entré dans usage médecine et pharmacie environ 1846. (Martin WE, 1961)

Le tableau suivant regroupe les principales données physicochimiques du glycérol.

Tableau I.1 : données physico-chimiques du glycérol. (W. Pazdziod, 1992)

Caractéristiques	Valeurs
Point de fusion (°C)	18,17
Point d'ébullition (°C) à pression atmosphérique	290
Densité à 20 °C par rapport à l'eau pure à 4°C	1,262
Tension de surface à 20°C (mN.m ⁻¹)	63.4

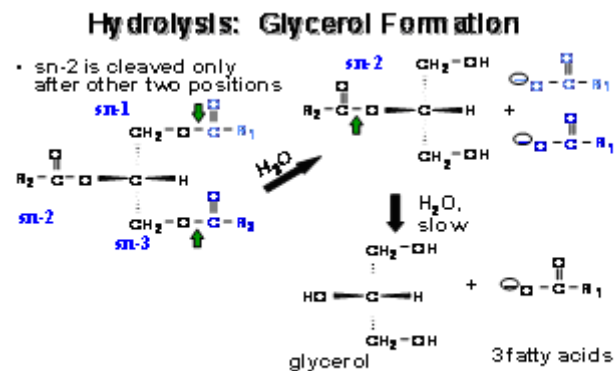


Figure I.2 : Formation de glycérol par hydrolyse de triester.

- **Usages**

La glycérine est employée comme un humectant, plastifiant, dissolvant et agent mise au point de tonicité. (Anon, 2003)

Il est inscrit aussi est utilisé qu'un émoullient préservatif antimicrobien, humectant, plastifiant, dissolvant.

Dans les préparations orales, il est utilisé comme un dissolvant, agent sucrant, agent de conservation de l'antimicrobien et agent viscosité croissant. Dans la préparation de capsules de la gélatine douces et suppositoires de la gélatine, il est utilisé comme un plastifiant. Il est aussi utilisé dans plusieurs applications thérapeutiques. (Anon, 2003 ; Sweetman SC, 2002)
La glycérine est aussi utilisée dans la fabrication de dynamite, cosmétiques. (O'Neil MJ, 2001)

III. 2. LES EXCIPIENTS ANHYDRES

III. 2. 1. Les glycérides

III. 2. 1. 1. Généralités

a- Préparation

Les huiles utilisées comme excipients sont obtenues en général à partir graines ou parfois à des fruits (olive), trois types de procédés sont utilisés. (A. Le Hir, 2001)

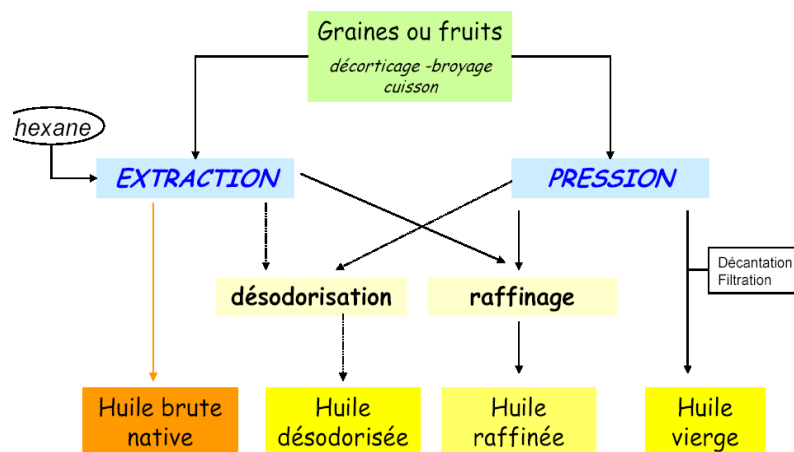


Figure I.3 : procédés utilisés pour préparés les huiles utilisées comme excipients.

b- Composition

Les huiles végétales sont essentiellement formées de triglycérides, c'est-à-dire de triesters du glycérol et d'acides gras.

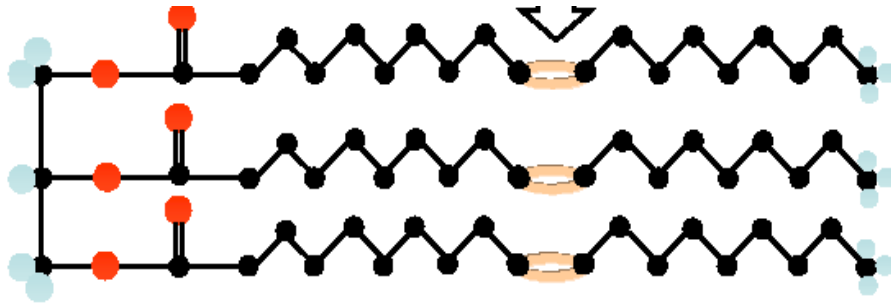


Figure I.4 : TRIGLYCERIDES.

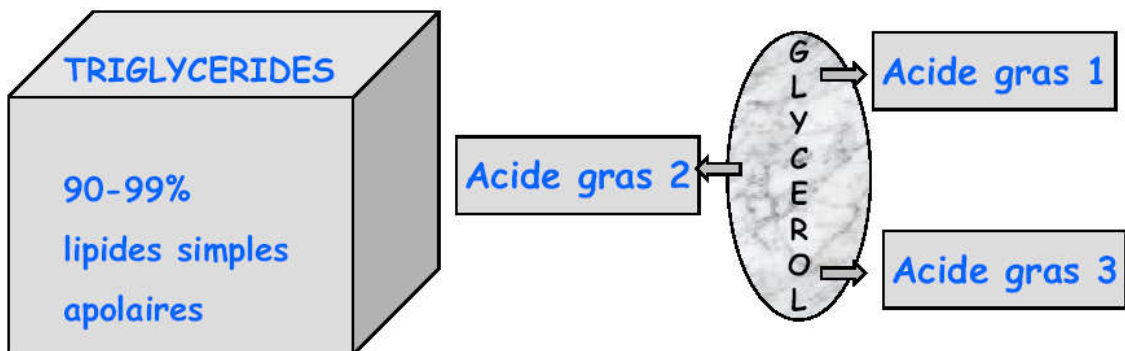


Figure I.5 : Composition des huiles végétales.

Les acides gras plus abondants les huiles végétales sont des acides à nombre pair de carbones, la chaîne étant saturée ou insaturée :

✓ **Acides gras saturés : $\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_n \text{COOH}$**

Acide Laurique : C_{12}

Acide myristique : C_{14}

Acide palmitique : C_{16}

Acide stéarique : C_{18}

Acide arachidique : C_{20}

✓ **Acides gras insaturés :**

Acide oléique : C_{18} , 1 double liaison



Acide linoléique : C₁₈, 2 doubles liaisons.



Acide linoléique : C₁₈, 3 doubles liaisons.



Figure I.6 : Structure chimique de quelques acides gras: En rouge : l'atome d'oxygène; en bleu: l'atome hydrogène; en noir: l'atome de carbone; en orange: la double liaison.

🔗 . Longueur des chaînes de carbone en acides gras

À mesure que la portée de l'acide gras saturé augmente, le point de fusion augmente également. Ainsi, un acide gras saturé à chaîne courte tel que l'acide butyrique a un point de fusion inférieur que les acides gras saturés avec de plus longues chaînes. Certains des acides gras insaturés plus supérieurs de poids moléculaire, tels que l'acide oléique ont également des points de fusion relativement bas . Les propriétés de fonte des triglycérides sont liées à ceux de leurs acides gras. Ceci explique pourquoi l'huile de noix de coco, qui contient les acides gras saturés presque par 90% mais avec une proportion élevée du bas relativement à chaîne courte fondant les acides gras, est un liquide clair à 80°F contrairement au saindoux qui contient seulement environ 37% saturé, les la plupart avec de plus longues chaînes, est semi-solide à 80°F.

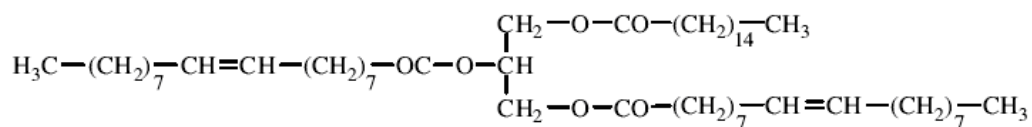


Figure 1.7: 1-palmityl-2,3-dioléyl-*sn*-glycérol (triglycérides).

A coté des triglycérides les huiles végétales renferment également une petite quantité d'acides gras libres, de phospholipides et des substances non transformables en savons auxquelles on donne le nom d'insaponifiable. Celui-ci comprend notamment des pigments, des stérols et des vitamines liposolubles. Certaines de ces substances (tocophérols,

caroténoïdes....) jouent le rôle d'antioxygènes naturels et protègent les huiles contre le rancissement. (A. Le Hir, 2001)

c- Propriétés physico-chimiques

Les huiles végétales sont le plus souvent des liquides plus ou moins colorés et visqueux. Cependant certaines sont solides (huiles de coco et de palmiste). Elles sont insolubles dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques non miscibles à l'eau : benzène, chloroforme, trichloréthylène, éther, tétrachlorure de carbone, sulfure de carbone, éther de pétrole, etc.

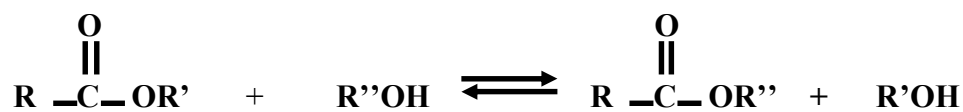
Leurs principales propriétés sont les suivantes :

✓ *Autoxydation facile*

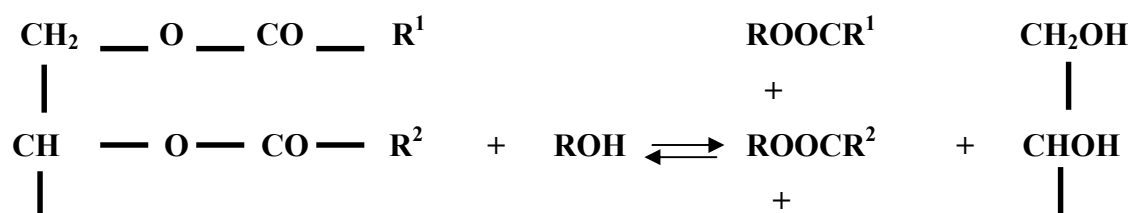
Ce phénomène est d'autant plus rapide que les glycérides de l'huile sont riches en acides gras insaturés. Sous l'influence de l'oxygène atmosphérique, il y a d'abord formation de peroxydes puis, par décomposition de ces derniers, apparition de produits secondaires (aldéhydes, cétones, dérivés hydroxylés, polymères) qui modifient les caractères organoleptiques de l'huile (rancissement). (A.Le Hir, 2001)

✓ *Alcoolyse :*

Une réaction d'alcoolyse est une réaction qui consiste à traiter un ester **RCOOR'** par un alcool **R''OH**. **R'OH** est déplacé par **R''OH** et il s'établit un équilibre :



La même réaction appliquée à des triglycérides conduit à la formation d'esters d'alcool ROH et à libération de glycérol:





Cette réaction est à la base de la préparation des huiles hydrophiles et des huiles hydrodispersibles. (A. Le Hir, 2001)

✓ **Hydrolyse :**

L'hydrolyse des glycérides donne naissance à un mélange de glycérol et d'acides gras, de mono et de diglycerides dont les propriétés tensioactives sont intéressantes en pharmacie galénique.

Les huiles constituent 95% de triglycérides. Par conséquent, la chimie des huiles est dominée par les réactions du groupement ester. Les liaisons de l'ester dans les triglycérides peuvent être hydrolysés donc cèdent des glycérides partiels, des acides gras libres et des glycérols selon à quelle distance la réaction est autorisée à continuer.

Alors cette réaction soit traitée par étapes, à partir des triglycérides pour obtenir des diglycerides, des monoglycérides ou glycérol, et à chaque étape il y a libération des acides gras.

Si l'hydrolyse est complète on obtient du glycérol et les différents acides gras.

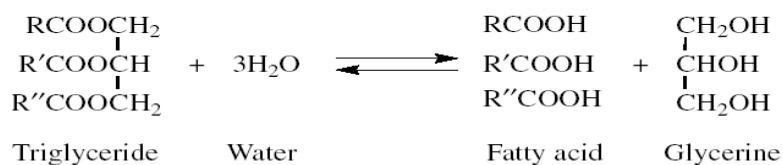


Figure I.8 : réaction d'hydrolyse d'une huile végétale.

Si l'hydrolyse est incomplète, on obtient toutes les molécules possibles par hydrolyse d'une ou plusieurs liaisons ester sur chaque glycéride.

Exemple :

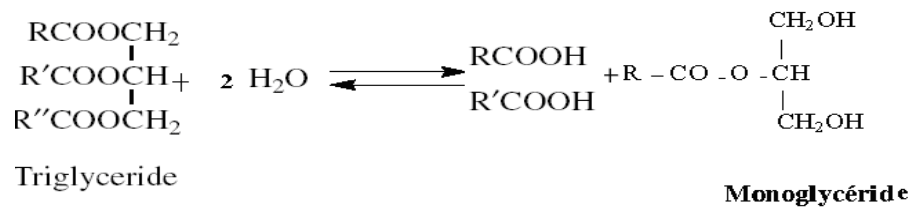


Figure I.9 : réaction d'une hydrolyse partielle d'une huile végétale.

III. 2. 2. Hydrocarbures et silicones

III. 2. 2. 1. Les huiles de vaseline (fluide et épaisse)

Vaseline et paraffine sont obtenues par traitement approprié de certaines fractions d'un pétrole brut convenable et présente un intérêt commun : leur inertie chimique et donc leur grande stabilité. Ils sont très utilisés comme excipients pour pommades.

III. 2. 2. 2. La vaseline

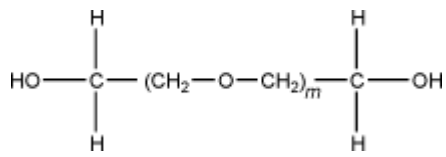
A une consistance qui permet de l'employer seule. Les autres servent à ajuster celle des préparations trop fluides ou trop fermes. Les huiles sont de plus utilisables comme véhicule huileux. Par voie orale, elles ont des propriétés laxatives.

III. 2. 2. 3. Les silicones

Sont des composés organiques de silicium, constitués de chaînes où alternent des atomes de silicium et d'oxygène, et portant des radicaux organiques (méthyle, éthyle, phényle....) liés aux atomes de silicium. On distingue: les huiles de silicones, les "graisses" de silicones, les "résines de silicones, les "caoutchoucs" de silicones. Ces différents types de silicones possèdent tous les propriétés suivantes: hydrophobie très marquée, stabilité à des températures relativement élevées (300°), grande inertie (incolore, inodore, les silicones sont insensibles aux agents chimiques; ils ne sont pas toxiques et sont dépourvus d'activité physiologique). De plus, les silicones ont la propriété de se fixer sur de nombreux types de surfaces qu'ils rendent hydrofuges et ils s'opposent à la formation de mousses. Les silicones sont donc utilisées en Pharmacie comme excipients pour diverses pommades protectrices hydrophobes et comme matériaux de conditionnement.

III. 2. 3. Polyoxyéthylénés-glycols (PEG)

III. 2. 3. 1. Formule structurale



III. 2. 3. 2. Applications dans la formulation ou la technologie pharmaceutique

Les polyéthylènes glycols (PEG) sont employés couramment dans une variété de formulations pharmaceutiques comprenant les préparations parentérales, topiques, ophtalmiques, orales, et rectales. Elle a été employée expérimentalement dans les matrices polymères biodégradables utilisées dans les systèmes de parution contrôlée. (Donovan. MD, 1990)

Les polyéthylènes glycols sont des substances stables et hydrophiles qui sont essentiellement nonirritant à la peau. Ils ne pénètrent pas aisément la peau, bien que les polyéthylène glycols soient hydrosolubles et soient facilement enlevés de la peau par le lavage, les rendant utiles car l'onguent bases. (Hadia. IA, 1989)

Des mélanges des polyéthylènes glycols peuvent être employés comme bases de suppositoires, (Kellaway. IW, 1975) pour lesquelles ils ont beaucoup d'avantages par rapport aux graisses. Par exemple, le point de fusion du suppositoire peut être rendu plus haut pour résister à l'exposition à des climats plus chauds ; le dégagement de la drogue ne dépend pas du point de fusion ; la stabilité physique à l'entreposage est meilleure ; et les suppositoires sont aisément miscibles avec les fluides rectaux.

Des polyéthylènes glycols ont été employés dans la préparation des hydrogels d'uréthane, en tant que lesquels sont employés commandé-libèrent des agents. Il a été également employé dans les microparticules insuline-chargées pour la livraison orale de l'insuline; (Marishita. M, 2004 ; Marcel. T, 2004) il a été employé dans les préparations inhalées pour améliorer l'aérosolisation. (Fiegel. J, 2004)

III. 3. EXCIPIENTS EMULSIONNES: (LES SURFACTIFS)

Les surfactifs, encore appelés agents tensio-actifs, sont caractérisés par leur caractère amphiphile ; ils possèdent en effet dans leur structure moléculaire une partie hydrophile et l'autre hydrophobe.

En présence de deux phases liquides non miscibles, l'une aqueuse, l'autre huileuse, ils viennent donc se placer à l'interface où ils s'orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve dans l'eau et la partie hydrophobe dans l'huile. (J. GARRIGUE, 2002)

Lorsqu'on mélange de l'eau avec de l'huile (corps gras), les deux substances ont tendance à se séparer (comme une vinaigrette). Il en est de même dans les produits cosmétiques, où l'on mélange des corps gras avec de l'eau. C'est pourquoi on ajoute des émulsionnants (ou tensio-actifs) qui en se mélangeant avec ces deux substances vont permettre de former des gouttelettes de la substance la moins importante à l'intérieur de la substance la plus importante. Par leurs deux phases, ils sont à la fois lipophiles et hydrophiles. Dans la composition de la phase huileuse, on trouve des glycérides, des cires, des hydrocarbures et aussi des acides gras et des alcools gras.

En pharmacie galénique, ils sont employés notamment comme émulsionnants, agents de suspension, solubilisant, mouillants, anti-moussants ou détergents.

On distingue les tensioactifs ioniques (anioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères) **et les non ioniques.**

III. 3. 1. Les tensioactifs anioniques

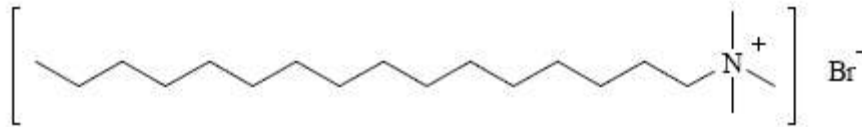
Comportent un groupement ionique chargé négativement en solution aqueuse : carboxylate, sulfate, sulfonate ou phosphate. Ce sont les agents tensioactifs les plus utilisés industriellement. (M.R. Porter, 1997)



Anionic surfactants

III. 3. 2. Les tensioactifs cationiques

Comportent un groupement ionique chargé positivement en solution aqueuse ; ce sont généralement des sels d'ammonium quaternaire. (A.D. James, 1997)

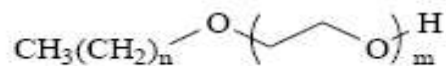


III. 3. 3. Les tensioactifs zwitterioniques

Comportent deux groupements ioniques, l'un cationique et l'autre anionique, qui se neutralisent au pH isoélectrique. Ils sont par conséquent parfois classifiés comme non ioniques.

III. 3. 4. tensioactifs non ioniques

Dans le cas des composés tensioactifs non ioniques, l'hydrophilie est apportée par des groupements fonctionnels non chargés (alcool, éther, ester, amide) contenant des hétéro atomes tels que l'azote ou l'oxygène. En raison de la faible contribution hydrophile de ces fonctions, les composés tensioactifs non ioniques sont le plus souvent polyfonctionnels : polyéthers (tensioactifs polyéthoxylés) ou polyols (tensioactifs dérivés de sucres). (G. Bognolo, 1997)



Non-ionic surfactant

Chapitre II :

Les glycérides hémisynthétiques

I. DEFINITION

Les glycérides hémi synthétiques sont des huiles hydrogénées contenant des triglycérides, di glycérides et des mono glycérides. .

Ces derniers sont de bons émulsionnants H/L (hydrophilie/lipophilie).

Les mono glycérides confèrent aux glycérides hémisynthétiques une certaine hydrophilie. Ce sont des huiles hydrophiles.

II. CARACTERES

Les glycérides hémisynthétiques sont des solides cireux, de couleur blanche ou sensiblement blanche et pratiquement inodore et insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol C_2H_5OH .

Chauffés à $50^{\circ}C$, les glycérides hémisynthétiques solides fondent en donnant un liquide incolore ou faiblement jaunâtre.

Chaque type de glycérides hémisynthétiques est caractérisé par son point de fusion, son indice d'hydroxyle et son indice de saponification. Le point de fusion doit être compris entre **30 et $45^{\circ}C$** et ne doit pas s'écarter de plus de $2^{\circ}C$ de valeur nominale.

III. DIFFERENTS TYPES DES GLYCERIDES

III. 1. LES MONOGLYCERIDES

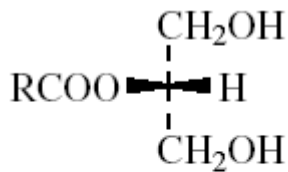
Une monoglycéride est une glycéride qui consiste en un covalent de la chaîne de l'acide gras lié à une molécule du glycérol à travers d'une liaison d'ester.

Monoglycérides sont formées quand un des trois groupes de l'hydroxyle de la molécule du glycérol est remplacé avec un radical de l'acide gras.

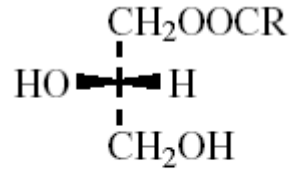
Bien que l'acide gras puisse être localisé à en des trois places, les groupes de l'hydroxyle de la fin réagissent dans la première place. Le groupe de l'hydroxyle central est plus difficile à estérifié. Les Monoglycérides estérifié dans les places de la fin sont appelés α -monoglycérides.

L'acide gras peut être attaché au carbone 1 ou 2 de la molécule de glycérol.

Ceux-ci existent dans deux formes selon que c'est l'hydroxyle primaire (α ou α') ou l'hydroxyle secondaire (β) qui sont acétylés. Il s'agit respectivement d'un β -mono glycéride (figure II.1) ou d'un α -monoglycéride (figure II.2) (Charlie Scrimgeour, 2005)



2-monoacyl-*sn*-glycerol
(2-MAG)



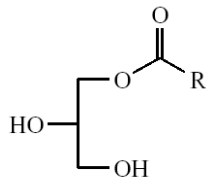
1-monoacyl-*sn*-glycerol
(1-MAG)

Figure II.1 : β - monoglycérides

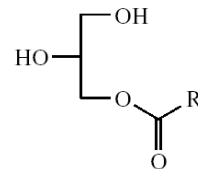
Figure II.2: α -monoglycéride

L'ester asymétrique est chiral, Il y a deux énantiomères selon que le groupe de l'acyle est dans le sn-1 c'est à dire la position α ou sn-3 c'est à dire la position α' .

Le préfixe sn indique le numéro de carbone stéréospécifique dénote un énantiomère particulier, donc l'isomère α -monoglycéride expose dans plusieurs formes cristallines, c'est à dire qu'ils sont des polymorphiques. (N. Krog, 1997)



Isomère 1 : α mono glycéride



isomère2 : α' mono glycéride

Figure II.3 : les différents isomères de α mono glycéride.

L'isomère β - monoglycéride existe dans une seule forme cristalline. (G.L. Hasenheuttl, 1999)

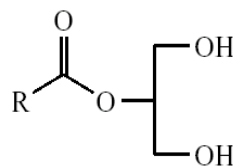


Figure II.4 : isomère β - monoglycéride

Quelques points de fusion des isomères de monoacylglycerols sont les suivants :

Tableau II.1 : points de fusion de quelques isomères des monoglycérides.

monoglycéride	Point de fusion °C	
	α ou α' monoglycéride	β monoglycéride
mono Laurine	63	51
mono myristine	70	60
mono palmitine	77	69
mono stéarine	77	74
mono oléine	35	26
mono linoléine	14	9

Les monoglycérides sont des molécules avec des parties hydrophiles et hydrophobes. Ce sont des agents tensioactifs non ioniques.

Monoacylglycerols sont les composants les plus polaires de lipides simples (ils ont seulement une chaîne de l'hydrocarbure et 2 alcool groupe) et, donc, le besoin aime prévenir leur perte dans les solutions de l'hydrophiles. En outre, ils ont des propriétés détergentes, d'où ils forment facilement micelles dans les solutions de l'eau.

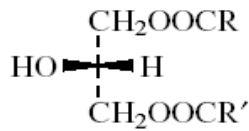
Les deux processus industriel le plus important pour la préparation de monoglycérides est:

Estérification direct de glycérol et acides gras: le glycérol réagit avec les acides gras en telles conditions qui un mélange de monoglycérides, diglycerides, triglycérides et formée l'eau. (Pérez-Pariente et al, 2003 ; Pouilloux et al, 1999)

III. 2. LES DIGLYCERIDES

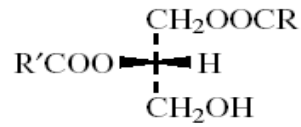
Un diglycerides, ou diacylglycerol (DAG), a deux radicaux d'acide gras et existe sous la forme 1.2 et la forme 1.3 selon la façon dont les acides gras sont attachés à la molécule de glycérol. Les figures II.5 et II.6 représentent les deux types de diglycerides.

Si les deux acides gras sont identiques ($R_1 = R_2$), c'est un diglyceride homogène. Dans le cas contraire, il s'agit d'un diglyceride hétérogène. (Chairman, 2006)



1,3-diacyl-*sn*-glycerol
(1,3-DAG)

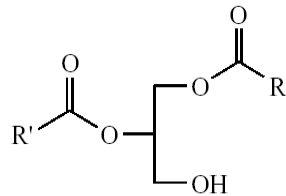
Figure II.5: α , α' - diglyceride



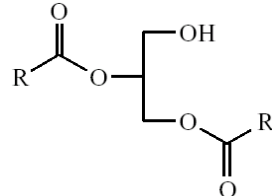
1,2-diacyl-*sn*-glycerol
(1,2-DAG)

Figure II.6 : α , β - diglyceride
(Charlie Scrimgeour, 2005)

Les composés du *sn*-1,2 et *sn*-2,3 sont des isomères énantiomères (α , β -diglycéride).



1,2 isomère



2,3 isomère

Figure II.7 : les différents isomères de α , β -diglycerides.

Le composé *sn*-1,3 (α , α' - diacylglycerol) est un autre isomère. Les isomères 1,2 et (2,3) aisément inter convert avec le composé 1,3 qui est l'isomère le plus stable. (R. Bittman, 1999)

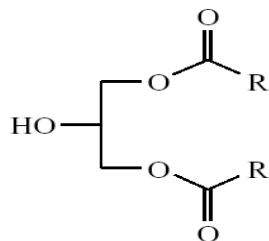


Figure II.8: isomère 1,3 diglycerides.

Les points de fusion de quelque diglycerides sont donnés:

Tableau II.2 : points de fusion de quelques isomères de diglycerides.
(P.E. Sonnet, 1999).

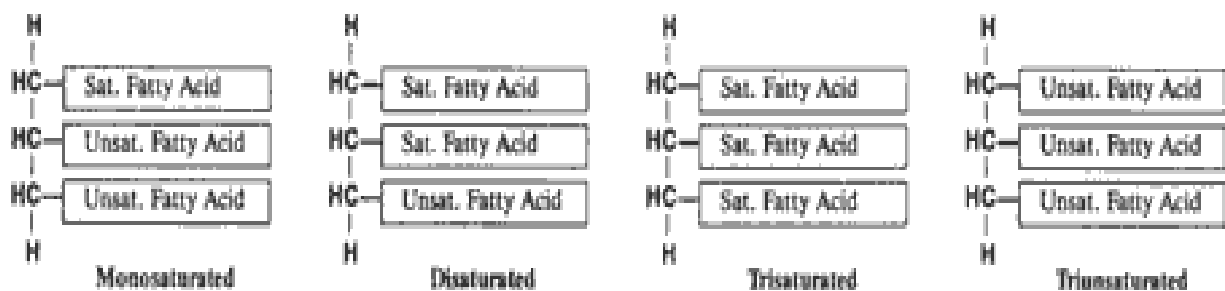
Acide gras	isomère1, 2	isomère1, 3
Caprique	–	44°C
Laurique	20, 39°C,	58°C
Myristique	54, 59°C,	67°C
Palmitique	50, 66°C,	73°C
Stéarique	59, 71°C,	81°C
Oléique	-	27°C

Diacylglycerols sont les composants polaires de lipides simples (ils ont seulement deux chaînes de l'hydrocarbure et 1 alcool groupe) et, donc, le besoin aime prévenir leur perte dans les solutions de l'hydrophile. En outre, ils ont des propriétés détergentes, d'où ils forment facilement micelles dans les solutions de l'eau.

III. 3. LES TRIGLYCERIDES

Un triglycéride aussi appelé triacylglycerol est constitué d'une molécule de glycérol estérifié par trois molécules d'acides gras semblables ou différents. Les triglycérides se présentent de (95 à 98%) dans les lipides.

Selon le type d'acides gras a combiné dans la molécule, triglycérides peut être aussi mono-, di--, et tri insaturé classifiés comme illustré ci-dessous.



III. 3. 1. Structure cristal de triacylglycerols

Le polymorphisme des lipides solides est décelé par des recherches thermoanalytiques différentielles.

Les triacylglycerols affichent la polymorphie, c.-à-d. ils peuvent exister dans plus qu'une forme cristalline. Ceux-ci diffèrent dans point fondant, dans stabilité physique, et dans l'arrangement de molécules dans le cristal. Quand un triacylglycerol liquide est refroidi rapidement il solidifie dans un une forme (α) cristalline. Sous à propos la température conditionne cela change en premier à un forme (β') et alors à une forme (β).

alpha	cristaux très petits favorisé par le refroidissement et l'agitation rapides instable
bêta perfection	aiguilles sensibles favorisé par l'hétérogénéité des acides gras la meilleure forme pour que les levains soient écrémés
bêta	cristaux bruts favorisé par homogénéité en molécules

La forme (β) a le plus haut point fondant des trois formes, est le plus forme stable.

Les Cristaux (β') sont relativement petits et peuvent incorporer un grand haut de liquide.

Margarine et raccourcissements qui contiennent des cristaux dans cette forme ont un lustré surface et une texture lisse.

Cristaux (β), pourtant initialement lisse, grandissez dans comme-aiguille agglomère moins capable d'incorporer le liquide et produire un texture granuleuse. Est plus possible que les (β') Cristaux soient la forme stable dans triacylglycerols de différent longueur de la chaîne tel qu'huile de graine de coton et huile de paume où les niveaux considérables d'acide palmitique accompagnent les acides C18. Huiles avec niveaux bas d'acide palmitique et haut niveau d'acides C18 (colza, graine de soja, tournesol) ayez tendance à exister comme cristaux (β) (après hydrogénation partiel) pourtant il y a des façons d'inhiber le (β') à changement (β).

(K. Larsson, 1994; P.J. Lawle, 1998)

Interesterification de triglycérides avec glycérol : le triglycéride réagit avec glycérol, en présence d'un catalyseur ou dans un moyen de base pour produire un mélange de monoglycérides, diglycerides, et triglycérides.

IV. PREPARATION DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES

Les huiles hydrogénées : L'huile est traitée à chaud et en présence de catalyseurs alcalins (méthylate de sodium par exemple) par une petite quantité de glycérol (2 à 3 %).

Une partie des triglycérides est alcoolysée par le glycérol en donnant une certaine proportion de diglycerides et de monoglycéride :

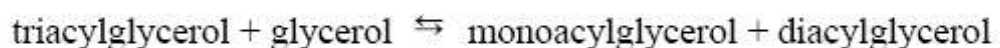
IV. 1. LA GLYCEROLYSE OU TRANSESTERIFICATION

Dans la transestérification des huiles végétales, un triglycéride réagit avec un alcool dans la présence d'un acide fort ou base, en produisant un mélange d'esters de l'alkyl des acides gras et glycérol. (Wright. H.J, 1944 ; Freedman. B, 1986)

La réaction de triacylglycerol avec glycérol dans la présence d'un catalyseur alcalin produire un mélange de mono -, di - et triacylglycerols. Ce la réaction est utilisée pour préparer mono - et diacylglycerols sur une échelle industrielle.

Ceux-ci peuvent être séparés par distillation. (G.P. McNeill, 1999)

La réaction stœchiométrique exige 1 mole d'un triglycéride et 3 moles d'alcool. Cependant, un excès d'alcool est employé pour augmenter les rendements des esters alkyliques et pour permettre la séparation de phase du glycérol formé.



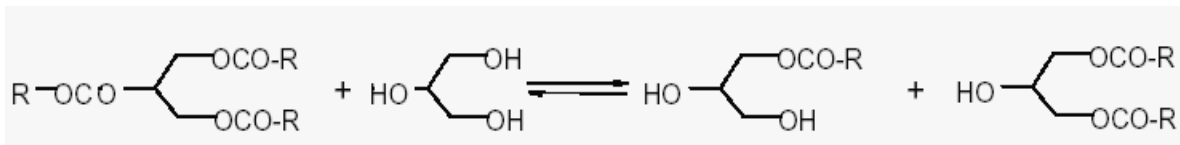


Figure II.9 : transestérification d'un triglycéride par un glycérol.

IV. 1. 1. processus catalyse par un acide

Le processus de la est catalysé par acides Bronsted, de préférence par les sulfoniques (Stern.1990) et les acides sulfuriques (Freedman. B, 1986 ; Harrington, 1985 ; Graille, 1986), Ces catalyseurs donnent les rendements très élevés en esters alkyls, mais les réactions sont lentes, exigeant, les températures au-dessus de 100 °C et plus de 3 h pour atteindre conversion complet. (Freedman, 1984)

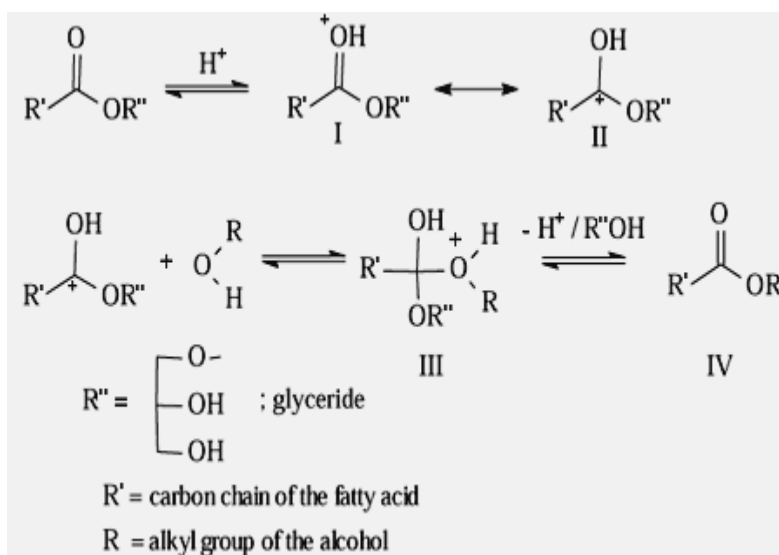


Figure II.10: mécanisme réactionnel de la transestérification d'une huile végétale catalysée par un acide.

Une mono glycéride peut être transformée en di- et en triglycéride (Stoffel, 1959). La protonation par H^+ du groupe carbonyle $C=O$ de l'ester mène à un carbocation II qui, après une attaque nucléophile de l'alcool, produit l'intermédiaire tétraédrique III, qui élimine le glycérol pour former le nouvel ester IV, et pour régénérer le catalyseur H^+ .

Selon ce mécanisme, des acides carboxyliques peuvent être constitués par la réaction du carbocation II avec de l'eau dans le mélange de la réaction. Ceci suggère qu'une transestérification catalysée par un acide devrait être effectuée en l'absence d'eau, afin d'éviter la formation concurrentielle des acides carboxyliques qui réduisent les rendements d'esters alkylés.

IV. 1. 2. processus catalyse par une base

La transestérification des huiles végétales catalysée par une base en enlevant un électron de l'alcool, procède plus rapidement que la réaction catalysée par un acide. Pour cette raison, mais aussi du fait que les catalyseurs alcalins tels que les métaux alcalins alkoxides et hydroxydes ou bien le sodium ou le potassium carbonate, sont moins corrosifs que les composés acides.

Le mécanisme de la transestérification des huiles végétales catalysée par une base est montré dans l'arrangement suivant:

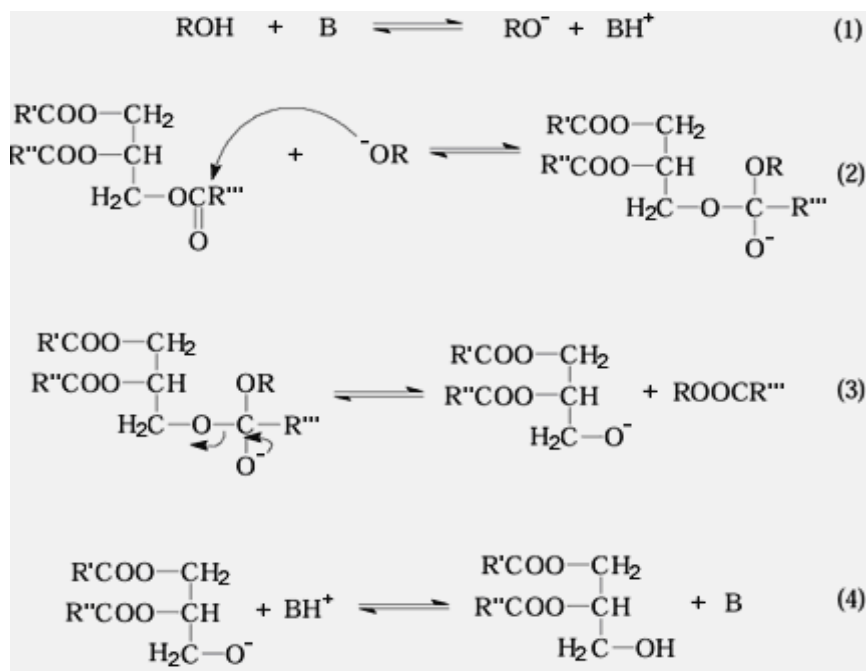


Figure II.11 : mécanisme réactionnel de la transestérification d'une huile végétale catalysée par une base.

La première étape (1) est la réaction de la base avec de l'alcool, produisant un alkoxyde et un catalyseur protoné. L'attaque nucléophile de l'alkoxyde sur le groupe carbonyle du

triglycéride produit un intermédiaire tétraédrique (2), résultant en la formation l'ester alkyliques et de l'anion du diglycerides correspondant (3). Le catalyseur est ensuite déprotoné, régénérant de ce fait l'espèce active (4), qui peut maintenant réagir avec une deuxième molécule de l'alcool, commençant un autre cycle catalytique. Les diglycerides et les monoglycérides sont convertis par le même mécanisme en mélange d'esters alkyliques et du glycérol.

VI. PRINCIPAUX GLYCERIDES UTILISES COMME EXCIPIENTS

VI. 1. GLYCERIDES NATURELS

Ce sont des produits liquides qui sont utilisés en mélange avec des bases très visqueuses, ou sous forme d'émulsion. Ces huiles en pharmacie doivent être obtenues par expression de préférence à froid, afin de conserver leurs antioxydants naturels.

Celles qui sont traitées à chaud doivent être additionnées d'antioxydants, sinon le phénomène d'autoxydation spontanée se traduit par un effet de rancissement (huile d'olive).

Ces huiles sont formées surtout des triesters du glycérol avec des acides gras saturés et insaturés, d'où autoxydation.

Les principales huiles sont :

- ✦ **L'huile d'olive vierge** obtenue par pression à froid : très oxydable, neutralisable et stérilisable.
- ✦ **Huile d'amande douce** : obtenue par pression à froid, oxydable, coûteuse et utilisée pour ses propriétés adoucissantes en dermocosmétologie.
- ✦ **Huile de noyau** : obtenue par pression à froid d'amande de noyau de diverses rosacées (abricot - pêche). Moins coûteuse, succédanée de la précédente.
- ✦ **Huile d'arachide** : obtenue par pression à chaud et raffinée. Peu oxydable (l'acide arachidonique en C₂₀ est saturé). Surtout pour l'usage externe.

On utilise également les huiles de palme, de palmiste, de coco, de coton, de tournesol, de maïs, de sésame. Leur utilisation se fait dans les pays où ces végétaux abondent. Et ces huiles servent souvent comme matières premières d'hémi synthèses.

VI. 2. HUILES HYDROGENEES

Ce sont les huiles précédentes contenant des acides gras à doubles liaisons :

Acide oléique	C ₁₈	1F
Acide linoléique	C ₁₈	2F
Acide linoléique	C ₁₈	3F

Ces huiles ont subi une hydrogénation catalytique plus poussée en présence de nickel. Ceci permet d'une part de diminuer l'autoxydation, d'autre part d'augmenter fortement la viscosité : celle-ci est fonction du taux d'hydrogénation. Ce sont donc des corps solides (huile concrète) utilisés en mélange pour épaissir les huiles liquides.

Ils facilitent en général la pénétration des principes actifs.

VI. 3. GLYCERIDES POLYOXYETHYLENES

Il s'agit d'un groupe moderne d'excipients pour pommades et usage externe, quelquefois usage interne. Ils sont de plus en plus utilisés. On en distingue 2 groupes :

VI. 3. 1. Glycérides oléiques P.O.E.

Ce sont des liquides formés de mono et diesters de glycérol, étherifié par du PEG, et d'acide oléique obtenu par alcoololyse à partir de triglycéride oléique et de PEG 200 à 400.

Ces huiles ont des propriétés surfactives et sont hydrodispersibles, avec un caractère émulsionnant H/E. Ces caractéristiques permettent de favoriser la pénétration des P.A.

VI. 3. 2. Glycérides hydrogénées P.O.E.

Ce sont des solides cireux obtenus par alcoololyse d'huiles hydrogénées de diverses origines par le PEG.

Ces produits sont hydrodispersibles, possèdent un caractère émulsionnant H/E et de ce fait favorisent la pénétration des P.A.

On les utilise seuls, ou en mélange avec des huiles, comme base pour pommades et éventuellement pour suppositoires.

VI. 4. LES CIRES

Ce sont des produits essentiellement constitués par des esters d'acides gras et d'alcools gras. La consistance des différents produits est fonction du P.M. des agents estérifiant.

VI. 4. 1. Cire blanche

Il s'agit de la cire d'abeille constituant les alvéoles. Ce produit jaune est fondu, filtré et blanchi par passage sur charbon actif puis exposition au soleil. Les alcools et acides gras varient de C_{14} à C_{30} . De ce fait la cire est assez dure, le point de fusion est de l'ordre de 65°C , elle est soluble dans les huiles, et donc est employée pour épaissir les bases trop fluides. Grande utilisation en dermocosmétologie dans les cérats, pour ses propriétés adoucissantes.

VI. 4. 2. Cire de cachalot

Il s'agit d'un produit extrait de l'huile de cachalot obtenue par fusion des tissus adipeux de l'animal.

Les esters de ce produit sont à base d'acide saturé de C_{12} à C_{18} et d'un alcool en C_{16} : l'alcool cétylique. Cet alcool fournit au blanc de baleine la blancheur, l'onctuosité et un aspect cristallin nacré. Ce produit est donc essentiellement utilisé pour fabriquer des crèmes douces en dermocosmétologie. Introuvable actuellement il existe donc maintenant des esters hémisynthétiques à base d'alcool cétylique d'origine diverses (glycérides), très bons succédanés du blanc de baleine, ce qui permet de limiter volontairement l'utilisation de ce dernier. Le plus employé est le palmitate de cétyle.

VI. 5. LANOLEINE OU LANOLINE

La lanoline est de consistance molle, jaune translucide, à odeur caractéristique.

Cire ou graisse de laine purifiée, appartient aux cires animales. Elle s'amollit entre 31 et 42°C et présente un indice de saponification qui varie entre 82 et 140 et un indice d'iode entre 15 et 47 ; elle contient en outre 60% d'acides parmi lesquels des acides ramifiés caractéristiques

(linoléique) et environ 20% de stéarine. Elle donne facilement des émulsions stables dans l'eau et elle très utilisée dans l'industrie des cosmétiques et des savons. (Encyclopédie internationale des sciences et des techniques, 1970)

VII. LEUR UTILISATION COMME EXCIPIENT

Une base de suppositoire devrait être stable, chimiquement et physiologiquement inerte, compatible avec une variété de drogues, de fonte ou se dissoudre en fluides rectaux, de stables pendant le stockage, pas le grippage ou autrement interférer le dégagement ou l'absorption des substances de drogue et être esthétiquement acceptable. D'autres caractéristiques souhaitables dépendent des drogues à ajouter. Par exemple, des bases plus élevées de point de fusion peuvent être choisies pour les drogues de incorporation qui abaissent généralement les points de fusion de la base ou en formulant des suppositoires pour l'usage dans des climats tropicaux. Des bases inférieures de point de fusion peuvent être employées en ajoutant les matériaux qui soulèveront les points de fusion ou si ajoutant de grandes quantités de solides. Bases solubles dans l'huile.

L'instabilité du beurre de cacao pendant la préparation peut être manifeste comme formation des polymorphes, qui peuvent être liquides à la température ambiante. Le beurre de cacao, ou le pétrole de théobroma, est une base oléagineuse qui se ramollit à 30 C et fond à 34 C. Elle contient quatre formes différentes ; alpha, bêta, bêta principal et gamma avec des points de fusion de 22 C, 34-35 C, 28 C et 18 C, respectivement. La bêta forme est plus l'écurie et est désirée pour des suppositoires. Le beurre de cacao fondra pour former une huile non-visqueuse et douce. Cependant, il peut fuir de l'orifice de corps car il est non-miscible avec des fluides de corps. Les polymorphes inférieurs de point de fusion par la suite convertiront en forme plus stable avec le temps.

Les suppositoires du beurre de cacao libéreront mieux des moules si les moules sont absolument propres et secs et le beurre de cacao n'a pas été surchauffé. Autrement, le collage de moule peut être un problème.

Ceci le plus facilement est évité en substituant une base hydrogénée appropriée d'huile végétale au beurre de cacao. Au besoin, des matériaux gras des points de fusion plus élevés tels que la cire blanche ou la paraffine peuvent être ajoutés à de basses bases de point de fusion ou beurre de cacao grasses pour augmenter des points de fusion de formulation.

Cependant, on doit observer l'attention pour préparer un suppositoire qui fondra quand administré.

Si l'eau est incorporée à une base huileuse en utilisant un agent émulsionnant (agent tensio-actif, graisse de laines, etc. non ioniques), le produit peut rancir et ne sera pas habituellement aussi stable que la même drogue supplémentaire à un suppositoire Cheville-basé contenant l'eau.

Parmi les excipients proposés pour remplacer le beurre de cacao, les corps gras hémisynthétiques occupent une place très importante. Ils répondent à la désignation générale d'Adeps solidus. Il y a trois fournisseurs importants :

- ❖ **HENKEZ** qui fournit les masses **ESTARINUM** ou **NOVATA**.
- ❖ **GATTEFOSSE** qui fournit les **SUPPOCIRE**.
- ❖ **DYNAMIT NOBEL** qui fournit les **WITEPSOL**.

Ils sont très utilisés comme excipients pour suppositoires, ovules vaginaux. Leur hydrophilie, en particulier, est un avantage très important par rapport au beurre de cacao.

Ils sont plus stables que le beurre de cacao et donnent des suppositoires de belle présentation. On les désigne par des initiales différentes en fonction de leur point de fusion et leur possibilité d'incorporation des médicaments.

« Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale.

Ils contiennent un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous dans une base appropriée qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou fond à la température du corps. Ils peuvent également contenir, si nécessaire, d'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs antimicrobiens et des colorants autorisés par l'Autorité compétente ».

VII. 1. APPLICATIONS DANS LA FORMULATION OU LA TECHNOLOGIE PHARMACEUTIQUE

L'application primaire des bases de suppositoire de graisse dure, ou les glycérides hémisynthétiques, est comme véhicule pour l'administration rectale ou vaginale d'une variété de drogues, pour exercer des effets locaux ou pour réaliser l'absorption systémique. Le choix

d'une base de suppositoire ne peut pas habituellement être fait en l'absence de la connaissance des propriétés physico-chimiques et de l'activité thermodynamique intrinsèque de la substance de drogue.

D'autres facteurs apparentés drogue qui peuvent affecter le dégagement et l'absorption et qui doit donc être considérée sont la distribution de dimension particulière des solides insolubles, l'huile : arroser le coefficient de cloison, et la constante de dissociation. La valeur de déplacement devrait également être connue, aussi bien que le rapport de la drogue à la base. Les propriétés de la base de suppositoire qui peut ou ne peut être modifiée par la drogue, ou qui peut influencer le dégagement de drogue, sont les caractéristiques de fusion, la réactivité chimique, et la rhéologie. La présence des additifs dans la base peut également affecter l'exécution.

VII. 2. CARACTERISTIQUES DE FUSION

Les suppositoires à base grasse sont prévu pour l'usage systémique devraient se liquéfier juste au-dessous à la température de corps. Se ramollir ou se disperser pour les suppositoires destinés à l'action locale ou au dégagement modifié. Des bases à haut point de fusion peuvent être indiquées pour les drogues solubles dans la graisse qui tendent à diminuer le point de fusion des bases ou pour des suppositoires utilisés dans des climats chauds. Drogues qui se dissolvent dans les bases en milieu chaudes peuvent créer des problèmes. Ils se déposent comme cristaux de forme différente ou de taille accrue en se refroidissement.

Le principe actif est alors absorbé de façon différente et ne donne pas de bon résultat.

Les bases à point de fusion faible particulièrement ceux qui se mélangent à des liquides à faible viscosité, peuvent ne pas être valable s'ils sont mélanger à de grand volume à substance insoluble. Il ya un risque de sédimentation dans les deux substances.

Le facteur le plus important dans le processus, est le temps de fabrication. Ceci est du à la différence entre les températures de la fusion de mélange et celle de solidification.

(Setnikar I, 1963 ; Allen LV, 2000)

VII. 3. REACTIVITE CHIMIQUE

Bien que l'utilisation des bases avec des valeurs basses d'hydroxyle (bas contenu d'ester partiel) soit indiquée pour réduire au minimum le risque d'interaction avec les composés chimiquement réactifs, les formulations devraient se rendre compte que des teneurs en hydroxyle soient également liés aux propriétés hydrophiles, qui, alternativement, peuvent modifier des taux de dégagement et d'absorption. Les bases avec des valeurs basses d'hydroxyle tendent à être moins de plastique que ceux avec des valeurs plus élevées et, si refroidies rapidement, peut devenir excessivement fragile. Les teneurs en peroxyde donnent une mesure de la résistance de la base à l'oxydation et sont un guide du début de la rancidité.

VII. 4. VISCOSITE

La viscosité de la base fondue peut affecter l'uniformité de la distribution des solides en suspension pendant la fabrication. Elle peut également influencer le dégagement et l'absorption de la drogue dans le rectum. Davantage de réduction de la dimension particulière des solides insolubles est la méthode de choix pour réduire au minimum le risque de sédimentation. Cependant, la présence d'une teneur élevée des particules fines et suspendues est susceptible d'augmenter la viscosité. Elle peut également rendre verser difficile, retarder la fonte, et induire la fragilité sur la solidification.

Les considérations de la viscosité sont importantes dans la préparation des suppositoires et la parution de la drogue. Pendant préparation, si la viscosité d'une base est basse, ce peut être nécessaire à ajouter un suspendre agent tel que gel de la silice garder uniformément la drogue dispersé jusqu'à solidification. Aussi, le fondez devez que soit manié à la température la plus basse possible de maintenir la haute viscosité et devrait être constamment remué. Si la viscosité de la base, après administration et quand dans le corps, est très haut, la parution, le taux de la drogue peut être ralenti dû à une baisse dans la diffusion de la drogue à travers la base à atteignez la membrane de la mucosité pour absorption.

Les approches qui ont été utilisées pour augmenter la viscosité seraient augmenter la longueur de chaîne d'acide gras de composés dans la base. Par exemple, augmenté C-16 et C-18 mono - et diglycerides peut être ajouté à la base. L'addition d'approximativement 2% monostearate aluminiums augmentera aussi la viscosité d'une base grasse; le cetyl, stéaryle et

alcools du myristyl et acide du stéarique peuvent être utilisés dans aussi concentrations d'approximativement 5%.

VII. 5. INCOMPATIBILITES

Des incompatibilités avec des bases de suppositoire ne sont pas maintenant intensivement rapportées dans la littérature. L'occurrence d'une réaction chimique entre une base de suppositoire de graisse dure et une drogue est relativement rare, mais n'importe quel potentiel pour une telle réaction peut être indiqué par l'importance du teneur en hydroxyle de la base. Le risque d'hydrolyse d'aspirine, par exemple, peut être réduit par l'utilisation d'une base avec une valeur basse d'hydroxyle (<5) et, en plus, par la minimisation de la teneur en eau de la base et de l'aspirine. Évidemment l'aminophylline réagit avec des glycérides dans quelques bases de graisse dure pour former des diamides. Sur le vieillissement ou l'exposition aux températures élevées, la dégradation est accompagnée du durcissement et les suppositoires tendent à montrer une augmentation marquée de point de fusion. Le contenu d'éthylène diamine est également réduit. (Brower JF.1980, Taylor JB1981).

Certains médicaments solubles dans la graisse, tels que l'hydrate de chloral, peut diminuer le point de fusions une fois incorporées à une base. De même, quand de grandes quantités d'une substance active, solide ou liquide, doivent être dispersées dans une base, les caractéristiques rhéologiques du suppositoire résultant peuvent être changées, avec des effets concomitants sur le dégagement et l'absorption. Le choix rigoureux des bases ou l'inclusion des additifs peut donc être nécessaire.

VII. 6. PROPRIETES TYPIQUES

VII.6.1. Densité

" 0.955-0.975 g/cm³ " pour Estarinum Massa à 20°C;

" 0.950-0.960 g/cm³ " pour Suppocire à 20°C;

" 0.950-0.980 g/cm³ " pour Witepsol à 20°C.

II.6.2. Les différents indices (Voir Tableau III, Annexe 1).

Chapitre III :

Partie expérimentale

Ce chapitre traite de la préparation de solutions simples qui seront utilisées à divers endroits dans la partie résultats.

I. PREPARATION DIVERSES

I. 1. PREPARATION DES REACTIFS

I. 1. 1. La soude alcoolique de concentration 0.5 mol/l

I. 1. 1. 1. La soude concentrée

On dissolvé 42 g d'hydroxyde de sodium R dans l'eau et on complète à 100 ml avec le même solvant.

A 500 ml d'éthanol R, on ajoute 33 g de solution concentrée d'hydroxyde de sodium R.

I. 1. 2. Acide chlorhydrique 0.5 mol/l VS

On prélève 500 ml d'acide chlorhydrique 1 M et on complète à 1000.0 ml avec de l'eau R.

I. 1. 2. 1. Acide chlorhydrique 1M

On a prélevé 103.0 g d'acide chlorhydrique R de densité 1.18 et on a complété à 1000.0 ml avec de l'eau R.

↳ Détermination de titre.

On dissolvé 1.000 g de carbonate de sodium RV dans 50 ml d'eau R. On ajoute 0.1 ml de solution de méthylorange R et on titre par l'acide chlorhydrique jusqu'au début du virage au rouge-jaune. On chauffe alors à ébullition pendant 2 min.

La solution devient jaune. On refroidisse et on titre jusqu'à coloration rouge-jaune.

1 ml d'acide chlorhydrique 1 M correspond à 53.0 mg de Na_2CO_3 .

I. 1. 3. Hydroxyde de potassium 0.1 M

Hydroxyde de potassium R dissous dans l'eau de façon que 1000 ml de solution contiennent 5.610 g de KOH.

↳ Méthode de normalisation.

On vérifie la concentration exacte de la solution à 1 mol/l de la façon suivante : On sèche environ 5 g d'acide de potassium R à 105 °C pendant 3 heures, et on pèse exactement. Si le phtalate acide de potassium se présente sous forme de gros cristaux, on écrase-les avant de les faire sécher. On dissout-les dans 75 ml d'eau exempte d'anhydride carbonique R et on titre avec la solution d'hydroxyde de potassium en prenant de la phénol-phtaléine dans l'éthanol TS comme indicateur. A 0.2042 g de phtalate d'acide de potassium correspond 1 ml d'hydroxyde de potassium 1 M. les solutions normalisées d'hydroxyde de potassium doivent être fréquemment renormalisées.

I. 1. 4. Anhydride acétique R1

On dissout 25.0 ml d'anhydride acétique R dans de la pyridine anhydre R et on complète à 100.0 ml avec le même solvant.

I. 1. 5. Ethanol ~ 710 g/l TS

On dilue 950 ml d'éthanol ~ 750 g/l TS avec de l'eau jusqu'à obtention de 1000 ml de solution.

I. 1. 6. Hydroxyde de potassium alcoolique 0.5 M

Hydroxyde de potassium R dissous dans l'éthanol ~ 710 g/l TS de façon que 1000 ml de solution contiennent 28.05 g de KOH.

I. 1. 7. Thiosulfate de sodium 0.1 mol/l VS

Thiosulfate de sodium R dissous dans l'eau de façon que 1000 ml de solution contiennent 15.82 g de Na₂S₂O₃.

↳ **Méthode de normalisation.**

Vérifiez la concentration exacte de la solution à 0.1 mol/l de la façon suivante : On a introduit 30.0 ml de bichromate de potassium, 0.0167 mol/l VS dans un flacon à bouchon émeri et diluer avec 50 ml d'eau. On a ajouté 2 g d'iodure de potassium R et 5 ml d'acide chlorhydrique ~ 250 g/l TS. On a bouché et on a laissé reposer 10 minutes. On a dilué avec 100 ml d'eau et on a titré l'iode libéré avec la solution de thiosulfate de sodium en prenant de l'amidon TS comme indicateur. Les solutions de thiosulfate de sodium doivent être fréquemment renormalisées.

I. 1. 8. Iodure de potassium 80 g/l TS.

Solution iodure de potassium R contenant environ 83 g/l de KI (environ 0.5 mol/l).

I. 2. PREPARATION DES INDICATEURS COLORES

I.2.1. Phénol-phtaléine R1

On dissout 1.0 g de phénol-phtaléine R dans l'éthanol ~ 750 g/l TS jusqu'à obtention de 100 ml de solution.

I.2.2. Amidon TS

On mélange 0.5 g d'amidon R ou d'amidon soluble R avec 5 ml d'eau et on ajoute cette solution à de l'eau, tout en remuant constamment de façon à obtenir environ 100 ml. On fait bouillir pendant quelques minutes, On refroidisse et on filtre.

Dans ce qui suit nous allons présenter certaines définitions élémentaires pour faciliter la lecture de la suite.

II. GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES (EXCIPIENT)

Dans notre recherche, on utilise les excipients de Witepsol H15, H35, H37 et E75.

Ces derniers sont des glycérides hémi synthétiques contenant des triglycérides, di glycérides et des mono glycérides.

Le glycéride d'acide gras qui a un point fondant plus haut que 37 C°, ne pas être chauffé au-dessus d°C 40-50 pour éviter le changement du point en cristal de forme et de fusion.

Ils sont solubles dans l'eau. Ce sont des substances organiques de viscosité basse.

Witepsol H15, H35, H37 et E75 sont des bases de suppositoire qui ont une fonte progressive meilleur que le beurre de cacao. Witepsol est facile de manipuler, se solidifie rapidement et est qui s'enlève facilement des moules. Car ils ont des propriétés de la contraction légères.

Un autre avantage de cette base du suppositoire comparativement au beurre du cacao, est sa capacité d'absorber de l'eau.

Autres bases, tel que base gras, partage cette caractéristique et ces bases sont plus faciles a travailler avec beaucoup que beurre du cacao.

Ce sont des solides cireux, de couleur blanche ou sensiblement blanche et pratiquement inodore et insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol C₂H₅OH.

Les quatre glycérides hémi synthétiques ayant chacune des propriétés physico-chimiques différentes. (Voir l'annexe 1)

III. IDENTIFICATION DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES

III. 1. ESSAIS CHIMIQUES

Les diverses caractéristiques chimiques des excipients seront déterminées pour les comparer à celles obtenues avec excipients Witepsol déjà étudiées. Il s'agit des caractéristiques suivantes:

- ✿ l'indice de saponification,
- ✿ l'indice d'iode,
- ✿ l'indice d'acidité,
- ✿ l'indice d'hydroxyle,

III. 1. 1. Les différences indices

III. 1. 1. 1. L'indice de saponification

Le terme saponification signifie l'hydrolyse d'un ester. Lorsqu'elle est appliquée aux graisses et aux huiles, la réaction donne comme résultats la formation d'un savon (sel alcalin d'acides gras) et de la glycérine.

L'indice de saponification est défini de la façon suivante : "L'indice de saponification (Is) exprime la quantité de potasse (en milligrammes) nécessaire pour saponifier un gramme d'huile ou de graisse (c'est à dire pour faire passer à l'état de savon aussi bien les acides gras combinés que les acides gras libres)". Cet indice est aussi appelé équivalent de saponification, c'est à dire le nombre de grammes d'acide gras saponifié par mole d'hydroxyde de potassium.

L'indice de saponification est en relation avec la masse moléculaire moyenne de la graisse ou de l'huile.

Un indice de saponification faible correspond ainsi à des acides gras comportant une chaîne de carbone plus longue. Cependant, pour des raisons diverses, les trois fonctions alcools du glycérol ne sont pas toujours estérifiés donnant, outre les tri-, des di- ou monoglycérine. Ces di- ou monoglycérine ont un indice de saponification plus petit.

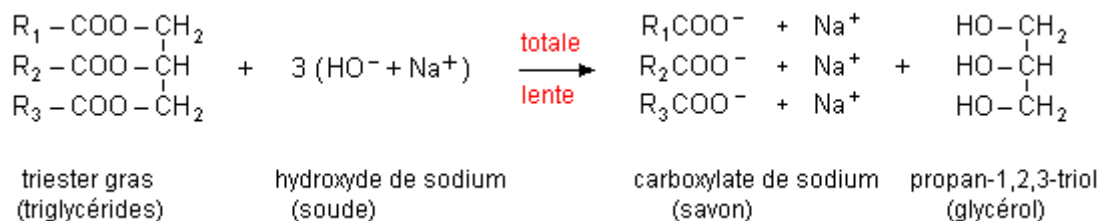
↳ L'indice de saponification est donc une mesure indirecte de la masse molaire des acides gras.

Cette réaction est lente mais totale, c'est-à-dire qu'elle ne s'arrête que quand l'un des réactifs (le corps gras ou l'alcali) vient à manquer. Il est possible d'accélérer la réaction en agissant sur divers paramètres :

- ✓ **La température.** La chaleur accélère la réaction.
- ✓ **L'agitation.** En agitant la solution, le corps gras et l'alcali se rencontrent plus facilement ce qui accélère la réaction (le mélange est comme une vinaigrette, laissé au repos le corps gras surnage et ne se mélange pas)
- ✓ **La pression.** à forte pression, la réaction est plus rapide. la maîtrise de la pression est réservée aux installations industrielles.
- ✓ **Ajout d'autres produits.** l'alcool, par exemple, est un solvant permettant de faciliter le mélange du corps gras et de l'alcali.

• Principe

Un excès d'hydroxyde de sodium dans un alcool est chauffé avec un échantillon de glycéride hémisynthétique de masse connue jusqu'à saponification complète. L'excès d'alcalin est titré après avec une solution d'acide. Le calcul de l'indice de saponification est fait à partir de la quantité de d'hydroxyde de sodium qui n'a pas réagit avec l'huile. La réaction se déroule selon l'équation [I.1] suivante.



• Résultats expérimentaux

La méthode expérimentale conduisant aux résultats ci-après est décrite à l'annexe 2.

Une expérience a été faite avec les différents glycérides hémisynthétiques utilisée pour la détermination de leur indice de saponification.

L'indice de saponification est obtenu grâce à la formule **I-1** suivante et les résultats obtenus figurent dans le tableau **IV.1**.

$$\text{Indice de saponification} = \frac{(V-V') * 0.02805 * 1000}{\text{Poids (en g) de la substance}} \quad \text{[I.1]}$$

OÙ

V = volume en **ml** de **HCl 0.5N** consommé pour le titrage du blanc

V' = volume en **ml** de **HCl 0.5N** consommé pour le titrage de l'échantillon

Is = indice de saponification

III. 1. 1. 2. L'indice d'acide

L'acidité est une expression conventionnelle du contenu en pourcentage d'acides gras libres dans les huiles et graisses. Il est aussi appelé degré d'acidité (**Da**).

- **Degré d'acidité :**

Lorsqu'une des liaisons du glycérol casse, un acide gras se détache de la molécule. Cet acide gras libre provoque l'acidité. Les acides gras libres apparaissent au cours de réactions d'hydrolyse des triglycérides. Ainsi, plus une huile est altérée, plus son degré d'acidité est élevé.

Le degré d'acidité concerne le pourcentage d'acides gras libres que l'on trouve dans l'huile par rapport à l'acide oléique (par exemple 0.5° d'acidité maximum = 0.5% maximum d'acides gras libres par rapport à l'acide oléique). Ce degré d'acidité n'a aucun effet sur les caractéristiques organoleptiques.

$$Da = \frac{V * M * N}{10 * p} \quad \text{*[%]} \quad \text{[I.2]}$$

L'indice d'acidité (Ia) s'exprime en pesant en mg la quantité d'hydroxyde de potassium (KOH) pour neutraliser un gramme d'huile.

$$Ia = \frac{56.1 * V * N}{P} \quad [I.3]$$

Où

V = volume en ml de solution éthanœique de KOH utilisé

N = normalité de la solution de KOH utilisée

M = masse moléculaire de L'acide oléique en fonction duquel s'exprime l' acidité

282.47g/mol

P = masse en g de l' échantillon

Da - degré d'acidité

Ia = indice d'acidité

La méthode expérimentale conduisant aux résultats ci-après est décrite à l'annexe 2.

III. 1. 1. 3. L'indice d'iode

L'indice d'iode est une caractéristique qui permet de mesurer le nombre de doubles Liaisons d'une huile ou d'une graisse, c'est à dire leur insaturation. Comme agent d'halogénéation, l'iode, le monochlorure d'iode ou le monobromure d'iode sont couramment utilisés, encore que les résultats s'expriment en termes d'iode, c'est à dire en cg d'iode par g d'huile. (Pharmacopée internationale, 1980)

La méthode expérimentale conduisant aux résultats ci-après est décrite à l'annexe 2.

- **Étude expérimentale**

L'étude est faite à partir de la méthode décrite à l'annexe 2 et exige qu'une détermination du blanc se fasse simultanément pour palier toute éventualité d'erreurs. De même tout doit être mis en œuvre pour que les deux réactions se fassent dans les mêmes conditions. La valeur

de l'indice d'iode (Ii) se déduit de l'équation I.5 suivante et les résultats des expériences figurent dans le tableau IV.4.

$$I_i = \frac{28.05 (V_2 - V_1)}{M} + I_A \quad [I.4]$$

Où

V₂ = volume en ml de thiosulfate de sodium consommé pour le titrage du blanc

V₁ = volume en ml de thiosulfate de sodium consommé pour le titrage de l'échantillon

M = masse de l'échantillon en g.

I_A = indice d'acide.

III. 1. 1. 4. L'indice d'hydroxyle

L'indice d'hydroxyle est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation de l'acide qui se combine par acylation à 1 g de substance. (Pharmacopée internationale, 1980)

- **Résultats expérimentaux**

La méthode expérimentale conduisant aux résultats ci-après est décrite à l'annexe 2.

Une expérience a été faite avec les différentes glycérides hémi synthétiques utilisée pour la détermination de leur indice d'hydroxyle.

L'indice d'hydroxyle est obtenu grâce à la formule I-6 suivante et les résultats obtenus figurent dans le tableau IV.3.

$$\text{Indice d'hydroxyle} = \frac{28.05 (V_2 - V_1)}{M} + I_A \quad [I.5]$$

Cet indice est intéressant à connaître pour les huiles hydrogénées hydrophiles et hydrodispersibles. Il rend compte d'hydrophile et conditionne la rapidité de prise en masse.

III. 2. ESSAIS PHYSIQUE

III. 2. 1. point de fusion (Méthode a tube capillaire ouvert)

Le **point de fusion** d'un corps représente la température à laquelle coexistent son état solide et son état liquide. Le point de fusion est une constante d'une substance périodique des éléments. Elle est habituellement calculée sous pression atmosphérique normale (1 atmosphère). Il est donc possible, en connaissant son point de fusion, de déterminer la nature d'une substance

Le point de fusion thermodynamique vrai d'une substance est une constante physique qui dépend de la nature et de la pureté de la substance.

La présence d'impuretés dans une substance entraîne un abaissement plus ou moins prononcé de son point de fusion.

Le point de fusion des graisses, cires, etc. est à la température corrigée à laquelle la colonne de substance dans le tube capillaire devient transparente ou se déplace vers le haut.

La méthode expérimentale conduisant aux résultats ci-après est décrite dans l'annexe 2.

Les résultats obtenus figurent dans les tableaux suivants. (Pharmacopée internationale, 1980)

III. 2. 2. temps de désagrégation

Ce temps correspond à un temps moyen ou le suppositoire libéré son principe actif.

Le temps de désagrégation (dissolution ou fusion) ne doit pas dépasser 30 min pour les suppositoires à excipient gras. (A. Le Hir, 2001)

La méthode expérimentale conduisant aux résultats ci-après est décrite dans l'annexe 2.

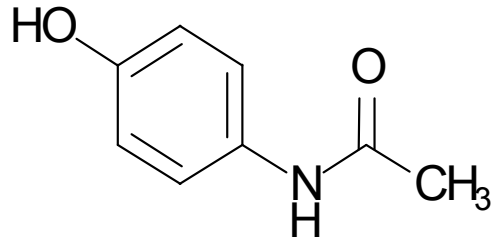
IV. PRINCIPES ACTIFS

Le principe actif est la molécule qui dans un médicament possède un effet thérapeutique. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

On utilise quatre principes actifs micronisés connus (**PARACETAMOL, DICLOFENAC, PHLOROGLUCINOL, TRIME BUTINE BASE**) ayant des propriétés physico-chimiques différentes seront utilisés à des concentrations croissantes pour confectionner des suppositoires de poids constant (**1g, 2g**).

IV. 1. PARACETAMOL

IV. 1. 1. Formule chimique de paracétamol



IV. 1. 2. Définition

Le paracétamol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de N-(4-hydroxyphényl) acétamide, calculé par rapport à la substance desséchée. (Pharmacopée internationale, 1980)

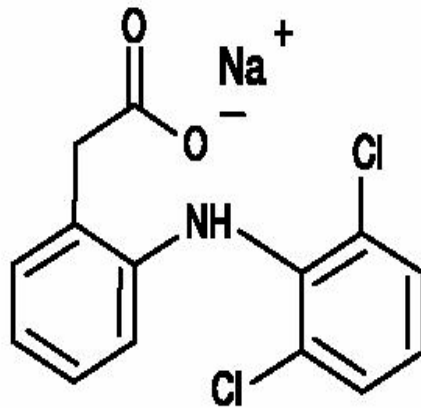
IV. 1. 3. Caractères

Poudre cristalline, blanche assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éther.

Le paracétamol fond en se décomposant vers 168 °C à 172 °C
(Pharmacopée internationale, 1980)

IV. 2. DICLOFENAC SODIQUE

IV. 2. 1. Formule chimique de diclofénac



IV. 2. 2. Définition

Le diclofénac sodique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent du [2-[(2,6-dichlorophényl) amino] phényle] acétate de sodium, calculé par rapport à la substance desséchée. (Pharmacopée internationale, 1980)

IV. 2. 3. Caractères

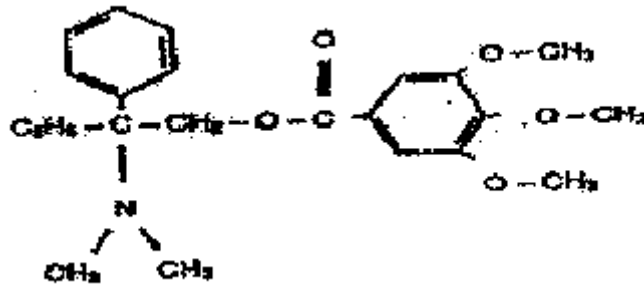
Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique, assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans l'éther.

Le diclofénac sodique fond en se décomposant vers 280 °C.

Poids moléculaire : 318,1. (Pharmacopée internationale, 1980)

IV. 3. TRIMEBUTINE BASE

IV. 3. 1. Formule développée



IV. 3. 2. Nom propre

Trimé butine

IV. 3. 3. Nom chimique

3, 4,5-triméthoxybenzoate de 2-diméthyle amino-2-phényle-butyle

IV. 3. 4. Formule moléculaire

Le trime butine libèrent la base

Poids moléculaire : 387,5

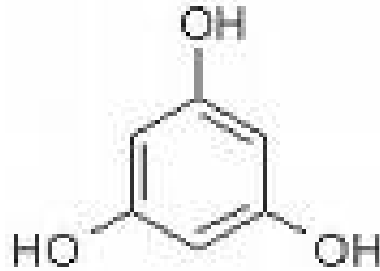
Point de fusion: 78-82 °C

IV. 3. 5. Description :

La trimébutine est une poudre blanche ou blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther, le n-hexane et le méthanol, et franchement soluble dans l'acétone et chloroforme.

IV.4. PHLOROGLUCINOL

IV. 4. 1. Formule développée



IV. 4.2. Nom chimique benzene-1, 3,5-triol

Poids moléculaire 126.12 g/mol

Point de fusion 218-221 °C

IV. 4. 3. Description :

Le phloroglucinol est un poudre jaunâtre pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éther, le n-hexane et le méthanol, et franchement soluble dans l'acétone et chloroforme.

V. IMPORTANCE DE L'OPERATION DE MICRONISATION

La micronisation est l'une des techniques les plus importantes pour améliorer les caractéristiques de formulation de certaines drogues. C'est particulièrement important pour des substances avec la basse solubilité et/ou le bas taux d'absorption à l'emplacement d'application, mais atteindre également une gamme de dimension particulière appropriée au dépôt pulmonaire des aérosols pharmaceutiques.

Elle permet de diminuer et de calibrer la taille des particules de principe actif pour permettre leur mélange avec l'excipient et leur absorption par le patient. En effet, ces particules de

principe actif devront pouvoir atteindre les alvéoles du système respiratoire (alvéoles pulmonaires).

VI. PREPARATION DES SUPPOSITOIRES

VI. 1. COMPOSITION

- Principes actifs.
- Glycérides hémisynthétiques.

VI. 2. MATERIEL

- ☼ La plaque chauffante.
- ☼ Bûcher de 50 ml.
- ☼ Agitateur.
- ☼ Bain marie.
- ☼ Thermomètre

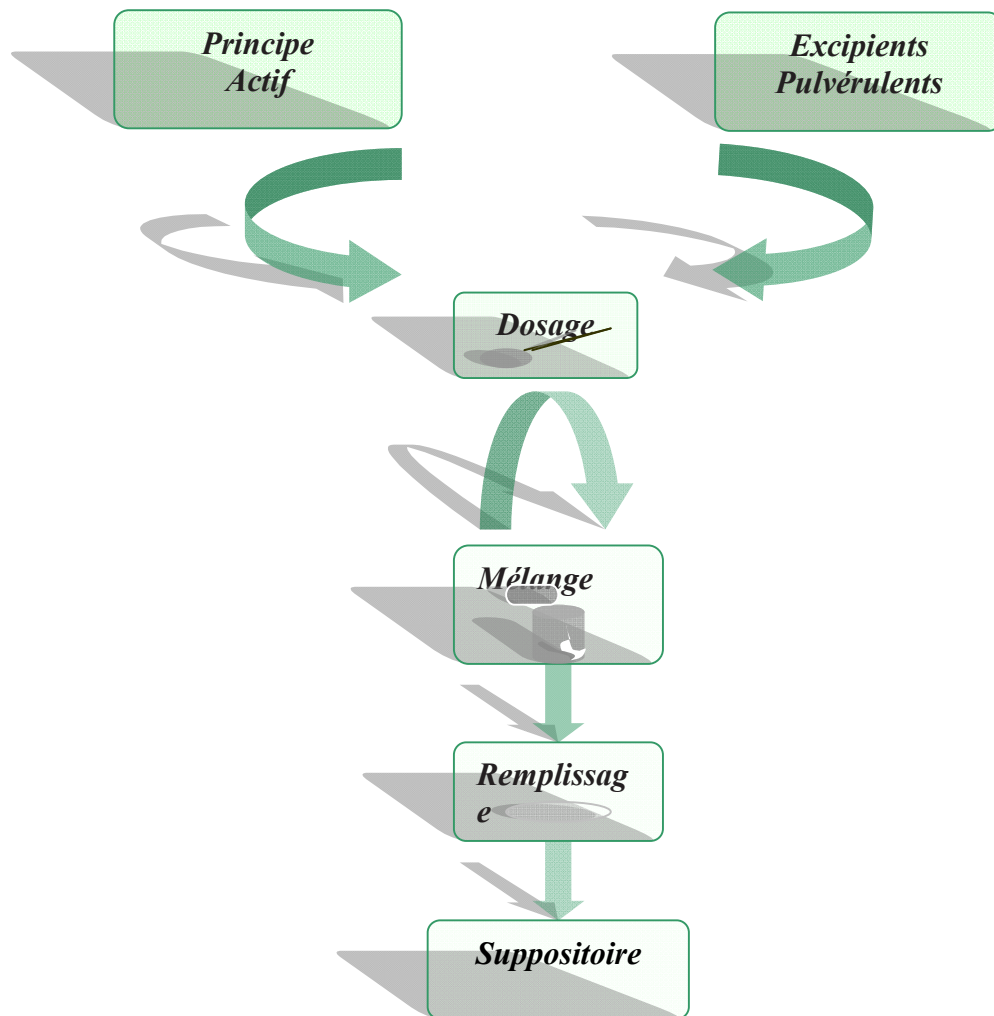


Figure III.1 : Schéma simplifié représentant les différentes étapes pour synthétiser les suppositoires.

Une fois micronisé, le principe actif est mélangé, par étapes successives, à l'excipient. Le contrôle de la durée du mélange et de la vitesse d'agitation permettra de garantir une bonne homogénéisation.

VI. 2. 1. 1^{ère} Etape : Calibrage (suppositoires = excipient seul).

- ✂ On place le Suppocire dans la bûcher et porter au bain-marie jusqu'à ce qu'il fonde.
- ✂ On coule dans les moules.
- ✂ On laisse prendre en masse quelques minutes.
- ✂ On place le moule au réfrigérateur pendant quelques minutes.

VI. 2. 2. 2^{ème} Etape : Préparation des suppositoires (excipient et PA)

VI. 2. 2. 1. Suppositoire de un gramme

↪ Suppositoire de 1g dosés à 100 mg.

✂ On pese **100 mg** de principe actif et **900 mg** de glycérides hémi synthétiques (**H15, H35, H37 et E75**).

✂ On place le mélange principe actif et glycérides hémi synthétiques dans le bûcher et porter au bain-marie jusqu'à ce qu'il fonde.

✂ On incorpore le principe actif tamisée aux glycérides hémi synthétiques fondu et on homogénéise par agitation.

✂ On coule dans le moule.

✂ On laisse prendre en masse.

✂ On place au réfrigérateur pendant quelques minutes.

✂ On retire du réfrigérateur.

↪ Suppositoire de 1g dosés à 200 mg.

✂ On pese **200 mg** de principe actif et **800 mg** des glycérides hémisynthétiques.

↪ Suppositoire de 1g dosés à 300 mg.

✂ On pese **300 mg** de principe actif et **700 mg** des glycérides hémisynthétiques.

↪ Suppositoire de 1g dosés à 400 mg.

✂ On pese **400 mg** de principe actif et **600 mg** des glycérides hémisynthétiques.

VI. 2. 2. 1. Suppositoire de deux grammes

↳ Suppositoire de 2g dosés à 200 mg.

✖ On pese **200 mg** de principe actif et **1800 mg** des glycérides hémissynthétiques.

↳ Suppositoire de 2g dosés à 300 mg.

✖ On pese **300 mg** de principe actif et **1700 mg** des glycérides hémissynthétiques.

↳ Suppositoire de 2g dosés à 400 mg.

✖ On pese **400 mg** de principe actif et **1600 mg** des glycérides hémissynthétiques.

Les suppositoires sont fabriqués par le même mode opératoire. Il est à noter que ce sont des préparations galéniques spécifiques. Pour chaque dosage nous fabriquons expérimentalement des suppositoires avec les différentes glycérides hémissynthétiques (**W-H15, W-H35, W-H37, W-E75**).

VII. IMPORTANCE PHARMACEUTIQUE DE L'OPERATION DE MELANGE

Le mélange est une opération primordiale qui permet d'obtenir une association homogène de composants (principe actif et excipients). Cette homogénéité est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise, garantie de la sécurité, de l'efficacité et de la reproductibilité de l'action du médicament.

Un mélange est homogène quand chaque fraction ou dose prélevée au hasard dans le mélange contient tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation. De plus un mélange doit être physiquement et chimiquement stable.

Le but comme indiquer en introduction et de :

- Identification d'un certain nombre des glycérides hémissynthétiques : point de fusion, indice d'hydroxyle, indice d'acide, indice d'iode et indice de saponification.
- Etudier l'influence d'un certain nombre de principes actifs (paracétamol, diclofénac, phloroglycinol, trimé butine base) sur les propriétés physiques des glycérides hémissynthétiques. Ceci a différents poids de suppositoires.
- L'influence des glycérides hémissynthétiques sur l'intégrité des principes actifs (possibilité de dégradation de ces principes actifs lorsqu'ils sont mis en contact avec les excipients) sera aussi étudiée.

Chapitre IV :

Résultats et discussions

I. CONTROL DU PRODUIT FINI

Lors du démoulage nous procédons à un premier contrôle concernant l'aspect du suppositoire

I. 1. CONTROL ORGANOLEPTIQUE



- Aspect homogène en surface et en profondeur (coupes horizontale et verticale)
- Surface unie, lisse et brillante
- Aucune fissuration même superficielle
- Résistance mécanique suffisante

II. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de glycérides hémisynthétiques seuls

II. 1. Propriétés chimiques des glycérides hémisynthétiques

II. 1. 1. Indice de saponification

Tableau IV.1 : Indices de saponification des glycérides hémisynthétiques.

type des glycérides	V	V'	I _s
W-H15	73.8	56.5	242.63
W-H35	73.8	56.0	249.64
W-H37	73.8	57.5	228.60
W-E75	73.8	58.0	221.59

Ce tableau indique clairement les différences entre les glycérides hémisynthétiques.

L'indice de saponification est une mesure indirecte de la masse molaire des acides gras.

On peut dire que :

Le W-E75 et la W-H37 présentes les valeurs les plus petites ce qui correspond à des acides gras comportant une chaîne de carbone plus longue.

La W-H15 et la W-H35 présentes les valeurs les plus grands ce qui correspond à des acides gras comportant une chaîne de carbone plus petits.

Ces résultats confirment effectivement ce qui ce fait dans l'industrie pharmaceutique.

II. 1. 2. Indice d'acide

Tableau IV.2 : indice d'acide des glycérides hémissynthétiques.

type des glycérides	V	I _a
W-H15	0.30	0.168
W-H35	0.35	0.196
W-H37	0.35	0.196
W-E75	2.20	1.234

Le E75 présentes la valeur la plus élevée ce qui correspond une grand quantité acides gras qui se détache lorsque la liaison du glycérol casse.

A l'inverse la H15, H35 et H37 présentes les valeurs les plus petits ce qui correspond une faible quantité acides gras qui se détache lorsque la liaison du glycérol casse.

Toutes les glycérides hémissynthétiques continent un faible indice d'acide, ce qui les rend utilisables dans les préparations galénique.

Ces résultats viennent confirmer les données couramment utilisées en pharmacopée.

II. 1. 3. Indice d'hydroxyle

Tableau IV.3 : Indice d'hydroxyle des glycérides hémissynthétiques

type des glycérides	V1	V2	I _{OH}
W-H15	60.01	59.30	11.83
W-H35	60.01	60.00	01.59
W-H37	60.01	59.90	03.00
W-E75	60.01	59.20	13.85

Le tableau des résultats expérimentaux nous permet d'affirmer que le W-E75 et la W-H15 présentes les valeurs les plus élevées par rapport aux glycérides hémissynthétiques (W-H35 et W-H37) ce qui confirme leurs hydrodispersibilités.

Nos résultats expérimentaux sont conformes aux données couramment utilisées en pharmacopée.

1.1.1 II. 1. 4. Indice d'iode

Tableau IV.4 : Indice d'iode des glycérides hémissynthétiques

type des glycérides	V1	V2	I ₂
W-H15	70.0	69.3	0.88
W-H35	70.0	69.7	0.38
W-H37	70.0	69.5	0.63
W-E75	70.0	96.3	0.88

A partir de ces résultats on remarque que les glycérides hémissynthétiques utilisés est constitué à base d'acides gras saturées.

Nos résultats expérimentaux sont conformes aux données couramment utilisées en pharmacopée.

II. 2. PROPRIETES PHYSIQUES DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES

II. 2. 1. Point de fusion

Les tableaux de mesure contiennent

La première valeur est une moyenne effectuée après 3 mesures

Les valeurs entre parenthèse indiquent respectivement la valeur minimale et la maximale.

Tableau IV.5. Point de fusion des glycérides hémi synthétiques seul.

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	35,3	(35.0 –35.5)*
W-H35	35.2	(35.0 -35.5)*
W-H37	36,3	(36.0 –37.0)*
W-E75	37,7	(37.5 –38.0)*

A partir de ce tableau on peut classer les glycérides hémisynthétiques selon leur point de fusion, et tant que le point de fusion dépend de deux facteur (nombre de carbone, et l'insaturation des acides gras). On peut conclure :

Le W-E75 et W-H37 contiennent des acides gras à chaîne carbonique plus longue donc ils ont un point de fusion élevée par rapport au W-H15 et W-H35 qui contiennent des acides gras à chaîne carbonique plus petite.

Ceci fait que : les W-H15 et W-H35 ont les points de fusion suivants : 35.3°C et 35.2°C et qui sont plus petits par rapport au W-H37 et W-E75 qui ont des points de fusion de cet ordre 36.3°C et 37.7°C.

II. 2. 2. Temps de désagrégation

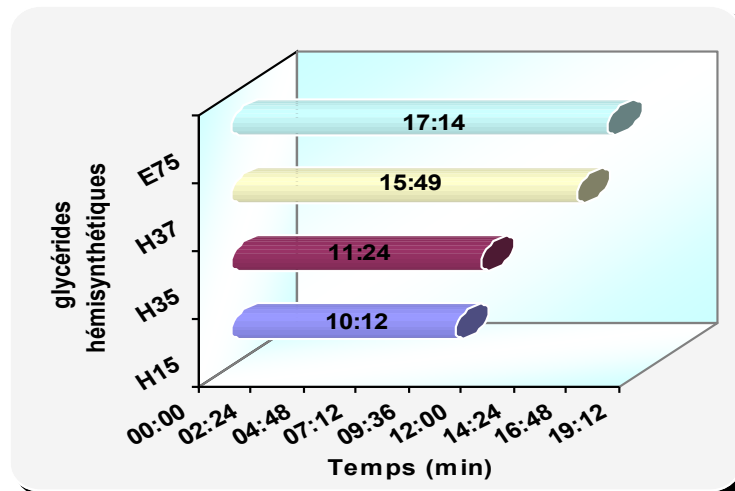


Figure IV.1 : Temps de désagrégation des suppositoires (glycérides hémisynthétiques seul).

Conclusion partiel

Les résultats obtenus par nos mesures confirment ce qui se trouve dans ce référentiel à l'annexe (4) relative à une société. (POLYPHARMA. TECHNOLOGIE ET SCIENCES GMBH)

Cette première phase nous a permis de vérifier les données actuelles. Ce qui donne une bonne assise pour entamer la phase expérimentale qui vise à rechercher des améliorations concernant le point de fusion et le temps de désagrégation des suppositoires à différentes concentrations et différents poids.

III. PROPRIETES PHYSIQUES DES SUPPOSITOIRES DE UN GRAMME CONTENANT DES QUANTITES CROISSANTES DE PRINCIPES ACTIFS

III. 1. POINT DE FUSION

III. 1. 1. Suppositoires de PARACETAMOL

III. 1. 1. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de PARACETAMOL

NB : Les mesures consignées dans les tableaux qui suivent ont été effectuées conformément à ce qui a été dit dans la partie expérimentales.

Tableau IV.6 : points de fusion des suppositoires dosés à 100 mg de PARACETAMOL

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	35,0	(35.0 – 35.0)*
W-H35	34,3	(34.0 – 34.5)*
W-H37	35,8	(35.5 – 36.5)*
W-E75	37,3	(37.0 - 37.5)*

III. 1. 1. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL

Tableau IV.7. Points de fusion des suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL.

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	34,3	(34.0 - 34.5)*
W-H35	33,5	(33.0 – 34.0)*
W-H37	35,5	(35.0 – 36.0)*
W-E75	36,7	(36.5 – 37.0)*

III. 1. 1. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL

Tableau IV.8. Points de fusion des suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	33,2	(32.5 – 33.5)*
W-H35	33,3	(33.0 – 33.5)*
W-H37	34,2	(34.0 – 34.5)*
W-E75	36,2	(36.0 – 36.5)*

III. 1. 1. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL

Tableau IV.9. Points de fusion des suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	32,8	(32.5 – 33.5)*
W-H35	32,8	(32.5 – 33.0)*
W-H37	33,5	(33.0 – 34.0)*
W-E75	35,0	(34.0 – 35.5)*

Nous remarquons que pour ce type W-H15 le point de fusion et à la limite du point de référence cette glycéride hémisynthétiques reste utilisable pour ce dosage. D'ailleurs ce type et couramment présent dans le marché.

Le point de fusion de la W-H35, reste trop bas, ce qui exclus son utilisation dans toute la gamme de dosage.

De même pour le type W-H37 le point de fusion et au dessus de la limité exigée ce qui favorise son utilisation. Lui aussi est présent dans certaines préparations.

En fin pour le W-E75 le point de fusion et nettement supérieur au seuil exigé. Il est utilisable aisément.

On remarque qu'entre les différents types des glycérides hémisynthétiques il y a une diminution de la pente notable permettant d'élier la W-H37 et le W-E 75 pour une utilisation pratique car ils sont plus stables en température comparativement au W-H15 et W-H35.

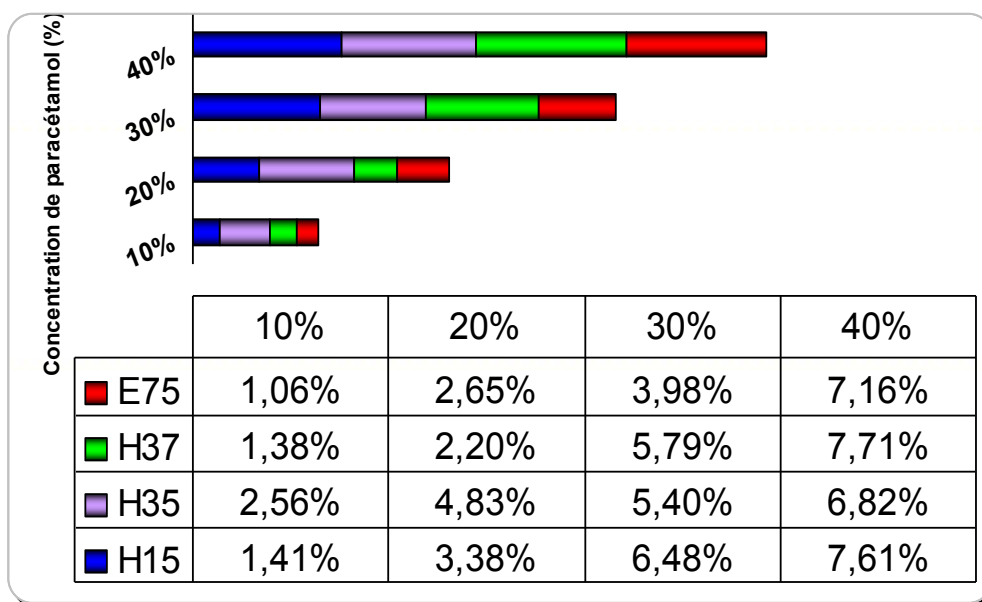


Figure IV. 2 : variation en terme de pourcentage du point de fusion des glycérides hémisynthétiques en fonction de la concentration de PARACETAMOL.

Le diagramme en Fig. IV.2 : représente la phase de la température fondante, pour le PARACETAMOL / excipient lipophile (W-H15, W-H35, W-H37 et W-E75). Nous constatons que le PARACETAMOL diminue la température fondante de l'excipient lipophile pour approximativement 5°C. Cependant, une augmentation de concentration de paracétamol dans les échantillons ne produit pas de variations considérables dans la température fondante de l'excipient du suppositoire.

Au delà des concentrations suivantes :

- ❑ 10% pour W-H15
- ❑ 20% pour W-H37
- ❑ 40% pour W-E75

Ces glycérides hémisynthétiques peuvent servir comme excipient pour suppositoires.

Quand la quantité de PARACETAMOL augmente dans l'échantillon et dépasse les valeurs suivantes :

- ❑ 10% pour W-H15
- ❑ 10% pour W-H35
- ❑ 20% pour W-H37

La variation de température fondant des suppositoires correspond à un changement léger dans la ligne de base (Une plus basse température).

Nous procédons a un changement du principe actif toujours a la recherche d'un compromis entre glycérides hémissynthétiques dose principe actif qui a une bonne stabilité thermique.

III. 1. 2. Suppositoires de DICLOFENAC

III. 1. 2. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de DICLOFENAC

Tableau IV. 10 : points de fusion des suppositoires dosés à 100 mg de DICLOFENAC.

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	35,1	(34.5 – 35.0)*
W-H35	35,1	(35.0 – 35.3)*
W-H37	36,2	(36.0 – 36.5)*
W-E75	37,4	(37.2 - 37.5)*

III. 1. 2. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC

Tableau IV. 11 : points de fusion des suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC.

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	34,0	(33.5 – 34.5)*
W-H35	33,8	(33.5 – 34.0)*
W-H37	36,0	(35.0 – 36.5)*
W-E75	37,2	(37.0 - 37.5)*

III. 1. 2. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC

Tableau IV. 12 : points de fusion des suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC.

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	33,3	(33.0 – 33.5)*
W-H35	33,2	(33.0 – 33.5)*
W-H37	35,2	(35.0 – 35.5)*
W-E75	36,0	(35.5 - 36.5)*

III. 1. 2. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC

Tableau IV.13 : points de fusion des suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC.

type des glycérides	Point de fusion (C°)	
W-H15	33,2	(33.0 – 33.5)*
W-H35	33,0	(32.0 – 33.5)*
W-H37	34,3	(34.0 – 34.5)*
W-E75	35,1	(34.5 - 35.5)*

Nous remarquons que pour les types W-H15 et W-H35 le point de fusion reste bas, ce qui nous permet de dire que la chute de température pour ce type est importante ce qui exclut son utilisation dans les gammes de dosage (200, 300 et 400mg).

Même chose pour le type W-H37 le point de fusion reste bas, nous permet de dire que la chute de température pour ce type est importante ce qui exclut son utilisation dans les gammes 400 mg.

Nous remarquons aussi que pour le type W-E75, le point de fusion diminue avec la concentration de diclofénac, mais il reste toujours à la limite du point de référence des glycérides hémisynthétiques. Ils restent utilisables pour ce dosage.

On remarque qu'entre les différents types de glycérides hémisynthétiques il y a une diminution de la pente notable permettant d'éliminer la W-H37 et le W-E 75 pour une utilisation pratique car ils sont plus stables en température comparativement au W-H15 et W-H35.

Il est à noter que plus la concentration du DICLOFENAC augmente plus le point de fusion des glycérides hémissynthétiques diminue.

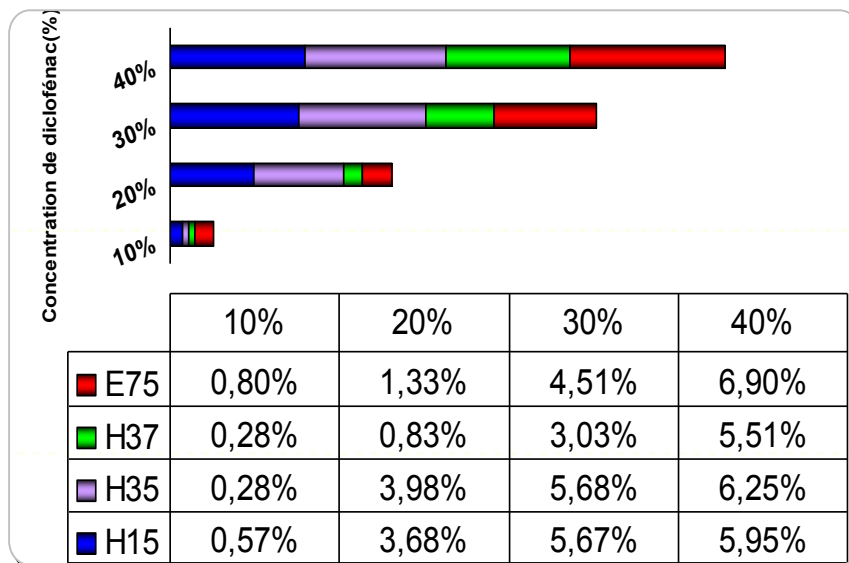


Figure IV. 3 : variation en terme de pourcentage du point de fusion des glycérides hémissynthétiques en fonction de la concentration de DICLOFENAC.

Cette représentation graphique en tube nous permet de dire :

Pour les glycérides hémissynthétiques dosées à 10% nous constatons une très bonne stabilité thermique ($T_f \geq 35^\circ\text{C}$), la variation n'est que de l'ordre de 0.28% à 0.80 %. Ceci favorise leur utilisation à cette dose.

Si on passe aux autres proportions (20%. 30%. 40%), nous constatons que :

- ❑ Pour la W-H15 et la W-H35 il y a diminution de point de fusion, variant respectivement entre (3.68%-5.95%), (3.98%-6.25%). Ces glycérides hémissynthétiques ne restent pas utilisables pour ce dosage.
- ❑ Tandis que pour la W-H37 il y'a une diminution de point de fusion qui varie entre (0.83%-5.51%), elle reste stable dans toutes les gammes sauf à 40% où il y a une forte chute de température ; la rendant inutilisable à ce dosage.
- ❑ De même pour le type W-E57, il y'a une diminution de point de fusion qui varie entre (1.33%-6.90%). Malgré ceci il reste stable dans toutes les gammes de dosages.

A partir de ces résultats on a vu qu'il y a une différence du point de fusion entre les deux suppositoires (PARACETAMOL et DICLOFENAC SODIQUE).

Et comme le principe actif reste sous forme de suspension dans ces derniers, donc il influe sur les propriétés du mélange. Mais il n'y a pas d'interaction entre eux

Donc la différence du point de fusion dépend de la nature du principe actif lui même.

Les principes actifs ayant des structures moléculaires différentes, donc ils ont des mailles cristallines différentes. Tous sa concernent le polymorphisme des principes actifs.

Pour cette raison les deux principes actifs influencés de façon différente que l'autre.

Le polymorphisme

Les polymorphes sont différentes formes cristallines d'une drogue qui peut avoir différentes propriétés physico-chimiques et activités biologiques, telles que la durée de conservation, le point de fusion, la pression de vapeur, la solubilité, la morphologie.

Ces polymorphismes influents directement sur les caractéristiques physiques de la plupart des glycérides hémissynthétiques, pouvant ainsi jouer sur la stabilité physique (point de fusion).

Le polymorphisme ne joue un rôle que si le principe actif est dans son état solide (suspension).

Chaque forme cristalline est caractérisée par une énergie libre G (ou plus correctement enthalpie libre de Gibbs), disponible pour toute réaction physique possible. Comme sur le schéma explicatif ci dessous.

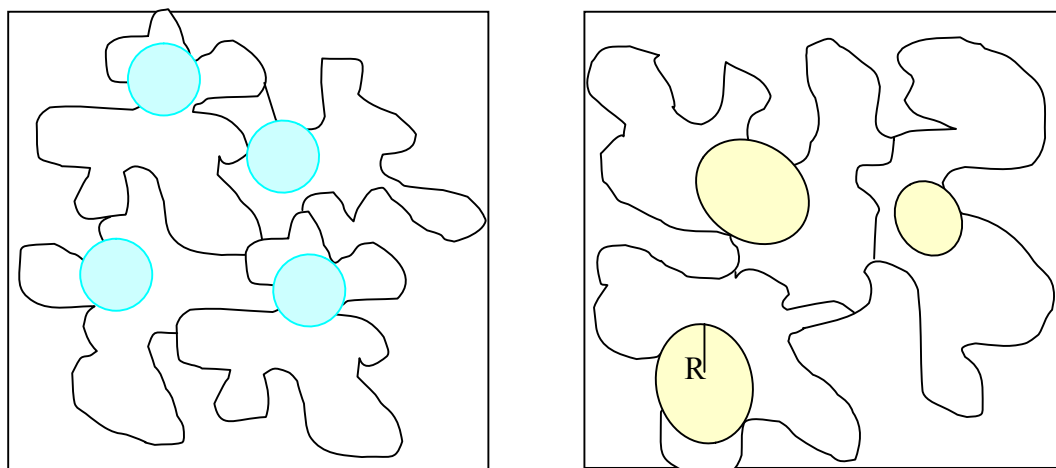
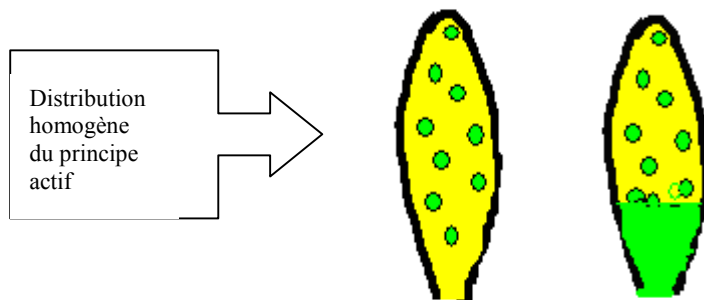


Figure IV.4 : différentes formes cristallines d'une drogue qui peut avoir différentes propriétés physiques.

L'augmentation de concentration des principes influe directement sur le point de fusion des glycérides hémissynthétiques. Comme sur le schéma suivant.



On peut dire que chaque polymorphisme a besoin à une quantité de glycéride hémissynthétique pour avoir une bonne stabilité.

III. 2. TEMPS DE DESAGREGATION

Comme il a été dit dans la partie expérimentale, ce temps correspond à un temps moyen où le suppositoire libère son principe actif. Le choix se fait sur une base thérapeutique. Il ne faut pas qu'il soit trop long, pour permettre une meilleure efficacité mais pas trop court pour éviter qu'il ne devienne toxique pour le corps humain.

III. 2. 1. Suppositoires de PARACETAMOL

III. 2. 1. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de PARACETAMOL

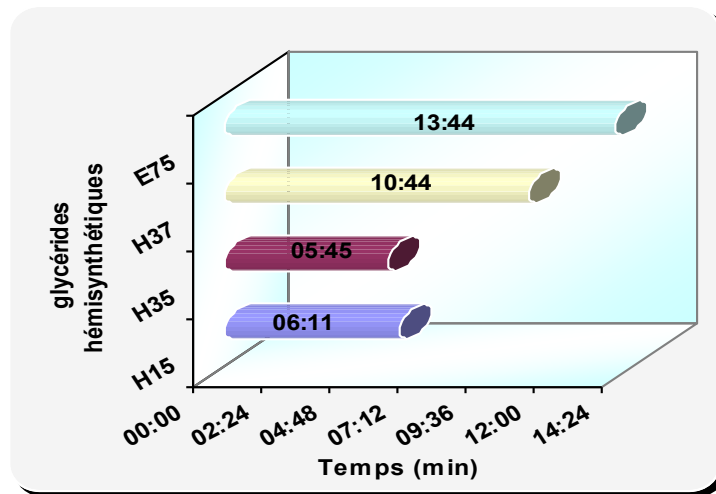


Figure IV.5 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 100 mg de PARACETAMOL.

Dans les suppositoires dosés à 10% de PARACETAMOL, on remarque que la W-H15 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémisynthétiques, car son temps de déségrégation est plus efficace que celui du W-H37 et du W-H75 qui ont des temps de désagrégation trop long, et est de l'ordre de (10 :44 et 13 :44) respectivement.

III. 2. 1. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL

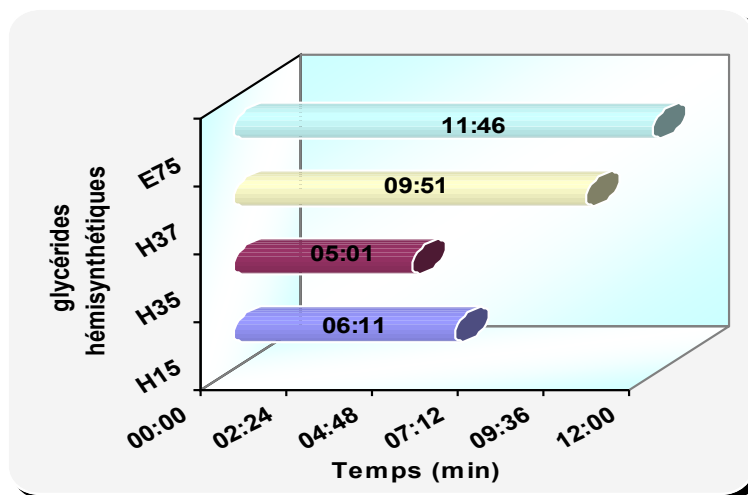


Figure IV.6 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 200 mg de PARACETAMOL.

Dans les suppositoires dosés à 20% de PARACETAMOL, on remarque que la W-H37 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémisynthétiques, car son temps de déségrégation est plus efficace que la W-H15, la W-H35 et le W-H75 qui ont des temps de désagrégation respectivement égale à (6 :11, 5 :01 et 11 :46).

III. 2. 1. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL

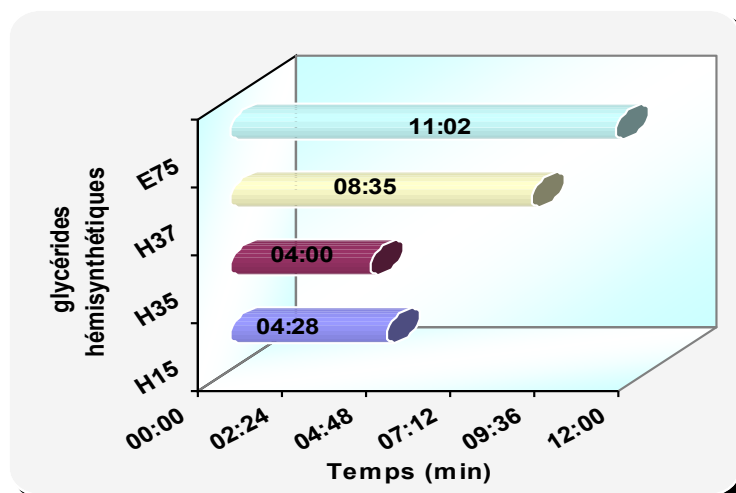


Figure IV.7 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 300 mg de PARACETAMOL

III. 2. 1. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL

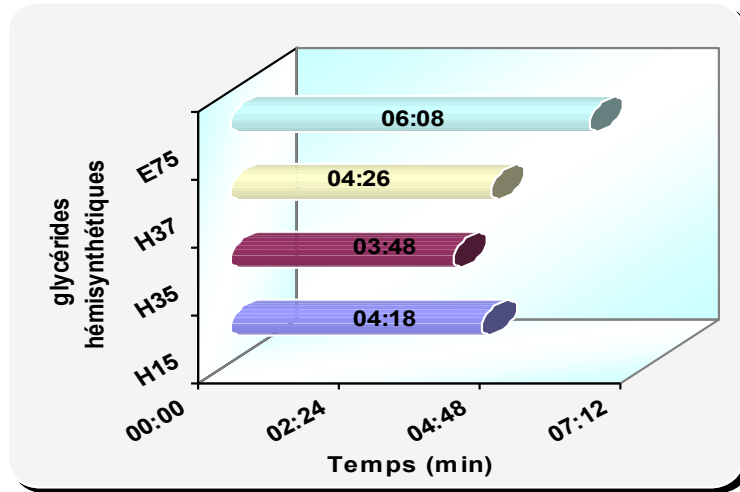


Figure IV. 8 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 400 mg de PARACETAMOL.

Dans les suppositoires dosé à 30% et 40% de PARACETAMOL, on remarque que tous les glycérides hémisynthétiques ne sont pas utilisables, car ils libèrent une grande quantité de paracétamol dans un temps minimal donc il devient toxique.

On remarque qu'entre les différents types des glycérides hémisynthétiques il y a une diminution de temps de désagrégation (le temps nécessaire pour libérer le principe actifs).

III. 2. 2. Suppositoires de DICLOFENAC

III. 2. 2. 1. Suppositoires dosés à 100 mg de DICLOFENAC

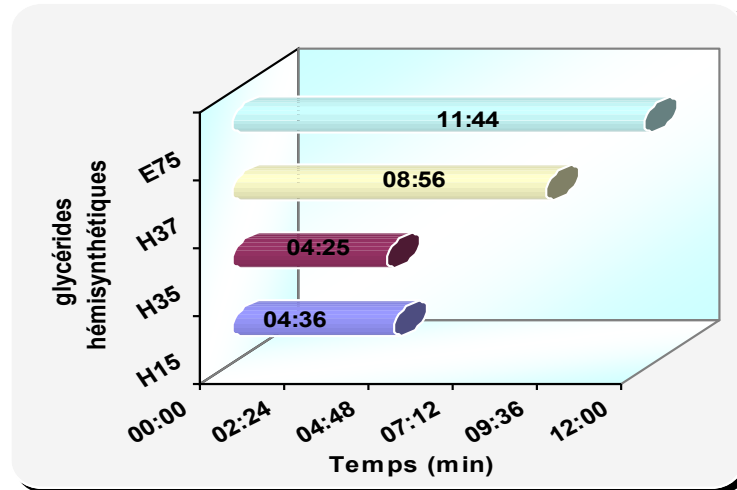


Figure IV. 9 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 100 mg de DICLOFENAC.

Dans les suppositoires dosés à 10% de DICLOFENAC, on remarque que la W-H15 et W-H35 sont les meilleurs par rapport aux autres glycérides hémissynthétiques, car leur temps de déségrégation est plus efficace. La W-H37 et le W-H75 ont des temps de désagrégation de l'ordre de (8 :56 et 11 :44) respectivement.

III. 2. 2. 2. Suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC

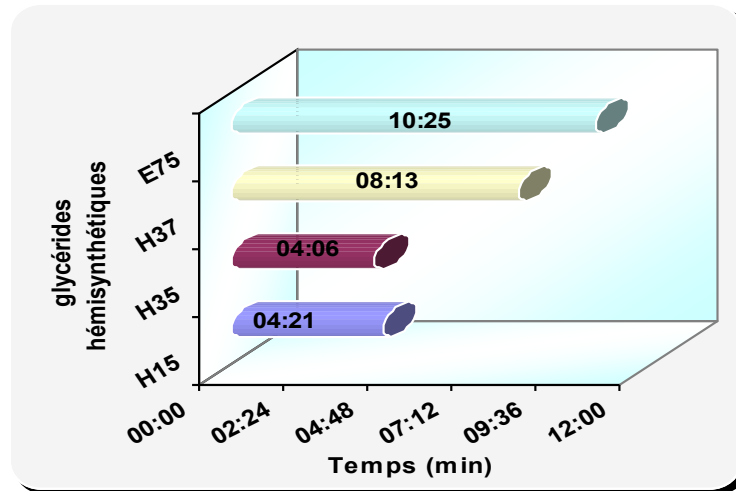


Figure IV. 10 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 200 mg de DICLOFENAC.

Dans les suppositoires dosés à 20% de DICLOFENAC, on remarque que la W-H37 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémissynthétiques, car leur temps de déségrégation est plus efficace que la W-H15, la W-H35 et le W-H75 qui leurs temps de désagrégation est (4 :21, 4 :06 et 10 :25) respectivement.

III. 2. 2. 3. Suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC

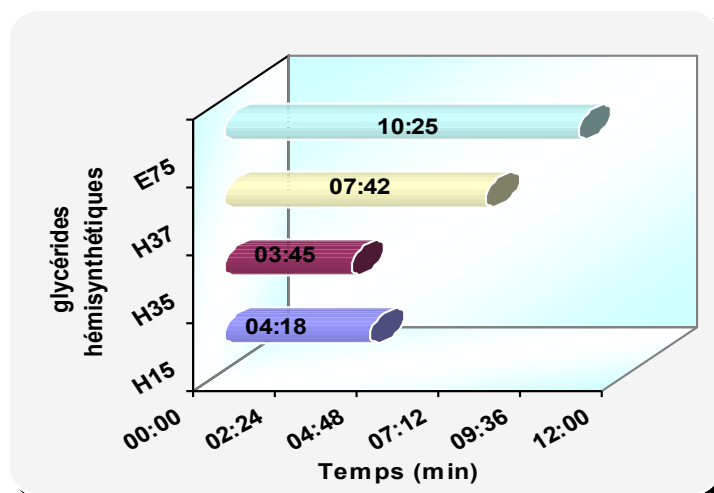


Figure IV.11: temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 300 mg de DICLOFENAC.

III. 2. 2. 4. Suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC

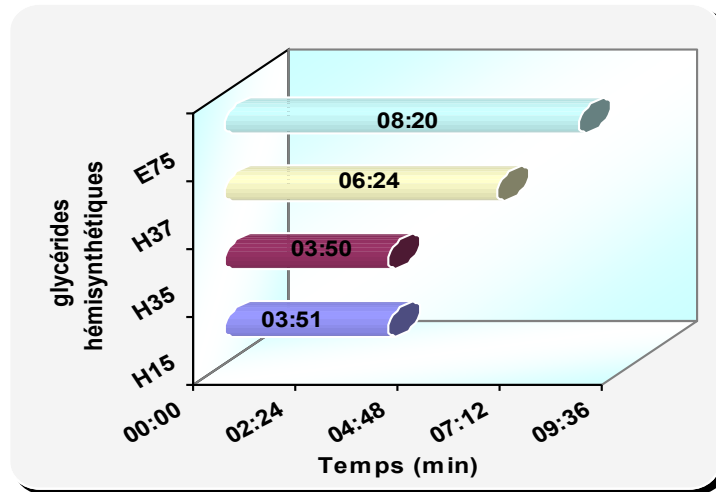


Figure IV.12 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (1g) dosés à 400 mg de DICLOFENAC.

Dans les suppositoires dosés à 30% et 40% de DICLOFENAC, on remarque que tous les glycérides hémisynthétiques ne sont pas utilisables, car ils libèrent une grande quantité de diclofénac dans un temps minimal.

L'étude précédemment montre que, dans la plupart des cas, la libération d'un principe actif dépend de la structure moléculaire des glycérides hémisynthétiques. Qu'ils sont également possibles d'incorporer le principe actif.

Le mécanisme diffusionnels à travers des glycérides hémisynthétiques dépend de l'espace libre entre les chaînes carbonyliques.

Le but de cette étude est la recherche de la température de fusion et du temps de désagrégation pour les :

Suppositoires (2 g), pour les principes actifs suivants :

- DICLOFENAC, PARACETAMOL (200 mg, 300mg et 400mg)
- TRIMEBUTINE BASE (20, 80, 120 et 200 mg).
- PHLOROGLUCINOL (150 mg).

IV. PROPRIETES PHYSIQUES DES SUPPOSITOIRES DE DEUX GRAMMES CONTENANT DES QUANTITES CROISSANTES DE PRINCIPES ACTIFS

IV.1. POINT DE FUSION

IV.1.1. Suppositoires de PARACETAMOL

IV.1.1.1. Suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL

Tableau IV.14 : points de fusion des suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	35,2	(35.0 – 35.5)*
W-H35	34,8	(34.5 – 35.0)*
W-H37	36,2	(36.0 – 36.5)*
W-E75	37,3	(37.0 – 38.0)*

IV.1.1.2. Suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL

Tableau IV.15 : points de fusion des suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	34,8	(34.5 – 35.0)*
W-H35	34,7	(34.5 – 35.0)*
W-H37	35,7	(35.5 – 36.0)*
W-E75	37,0	(37.0 – 37.0)*

IV. 1. 1. 3. Suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL

Tableau IV. 16 : points de fusion des suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	33,0	(32.0 – 33.5)*
W-H35	33,7	(33.5 – 34.0)*
W-H37	35,2	(35.0 – 35.5)*
W-E75	35,5	(35.0 – 36.0)*

On a constaté que l'augmentation du paracétamol dans les échantillons conduit une diminution de point de fusion des glycérides hémissynthétiques. Mais qui reste peu élevée par rapport à les suppositoires de poids de 1g.

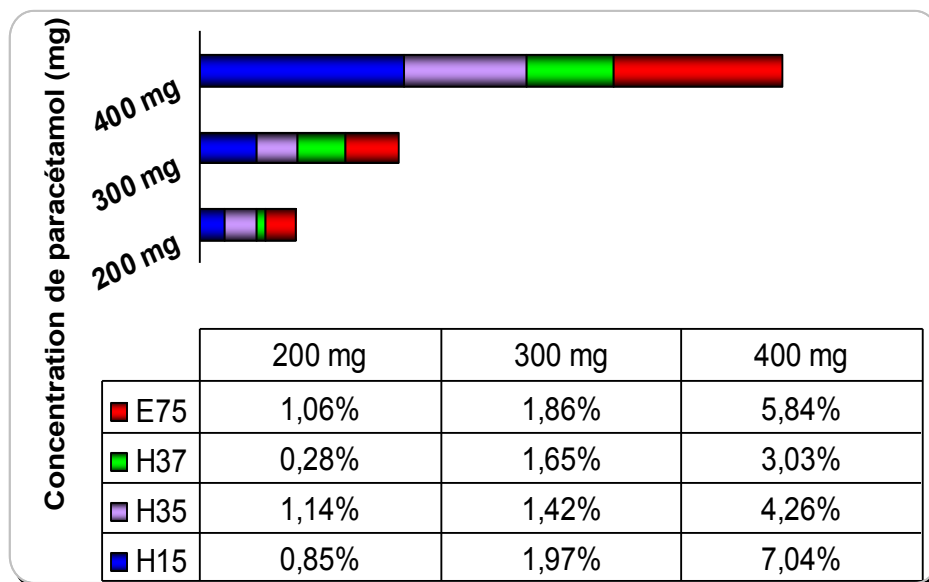


Figure VI. 13 : variation en terme de pourcentage du point de fusion des glycérides hémissynthétiques en fonction de la concentration de PARACETAMOL.

Le diagramme de phase basé sur la température de fonte de PARACETAMOL avec excipient lipophiles (W-H15, W-H35, W-H37et W-E75) sont montrés dans fig. VI.13.

On peut voir que la drogue diminue la température de fonte des excipients lipophiles pour approximativement 3 °C sauf dans le cas de W-H15 ou elle diminue pour approximativement 5°C.

Cependant, une augmentation de la concentration en drogue dans les échantillons ne produit pas des variations significatives de la température de fonte des excipients de suppositoire. Ce qui nous permet de dire qu'à une concentration en drogue 20% pour W-H37 et 30% pour W-E75, ces glycérides hémissynthétiques peuvent être utilisées comme excipient dans les suppositoires.

Cependant, malgré une bonne consistance un aspect extérieur parfait, On constate pour les dosages avec paracétamol suivants :

- 20% pour W-H15, W-H35.

- 30% pour W-H37.
- 40% pour W-E75.

Que l'augmentation de la température de fusion des suppositoires même légère les rend inutilisables.

IV. 1. 2. Suppositoires de DICLOFENAC

IV. 1. 2. 1. Suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC

Tableau IV. 17 : points de fusion des suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	35,2	(35.0 – 35.5)*
W-H35	34,8	(34.5 – 35.0)*
W-H37	36,2	(36.0 – 36.5)*
W-E75	37,3	(37.0 – 38.0)*

IV. 1. 2. 2. Suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC

Tableau IV. 18 : points de fusion des suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	34,8	(34.5 – 35.0)*
W-H35	34,7	(34.5 – 35.0)*
W-H37	35,7	(35.5 – 36.0)*
W-E75	37,0	(37.0 – 37.0)*

IV. 1. 2. 3. Suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC

Tableau IV. 19 : points de fusion des suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	33,0	(32.0 – 33.5)*
W-H35	33,7	(33.5 – 34.0)*
W-H37	35,2	(35.0 – 35.5)*
W-E75	35,5	(35.0 – 36.0)*

On a constaté que l'augmentation du DICLOFENAC dans les échantillons conduit à une diminution de point de fusion des glycérides hémisynthétiques. Mais elle reste peu élevée par rapport aux suppositoires de poids de 1g. On a remarqué que dans certaines doses, le point de fusion des échantillons ne varie pas, comme pour le W-H15 et W-H37 dosé à 200 mg.

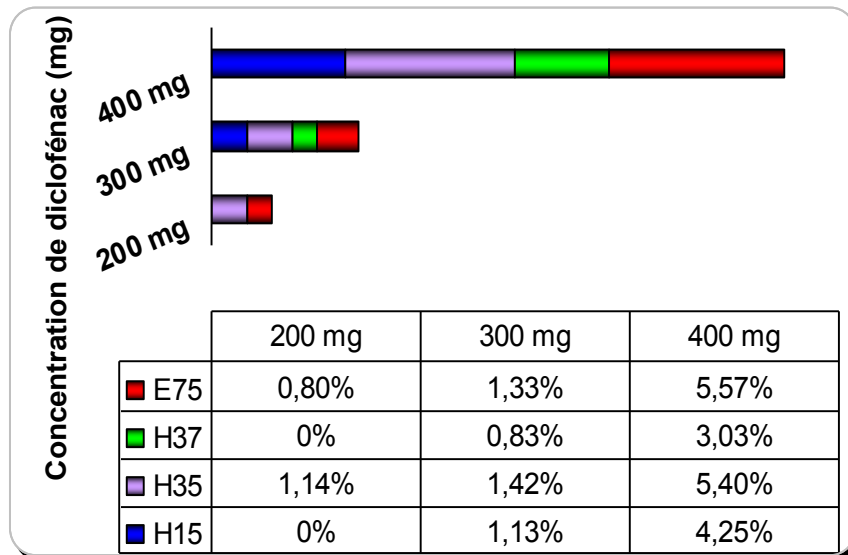


Figure IV.14 : variation en terme de pourcentage du point de fusion des glycérides hémisynthétiques en fonction de la concentration de DICLOFENAC.

Le diagramme (fig. : IV.14) de phase basé sur la température de fusion pour le DICLOFENAC avec excipient lipophile (W-H15, W-H35, W-H37 et W-E75).

Nous pouvons voir que le diclofénac diminue la température de fusion de l'excipient lipophile pour approximativement 4°C. Cependant, une augmentation de concentration de diclofénac dans les échantillons ne produit pas de variations considérables dans la température de fusion de l'excipient du suppositoire.

Ce qui rend éligible les variantes suivantes :

- W-H37 pour un dosage de 20%.
- W-E75 pour un dosage de 20% et 30%.

IV. 1. 3. Suppositoires de TRIMEBUTINE BASE

Dans cette cas la le principe actif est dissous dans l'excipient donc il n'influés pas sur les propriétés de mélange.

IV.1.3.1. Suppositoires dosés à 20 mg de TRIMEBUTINE BASE

Tableau IV.20 : points de fusion des suppositoires dosés à 20 mg de TRIMEBUTINE BASE.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	34,3	(34.0 – 34.5)*
W-H35	34,2	(34.0 – 34.5)*
W-H37	36,0	(35.0 – 36.5)*
W-E75	37,2	(37.0 – 37.5)*

IV.1.3.2. Suppositoires dosés à 80 mg de TRIMEBUTINE BASE

Tableau IV.21 : points de fusion des suppositoires dosés à 80 mg de TRIMEBUTINE BASE.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	33,7	(33.5 – 34.0)*
W-H35	34,0	(34.0 – 34.0)*
W-H37	35,3	(35.0 – 35.5)*
W-E75	36,3	(36.0 – 36.5)*

IV. 1. 3. 3. Suppositoires dosés à 120 mg de TRIMEBUTINE BASE

Tableau IV. 22 : points de fusion des suppositoires dosés à 120 mg de TRIMEBUTINE BASE.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	33,5	(33.5 – 33.5)*
W-H35	33,7	(33.5 – 34.0)*
W-H37	34,3	(34.0 – 34.5)*
W-E75	35,8	(35.5 – 36.0)*

IV. 1. 3. 4. Suppositoires dosés à 200 mg de TRIMEBUTINE BASE

Tableau IV. 23 : points de fusion des suppositoires dosés à 200 mg de TRIMEBUTINE BASE.

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	33,2	(33.0 – 33.5)*
W-H35	33,3	(33.0 – 33.5)*
W-H37	34,2	(34.0 – 34.5)*
W-E75	35,5	(35.5 – 35.5)*

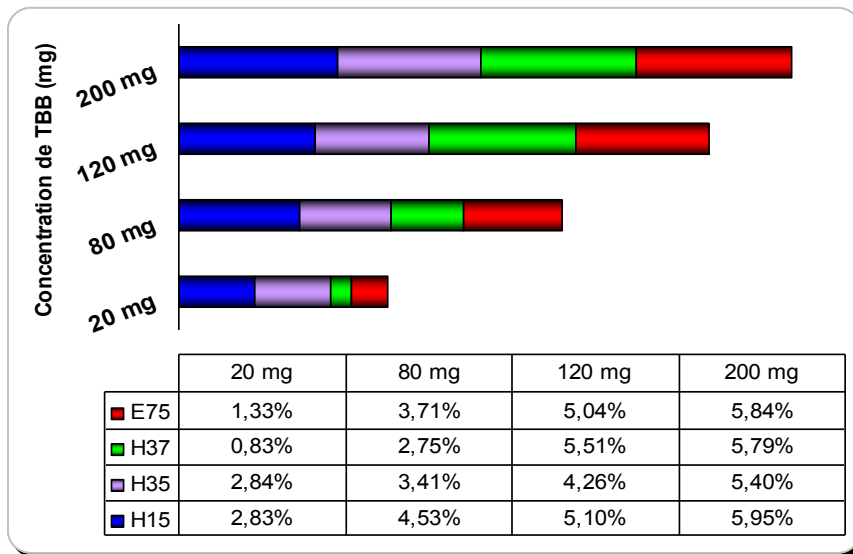


Figure VI.15 : variation en terme de pourcentage du point de fusion des glycérides hémysynthétiques en fonction de la concentration de TRIMEBUTINE BASE.

Nous remarquons que pour les types W-H15 et la W-H35, Les points de fusion restent trop bas, ce qui exclus leurs utilisations dans toute la gamme de dosage.

Par contre pour la W-H37 le point de fusion et au dessus de la limité exigée ce qui favorise son utilisation dans la gamme 20 mg. On le trouve dans sur le marché.

En fin pour le W-E75 le point de fusion et nettement supérieur au seuil exigé. Il est utilisable aisément dans la gamme 20 mg et 80 mg. Au delà de ce dosage le trimébutine base dépasse le seuil de saturation et on n'arrive pas à le dissoudre dans l'excipient lipophile.

IV. 1. 4. Suppositoires de PHLOROGLUCINOL

IV. 1. 4. 1. Suppositoires dosés à 150 mg de PHLOROGLUCINOL

Tableau IV. 24 : points de fusion des suppositoires dosés à 150 mg de PHLOROGLUCINOL

type des glycérides	Point de fusion (°C)	
W-H15	34,3	(34.0 – 34.5)*
W-H35	33,8	(33.5 – 34.0)*
W-H37	36,2	(36.0 – 36.5)*
W-E75	37,2	(37.0 – 37.5)*

Ce principe actif reste sous forme de suspension dans l'excipient avec une couleur jaunâtre, il n'est pas utilisable sauf avec W-H37 et W-E75.

IV. 2. TEMPS DE DESAGREGATION

IV. 2. 1. Suppositoire de PARACETAMOL

IV. 2. 1. 1. Suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL

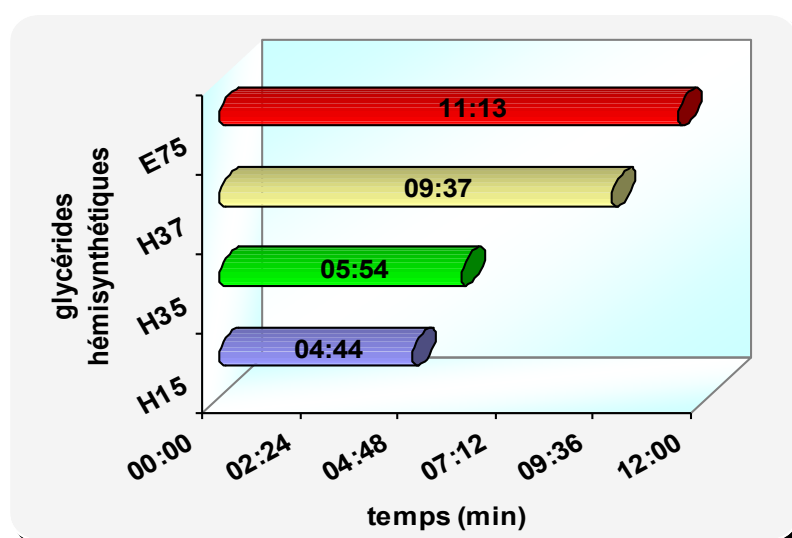


Figure IV.16 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 200 mg de PARACETAMOL.

Dans les suppositoires dosés à 200 mg de PARACETAMOL, on remarque que la W-H37 et la W-E75 sont meilleurs par rapport aux autres glycérides hémissynthétiques, car son temps de désagrégation est plus efficace que celui du W-H15 et du W-H35 qui ont des temps de désagrégation trop petit, et est de l'ordre de (4 :44 et 5 :54) respectivement.

IV. 2. 1. 2. Suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL

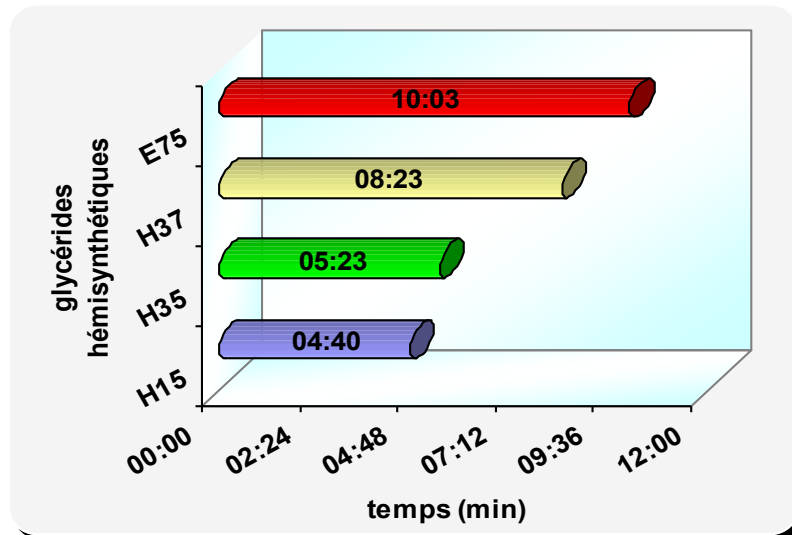


Figure IV.17 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 300 mg de PARACETAMOL.

Dans les suppositoires dosés à 300 mg de PARACETAMOL, on remarque que la W-E75 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémissynthétiques, car son temps de désagrégation est plus efficace que la W-H15, la W-H35 et le W-H37 qui ont des temps de désagrégation respectivement égale à (4 :40, 5 :23 et 8 :23).

IV. 2. 1. 3. Suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL

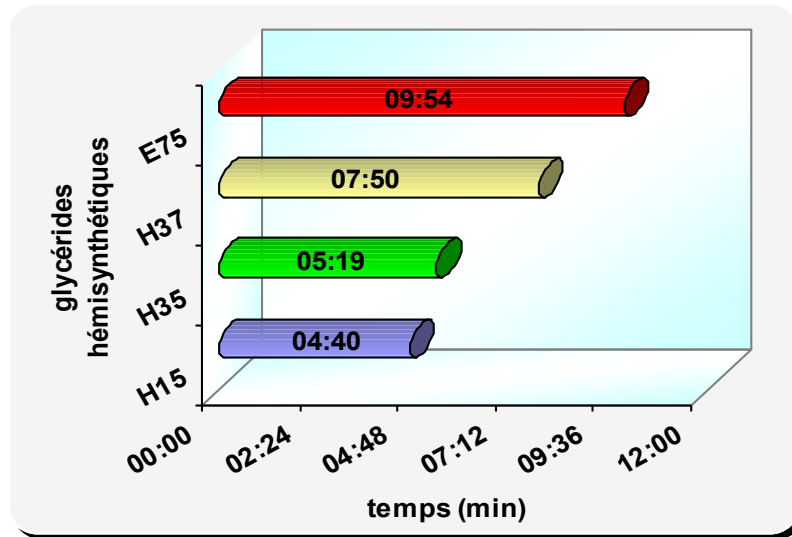


Figure IV.18 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 400 mg de PARACETAMOL

Dans les suppositoires dosés à 400 mg de PARACETAMOL, on remarque que tous les glycérides hémisynthétiques ne sont pas utilisables, car ils libèrent une grande quantité de paracétamol dans un temps minimal donc il devient toxique.

On remarque qu'entre les différents types des glycérides hémisynthétiques il y a une diminution de temps de désagrégation (le temps nécessaire pour libérer le principe actifs).

IV. 2. 2. Suppositoire de DICLOFENAC

IV. 2. 2. 1. Suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC

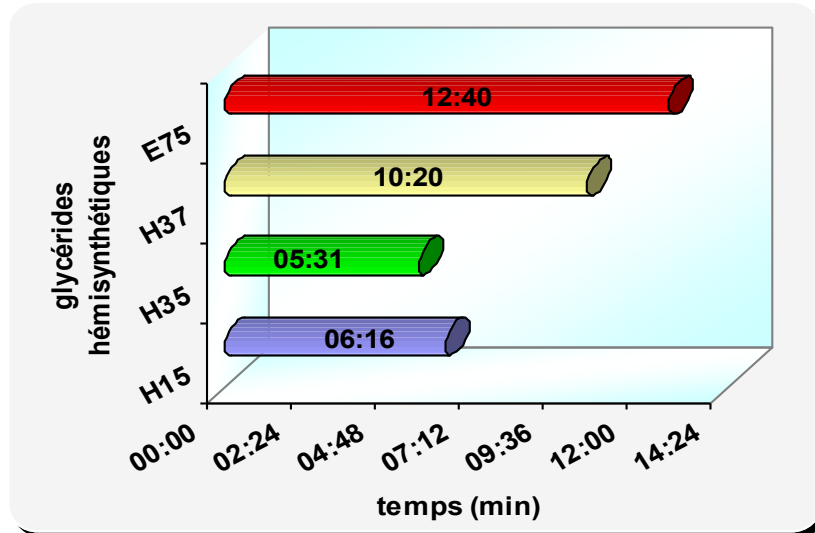


Figure IV. 19 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 200 mg de DICLOFENAC.

Dans les suppositoires dosés à 200 mg de DICLOFENAC, on remarque que la W-H37 et le W-E75 sont meilleurs par rapport aux autres glycérides hémisynthétiques, car son temps de déségrégation est plus efficace que celui du W-H15 et du W-H35 qui ont des temps de désagrégation petit, et est de l'ordre de (6 :16 et 5 :31) respectivement.

IV. 2. 2. 2. Suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC

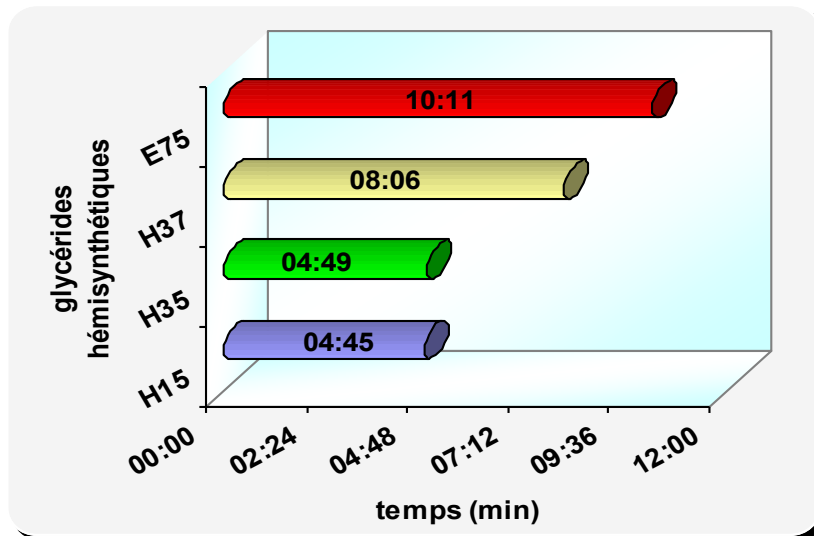


Figure IV.20 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 300 mg de DICLOFENAC.

Dans les suppositoires dosés à 300 mg de DICLOFENAC, on remarque que la W-E75 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémisynthétiques, car son temps de déségrégation est plus efficace que la W-H15, la W-H35 et le W-H37 qui ont des temps de désagrégation respectivement égale à (4 :45, 4 :49 et 8 :06).

IV. 2. 2. 3. Suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC

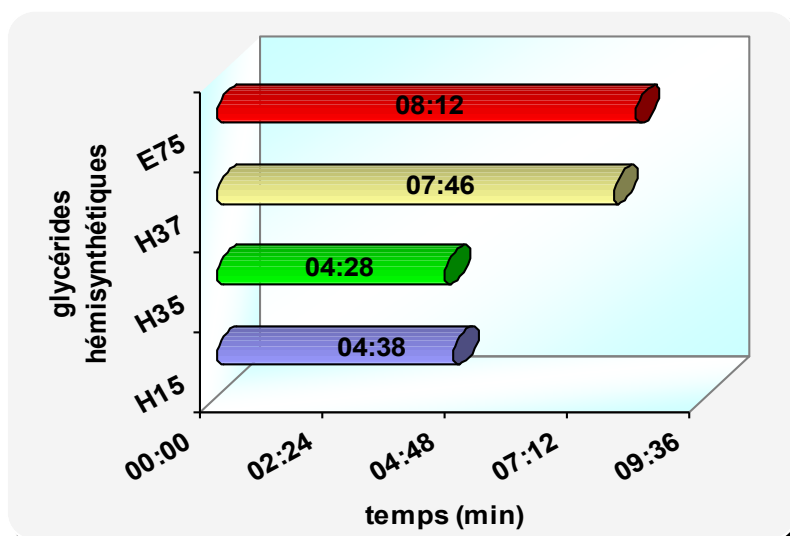


Figure IV.21 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 400 mg de DICLOFENAC.

Dans les suppositoires dosés à 400 mg de DICLOFENAC, on remarque que tous les glycérides hémissynthétiques ne sont pas utilisables, car ils libèrent une grande quantité de DICLOFENAC dans un temps minimal donc il devient toxique.

On remarque qu'entre les différents types des glycérides hémissynthétiques il y a une diminution de temps de désagrégation (le temps nécessaire pour libéré le principe actifs).

IV. 2. 3. Suppositoire de TRIMEBUTINE BASE

IV. 2. 3. 1. Suppositoires dosés à 20 mg de TRIMEBUTINE BASE

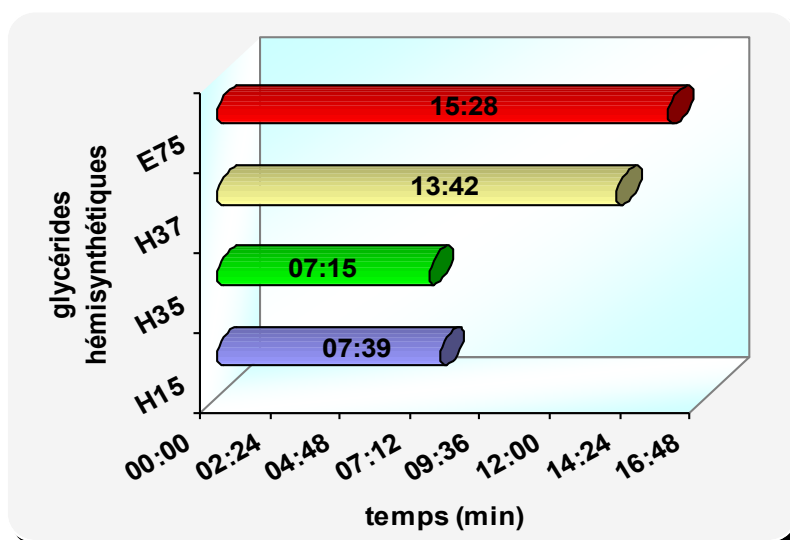


Figure IV.22 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 20 mg de TRIMEBUTINE BASE.

Dans les suppositoires dosés à 20 mg de TRIMEBUTINE BASE, on remarque que le W-E75 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémissynthétiques, car son temps de déségrégation est plus efficace que celui du W-H15, W-H37 et du W-H75 qui ont des temps de désagrégation petit, et est de l'ordre de (7 :39, 7 :15 et 13 :42) respectivement.

IV. 2. 3. 2. Suppositoires dosés à 80 mg de TRIMEBUTINE BASE

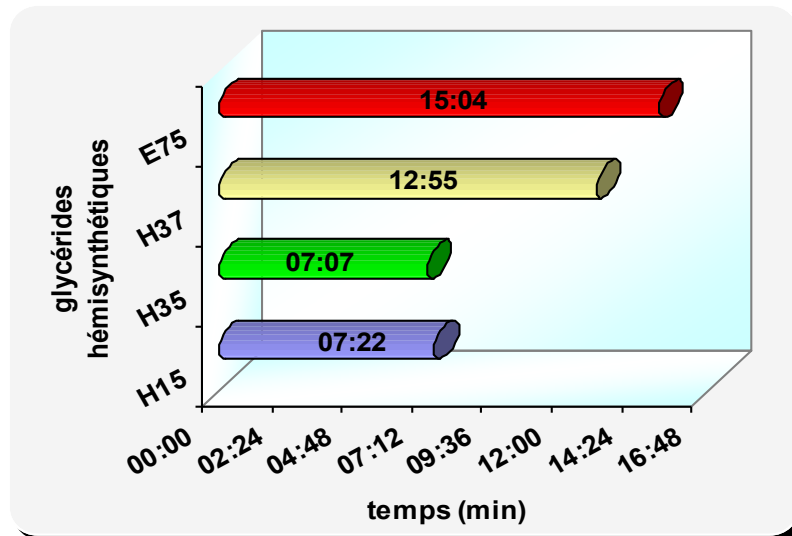


Figure IV.23 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 80 mg de TRIMEBUTINE BASE.

Dans les suppositoires dosés à 80 mg de TRIMEBUTINE BASE, on remarque que le W-E75 est meilleur par rapport aux autres glycérides hémisynthétiques, car son temps de déségrégation est plus efficace.

IV. 2. 3. 3. Suppositoires dosés à 120 mg de TRIMEBUTINE BASE

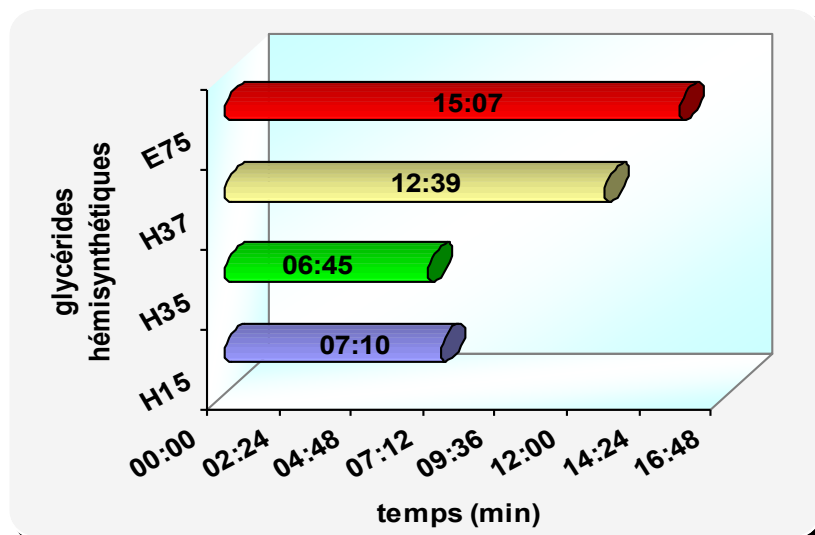


Figure IV.24 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 120 mg de TRIMEBUTINE BASE.

IV. 2. 3. 4. Suppositoires dosés à 200 mg de TRIMEBUTINE BASE

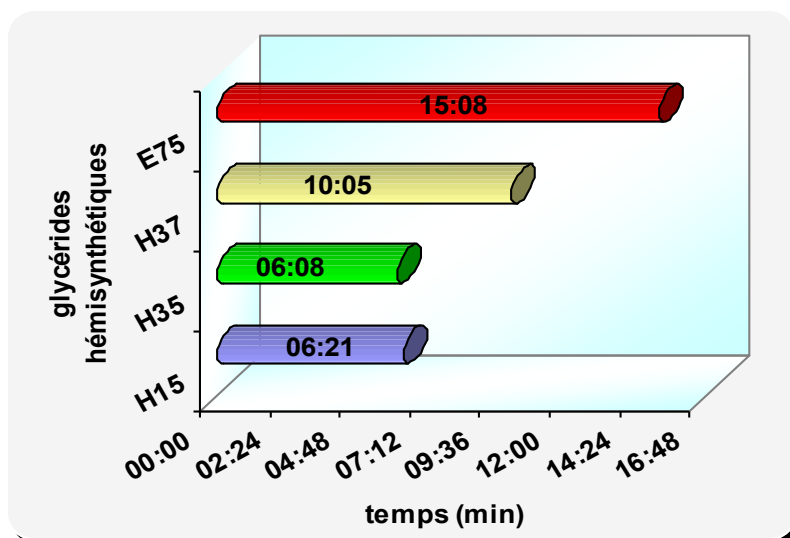


Figure IV.25 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 20 mg de TRIMEBUTINE BASE.

Dans les suppositoires dosés à 120 et 200 mg de TRIMEBUTINE BASE, on remarque que tous les glycérides hémisynthétiques ne sont pas utilisables.

IV.2.4. Suppositoire de PHLOROGLUCINOL

IV. 2. 4. 1. Suppositoires dosés à 150 mg de PHLOROGLUCINOL

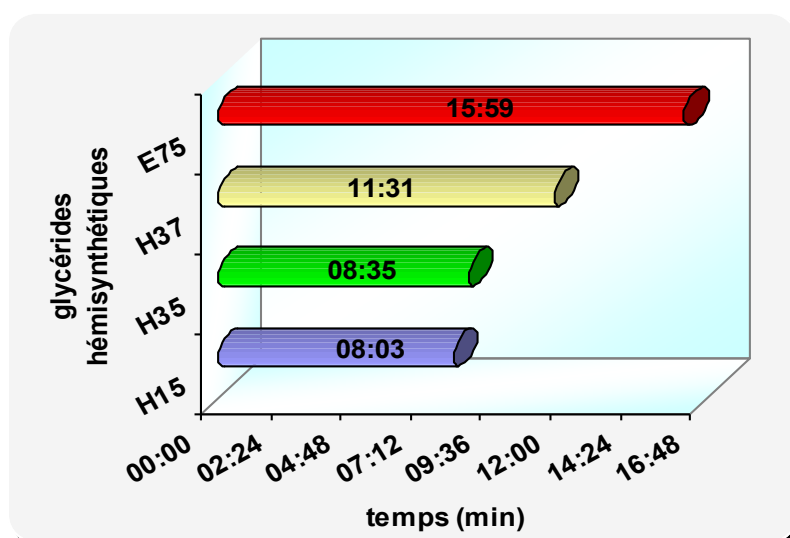


Figure IV.26 : temps de désagrégation des suppositoires de poids (2g) dosés à 150mg de PHLOROGLUCINOL.

V. ETUDE COMPARATIF DU POINT DE FUSION ENTRE LES DEUX SUPPOSITOIRES.

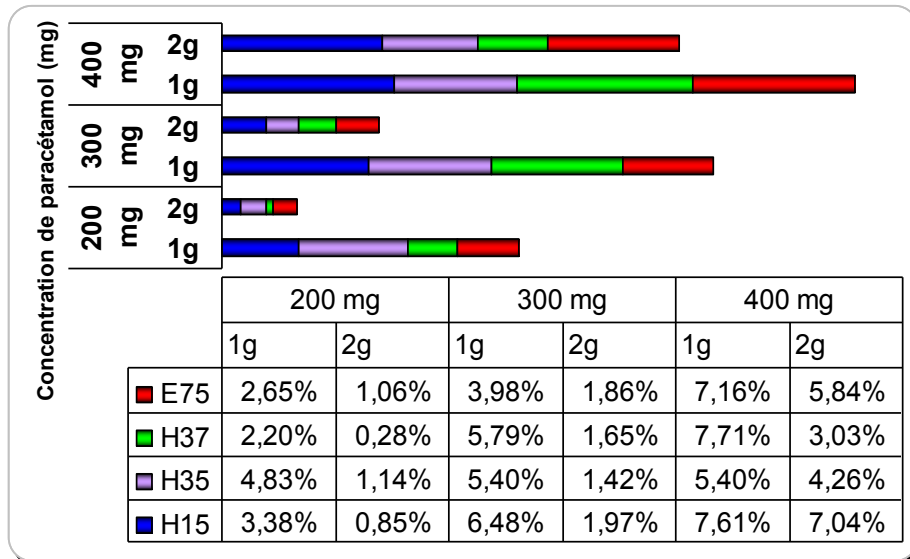


Figure IV.27 : comparaison de variation en terme pourcentage du point de fusion des glycérides hémisynthétiques en fonction de concentration de PARACETAMOL dans les deux poids.

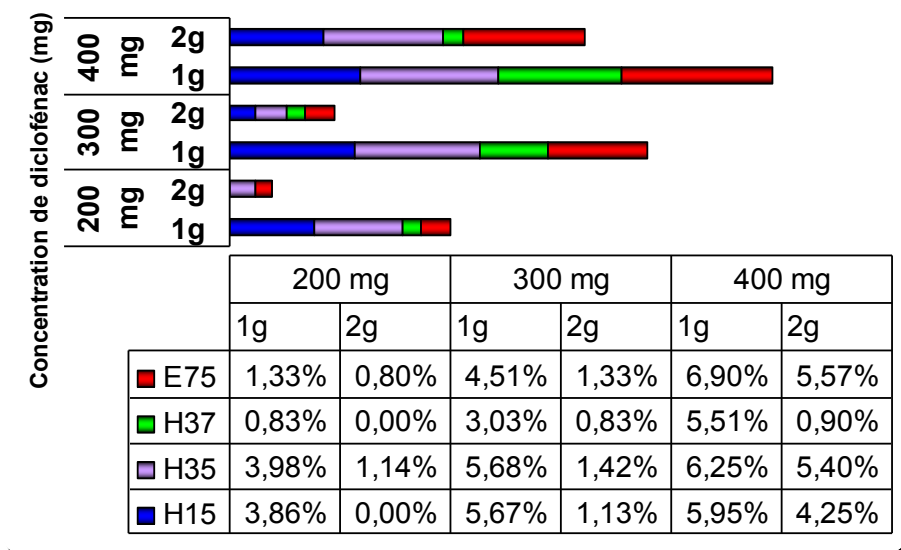


Figure IV.28 : comparaison de variation en terme pourcentage du point de fusion des glycérides hémisynthétiques en fonction de concentration de DICLOFENAC dans les deux poids.

A partir de ces graphes en tubes on peut constater que la variation du point de fusion comparativement a la variation de la quantité d'excipient est négligeable.

Cependant et pour chaque principe actif on a besoin d'une quantité nécessaire pour avoir une bonne homogénéité qui donne une bonne stabilité.

Vous avez certainement constater que nous avons fait des choix après chaque batteries de mesures et pour chaque cas.

V. MELANGE DES GLYCERIDES HEMISYNTHETIQUES.

Les parties mesures ont permis de dégager les différentes possibilités qui sont susceptibles d'être utilisées pour la fabrication de suppositoires. Cependant nous allons dans ce qui suit procéder à des essais avec mélange de glycérides hémisynthétiques pour apporter un plus, ce qui certainement permettra la fabrication de suppositoire à des doses plus élevées.

Dans cette partie il s'agira en fait de trouver la combinaison entre une glycéride hémisynthétique à point de fusion élevé et un autre à point de fusion bas de façon à obtenir un suppositoire qui fond à la température du corps (autour de 37°C) et contenant une dose de principe actif élevé.

Les suppositoires de poids 2g dosés à 400 mg de principe actif ont été fabriqués en utilisant un mélange de Witepsol, base grasse ayant un point de fusion bas, et une autre Witepsol, base grasse avec un point de fusion haut, avec des proportions différentes.

L'addition de Witepsol E75 à Witepsol H 37 a augmenté la viscosité apparente des bases de suppositoire à 37°C, ce qui est un avantage certain. Nous obtenons une meilleure dispersion du principe actif dans le suppositoire. Une étude similaire faite par. Journal international of pharmaceutics (interne. **CODES** IJPHDE du pharm de J.) **ISSN** 0378-5173. 2004, vol. 278, O2 de n, pp. 275-282. Sur la W-H15 et le W-E75 avec 100mg de DICLOPHENAC.

On a procédé à différents mélanges comme suit :

W-H15 et W-H35 à différentes proportions voir tableau en annexe 3. De même pour le composé W-H35 et W-H37.

Ces mélanges n'ont pas abouti à des résultats probants, pour un principe actif dosé à 400mg.

A la suite de cela nous avons choisi de faire une batterie de mesure sur le mélange H37 et E75 à différentes proportions. Seule une valeur a permis d'améliorer le point de fusion et le temps de désagrégation comme vous allez le constater dans la suite des mesures.

V. 1. MELANGE (70% DE W-H37 ET 30% DE W-E75)

V. 1. 1. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de mélange seuls

V. 1. 1. 1. Propriétés chimiques des suppositoires de mélange seuls

↵ Indice de saponification

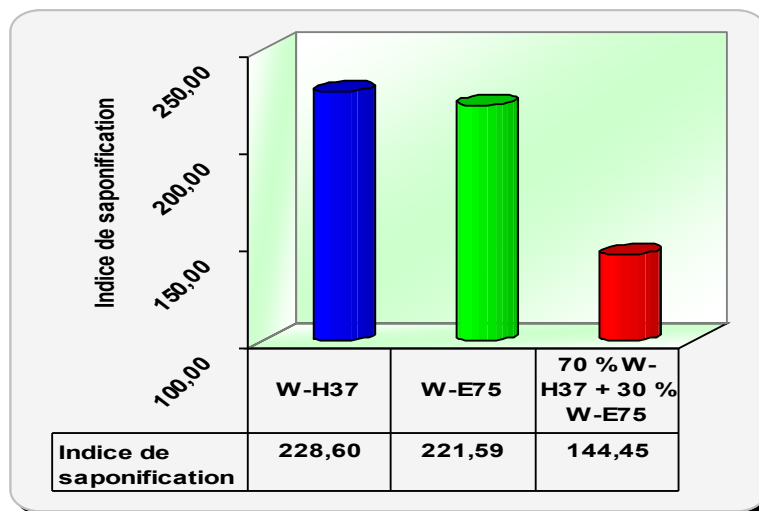


Figure IV.29 : Indice de saponification de mélange (70% W-H37 et 30% W-E75).

Pour l'indice de saponification le mélange (30% de W-E75 et 70% de W-H37) présente une valeur remarquablement basse correspondant à la moitié de la valeur soit du W-H37 ou du W-E75. Elle correspond à des acides gras comportant une chaîne de carbone plus longue que la W-H37 et le W-E75 respectivement seuls. Cela prouve qu'il y a interaction entre les deux glycérides hémisynthétiques.

↳ Indice d'acide

Il est à remarquer que la valeur normale doit être incluse entre 0 et 3.

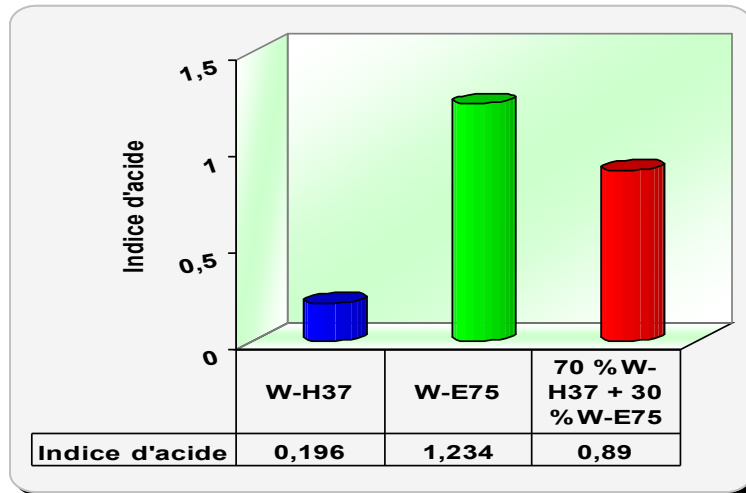


Figure IV.30 : Indice d'acide de mélange (70% W-H37 et 30% W-E75).

Pour notre mélange (30% de W-E75 et 70% de W-H37) la valeur est proche de 1. La quantité d'acide libéré lorsque la liaison des glycérols casse est faible ce qui est un avantage et pas des moindres, une nocivité moindre pour l'utilisateur.

↳ Indice d'hydroxyle

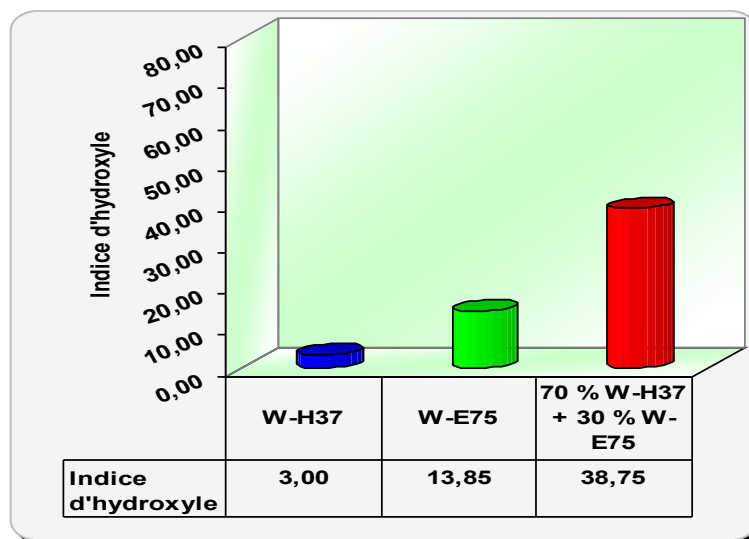


Figure IV.31 : Indice d'hydroxyle de mélange (70% W-H37 et 30% W-E75).

Pour l'indice d'hydroxyle le mélange (30% de W-E75 et 70% de W-H37), les valeurs élevées confirment leurs hydrodispersibilités. Ce la confirme la présence d'une grande quantité de mono et di glycéride.

V. 1. 1. 2. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion

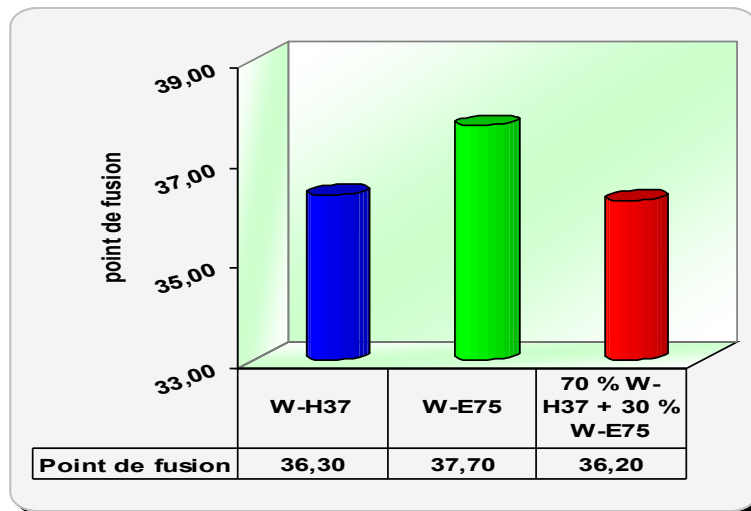


Figure IV.32 : Point de fusion de mélange (70% W-H37 et 30% W-E75).

↪ Temps de désagrégation

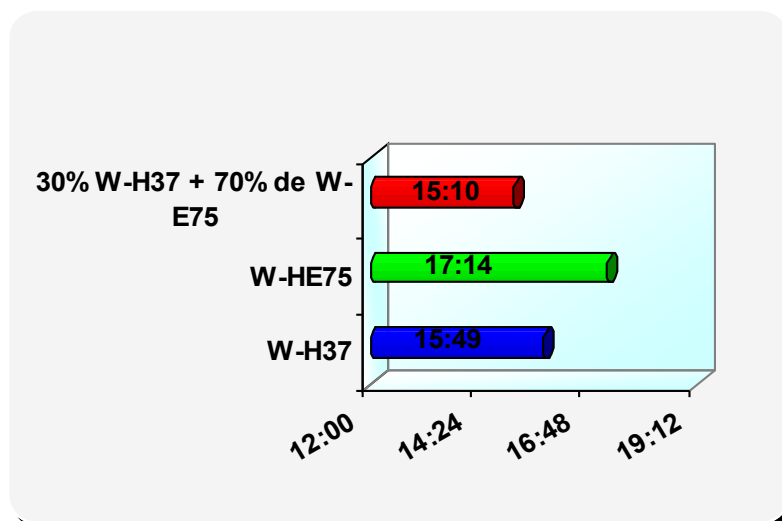


Figure IV.33 : Temps de désagrégation de mélange (70% W-H37 et 30% W-E75).

A partir de ce tableau on peut dire :

Le point de fusion du mélange a baissé d'un 1/10 de degré comparativement à celui du W-H37. Par contre l'indice de saponification est plus bas, ce qui devrait donner un point de fusion plus haut, la baisse est certainement due à la diminution de la viscosité.

Le temps de désagrégation diminué un peu à cause de la viscosité.

Les résultats obtenus par nos mesures confirment ce qui se trouve dans la pharmacopée.

V. 1. 1. 3. Propriétés physiques des suppositoires de deux grammes contenant 400 milligrammes de principe actif

↳ Point de fusion

Tableau IV.25 : Point de fusion de deux suppositoires de base mélange dosés à 400 mg.

	Point de fusion	
Suppositoire dosé à 400 mg du paracétamol	36,0	(35,5 - 36,0)*
Suppositoire dosé à 400 mg de diclofénac	35,5	(35,0 - 36,0)*

On peut remarquer que le point de fusion reste basse (inférieur à 37 °C).

↳ Temps de désagrégation

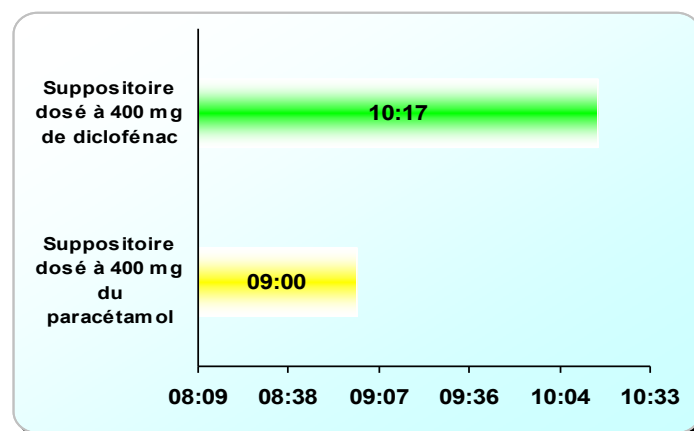


Figure IV.34 : Temps de désagrégation des deux suppositoires de poids (2g) de base mélange dosés à 400 mg.

V. 2. MELANGE (50% DE W-H37 ET 50% DE W-E75)

V. 2. 1. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de mélange seuls

V. 2. 1. 1. Propriétés chimiques des suppositoires de mélange seuls

↳ Indice de saponification

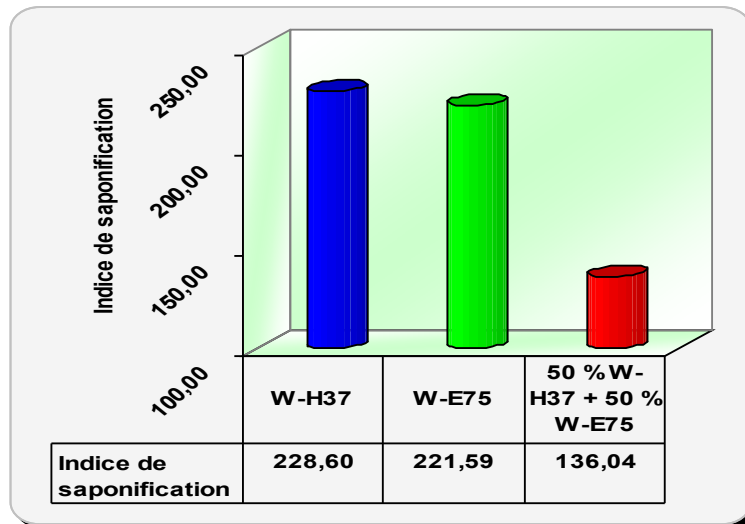


Figure IV.35 : Indice de saponification de mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37).

Pour l'indice de saponification le mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37) présente une valeur remarquablement basse correspondant à la moitié de la valeur soit du W-H37 ou du W-E75. Elle correspond à des acides gras comportant une chaîne de carbone plus longue que la W-H37 et le W-E75 respectivement seuls.

↵ Indice d'acide

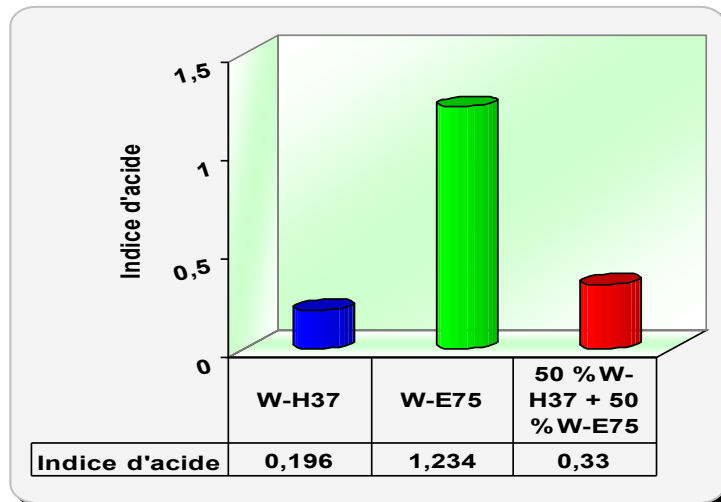


Figure IV.36 : Indice d'acide de mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37).

Pour l'indice d'acide le mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37) présente les valeurs les plus petites ce qui correspond à une faible quantité d'acides gras qui se détache lorsqu'une liaison du glycérol casse.

↵ Indice d'hydroxyle

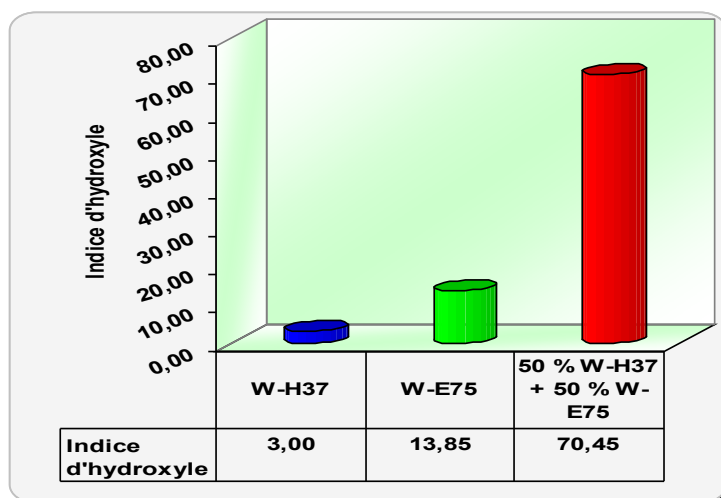


Figure IV.37 : Indice de saponification de mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37).

Pour l'indice d'hydroxyle le mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37) présentes les valeurs élevées confirme leurs hydrodispersibilités. Ce la confirme la présence d'une grande quantité de monoglycéride.

V. 2. 1. 2. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion

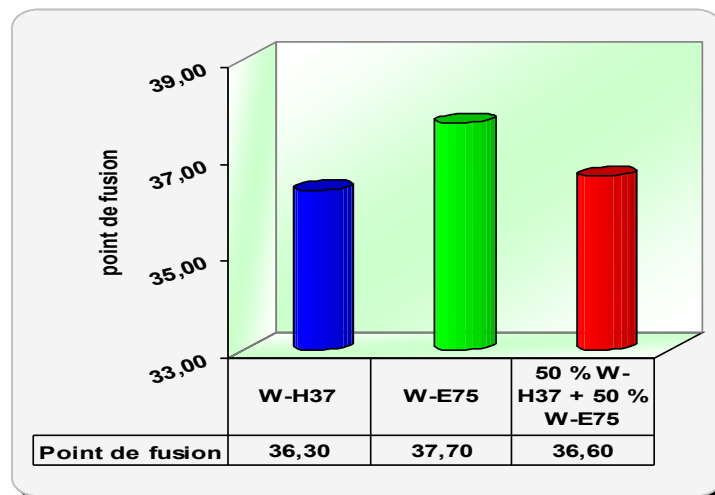


Figure IV.38 : point de fusion de mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37).

↪ Temps de désagrégation

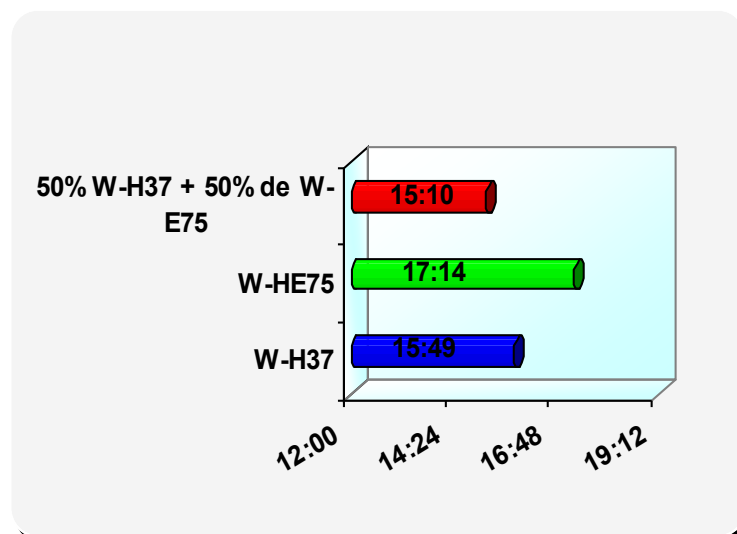


Figure IV.39 : Temps de désagrégation de mélange (50% de W-E75 et 50% de W-H37)

A partir de ce tableau on peut dire :

Le point de fusion ne change pas de façon notable (comme la W-H37).

Le temps de désagrégation diminué, un peu, à cause de la viscosité.

V. 2. 1. 3. Propriétés physiques des suppositoires de deux grammes contenant 400 milligrammes de principe actif

↳ **Point de fusion :**

Tableau IV.26 : Point de fusion de deux suppositoires de base mélange dosés à 400 mg.

	Point de fusion	
Suppositoire dosé à 400 mg du paracétamol	36,2	(35,5 - 36,5)*
Suppositoire dosé à 400 mg de diclofénac	35,8	(35,5- 36,0)*

↳ **Temps de désagrégation :**

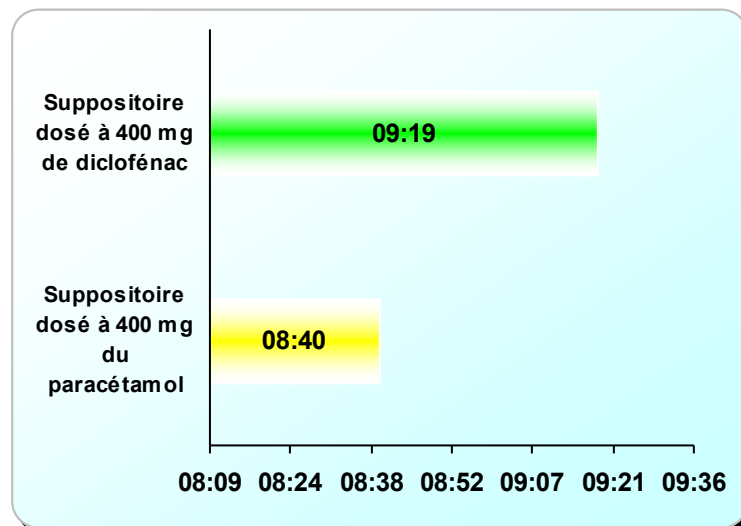


Figure IV.40 : Temps de désagrégation des deux suppositoires de poids (2g) de base mélange dosés à 400 mg.

V. 3. MELANGE (30% DE W-H37 ET 70% DE W-E75)

V. 3. 1. Propriétés physico-chimiques des suppositoires de mélange seuls

V. 3. 1. 1. Propriétés chimiques des suppositoires de mélange seuls

↳ Indice de saponification

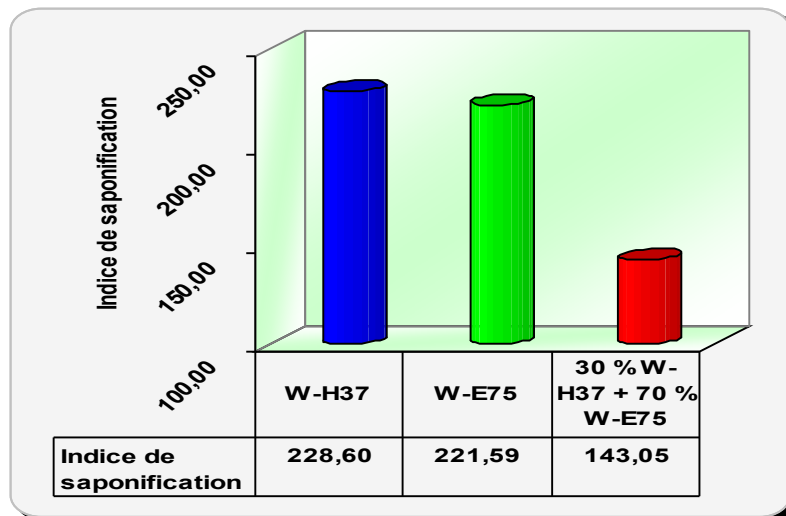


Figure IV.41 : Indice de saponification de mélange (30% de W-H37 et 70% de W-E75).

Pour l'indice de saponification le mélange (70% de W-E75 et 30% de W-H37) présente une valeur proche des valeurs précédentes. Cela correspond à des acides gras comportant une chaîne de carbone plus longue que la W-H37 et le W-E75 respectivement seuls.

↪ Indice d'acide

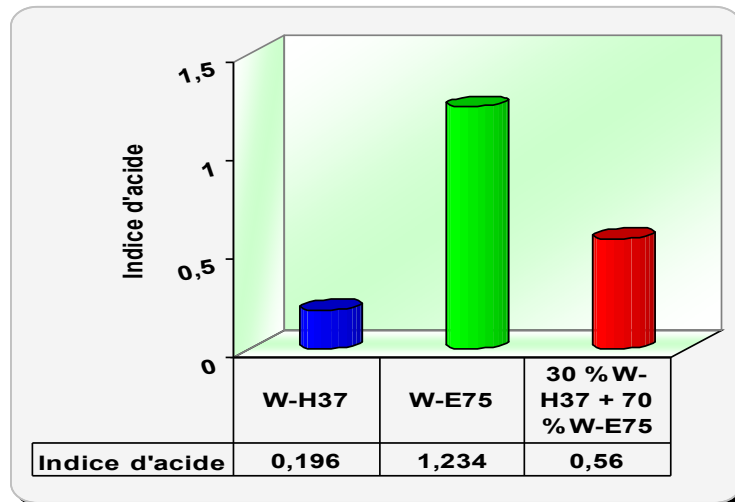


Figure IV.42 : Indice d'acide de mélange (30% de W-H37 et 70% de W-E75).

Pour l'indice d'acide du mélange (30% de W-E75 et 70% de W-H37) présentes les valeurs les plus petits ce qui correspond une faible quantité acides gras qui se détache lorsqu'une la liaison du glycérol casse.

↪ Indice d'hydroxyle

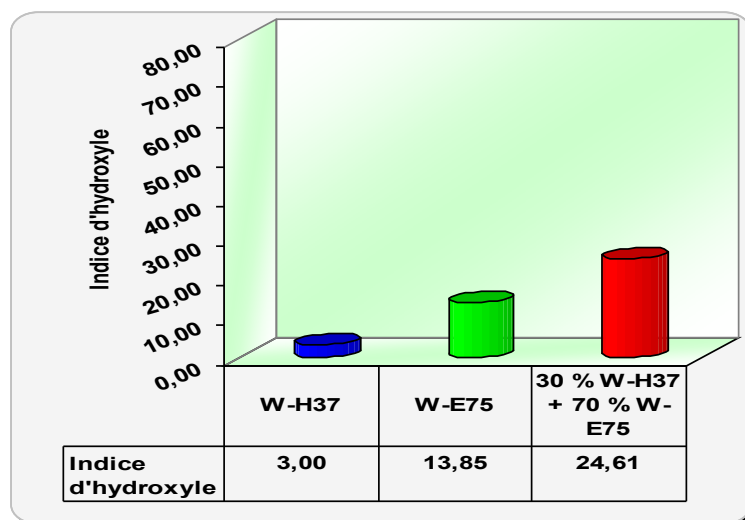


Figure IV.43 : Indice d'hydroxyle de mélange (30% de W-H37 et 70% de W-E75).

Pour l'indice d'hydroxyle le mélange (30% de W-E75 et 70% de W-H37) présentes les valeurs élevées confirme leurs hydrodispersibilités.

V. 3. 1. 2. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion

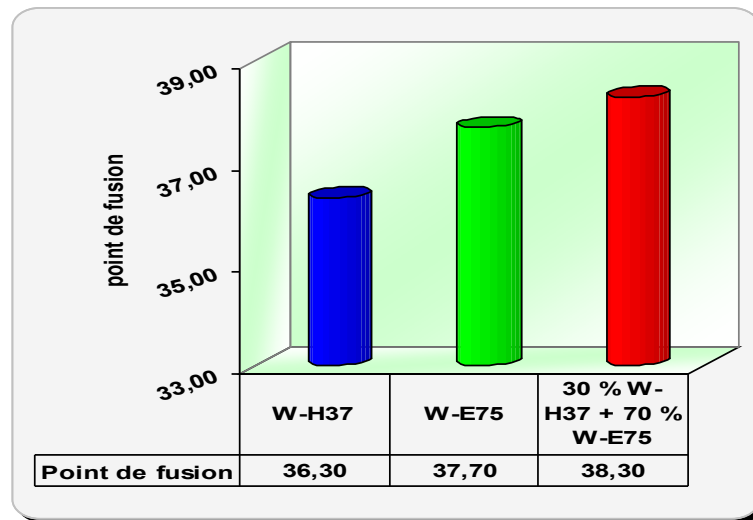


Figure IV.44 : Point de fusion de mélange (30% de W-H37 et 70% de W-E75).

↪ Temps de désagrégation

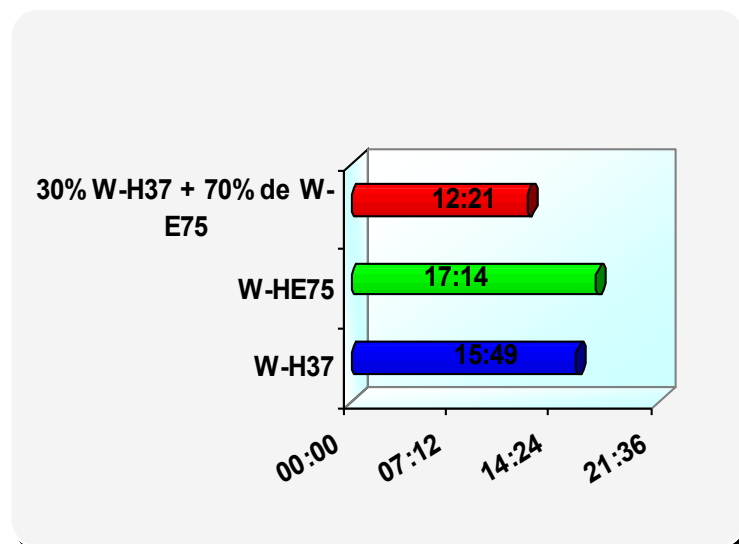


Figure IV.45 : Temps de désagrégation de mélange (30% de W-H37 et 70% de W-E75).

A partir de ce tableau on peut dire :

Le point de fusion de mélange (30% W-H37 et 70% W-E75) change. Et devient plus élevée comparativement à W-H37 et W-E75.

Le temps de désagrégation diminué.

V. 3. 1. 3. Propriétés physiques des suppositoires de deux grammes contenant 400 milligrammes de principe actif

↪ Point de fusion

Tableau IV.27 : Point de fusion de deux suppositoires de base mélange dosés à 400 mg.

	Point de fusion	
Suppositoire dosé à 400 mg du paracétamol	37,3	(37,0 - 37,5)*
Suppositoire dosé à 400 mg de diclofénac	37,2	(37,0- 37,8)*

↪ Temps de désagrégation

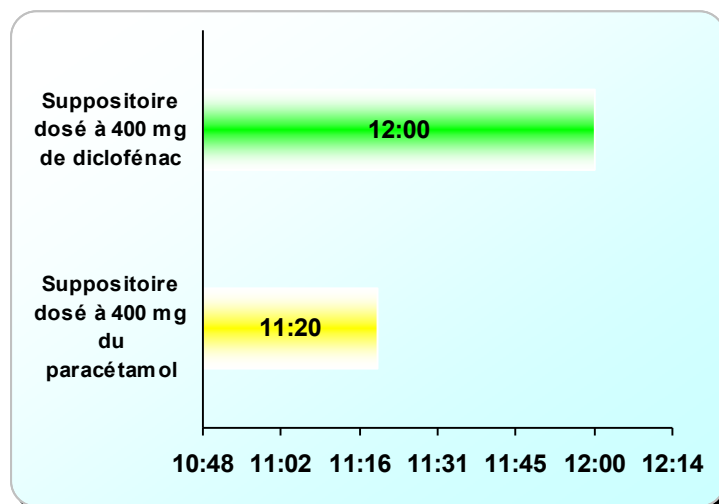


Figure IV.46 : Temps de désagrégation des deux suppositoires de poids (2g) de base mélange dosés à 400 mg.

Dans ces résultats nous remarquons que les propriétés chimiques restent dans les normes, sauf l'indice de saponification, qui subi une baisse. Ceci est la preuve de la présence d'une interaction physique (liaison hydrogène).

La conservation des propriétés chimiques autorise leurs utilisations comme excipient dans les préparations galéniques.

Ce produit a des propriétés physiques intéressantes a savoir un point de fusion élevé et un temps de désagrégation acceptable.

Le mélange que nous avons trouvé présente des caractéristiques similaires avec un produit animal relativement chère, qui est la LANOLEINE.

Tout ceci permet d'envisager des utilisations futures.

Incorporer des principes actifs a des doses plus élevées.

Nous formulant l'espoir que des travaux dans ce sens soient entrepris avec des laboratoires pharmaceutiques désirant l'utiliser comme excipient.

Son utilisation dans l'industrie cosmétique vue son coût faible pour la fabrication de rouge a lèvres ou autres. **Cela est aussi une autre voie à des recherches futures.**

CONCLUSION GENERALE

Cette étude nous a permis de préparer des suppositoires de différents poids et de différents principes actifs.

Nous avons montré que il y'a des interactions entre le principe actif et les glycérides hémisynthétique. Ces interactions sont types mécanique.

L'étude comparative des deux types de suppositoires a montré que les quantités de principes actifs doivent être négligeables par rapport aux excipients.

L'étude des différents types de suppositoires a aussi montré que chaque dose de principe actif ayant une quantité bien précise d'excipient pour avoir une bonne stabilité.

L'étude des différents types de principe actif ayant des propriétés physico-chimiques différentes, a montré que chaque principe actif a sa propre influence.

Nous avons montré que les mélanges des glycérides hémisynthétiques modifiés leurs caractères physico-chimiques, sur tous le point de fusion et le temps de déségrégation.

De fil en aiguille nous sommes arrivés à un mélange présentant des caractéristiques fort intéressantes, à savoir :

- Un point de fusion relativement élevé.
- Un temps de désagrégation acceptable.

Nous espérons avoir abouti à un résultat probant et ouvert la voie vers d'autres recherches complémentaires qui feront suite à nos travaux.

Le travail qui m'a été confié m'a permis en tout premier lieu de prendre contact avec un domaine très intéressant de la chimie appliquée, à savoir la technologie pharmaceutique.

D'en voir certaines perspectives et d'appliquer concrètement mon savoir acquis et d'acquérir un savoir faire certain.

Annexe

ANNEXE

ANNEXE 1

Tableau III : Propriétés typiques de bases du suppositoire.

		Acid value	Hydroxyl value	Iodine value	Melting point (°C)	Saponification value	Solidification point (°C)	Unsaponifiable matter (%)
Cremao	CS-34	<0.3	—	<2	33–35	250	—	—
	CS-36	<0.3	—	<1	34–37	250	—	—
Massa Estarinum	B	≤0.3	20–30	≤3	33– 35.5	225–240	31–33	≤0.3
	BC	≤0.3	30–40	≤3	33.5– 35.5	225–240	30.5–32.5	≤0.3
	C	≤0.3	20–30	≤3	36–38	225–235	33–35	≤0.3
	299	≤0.3	≤2	≤3	33.5– 35.5	240–255	32–34.5	≤0.3
Massupol	—	—	≤2	34– 36	240– 250	31–32.5	—	—
Massupol 15	—	—	≤3	35– 37	220– 230	31–33	—	—
Suppociere	A	<0.5	20–30	<2	35– 36.5	225–245	—	≤0.5
	AM	<0.2	≤6	<2	35– 36.5	225–245	—	≤0.5
	AM L	<0.5	≤6	<2	35– 36.5	225–245	—	≤0.6
	AIM L	<0.5	≤6	<3	33–35	225–245	—	≤0.6
	AS ₂	<0.5	15–25	<2	35– 36.5	225–245	—	≤0.5
	AS ₂ X	<0.5	15–25	<2	35– 36.5	225–245	—	≤0.6
	AT	<0.5	25–35	<2	35– 36.5	225–245	—	≤0.5
	AP	<1.0	30–50	<1	33–35	200–220	—	≤0.5
	AI	<0.5	20–30	<2	33–35	225–245	—	≤0.5
	AIX	<0.5	20–30	<2	33–35	220–240	—	<0.6
AIM	<0.3	<6	<2	33–35	225–245	—	≤0.5	
AIP	<1.0	30–50	<1	30–33	205–225	—	<0.5	
B	<0.5	20–30	<2	36–	225–245	—	≤0.5	

				37.5			
BM	<0.2	<6	<2	36– 37.5	225–245	—	≤0.5
BML	<0.5	<6	<3	36– 37.5	225–245	—	≤0.6
BS ₂	<0.5	15–25	<2	36– 37.5	225–245	—	≤0.5
BS ₂ X	<0.5	15–25	≤3	36– 37.5	220–240	—	≤0.6
BT	<0.5	25–35	<2	36– 37.5	225–245	—	≤0.5
BP	<1.0	30–50	<1	36–37	200–220	—	<0.5
C	<0.5	20–30	<2	38–40	220–240	—	≤0.5
CM	<0.2	<6	<2	38–40	225–245	—	≤0.5
CS ₂	<0.5	15–25	<2	38–40	220–240	—	≤0.5
CS ₂ X	<0.5	15–25	<2	38–40	220–240	—	<0.6
CT	<0.5	25–35	<2	38–40	220–240	—	≤0.5
CP	<1.0	≤50	<1	37–39	200–220	—	<0.5
D	<0.5	20–30	<2	42–45	215–235	—	≤0.5
DM	<0.2	<6	<2	42–45	215–235	—	≤0.5
NA	<0.5	<40	<2	35.5– 37.5	225–245	—	<0.5
NB	<0.5	<40	<2	36.5– 38.5	215–235	—	<0.5
NC	<0.5	<40	<2	38.5– 40.5	220–240	—	<0.5
NAI 0	<0.5	≤3	<2	33.5– 35.5	220–245	—	<0.5
NAI 5	<0.5	≤5	<2	33.5– 35.5	220–245	—	<0.5
NAI 10	<0.5	<15	<2	33.5– 35.5	220–245	—	<0.5
NAI	<0.5	<40	<2	33.5– 35.5	225–245	—	<0.5
NAI L	<1.0	<40	<3	33.5– 35.5	225–245	—	<0.6
NAI X	<0.5	<40	<2	33.5– 35.5	220–240	—	<0.6
NA 0	<0.5	≤3	<2	35.5– 37.5	225–245	—	<0.5
NA 5	<0.5	≤5	<2	35.5– 37.5	225–245	—	<0.5
NA 10	<0.5	≤15	<2	35.5– 37.5	225–245	—	<0.5
NAL	<0.5	<40	<2	33.5– 35.5	225–245	—	<0.6
NAX	<0.5	<40	<2	35.5–	220–240	—	<0.6

					37.5			
	NBL	<0.5	<40	<3	36.5–38.5	220–240	—	<0.6
	NBX	<0.5	<40	<2	36.5–38.5	215–235	—	<0.6
	ND	<0.5	<40	<2	42–45	210–230	—	<0.5
Witepsol	H5	≤0.2	≤5	≤2	34–36	235–245	33–35	≤0.3
	H12	≤0.2	5–15	≤3	32–33.5	240–255	29–33	≤0.3
	H15	≤0.2	5–15	≤3	33.5–35.5	230–245	32.5–34.5	≤0.3
	H19 ^a	≤0.2	20–30	≤7	33.5–35.5	230–240	—	≤0.3
	H32	≤0.2	≤3	≤3	31–33	240–250	30–32.5	≤0.3
	H35	≤0.2	≤3	≤3	33.5–35.5	240–250	32–35	≤0.3
	H37	≤0.2	≤3	≤3	36–38	225–245	35–37	≤0.3
	H17 ₅ ^a	≤0.7	5–15	≤3	34.5–36.5	225–245	32–34.5	≤1.0
	H18 ₅	≤0.2	5–15	≤3	38–39	220–235	34–37	≤0.3
	W25	≤0.3	20–30	≤3	33.5–35.5	225–240	29–33	≤0.3
	W31	≤0.3	25–35	≤3	35–37	225–240	30–33	≤0.5
	W32	≤0.3	40–50	≤3	32–33.5	225–245	25–30	≤0.3
	W35	≤0.3	40–50	≤3	33.5–35.5	225–235	27–32	≤0.3
	W45	≤0.3	40–50	≤3	33.5–35.5	225–235	29–34	≤0.3
	S51 ^a	≤1.0	55–70	≤8	30–32	215–230	25–27	≤2.0
	S52 ^a	≤1.0	50–65	≤3	32–33.5	220–230	27–30	≤2.0
	S55 ^a	≤1.0	50–65	≤3	33.5–35.5	215–230	28–33	≤2.0
	S58 ^a	≤1.0	60–70	≤7	31.5–33	215–225	27–29	≤2.0
	E75 ^a	≤1.3	5–15	≤3	37–39	220–230	32–36	≤3.0
	E76	≤0.3	30–40	≤3	37–39	220–230	31–35	≤0.5
	E85	≤0.3	5–15	≤3	42–44	220–230	37–42	≤0.5

^{a)} Note that these types are mixtures containing hard fat and therefore do not comply with the specifications of the PhEur 2005 and USP NF 23.

ANNEXE 2

1. Indice de saponification

1.1. Mode opératoire

On introduit environ 2 g de la substance, pesés exactement, dans une fiole d'environ 200 ml de capacité, on ajoute 25 ml d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol TS1, on monte un réfrigérant à reflux et on chauffe au bain marie bouillant pendant 30 minutes en agitant fréquemment le contenu de la fiole d'un mouvement circulaire ;

On ajoute immédiatement 1 ml de phénol-phtaléine dans l'éthanol TS et on titre l'excès de la base avec de l'acide chlorhydrique 0.5 mol/l VS. On note le nombre de ml d'acide chlorhydrique 0.5 mol/l VS utilisé pour titrer l'échantillon (v).

On répète l'opération sans la substance à examiner et on note le nombre de millilitres d'acide chlorhydrique 0.5 mol/l VS utilisé pour la neutralisation (v').

2. Indice d'acide

2.1. Mode opératoire

On introduit environ 10 g de la substance, pesés exactement, dans un ballon de 250 ml et On ajoute 50 ml d'un mélange à volumes égaux d'éthanol ~ 750 g/l TS et d'éther R, préalablement neutralisé avec de l'hydroxyde de potassium 0.1 mol/l VS après addition de 1 ml de phénol-phtaléine dans l'éthanol TS, On chauffe, si nécessaire, jusqu'à dissolution complète de la d'essai, on refroidis et on titre avec de l'hydroxyde de potassium 0.1 mol/l VS, en agitant constamment le contenu du ballon, jusqu'à obtention d'une coloration rose persistant pendant 15 secondes. On note le nombre de millilitres utilisé (V).

3. Indice d'hydroxyle

3. Mode opératoire

Dans un ballon à acétylation de 150 ml muni d'un réfrigérant à air, on introduit une prise d'essai (2 mg). On ajoute le volume de solution d'anhydride acétique R1 (5 ml) et on adapte le réfrigérant à air.

On chauffe le ballon au bain-marie pendant 1h, en ayant soin de maintenir le niveau de l'eau à 2.5 cm environ au-dessus du niveau du liquide contenu dans le ballon. On retire le ballon et on laisse refroidir. On ajoute par l'extrémité supérieure du réfrigérant 5 ml d'eau R. Si l'addition d'eau R produit un trouble, on ajoute la quantité suffisante de pyridine R pour faire disparaître en notant le volume ajouté. On agite, on chauffe à nouveau le ballon au bain-marie pendant 10 min. on retire le ballon et on laisse refroidir. On rince le réfrigérant et les parois du ballon avec 5 ml d'alcool R neutralisé au préalable en présence de solution de phénol-phtaléine R1. On titre par l'hydroxyde de potassium alcoolique 0.5 M (V_1 ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0.5 M) en présence de 0.2 ml de solution de phénol-phtaléine R1. On effectue un essai à blanc les mêmes conditions (V_2 ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0.5 M).

4. Point de fusion

4.1. Appareillage

On utilise un appareillage semblable à celui qui est décrit ci-dessus sous «Détermination de la température et de l'intervalle de fusion des substances pulvérisables », avec les modifications suivantes :

- Le récipient de chauffage devra contenir de l'eau ;
- On emploie un thermomètre étalonné avec précision, allant de -10 à +100 °C ;
- Le capillaire devra avoir les mêmes dimensions mais être ouvert aux deux extrémités ; il pourra être en verre doux.

4. 2. Mode Opérateur

On fait fondre la substance à une température aussi basse que possible, puis on aspire le liquide dans le tube capillaire jusqu'à une hauteur d'environ 10 mm. On refroidit le tube et son contenu à 10°C ou moins pendant 24 heures.

On remplit le tube capillaire en l'enfonçant dans la substance non fondue, de façon à obtenir une colonne d'environ 10 mm de longueur. La détermination peut alors être effectuée immédiatement. On attache le tube au thermomètre dans le bain-marie, par exemple au moyen d'un élastique, de manière que l'extrémité inférieure du tube capillaire se trouve du milieu du réservoir du thermomètre et que la distance entre cette extrémité et le niveau de l'eau soit d'environ 20 mm. On a chauffé alors le bain en agitant constamment, la source de chaleur

étant réglée de façon que la température s'élève à raison de 1 °C par minute, à une température inférieure de 5 °C à la température de fusion prévue de la substance à examiner.

5. Temps de désagrégation

5. 1. Mode opératoire

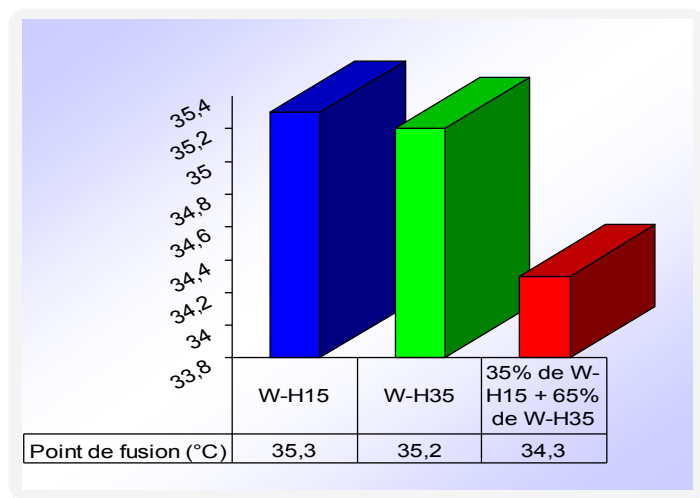
L'appareil décrit par la pharmacopée se compose d'un cylindre à paroi épaisse (matière plastique) à l'intérieur duquel sont fixées, à l'aide de quatre crochets. Entre les deux plaques, on met un suppositoire. On opère avec un thermomètre placés dans l'eau à $36 \pm 1^\circ\text{C}$ et retournés toutes les 10 min.

ANNEXE 3

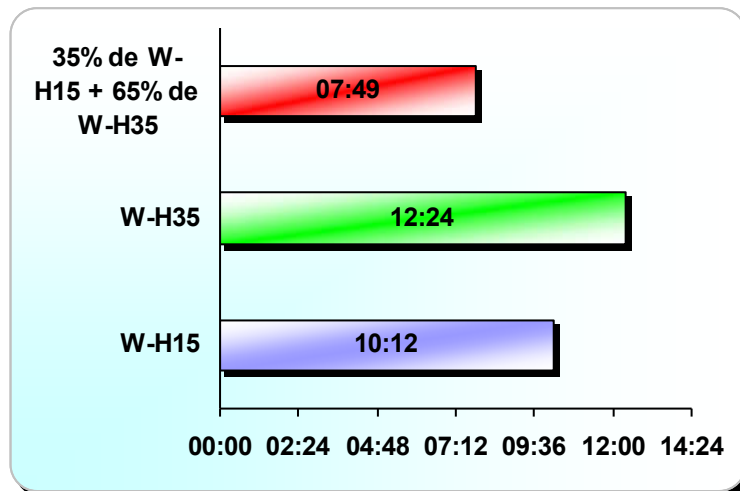
I. MELANGE DE 35% W-H15 ET 65% W-H35

I. 1. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion



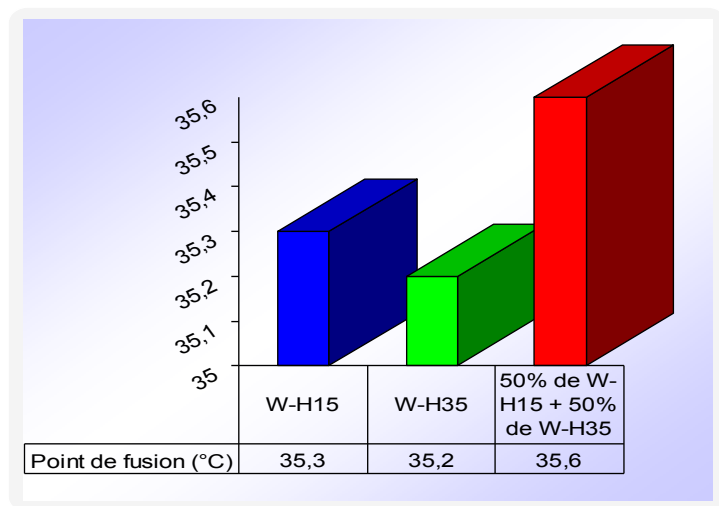
↪ Temps de désagrégation



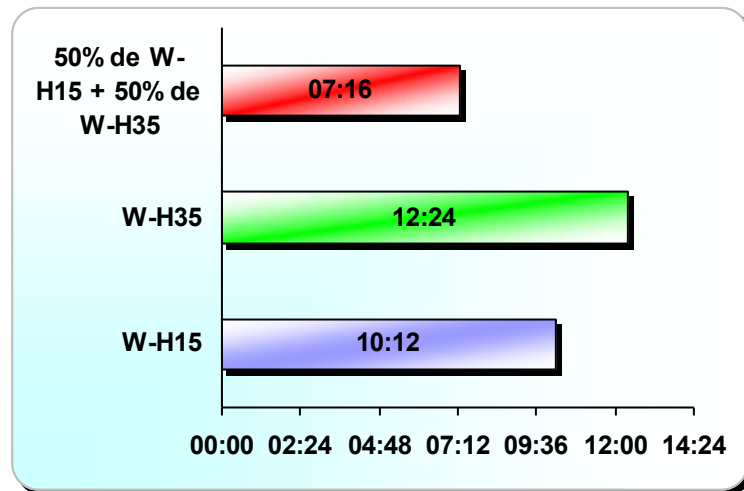
II. MELANGE DE 50% W-H15 ET 50% W-H35

II. 1. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion



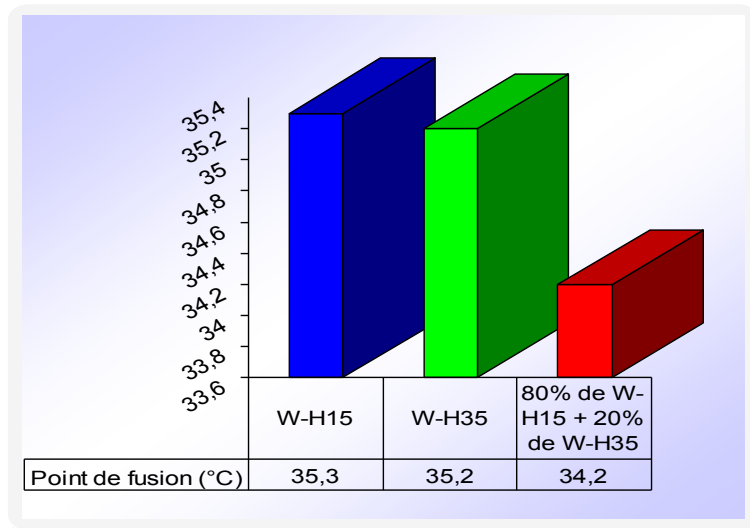
↪ Temps de désagrégation



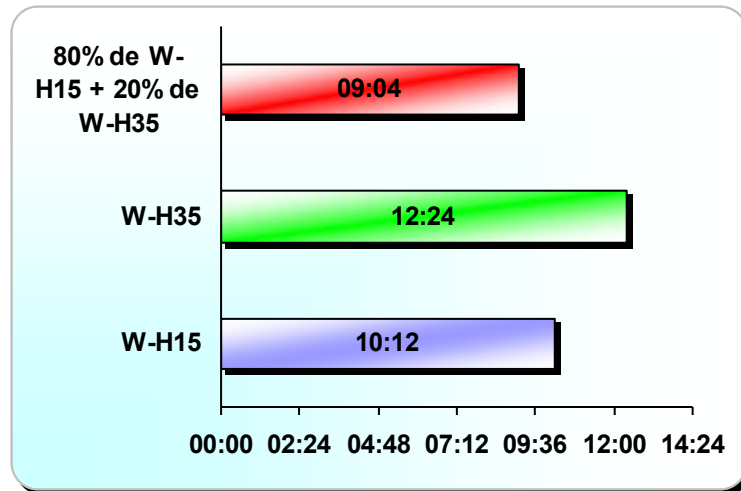
III. MELANGE DE 80% W-H15 ET 20% W-H35

III. 1. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion



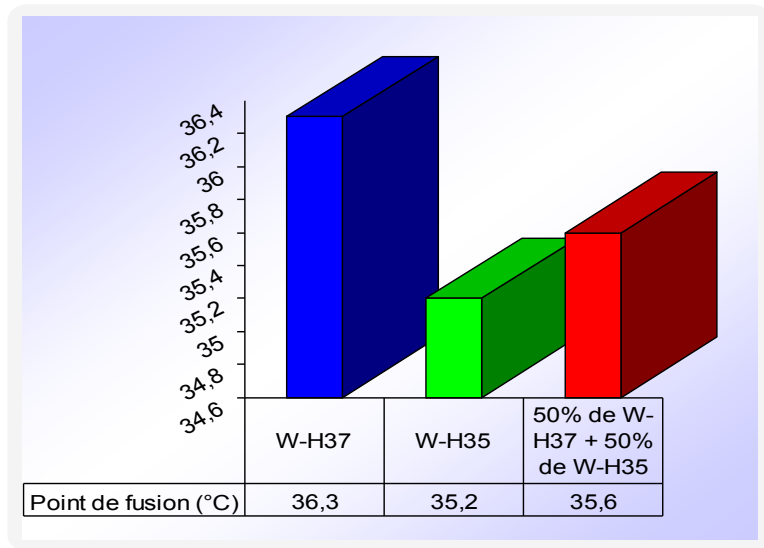
↪ Temps de désagrégation



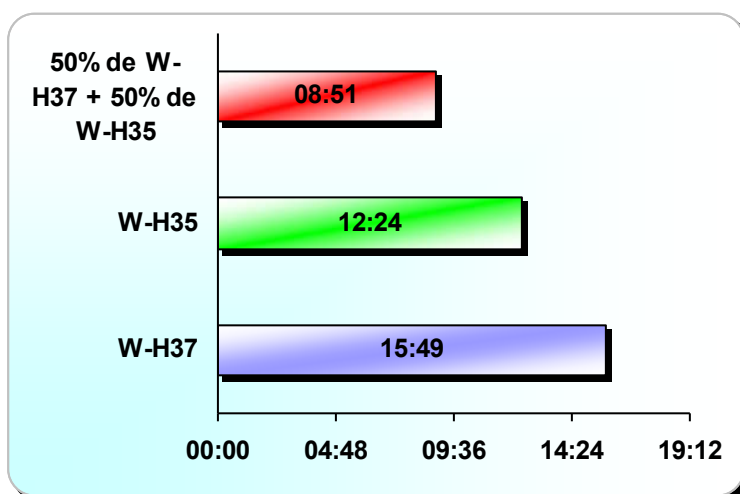
III. MELANGE DE 50% W-H37 ET 50% W-H35

III. 1. Propriétés physiques des suppositoires de mélange seuls

↪ Point de fusion



⚡ Temps de désagrégation



ANNEXE 4

POLYPHARMA TECHNOLOGIE & SCIENCE GMBH

	Indice de saponification	indice d'acide	Indice d'hydroxyle	Indice d'iode	Point de fusion
W-H15	237 mg	0,07 mg	10,0 mg	<3 g	35,3°C
W-H35	247 mg	0,07 mg	1,0 mg	<3 g	35,2°C
W-H37	237 mg	0,05 mg	1,0 mg	<3 g	36,0°C
W-E75	225 mg	0,92 mg	10,9 mg	<3,4 g	37,3°C

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [01] A. Le Hir, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Pharmacie galénique, 8^{ème} éd. MASSON, 2001.
- [02] A.D. James, Lipid Technologies and Applications (ed. F.D. Gunstone and F.B. Padley) Marcel Dekker, New York (1997), pp.609-631.
- [03] Allen. LV, Compounding suppositories Part II: Extemporaneous preparation. *Int J Pharm Compound* 2000; **4**(5): 372–373, 404–405.
- [04] Anon, USP Dictionary of USAN and International Drug Names. Rockville MD. U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. 2003, pp 407, 467, 717.
- [05] Anon. U.S, Pharmacopeia 26-National Formulary 21. Rockville MD. U.S. Pharmacopoeial Convention, Inc. 2003, pp 867-868, 1582, 2562-2563, 2578.
- [06] Brower JF, Juenge EC, Page DP, Dow ML. Decomposition of aminophylline in suppository formulations. *J Pharm Sci* 1980; **69**: 942–945. ([PubMed](#))
- [07] Casahoursat. L, Palancade. P, Bildet. J. Etude de la résorption des médicaments administrés par voie rectale. *Sci. Technol. Pharm.* **7**, 1978, 223–233.
- [08] Chairman, Dennis Strayer, FOOD FATS AND OILS. New York (2006). www.iseo.org
- [09] Charlie Scrimgeour., Chemistry of Fatty Acids. Scottish Crop Research Institute Dundee. Scotland Bailey's Industrial Oil and Fat Products. Vol, Six. Sixth Edition. John Wiley & Sons, Inc (2005), pp: 7.
- [10] Chien. Y.W, Biopharmaceutics basis for transmucosal delivery. *Stp Pharma* **5**, 1995, 257–275.
- [11] Donovan. MD, Flynn. GL, Amidon. GL, Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption. *Pharm Res* 1990; **7**: 863-867. ([PubMed](#))
- [12] Encyclopédie internationale des sciences et des techniques, Vol.3, France.1970.

- [13] Fiegel. J, Fu. H, Hanes .J, Poly (ether-anhydride) dry powder aerosols for sustained drug delivery in the lungs. *J Control Release* 2004; **96** (3): 411- 423. ([PubMed](#))
- [14] Ford. J.L, Timmins. P, In: Pharmaceutical Thermal Analysis. John Wiley and Son, Chichester, 1989, pp. 250–252.
- [15] Freedman. B, Butterfield. R.O, Pryde. E.H, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1986, *63*, 1375.
- [16] Freedman. B, Pryde. E.H, Mounts, T.L. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1984, *61*, 1638.
- [17] G. Bognolo, Lipid Technologies and Applications (ed. F.D. Gunstone and F.B. Padley) Marcel Dekker, New York (1997), pp.633-694.
- [18] G. Indrayanto, M. Mugihardjo, R. Handanyi, *Drugs Dev. Int. Pharm.* 20 (1994) 911.
- [19] G. Pifferi, Compatibilita` chimico-fisica tra tiocolchicoside e farmaci antinfiammatori non steroidei, *Boll. Chim. Farm.* 132 (1993) 203.
- [20] G.L. Hasenheuttl, Lipid Synthesis and Manufacture (ed. F.D. Gunstone) Sheffield Academic Press, Sheffield (1999) pp.371-400.
- [21] G.P. McNeill, Lipid Synthesis and Manufacture (ed. F.D. Gunstone) Sheffield Academic Press, Sheffield (1999) pp.288-320.
- [22] Graille. J, Lozano. P, Pioch. D, Geneste. P, *Oléagineux* 1986, *41*, 457.
- [23] Hadia. IA. ; Ugriné. HE. ; Farouk. AM. ; Shayoub. M., Formulation of polyethylene glycol ointment bases suitable for tropical and subtropical climates I. *Acta Pharm Hung* 1989; *59*: 137–142.
- [24] Harrington. K.J, D’Arcy-Evans, C. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1985**, *24*, 314.
- [25] J. GARRIGUE, Thèse (2002) UNIVERSITE PARIS XI.
- [26] K. Larsson, Lipids — Molecular Organisation, Physical Functions and Technical Applications, The Oily Press, Dundee (1994).
- [27] Kassa. Dj, Denine. R, Ouali, Aomar, Benouniche. N, Cours de pharmacie galénique, Tome 2, Office des publication universitaires.
- [28] Kellaway. IW, Marriott. C, Correlations between physical and drug release characteristics of polyethylene glycol suppositories. *J Pharm Sci* 1975; **64**: 1162–1166. ([PubMed](#))
- [29] L. Blecher, *Pharm. Technol*, 15 (1991) 54.

- [30] M.G. Vellve, The global excipient market: future trends and challenges, *Pharmaceutical Techn. Europe*, June 2000, pp. 20-24.
- [31] M.R. Porter, *Lipid Technologies and Applications* (ed. F.D. Gunstone and F.B. Padley) Marcel Dekker, New York (1997), pp.579-608.
- [32] M.S. Lesney, More than just the sugar in the pill, *Today's Chemist at Work*, January 2001, pp. 38- 43.
- [33] Marcel. T, Nagappan. P, Nerenbaum. L, *et al.* Calcium phosphate-PEG-insulin-casein (CAPIC) particles as oral delivery systems for insulin. *Int J Pharm* 2004; **277**(1-2): 91-97.
- [34] Marishita. M, Goto. T, Peppas, NA *et al*, Mucosal insulin delivery systems based on complexation polymer hydrogels: effect of particle size on insulin enteral absorption. *J Control Release* 2004; **97**(1): 67-78.
- [35] Martin. WE et al. Eds, *Remington's Practice of Pharmacy*, 12th Ed., Easton PA, Mack Publishing Company, 1961, pp1344-45.
- [36] Morton's, *The Nurse Dictionary*, 24th ed., Faber & Faber, London, 1957.
- [37] N. Krog, *Lipid Technologies and Applications* (ed. F.D. Gunstone and F.B. Padley) Marcel Dekker, New York (1997), pp.521-534.
- [38] O'Neil .MJ, Ed, *The Merck Index* 13th ed. 2001, Whitehouse Station NJ. Merck & Co., Inc. pp 799, 1405.
- [39] Osol. A, Pratt R. *U.S. Dispensatory* 27th Ed., Philadelphia PA, J.B. Lippincott Co., 1973, pp 560-561.
- [40] P. Baldrick, Pharmaceutical excipient development: the need for clinical guidance, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32 (2000) 210.
- [41] P. Crowley, C. Martini, Drug- excipient interactions, *Pharmaceutical Techn. Europe*, March 2001, pp. 26 -34.
- [42] P.E. Sonnet, *Lipid Synthesis and Manufacture* (ed. F.D. Gunstone) Sheffield Academic Press, Sheffield (1999) pp.167-184.
- [43] P.J. Lawler and P.S. Dimick, *Food Lipids: Chemistry, Nutrition, and Biotechnology*, (ed. C.C. Akoh and D.B. Min) Marcel Dekker, New York (1998) pp.229-250.

- [44] Pérez- Pariente. J, Díaz. I, Mohino. F, Sastre. E, Selective Synthesis of Fatty Monoglycerides by Using Functionalised Mesoporous Catalysts. *Applied Catalysis A: General*, Volume 254, (2003), Issue 2 173-188.
- [45] Pharmacopée internationale, Méthodes générales d'analyse, Vol.1, 3^{ème} éd., 1980.
- [46] Pharmacopée internationale, Normes de qualité, Vol.3, 3^{ème} éd., 1980.
- [47] Pouilloux. Y, Abro. S, Vanhove. C, Barrault. J, Reaction of Glycerol with Fatty Acids in the Presence of Ion-exchange Resins: Preparation of Monoglycerides. *Journal of Molecular Catalysis A: Biointerfaces*, Volume149, (1999), issues 3-6 383-390.
- [48] R. Bittman, Lipid Synthesis and Manufacture (ed. F.D. Gunstone) Sheffield Academic Press, Sheffield (1999) pp.185-207.
- [49] Setnikar. I, Fantelli S. Softening and liquefaction temperature of suppositories. *J Pharm Sci* 1963; **52**: 38-43. ([PubMed](#))
- [50] Stern. R, Hillion. G, Eur. Pat. Appl. EP 356,317 (Cl. C07C67/56), 1990; *Chem. Abstr.* 113: P58504k (1990).
- [51] Stoffel. W, Chu. F, Ahrens. E.H, Jr. *Anal. Chem.* **1959**, 31, 307.
- [52] Sweetman. SC. Ed, MARTINDALE The Complete Drug Reference, 33rd ed., London. The Pharmaceutical Press, 2002, pp 1616-1617, 1655,
- [53] Taylor JB, Simpkins DE. Aminophylline suppositories: *in vitro* dissolution and bioavailability in man. *Pharm J* 1981; **227**: 601–603.
- [54] W. Pazdziod, J. Myskowski, W. Croc, *Pol. J. Chem.*, 36 (1992), 335.
- [55] Yu, DK, Elmquist. WF. , Sawchuk. RJ , Pharmacokinetics of Propylene Glycol in Humans During Multiple Dosing Regimens. *J Pharm Sci* 74(8):1985, pp 876-879.