

N° ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumedienne

Faculté de Génie Mécanique et de Génie des Procédés



MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MAGISTER

En Génie des Procédés

Spécialité : Technologie pharmaceutique

Par : M^{elle} MAZOUZI FAHIMA

SUJET

***Etude paramétrique et contribution
à la formulation d'une suspension
pharmaceutique anti-reflux et anti-
acide***

Soutenu publiquement le 30/06/2010, devant le jury composé de :

M ^f K. DAOUD	Professeur	(USTHB)	Président
M ^f M.MOULAI MOSTEFA	Professeur	(MEDEA)	Examineur
M ^f A.LACHEMETE	Maître de Conférences	(USTHB)	Examineur
M ^f A. HADJSADOK	Maître de Conférences	(BLIDA)	Directeur de thèse
M ^{me} N. AYACHI	Maître Assistante	(SAIDAL)	Invitée

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, Je remercie le tout puissant qui m'a donné la force et le savoir pour suivre mes études et réaliser ce travail, merci mon dieu.

Je remercie tout d'abord mon encadreur Mr Hadj sadok Abdelkader, maître de conférence à l'université de Saad Dahleb de m'avoir si bien suivi, orienté et encadré tout au long de ce projet.

Mes sincères remerciements s'adressent tout d'abord à Mr A.Kerrar le Président Directeur Général du site Biopharm-Industrie (OSM), à Mr M.Hedir Ex Directeur du site, M^{me} T.Bencheikh Directrice actuelle du site Biopharm-Industrie et M^{me} A.Guellour Directrice du Laboratoire de Recherche et Développement ainsi qu'à son staff de m'avoir donné la chance de réaliser ce projet.

J'exprime ma gratitude à Mr le président du jury, Le Professeur K.Daoud, et les membres du jury : le Professeur N. Moulai Mostefa, Docteur A. Lachemete, ainsi qu'à Mme N. Ayachi, Maître Assistante en Pharmacie Galénique d'avoir accepté de juger ce travail.

Mes vifs remerciements vont à tous ceux qui ont participé et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce projet.

DEDICACES

Je dédie ce mémoire à toute ma famille, spécialement à ma très chère mère et tous ceux qui m'aiment.

Nomenclature

Symboles	Désignations	Unité
θ	angle de contact	
γ_{SA}	tension interfaciale solide-air	[J/m ²]
γ_{SL}	tension interfaciale solide-liquide	[J/m ²]
γ_{LA}	tension interfaciale liquide-air	[J/m ²]
ω_{SL}	travail d'adhésion entre le solide et le liquide	[J]
V	vitesse de sédimentation	[cm/s]
r	rayon moyen des particules	[μm]
d	différence de densité entre la phase solide et la phase liquide	
η	viscosité du milieu dispersant	[Pa.s]
g	accélération de la pesanteur	[cm ² /s]
H_u	hauteur du sédiment à l'équilibre	[cm]
H₀	hauteur totale de la préparation	[cm]
I	densité de la phase dispersée	
n	nombre de particules isolées au temps t.	
n₀	nombre de particules au temps zéro	
a	Coefficient	
F	énergie de surface	[N/m ²]
A	la surface de la particule	[μm^2]
τ	contrainte de cisaillement	[Pa]
γ	Déformation de cisaillement	
$\dot{\gamma}$	vitesse de cisaillement	[1/s]
t	Temps	[s]
T	Température	[°C]
η	viscosité absolue	[Pa.s]
η_{app}	viscosité apparente	[Pa.s]
ν	viscosité cinématique	[m ² /s]
μ_r	viscosité relative	
μ_s	viscosité du solvant	[Pa.s]
τ_0	contrainte seuil	[Pa]
μ_p	viscosité plastique	[Pa.s]
K	indice de consistance	
n	indice de structure	
μ_∞	viscosité à cisaillement infini	[Pa.s]
χ	constante liant μ_∞ et la viscosité à très faible taux de cisaillement	
d	densité relative.	
M_{H2O}	masse de l'eau.	[g]
M_{susp}	masse de la suspension.	[g]
M₀	masse de pycnomètre vide.	[g]
t	valeur de Student	
n	nombre des essais réalisés.	

Abréviations et notations

SSO : Sphincter supérieur de l'œsophage.

SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage.

RGO : Reflux gastro-oesophagien.

RTSIO : Relâchement transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage.

OSR : Oesophagite sténosante par reflux.

EBO : Endobrachyoesophage.

PVC : Polychlorure de Vinyle.

® : Marque déposée.

DCI : Dénomination Internationale Commune.

pH : Potentiel d'hydrogène.

MP : Matière première.

CCF : Central Composite Face.

PLS : Partial Least Square.

R^2 : Coefficient d'explication.

Q^2 : Coefficient de prédiction.

ddl : Degré de liberté.

CV : Coefficient de variation.

LA LISTE DES FIGURES

Figure (I-1) : Schéma représentatif d'un système dispersé.....	2
Figure (I-2) : Différents types de mouillage des particules.....	4
Figure (I-3) : Phénomène de mouillage.....	4
Figure (I-4) : Représentation schématique conventionnelle d'un tensioactif.....	6
Figure (I-5) : Les micelles cylindriques.....	6
Figure (I-6) : Les micelles sphériques.....	6
Figure (I-7) : Emulsions Huile/Eau et Eau/Huile.....	7
Figure (I-8) : Sédiment défloculé (a) et sédiment floculé (b).....	11
Figure (I-9) : Potentiel zêta.....	13
Figure (I-10) : Energie potentielle de la stabilisation électronique.....	14
Figure (II-1) : Image d'une partie du tube digestif.....	18
Figure (II-2) : Schéma représentatif du chorion.....	19
Figure (II-3) : Structure de la gomme xanthane.....	31
Figure (II-4) : Les deux monomères de l'acide alginique.....	33
Figure (II-5) : Conformation « chaise » de l'acide alginique.....	33
Figure (II-6) : Modèle de la boîte à œufs.....	34
Figure (III-1) : Matériau cisailé entre deux plans parallèles l'un mobile et l'autre fixe.....	36
Figure (III-2) : Rhéogramme d'un fluide de Casson.....	42
Figure (III-3) : Rhéogramme d'un fluide de Bingham.....	42
Figure (III-4) : Rhéogrammes des fluides sans contrainte seuil.....	43
Figure (III-5) : Courbe de viscosité d'un fluide pseudo-plastique.....	44
Figure (III-6) : Courbe de viscosité d'un fluide dilatant.....	45
Figure (III-7) : Courbe d'écoulement complexe présentant différents types d'écoulements.....	46
Figure (III-8) : Exemples de boucles d'hystérésis de fluides thixotropes.....	48

Figure (IV-1) : Photo du rhéomètre.....	52
Figure (IV-2) : Rhéogramme de la suspension de référence à T = 20°C.....	52
Figure (IV-3) : Courbe de relaxation et fluage de la suspension de référence à T=20°C.....	54
Figure (IV-4) : Courbe d'écoulement de la suspension de référence à T= 20°C.....	55
Figure (IV-5) : Evolution de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement à T=20°C.....	55
Figure (IV-6) : Courbe expérimentale et rhéogrammes des modèles du produit de référence	57
Figure (IV-7) : Image de la structure du gel d'alginate.....	60
Figure (IV-8) : Photo du montage du profil de neutralisation.....	61
Figure (IV-9) : Profil de neutralisation de la suspension de référence.....	61
Figure (IV-10) : Profil de neutralisation de la suspension de référence modélisé.....	62
Figure (IV-11) : Variation du paramètre « a » du modèle de Weibull modifié, avec b=0,157 et c=1,315.....	63
Figure (IV-12) : Variation du paramètre « b » du modèle de Weibull modifié, avec a=0,015 et c=1,315.....	64
Figure (IV-13) : Variation du paramètre « c » du modèle de Weibull modifié, avec a=0,015 et b=0,157.....	65
Figure (IV-14) : Photo du microscope optique (OPTIKA).....	66
Figure (IV-15) : Observation microscopique (400x) du produit de référence.....	66
Figure (IV-16) : Rhéogramme de l'essai type à 20°C.....	71
Figure (IV-17) : Courbe de relaxation et fluage de l'essai type à 20°C.....	71
Figure (IV-18) : Courbe d'écoulement de l'essai type à 20°C.....	72
Figure (IV-19) : Evolution de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai type à T= 20°C.....	72
Figure (IV-20) : Profil de neutralisation de l'essai type.....	74
Figure (IV-21) : Histogrammes de R ² et Q ² de chaque réponse retenue.....	78
Figure (IV-22) : Effet du xanthane sur la contrainte seuil.....	79
Figure (IV-23) : Effet du carbopol sur la contrainte seuil.....	80

Figure (IV-24) : Effet du xanthane sur « a ».....	80
Figure (IV-25) : Effet du carbopol sur « a ».....	81
Figure (IV-26) : Courbes d'iso-réponses.....	81
Figure (IV-27) : Profils de neutralisation des formulations à différents taux en xanthane...	85
Figure (IV-28) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,5% de xanthane.....	86
Figure (IV-29) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,6% de xanthane.....	87
Figure (IV-30) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,7% de xanthane.....	87
Figure (IV-31) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,8% de xanthane.....	87
Figure (IV-32) : Photo du Brookfiel (DV-II+Pro).....	88
Figure (IV-33) : Profil de neutralisation de la suspension à 0,55% de xanthane.....	89
Figure (IV-34) : Observation microscopique (400x) de la suspension à 0,55% de xanthane	90

LA LISTE DES TABLEAUX

Tableau (I-1) : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante	2
Tableau (II-1) : principales espèces d'algues brunes.....	32
Tableau (IV-1) : Description du produit de référence.....	51
Tableau (IV-2) : Paramètres rhéologiques des différents modèles du produit de référence..	57
Tableau (IV-3) : Propriétés physico- chimiques de la suspension de référence.....	59
Tableau (IV-4) : propriétés du radeau formé.....	59
Tableau (IV-5) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation.....	63
Tableau (IV-6) : Représentation des différents MP de la formulation.....	67
Tableau (IV-7) : Matrice d'expériences.....	69
Tableau (IV-8) : Paramètres de la modélisation rhéologiques.	73
Tableau (IV-9) : Caractéristiques du radeau.....	73
Tableau (IV-10) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation.....	75

Tableau (IV-11) : Matrice d'expériences et des réponses.....	75
Tableau (IV-12) : Matrice de corrélations.....	76
Tableau (IV-13) : Signification des corrélations entre les réponses.....	77
Tableau (IV-14) : Valeurs de R^2 et Q^2 des réponses retenues.....	78
Tableau (IV-15) : Valeurs des constituants de l'optimum.....	82
Tableau (IV-16) : Caractérisation des MP.....	83
Tableau (IV-17) : Caractérisation physico-chimique des formulations.....	84
Tableau (IV-18) : Caractérisation anti-reflux des formulations.....	84
Tableau (IV-19) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation.....	85
Tableau (IV-20) : Etat de stabilité des suspensions en éprouvette.....	86
Tableau (IV-21) : Valeurs de la viscosité des formulations.....	88
Tableau (IV-22) : Caractéristiques de la suspension à 0,55% de xanthane.....	89
Tableau (IV-23) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation de la suspension à 0,55% de xanthane.....	89

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES

I	Définition d'un médicament.....	1
I-1	Composition d'un médicament.....	1
I-2	Systèmes disperses.....	1
I-2.1	Classification des systèmes dispersés.....	2
I-3	Définition des suspensions.....	3
I-4	Stabilité des suspensions.....	3
I-4.1	Mouillage des particules	3
I-4.1.1	Phénomène de mouillage.....	3
I-4.1.2	Agents de surface.....	5
I-4.2	Sédimentation des particules.....	8
I-4.2.1	Vitesse de sédimentation.....	8
I-4.3	Structure du sédiment.....	10
I-4.3.1	Sédiment défloculé.....	10
I-4.3.2	Sédiment floculé.....	11
I-4.3.3	Facteurs influençant sur la structure du sédiment.....	11
I-5	Formulation des suspensions.....	15
I-5.1	Par floculation ou coagulation des particules.....	15
I-5.1.1	Floculation par les électrolytes.....	15
I-5.1.2	Floculation par les tensioactifs.....	15
I-5.1.3	Floculation par les liquides.....	16
I-5.1.4	Floculation par les polymères.....	16
I-5.2	Formulation basé sur l'augmentation de la viscosité du véhicule dispersant...	16
I-6	Méthodes de formulation des suspensions.....	17
I-6.1	Méthode de MARTIN.....	17
I-6.2	Méthode de SAMYN.....	17

CHAPITRE II : REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN ET MOYENS DE TRAITEMENT

II	Physiologie et anatomie de l'œsophage.....	18
II-1	Digestion dans l'estomac.....	18
II-1.1	Fonction de l'acidité dans l'estomac.....	19
II-1.2	Causes de l'hyperacidité.....	19
II-2	Reflux gastro-oesophagien (RGO).....	20
II-2.1	Physiopathologie.....	20
II-2.1.1	Défaillance de la barrière anti-reflux.....	20
II-2.1.2	Composition du matériel de reflux.....	20
II-2.1.3	Troubles de la vidange gastrique.....	21
II-2.1.4	Hernie hiatale.....	21
II-2.2	Formes cliniques du reflux gastro-oesophagien.....	22

II-2.2.1	Formes typiques.....	22
II-2.2.2	Manifestations atypiques du reflux gastro-oesophagien.....	23
II-2.2.3	Formes compliquées.....	25
II-2.3	Traitement du reflux gastro oesophagien.....	25
II-2.3.1	Mesures hygiéno-diététiques.....	25
II-2.3.2	Traitements médicaux.....	26
II-2.3.3	Définition des polysaccharides	30

CHAPITRE III : RHEOLOGIE

III	Définition de la rhéologie.....	35
III-1	Grandeurs utilisées en rhéologie.....	35
III-1.1	Mouvement laminaire de cisaillement.....	35
III-1.2	Contrainte de cisaillement.....	36
III-1.3	Déformation et vitesse de déformation.....	36
III-1.3.1	Déformation de cisaillement γ	36
III-1.3.2	Vitesse de cisaillement.....	37
III-1.4	Equation rhéologique d'état et rhéogrammes.....	37
III-1.4.1	Equation rhéologique d'état.....	37
III-1.4.2	Rhéogrammes.....	37
III-1.5	Viscosité.....	38
III-1.5.1	Définition de la viscosité.....	38
III-1.5.2	Principaux paramètres dont dépend la viscosité des fluides.....	38
III-2	Classification des fluides réels en fonction de leur comportement rhéologique.....	40
III-2.1	Fluides « indépendants du temps ».....	40
III-2.1.1	Fluides newtoniens.....	40
III-2.1.2	Fluides non newtoniens.....	41
III-2.1.3	Lois d'écoulement diverses.....	45
III-2.1.4	Écoulement généralisé.....	46
III-2.2	Fluides « dépendants du temps ».....	47
III-2.2.1	Fluides thixotropes.....	47
III-2.2.2	Fluides rhéopexes.....	49
III-2.2.3	Fluides viscoélastiques.....	49

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV : EXPERIMENTATION ET DISCUSSION DES RESULTATS

IV	Introduction.....	50
IV-1	Caractérisation du produit de référence.....	50
IV-1.1	Description du produit de référence.....	50
IV-1.2	Caractérisation rhéologique.....	51
IV-1.2.1	Test de plasticité.....	52

IV-1.2.2	Test de dépendance au temps.....	53
IV-1.2.3	Test d'écoulement.....	54
IV-1.2.4	Modélisation rhéologique et choix du modèle.....	56
IV-1.3	Caractérisation physico-chimique.....	58
IV-1.4	Caractérisation de l'activité anti-reflux.....	59
IV-1.5	Caractérisation de l'activité anti-acide.....	60
IV-1.5.1	Modélisation du profil de neutralisation.....	61
IV-1.6	Caractérisation morphologique.....	65
IV-2	Etude de pré-formulation.....	66
IV-2.1	Etude des matières premières utilisées.....	66
IV-2.2	Etude des paramètres de formulation.....	67
IV-3	Formulation.....	68
IV-3.1	Méthode des Plans d'expériences.....	68
IV-3.1.1	Introduction.....	68
IV-3.1.2	Terminologie.....	68
IV-3.1.3	Méthodologie expérimentale.....	69
IV-3.2	Méthode de fabrication.....	70
IV-3.3	Définition des réponses.....	70
IV-3.3.1	Réponses rhéologiques.....	70
IV-3.3.2	Réponses de la propriété anti-reflux.....	73
IV-3.3.3	Réponses de la modélisation du profil de neutralisation.....	74
IV-3.3.4	Matrice de corrélation.....	75
IV-3.3.5	Analyse statistique des modèles par PLS.....	78
IV-3.3.6	Etude d'effet des facteurs sur les réponses.....	79
IV-3.3.7	Discussions.....	82
VI-4	Caractérisation de la nouvelle formulation.....	83
IV-4.1	Caractérisation des matières premières de formulation.....	83
IV-4.2	Procédé de fabrication.....	83
IV-4.3	Caractérisation physico-chimique.....	83
IV-4.4	Caractérisation de l'activité anti-reflux.....	84
IV-4.5	Caractérisation de l'activité anti-acide.....	84
IV-4.6	Test de sédimentation en éprouvette.....	86
IV-4.7	Caractérisation morphologique.....	86
IV-4.8	Caractérisation rhéologique.....	88
IV-4.8.1	viscosité.....	88
IV-4.9	Discussions.....	90

CONCLUSION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Le reflux gastro-oesophagien est un phénomène intermittent et silencieux qui se produit chez tous les sujets, en particulier après les repas. Il s'agit d'un trouble causé par le reflux du contenu gastrique dans la lumière oesophagienne, dont le revêtement intérieur n'étant pas conçu pour résister à l'assaut des sucs gastriques, l'inflammation s'installe, suivie de brûlures et d'autres symptômes d'irritation de l'œsophage. Avec le temps, il peut en résulter des complications parfois sévères.

De nos jours, les personnes souffrant régulièrement de reflux peuvent obtenir un traitement simple et efficace pour soulager leurs symptômes, en utilisant les anti-acides, anti-reflux qui sont offerts en vente libre et sont habituellement suffisants pour le traitement, conjointement à certains conseils de prévention. Dans cette gamme apparaît les suspensions composées d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium qui diminuent les symptômes en neutralisant en partie l'acidité gastrique par les bicarbonates, et en isolant mécaniquement la zone inflammatoire par l'alginate de sodium par formation d'un radeau.

A cet égard, le laboratoire de recherche et de développement de Biopharm industrie a initié ce projet, visant l'optimisation thérapeutique et économique d'un anti-acide à effet radeau. L'objectif est en fait de substituer d'une part l'alginate précurseur de la formation de cette barrière physique, par du xanthane ; un biopolymère ayant un pouvoir stabilisant et suspendant, et d'autre part, proposer une optimisation du procédé de fabrication, en remplaçant l'agent suspendant, le carbopol, par le xanthane.

Ce manuscrit est donc fractionné en quatre chapitres. Dans le premier chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude des systèmes dispersés et plus particulièrement aux suspensions ainsi qu'à leurs différentes formes d'instabilités. Nous avons par la suite traité des généralités sur le reflux gastro-œsophagien, les moyens de traitement par les anti-acides et biopolymères. Il s'en suivra au troisième chapitre par des notions sur la rhéologie.

Le dernier chapitre comprend l'étude expérimentale qui s'appuie sur l'outil statistique et informatique et qui comporte la méthodologie et l'interprétation des résultats obtenus.

Enfin, en conclusion nous récapitulons les points les plus importants qui ressortent au terme de cette étude, puis nous donnons les perspectives éventuelles de ce travail.

Chapitre I :

*Suspensions
pharmaceutiques*

Parmi les formes pharmaceutiques occupant une place importante dans la gamme des systèmes dispersés figurent les suspensions. Cette forme pharmaceutique qui est difficilement réalisable dépend de nombreux facteurs physiques et chimiques à cause de la cohésion de deux différentes phases dans la formulation.

Dans ce chapitre nous allons aborder en premier lieu des généralités sur les systèmes dispersés, les suspensions pharmaceutiques et plus particulièrement aux différentes formes d'instabilités qu'elles peuvent subir.

I / Définition d'un médicament ^[1]

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

I-1 / Composition d'un médicament ^[1]

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

- **Principe actif**

C'est un composé chimique d'origine organique ou minérale qui confère au médicament son activité thérapeutique.

- **Excipients (Adjuvants)**

Les adjuvants pharmaceutiques sont des substances dénuées d'activités thérapeutiques capables d'améliorer les propriétés physico-chimiques ou organiques des préparations pharmaceutiques auxquelles elles sont ajoutées.

I-2 / Systèmes dispersés

Un système dispersé est formé d'au moins de deux phases dont l'une est la **phase dispersante** qui présente un milieu continu parfois appelé extérieur. L'autre phase est la **phase dispersée** et elle est dite discontinue ou interne, figure (I-1).

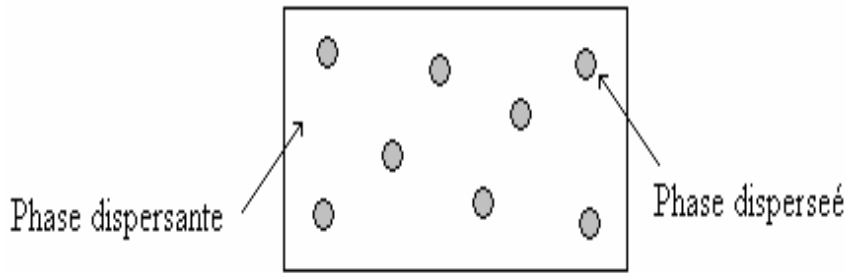


Figure (I-1) : Schéma représentatif d'un système dispersé.

I-2.1 / Classification des systèmes dispersés

A / Selon la nature de la phase dispersante

Cette classification est présentée dans le tableau ci-dessous, tableau (I-1) :

Tableau (I-1) : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante.

		Nature de la phase dispersante		
		Gaz	Solide	Liquide
Nature de la phase dispersée	Gaz	/	Mousse solide (mousse isolante)	Mousse liquide (mousse des extincteurs)
	Solide	Aérosol	Dispersion solide (plusieurs alliages)	certaine peinture, encre, suspensions
	Liquide	Nuage, fumée, brouillard.	Émulsion solide (crème glacée, asphalte)	Émulsion

B / Selon la forme pharmaceutique

On distingue plusieurs dispersions pharmaceutiques :

- **Une émulsion** : On peut définir une émulsion comme étant un système hétérogène thermodynamiquement instable constitué de deux liquides non miscibles, dans lequel un liquide est dispersé dans l'autre sous forme de fines gouttelettes.
- **Une mousse** : C'est une dispersion d'un gaz dans un liquide.
- **Un aérosol** : c'est une dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.
- **Une suspension** : c'est une dispersion d'un solide dans un liquide [2].

I-3 / Définition des suspensions

Les suspensions pharmaceutiques sont des dispersions d'un solide ou plusieurs solides finement divisés dans un milieu liquide ou semi solide plus ou moins consistant dans lequel ils sont insolubles ou pratiquement insolubles.

Ce sont des systèmes hétérogènes comportant deux phases :

- une phase liquide continue, dispersante.
- une phase solide discontinue, dispersée ^[3].

Dans les applications pharmaceutiques, on distingue :

- les suspensions orales.
- les suspensions parentérales.
- les lotions.

I-4 / Stabilité des suspensions ^[4]

La formulation d'une suspension implique des connaissances théoriques liées à la technologie permettant d'obtenir un produit présentant des propriétés optimales du point de vue pharmacologique et physico- chimique.

Parmi les paramètres les plus importants qu'il faut connaître et qui régissent la stabilité des suspensions : le mouillage, la sédimentation et la structure du sédiment formé.

I-4.1 / Mouillage des particules ^[5]

L'introduction des particules dans le véhicule est une phase importante de la préparation des suspensions. Lorsque ces particules sont très hydrophobes, elles sont recouvertes d'une mince couche d'air. En effet, elles ne sont pas mouillées par le véhicule et auront tendance à s'agglomérer et à flotter à la surface. On peut quelques fois éliminer cet air par agitation mais le plus souvent on aura recours à l'addition d'un agent mouillant (tensioactif).

I-4.1.1 / Phénomène de mouillage

Le mouillage est l'étude de l'étalement d'un liquide déposé sur un substrat solide. De façon générale, lorsqu'un liquide est déposé sur un solide, le mouillage de ce dernier peut être apprécié par l'angle de contact θ que forment la surface du solide et la tangente au liquide ^[6]. Lorsque le mouillage est parfait, l'angle de contact θ devient nul. Dans ce cas l'énergie d'adhésion est maximale.

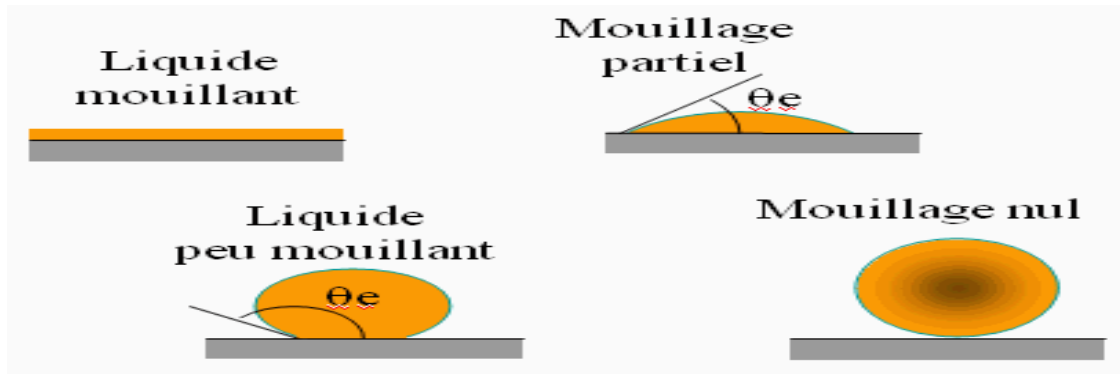


Figure (I-2) : Différents types de mouillage des particules.

Un premier signe d'hétérogénéité peut apparaître dès l'introduction d'une phase dans une autre phase de nature différente par suite d'un mauvais mouillage des particules par le véhicule dispersant. Ce mouillage défectueux peut aller jusqu'à provoquer la flottation des particules à la surface du véhicule conduisant ainsi à la séparation des deux phases.

Le mouillage des particules solides par le liquide dispersant est d'autant plus mauvais que l'angle de contact θ formé entre la surface du solide et la tangente à la gouttelette liquide est grande.

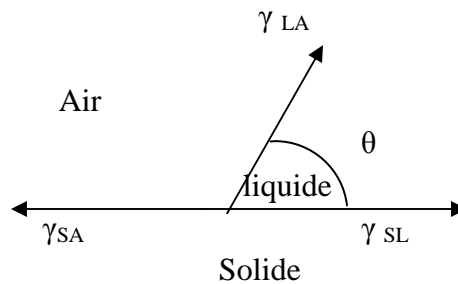


Figure (I-3) : Phénomène de mouillage.

A l'équilibre :

$$\gamma_{SA} = \gamma_{SL} + \gamma_{LA} \cdot \cos\theta \quad \text{I-1}$$

γ_{SA} : tension interfaciale solide-air

γ_{SL} : tension interfaciale solide-liquide

γ_{LA} : tension interfaciale liquide-air

θ : angle de contact.

D'après la loi de DUPRE :

$$\omega_{SL} = \gamma_{SA} + \gamma_{LA} - \gamma_{SL} \quad \text{I-2}$$

ω_{SL} : le travail d'adhésion entre le solide et le liquide.

En remplaçant γ_{SA} dans l'équation (1) on aura :

$$\omega_{SL} = (1 + \cos\theta) * \gamma_{LA} \quad \text{I-3}$$

On dit que pour un meilleur mouillage il faut que θ soit très petite, donc d'après les équations on remarque que pour θ très petite ω_{SL} doit être supérieure ou égale à $2 * \gamma_{LA}$. On peut déduire que tout additif qui provoque une diminution de la tension superficielle du liquide diminue la valeur de l'angle de contact et facilite le mouillage du solide.

Le mouillage correct des particules n'est réalisé que lorsque γ_{SL} est inférieure à γ_{SA} sur toute l'étendue de l'interface solide-liquide, ce résultat est atteint lorsqu'un film mono moléculaire de surfactif recouvre cette interface.

La quantité de surfactif nécessaire dépend donc de la valeur de la surface spécifique du produit à disperser. Plus elle est grande plus la quantité de tensioactif à ajouter est importante. lorsque la tension interfaciale solide - liquide γ_{SL} est supérieure à la tension interfaciale γ_{SA} solide – air, dans ce cas l'air qui adhère à la surface des particules ne peut être expulsé par le liquide et confère au solide une densité apparente inférieure à la densité du liquide.

Les substances ayant la capacité de modifier la tension superficielle de base sont appelées tensioactifs ou agents de surface.

I-4.1.2 / Agents de surface

Les composés tensioactifs ou agents de surface, appelés en anglais surfactants ^[7], sont des molécules amphiphiles d'origine naturelle ou le plus souvent synthétique à poids moléculaires relativement plus élevés ^[8].

Le terme de composés amphiphiles s'applique aux molécules comportant deux parties de polarités différentes ^[7].

Un agent de surface est aussi défini comme étant un composé chimique qui, dissous ou dispersé dans un liquide est préférentiellement adsorbé à une interface, ce qui détermine un ensemble de propriétés physico-chimiques d'intérêt pratique ^[9].

Les surfactifs sont caractérisés par les trois points suivants :

- Ce sont des substances amphiphiles caractérisées par la présence dans leurs molécules de deux parties : l'une hydrophile ou polaire et l'autre lipophile ou apolaire comme le montre la figure (I-4).

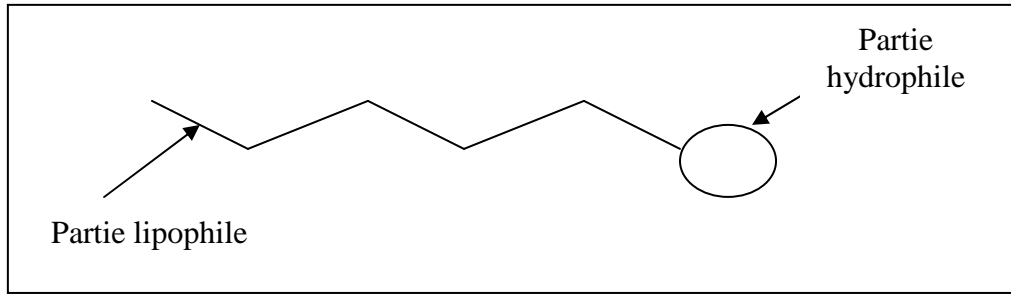


Figure (I-4) : Représentation schématique conventionnelle d'un tensioactif.

- Ils ont la propriété de s'adsorber aux interfaces liquide-gaz, liquide-liquide, liquide-solide. L'adsorption se traduit par un film où les molécules de surfactifs sont orientées (les molécules hydrophiles dans l'eau).
- Au dessus d'une certaine concentration, les molécules de surfactifs peuvent s'agréger et former des micelles soit sphériques soit cylindriques montrées dans les figures (I-5) et (I-6).

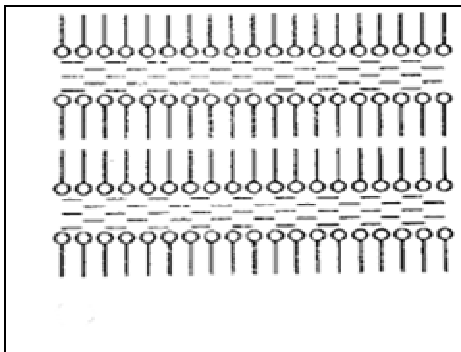


Figure (I-5) : Les micelles cylindriques.

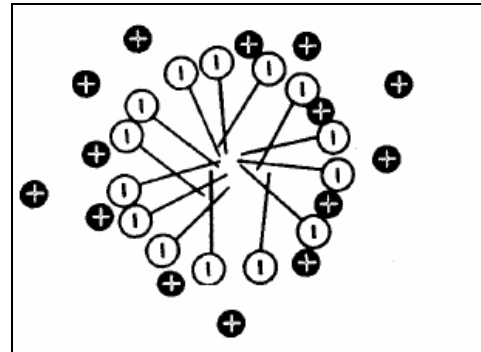


Figure (I-6) : Les micelles sphériques.

I-4.1.2.1 / Propriétés des tensioactifs ^[10]

Grâce à leurs adsorptions aux interfaces et à la possibilité qu'ils ont à donner des micelles, les surfactifs possèdent un certain nombre de propriétés intéressantes :

➤ **Propriétés mouillantes**

Les surfactifs, en abaissant la tension superficielle d'un liquide diminuent la valeur de l'angle de contact entre le solide et ce liquide. Ils favorisent ainsi l'étalement de ce dernier à la surface du solide.

➤ Propriétés émulsionnantes

Les surfactifs favorisent la dispersion d'un liquide dans un autre liquide non miscible, comme le montre la figure (I-7) :

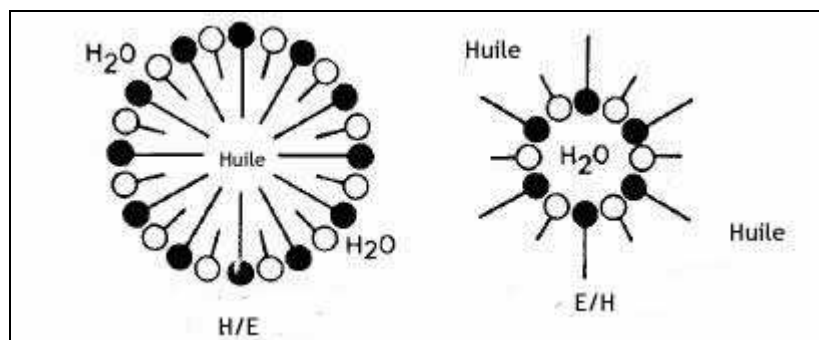


Figure (I-7) : Emulsions Huile/Eau et Eau/Huile.

➤ Propriétés dispersantes

Cette propriété présente l'aptitude d'un agent de surface à provoquer une dispersion de particules solides en suspension au sein d'un liquide. Le pouvoir dispersant est directement lié à l'adsorption de tensioactifs sur les surfaces des particules dispersées qui entraîne une réduction des forces interfaciales entre ses mêmes particules, ce qui provoque leur dispersion.

➤ Propriétés moussantes

Les surfactifs favorisent la formation de mousses puis augmentent leur stabilité. La formation de mousses est rendue plus facile par l'abaissement de la tension interfaciale entre le gaz et le liquide. La stabilité des mousses est accrue grâce à la formation de lamelles et au ralentissement de la rupture des bulles. Chaque lamelle est formée de deux couches de molécules de surfactifs en serrant une mince couche de liquide (solution de surfactifs).

➤ Propriétés détergentes

La détergence est la qualité première d'un nettoyant, elle s'établit en deux temps :

Le mouillage de la surface, puis la mise en suspension de particules des salissures. Autrement dit, la propriété de détergence est le résultat de l'intervention de plusieurs actions : le pouvoir mouillant, le pouvoir dispersant et le pouvoir séquestrant, elle varie selon la structure chimique de l'agent nettoyant et sera modifiée par la présence d'additifs dans la formulation terminée.

I-4.1.2.2 / Classification des tensioactifs

Les tensioactifs sont classés d'après la structure de leur molécule ^[11].

A / Cationiques

Ils possèdent un ou plusieurs groupes fonctionnels s'ionisant en solution aqueuse pour fournir des ions organiques chargés positivement. Parmi les plus importants produits de ce groupe ce trouvent les amines gras et leurs dérivés, et les sels d'ammonium quaternaires.

B / Anioniques

Ils possèdent un ou plusieurs groupes fonctionnels s'ionisant en solution aqueuse pour fournir des ions organiques chargés négativement : alkylbenzène sulfonâtes, alcools sulfatés, dérivés phosphatés, etc.

C / Ampholytes

Ce sont des molécules possédant un ou plusieurs groupements fonctionnelles qui peuvent, selon les conditions du milieu, s'ioniser en solution aqueuse en conférant aux composés le caractère surfacique anionique ou cationique : les acides aminés, esters et amines, etc.

D / Non ioniques

En solution aqueuse ils ne s'ionisent pas, car ils possèdent un groupement hydrophile du type alcool, phénol, ester, éther ou même amide ^[12].

I-4.2 / Sédimentation des particules ^[13]

Dans les suspensions pharmaceutiques, les particules dispersées finissent toujours par sédimenter. Deux notions sont alors importantes :

La vitesse de sédimentation et la nature du sédiment formé.

I-4.2.1 / Vitesse de sédimentation

Un mouillage équilibré et efficace peut faire éviter le phénomène de flottation, mais il ne pourra en aucun cas empêcher au cours de stockage la sédimentation des particules dispersées sous l'action de la pesanteur.

I-4.2.1.1 / Loi de stockes

La vitesse de sédimentation d'une particule solide dans un liquide visqueux newtonien est régie par la loi de **STOCKES** ^[14] :

$$V = \frac{2r^2 \cdot d \cdot g}{9\eta} \quad \text{I-4}$$

Où :

V : La vitesse de sédimentation.

r : rayon moyen des particules.

d : différence de densité entre la phase solide et la phase liquide .

η : viscosité du milieu dispersant .

g : accélération de la pesanteur.

Cette équation n'est valable que pour des particules parfaitement sphériques de même taille, se trouvant dans un système dilué, c'est à dire un système au sein duquel n'existe aucune friction entre les particules lors de la sédimentation. Cette équation fait apparaître un certain nombre de facteurs influençant la vitesse de sédimentation et susceptibles de la modifier. Dans le cas des suspensions, on s'arrange toujours pour diminuer au maximum la vitesse de sédimentation des particules.

I-4.2.1.2 / Principaux facteurs influençant sur la vitesse de sédimentation ^[15]

➤ Taille des particules

La taille des particules est un facteur important. En effet, la vitesse de sédimentation selon la loi de Stokes est proportionnelle au carré du rayon des particules.

La taille moyenne admise pour les particules en suspensions va de 1 à 50 μ m. La réduction de la taille des particules entraîne une augmentation de l'air interfaciale. Cette augmentation est importante car elle influe d'une part sur la vitesse de dissolution du principe actif et d'autre part sur l'augmentation de l'énergie libre de surface. Après broyage, le système créé, possède une énergie de surface plus élevée et devient plus instable sur le plan thermodynamique. Il a tendance à retrouver son état énergétique et les particules tendent à s'agglomérer pour former des particules plus grosses.

Il convient de ne pas oublier qu'en dehors de la taille moyenne, interviennent également la forme des particules et la répartition granulométrique. Signalons en particulier qu'une répartition granulométrique très étroite, tend à éviter une évolution de la taille des cristaux les plus volumineux aux dépens des plus petits

➤ Différence de densité entre les deux phases

Selon la loi de Stokes, la différence de densité entre les deux phases doit être la plus faible possible. La densité de la phase dispersante, dans le cas d'une dispersion aqueuse peut être diminuée ou augmentée. Elle peut être diminuée par l'addition d'alcool éthylique mais son emploi est limité quantitativement. Elle peut être augmentée à l'aide de glycérine, de sirop ou même de polyoxyéthylène-glycols.

➤ Viscosité

L'un des moyens les plus utilisés pour augmenter la stabilité des suspensions est l'addition des substances permettant l'augmentation de la viscosité de la phase dispersante.

Les adjuvants les plus couramment employés sont des polymères dont les solutions présentent un écoulement newtonien, plastique, pseudo-plastique ou thixotrope.

I-4.3 / Structure du sédiment

Il est à noter que dans les suspensions pharmaceutiques on peut admettre qu'une certaine sédimentation se produise à la longue. Le point important est que le précipité ne se prenne pas en masse et qu'une rapide agitation, au moment de l'emploi, rétablisse facilement l'homogénéité de la suspension.

Ceci dépend de la structure des sédiments qui peuvent se former avec ou sans floculation.

I-4.3.1 / Sédiment défloculé

Dans une suspension défloculée, les particules solides sont dispersées individuellement et se précipitent séparément du fait des forces de répulsion qui éloignent les unes des autres. Les particules se déposent au fond du récipient en chassant le liquide interstitiel. Les plus grosses particules sédimentent plus rapidement que les moyennes, elles même sédimentent plus rapidement que les petites (très fines), qui restent plus longtemps dans la partie supérieure de la préparation et parfois indéfiniment, en créant une zone opalescente au dessus du sédiment qui est peu volumineux et compact et très difficile à remettre en suspension même par agitation énergique.

La prise en gâteau ou caking, provient de l'accomplissement de la sédimentation, particule par particule avec empilement et expulsion, sous l'action de la pesanteur.

Le contact étroit, ainsi créé entre les particules, favorise l'établissement de liens physiques ou chimiques qui conduisent à la formation de sédiments durs.

Les suspensions donnant naissance à un sédiment défloculé sont caractérisées par le rapport:

$$F = (H_u/H_0) \qquad I-5$$

Tel que :

H_u : Hauteur du sédiment à l'équilibre

H₀ : Hauteur totale de la préparation.

I-4.3.2 / Sédiment floclé

Dans les suspensions floclées, les particules sont liées entre elles pour former des floccules ou agrégats qui sédimentent à une vitesse déterminée par leur taille et leur porosité. Il n'existe plus de zone opalescente au dessus de la surface du sédiment mais un liquide clair. Ces floccules contiennent souvent du liquide dispersant et occupent un volume important.

Cette particularité conduit à la formation des sédiments poreux, volumineux facilement redispersables. Physiquement, l'état floclé correspond à un état colloïdal instable, pour déterminer le degré de flocculation il est nécessaire de suivre le volume de sédimentation.

La figure (I-8) présente les deux phénomènes de sédimentation :

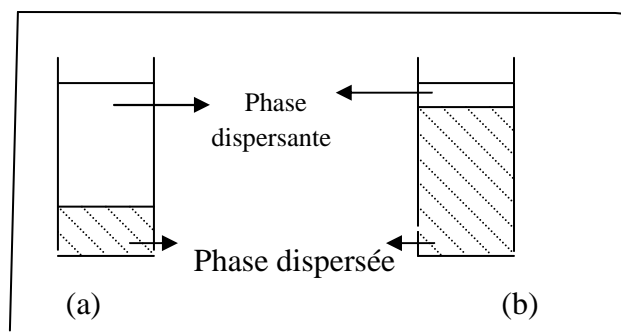


Figure (I-8) : Sédiment défloclé (a) et sédiment floclé (b).

I-4.3.3 / Facteurs influençant sur la structure du sédiment

Les principaux facteurs qui interviennent dans la structure du sédiment sont : la vitesse de flocculation, la mouillabilité des particules, leur charge et les différentes forces d'interactions particulaires.

I-4.3.3.1 / Vitesse de flocculation

La flocculation correspond à la formation au sein de la suspension, d'agrégats, constitués par l'association d'un nombre plus au moins grand de particules de la phase dispersée. Les particules sont liées, les unes aux autres, par des forces d'attraction, mais chacune garde son individualité. La vitesse de flocculation dans une suspension est régie par la loi de «SMOLUCHOVSKY»^[15] :

$$\mathbf{I / n = a.t + I / n_0} \quad \text{I-6}$$

Où:

\mathbf{I} : densité de la phase dispersée.

\mathbf{n} : nombre de particules isolées au temps \mathbf{t} .

$\mathbf{n_0}$: nombre de particules au temps zéro.

t : le temps.

a : coefficient.

I-4.3.3.2 / Mouillabilité des particules et énergie de surface

Les tensioactifs jouent un rôle important dans la mouillabilité des particules et la diminution de l'énergie de surface F qui est donnée par l'équation suivante :

$$\mathbf{F} = \gamma_{\text{SL}} \mathbf{A} \quad \text{I-7}$$

Où :

F : énergie de surface.

A : la surface de la particule

γ_{SL} : tension interfaciale solide-liquide

En diminuant la tension interfaciale, les surfactifs permettent de réduire l'énergie de surface et donc d'obtenir un système thermodynamiquement plus stable.

I-4.3.3.3 / Interactions particulaires ^[15]

Il peut s'agir des forces d'attraction, de répulsion et énergie d'interaction entre deux particules.

- **Forces d'attraction :**

Ce sont des forces intermoléculaires du type de Van Der Waals.

- **Forces de répulsion :**

Les particules, dans une suspension, possèdent toutes une charge électrique de même signe, conférant aux particules une certaine tendance à se repousser.

I-4.3.3.4 / Charge des particules ^[16]

Chaque particule dispersée porte à sa surface une charge électrique. Des ions de la solution de charges opposées vont se coller sur la périphérie de la particule ne la neutralisant que partiellement. D'autres ions de la solution agitée d'un mouvement « brownien » achèvent de la neutraliser totalement, ces ions forment une couche appelée couche diffuse, comme le montre la figure (I-9).

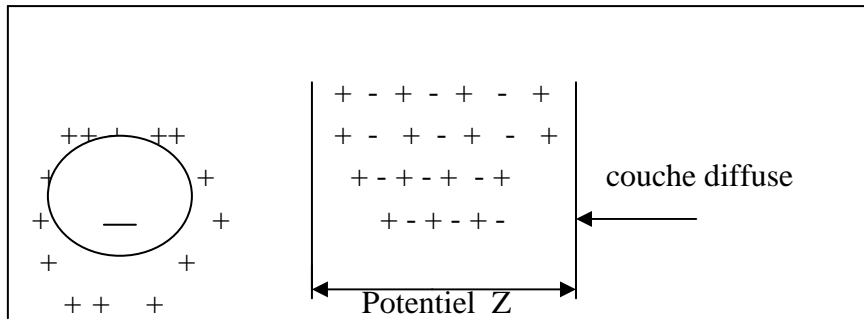


Figure (I-9) : Potentiel zêta.

On définit le potentiel Zêta comme étant la différence de potentiel entre le point de neutralité et la surface de la particule recouverte d'ions opposés.

Plus le potentiel zêta est élevé, plus les particules se repoussent et les forces de répulsion prédominent, d'où une défloculation.

Si le potentiel zêta est réduit au dessus d'une certaine valeur qui dépendra du système étudié, les forces d'attraction dépassent les forces de répulsion et les particules se rassemblent, on aboutit alors à une floculation.

En général, il a été observé que plus la valeur absolue du potentiel zêta est élevée, plus on se rapproche des conditions de stabilité des dispersions et inversement. Plus elle est faible donc proche de zéro, plus on tend vers l'agrégation des particules qui a lieu lorsque les forces d'attraction interparticulaires de VAN DER WAALS deviennent prépondérantes par rapport aux forces de répulsion électrostatique ^[17,18].

Trois grandes méthodes de stabilisations issues de la théorie de Deryaguin-Landau-Verwey-Overbeek (LDVO) peuvent être envisagées :

➤ **stabilisation par modification de l'attraction interparticulaire** ^[19]

Les molécules peuvent être protégées contre la force d'attraction de deux manières :

- par stabilisation électrostatique qui met en œuvre des électrolytes.
- par stabilisation stérique utilisant, par exemple, des surfactifs macromoléculaires.

➤ **stabilisation électrostatique**

L'existence de forces d'attraction et de forces de répulsion fait qu'au total deux particules qui se rencontrent sont soumises à une énergie d'interaction E correspondant à la somme de l'énergie d'attraction et de l'énergie de répulsion. La valeur de cette énergie d'interaction dépend de la distance qui sépare les deux particules.

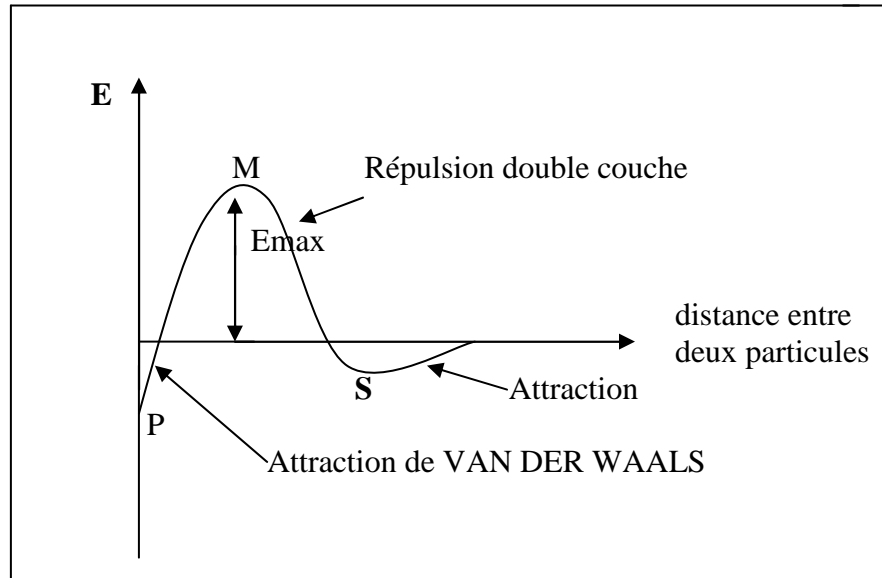


Figure (I-10) : Energie potentielle de la stabilisation électronique.

La figure (I-10) représente l'un des types de courbes qui peut être obtenu lorsqu'on représente l'énergie d'interaction en fonction de la distance séparant les deux particules. La courbe comporte :

- a) Un minimum primaire (P) : dans cette zone, la distance interparticulaire est très faible ($<1\text{\AA}$). l'énergie d'attraction l'emporte sur l'énergie de répulsion et deux particules qui se rencontrent flocculent.
- b) Une zone positive avec un maximum (M) : dans cette zone, l'énergie de répulsion est plus élevée que l'énergie d'attraction. Il existe entre les deux particules une barrière d'énergie potentielle qui est très élevée et qui s'oppose à la floculation. La probabilité pour que l'énergie cinétique des deux particules surmonte cette barrière est très faible et dans cette zone la floculation est forcément lente.
- c) Une zone de minimum secondaire (S) : elle n'existe que pour les particules suffisamment grosses (de l'ordre du micron). A ce niveau, les particules peuvent flocculer mais la distance entre les particules est telle que celles-ci sont séparées par un film liquide.

➤ **stabilisation stérique**

La théorie DLVO montre que la stabilité du système dépend de l'importance relative des forces attractives et répulsives entre les particules, mais en présence de polymères, il faut ajouter un terme supplémentaire appelé énergie stérique.

Lorsque deux particules recouvertes de polymères adsorbés se rapprochent l'une de l'autre, les couches respectives de polymères s'interpénètrent. Le rapprochement des chaînes

polymériques en surface conduit à une diminution de l'entropie du système due à l'augmentation de la densité des segments dans la zone de recouvrement. Cette diminution d'entropie induit la formation d'une force osmotique répulsive provoquant un effet de répulsion entre les particules.

Si la couche de polymères est suffisamment dense et épaisse, les particules restent suffisamment éloignées pour que l'attraction de VAN DER WAALS ne domine pas.

I-5 / Formulation des suspensions

I-5.1 / Par floculation ou coagulation des particules

Leur principe de formulation repose sur la recherche d'un état floculé caractérisé par la formation des flocules ou agrégats à structure lacunaire, facile à redisperser.

Différents moyens peuvent être mis en œuvre pour préparer de telles suspensions :

I-5.1.1 / Floculation Par les électrolytes

L'addition d'un électrolyte de signe contraire à la charge électrique des particules provoque une diminution de son potentiel zêta et abaisse l'énergie de répulsion interparticulaire.

A cet effet, la détermination du potentiel zêta des particules et leur variation en fonction de l'addition de concentration croissante d'électrolytes constituent une excellente méthode de recherche de l'état floculé optimal.

L'inconvénient est qu'on peut avoir la formation des agrégats compacts contenant un grand nombre des particules.

I-5.1.2 / Floculation par les tensioactifs

Les agents tensioactifs ioniques peuvent agir comme les électrolytes pour modifier le potentiel zêta des particules.

Dans un premier stade d'addition, l'adsorption spécifique de surfactifs ioniques de signes contraire à la charge des particules réduit le potentiel zêta et permet la coagulation.

L'addition de concentrations supplémentaires et croissantes annule le potentiel zêta, puis provoque l'apparition d'une charge de signe opposé à la charge primitive des particules. Cette charge, si elle est importante, conduit à la défloculation.

La floculation contrôlée peut être effectuée en ajoutant une quantité suffisante de tensioactif pour que la préparation obtenue soit parfaitement dispersée, puis en annulant partiellement l'action du surfactif, en faisant entrer celui-ci dans un complexe insoluble.

I-5.1.3 / Flocculation par les liquides

L'eau est utilisée depuis longtemps pour empêcher la formation de sédiments durs dans les peintures à liquide dispersant lipophile. Ce type d'action flocculante sur des particules hydrophiles dispersées dans un milieu non polaire s'explique par le fait que les faibles quantités d'eau ajoutées sont collectées par les particules.

De cette manière, lorsque deux ou plusieurs particules se touchent, le film aqueux se place entre elles pour former un pont liquide qui augmente la surface de liaison interparticulaire. La flocculation qui s'en suit provoque une augmentation importante de la viscosité de ces préparations.

I-5.1.4 / Flocculation par les polymères

La flocculation des particules par addition contrôlée de surfactif peut être avantageusement complétée, dans le cas des suspensions aqueuses, par l'association de polymères hydrophiles utilisés pour leurs propriétés viscosifiantes.

Ces polymères possèdent une structure moléculaire caractérisée par la présence périodique de groupements fonctionnels ayant une activité différente de celle du reste de la molécule. Ces groupements peuvent s'adsorber sur les particules solides pour former des points d'ancrage multiples.

L'adsorption des polymères est également à l'origine de la protection contre une flocculation très poussée, grâce à l'encombrement stérique créé autour des particules solides par les macromolécules solvatées.

Les parties de particule couvertes par ces macromolécules hydrophiles sont aussi protégées contre toute possibilité de liaison avec des portions de surfaces couvertes par les particules voisines.

Donc on peut déduire qu'une grande partie du pouvoir stabilisant des polymères hydrophiles est due à leur action flocculante et pas seulement à l'augmentation de la viscosité du véhicule dispersant qu'il occasionnent. Le degré de flocculation dépend de l'importance du phénomène d'adsorption des molécules du polymère et aussi lorsque un agent mouillant est utilisé dans la formulation, l'adsorption dépend du degré de couverture des particules par le surfactif et de leur ordre d'addition lors de la préparation des suspensions.

I-5.2 / Formulation basée sur l'augmentation de la viscosité du véhicule dispersant

Lorsque les particules sont de l'ordre de 15 à 50 microns, les sédiments formés ont un faible volume par suite de la prédominance de l'action de la pesanteur qui empêche l'arrangement des particules en flocons lacunaires. Dans ce cas, la solution est d'augmenter

fortement la viscosité du véhicule dispersant afin d'inhiber totalement la sédimentation des particules.

L'obtention des conditions de viscosité idéales nécessite l'emploi d'un véhicule caractérisé par une haute viscosité au repos, et une viscosité plus faible lors de l'utilisation permettant le prélèvement aisé d'une dose. Cette définition correspond au comportement des fluides thixotropes.

I-6 / Méthodes de formulation des suspensions

La grosse difficulté réside dans la possibilité de formation d'un sédiment défloculé. Le mélange des composants peut se faire soit, simplement dans un mortier pour des petites quantités, soit dans des broyeurs (broyeurs à boulets, broyeurs à jets). La formulation fait appel à deux méthodes, essentiellement :

I-6.1/ Méthode de MARTIN ^[20]

Cette méthode fait appel à une floculation contrôlée des particules de la phase dispersée. Elle consiste à ajouter à la suspension un agent flocculant de charge opposée à celle des particules dispersées. L'addition de cet agent entraîne une diminution des forces de répulsion et les particules peuvent contracter certaines liaisons permettant d'aboutir à un sédiment floculé, plus facile à redisperser qu'un sédiment défloculé.

I-6.2/ Méthode de SAMYN ^[20]

Cette méthode repose essentiellement sur la loi de STOCKES et sur des considérations rhéologiques. Pour cela, le meilleur moyen pour formuler une suspension qui ne sédimente pas est d'employer des particules de faibles dimensions, de diminuer la différence de densité entre particules et liquide dispersant et d'augmenter la viscosité du milieu par addition supplémentaire d'adjuvants plastiques ou pseudo-plastiques à des concentrations adaptées.

Chapitre II :

*Reflux
Gastro-oesophagien
et
moyens de traitement*

Le reflux gastro-œsophagien est un phénomène normalement intermittent et asymptomatique qui se produit chez tous les sujets, en particulier après les repas. Dans certains cas cependant, un reflux excessivement fréquent et/ou prolongé peut être responsable de la survenue de symptômes gênants (brûlures rétrosternales, régurgitations acides) et parfois des complications; définissant un reflux gastro-œsophagien pathologique [21].

Dans ce chapitre nous allons aborder des généralités sur le reflux gastro-oesophagien et son traitement par les anti-acides et biopolymères.

II / Physiologie et anatomie de l'œsophage [22,23]

L'œsophage a pour principale fonction d'acheminer vers l'estomac les aliments solides ou liquides déglutis, grâce à la contraction séquentielle dite « péristaltique » du corps œsophagien et au relâchement bien synchronisé des sphincters œsophagiens supérieur et inférieur. De plus, l'œsophage repousse dans l'estomac tout reflux du contenu gastrique et intervient dans des activités réflexes comme les vomissements et les éructations.

L'œsophage est un conduit musculaire de longueur de 25 à 30cm et de largeur de 2 à 3cm. Il fait suite au pharynx et s'abouche à l'estomac par le cardia, situé à 40 cm des arcades dentaires. L'œsophage débute et se termine par des épaissements musculaires ; les sphincters, il s'agit du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) de type strié, qui mesure 3cm et du sphincter inférieur (SIO) de type lisse et qui mesure 4cm.

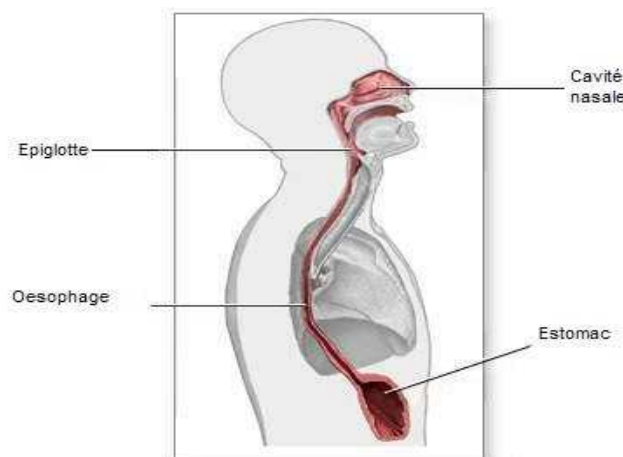


Figure (II-1) : Image d'une partie du tube digestif.

II-1/ Digestion dans l'estomac [24]

Les aliments entrent par la bouche, subissent quelques transformations sous l'effet de la salive et passent dans l'œsophage. Le bol alimentaire se retrouve rapidement dans l'estomac où il est mélangé au suc gastrique par brassage et péristaltisme. L'estomac ne fait pas que

broyer les aliments; il a aussi un rôle chimique. Une des couches de tissus de la paroi stomacale, le chorion, est tapissée de glandes gastriques. Celles-ci comprennent plusieurs types de cellules:

- les cellules à mucus du collet qui abondent autour des cryptes gastriques ;
- les cellules pariétales ou bordantes qui produisent l'acide chlorhydrique (HCl) ;
- les cellules principales qui secrètent le pepsinogène.

Ces trois types de sécrétions digestives, le mucus, l'acide chlorhydrique et le pepsinogène ont tous un rôle particulier à jouer dans la digestion des aliments. L'ensemble de ces sécrétions gastriques constitue le suc gastrique.

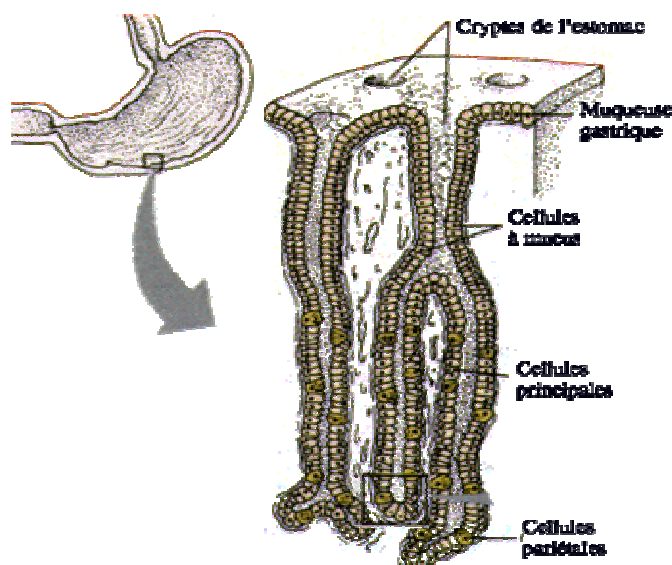


Figure (II-2) : Schéma représentatif du chorion.

II-1.1/ Fonction de l'acidité dans l'estomac

La forte acidité du suc gastrique (pH 1 à 2) est donnée par l'acide chlorhydrique. Il se forme dans la lumière des tubes glandulaires aux dépens des chlorures du sang (NaCl) amenés en abondance dans ces cellules, qui en extraient, en somme, les ions Cl⁻. Le principal rôle de l'acide chlorhydrique (HCl) est d'intervenir dans la conversion du pepsinogène en pepsine, enzyme active et efficace dans un milieu très acide (pH 1 à 2). Elle sert à la digestion des protéines. L'acide chlorhydrique agit sur les glucides en commençant la dégradation du saccharose, qui est dédoublé en glucose et fructose. Cet acide a aussi un rôle antiseptique ; il détruit la majorité des bactéries qui pourraient pénétrer dans le tube digestif.

II-1.2/ Causes d'hyperacidité

Les aliments protéiques et l'alcool favorisent la sécrétion de l'hormone gastrine. Celle-ci stimule alors la sécrétion d'une grande quantité de suc gastrique, notamment d'acide

chlorhydrique. La quantité d'acide chlorhydrique augmente aussi sous l'effet du stress ou de certains médicaments et lors de l'usage du tabac.

II-2 / Reflux gastro-oesophagien (RGO)

Le terme de reflux gastro-oesophagien (RGO) désigne le passage à travers le cardia d'une partie du contenu gastrique dans l'oesophage ^[25]. Il s'agit d'un phénomène qui se produit chez tous les sujets, en particulier en période postprandiale.

II-2.1 / Physiopathologie

La physiopathologie du RGO est multifactorielle mais elle fait avant tout intervenir la défaillance de la barrière anti-reflux et l'agression de la muqueuse oesophagienne par l'acide et la pepsine présents dans le matériel de reflux ^[26].

II-2.1.1 / Défaillance de la barrière anti-reflux

Dans la majorité des cas, le RGO est en rapport avec une défaillance de la barrière anti-reflux. Le tonus du SIO représente l'élément principal de cette barrière. Les patients souffrant de RGO ont en moyenne une pression de repos du SIO inférieure à celle des sujets sains, d'autant plus faible que la maladie est sévère. L'hypotonie du SIO est également un facteur pronostique majeur dans le RGO puisqu'elle est associée à un risque plus important de rechutes cliniques et endoscopiques. Cependant, la pression du SIO varie considérablement au cours du nyctémère et chez la majorité des patients, le reflux est un phénomène intermittent qui survient lors de brèves chutes de la pression du SIO qui précède toujours les épisodes de reflux. Ainsi, il a été montré que la pression du SIO est influencée par des facteurs alimentaires, certaines hormones et certains médicaments. Les graisses, le chocolat, la caféine, l'alcool diminuent la pression du SIO ^[27]. Ces effets sont à la base de recommandations hygiéno-diététiques classiques dans le traitement du RGO mais dont l'utilité est de plus en plus contestée ^[28]. Le tabac abaisse également la pression du SIO, et chez les fumeurs, les périodes de tabagisme sont marquées par une augmentation de la fréquence des RGO. La progestérone abaisse la pression sphinctérienne ^[27], cet effet hormonal est l'un des explications apportées au RGO survenant pendant la grossesse.

II-2.1.2 / Composition du matériel de reflux

Le reflux qui atteint l'oesophage peut être d'une acidité variable, peut être selon les cas un liquide pur ou un mélange de gaz et de liquide ^[29], Il peut contenir ou non de la bile.

L'acide et la pepsine représentent les agents les plus agressifs pour la muqueuse oesophagienne. L'efficacité des différents antisécrétoires pour obtenir la cicatrisation des oesophagites démontre l'importance de l'agression acide. Le rôle d'autres composants du matériel de reflux, en particulier des constituants de la bile, paraît également probable dans certaines circonstances.

II-2.1.3 / Troubles de la vidange gastrique

Le volume intra-gastrique est un facteur important déterminant la quantité de matériel susceptible de refluer. Ce volume intra-gastrique est la résultante de la sécrétion gastrique basale, stimulée par le repas et du volume des aliments.

Une vidange gastrique lente augmente le nombre et la durée des épisodes de RGO [30]. Le ralentissement de la vidange gastrique est également un facteur favorisant la distension gastrique qui provoque une augmentation du nombre des RTSIO, une élévation du gradient de pression gastro-oesophagien et une stimulation de la sécrétion gastrique acide [31, 30].

Il existe plusieurs arguments théoriques pour considérer qu'un retard de la vidange gastrique puisse aggraver ou favoriser le RGO : augmentation du gradient de pression gastro-oesophagien et de la quantité de matériel dans l'estomac disponible pour le reflux, et distension gastrique prolongée pouvant induire des RTSIO.

Toutefois, les résultats de la littérature sont très discordants, probablement pour des raisons essentiellement d'ordre méthodologique. Environ 40 % des patients atteints de RGO pathologique ont une vidange gastrique retardée, ce qui pourrait représenter un facteur d'échec du traitement médical ou chirurgical. La physiopathologie de ce trouble moteur n'est pas claire.

II-2.1.4 / Hernie hiatale

La hernie hiatale est définie comme une ascension d'une portion de l'estomac et du cardia dans le thorax. La présence d'une hernie hiatale peut avoir plusieurs conséquences fonctionnelles favorisant le RGO :

- suppression de l'effet d'occlusion de la jonction oesogastrique par le diaphragme ;
- absence de portion intra-abdominale de l'oesophage ;
- altération de la clairance acide de l'oesophage, le matériel de reflux pouvant être « piégé » dans la hernie et ainsi être susceptible de refluer dans l'oesophage plus facilement.

Il est récemment montré que la présence d'une hernie hiatale augmente le nombre de RTSIO induit par la distension gastrique [32]. Dans des conditions d'enregistrement ambulatoire, la hernie hiatale est associée à un nombre plus élevé de reflux liés à l'hypotonie permanente du SIO, particulièrement lors des augmentations de la pression intra-abdominale [33].

Au total, si la hernie hiatale ne représente une condition ni nécessaire ni suffisante dans le RGO pathologique, sa présence constitue incontestablement un facteur aggravant à la fois l'importance du reflux et ses conséquences potentielles.

II-2.2 / Formes cliniques du reflux gastro-oesophagien ^[34]

II-2.2.1 / Formes typiques

Dans les formes typiques, le RGO est diagnostiqué dès l'interrogatoire. Les signes évocateurs sont : le pyrosis, les régurgitations et les douleurs épigastriques ; plus rarement les éructations, l'odynophagie et la dysphagie.

▪ Pyrosis

Le pyrosis se définit comme une sensation de brûlure ascendante jusqu'à la gorge, suivie ou non d'une régurgitation acide et chaude. Cette brûlure part de la région rétroxiphoidienne, remonte plus ou moins haut en arrière du sternum, peut irradier à la base du cou, dans le dos, vers les bras ou la mâchoire ou dans l'aire précordiale. Le pyrosis, symptôme le plus fréquent du RGO est habituellement calmé par l'ingestion d'anti-acides. Son déclenchement postural est caractéristique, et il est habituellement postprandial (62 % des cas) ; il peut survenir au cours de l'effort physique ou la nuit. Le déclenchement du pyrosis par un aliment particulier est retrouvé chez plusieurs patients. Les substances les plus souvent incriminées sont le café, les jus de fruit, le chocolat et les graisses mais le tabac et l'alcool amplifient son intensité.

▪ Régurgitations

Isolées ou associées au pyrosis, elles sont présentes dans environ 60 % des cas de RGO. Très souvent constituées de liquide acide ou amer. Elles se distinguent des vomissements étant donné qu'elles ne sont précédées ni de nausée, ni d'effort de vomissement. La régurgitation est particulièrement sévère lors de l'antéflexion ou la nuit. Elle est parfois responsable d'un goût désagréable prolongé, rarement de la sensation de brûlure de la langue, des lèvres et de la muqueuse buccale.

▪ Douleur épigastrique

Elle se caractérise par une douleur rétroxiphoidienne très localisée. Elle peut se manifester isolément, sans pyrosis, ni régurgitation et ne pas présenter de caractère postural. Elle se produit souvent dans la phase postprandiale immédiate ou au cours de l'effort.

▪ Dysphagie

La dysphagie est l'impression de gêne ou d'inconfort lors de la déglutition avec sensation de plénitude dans la gorge. La dysphagie, facilement explicable en cas de sténose peptique, pourrait être liée, en l'absence d'oesophagite ulcérée, à des troubles moteurs du corps de l'oesophage. Ces troubles moteurs, secondaires au RGO, semblent corrélés au degré de l'oesophagite.

- **Odynophagie**

L'odynophagie se manifeste par une douleur rétrosternale lors de la déglutition, siégeant à n'importe quel niveau de l'oesophage. Classiquement caractéristique de l'oesophagite, elle peut cependant survenir en l'absence de lésion organique dans le syndrome décrit sous le nom de « tender esophagus » par Edwards.

- **Eructations**

Les éructations acides sont aussi une plainte fréquente des patients souffrant d'un reflux. L'association de l'éructation et du reflux n'est toujours pas bien expliquée. Habituellement, le sujet éructe consciemment, probablement en réponse à une distension gastrique qui entraînerait une relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'oesophage (RTSIO) par un mécanisme vagal induit par l'activation de récepteurs à l'étirement, situé dans la portion proximale de l'estomac.

II-2.2.2 / Manifestations atypiques du reflux gastro-oesophagien

- **Manifestations cardiaques**

Le RGO peut provoquer une douleur simulant en tout point celle de l'ischémie myocardique. Il s'agit d'une douleur de type constrictif, de siège rétrosternal avec irradiation dans les mâchoires ou le bras gauche. Elle est déclenchée par les efforts physiques, l'émotion et le stress. Malgré une absence de spécificité permettant de la distinguer de la douleur de l'insuffisance coronaire, la douleur thoracique pseudoangineuse présente parfois quelques caractéristiques qui permettent de l'identifier. Elle peut être déclenchée par l'ingestion des liquides très chauds ou très froids, peut réveiller le patient la nuit et s'aggraver durant les périodes de stress. Elle est calmée par les anti-acides et peut être associée à des symptômes digestifs plus évocateurs de RGO qu'il faudra rechercher par un interrogatoire soigneux.

- **Manifestations respiratoires**

Un RGO peut provoquer l'apparition de manifestations respiratoires. Diverses hypothèses ont été émises. Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'une inhalation, autres ont montré que la présence d'acide dans l'oesophage entraînait dans certains cas une bronchoconstriction réflexe.

Chez certains patients débilisés, âgés et alités chroniques, présentant des broncho-pneumopathies récidivantes, il était démontré par des techniques scintigraphiques que le contenu gastrique pouvait être retrouvé au niveau des poumons.

▪ **Manifestations ORL**

Deux types de manifestations peuvent s'observer : les manifestations pharyngées et les manifestations laryngées :

➤ **Manifestations pharyngées**

- Paresthésie pharyngée

C'est la plainte fonctionnelle la plus fréquente avec des caractères bien connus. La gêne pharyngée est accompagnée de brûlures, de sensation de « boule dans la gorge » avec la caractéristique fonctionnelle paradoxale d'être présente lors de la déglutition à vide de la salive et de disparaître lors de la déglutition d'aliments. Un signe d'accompagnement inconstant est la douleur latérale qui peut irradier jusqu'à l'oreille. Cette douleur musculaire latéropharyngée se retrouve en pathologie infantile sous la forme d'une inclinaison latérale de la tête et du cou qui, associée à une hernie hiatale, réalise le syndrome de Sandifer.

- Fausses angines

Il s'agit souvent d'adultes jeunes qui consultent pour des angines à répétition résistant à de nombreuses cures plus ou moins prolongées d'antibiotiques. En fait, ces angines se répètent avec une fréquence étonnante depuis une période donnée alors qu'il n'existe pas d'antécédent infectieux ni fièvre. L'examen soigneux montre que les amygdales sont souvent indemnes de toute lésion par contre le pharynx avec ses piliers postérieurs congestifs, rouge vif, dédoublés, sans aucune spécificité réelle. Parfois, l'examen attentif décèle un aspect légèrement oedémateux des piliers du voile et de la luette.

➤ **Manifestations laryngées**

Elles sont essentiellement représentées par la dysphonie qui constitue un motif de consultation dans 25 % des cas ; mais si on la recherche systématiquement par l'interrogatoire, elle est signalée par le patient avec une plus grande fréquence. Il s'agit d'une fatigue vocale entrecoupée de période d'aphonie qui débute au réveil. Parfois, il s'agit d'une striction douloureuse cervicale basse ou une sensation d'étouffement. La laryngoscopie peut être normale faisant évoquer une dysphonie fonctionnelle mais le plus souvent l'examen attentif met en évidence des petits signes de laryngite. Ces signes prédominent au niveau du tiers postérieur du larynx sous la forme d'une congestion de la région aryénoïdienne ou de la commissure postérieure, épaissie, plissée, d'aspect plus rouge que le reste de la margelle laryngée. Plus évocatrices, mais inconstantes sont les anomalies morphologiques du tiers postérieur d'une ou des deux cordes vocales : à ce niveau, le bord libre peut être le siège d'un liseré d'oedème, d'une hypervascularisation de surface, d'un granulome ou d'une exulcération épithéliale, type ulcère de contact de Jackson qui fait partie intégrante des signes de laryngite peptique.

II-2.2.3 / Formes compliquées

- **Oesophagite érosive**

Les érosions représentent le seul signe endoscopique objectif d'oesophagite par reflux, elles sont si caractéristiques qu'elles permettent d'affirmer le RGO pathologique. L'oesophagite par reflux représente l'affection la plus fréquente en pathologie du tractus digestif supérieur.

- **Hémorragie digestive**

C'est une complication de l'oesophagite sévère qui peut également être révélatrice du RGO et se manifeste par soit une hématemèse soit par un méléna.

Les facteurs de gravité retenus sont l'âge (à partir de 60 ans), l'alcoolisme et la prise d'anti-inflammatoires.

- **Oesophagite sténosante**

L'oesophagite sténosante par reflux (OSR) représente, avec la métaplasie épithéliale cylindrique, la principale complication de l'oesophagite par reflux. Les sténoses sont soit superficielles et de faible hauteur réalisant l'anneau de Schatzki, soit profondes et étendues, elles représentent alors une complication grave et chronique du reflux.

- **Endobrachyoesophage**

L'EBO acquit est un processus de cicatrisation dans lequel la muqueuse malpighienne, ulcérée, détruite, est remplacée par une muqueuse glandulaire cylindrique. Pour la plupart des auteurs, l'EBO est défini par l'extension d'une muqueuse de type glandulaire 2 à 3 cm au-dessus du cardia anatomique.

II-2.3 / Traitement du reflux gastro oesophagien

II-2.3.1 / Mesures hygiéno-diététiques

La justification de ces mesures repose sur les résultats de quelques études physiologiques montrant leur efficacité sur la réduction de l'exposition acide de l'oesophage ^[35], mais leur efficacité, surtout à long terme, n'a été démontrée par aucune étude contrôlée. Le rôle de l'obésité dans l'apparition d'un reflux pathologique, ainsi que le bénéfice éventuel d'une perte de poids ne sont pas non plus clairement démontrés. De même, les bronchodilatateurs ne semblent pas avoir d'effet réellement aggravant chez les asthmatiques ^[36], et l'effet délétère du tabagisme, même s'il est probable pour des raisons pharmacologiques, est beaucoup moins bien établi que dans la maladie ulcéreuse. En pratique, s'il semble raisonnable de recommander l'arrêt du tabac ou d'éviter les repas trop riches en graisses, l'efficacité de ces mesures sur le reflux lui-même, astreignantes pour le patient, est sans doute modeste. Il semble en revanche plus utile de conseiller au patient de surélever la tête de son lit de 20 cm

^[37] et d'éviter de s'allonger dans les 3 heures suivant un repas, surtout en cas de régurgitations sévères et/ou de symptômes nocturnes. Enfin, quand des aliments particuliers ou des traitements sont mal tolérés par le patient, il est logique de les supprimer, si toutefois cela est possible.

II-2.3.2 / Traitements médicaux

II-2.3.2.1 / Antagonistes des récepteurs H2

Les antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2) de l'histamine inhibent la sécrétion acide par fixation compétitive aux récepteurs H2 de la cellule pariétale gastrique. Les anti-H2 tels que la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine sont efficaces sur les symptômes de reflux et les lésions d'oesophagite ^[38]. Toutefois, les taux de cicatrisation après 6 à 8 semaines de traitement à doses standards (par exemple 300 mg/j de ranitidine) sont modestes, de l'ordre de 50 % ^[39], la cicatrisation étant d'autant plus difficile à obtenir que l'oesophagite est sévère. De plus, le traitement d'entretien par les anti-H2 n'est pas efficace pour prévenir les rechutes ^[40]. Ces résultats peuvent être expliqués en partie par des phénomènes de « tolérance pharmacologique » (perte d'efficacité avec le temps) ^[41] et par une inhibition insuffisante de la sécrétion acide postprandiale ^[40]. Augmenter les doses ^[42] et le nombre de prises quotidiennes améliore l'efficacité des anti-H2 mais présente le double inconvénient d'une moins bonne observation thérapeutique et d'un coût plus élevé.

De même, l'association des prokinétiques aux anti-H2 (par exemple ranitidine plus cisapride) est moins efficace et plus coûteuse qu'une monothérapie par IPP ^[43]. Cependant, compte tenu de leur très bonne tolérance et de leur grande sécurité d'emploi, les anti-H2, dont certains sont en vente libre, conservent un certain intérêt chez les patients ayant un reflux peu sévère dont les symptômes peuvent être soulagés « à la demande ». Les formes galéniques récemment développées telles que les comprimés effervescents ou les demi doses sont particulièrement adaptées à ces situations cliniques ^[44, 45].

II-2.3.2.2 / Inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP sont des dérivés benzimidazolés substitués qui agissent au niveau de la dernière étape de la sécrétion acide gastrique en bloquant de manière irréversible la pompe H⁺/K⁺ ATPase.

L'efficacité des IPP est supérieure à celle de toutes les autres classes thérapeutiques, à la fois sur les symptômes du RGO et sur les lésions d'oesophagite, en particulier en cas d'oesophagite sévère ou de sténose peptique en raison d'un effet inhibiteur plus important et plus long sur la sécrétion gastrique acide. Ils sont prescrits en une dose unique journalière le matin. L'efficacité est démontrée dans le traitement d'attaque des oesophagites, mais également dans le traitement d'entretien de ces dernières. En revanche, les IPP ne permettent pas de faire régresser l'EBO. Ces médicaments sont bien tolérés et sans effets secondaires significatifs (oméprazole MOPRAL® 10 et 20 mg, lansoprazole LANZOR 15 et 30 mg,

pantoprazole EUPANTOL® 20 et 40 mg, rabéprazole PARIET® 20 et 40 mg, ésooméprazole INEXIUM® 20 et 40mg).

II-2.3.2.3 / Anti-acides ^[46]

A / Définition des anti-acides

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

Il est important que l'effet des anti-acides se manifeste seulement sur le surplus d'acidité dans l'estomac. Le suc gastrique doit toujours se maintenir à un pH très bas (pH 1 à 2). Ils doivent être légèrement basiques pour empêcher la neutralisation totale du contenu gastrique.

B / Effets généraux des anti-acides

On peut subdiviser les substances anti-acides en deux groupes, suivant qu'il existe des effets généraux ou non, le cation peut fournir un composé basique insoluble ou soluble.

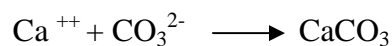
Lorsque le composé est insoluble, il n'est pas absorbé au niveau de l'intestin et, de ce fait, n'a pas de retentissement au plan général (anti-acide non systémique). par contre, la formation d'un composé soluble permet son absorption intestinale et peut provoquer une alcalose métabolique (anti-acide systémique).

➤ **Effet d'un anti-acide non systémique**

La neutralisation de l'acide chlorhydrique aboutit à la formation d'un sel basique au niveau de l'intestin. Ainsi, le carbonate de calcium en neutralisant l'acide chlorhydrique libère l'ion calcium dans l'estomac :



Qui sera précipité ensuite sous forme de carbonate dans l'intestin :



En effet à pH 8 dans le jéjunum, il existe suffisamment de CO_3^{2-} en équilibre avec HCO_3^- pour précipiter plus de 99% de l'ion Ca^{++} présent.

Dans l'intestin grêle, l'ion Ca^{++} se combine également aux acides gras pour fournir des savons insolubles.

La formation de savons de calcium insolubles exerce le même effet que la précipitation intra-intestinale de carbonate de calcium.

Au niveau du colon dont le pH est compris entre 5 et 7,5 une petite fraction de CaCO_3 est redissoute mais l'absorption reste très faible.

La précipitation de Ca^{++} en phosphate insoluble est une autre forme d'insolubilisation de l'ion Ca^{++} , inhibant ainsi son absorption.

Pour d'autres anti-acides dénués d'effet systémique, le même mécanisme d'insolubilisation est invoqué.

Les composés basiques de l'aluminium sont probablement transformés dans le grêle en un mélange d'oxyde hydraté, d'hydroxyde d'aluminium, de carbonates basiques, de composés variables et de savons d'aluminium.

Bien qu'il soit communément admis que la formation de CO_3Mg insoluble soit suffisante pour que le magnésium contenu dans les anti-acides n'exerce pas d'effets généraux, il convient de souligner que le CO_3Mg est beaucoup plus soluble que le CO_3Ca et que la précipitation à pH 8 n'est pas complète. La formation de savons participe probablement pour une grande part à l'insolubilisation de l'ion Mg^{++} .

➤ *Effet d'un anti-acide systémique*

La neutralisation de l'acidité gastrique par le bicarbonate de sodium exogène aboutit à une économie du bicarbonate intestinal qui est absorbé au lieu d'être neutralisé. Ceci revient donc à avoir administré directement le bicarbonate exogène dans le liquide extracellulaire. Le rein excrète l'excès de bicarbonate et de sodium pour maintenir l'équilibre acido-basique ; les urines deviennent alcalines. L'alcalinisation répétée de l'urine prédispose à une lithiase phosphatidique.

En cas d'insuffisance rénale, il y a alcalose métabolique, pathologie iatrogène de l'emploi abondant d'anti-acide.

C / Principaux anti-acides utilisés

▪ **Sel d'aluminium**

L'hydroxyde d'aluminium aboutit à la formation intragastrique de chlorure d'aluminium, il a théoriquement un grand pouvoir de neutralisation mais en fonction du procédé de fabrication et de l'âge du produit on observe de grandes différences par la présence de résidu non actif, eau et anhydride carbonique fixé.

La créativité de l'hydroxyde d'aluminium est assez lente, accéléré lorsqu'il existe en préparation liquide.

Il n'existe pas d'effet systémique, l'aluminium étant éliminé sous forme de phosphate insoluble : il y a diminution de la phosphaturie et on peut aboutir à une privatisation de phosphate dans le cas où l'apport de phosphate est limité (Ansari 1970).

Les ions Al^{3+} forment des complexes avec certaines substances. L'hydroxyde d'aluminium réagit avec les protéines par ses propriétés astringentes, en particulier il précipite la pepsine. Ces propriétés astringentes sont responsables de la constipation due aux composés de l'aluminium. L'hydroxyde d'aluminium est doué d'un pouvoir couvrant et est un bon absorbant.

▪ Sels de calcium

Le carbonate de calcium est un excellent anti-acide, à effet rapide et prolongé. Il a une haute capacité de neutralisation. S'il ne possède pas d'effet systémique, il est le seul anti-acide connu pour provoquer un effet rebond. Les sels de calcium ont une plus grande tendance à précipiter dans le tractus intestinal que les sels de magnésium, de telle sorte qu'ils ne provoquent pas d'effet laxatif mais sont plutôt constipants, ce qui explique que les anti-acides au magnésium et au calcium sont souvent alternés dans la thérapeutique anti-acide.

▪ Sels de magnésium

Le carbonate de magnésium réagit pour libérer l'ion Mg^{++} et du CO_2 . Bien que la réaction soit beaucoup plus lente que pour les sels de calcium, le carbonate de magnésium est un bon anti-acide, de longue durée d'action.

L'hydroxyde de magnésium est utilisé depuis longtemps. C'est un anti-acide non systémique d'action très rapide, complète mais peu prolongée. L'effet laxatif est un inconvénient lors de l'emploi prolongé : le magnésium n'est pas absorbé, il demeure dans la lumière intestinale retenant de l'eau. Sur le plan pratique, cet effet peut être minimisé en administrant simultanément des sels de calcium ou d'aluminium.

▪ Sels de sodium

Le bicarbonate de sodium a été largement utilisé comme anti-acide à effet systémique. En raison de sa solubilité, il agit immédiatement dans l'estomac, neutralisant rapidement l'acide chlorhydrique. L'excès est absorbé par l'intestin, favorisant ainsi l'apparition d'une alcalose.

Plus récemment, diverses préparations ont été proposées pour supprimer le reflux gastro-oesophagien en combinant les substances anti-acides à certains biopolymères ;

Dans la gamme vaste des biopolymères, nous allons étudier les polysaccharides : le xanthane et l'alginate dans le présent travail.

II-2.3.3 / Définition des Polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères constitués de plusieurs oses liés entre eux par des liaisons O-osidiques. Ils constituent une famille très importante de molécules, souvent ramifiées et ils ont tendance à ne pas prendre une forme particulière. Ils existent des homopolysaccharides ou hétéropolysaccharides selon leur constitution. Ils peuvent être classés en :

- **polysaccharides de réserve** : la molécule source d'énergie pour les êtres vivants est le glucose, principalement. On aura alors l'amidon chez les végétaux et le glycogène chez les animaux.
- **polysaccharides structuraux** : ces carbohydrates participent à la formation des structures organiques, comme l'alginate qui participe à la structure des algues brunes. Certains polysaccharides entrent dans la composition de la capsule entourant certaines bactéries, comme le xanthane.

II-2.3.3.1 / Gomme xanthane ^[47]

La gomme xanthane (E 415) est un polysaccharide extracellulaire d'origine microbienne, son extraction intervient par fermentation au moyen de *Xanthomonas Campestris* suivie d'une précipitation à l'alcool du filtrat de culture.

De masse moléculaire supérieure à 10^6 , la gomme xanthane est composée de D-glucose, de D-mannose et d'acide D-glucuronique en proportions 2:2:1 et contient environ 5% d'acétate et 3% de pyruvate.

A / Biosynthèse

La gomme xanthane est synthétisée et excrétée par la bactérie *Xanthomonas campestris*. Ce micro-organisme est strictement aérobie (il ne se développe qu'en présence d'oxygène) et se présente sous forme de coques ou de petits bâtonnets de taille moyenne (0,5 x 1,3 μ m).

La production industrielle de la gomme xanthane se fait dans de gros réacteurs dont le volume peut aller jusqu'à plusieurs centaines de mètres cubes. Le procédé est le plus souvent discontinu (batch) pour des raisons de facilité de mise en œuvre et de maintien de la stérilité.

On peut distinguer 2 phénomènes dans cette « fermentation » :

- La production de biomasses
- La synthèse de la gomme xanthane.

B / Structure

La structure est celle d'un β -D glucose lié en (1-4), portant en moyenne un branchement latéral pour deux résidus glucose. Ces chaînes latérales sont des triholosides constitués d'un α -D mannose, d'un acide glucuronique et d'un β -D mannose terminal. Les monomères : glucose, mannose, acide glucuronique sont dans un rapport 2 : 2 : 1. La moitié environ des résidus mannose terminaux portent un acide pyruvique chélaté entre le C-4 et le C-6. Le mannose non terminal est acétylé en C-6.

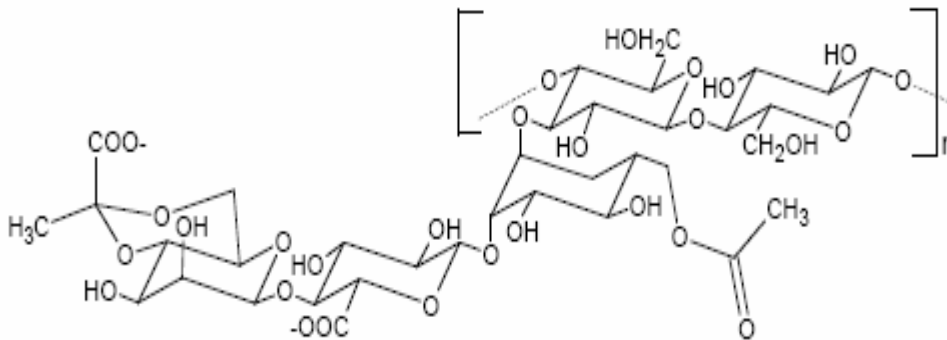


Figure (II-3) : Structure de la gomme xanthane.

C / Propriétés

- le polymère a un caractère anionique, souvent neutralisé dans les produits alimentaires par la présence de cations.

- la gomme xanthane est soluble dans l'eau froide (dès 10 à 20 °C). La solubilisation se fait en deux étapes. La première étape est la dispersion des grains constituant la poudre (l'individualisation des particules). La dispersion sera d'autant plus rapide que la taille des grains est élevée. La deuxième étape est l'hydratation. Les molécules d'eau se fixent progressivement sur les macromolécules et réduisent de ce fait les interactions soluté-soluté, jusqu'à l'individualisation des macromolécules. La gomme présente des groupements hydroxyles et des charges négatives qui facilitent l'interaction soluté-eau. De plus, les ramifications écartent les chaînes principales, ce qui facilite l'hydratation. La gomme xanthane est insoluble dans la plupart des solvants organiques.

- les propriétés caractéristiques de la gomme xanthane en solution aqueuse relèvent de la rhéologie. Au-dessous d'une certaine contrainte de cisaillement, les bâtonnets rigides de la gomme xanthane sont stabilisés par des interactions faibles. Il en résulte un enchevêtrement d'autant plus important que la concentration en gomme est élevée. Les bâtonnets emprisonnant l'eau ne peuvent pivoter, figeant le liquide qui prend l'aspect d'un pseudogel. On parle de seuil d'écoulement, qui correspond à la contrainte de cisaillement minimale nécessaire pour obtenir un début d'écoulement.

- à l'état solide, les molécules sont sous forme d'hélices, avec 5 unités répétitives par tour d'hélice. Les ramifications sont repliées le long de la chaîne. Ces molécules hélicoïdales peuvent être apparentées à des bâtonnets rigides n'ayant que peu de tendances à s'associer entre eux. Le comportement du xanthane seul en solution est donc plutôt celui d'un épaississant.

- la gomme xanthane accepte bien les mélanges avec des sels et d'autres hydrocolloïdes; elle forme des gels de consistance diverse avec les galactomannanes. Longtemps, seule la gomme xanthane a été autorisée pour les applications alimentaires comme agent épaississant, gélifiant, stabilisant et suspendant.

II-2.3.3.2 / Alginates

Les alginates sont des extraits d'algues brunes de la classe des Phaeophyceae. Les principales espèces utilisées sont présentées dans le tableau (II-1).

Tableau (II-1) : principales espèces d'algues brunes.

Famille	Espèce
Fucaceae	Ascophyllum nodosum Fucus serratus
Laminariaceae	Laminaria digitata Laminaria hyperborea
Alariaceae	Ecklonia maxima
Lessoniaceae	Macrocystis pyrifera

A / Extraction

L'extraction repose sur la solubilité des alginates de sodium. Ayant un caractère polyanionique marqué, l'acide alginique insoluble dans l'eau, peut former des sels de sodium ou de potassium solubles. Ainsi, l'extraction se fait en milieu alcalin dilué précédée d'un prétraitement des thalles.

➤ Prétraitement ^[48, 49]

L'algue subit un lavage à l'eau du robinet suivi d'un rinçage à l'eau distillée. Cette opération débarrasse l'algue des impuretés, comme le sable, les sels, les coquillages, les algues parasites,... Elle est séchée à l'étuve à 50°C, puis broyé finement. Elle est ensuite traitée par une solution acide diluée, afin d'éliminer les sucres solubles -mannitols, les laminaranes, et les fucoïdanes qui sont des polysaccharides sulfatés localisés à la surface des thalles.

➤ **Extraction proprement dite** [50, 51]

Elle s'effectue dans une solution aqueuse légèrement basique (NaHCO_3), en libérant facilement les alginates sous forme de sel de sodium, tout en hydrolysant les liaisons avec les protéines. L'extrait précédent est filtré, les alginates sont récupérés par précipitation.

B / Structure

Les alginates sont des macromolécules linéaires constituées de deux types de motifs monomères liés en 1-4 : l'acide β -D mannuronique, et l'acide α -L guluronique. Le rapport mannuronique/guluronique varie d'un extrait à l'autre et détermine les propriétés du polymère obtenu. Les masses moléculaires varient entre $2 \cdot 10^4$ et $2 \cdot 10^5$ g/mol.

La structure de l'acide alginique a été complètement élucidée en 1955, et montre que la structure de l'acide alginique résulte de l'assemblage de trois blocs :

- Blocs homogènes d'acide mannuronique : **M-M**
- Blocs homogènes d'acide guluronique : **G-G**
- Blocs « alternés » : **M-G**

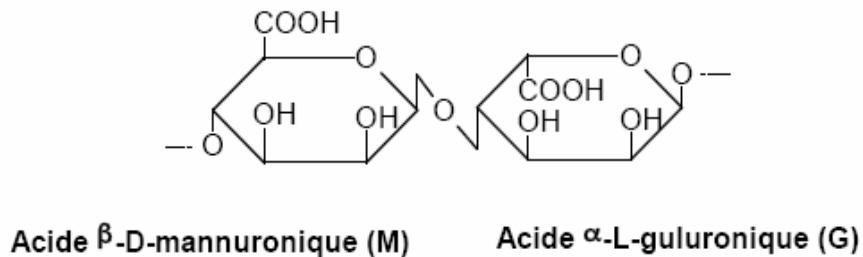


Figure (II-4) : Les deux monomères de l'acide alginique.

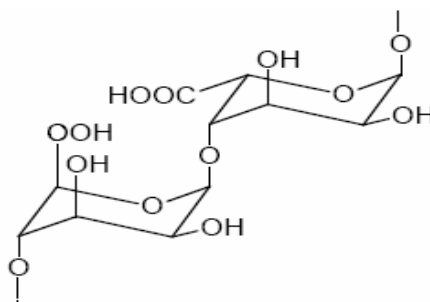


Figure (II-5) : Conformation « chaise » de l'acide alginique.

C / Propriétés

- la répartition des monomères est importante, car elle conditionne les propriétés de l'extrait. La préparation fait appel aux caractéristiques de solubilité des alginates selon leur état ionique et leur pouvoir complexant du calcium. Un traitement préliminaire des algues à l'acide élimine les ions calcium liés à l'alginate. La molécule est ensuite solubilisée par neutralisation à la soude ou aux sels alcalins. L'alginate est précipité par réacidification en acide alginique, ou par addition de CaCl_2 en alginate de calcium. Parfois, le calcium est à nouveau éliminé par traitement acide. Les alginates sont le plus souvent commercialisés sous forme de sels de sodium, plus rarement sous forme acide.

- le mode de gélification des alginates est très particulier. Les alginates en solutions peuvent être utilisés comme épaississants ou comme gélifiants selon qu'ils sont en présence ou non d'ions Ca^{2+} .

- avec un alginate alcalin, les fonctions acides sont totalement ionisées et les solutions obtenues sont visqueuses. La viscosité décroît de manière réversible avec l'élévation de la température. Si le pH est inférieur à 4, on assiste à la précipitation de l'acide alginique, peu soluble dans l'eau.

- le gel nécessite pour son obtention des réactifs susceptibles de neutraliser les charges répulsives des carboxylates de manière à permettre le rapprochement des chaînes. L'addition de cations bivalents peut remplir cette fonction. Les ions de Ca^{2+} réagissent d'abord avec les blocs guluroniques. Les segments mixtes M-G- M-G- ne sont pas concernés et ne peuvent par conséquent pas contribuer à la gélification. On dit alors que ce mode de gélification s'effectue suivant le modèle de la « boîte à oeufs » (eggs-box) :

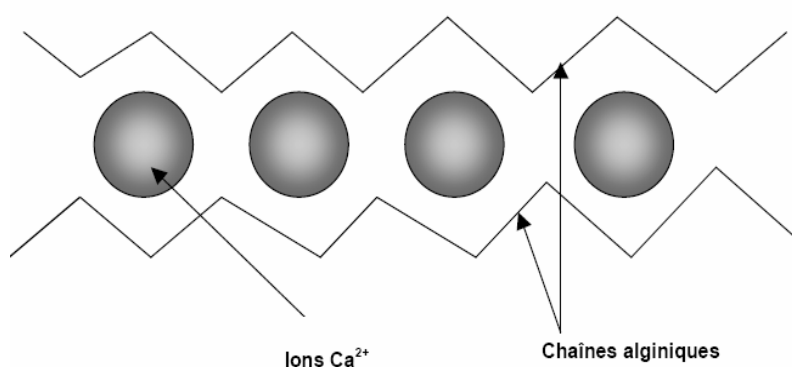


Figure (II-6) : Modèle de la boîte à œufs.

Chapitre III :

Rhéologie

La connaissance des propriétés des suspensions est de la plus haute importance car elle constitue non seulement l'un des meilleurs moyens d'étude de l'influence des paramètres de formulation et des procédés de fabrication sur la qualité des produits. De plus, il est généralement admis que les mesures rhéologiques sont parmi les plus sensibles pour apprécier globalement les changements qui se produisent au sein d'une suspension au cours de la conservation ^[52].

III / Définition de la rhéologie

Le terme « rhéologie » a été proposé par Eugène Cook Bingham en 1928, pour désigner « la science qui étudie les déformations et l'écoulement de la matière », et qui prolonge et complète les différentes branches de la mécanique : élasticité, plasticité, mécanique des fluides, hydraulique, etc. Plus exactement, l'objet de la rhéologie est l'étude du comportement mécanique, c'est à dire des relations entre les déformations et les contraintes de la matière.

La rhéologie se décompose en plusieurs sortes d'études :

- ✓ rhéologie expérimentale : détermination expérimentale des relations de comportement (entre contraintes et déformation ou vitesse de déformation) ^[53].
- ✓ rhéologie structurale : explication des comportements à partir de la structure du matériau.
- ✓ rhéologie théorique : fournit des modèles mathématiques en modélisant le comportement du matériau.

III-1 / Grandeurs utilisées en rhéologie

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

III-1.1 / Mouvement laminaire de cisaillement

Un mouvement laminaire de cisaillement est un mouvement au cours duquel le matériau présente une structure en lamelles, en couches adjacentes, d'épaisseurs infiniment minces ; la déformation du matériau s'effectue par un glissement relatif des différentes couches les unes sur les autres, sans qu'il y ait de transfert de matière d'une couche à l'autre ; c'est un mouvement strictement ordonné et stratifié qui se produit sans brassage du matériau et sans variation de son volume ^[54].

III-1.2 / Contrainte de cisaillement

Soit une force F appliquée à une surface A , interface entre une plaque et un liquide sous-jacent. Cette force F va provoquer un écoulement dans la couche liquide. La rapidité de l'écoulement est subordonnée à la résistance interne du liquide, c'est à dire sa viscosité. La contrainte tangentielle (de cisaillement) τ qui est une grandeur dynamique, est alors définie comme étant le rapport de la force F à la surface A [55].

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

III-1.3 / Déformation et vitesse de déformation

Ce sont deux grandeurs cinématiques fondamentales, qui décrivent le mouvement du matériau dans l'espace, au cours du temps, indépendamment des contraintes qui lui ont donné naissance.

III-1.3.1 / Déformation de cisaillement γ

Dans le cas particulier d'un mouvement laminaire de cisaillement présentant la symétrie plane où le matériau est cisailé entre deux plans parallèles, l'un mobile, l'autre fixe (figure III-1). Considérons les particules de matière qui se trouvent au temps origine ($t = 0$) dans une certaine section droite. A un instant t postérieur, chaque particule de matière aura parcouru la distance $u(x, t)$ où x , distance séparant la particule de matière du plan solide inférieur, permet de repérer les différentes couches planes du matériau.

On définit la déformation de cisaillement par la relation :

$$\gamma(x, t) = \frac{du(x, t)}{dx} \quad \text{III-1}$$

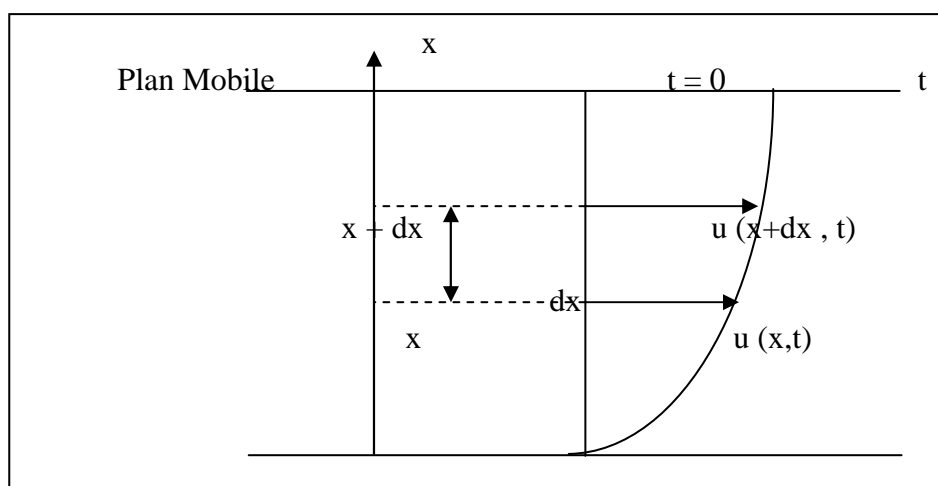


Figure (III-1) : Matériau cisailé entre deux plans parallèles, l'un mobile et l'autre fixe.

La déformation de cisaillement γ est une grandeur sans dimension.

III-1.3.2 / Vitesse de cisaillement

Si on soumet un milieu continu à des contraintes, il va se déformer. Si l'on considère le temps que met la déformation à se produire, on définit la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ comme étant la dérivée par rapport au temps de la déformation de cisaillement.

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} \quad \text{III-2}$$

Elle a par conséquent les dimensions de l'inverse du temps et s'exprime en s^{-1} .

III-1.4 / Equation rhéologique d'état et rhéogrammes

III-1.4.1 / Equation rhéologique d'état

Il existe en rhéologie, une relation entre la déformation de cisaillement γ et la contrainte de cisaillement τ , relation qui dépend essentiellement des propriétés et de la nature du fluide, notée par la relation :

$$\gamma = f(\tau) \quad \text{III-3}$$

III-1.4.2 / Rhéogrammes

Ce sont des courbes qui traduisent graphiquement l'équation rhéologique d'état. Les rhéogrammes les plus fréquents utilisés sont :

- ◆ Les graphes τ, γ , à pression et température extérieures constantes.
- ◆ Les graphes $\tau, \dot{\gamma}$, à pression et température extérieures constantes.
- ◆ Les graphes γ, t , traduisant l'évolution de la déformation γ au cours du temps à pression et température extérieures constantes, lorsque la contrainte τ est appliquée à l'instant initial $t = 0$ et maintenue constante (expérience de fluage).
- ◆ Les graphes $\dot{\gamma}, t$, traduisant l'évolution de la vitesse de cisaillement au cours du temps à pression et température extérieures constantes, lorsque la contrainte τ est appliquée à l'instant $t = 0$ et maintenue constante.
- ◆ Les graphes τ, t , traduisant l'évolution de τ au cours du temps, à pression et température extérieures constantes, lorsqu'une déformation γ ou une vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ est imposée à $t = 0$ et maintenue constante (expérience de relaxation).

III-1.5 / Viscosité

Il convient de définir en premier lieu ce qu'est un fluide.

Un fluide est un corps susceptible de se déformer indéfiniment lorsque la résultante des forces appliquées n'est pas nulle ^[56].

III-1.5.1 / Définition de la viscosité

La viscosité caractérise l'aptitude d'un fluide à s'écouler. Sa connaissance est fondamentale dans de nombreux domaines : en métrologie des fluides, dans l'emploi des peintures, dans la compréhension des phénomènes de lubrification, dans le transport des fluides, dans l'agro-alimentaire et le pharmaceutique, etc. La viscosité varie de façon très forte dans la nature suivant les différents matériaux ^[57].

III-1.5.2 / Principaux paramètres dont dépend la viscosité des fluides

Les paramètres dont dépend la viscosité des fluides sont :

➤ La température :

Pour les liquides et les semi-solides, la variation de la viscosité avec la température est différente à celle remarquée pour les gaz : la viscosité μ décroît lorsque la température augmente.

La variation de la viscosité des liquides avec la température T peut être exprimée par la loi d'Arrhenus :

$$\mu = A \exp [E_p / RT] \quad \text{III-4}$$

avec A , R , E_p : constantes.

T : température thermodynamique (exprimée en Kelvin).

➤ La nature chimique du fluide.

➤ La concentration en soluté dans le cas des solutions, ou la concentration de l'une des phases dans le cas d'une suspension ou d'une émulsion.

➤ La pression :

La variation est souvent négligeable car la viscosité des liquides croît faiblement avec la pression.

➤ Le temps :

L'influence du temps, combinée avec celle de la contrainte de cisaillement τ , peut être complexe et peut donner lieu à des phénomènes thixotropiques ou rhéopexiques.

➤ La contrainte de cisaillement :

L'étude de la variation de la viscosité apparente avec la contrainte de cisaillement τ ou la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ fournit des courbes appelées courbes de viscosité, qui permettent un classement des fluides d'après leur comportement rhéologique.

Les différents coefficients de viscosité peuvent être définis comme suit :

◆ **Viscosité absolue η**

Elle est définie par la relation :

$$\eta = \tau / \dot{\gamma} \quad \text{III-5}$$

Où η n'est fonction que de la température et de la pression extérieures. Son unité est le (Pa.s) dans le système MKSA. Notons que : $1 \text{ Pa.s} = 10^3 \text{ m Pa.s}$.

◆ **Viscosité apparente η_{app}**

Par analogie avec les fluides newtoniens, on introduit la notion de la viscosité apparente η_{app} comme étant le rapport entre la contrainte de cisaillement τ et la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ correspondante, où η_{app} est une fonction de la température T et de la pression P extérieures, mais aussi de la contrainte de cisaillement τ , ou encore, selon un point de vue tout à fait équivalent, de la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$.

◆ **Viscosité cinématique ν**

Ce coefficient est défini par la relation suivante :

$$\nu = \frac{\mu}{\rho} \quad \text{III-6}$$

Où ρ est la masse volumique du fluide. Son unité est le m^2/s dans le système MKSA.

◆ **Viscosité relative μ_r**

Elle est donnée par la relation :

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_s} \quad \text{III-7}$$

avec μ_s : viscosité du solvant.

Elle est définie comme étant la viscosité d'un liquide donnée par rapport à celle d'un autre liquide de référence.

Ces coefficients de viscosité sont des grandeurs physiques qui jouent un rôle très important en rhéologie. Leur connaissance suffit parfois à caractériser de façon précise le comportement rhéologique du fluide.

III-2 / Classification des fluides réels en fonction de leur comportement rhéologique

L'état des fluides est caractérisé par deux principaux types de comportement rhéologique suivant la nature des paramètres qui influent sur l'aspect de la courbe d'écoulement :

- Les fluides « indépendants du temps ».
- Les fluides « dépendants du temps ».

III-2.1 / Fluides « indépendants du temps »

Ce sont les fluides pour lesquels il existe une relation biunivoque entre la contrainte de cisaillement τ et la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$.

Leur comportement rhéologique est indépendant de la durée d'application de la contrainte ^[58].

Leur équation générale s'écrit :

$$\tau = f(\dot{\gamma}) \quad \text{III-8}$$

Cette catégorie de fluides est subdivisée en :

- Fluides newtoniens au comportement indépendant du temps.
- Fluides non newtoniens au comportement indépendant du temps.

III-2.1.1 / Fluides newtoniens

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

Cette relation s'écrit :

$$\tau = \mu \dot{\gamma}$$

III-9

avec μ : viscosité dynamique du fluide (Pa.s)

La viscosité dynamique μ est indépendante de la vitesse de cisaillement. Elle ne dépend que de la température, de la pression et de la nature du fluide ^[59].

De nombreux fluides présentent ce type de comportement linéaire : l'eau, les liquides organiques légers, les solutions aqueuses dont le soluté a une masse moléculaire faible et les suspensions de particules solides à faibles concentrations.

III-2.1.2 / Fluides non newtoniens

Les fluides non newtoniens au comportement indépendant du temps sont caractérisés par une relation générale de type :

$$\tau = \mu_a \dot{\gamma}$$

III-10

avec μ_a : viscosité apparente dépendante de la vitesse de cisaillement (Pa.s).

Les raisons du caractère non-newtonien d'un fluide sont liées à la taille des particules, leur concentration dans la phase continue, leur forme, leur nature et leur aptitude à la déformation ou bien la réactivité physico-chimique de la phase continue notamment dans le cas des suspensions colloïdales.

On distingue deux catégories principales de fluides non newtoniens au comportement indépendant du temps.

➤ Les fluides à contraintes seuil :

- Les fluides plastiques de type Bingham.
- Les fluides plastiques de type Herschel-Bulkley.
- Les fluides plastiques de type Casson et Casson généralisé.

➤ Les fluides sans contrainte seuil :

- Les fluides pseudo-plastiques ou rhéofluidifiants.
- Les fluides dilatants ou rhéoépaississants.

▪ **Fluides à contrainte seuil**

En général, les fluides à contrainte seuil (fluides plastiques) sont caractérisés par des courbes d'écoulements appelées rhéogrammes.

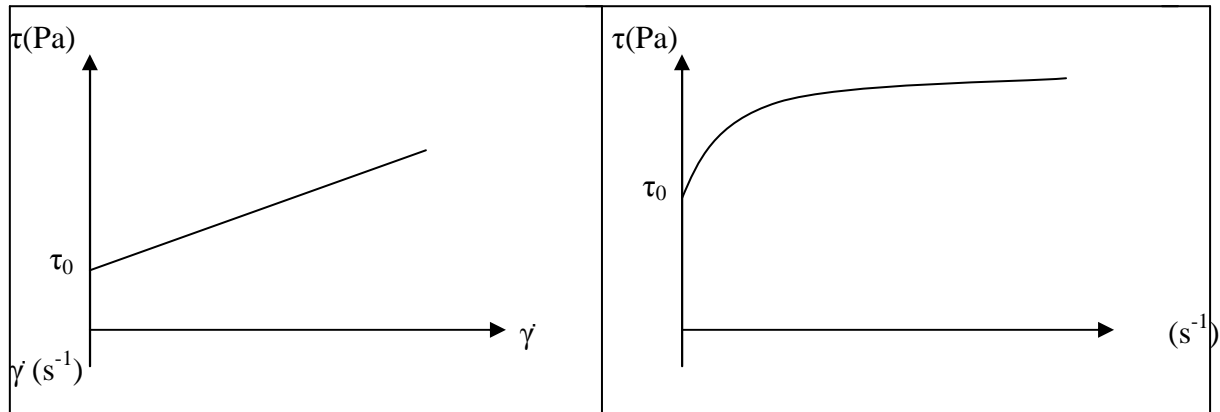


Figure (III-2) : Rhéogramme d'un fluide de Casson

Figure (III-3) : Rhéogramme d'un fluide de Bingham

Il est possible d'expliquer qualitativement le comportement d'un corps plastique, en supposant que ce dernier présente au repos une structure tridimensionnelle rigide, susceptible de résister à des contraintes inférieures à la contrainte seuil τ_0 .

Dès que l'on dépasse cette contrainte, la structure se détruit et le comportement du fluide devient newtonien sous l'effet de la contrainte efficace $\tau - \tau_0$.

Si de nouveau la contrainte appliquée devient inférieure à la contrainte seuil τ_0 , la structure initiale se reforme en un temps suffisamment court qui peut être négligeable.

De nombreux fluides présentent ce comportement plastique comme certaines suspensions de particules solides.

Plusieurs lois rhéologiques sont utilisées pour décrire le comportement des fluides plastiques :

➤ La loi de Bingham ^[60] :

$$\begin{aligned} \tau &= \tau_0 + \mu_p \dot{\gamma} & \tau > \tau_0 \\ \dot{\gamma} &= 0 & \tau < \tau_0 \end{aligned} \quad \text{III-11}$$

avec τ_0 : contrainte seuil (Pa).

μ_p : viscosité plastique (Pa.s).

➤ La loi de Casson ^[61] :

$$\begin{aligned} \tau^{1/2} &= \tau_0^{1/2} + \mu_c^{1/2} \dot{\gamma}^{1/2} & \tau > \tau_0 \\ \dot{\gamma} &= 0 & \tau < \tau_0 \end{aligned} \quad \text{III-12}$$

➤ La loi de Casson généralisée [62] :

$$\begin{aligned} \tau &= \tau_0 + K \dot{\gamma}^n + \mu_\infty \dot{\gamma} & \tau > \tau_0 \\ \dot{\gamma} &= 0 & \tau < \tau_0 \end{aligned} \quad \text{III-13}$$

➤ La loi d'Herschel-Bulkley [63] :

$$\begin{aligned} \tau &= \tau_0 + K \dot{\gamma}^n & \tau > \tau_0 \\ \dot{\gamma} &= 0 & \tau < \tau_0 \end{aligned} \quad \text{III-14}$$

avec K : indice de consistance.
 n : indice de comportement.

▪ **Fluides sans contrainte seuil**

Les deux principales catégories de fluides sans contrainte seuil sont :

- Les fluides pseudo-plastiques ou rhéofluidifiants.
- Les fluides dilatants ou rhéoépaississants.

Ils sont représentés en terme de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement (figure III-4).

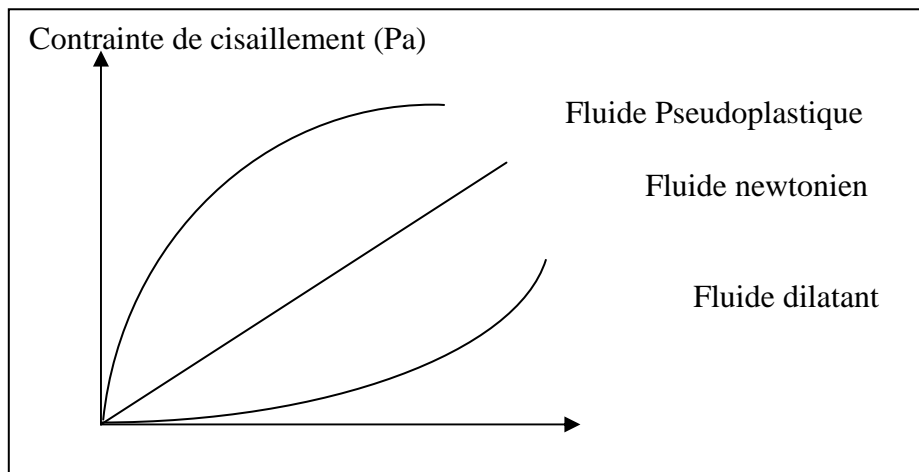


Figure (III-4) : Rhéogrammes des fluides sans contrainte seuil.

a) Les fluides pseudo-plastiques (rhéofluidifiants)

Leur comportement rhéologique diffère essentiellement de celui des fluides plastiques par le fait que les fluides pseudo-plastiques ne présentent pas de contrainte seuil d'écoulement [64].

La viscosité apparente de tels fluides diminue progressivement lorsque la vitesse de cisaillement augmente (figure III-5).

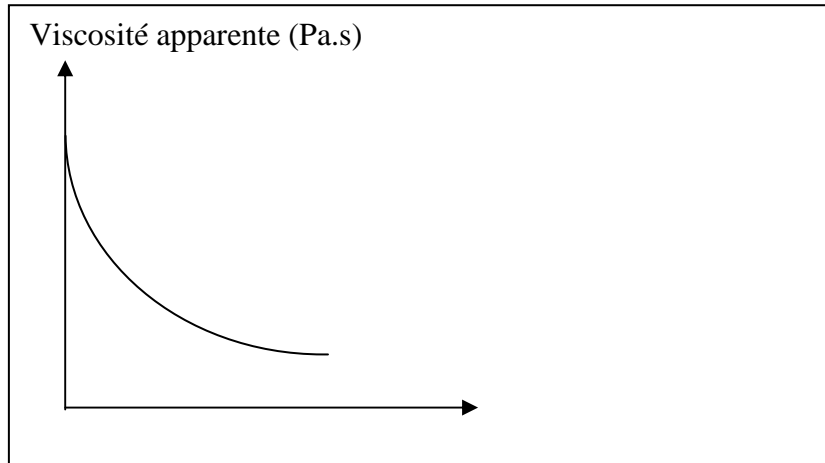


Figure (III-5) : Courbe de viscosité d'un fluide pseudo-plastique.

En 1925, Ostwald a proposé pour représenter les courbes d'écoulement de ces fluides la relation dite loi d'Ostwald De Waele :

$$\tau = K \dot{\gamma}^n \quad \text{III-15}$$

n : est un exposant à déterminer mais toujours inférieur à 1 et qui traduit l'écart avec le comportement newtonien pour le quel $n = 1$.

K : indice de consistance à déterminer également.

Parmi les fluides présentant un comportement pseudo-plastique, on peut citer : les ciments, les colles, les pâtes à papier, le savon, les suspensions de détergents, les solutions de hauts polymères et certaines peintures .

L'explication du comportement pseudo-plastique dans le cas d'un polymère à longues chaînes (gélatine et dérivés de la cellulose par exemple) peut être celle-ci : au repos ou pour de faibles contraintes, les chaînes moléculaires sont disposées au hasard et enchevêtrées. Quand le cisaillement augmente, les chaînes s'alignent et se dispersent dans le sens de la force, d'où une diminution de la viscosité apparente.

b) Les fluides dilatants (rhéoépaississants)

Ces fluides obéissent également à la loi d'Ostwald mais avec $n > 1$, autrement dit la viscosité apparente μ_a croît avec la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ (figure III-6).

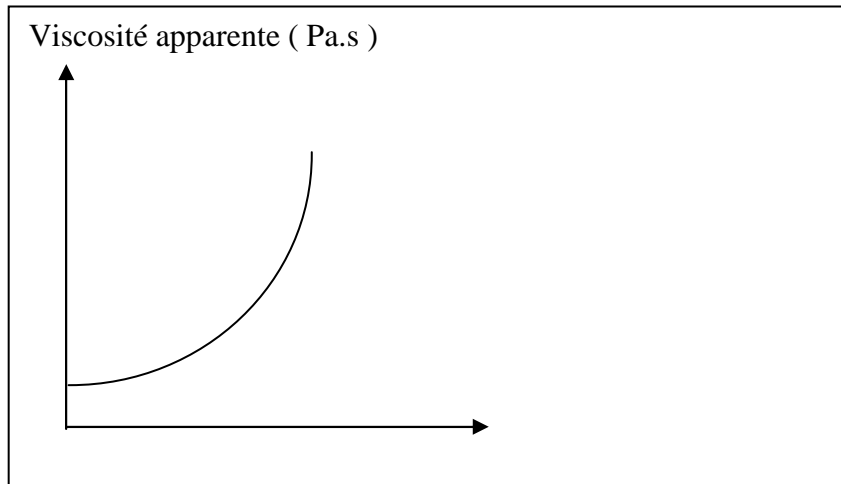


Figure (III-6) : Courbe de viscosité d'un fluide dilatant

Ce type de comportement a été initialement mis en évidence sur des suspensions de forte teneur en solide. Au repos, le volume libre entre les particules est minimal ; il est occupé par le liquide suspendant qui enrobe chaque particule d'une fine pellicule qui joue le rôle de lubrifiant. Au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente, le liquide est insuffisant pour combler tout le volume interstitiel. Les tensions de cisaillement provoquent peu à peu la rupture de ces films, et aux frottements solide-liquide initiaux, se substituent alors des frottements solide-solide qui entraînent une augmentation de la viscosité apparente de la suspension.

Exemples de fluides dilatants : des dispersions très concentrés, des solutions d'amidon ou certains polymères dits PVC (polychlorure de Vinyle).

III-2.1.3 / Lois d'écoulement diverses

La loi de puissance décrivant le comportement des fluides sans contrainte seuil (loi d'Ostwald De Waele), n'est valable que dans un domaine de vitesses de cisaillement relativement étroit. On est alors amené à utiliser des lois plus complexes faisant intervenir plus de deux paramètres, notamment la viscosité apparente à cisaillement nul μ_0 et la viscosité à cisaillement infini μ_∞ afin de couvrir des gammes de cisaillement plus larges.

Parmi ces lois, nous citerons deux modèles rhéologiques :

➤ Modèle de type Sisko ^[65] :

$$\tau = \mu_\infty \dot{\gamma} + K \dot{\gamma}^n \quad \text{III-16}$$

où μ_∞ : représente la viscosité à cisaillement infini .

K : indice de consistance du fluide .

n : indice de structure .

➤ Modèle de Quemada ^[66] :

$$\tau = \mu_{\infty} \left\{ \frac{1 + \sqrt{t\dot{\gamma}}}{\chi + \sqrt{t\dot{\gamma}}} \right\}^2 \dot{\gamma} \quad \text{III-17}$$

où μ_{∞} : représente la viscosité à très fort taux de cisaillement.

t : constante de temps.

χ : constante liant μ_{∞} et la viscosité à très faible taux de cisaillement.

D'autres lois (Reiner Philipoff, Cross, Williams, Carreau) présentent une viscosité apparente qui peut se mettre sous la forme :

$$\frac{\mu - \mu_{\infty}}{\mu_0 - \mu_{\infty}} = f(\dot{\gamma}, \tau) \quad \text{III-18}$$

Généralement ; $\mu_0 \gg \mu_{\infty}$. Le comportement initial et final newtonien du fluide sont attribués à une modification de structure du fluide en fonction de la vitesse de cisaillement. Le phénomène est appelé viscosité structurelle.

III-2.1.4 / *Écoulement généralisé*

On peut trouver pour un même fluide, plusieurs comportements rhéologiques différents correspondant chacun à un domaine de contraintes.

La figure (III-7) montre l'existence parfois de quatre comportements différents successifs.

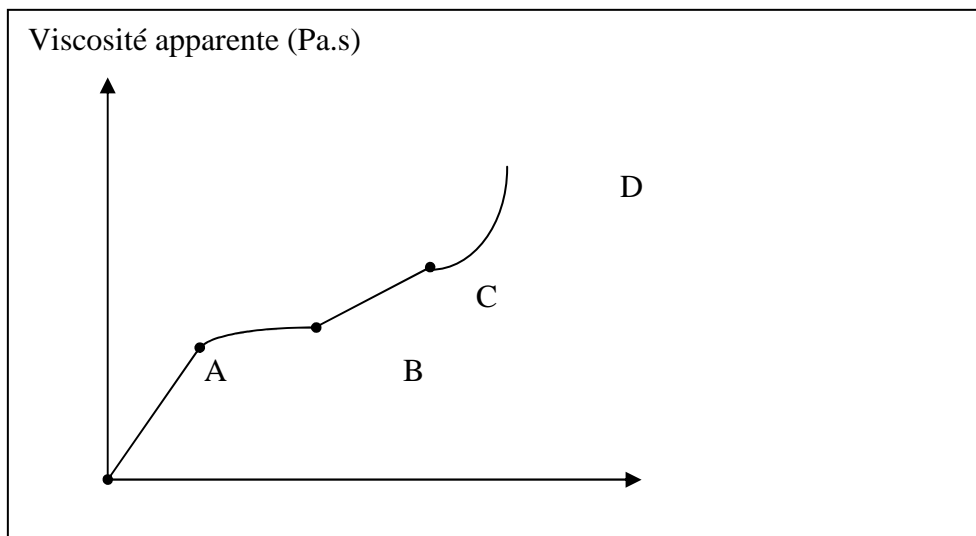


Figure (III-7) : Courbe d'écoulement complexe présentant différents types d'écoulements

La transition d'un comportement fluidifiant à un comportement épaississant a été observée sur un polymère appelé polyéthylène, ce dernier a été auparavant considéré comme un modèle de polymère fluidifiant.

L'explication est la suivante :

- On est dans le premier domaine newtonien tant que les chaînes moléculaires restent enchevêtrées (OA).
- Les chaînes moléculaires s'alignent peu à peu dans le domaine fluidifiant (AB).
- On atteint la deuxième région newtonienne quand toutes les chaînes seront alignées (BC).
- A des contraintes plus élevées, des frictions vont apparaître entre les chaînes moléculaires, d'où une viscosité croissante : c'est le domaine épaississant (CD).

III-2.2 / Fluides « dépendants du temps »

Le comportement rhéologique des fluides dépendants du temps a été expliqué par des modifications de leur structure interne. Ces modifications peuvent être très rapides. Dans ce cas, le temps n'intervient pas de manière apparente dans les équations d'écoulement, la viscosité apparente est alors fixée uniquement pour une valeur donnée de la contrainte ou de la vitesse de cisaillement. Par contre, si les modifications de la structure interne du fluide sont lentes, les caractéristiques de l'écoulement du fluide seront influencées par les traitements antérieurs et la viscosité apparente dépendra dans ce cas d'un autre paramètre : le temps .

Alors, on distinguera trois catégories de fluide dépendant du temps :

- Le fluide thixotrope.
- Le fluide rhéopexe.
- Le fluide viscoélastique.

III-2.2.1 / Fluides thixotropes

Une définition de la thixotropie a été donnée en 1927 par Petteffi pour décrire le phénomène de transformation isotherme sol / gel provoquée par une perturbation mécanique. En 1975, une nouvelle définition a été donnée selon laquelle le caractère thixotrope d'un produit provient de la diminution de la viscosité sous l'effet de l'agitation, suivie de la récupération progressive de la viscosité quand l'agitation s'arrête ^[67].

Tout corps dont la viscosité apparente a tendance à décroître dans le temps lorsqu'il est soumis à un cisaillement constant. Cette diminution de la viscosité est due à la destruction progressive de sa structure tridimensionnelle.

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

▪ Caractérisation du comportement thixotrope

Un fluide thixotrope est caractérisé par la boucle d'hystérésis obtenue lorsqu'on trace les deux rhéogrammes correspondant à une expérience de charge (cisaillement croissant) suivie d'une décharge (cisaillement décroissant). La taille de la boucle d'hystérésis dépend du temps mis pour atteindre les différentes contraintes ou vitesses de cisaillements de la mesure (figure III-8).

Expérimentalement, cette méthode de caractérisation est très difficile, alors on est amené à utiliser une autre méthode qui mettrait en évidence le comportement thixotrope, cette dernière consiste à étudier la variation de la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ ou la viscosité μ en fonction du temps à contrainte de cisaillement τ constante, (lorsqu'il s'agit d'un rhéomètre à contrainte de cisaillement imposée), ou à étudier la variation de la contrainte de cisaillement τ , ou de la viscosité μ en fonction du temps à $\dot{\gamma}$ constante, (dans le cas d'un rhéomètre à $\dot{\gamma}$ imposée).

Des fluides tels que certaines solutions de hauts polymères, certains polymères fondus, les boues de forage, les graisses, les margarines, les encres d'imprimerie, certaines peintures et de nombreux fluides de l'industrie alimentaire peuvent présenter un comportement thixotrope.

La thixotropie est un phénomène rhéologique de grande importance industrielle. Elle est soit néfaste dans le cas du démarrage des installations de pompage, soit recherchée, car il peut être intéressant d'avoir un fluide qui se liquéfie lorsqu'on le met en œuvre et qui se raidit lorsqu'on le stocke ou lorsqu'on le laisse au repos.

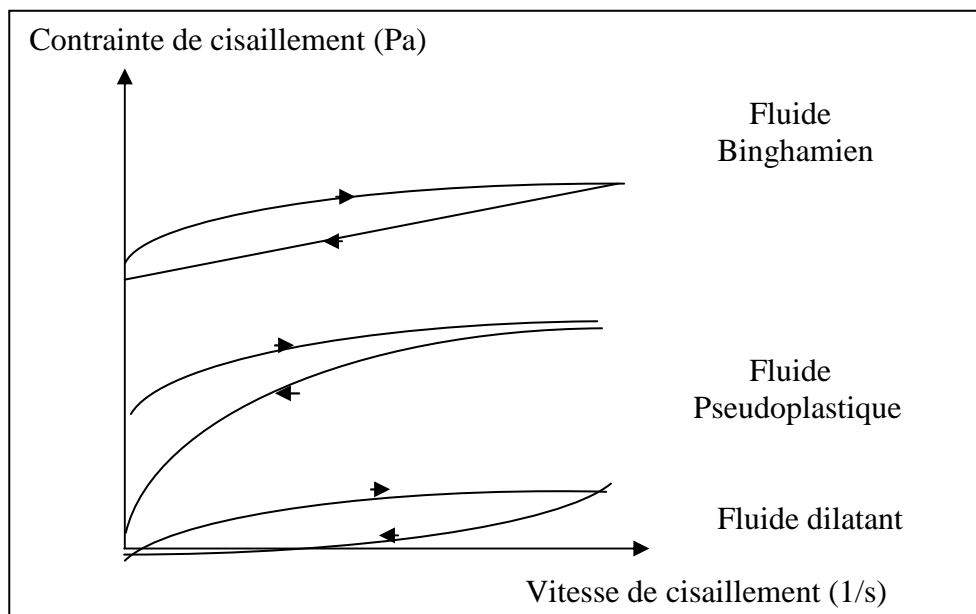


Figure (III-8) : Exemples de boucles d'hystérésis de fluides thixotropes.

III-2.2.2 / Fluides rhéopexes

La rhéopexie ou l'anti-thixotropie est le phénomène inverse de la thixotropie pour une contrainte donnée (ou cisaillement donné), la viscosité apparente augmente avec le temps. Exemples : suspensions de bentonite, les émulsions d'eau dans l'huile et certains dérivés de la cellulose (solution de méthyle cellulose).

III-2.2.3 / Fluides viscoélastiques

La thixotropie n'est pas le seul type de comportement instationnaire. Dans la mesure où le matériau possède une certaine rigidité, on peut observer un comportement viscoélastique ^[68].

Tous les matériaux présentent, à des degrés divers, des propriétés viscoélastiques : leur comportement s'apparente à la fois au comportement du solide parfaitement élastique et du liquide newtonien visqueux. L'étude de ces propriétés est donc tout à fait essentielle.

Chapitre IV:

*Expérimentation
et
discussion des résultats*

IV / INTRODUCTION

La plupart des ingénieurs et techniciens améliorent leurs produits ou leurs processus de production à partir des essais. Malheureusement, les stratégies couramment utilisées pour mener ces expériences sont souvent informelles et peu performantes. Elles conduisent à de nombreux essais difficiles à exploiter. La méthode des plans d'expériences permet d'adopter une démarche formelle pour réaliser des essais, qui évite les coûteux inconvénients d'une stratégie de tâtonnement.

L'objectif de cette partie est la substitution d'alginate, le biopolymère à effet radeau utilisé pour ses propriétés anti-reflux dans la formulation de la suspension de référence par le biopolymère xanthane, comme une première démarche de ce travail.

Pour cela, nous procédons selon les étapes suivantes:

1. **Caractérisation du produit de référence** : dans cette étape, on fait subir tous les contrôles possibles du point de vue pratique sur la suspension de référence afin de faire ressortir les réponses cibles.
2. **Etude de pré-formulation** : lors de cette étude, on détermine les différents facteurs qui rentrent dans la formulation.
3. **Formulation** : on fait subir lors de cette étape, les mêmes contrôles sur les formulations réalisées par la méthode des plans d'expériences, puis, on effectue une étude d'effet des facteurs de contrôle par la modélisation en surface de réponses. On procède alors à une optimisation en vue de se rapprocher des propriétés de la suspension de référence.

IV-1 / CARACTERISATION DU PRODUIT DE REFERENCE

Avant d'entreprendre la mise au point galénique d'une forme pharmaceutique, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables, qui constitueront les bases du développement et guideront les choix ultérieurs.

La caractérisation du produit de référence a pour but de tirer les propriétés utilisées comme réponses, ainsi que de prendre leurs valeurs comme cibles à atteindre lors de l'étape de formulation.

IV-1.1 / Description du produit de référence

Le produit de référence est une suspension pharmaceutique commercialisée sous le nom de GAVISCON[®] [69], (tableau IV-1).

Tableau (IV-1) : Description du produit de référence.

Nom commercial	GAVISCON®
DCI	Alginate de sodium/Bicarbonate de sodium
Dosage	500mg/260mg
Excipients	Carbonate de calcium, carbomère (947 P), saccharinate de sodium, arôme anis fenouille, hydroxyde de sodium, eau purifiée, conservateurs (parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle)
Présentation	Flacon de 250ml
Forme	Suspension buvable

IV-1.2 / Caractérisation rhéologique

La caractérisation rhéologique est d'une importance considérable, car elle sert non seulement à identifier et à caractériser le fluide, mais aussi à deviner son emploi dans les formulations.

La mesure des propriétés rhéologiques permet de prévoir le comportement mécanique au cours des différentes étapes en exploitant les valeurs expérimentales de viscosité apparente ou contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.

Par ailleurs le rhéomètre qu'on utilise est un rhéomètre rotatif de marque PHYSICA RHEOLAB MC1 (figure IV-1), relié à un thermostat où la température est fixée à 20 °C. Les systèmes de mesure utilisés sont le Z2 (0-195) Pa et le Z1 (0-65) Pa.

Le viscosimètre est piloté par un micro-ordinateur utilisant un logiciel SOFTWARE RHEOLAB MC1 US 200.

Le MC1 offre les caractéristiques spécifiques suivantes :

- contrôle digitale de la vitesse et du couple de rotation.
- adaptation automatique des paramètres de contrôle durant le test.
- affichage directe des valeurs mesurées et calculées à savoir la température, le temps, la viscosité, la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement.



Figure (IV-1) : Photo du rhéomètre.

IV-1.2.1 / Test de plasticité

Dans le but de savoir si le produit de référence se comporte comme un fluide plastique et qu'il admet par conséquent un seuil d'écoulement, on sollicite les échantillons par une rampe en contrainte de cisaillement de 0,01 à 20 Pa avec un nombre de points égal à 30 et un temps de mesure entre deux points successifs de 4s. On enregistre par la suite l'évolution de la déformation en fonction des sollicitations imposées.

La courbe (IV-2) présente l'évolution de la déformation en fonction de la contrainte seuil ($\gamma = f(\tau)$).

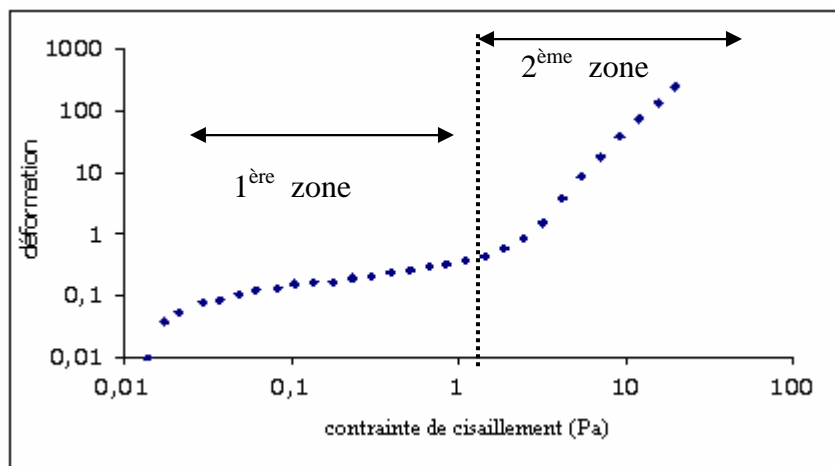


Figure (IV-2) : Rhéogramme de la suspension de référence à T = 20°C.

Ce rhéogramme enregistre deux comportements différents :

- dans la première zone, les déformations sont petites et le comportement est quasi-linéaire, ce qui correspond à un comportement élastique du produit.

- dans la deuxième zone les déformations deviennent importantes, ce qui correspond à un comportement liquide du produit. La sollicitation responsable de la transition de la première zone à la seconde n'est autre que la contrainte seuil τ_0 .

À l'issue de cette analyse graphique, la valeur de la contrainte seuil calculée par le logiciel US 200 est égale à 1,7 Pa.

La présence de la contrainte seuil peut être justifiée par le fait qu'au repos, il y'a formation d'une structure rigide, cet état de structure induit la présence d'une force de cohésion entre les particules. Dans le cas où on veut rompre cette structure, on est amené à appliquer un effort au moins égal ou supérieur à cette force de cohésion, d'où l'existence de la contrainte seuil à l'échelle macroscopique.

IV-1.2.2 / Test de dépendance au temps

En vu d'étudier l'influence du temps sur le comportement rhéologique, on impose à chaque intervalle de temps bien déterminé une contrainte de cisaillement.

Intervalle 1 :

- Durée de l'analyse : $t = 80s$.
- Intervalle de temps entre deux lectures : 4s.
- Nombre de lectures effectuées : 20.
- Contrainte de cisaillement : 4 Pa.

Intervalle 2 :

- Durée de l'analyse : $t = 20s$.
- Intervalle de temps entre deux lectures : 1s.
- Nombre de lectures effectuées : 20.
- Contrainte de cisaillement : 20 Pa.

Intervalle 3 :

- Durée de l'analyse : $t=160s$.
- Intervalle de temps entre deux lectures : 4s.
- Nombre de lectures effectuées : 40.
- Contrainte de cisaillement : 4 Pa.

La courbe illustrant l'évolution de la viscosité en fonction du temps ($\eta = f(t)$) est présentée dans la figure (IV-3).

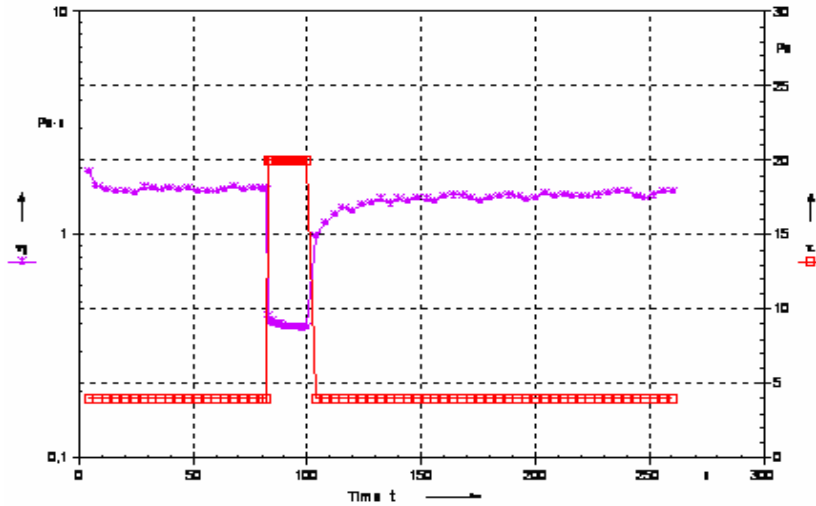


Figure (IV-3) : Courbe de relaxation et fluage de la suspension de référence à T=20°C.

D'après cette figure, on remarque que la viscosité décroît légèrement dans le premier intervalle de temps équivalent à une contrainte de cisaillement faible ($\tau = 4$ Pa), cette décroissance (relaxation) devient brutale lorsqu'on augmente la contrainte ($\tau = 20$ Pa). Par la suite, une régénération (fluage) lente est observée au niveau du troisième intervalle lorsqu'on retourne à la première contrainte appliquée ($\tau = 4$ Pa). Ce comportement signifie que le fluide est thixotrope.

La contrainte de cisaillement imposée au fluide met ce dernier en mouvement, provoquant ainsi la déstructuration de sa structure initiale par rupture des liaisons ou par défloculation. Cette structure se régénère par diminution de la contrainte jusqu'à un état d'équilibre correspondant à un état stationnaire de la viscosité, où les forces antagonistes (forces d'attraction et de répulsion) de cisaillement sont égales.

IV-1.2.3 / Test d'écoulement

L'objectif de ce test est de caractériser le comportement rhéologique de la suspension de référence, lorsqu'elle est en écoulement.

Pour cela on fait varier la contrainte de cisaillement de 1 à 150 Pa, en rampe logarithmique. Le nombre de points de mesure est de 20 points et le temps entre une mesure et une autre est égal à 5 s.

Le rhéogramme est représenté par la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement ($\tau = f(\dot{\gamma})$) :

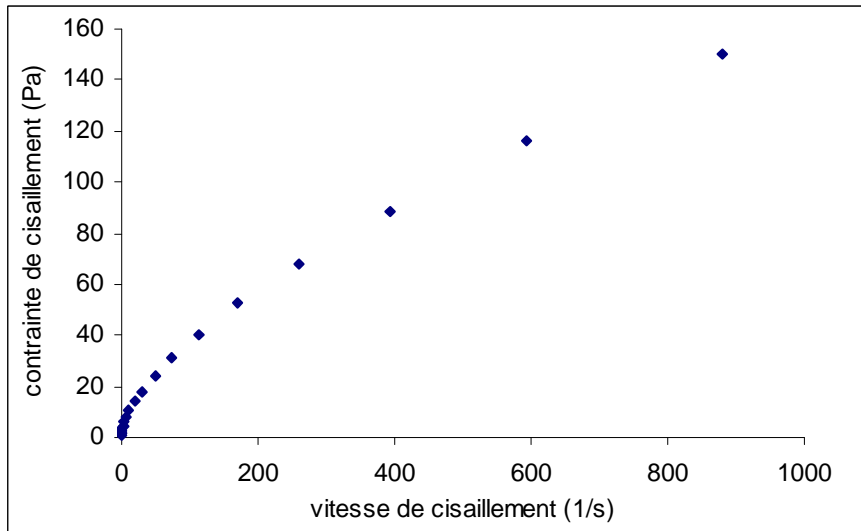


Figure (IV-4) : Courbe d'écoulement de la suspension de référence à T= 20°C.

A partir de cette figure on peut constater que la contrainte de cisaillement augmente au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente avec une contrainte seuil τ_0 . A partir de cette courbe, on peut déduire qu'il s'agit d'un fluide non newtonien plastique (contrainte seuil déterminée par le test de plasticité).

Dans ce type de fluide les particules sont orientées dans le sens de l'écoulement, au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente ; cette vitesse de cisaillement va provoquer l'orientation des unités structurales qui s'alignent progressivement dans le sens d'écoulement.

La variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement pour une température de 20°C est illustrée dans la figure (IV-5).

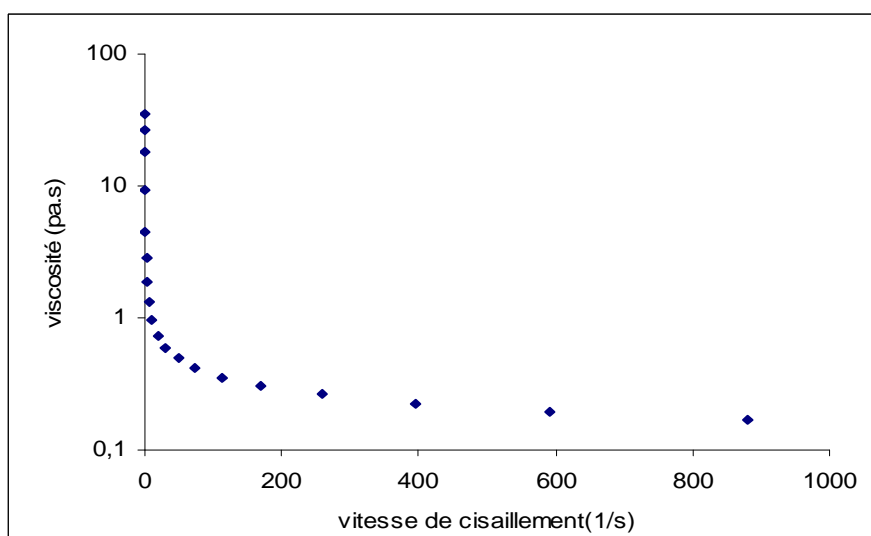


Figure (IV-5) : Evolution de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement à T=20°C.

D'après cette figure on constate une décroissance de la viscosité avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement. Cela peut être justifié par le fait qu'il s'agit d'un fluide plastique rhéofluidifiant.

IV-1.2.4 / Modélisation rhéologiques et choix du modèle

La modélisation du comportement consiste à chercher un modèle rhéologique existant ou de développer un modèle qui exprime au mieux les résultats expérimentaux et le phénomène réel.

D'après le test d'écoulement, on peut dégager les paramètres rhéologiques par ajustement des rhéogrammes à des modèles rhéologiques usuels tel que : Ostwald, Herschel-Bulkley, Casson, Bingham et nous avons proposé le modèle de Casson généralisé avec τ_0 imposée, déterminée précédemment.

Dans cette modélisation, on évite l'utilisation des modèles structuraux en l'occurrence le modèle de Carreau et Cross, car ces modèles supposent l'existence d'une viscosité à un taux de cisaillement nul associé à la première région Newtonienne, or au vue de la courbe de la viscosité expérimentale (figure IV-5), il paraît clairement que cette zone est absente.

Le calcul des paramètres rhéologiques du modèle de Casson généralisé avec τ_0 imposée est effectué par l'utilisation du logiciel « STATISTICA » à l'aide de son module « estimation non linéaire ».

Le principe de calcul des paramètres est basé sur des méthodes d'optimisation non linéaire, qui sont :

- Simplexe
- Quasi-newton
- Simplexe et quasi-Newton
- Déplacement de la structure de Hooke Jeeves
- Hooke-Jeeves et quasi-Newton
- Rosembroock et quasi-Newton.

Le choix d'une de ces méthodes s'avère nécessaire, quant à la convergence du système de résolution. En effet ces méthodes se basent sur un processus de calcul itératif, avec un choix judicieux préalable du vecteur initial.

Les différents modèles ainsi que les paramètres rhéologiques sont consignés dans le tableau suivant :

Tableau (IV-2) : Paramètres rhéologiques des différents modèles du produit de référence.

<i>Modèles</i>	<i>Formules</i>	<i>Paramètres rhéologiques</i>	<i>R (coefficient de corrélation)</i>
Ostwald	$\tau = K \dot{\gamma}^n$	K = 4,6 n = 0,46	0,952
Herschel-Bulkley	$\tau = \tau_0 + K \dot{\gamma}^n$	$\tau_0 = 1,2$ Pa K = 2,43 n = 0,52	0,990
Casson	$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + (\eta_c \dot{\gamma})^{1/2}$	$\tau_0 = 2,05$ Pa $\eta_c = 0,2$ Pa.s	0,910
Bingham	$\tau = \tau_0 + \eta_\infty \dot{\gamma}$	$\tau_0 = 2,08$ Pa $\eta_\infty = 0,26$ Pa.s	0,860
Casson généralisé (τ_0 imposée)	$\tau = 1,7 + \eta_\infty \dot{\gamma} + K \dot{\gamma}^n$	$\eta_\infty = 0,031$ K = 2,015 n = 0,6	0,999

La figure suivante représente la variation de la contrainte de cisaillement en fonction de vitesse de cisaillement des différents modèles dans le cas de la suspension de référence :

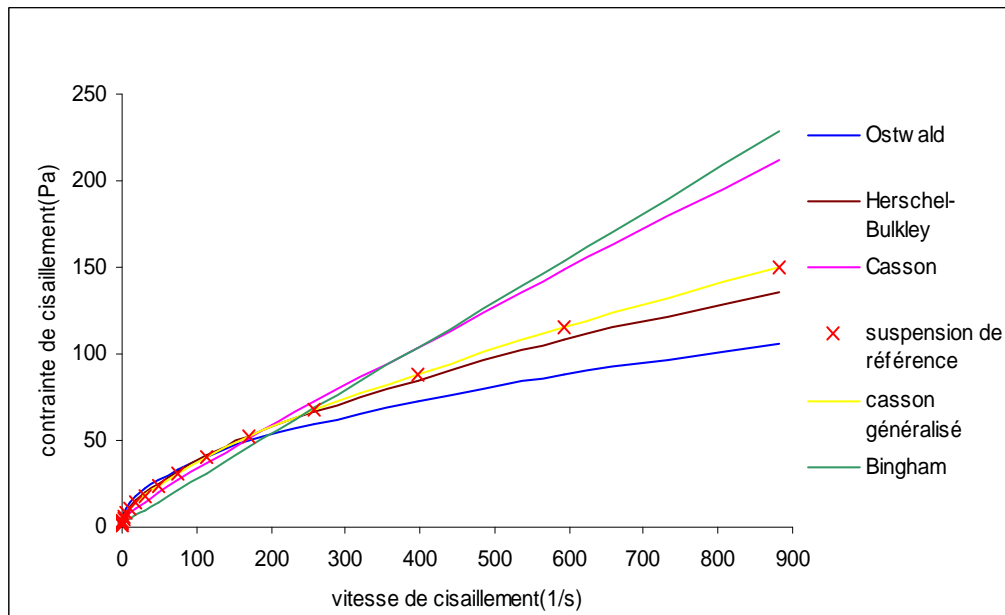


Figure (IV-6) : Courbe expérimentale et rhéogrammes des modèles du produit de référence.

➤ *Choix du modèle rhéologique*

À la lumière de cette caractérisation rhéologique, on remarque que le modèle qui répond mieux aux résultats expérimentaux avec $R = 0,999$ est le modèle de Casson généralisé avec une contrainte seuil imposée, déterminée par le test de plasticité.

Ce modèle est donc caractérisé par 3 paramètres :

- la viscosité à l'infinie μ_{∞} : c'est la valeur à laquelle tend la viscosité à partir d'une vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ infinie.

- l'indice de consistance \mathbf{K} : c'est un indice qui caractérise la consistance de la structure.

- l'indice de structure \mathbf{n} : c'est un paramètre adimensionnel compris entre 0 et 1.

IV-1.3 / Caractérisation physico-chimique

Une analyse physico-chimique est effectuée afin de déterminer le pH et la densité.

✓ **Mesure du pH :**

Pour le contrôle du pH, on utilise un pH mètre automatique de marque Inolab.

✓ **Mesure de la densité relative (d) :**

La densité relative est mesurée par un pycnomètre.

Le pycnomètre est pesé à vide puis rempli d'eau à une température maintenue à 20°C. Par la suite il est rempli avec la suspension puis pesé à la même température.

La densité relative « d » est déduite à partir de la relation suivante :

$$\mathbf{d} = \frac{\mathbf{M}_{\text{susp}} - \mathbf{M}_0}{\mathbf{M}_{\text{H}_2\text{O}} - \mathbf{M}_0} \quad \text{IV-1}$$

Où :

\mathbf{d} : Densité relative.

$\mathbf{M}_{\text{H}_2\text{O}}$: masse de l'eau.

\mathbf{M}_{susp} : masse de la suspension.

\mathbf{M}_0 : masse de pycnomètre vide.

Les résultats de la caractérisation physico-chimique sont portés dans le tableau (IV-3).

Tableau (IV-3) : Propriétés physico- chimiques de la suspension de référence.

Produit de référence	
pH	densité
8,68	1,057

D'après les résultats du tableau (IV-3), on remarque que le pH de la suspension de référence est alcalin et la densité est proche de 1.

A noter que les normes physico-chimiques de la suspension sont incluses entre 7,0 à 9,5 pour le pH et 1,03 et 1,07 pour la densité relative.

IV-1.4 / Caractérisation de l'activité anti-reflux

La propriété anti-reflux d'un médicament se traduit par sa capacité de formation d'un radeau sous forme d'un gel visqueux qui surnage au niveau du contenu gastrique et protège la muqueuse oesophagienne lors des épisodes de reflux ^[70].

En vue de déterminer la capacité de formation du radeau de la suspension, on introduit 150 ml d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1M dans un bécher de 250 ml ayant un diamètre interne de 60mm à 70mm, maintenu à une température de 36,5°C à 37,5°C dans un bain-marie, en prenant la précaution d'ajuster le volume d'eau du bain au même niveau que celui de l'acide dans le bécher. Utilisant une seringue sans aiguille, une quantité équivalente à 20 ml de la suspension précédemment agitée est prélevée et introduite rapidement au centre du bécher, le contenu est analysé après 30mn ^[71].

Après 30 mn, un radeau flottant est observé au niveau du bécher. Ses caractéristiques sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau (IV-4) : propriétés du radeau formé.

Vitesse de formation	flottabilité	rigidité	Epaisseur (cm)
immédiate	complete	bonne	3

Dès l'introduction de la suspension dans le contenu acide du bécher, le radeau commence à se former et au bout de 30mn la formation du radeau flottant à la surface du contenu acide est complete. Une bonne rigidité du radeau est constatée et son épaisseur est de 3cm.

L'acide alginique est constitué de deux unités monosaccharidiques: l'acide D-mannuronique qui construit les blocs (M) et l'acide L-gulonique qui construit les blocs (G), ces derniers retiennent par coordination les ions de calcium (Ca^{2+}), ce qui confère une bonne rigidité au

radeau. L'agrégation des chaînes parallèles conduit à un assemblage géométrique tridimensionnel régulier appelé "boîte à oeufs" ionoréversible et non thermoréversible [72].

Le radeau est aussitôt formé suite au dégagement du CO₂ du bicarbonate dans le milieu gastrique.

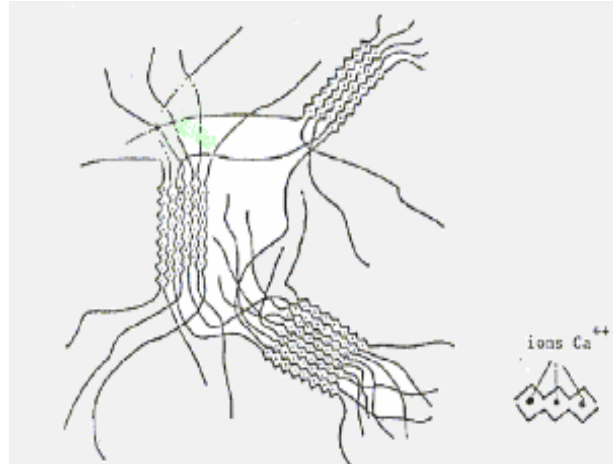


Figure (IV-7) : Image de la structure du gel d'alginate.

IV-1.5 / Caractérisation de l'activité anti-acide

L'activité anti-acide est assurée par la neutralisation de l'acidité gastrique. Pour cela, on a effectué une étude du profil de neutralisation du produit de référence.

Le test du profil de neutralisation in vitro simule l'effet de la suspension orale au niveau de l'estomac en présence de la sécrétion gastrique. Il est réalisé en introduisant 10 ml de la suspension dans un bécher maintenu à 37°C, contenant 30ml d'acide chlorhydrique (HCl ; 0,1M) et 70ml d'eau purifiée, avec une agitation continue. L'acide chlorhydrique (HCl ; 0,1 M) est pompé continuellement au bécher avec un débit de 4ml/mn. Le contrôle du pH est effectué en fonction du temps [73].

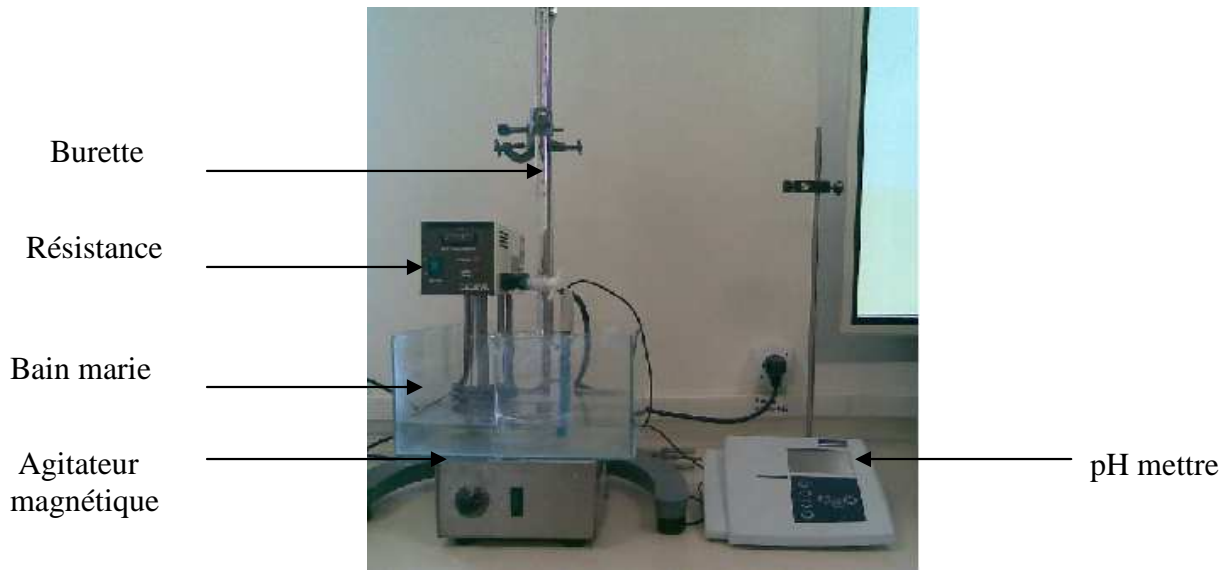


Figure (IV-8) : Photo du montage du profil de neutralisation.

Le profil de neutralisation de la suspension de référence est présenté sur la figure suivante :

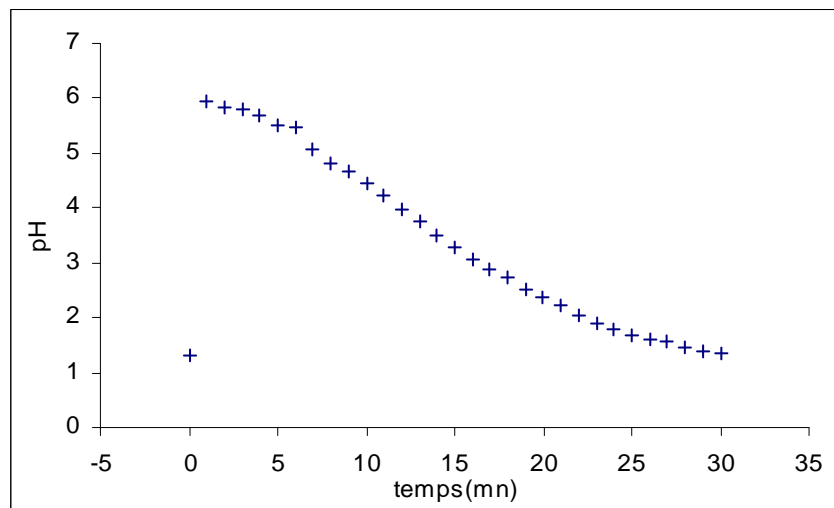


Figure (IV-9) : Profil de neutralisation de la suspension de référence.

D'après ce profil nous constatons que la suspension de référence présente rapidement un pic au pH égale à 5,93, cela correspond à la première région de neutralisation qui est très rapide dans ce cas, ce qui est intéressant du point de vue thérapeutique. Par la suite le pH commence à chuter progressivement.

IV-1.5.1 / Modélisation du profil de neutralisation

Le but de la modélisation dans cette étape est de faire ressortir des paramètres caractéristiques du profil de neutralisation.

Le modèle de Weibull qui est généralement utilisé pour les profils de dissolution donne une allure qui ressemble à la courbe expérimentale du profil de neutralisation, on propose ainsi de l'adopter.

Le modèle de Weibull modifié s'écrit sous la forme :

$$F(ax) = \text{pH}_0 + \text{Weibull}(a \cdot x; b; c; 0)$$

La fonction de Weibull s'écrit sous la forme ^[74] :

$$\text{Weibull}(ax; b; c; 0) = \frac{c}{b} \left(\frac{ax}{b} \right)^{(c-1)} e^{-\left[\left(\frac{ax}{b} \right)^c \right]} ; \text{ pour } 0 \leq x < \infty, b > 0, c > 0, \theta = 0$$

D'où :

$$f(ax) = \text{pH}_0 + \frac{c}{b} \left(\frac{ax}{b} \right)^{(c-1)} e^{-\left[\left(\frac{ax}{b} \right)^c \right]}$$

La courbe du profil de neutralisation après modélisation par le logiciel « STATISTICA » en utilisant le module « estimation non linéaire » est présentée comme suit :

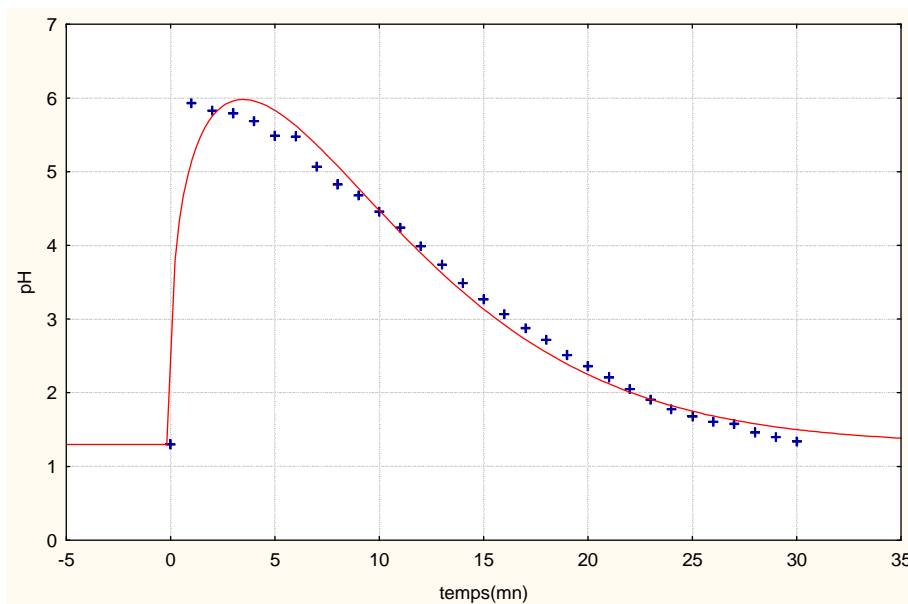


Figure (IV-10) : Profil de neutralisation de la suspension de référence modélisé.

Les valeurs des paramètres de la modélisation du profil de neutralisation de la suspension de référence sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau (IV-5) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation.

a	b	c
0,015	0,157	1,315

Le résultat de la modélisation donne un coefficient de corrélation $R = 0,99$, ce qui justifie le bon choix du modèle.

IV-1.5.1.1 / Etude du comportement et signification de chaque paramètre du modèle de Weibull modifié

Pour chercher le sens physique des paramètres caractéristiques a , b et c , on se propose de représenter graphiquement les courbes théoriques du modèle en fonction de la variation de ces trois paramètres.

➤ Paramètre « a »

La figure (IV-11) représente quatre courbes du modèle, associées à la variation du paramètre a .

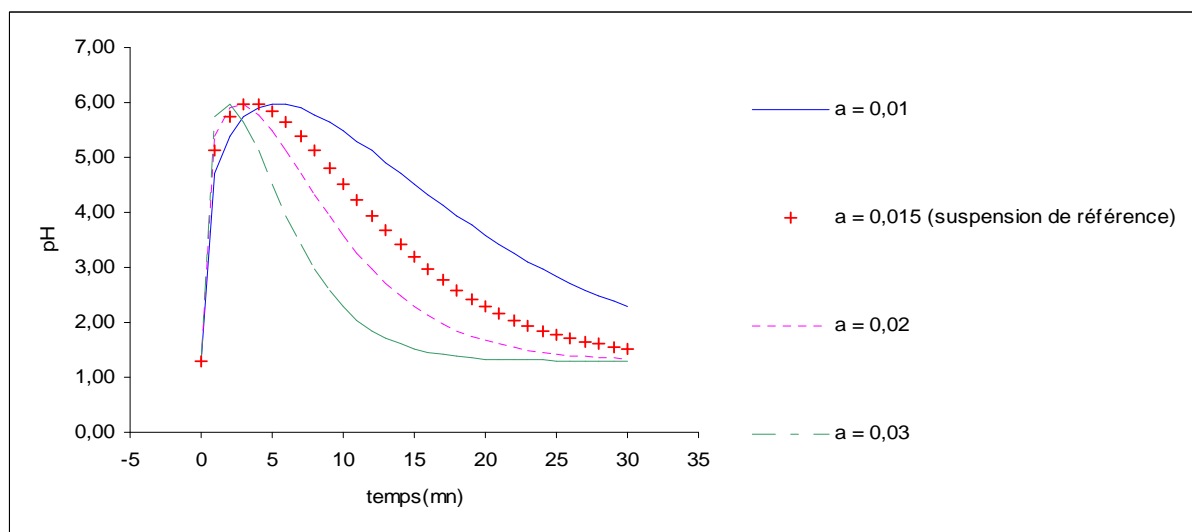


Figure (IV-11) : Variation du paramètre « a » du modèle de Weibull modifié, avec $b=0,157$ et $c=1,315$.

D'après ces profils, on remarque que la première zone dans laquelle le pH augmente rapidement n'est pas sensible à la variation du paramètre « a ». En revanche, dans la deuxième zone, auquel cas, le pH diminue progressivement et qui traduit la résistance à l'acidification, le paramètre « a » paraît avoir un effet considérable, dans le sens où, sa diminution étend cette zone et donc augmente la résistance à l'acidification.

Donc, on peut penser que le paramètre « a » traduit la résistance à l'acidification de l'anti-acide. Plus ce paramètre est faible plus le profil de neutralisation est important et l'anti-acide est persistant. C'est un paramètre très intéressant du point de vue pouvoir neutralisant.

➤ **Paramètre « b »**

La figure (IV-12) représente quatre courbes du modèle, associées à la variation du paramètre b.

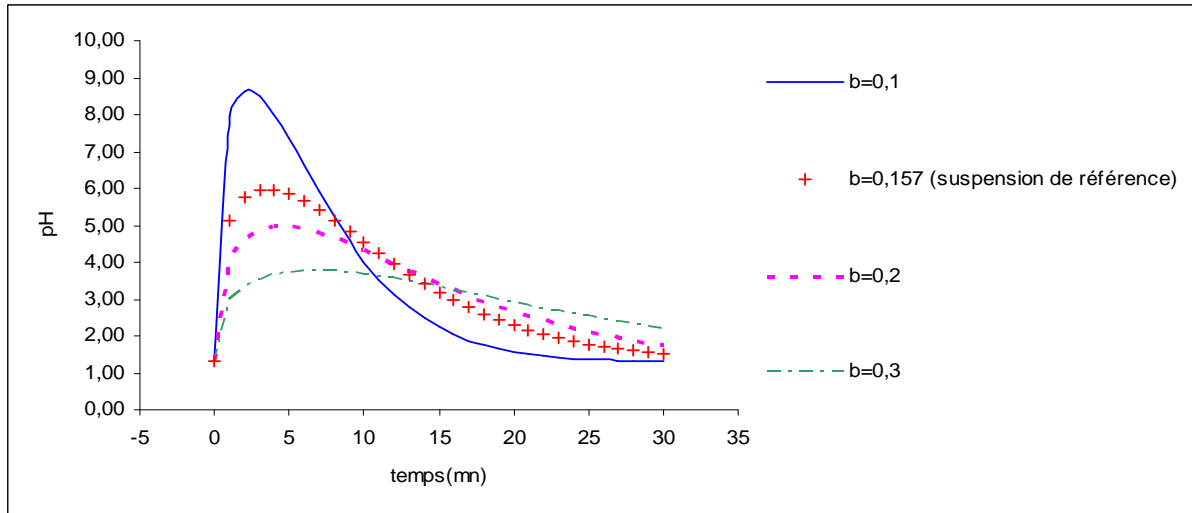


Figure (IV-12) : Variation du paramètre « b » du modèle de Weibull modifié, avec $a=0,015$ et $c=1,315$.

Les profils présentés dans la figure (IV-12) montrent que dans la première zone, le pH augmente rapidement jusqu'à atteindre des pics de pH différents. La deuxième zone qui correspond à la phase de diminution du pH est influencée par cette valeur du pH maximal.

On peut déduire que le paramètre « b » influence de façon significative la valeur maximale du pH (au niveau du pic). Au delà de la neutralité, le paramètre présente un effet gênant à la digestion car le but est la neutralisation du milieu gastrique et non pas le rendre basique.

➤ **Paramètre « c »**

La figure (IV-13) représente quatre courbes du modèle, associées à la variation du paramètre c.

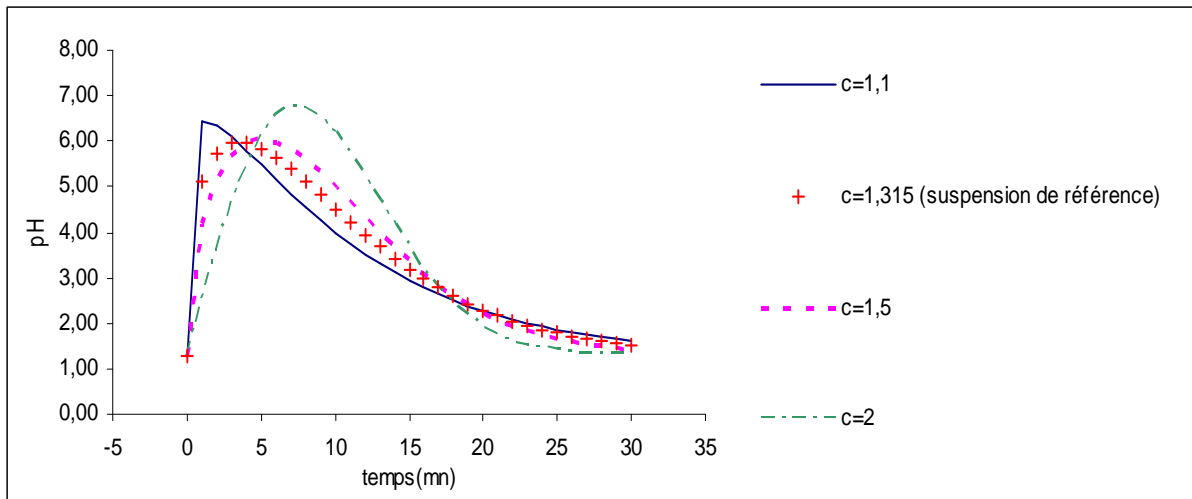


Figure (IV-13) : Variation du paramètre « c » du modèle de Weibull modifié, avec $a=0,015$ et $b=0,157$.

On remarque d'après ces profils, que la vitesse de neutralisation dans la première zone dépend exclusivement de la variation du paramètre « c ». En revanche il n'y a pas une influence significative de ce paramètre sur la résistance à l'acidification.

On peut en conclure que le paramètre « c » traduit la vitesse de neutralisation du produit, plus cette dernière est importante plus l'effet anti-acide est rapidement exercé.

IV-1.6 / Caractérisation morphologique

Le but de cette caractérisation est l'évaluation de la dispersion des particules dans la phase continue de la suspension de référence.

L'étude microscopique a été effectuée sur un microscope optique de type OPTIKA à têtes trinoculaire rotatives sur 360° et inclinables à 30° , adaptée pour les applications photos / vidéo et des objectifs achromatique de 4x, 10x, 40x et 100x, ce qui permet de faire des grossissements allant jusqu'à (1000x). L'observation du produit de référence a été effectuée sous un agrandissement de (10x40).



Figure (IV-14) : Photo du microscope optique (OPTIKA).

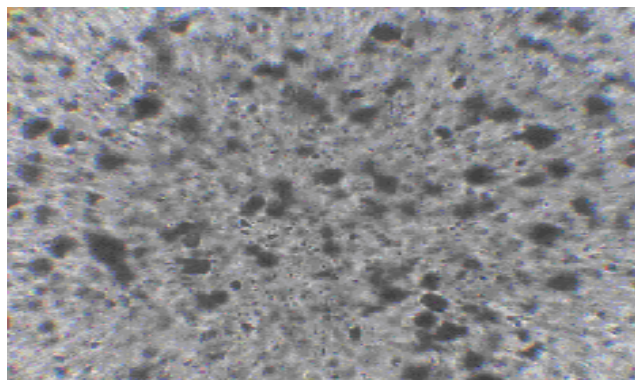


Figure (IV-15) : Observation microscopique (400x) du produit de référence.

D'après la figure (IV-15), une bonne dispersion des particules ayant une taille homogène est remarquée au sein de la phase continue, ce qui traduit la bonne structuration de la suspension.

Au terme de cette étude de caractérisation de la suspension de référence, les caractéristiques retenues et qui serviront comme réponses dans l'étape de formulation sont les caractéristiques rhéologiques, anti-acide et anti-reflux.

IV-2 / ETUDE DE PRE-FORMULATION

La pré-formulation a pour objectif de faire ressortir les principaux facteurs liés à la formulation et aux procédés de fabrication. Ces facteurs seront utilisés comme variables de contrôle dans l'étape de formulation.

IV-2.1 / Etude des matières premières utilisées ^[75-69]

Dans le tableau (IV-6), on caractérise les MP de formulation, en prenant en considération leurs rôles et leurs domaines de concentration.

Tableau (IV-6) : Représentation des différentes MP de formulation.

Constituants	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Domaine	Rôle	Référence
Bicarbonate de sodium	NaHCO_3	Poudre inodore, blanche, cristalline	Soluble dans l'eau pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'éther	2,67g (valeur figée)	Agent alcalin (PA)	-Handbook des excipients -Vidal
Xanthane	$(\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{29})_n$	Poudre fine, inodore de couleur crème	Soluble dans l'eau froide ou tiède ; pratiquement insoluble dans l'éthanol et l'éther	[0,1-0,8] g	Agent gélifiant, Agent stabilisant, Agent suspendant Agent épaississant	-Handbook des excipients
Carbonate de calcium	CaCO_3	Poudre blanche inodore	Pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%) et l'eau	1,8g (valeur figée)	Agent opacifiant Agent complexant	-Handbook des excipients -Vidal
Méthyle paraben	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$	Poudre cristalline blanche, presque inodore ayant un goût piquant	Soluble dans l'eau chaude	0,4g (valeur figée)	Conservateur antimicrobien	-Handbook des excipients
Propyle paraben	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$	Poudre cristalline blanche, inodore, insipide	Soluble dans l'eau chaude	0,06g (valeur figée)	Conservateur antimicrobien	-Handbook des excipients
Saccharinate de sodium	$\text{C}_7\text{H}_4\text{NNaO}_3\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	-Poudre cristalline.	-très soluble dans l'eau.	0,5g (valeur figée)	Edulcorant	-Handbook des excipients.
Carbopol 974P	$(\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2)_n$	Poudre colorée, acide, hygroscopique blanche ayant une odeur légère	Le Carbopol ne dissout pas mais gonfle dans l'eau	[0-0,65] g	Agent suspendant et stabilisant	-Handbook des excipients
Hydroxyde de sodium	NaOH base forte. Masse molaire: 40g/mol.	Pastilles blanches inodores	Très soluble dans l'eau.	0,3g (valeur figée au QS pH)	Agent neutralisant.	-Handbook des excipients

IV-2.2 / Etude des paramètres de formulation

Phase 1 : Dispersion du xanthane

Cette étape est caractérisée par l'élévation de la température pour la dissolution des parabens et par une forte agitation pour la dispersion et l'hydratation du xanthane.

Phase 2 : Formation du gel de carbopol

Cette étape est caractérisée par une forte dispersion du Carbopol suivi d'une diminution de la vitesse d'agitation pour la neutralisation et gonflement du gel.

Au terme de cette étude, les facteurs retenus et qui vont servir comme paramètres de contrôle dans l'étape de formulation sont le xanthane et le carbopol.

IV-3 / FORMULATION

Le but de cette partie est d'optimiser la formulation d'une suspension orale anti-acide, anti-reflux ayant les mêmes caractéristiques rhéologique, anti-acide et anti-reflux que la suspension de référence. Pour ce faire on utilise des techniques des plans d'expériences qui permettent de planifier les essais de formulation, de rationaliser le nombre et d'assurer la qualité des résultats sur le plan statistique.

IV-3.1 / Méthode des Plans d'expériences

IV-3.1.1 / Introduction

La méthode des plans d'expériences n'est pas une technique nouvelle, elle date du début du siècle avec les travaux de Fisher en 1925 ^[76]. Les premiers utilisateurs de ces méthodes furent les agronomes qui ont vite compris l'intérêt des plans d'expériences et notamment la réduction du nombre d'essais lorsqu'on étudie de nombreux paramètres. Les plans d'expériences ont pris un essor considérable avec le développement de l'informatique et la puissance de calcul qui l'accompagne.

IV-3.1.2 / Terminologie ^[77,78]

La méthode des plans d'expériences utilise une terminologie bien adaptée dont les éléments les plus courants sont:

- **Facteur** : on appelle facteur toute série d'éléments de même nature conditionnant le phénomène étudié, ils sont notés A, B, C..., Z en coordonnées d'origine et par lettre X_i en coordonnées centrées réduites.
- **Réponse** : ce sont des grandeurs qui intéressent l'expérimentateur, et qui sont mesurées à chaque expérience, elles sont notées (Y_i).
- **Interaction** : il y a interaction entre deux facteurs A et B si l'effet de A dépend du niveau de B ou inversement.
- **Plan (matrice) d'expériences** : le plan d'expériences est la liste des combinaisons des niveaux des facteurs pour lesquels la réponse y du modèle doit être observée. Il se représente sous la forme d'un tableau dans lequel chaque colonne identifie les niveaux d'un facteur, exprimés en coordonnées centrées réduites dans la matrice de conception et en coordonnées réelles dans le plan d'expérience, chaque ligne identifie une combinaison des niveaux des facteurs.

IV-3.1.3 / Méthodologie expérimentale

Le but étant d'étudier les effets du système xanthane-carbopol sur les propriétés rhéologiques, anti-acide et anti-reflux de la suspension orale ainsi que de faire ressortir une formule optimale. On se propose une matrice d'expériences de 11 essais, dont trois sont de répétition pour tenir compte de la répétabilité. La matrice en question est de type CCF (quadratique à phase centrée).

Le plan CCF garantit une variance des coefficients du modèle telle que l'erreur de prévision de la réponse soit minimale ; on obtient ce résultat en maximisant le déterminant de la matrice $[\pi]$. La stratégie de planification expérimentale adéquate, repose sur la modélisation en surface de réponses utilisant la méthode PLS (partial least square).

Le modèle mathématique quadratique avec interactions proposé, s'écrit comme suit :

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{12}X_1X_2.$$

Y est la réponse.

X_1 , X_2 sont les facteurs centrés réduits compris entre -1 et +1.

X_1 est associé à la concentration en xanthane.

X_2 est associé à la concentration en carbopol 974 P.

IV-3.1.3.1 / Matrice d'expériences

Après avoir introduit les facteurs et leurs domaines de variation dans le logiciel (MODDE-6), Celui-ci propose une matrice d'expériences CCF avec 11 essais. Les concentrations des deux facteurs sont représentées dans le tableau (IV-7).

Tableau (IV-7) : Matrice d'expériences.

Exp No	Xanthane (g)	Carbopol 974P (g)
1	0,1	0
2	0,8	0
3	0,1	0,65
4	0,8	0,65
5	0,1	0,325
6	0,8	0,325
7	0,45	0
8	0,45	0,65
9	0,45	0,325
10	0,45	0,325
11	0,45	0,325

IV-3.2 / Méthode de fabrication

La fabrication de la suspension est réalisée en deux phases, qui sont par la suite mélangées.

Etape I : Préparation de la phase 1

- introduire 50ml d'eau purifiée dans un bécher et former un vortex.
- introduire toute la quantité de bicarbonate de sodium et laisser sous agitation.
- chauffer la préparation.
- incorporer toute la quantité de propyle paraben et bien agiter jusqu'à dissolution totale.
- incorporer toute la quantité de méthyle paraben et bien agiter jusqu'à dissolution totale.
- laisser refroidir la solution à une température ambiante.
- incorporer le saccharinate de sodium et agiter fortement.
- ajouter le xanthane en saupoudrant rapidement sur toute la surface et agiter fortement pendant quelques minutes.
- rajouter en dernier le carbonate de calcium et agiter fortement.

Etape II : Préparation de la phase 2

- remplir un bêche avec 35 ml d'eau purifiée.
- incorporer toute la quantité de carbopol 974P progressivement à l'intérieur du vortex.
- une fois toute la quantité rajoutée, diminuer la vitesse d'agitation et laisser sous agitation pendant quelques minutes jusqu'à dispersion du carbopol 974P.
- une fois le carbopol 974P bien dispersé (gel homogène) incorporer la solution d'hydroxyde de sodium et agiter jusqu'à épaissement.

Etape 3 : Incorporation de la dispersion de xanthane dans le gel de carbopol

- incorporer progressivement et délicatement la dispersion de xanthane (phase I) dans le gel de carbopol 974P (phase II) et mélanger avec une vitesse modérée.

IV-3.3 / Définition des réponses

Les réponses étudiées sont les paramètres de la modélisation rhéologiques, propriétés anti-reflux (épaisseur du radeau) et les paramètres de la modélisation du profil de neutralisation. Une étude a été entreprise et les résultats obtenus sont montrés seulement pour un essai type, à savoir l'essai N° 3 (0,1% du xanthane et 0,65% du carbopol).

IV-3.3.1 / Réponses rhéologiques

IV-3.3.1.1 / Rhéogramme ($\gamma = f(\tau)$) de l'essai type

La figure (IV-16) présente l'évolution de la déformation en fonction de la contrainte seuil pour l'essai type.

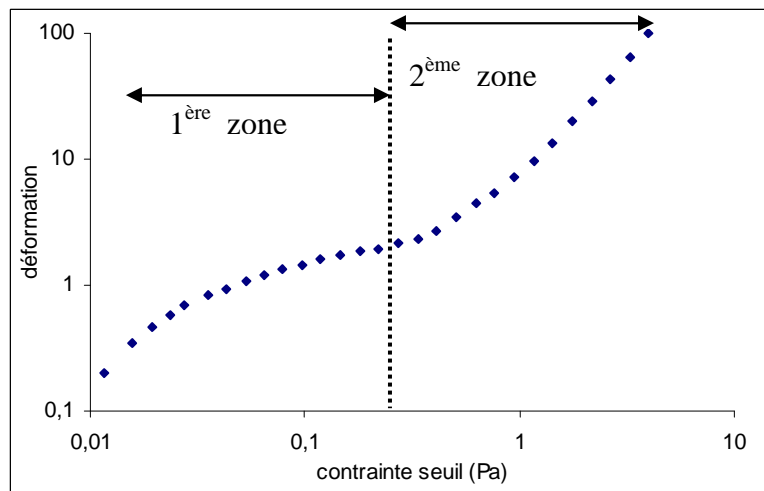


Figure (IV-16) : Rhéogramme de l'essai type à 20°C.

Le rhéogramme montre clairement les deux régions du domaine élastique et plastique, la valeur qui présente la limite du domaine élastique et le début du domaine plastique est estimée à 0,4 Pa par le logiciel US200.

IV-3.3.1.2 / Courbe de dépendance au temps de l'essai type

La courbe de dépendance au temps de l'essai type est présentée sur la figure (IV-17)

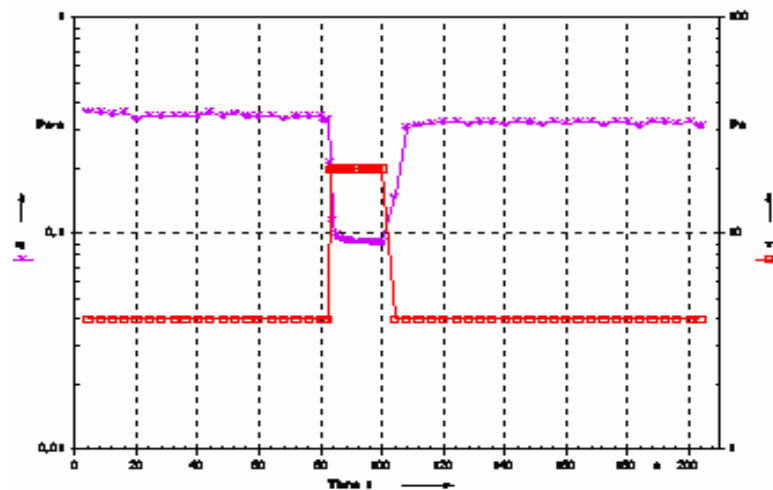


Figure (IV-17) : Courbe de relaxation et fluage de l'essai type à 20°C.

La courbe (IV-17) montre que la viscosité varie dans le temps en fonction de la contrainte appliquée, elle diminue lorsque la contrainte de cisaillement est importante et augmente lorsque cette contrainte diminue suite à une régénération de la structure du produit, ce qui signifie l'existence de la thixotrope.

IV-3.3.1.3 / Courbe d'écoulement de l'essai type

La courbe d'écoulement de l'essai type est présentée sur la figure (IV-18).

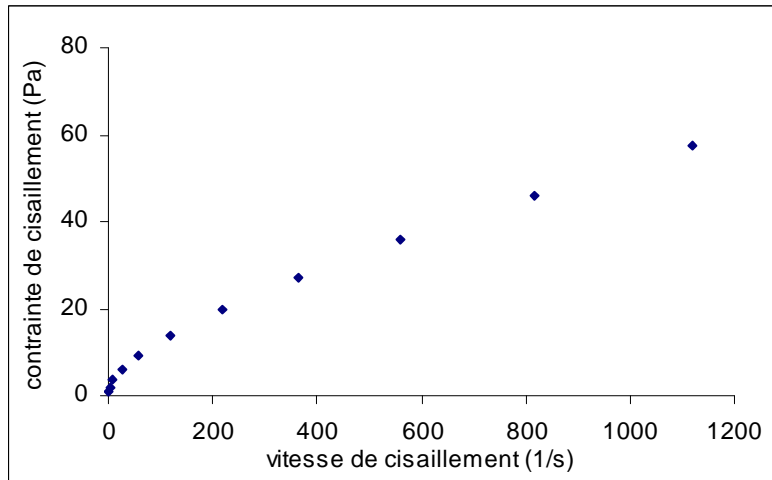


Figure (IV-18) : Courbe d'écoulement de l'essai type à 20°C.

On remarque d'après la figure (IV-18), que la courbe d'écoulement de l'essai type possède la même allure que celle de la suspension de référence. Par conséquent le même modèle peut être adapté à ce fluide. On remarque le même comportement rhéologique pour les autres essais.

L'évolution de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai type est présentée dans la figure (IV-19).

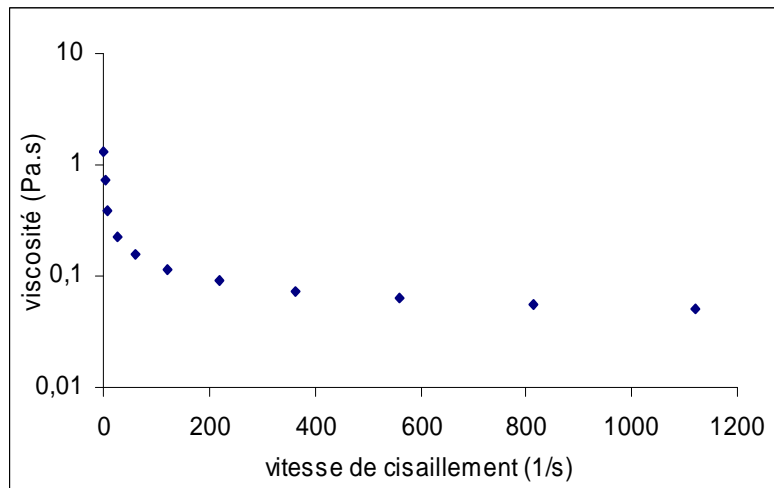


Figure (IV-19) : Evolution de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement de l'essai type à T= 20°C.

Cette figure montre que l'augmentation de la vitesse de cisaillement entraîne la diminution progressive de la viscosité.

Les paramètres de la modélisation rhéologique des différents essais sont présentés dans le tableau (IV-8).

Tableau (IV-8) : Paramètres de la modélisation rhéologiques.

Paramètres rhéologiques	Casson généralisé				
	$\tau = \tau_0 + \eta_p \dot{\gamma} + K \dot{\gamma}^n$				
Essais	τ_0 (Pa)	η_∞ (Pa.s)	K	n	R
Essai 1	0,01	0,003	0,046	0,383	0,99
Essai 2	2,17	0,014	7,436	0,229	0,99
Essai 3	0,4	0,009	0,789	0,579	0,99
Essai 4	11,2	0,021	14,138	0,286	0,99
Essai 5	0,015	0,001	0,132	0,586	0,99
Essai 6	11,15	0,021	6,25	0,317	0,99
Essai 7	1,38	0,013	2,411	0,289	0,99
Essai 8	2,74	0,02	7,434	0,319	0,99
Essai 9	1,51	0,014	4,154	0,318	0,99
Essai 10	1,14	0,016	4,843	0,291	0,99
Essai 11	1,56	0,02	4,14	0,316	0,98

Le coefficient de corrélation R très proche de 1, justifie le choix du modèle de Casson généralisé avec τ_0 imposée, qui répond mieux aux résultats expérimentaux obtenus par les courbes d'écoulement des différents essais.

IV-3.3.2 / Réponses de la propriété anti-reflux

Tableau (IV-9) : Caractéristiques du radeau.

Essais	Formation du radeau	Vitesse de formation	Flottabilité	Rigidité	Epaisseur (cm)
1	absence	/	/	/	0
2	présence	immédiate	complète	faible	1
3	absence	/	/	/	0
4	présence	immédiate	complète	faible	2
5	absence	/	/	/	0
6	présence	immédiate	complète	faible	1,2
7	absence	/	/	/	0
8	présence	immédiate	partielle	faible	0,5
9	absence	/	/	/	0
10	absence	/	/	/	0
11	absence	/	/	/	0

A la lumière des résultats obtenus, nous remarquons après 30mn la formation des radeaux qu'au niveau des formulations 2, 4, 6 et 8 dont le taux de xanthane est de 0,8 % ou 0,45% et

0,65% de carbopol. Un début de formation du radeau est enregistré au niveau des formulations 7, 9,10 et 11 avec une disparition de la masse surnageante avant 30 mn sous l'effet de l'acidité du milieu. Tandis qu'il n'y a pas de formation du radeau au niveau des formulations 1, 3 et 5 dont le taux de xanthane est faible (0,1%).

Le phénomène de formation du radeau dans ce cas peut être justifié par le fait que les ions de calcium (Ca^{2+}) ont complexé le xanthane qui est de caractère anionique, par des interactions électrostatiques. Le radeau formé flotte à la surface en emprisonnant le CO_2 libéré en milieu gastrique.

IV-3.3.3 / Réponses de la modélisation du profil de neutralisation

IV-3.3.4.1 / Profil de neutralisation de l'essai type

Le profil de neutralisation de l'essai type est présenté dans la figure (IV-20).

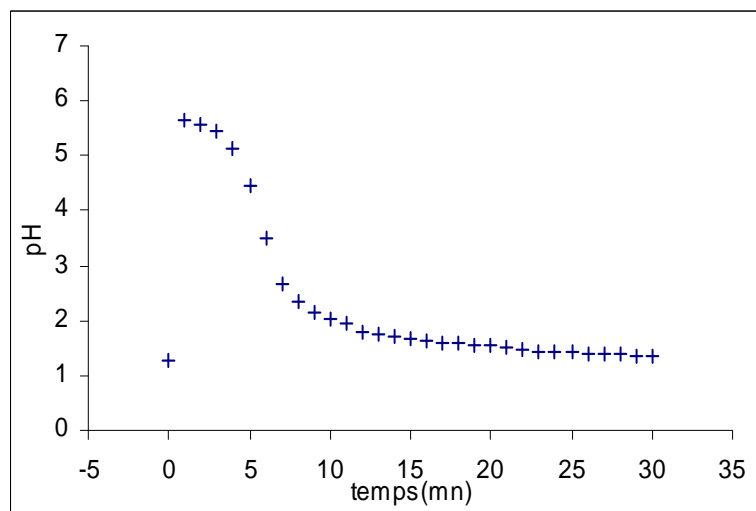


Figure (IV-20) : Profil de neutralisation de l'essai type.

D'après ce profil, on remarque que le pH augmente rapidement et atteint un pH max à 5,65 puis descend progressivement avec une persistance à l'acidification moins importante que celle du produit de référence.

Les paramètres de la modélisation du profil de neutralisation par Weibull modifié des différents essais sont regroupés dans le tableau (IV-10).

Tableau (IV-10) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation.

Essais	Paramètre « a »	Paramètre « b »	Paramètre « c »	R
1	0,042	0,193	1,014	0,99
2	0,026	0,152	1,450	0,99
3	0,031	0,163	1,006	0,97
4	0,024	0,160	1,463	0,99
5	0,051	0,179	1,045	0,99
6	0,024	0,155	1,396	0,99
7	0,025	0,149	1,353	0,99
8	0,025	0,148	1,225	0,98
9	0,027	0,162	1,04	0,99
10	0,027	0,159	1,106	0,99
11	0,028	0,154	1,078	0,98

Le modèle de Weibull modifié répond bien aux résultats expérimentaux obtenus par les courbes des profils de neutralisation avec un $R > 0,97$.

Au terme de l'étude de la caractérisation expérimentale, on se propose de regrouper les réponses retenues dans le tableau (IV-11) de la matrice d'expérience.

Tableau (IV-11): Matrice d'expériences et des réponses.

Essai	Xanthane	Carbopol	τ_0	η^∞	K	n	a	b	c	e radeau
1	0,1	0	0,01	0,003	0,046	0,383	0,042	0,193	1,014	0
2	0,8	0	2,17	0,014	7,436	0,229	0,026	0,152	1,45	1
3	0,1	0,65	0,4	0,009	0,789	0,579	0,031	0,163	1,006	0
4	0,8	0,65	11,2	0,021	14,138	0,286	0,024	0,16	1,463	2
5	0,1	0,325	0,015	0,001	0,132	0,586	0,051	0,179	1,045	0
6	0,8	0,325	11,15	0,021	6,25	0,317	0,024	0,155	1,396	1,2
7	0,45	0	1,38	0,013	2,411	0,289	0,025	0,149	1,353	0
8	0,45	0,65	2,74	0,02	7,434	0,319	0,025	0,148	1,225	0,5
9	0,45	0,325	1,51	0,014	4,154	0,318	0,027	0,162	1,04	0
10	0,45	0,325	1,14	0,016	4,843	0,291	0,027	0,159	1,106	0
11	0,45	0,325	1,56	0,02	4,14	0,316	0,028	0,154	1,078	0

IV-3.3.4 / Matrice de corrélation

Avant de passer à l'analyse des résultats, il est nécessaire d'étudier l'existence, ou pas de corrélation entre les réponses. En effet, s'il existe deux réponses corrélées il n'est pas utiles de les considérer toutes les deux, mais au contraire, il faut en éliminer une.

La matrice de corrélation est présentée par le tableau (IV-12).

Tableau (IV-12) : Matrice de corrélations

	τ_0	η^∞	K	n	a	b	c	e radeau
τ_0	1,00	0,65	0,76	-0,37	-0,49	-0,30	0,71	0,89
η^∞	0,65	1,00	0,77	-0,69	-0,89	-0,80	0,57	0,55
K	0,76	0,77	1,00	-0,62	-0,65	-0,51	0,74	0,88
n	-0,37	-0,69	-0,62	1,00	0,73	0,54	-0,63	-0,41
a	-0,49	-0,89	-0,65	0,73	1,00	0,84	-0,59	-0,43
b	-0,30	-0,80	-0,51	0,54	0,84	1,00	-0,56	-0,28
c	0,71	0,57	0,74	-0,63	-0,59	-0,56	1,00	0,82
e radeau	0,89	0,55	0,88	-0,41	-0,43	-0,28	0,82	1,00

IV-3.3.4.1 / Test de corrélation de Student

Le test de Student nous permet d'estimer la signification des corrélations réponse-réponse.

Les étapes nécessaires pour effectuer ce test sont les suivantes:

1- calcul de la valeur de t de Student par la formule ^[79] :

$$t = R \cdot (n-2)^{1/2} / (1 - R^2)^{1/2} \quad \text{IV-2}$$

Avec :

R : le coefficient de corrélation linéaire donné par le tableau (IV-12).

n : le nombre des essais réalisés.

2-lecture de la valeur de $t_{ddl, p}$ de la table de Student (voir annexe I).

Avec :

ddl : le degré de liberté qui est égal à n-2.

P : probabilité critique qui correspond à la probabilité de la variable ($t_{ddl, p}$) de Student d'être inférieure à la valeur (t) calculée par l'équation [IV-2].

La valeur de p (probabilité critique) nous permet d'estimer la signification des différentes corrélations réponse-réponse de façon à ce que ^[80] :

Si $p < 0,01$ la corrélation est hautement significative (HS).

Si $p < 0,05$ la corrélation est significative (S).

Si $p > 0,05$ la corrélation est non significative (NS).

➤ **Exemple de calcul**

Test de corrélation entre τ_0 et K :

D'après la matrice de corrélation (tableau IV-12) le coefficient de corrélation est égal à $R=0,76$. Le nombre des essais réalisés est égal à 11 essais

- Nous remplaçons, la valeur de R et n dans l'équation [IV-2] et nous aurons :

$$t = 3,559$$

- Nous lisons sur la table de Student la valeur de $t_{ddl, p}$, la plus proche (dans le sens inférieur) de la valeur t calculée ; $t_{9,0,01} = 3,25$ qui correspond à $p = 0,01$

Donc nous pouvons déduire que la corrélation entre la contrainte seuil τ_0 et l'indice de consistance K est significative. De la même manière nous effectuons le test sur toutes les corrélations, le tableau (IV-13) récapitule les résultats obtenus.

Tableau (IV-13) : Signification des corrélations entre les réponses.

Réponse-réponse	R	T	$t_{ddl, p}$	p	signification
τ_0 - η^∞	0,65	2,56	2,262	0,05	S
τ_0 -k	0,76	3,56	3,25	0,01	S
τ_0 -n	-0,37	-1,18	1,1	0,3	NS
τ_0 -a	-0,49	-1,68	1,383	0,2	NS
τ_0 -b	-0,30	-0,96	0,883	0,4	NS
τ_0 -c	0,71	3,05	2,821	0,02	S
τ_0 -e radeau	0,89	5,90	4,781	0,001	HS
η^∞ -K	0,77	3,64	3,25	0,01	S
η^∞ -n	-0,69	-2,86	2,821	0,02	S
η^∞ -a	-0,89	-5,81	4,781	0,001	HS
η^∞ -b	-0,80	-3,97	3,25	0,01	S
η^∞ -c	0,57	2,07	1,833	0,1	NS
η^∞ -e radeau	0,55	1,97	1,833	0,1	NS
k-n	-0,62	-2,39	2,262	0,05	S
k-a	-0,65	-2,58	2,262	0,05	S
k-b	-0,51	-1,80	1,383	0,2	NS
k-c	0,74	3,35	3,25	0,01	S
k-e radeau	0,88	5,53	4,781	0,001	HS
n-a	0,73	3,22	2,821	0,02	S
n-b	0,54	1,90	1,833	0,1	NS
n-c	-0,63	-2,40	2,262	0,05	S
n-e radeau	-0,41	-1,35	1,1	0,3	NS
ab	0,84	4,66	3,25	0,01	S
ac	-0,59	-2,17	1,833	0,1	NS
a-e radeau	-0,43	-1,45	1,383	0,2	NS
bc	-0,56	-2,05	1,833	0,1	NS
b-e radeau	-0,28	-0,88	0,703	0,5	NS
c-e radeau	0,82	4,30	3,25	0,01	S

D'après ce tableau nous constatons qu'il existe plusieurs corrélations significatives et hautement significatives entre les réponses ; ce qui nous donne la possibilité de réduire le nombre de réponses existantes. Aussi, nous avons choisi deux réponses représentatives du comportement rhéologique et celui du profil de neutralisation. Il s'agit des réponses de la contrainte seuil (τ_0) et de du paramètre caractéristique de la persistance à l'acidification « a ».

IV-3.3.5 / Analyse statistique des modèles par PLS

La qualité statistique des résultats est donnée par le paramètre d'explication R^2 et le paramètre de prédiction Q^2 .

Les valeurs de R^2 et Q^2 pour chaque réponse retenue sont regroupées dans le tableau (IV-14) et l'histogramme (figure IV-21).

Tableau (IV-14) : Valeurs de R^2 et Q^2 des réponses retenues.

	R2	Q2
τ_0	0,90	0,67
a	0,84	0,6

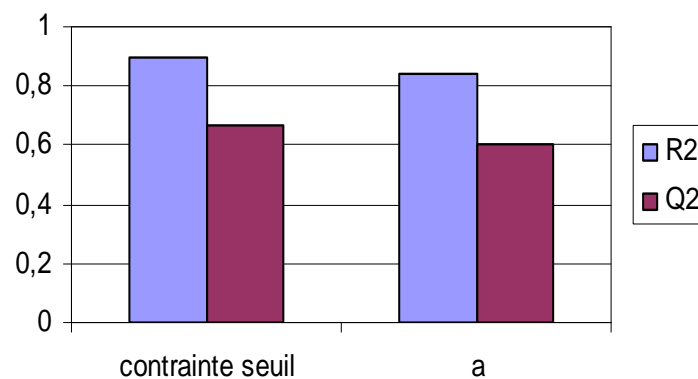


Figure (IV-21) : Histogrammes de R^2 et Q^2 de chaque réponse retenue.

Au regard des valeurs des coefficients R^2 et Q^2 , on peut considérer que le modèle est représentatif et prédictif.

Les modèles exprimant chaque réponse en fonction des facteurs de formulation sont les suivants :

Contrainte seuil (τ_0) :

$$Y_1 = 1,66316 + 3,07566X_1 + 1,39223X_2 + 1,5756X_1^2 - 0,0775688X_2^2 + 1,33549X_1X_2$$

Avec $R^2 = 0,898$ et $Q^2 = 0,667$.

Paramètre « a » :

$$Y_2 = 0,0274809 - 0,0065826X_1 - 0,00164473X_2 + 0,00443538X_1^2 - 0,00166432X_2^2 + 0,00159958X_1X_2$$

Avec $R^2 = 0,843$ et $Q^2 = 0,597$.

A la lumière des valeurs de R^2 et Q^2 , les modèles des réponses paraissent satisfaisants. Ils sont utiles pour étudier d'une part les effets des facteurs de contrôle et d'autre part pour déterminer l'optimum.

IV-3.3.6 / Etude d'effet des facteurs sur les réponses

Afin de connaître les effets des différents facteurs (xanthane et carbopol) sur les deux réponses : contrainte seuil et le paramètre « a », on propose les étapes suivantes :

- *Effet des facteurs sur la contrainte seuil*

-Effet du xanthane

La contrainte seuil est une valeur pour laquelle on a la fin du domaine de déformation élastique réversible et le début du domaine de déformation viscoélastique / visqueux irréversible.

L'effet du xanthane sur la contrainte seuil est représenté par la courbe de la figure (IV-22).

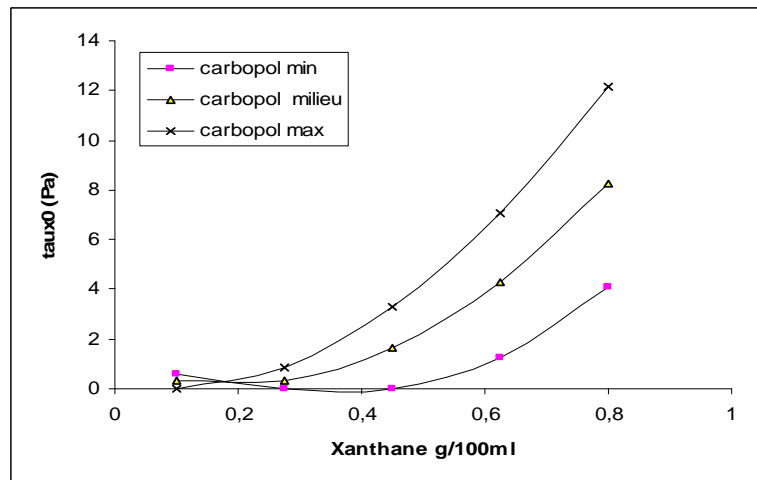


Figure (IV-22) : Effet du xanthane sur la contrainte seuil.

Ce graphique montre qu'au niveau bas du carbopol, l'effet du xanthane sur la contrainte seuil est quasiment nul dans l'intervalle [0,1-0,45] au delà de 0,45 l'effet de xanthane devient positif mais de faible importance.

Pour un niveau haut et moyen du carbopol, l'effet du xanthane est positif et important ce qui prouve l'existence d'une force d'interaction synergique entre le carbopol et le xanthane.

-Effet du carbopol

L'effet du carbopol sur la contrainte seuil est représenté par la courbe de la figure (IV-23).

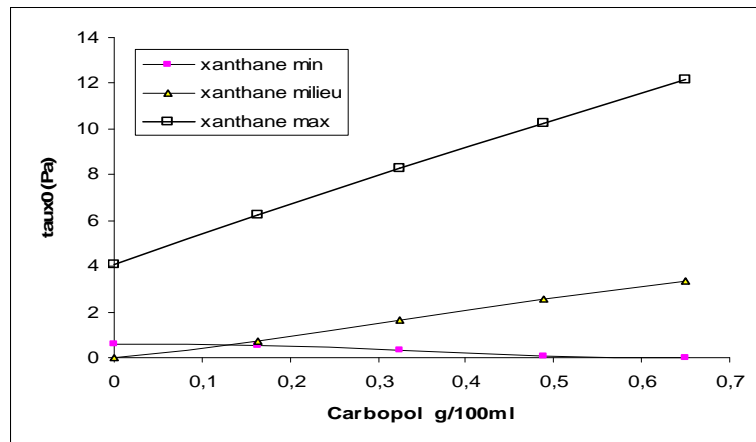


Figure (IV-23) : Effet du carbopol sur la contrainte seuil.

Cette figure montre qu'au niveau minimal du xanthane, le carbopol n'a pratiquement pas d'effet sur les propriétés rhéologiques en particulier la contrainte seuil.

Au niveau moyen et haut du xanthane le carbopol possède le même effet positif sur la contrainte seuil puisque on a deux courbes parallèles.

- *Effet des facteurs sur « a »*

-Effet du xanthane

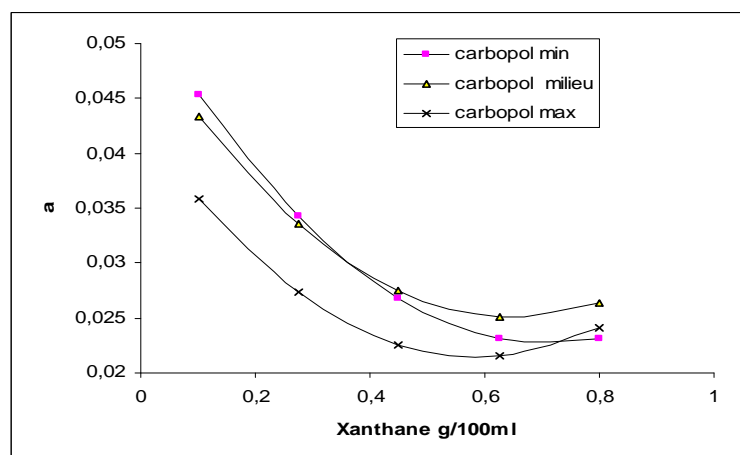


Figure (IV-24) : Effet du xanthane sur « a ».

L'effet du xanthane est significatif dans le domaine [0,1-0,6] étant donné qu'il fait réduire d'une façon considérable le paramètre « a » et par conséquent augmente la résistance du

produit à l'acidification du milieu gastrique. Au delà de 0,6 on peut dire que le xanthane n'a pas d'effet sur « a ».

-Effet du carbopol

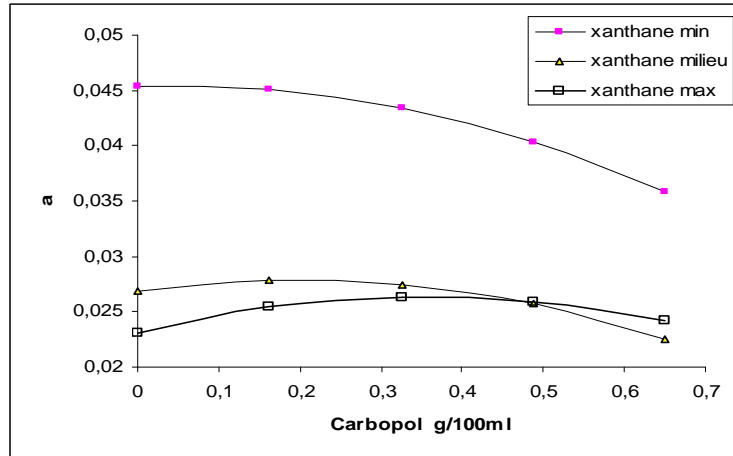


Figure (IV-25) : Effet du carbopol sur « a ».

D'après cette figure, on constate qu'au niveau min et moyen du xanthane le carbopol a un effet négatif sur le paramètre « a » et par conséquent il agit positivement sur la résistance à l'acidification mais la variation de « a » n'est pas intéressante.

Au delà de la concentration moyenne en xanthane le carbopol n'a aucun effet sur la résistance à l'acidification du milieu gastrique.

➤ Courbes d'iso-réponses

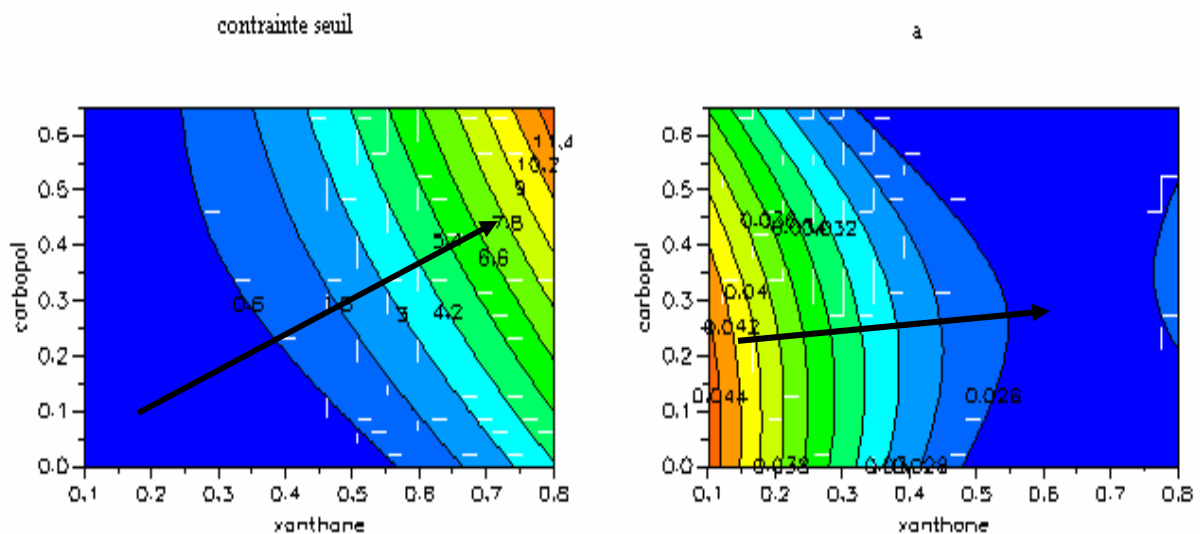


Figure (IV-26) : Courbes d'iso-réponses.

Au regard de ces courbes d'iso-réponses, il apparaît clairement que le carbopol est le xanthane contribuent tous deux à l'amélioration des propriétés rhéologiques, vue que le gradient des iso- τ_0 est compris entre les deux axes horizontal et vertical des deux ingrédients. En revanche le xanthane agit exclusivement sur l'amélioration de la résistance à l'acidification de la suspension, du fait que la variation se fait quasiment suivant l'axe horizontal.

➤ Détermination de l'optimum

Le but de ce travail est de déterminer une formulation optimale présentant les mêmes caractéristiques que le produit de référence.

En introduisant les valeurs cibles des réponses caractéristiques du produit de référence, dans le logiciel MODDE 6, on obtient alors l'optimum. Les valeurs des constituants de la suspension optimale sont représentées dans le tableau (IV-15).

Tableau (IV-15) : Valeurs des constituants de l'optimum.

Xanthane	Carbopol	τ_0	a
0,66	0	1,72	0,022

Au regard de ses résultats, on remarque que l'optimum réunit les critères rhéologiques de la suspension de référence mais avec un profil de neutralisation moins important que celui de la suspension de référence.

IV-3.3.7 / Discussions

Le système carbopol-xanthane peut assurer les propriétés rhéologiques de la suspension de référence, mais il n'est pas intéressant sur le plan résistance à l'acidification du milieu gastrique ainsi que sur le plan anti-reflux.

Le procédé utilisé pour la formulation nécessite deux phases préparées séparément, donc il requiert beaucoup de moyens et équipements industriels.

Il serait intéressant de substituer le carbopol ayant le rôle d'agent suspendant dans cette formulation, par le xanthane qui est lui-même un très bon agent suspendant et stabilisant avec une optimisation des propriétés du radeau avec l'alginate et par conséquence améliorer les propriétés anti-reflux.

Le procédé proposé en ce qui suit est réalisé en une seule phase, ce qui ne nécessite pas beaucoup de moyens pour sa mise en œuvre. Cette étape est initiée par une caractérisation des biopolymères de formulation, étant donné que les autres matières sont figées.

IV-4 / CARACTERISATION DE LA NOUVELLE FORMULATION

IV-4.1 / Caractérisation des matières premières de formulation ^[75-69]

Les bicarbonates de sodium, les parabens, le saccharinate de sodium et le carbonate de calcium gardent les mêmes caractéristiques mentionnées dans le tableau (IV-6), celles de l'alginate qui joue le rôle d'agent de formation du radeau dans cette partie et le xanthane qui joue le rôle d'agent suspendant et stabilisant en substituant la phase du carbopol sont mentionnées dans le tableau (IV-16).

Tableau (IV-16) : Caractérisation des MP.

Constituants	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Domaine	Rôle	Référence
Xanthane	$(C_{35}H_{49}O_{29})_n$	Poudre fine, inodore de couleur crème	Soluble dans l'eau froide ou tiède	[0,5-0,8]g	agent stabilisant et suspendant	-Handbook des excipients
Alginate de sodium	$(C_6H_7O_6Na)_n$	Poudre blanche à blanc crème inodore et sans saveur	Soluble lentement dans l'eau	5g	Agent stabilisant, agent suspendant (formation du radeau)	-Handbook des excipients -VIDAL

IV-4.2 / Procédé de fabrication

- remplir un bêcher avec 90 ml d'eau purifiée.
- incorporer le bicarbonate de sodium et agiter fortement jusqu'à dissolution.
- chauffer l'eau à l'aide d'une plaque chauffante ou une résistance.
- mettre l'agitateur en marche et former un vortex.
- incorporer toute la quantité de propyle paraben et bien agiter jusqu'à dissolution totale.
- incorporer toute la quantité de méthyle paraben et bien agiter jusqu'à dissolution totale.
- laisser refroidir la solution.
- incorporer le saccharinate de sodium et agiter fortement.
- incorporer toute la quantité d'alginate de sodium et du xanthane, bien agiter.
- rajouter en dernier le carbonate de calcium et agiter fortement.

IV-4.3 / Caractérisation physico-chimique

Le pH et la densité sont mesurés en utilisant les mêmes équipements précédents. Les résultats des différents essais sont présentés dans le tableau (IV-17).

Tableau (IV-17): Caractérisation physico-chimique des formulations.

Concentration en xanthane	pH	densité
0,5 %	8,57	1,06
0,6 %	8,68	1,056
0,7 %	8,66	1,056
0,8 %	8,51	1,057

Au regard de ses résultats, on remarque que les valeurs du pH et de la densité obtenues sont proches de celles de la suspension de référence.

IV-4.4 / Caractérisation de l'activité anti-reflux

Le tableau suivant présente les résultats du test de détermination du radeau effectué à différentes concentrations en xanthane dans les formulations.

Tableau (IV-18) : Caractérisation anti-reflux des formulations.

Concentration en xanthane	Formation du radeau	Vitesse de formation	Flottabilité	Rigidité	Epaisseur (cm)
0,5 %	présence	immédiate	partielle	bonne	2,7
0,6 %	présence	immédiate	totale	bonne	4,2
0,7 %	présence	immédiate	totale	bonne	4,3
0,8 %	présence	immédiate	totale	bonne	4,5

Les formulations à 0,6%, 0,7% et 0,8% présentent une amélioration de l'épaisseur du radeau et sa rigidité par rapport à la suspension de référence.

Le xanthane en tant qu'un bon agent suspendant et ayant un pouvoir de formation du radeau, a joué un rôle significatif dans l'amélioration des propriétés du radeau avec l'alginate.

IV-4.5 / Caractérisation de l'activité anti-acide

Les formulations réalisées donnent les profils de neutralisation suivants :

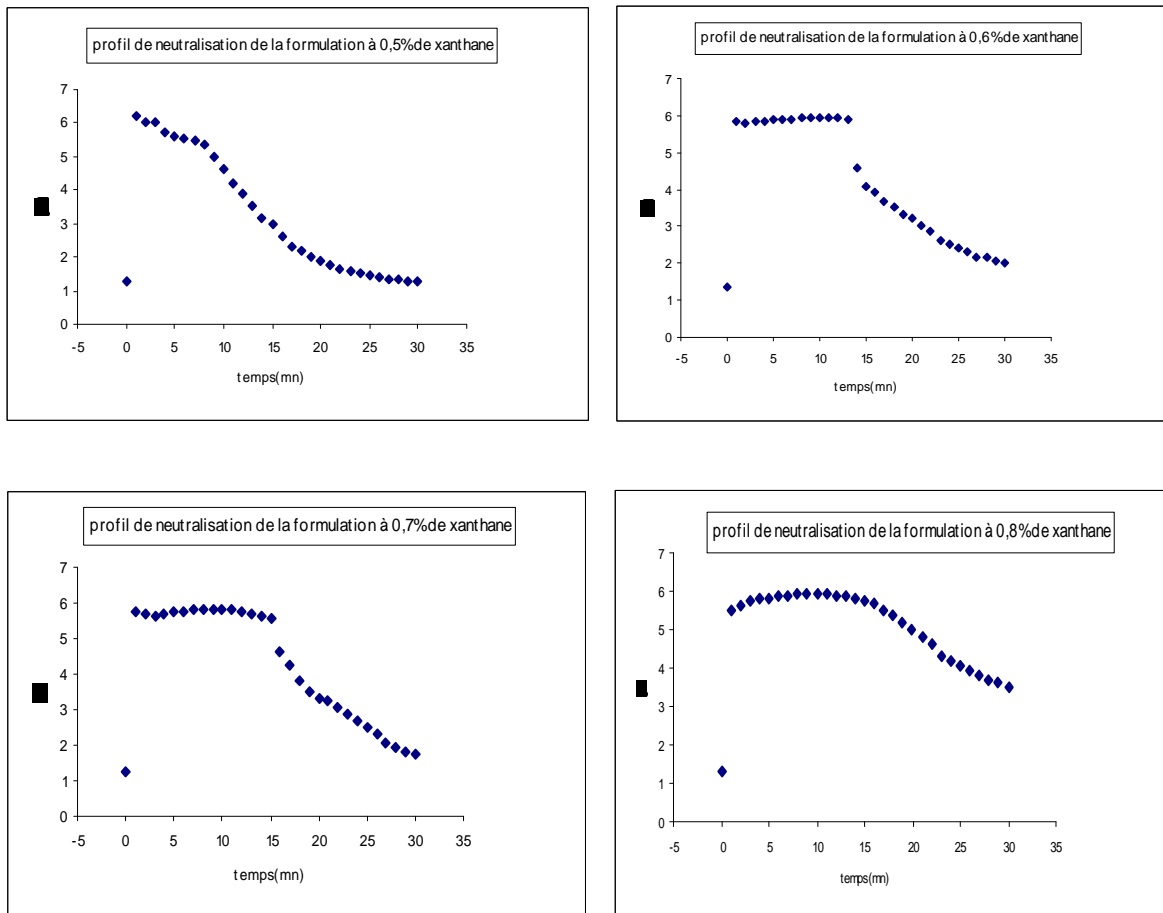


Figure (IV-27) : Profils de neutralisation des formulations à différents taux en xanthane.

Les profils de neutralisation obtenus présentent une amélioration, relativement à la fraction du xanthane administrée. Cela peut être justifié par le fait que le radeau formé confère une résistance meilleur à l'acidification du milieu suite à sa rigidité.

Les paramètres de la modélisation des profils de neutralisation en utilisant le modèle de Weibull modifié sont présentés dans le tableau (IV-19).

Tableau (IV-19) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation.

Essais	Paramètre « a »	Paramètre « b »	Paramètre « c »	R
0,5 %	0,016	0,146	1,418	0,99
0,6 %	0,011	0,146	1,342	0,97
0,7 %	0,010	0,144	1,450	0,96
0,8 %	0,006	0,152	1,248	0,98

Les résultats des essais indiquent une amélioration du point de vue résistance à l'acidification, avec une bonne vitesse de neutralisation et un pH max proche de celui de la suspension de référence.

IV-4.6 / Test de sédimentation en éprouvette

Le but de ce test est d'étudier la stabilité des formulations réalisées en suivant leurs sédimentations dans un intervalle régulier 24h, 48h, 72h, 1 semaine, un mois, deux mois, trois mois, à température ambiante.

Tableau (IV-20) : Etat de stabilité des suspensions en éprouvette.

Essais	24h	48h	72h	1 semaine	1 mois	2 mois	3 mois
0,5 %	stable	stable	stable	stable	instable	instable	instable
0,6 %	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable
0,7 %	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable
0,8 %	stable	stable	stable	stable	stable	stable	stable

Une stabilité est remarquée pour toutes les formulations dans cet intervalle de temps, à l'exception de la formulation à 0,5% dont une séparation de phase est remarquée au delà d'une semaine. Cela peut être expliqué par le fait de la faible viscosité de la phase suspendante.

IV-4.7 / Caractérisation morphologique

Des observations des quatre formulations ont été effectuées sous un agrandissement de (10x40).

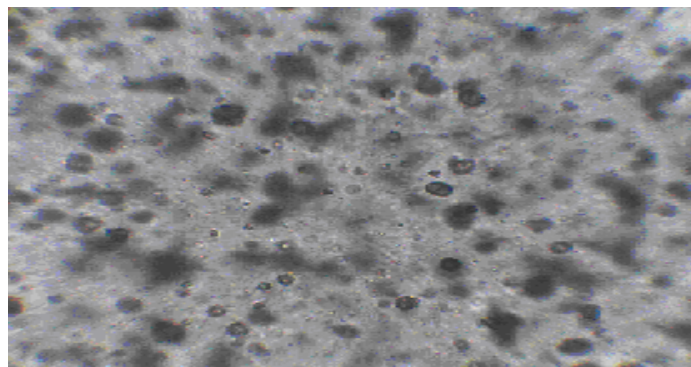


Figure (IV-28) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,5% de xanthane.

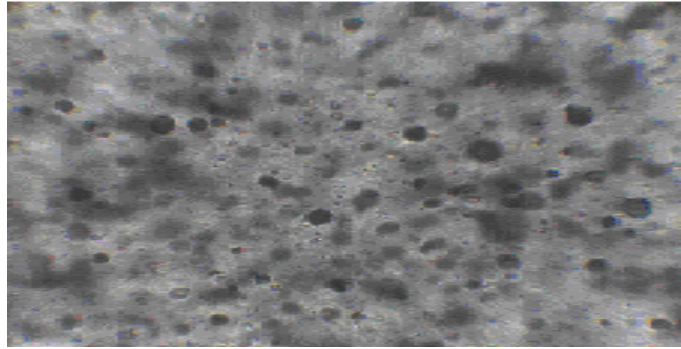


Figure (IV-29) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,6% de xanthane.

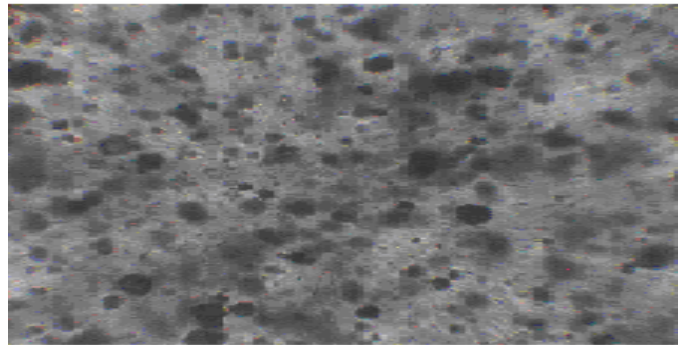


Figure (IV-30) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,7% de xanthane.

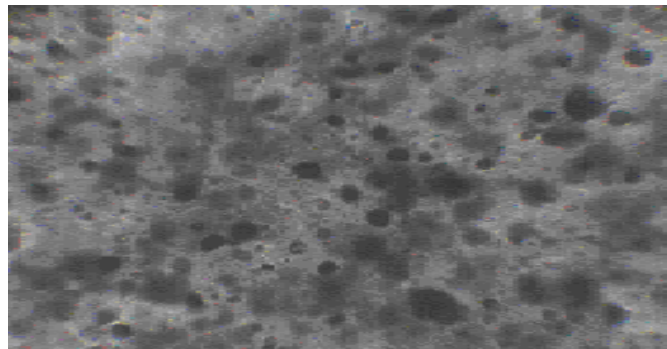


Figure (IV-31) : Observation microscopique (400x) de l'essai à 0,8% de xanthane.

L'observation microscopique montre qu'il existe une bonne dispersion des particules, mais on distingue aussi la formation des réseaux qui apparaissent comme des zones sombres, au sein des formulations, liée directement à l'augmentation de la concentration en gomme de xanthane.

Ce phénomène peut être justifié par le fait d'existence des liaisons intermoléculaires faibles entre les groupes méthyles du pyruvate et les oxygènes hémiacétal des sucres d'une autre molécule, qui donnent naissance à un réseau enchevêtré et ordonné de plus en plus complexe, sans toutefois donner un gel. Ces agrégats sont facilement dissociables sous l'effet des forces de cisaillement ^[47].

IV-4.8 / Caractérisation rhéologique

IV-4.8.1 / Viscosité

La mesure de la viscosité est effectuée sur un viscosimètre de type Brookfield, à 30 trs/mn, en utilisant le système LV3. Les résultats de la mesure de la viscosité sont inclus dans le tableau (IV-21).



Figure (IV-32) : Photo du Brookfiel (DV-II+Pro).

Tableau (IV-21) : Valeurs de la viscosité des formulations à 25°C.

Essais	Viscosité en Cp
Normes	500-2000
Suspension de référence	1548
0,5 %	571
0,6 %	2132
0,7 %	2891
0,8 %	3900

Au regard des résultats du tableau (IV-21), on remarque une différence de viscosité entre la suspension de référence et les formulations réalisées. L'essai à 0,5% en xanthane présente une viscosité proche du seuil inférieur, tandis qu'à partir de 0,6% une augmentation de la viscosité est remarquée et qui dépasse la marge supérieure de la norme.

De ce constat, une suspension à 0,55% est réalisée afin de satisfaire les propriétés rhéologiques. Ses caractéristiques sont comprises dans les tableaux (IV-22) et (IV-23).

Tableau (IV-22) : Caractéristiques de la suspension à 0,55% de xanthane.

Caractérisation	Paramètres					
		Essai 1	Essai 2	Essai 3	Moyenne	Coefficient de variation (CV)
Physico-chimique	pH	8,85	8,88	8,82	8,850	0,339
	densité	1,058	1,058	1,057	1,058	0,055
Rhéologique	viscosité (cP)	1360	1345	1326	1343,667	1,268
Anti-reflux	formation d'un radeau immédiat, rigide avec 4cm d'épaisseur					
Sédimentation en éprouvette	Ce test révèle une bonne stabilité du produit.					

Le profil de neutralisation de la suspension à 0,55% en xanthane est présenté sur la figure (IV-33) :

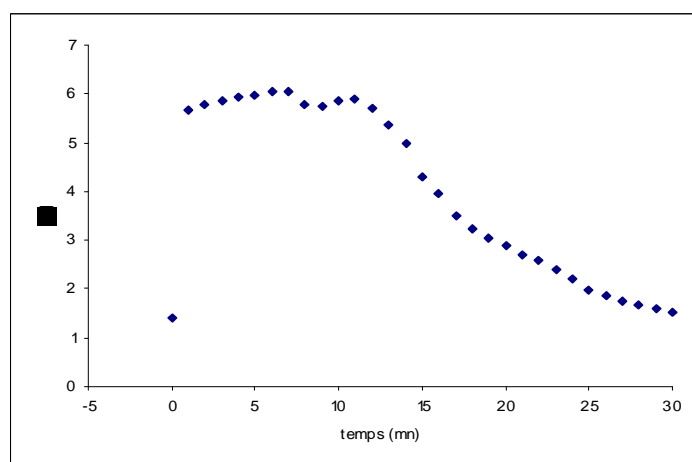


Figure (IV-33) : Profil de neutralisation de la suspension à 0,55% de xanthane.

Ces paramètres de modélisation sont présentés dans le tableau (IV-23) :

Tableau (IV-23) : Paramètres de la modélisation du profil de neutralisation de la suspension à 0,55% de xanthane.

a	b	c	R
0,012	0,143	1,494	0,98

Les résultats du tableau (IV-22) paraissent satisfaisants sur le plan physico-chimique (pH et densité) et rhéologique (viscosité) avec optimisation de la propriété anti-reflux, qui est une propriété principale de la suspension, par l'obtention d'un radeau de bonne rigidité et une meilleure épaisseur pouvant résister contre le RGO.

Les résultats du tableau (IV-23) paraissent aussi satisfaisants sur le plan persistance à l'acidification, avec un pH max et une vitesse de neutralisation proches de ceux de la spécialité de référence.

➤ **Caractérisation morphologique de la suspension à 0,55% de xanthane**

L'aspect morphologique de la suspension est présenté sur la figure (IV-34).



Figure (IV-34) : Observation microscopique (400x) de la suspension à 0,55% de xanthane.

L'aspect microscopique de la suspension à 0,55% de xanthane présente une bonne dispersion des particules au sein de la phase continue.

IV-4.9 / Discussions

La substitution de la phase du carbopol par le xanthane a donné des résultats intéressants de point de vue anti-acide (amélioration du profil de neutralisation) et anti-reflux (amélioration des propriétés du radeau).

L'association des deux biopolymères, alginate de sodium-xanthane s'avère influencer sur la structure du produit par formation d'un réseau enchevêtré qui est facilement dissociable, ce qui n'influence pas sur la stabilité du produit.

La suspension optimale présente des propriétés physico-chimiques, rhéologiques et microscopiques proches de la suspension de référence avec optimisation des propriétés anti-reflux et anti-acide en adoptant un procédé de fabrication plus facile à mettre en œuvre.

CONCLUSION GENERALE

Le développement galénique des produits médicamenteux sous forme de suspension reste une tâche difficile aux formulateurs, vue la complexité de leurs structures.

Dans ce modeste travail nous nous sommes intéressés à la formulation d'une suspension pharmaceutique orale conforme à une spécialité de référence « GAVISCON® » avec optimisation des propriétés anti-reflux, anti-acides, en étudiant deux systèmes différents, en l'occurrence ; xanthane-carbopol et alginate-xanthane.

La caractérisation rhéologique, physicochimique, anti-reflux et morphologique du produit de référence a permis de tirer certaines réponses cibles dans l'étape de formulation, qui est précédée aussi d'une étape de pré-formulation qui a permis d'évaluer les facteurs technologiques qui sont susceptibles d'avoir un rôle sur la formule et de connaître avec précision l'importance de chaque constituant sur la formule.

La démarche que nous avons emprunté, en vue d'étudier le système xanthane-carbopol est basée sur la technique des plans d'expériences où l'outil statistique est conjugué à l'outil informatique. Cette technique permet une rationalisation des essais et optimisation du procédé de fabrication avec un minimum d'expériences, un minimum de coût, peu de temps et un maximum d'informations crédibles concernant l'influence des facteurs.

Le nombre de facteurs principaux étant égal à deux et la matrice d'expériences qui répond à cette stratégie est de type CCF contenant 11 essais. Une caractérisation détaillée des différentes propriétés rhéologiques, anti-acides et anti-reflux a été entreprise pour un essai type.

Les points les plus pertinents, issus de l'étude du système xanthane-carbopol en appliquant la méthode des plans d'expériences sont les suivants :

- L'effet du xanthane sur la contrainte seuil est important au niveau moyen et haut du carbopol, tandis qu'au niveau bas, l'effet du xanthane est quasiment nul dans l'intervalle [0,1-0,45] et de faible importance au delà de cet intervalle.
- L'effet du carbopol sur la contrainte seuil est pratiquement nul au niveau bas du xanthane, et il devient positif au niveau moyen et haut.
- A différents niveaux du carbopol, l'effet du xanthane sur le paramètre « a » qui traduit la résistance du produit à l'acidité du milieu gastrique est significatif dans le domaine [0,1-0,6]. Au delà de 0,6, le xanthane n'a pas d'effet sur ce paramètre.
- L'effet du carbopol est positif sur la résistance à l'acidification, au niveau min et moyen du xanthane, alors qu'il n'a pas d'effet au niveau max du xanthane.

Nous avons conclu, au terme de cette étude que le système carbopol-xanthane peut assurer les propriétés rhéologiques de la suspension de référence, mais il n'est pas intéressant sur le plan résistance à l'acidification du milieu gastrique, même avec le pouvoir de formation du radeau.

Le procédé utilisé pour la formulation nécessite deux phases préparées séparément, donc il requiert beaucoup de moyens et équipements industriels.

Suite à ces remarques, nous avons jugé intéressant de proposer un système qui peut être réalisé en une seule phase afin de minimiser les coûts de charges avec optimisation des propriétés anti-reflux, anti-acides de la suspension orale. Ce système est construit par association de deux biopolymères xanthane et alginate.

Les résultats obtenus pour la suspension optimale étaient satisfaisants sur le plan rhéologique (viscosité), physico-chimique (pH, densité) et morphologique et plus satisfaisant du point de vue thérapeutique avec optimisation de l'activité anti-reflux assurée par la formation d'un radeau rigide et plus épais, optimisation de l'activité anti-acide en améliorant le profil de neutralisation et du point de vue économique en adoptant un procédé facile à mettre en oeuvre.

En dépit des résultats obtenus, ce travail est loin d'être achevé. Il serait intéressant de le compléter par une étude de stabilité de la suspension réalisée et une étude microbiologique détaillée.

Bibliographie

- [1] - M. MOULIN « Abrégés de pharmacologie ». Edition MASSON, Paris 1998.
- [2] - J.SALAGER « Interfacial phenomena in dispersed system ».Laboratory of formulation, interfaces rheology and processes, 1994.
- [3] - R.DENIN « Cours de pharmacie galénique ».Tome II. Edition OPU, 1989.
- [4] - A.DENOEL, F. JAMINET.MOES « Formes liquides et systèmes dispersés ». Tome II. Nouvelle édition, 1981.
- [5] - A. HIR « Abrégés de pharmacie galénique ». 3^{ème} Edition MASSON, Paris, 1981.
- [6] - R.DENIN, A.OUALI, D.KASSA, N.KHEDDAM «Pharmacie galénique»Edition office des publications universitaire (Tome I), (2001).
- [7] - C. LARPENT « Tensioactifs ».Technique de l'ingénieur, K 324.
- [8] - MC-MARTIN « Cosmétologie et dermatologie esthétique ». Edition 2000.
- [9] - K. BOUTMAK. « Développement d'une méthodologie expérimentale pour la formulation d'un générique de type Emulgel ». Thèse de magistère 2001.Univécité de Blida, Institut de chimie industrielle.
- [10] - N. SOUAK, N.TAMBOUKTI « Etude des effets des facteurs de formulation sur la stabilité d'un placebo d'une suspension buvable «Bactrim®» ; projet de fin d'études. USTHB 2006.
- [11] - JL. SALAGER « Surfactifs : Types et usages », Université de Los Andes, 2002.
- [12] - M. BAILLY JEROME, thèse « Stratégie de validation de nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique », Lyon, 19 mai 2004.
- [13] - Thèse pharmacie « Suspension », Faculté de Chatenay Malaby, 2003.
- [14] - J.L.ZATZ "Physical stability of suspensions", 1985.
- [15] - A. HERBERT, LIEBERMAN, M. MARTIN, RIEGER et GILBERT
« Pharmaceutical dosage forme : disperse system ». Volume II. Edition Dunod, Paris, 1990.
- [16] - STP. Pharma pratique 5(3), 1989.
- [17] - K. DJELLOUL, Thèse de professeur. «Etude d'une émulsion à viser anti-inflammatoire destinée à la voie orale ». Université d'ALGER, faculté de médecine, 1991.
- [18] - A.T. FLORENCE, D. ATTWOOD « physicochemical, principles of pharmacy ».Mac Milan Press, London, 2nd edition 1988.

- [19] - J.ISRAELACHVILI « Intermolecular and surface forces » Academic Press limited, 1999.
- [20] - G.LEGRAN, «Manuel de préparation en pharmacie», 3ème édition MASSON et CIE, Paris 1965.
- [21] - P.MOAYYEDI, N TALLEY “Gastro-oesophageal reflux disease”; volume 367, p: 2086-2100, 2006.
- [22] - Principes fondamentaux de la gastro-entérologie « Etats pathologiques et démarches thérapeutiques », Astra Zeneca Canada, 2000.
- [23] - S.CHAUSSADE « Reflux gastro-oesophagien chez l’adulte ». Hernie hiatale, 2005.
- [24] - N.ANAGNOSTAKOS, et G J. TORTURA « Principes d'anatomie et de physiologie », Anjou, CEC, 1988.
- [25] - F.ZERBIB, JP.GALMICHE « Traitement du reflux gastro-oesophagien de l’adulte », Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 9-202-C-10,2001.
- [26] - GALMICHE JP, J.JANSSENS. “The pathophysiology of gastrooesophageal reflux disease: an overview”. Second J Gastroentérologie [suppl] 1995.
- [27] - P.DUCROTTE « Traitement du reflux gastro-oesophagien : règles hygiéno-diététiques et topiques ». Gastroentérologie, 1999.
- [28] - A.MEINING, M.CLASSEN “The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastrooesophageal reflux disease”. Gastroenterology, 2000.
- [29] - D.SIFRIM, R.HOLLOWAY R, J.SILNY, J.TACK, A.LERUT, J.JANSSENS. “Composition of the postprandial refluxate in patients with gastrooesophageal reflux disease”. Gastroenterology, 2001.
- [30] - RH.HOLLOWAY, M.HONGO, K.BERGER, J.DENT “Gastric distension: a mechanism for postprandial gastrooesophageal reflux”. Gastroenterology, 1985.
- [31] - F.ZERBIB, S.BRULEY Des VARANNES, A.ROPERT, JP.GALMICHE « Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease”.1999.
- [32] - PJ.KAHRILAS, G.SHI, M.MANKA, RJ.JOEHL. “Increased frequency of transient lower oesophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia”. Gastroenterology, 2000.
- [33] - MA.VAN HERWAARDEN, M.SAMSOM, AJ.SMOUT “Excess gastro-oesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations”. Gastroenterology, 2000.
- [34] - J.SALDUCCI, P.AUDIBERT, J.PEYROT, JC.GRIMAUD « Formes cliniques du reflux gastro-oesophagien », 1995.

- [35] - JP.GALMICHE. "Gastro-oesophageal reflux: does it matter what you eat?" *Gut* 1998.
- [36] - SJ.SONTAG, S.O'CONNELL, S.KHANDELWAL, T.MILLER, B.NEMCHAUSKY, TG.SCHNELL « Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy". *Gastroenterology*, 1990.
- [37] - RF.HARVEY, PC.GORDON, N.HADLEY, DE.LONG, TR.GILL, RI.MACPHERSONRI et al. "Effects of sleeping with the bed-head raised and of ranitidine in patients with severe peptic oesophagitis", 1987.
- [38] - C.SCARPIGNATO, S.BRULEY Des VARANNES. « Traitement du RGO par les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ». *Gastroentérol Clin Biol* 1999.
- [39] - HR.KOELZ, R.BIRCHLER, A.BRETHOLZ, B.BRON, Y.CAPITAINE, G.DELMORE. "Healing and relapse of reflux esophagitis during treatment with ranitidine. *Gastroenterology*", 1986.
- [40] - DG.COLIN-DG.JONES. "The role and limitations of H2-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease", 1995.
- [41] - CH.WILDER-SMITH, HS.MERKI. "Tolerance during dosing with H2-receptor antagonists". An overview. *Scand J Gastroenterology [suppl]* 1992.
- [42] - OWC, MG.ROBINSON, TJ.HUMPHRIES, J.ANTONELLO, A.CAGLIOLA. "Dose-response effect of famotidine on patterns of gastroesophageal reflux", 1988.
- [43] - S.VIGNERI, R.TERMINI, G.LEANDRO, S.BADALAMENTI, M.PANTALENA, V.SAVARINO et al. « A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis », 1995.
- [44] - S.BRULEY Des VARANNES, C.DUQUESNOY, JP.MAMET JP, A. SLAMA, JP. GALMICHE, C.SCARPIGNATO. "Effects of tablet and effervescent formulations of ranitidine 75 mg and cimetidine 200 mg on gastric acidity and oesophageal acid exposure in healthy humans", 1998.
- [45] - RG.WATSON, BT.JOHNSTON, TC.THAM, K.KERSEY. "Effervescent and standard formulations of ranitidine: a comparison of their pharmacokinetics and pharmacology", 1996.
- [46] - M.SCHORDERET et collaborateurs, « Concepts fondamentaux aux application thérapeutiques », pharmacologie gastro-intestinal, 1990.
- [47] - JL.SIMON, « gomme xanthane : agent viscosifiant et stabilisant », 2001.
- [48] - AK.KHAFAJI. Alginate and laminarine composition of some brown algae from red sea near Jeddah, Saudi Arabia. *Pak. J. Bot.*, 18, N°2, pp. 351-353, 1986.
- [49] - M.MINGHOU, W.YUJUN, X.ZUHONG and G.YUCAI. Studies on the M: G ratios in alginate. *Hydrobiologia*, 116, N°7, pp. 554-556, 1984.

[50] - E.PERCIVAL, and RH.MC DOWELL. Algal Walls: Composition and biosynthesis. pp. 278-307, 1967.

[51] - RE.PEREZ, JG.VALDES, L.PAULET. « Isolation of alginic acid and its salts from Cuban brown algae », pp. 1-8, 1979.

[52] - N.MIDOUX, « Mécanique et rhéologie des fluides en génie chimiques », Technique et documentation .Lavoisier, paris, 1993.

[53] - B. PERSOZ « la rhéologie » MASSON, ETC, paris, 1969.

[54] - G.COARRAZE ET J.L.GROSSIORD, « initiation a la rhéologie », tec & doc, Lavoisier 1983.

[55] - J.SCHER, « Rheologie, texture et texturation des produits alimentaires », technique de l'ingénieur, traite genie des procedes, 1998.

[56] - C.WOLFF & D.DUPUIS, « Viscosité », Technique De L'ingénieur, Genie Des Procédés, 1998.

[57] - Jean F.Tassin et L.Benyahia « Formulation et rhéologie des matériaux industriels » cours de licence professionnelle, 2004/2005.

[58] - G.COARRAZE et GL.GROSSIORD, « Initiation à la rhéologie », 3^{ème} édition, technique et documentation 2000.

[59] - A.HADJ SADOK, These de magister, « Comportement rhéologique des fluides complexes », Institut De Physique, Usthb, 1993.

[60] - EC.BINGHAM, « Fluidity and plasticity », ED GRAW-HILL, 1922.

[61] - N.CASSON, « Rheology of disperse systems », Ed Pergamon, 1929.

[62] - S.BENHADID, THESE, « Rhéologie des écoulements sanguins : modélisation, approches numérique et expérimentale », Institut National Polytechnique De Lorraine, 1987.

[63] - W.HERSCHEL, R.BULKLEY, PROC, ASTM, 26, 621, 1926.

[64] - N.MIDOUX, « Mécanique et rhéologie des fluides en génie chimique », Lavoisier, 2nd Ed, 1988.

[65] - X.WANG, G.MAURICE, R.KOUITAT, M.LUCIUS, J.F.STOLTZ, « Evaluation d'un modèle de loi de comportement applicable au sang », 10^{ème} congrès français de mécanique 2-6, septembre 1991, paris, résumés de communications, Tome 4, 57-60, 1991.

[66] - D.QUEMADA ET R.DROZ, « Blood viscoelasticity and thixotropy from stress formation and relaxation measurements: a unified model », In: Bio-Rheology 20, 635-654, 1983.

- [67] - J. PORE, « Emulsions, Microémulsions, Emulsions Multiples », 1993.
- [68] - D. QUEMADA, « Lois de comportement, modélisation macroscopique, viscosité, thixotropie, viscoelasticite », 16, 82, 1977.
- [69] - VIDAL, Gaviscon® suspension buvable ; 2006.
- [70] - JP GALMICHE, F ZERBIB. Traitement du reflux gastro-oesophagien, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2001.
- [71] - British Pharmacopoeia, Compound alginate antacid oral suspension preparations (volume 3), 2009.
- [72] - M.BODARD, D.CHRISTIAEN, MC.VERDUS. Mise au point sur les phycocolloïdes. Bull. Soc. Bot. N. France, 36 (1-2), pp. 1-14, 1983.
- [73] - NE.ROSSETT and ML.RICE, an invitro evaluation of the efficacy of the more frequently used antacids with particular attention to tablets. Gastroenterology, 1954.
- [74] - Logiciel STATISTICA; version 8, 1984-2007.
- [75] - RC. ROWE, J.P.SHESKEY and ME.QUINN, Handbook of Pharmaceutical Excipients, sixth edition, 2009.
- [76] - M.PILLET. « Les plans d'expériences par la méthode de TAGUCHI ». Éditions d'Organisation, 1997. Chapitre I : Introduction aux plans d'expériences. P 23,29.
- [77] - J.GOUPY. « La méthode des plans d'expérience, optimisation des choix des essais & de l'interprétation des résultats ». Édition Dunod, 1997.
- [78] - G.SADO et M-C.SADO ; « plans d'expériences ». 2^{ème} édition, 1988.
- [79] - W.VOLK « Applied statistics for engineers » Second edition, 1985.
- [80] - G.ASCH « Les Capteurs en Instrumentation Industrielle » Dunod, Paris 1989, p815.

Annexes

Table de student

D.F.	.9	.8	.7	.6	.5	.4	.3	.2	.1	.05	.02	.01	.001
1	.168	.325	.510	.727	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.700	31.821	63.657	636.610
2	.142	.280	.445	.617	.816	1.061	1.386	1.888	2.920	4.303	6.965	9.925	31.588
3	.137	.277	.434	.584	.785	.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	6.841	12.941
4	.134	.271	.414	.569	.741	.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.757	4.604	8.610
5	.132	.267	.408	.559	.727	.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	6.859
6	.131	.265	.404	.553	.718	.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.959
7	.130	.263	.402	.549	.711	.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	5.405
8	.130	.262	.399	.546	.706	.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	5.041
9	.128	.261	.398	.543	.703	.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.781
10	.129	.260	.397	.542	.700	.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.754	3.169	4.578
11	.129	.260	.396	.540	.697	.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	4.437
12	.128	.259	.395	.539	.695	.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.651	3.055	4.318
13	.128	.259	.394	.538	.694	.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	4.231
14	.128	.258	.393	.537	.692	.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	4.140
15	.128	.258	.393	.536	.691	.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	4.073
16	.128	.258	.392	.535	.690	.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	4.015
17	.128	.257	.392	.534	.689	.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.965
18	.127	.257	.392	.534	.688	.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.922
19	.127	.257	.391	.533	.688	.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.883
20	.127	.257	.391	.533	.687	.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.850
21	.127	.257	.390	.532	.686	.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.819
22	.127	.256	.390	.532	.686	.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.792
23	.127	.256	.390	.532	.685	.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.767
24	.127	.256	.390	.531	.685	.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.745
25	.127	.256	.390	.531	.684	.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.725
26	.127	.256	.390	.531	.684	.856	1.058	1.315	1.705	2.056	2.479	2.779	3.707
27	.127	.256	.389	.531	.684	.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.690
28	.127	.256	.389	.530	.683	.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.674
29	.127	.256	.389	.530	.683	.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.659
30	.127	.256	.389	.530	.683	.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.646
40	.126	.255	.388	.529	.681	.851	1.050	1.303	1.694	2.021	2.423	2.704	3.551
60	.126	.254	.387	.527	.679	.848	1.046	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	3.460
120	.126	.254	.386	.526	.677	.845	1.041	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	3.373
∞	.126	.253	.385	.524	.674	.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	3.291

Protocole des tests rhéologiques de la suspension de référence :

1/ Test de plasticité

Data Series Information

Interval Data: 30 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 4 s
- Shear Stress tau = 0,01 ... 20 Pa log

Meas.Pt.	Strain [1]	Shear Stress [Pa]
*** 1 ***	0	0,00979
2	0,00968	0,0137
3	0,0387	0,0176
4	0,0565	0,0215
5	0,0775	0,0294
6	0,0871	0,0372
7	0,107	0,0489
8	0,126	0,0626
9	0,136	0,0822
10	0,153	0,106
11	0,165	0,137
12	0,174	0,178
13	0,196	0,233
14	0,213	0,301
15	0,242	0,394
16	0,266	0,511
17	0,294	0,666
18	0,328	0,861
19	0,371	1,12
20	0,436	1,46
21	0,573	1,89
22	0,864	2,46
23	1,62	3,2
24	3,67	4,15
25	8,48	5,4
26	18,5	7,02
27	38,6	9,12
28	74,7	11,9
29	138	15,4
30	246	20

Data Series Information

Name: Analysis 1
Analysis Method: Yield Stress
Analysis Result: tau_0=1,7 Pa

2/ Test de dépendance au temps

Datapool Information

Interval: 1
Number of Data Points: 20

Interval Data: 20 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 4 s
- Shear Stress tau = 4 Pa

Meas.Pt.	Time	Viscosity
	[s]	[Pa·s]
1	4,02	1,92
2	8,02	1,65
3	12	1,59
4	16	1,57
5	20	1,56
6	24	1,54
7	28	1,64
8	32	1,62
9	36	1,59
10	40	1,61
11	44	1,59
12	48	1,61
13	52	1,57
14	56	1,56
15	60	1,56
16	64	1,59
17	68	1,65
18	72	1,59
19	76	1,61
20	80	1,62

Interval: 2
Number of Data Points: 20

Interval Data: 20 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 1 s
- Shear Stress tau = 20 Pa

Meas.Pt.	Time	Viscosity
	[s]	[Pa·s]
1	81,1	1,59
2	82	1,59
3	83	0,433
4	84	0,41
5	85	0,404
6	86	0,401
7	87	0,395
8	88	0,396
9	89	0,393
10	90	0,387
11	91	0,387
12	92	0,387
13	93	0,389
14	94	0,389
15	95	0,386
16	96	0,386
17	97	0,385
18	98	0,384
19	99	0,387
20	100	0,388

Interval: 3
Number of Data Points: 40

Interval Data: 40 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 4 s
- Shear Stress $\tau = 4 \text{ Pa}$

Meas.Pt.	Time	Viscosity
	[s]	[Pa·s]
1	104	0,992
2	108	1,15
3	112	1,23
4	116	1,32
5	120	1,29
6	124	1,37
7	128	1,39
8	132	1,44
9	136	1,38
10	140	1,44
11	144	1,42
12	148	1,46
13	152	1,44
14	156	1,42
15	160	1,49
16	164	1,5

17	168	1,51
18	172	1,47
19	176	1,42
20	180	1,47
21	184	1,49
22	188	1,5
23	192	1,49
24	196	1,42
25	200	1,47
26	204	1,54
27	208	1,49
28	212	1,53
29	216	1,49
30	220	1,49
31	224	1,49
32	228	1,51
33	232	1,54
34	236	1,56
35	240	1,56
36	244	1,49
37	248	1,47
38	252	1,51
39	256	1,56
40	260	1,56

3/ Test d'écoulement

Data Series Information

Interval Data: 20 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 5 s
- Shear Stress tau = 1 ... 150 Pa log

Meas.Pt.	Shear Rate [1/s]	Shear Stress [Pa]	Viscosity [Pa·s]
*** 1 ***	0,0323	1	31
2	0,0377	1,3	34,6
3	0,0646	1,7	26,3
4	0,124	2,21	17,8
5	0,307	2,87	9,37
6	0,829	3,74	4,51
7	1,69	4,87	2,88
8	3,41	6,34	1,86
9	6,3	8,26	1,31
10	11,2	10,7	0,961
11	18,9	14	0,739
12	30,9	18,2	0,59
13	48,4	23,7	0,49
14	74,6	30,9	0,414
15	113	40,2	0,354
16	171	52,3	0,305
17	259	68	0,263
18	394	88,6	0,225
19	593	116	0,195
20	881	150	0,17

Courbes d'écoulements des modèles rhéologiques :

Shear Rate [1/s]	Shear Stress [Pa]					
	Ostwald	Herschel- Bulkley	Casson	Bingham	suspension de référence	Casson généralisé (τ_0 imposée)
0,0377	1,01	1,55	2,07	2,09	1,3	1,98
0,0646	1,3	1,68	2,15	2,09	1,7	2,09
0,124	1,75	1,91	2,28	2,11	2,21	2,27
0,307	2,67	2,41	2,56	2,16	2,87	2,70
0,829	4,22	3,38	3,09	2,29	3,74	3,52
1,69	5,87	4,52	3,73	2,51	4,87	4,52
3,41	8,12	6,23	4,73	2,95	6,34	6,04
6,3	10,8	8,43	6,1	3,7	8,26	8,02
11,2	14,1	11,4	8,07	4,95	10,7	10,72
18,9	17,9	15,1	10,8	6,94	14	14,19
30,9	22,5	19,7	14,6	10	18,2	18,68
48,4	27,7	25,4	19,8	14,5	23,7	24,21
74,6	33,8	32,5	27	21,2	30,9	31,31
113	41	41,3	37,1	31,2	40,2	40,28
171	49,6	52,3	51,5	46	52,3	52,06
259	60,1	66,5	72,5	68,6	68	67,64
396	73	85	104	103	88,6	88,53
593	88,2	108	149	154	116	115,62
881	106	136	212	228	150	150,37

Protocole des tests rhéologiques de l'essai type :

1/ Test de plasticité

Datapool Information

Interval Data: 30 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 4 s
- Shear Stress tau = 0,01 ... 4 Pa log

Meas.Pt.	Strain [1]	Shear Stress [Pa]
*** 1 ***	0,0421	0,00979
2	0,198	0,0117
3	0,341	0,0157
4	0,468	0,0196
5	0,583	0,0235
6	0,701	0,0274
7	0,823	0,0352
8	0,938	0,0431
9	1,07	0,0529
10	1,19	0,0646
11	1,34	0,0783
12	1,46	0,0979
13	1,58	0,119
14	1,7	0,147
15	1,83	0,18
16	1,96	0,221
17	2,13	0,272
18	2,32	0,337
19	2,7	0,413
20	3,43	0,507
21	4,4	0,625
22	5,39	0,767
23	7,22	0,944
24	9,77	1,16
25	13,5	1,43
26	19,8	1,75
27	28,9	2,16
28	43,1	2,65
29	65,1	3,26
30	99,5	4

Data Series Information

Name: Analysis
Analysis Method: Yield Stress II
Analysis Result: tau_0=0,4 Pa

2- Test de dependance au temps

Interval: 1
Number of Data Points: 20

Interval Data: 20 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 4 s
- Shear Stress tau = 4 Pa

Meas.Pt.	Time	Viscosity
	[s]	[Pa·s]
1	4,02	0,37
2	8,02	0,364
3	12	0,356
4	16	0,366
5	20	0,34
6	24	0,354
7	28	0,349
8	32	0,354
9	36	0,353
10	40	0,349
11	44	0,365
12	48	0,35
13	52	0,36
14	56	0,347
15	60	0,349
16	64	0,353
17	68	0,34
18	72	0,347
19	76	0,349
20	80	0,351

Interval: 2
Number of Data Points: 20

Interval Data: 20 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 1 s
- Shear Stress tau = 20 Pa

Meas.Pt.	Time	Viscosity
	[s]	[Pa·s]
1	81	0,337
2	82	0,339
3	83	0,212
4	84	0,114
5	85	0,099
6	86	0,0952
7	87	0,0938

8	88	0,0931
9	89	0,0927
10	90	0,0923
11	91	0,0922
12	92	0,092
13	93	0,0919
14	94	0,0917
15	95	0,0916
16	96	0,0915
17	97	0,0914
18	98	0,0913
19	99	0,0912
20	100	0,091

Interval: 3
Number of Data Points: 26

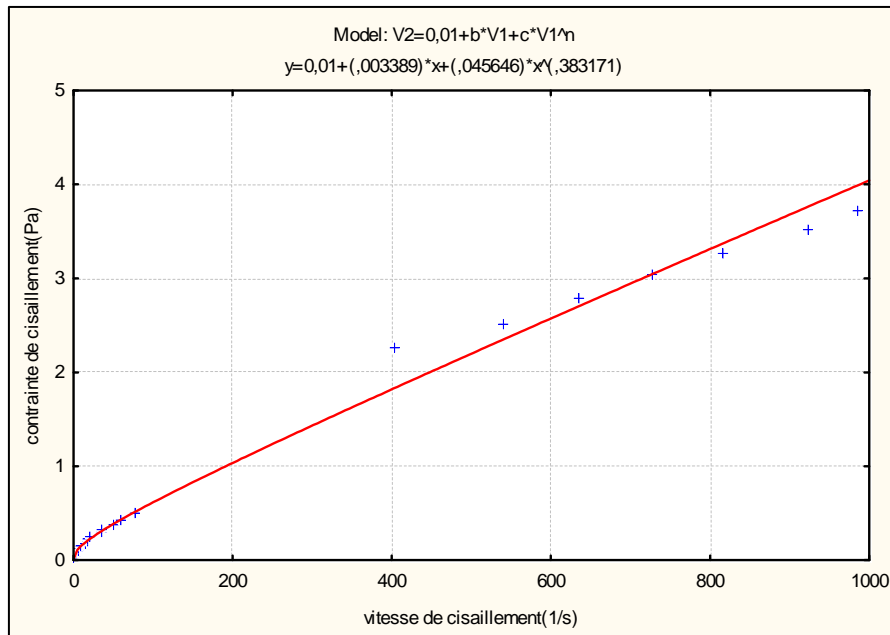
Interval Data: 40 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 4 s
- Shear Stress tau = 4 Pa

Meas.Pt.	Time [s]	Viscosity [Pa·s]
1	104	0,149
2	108	0,308
3	112	0,322
4	116	0,322
5	120	0,327
6	124	0,333
7	128	0,319
8	132	0,329
9	136	0,328
10	140	0,319
11	144	0,333
12	148	0,327
13	152	0,321
14	156	0,332
15	160	0,324
16	164	0,33
17	168	0,331
18	172	0,319
19	176	0,333
20	180	0,327
21	184	0,317
22	188	0,331
23	192	0,327
24	196	0,324
25	200	0,332
26	204	0,317

3-Teste d'écoulement

Interval Data: 20 Meas.Pt.
Meas. Pt. Duration 100 ... 10 s log
- Shear Stress tau = 1 ... 150 Pa log

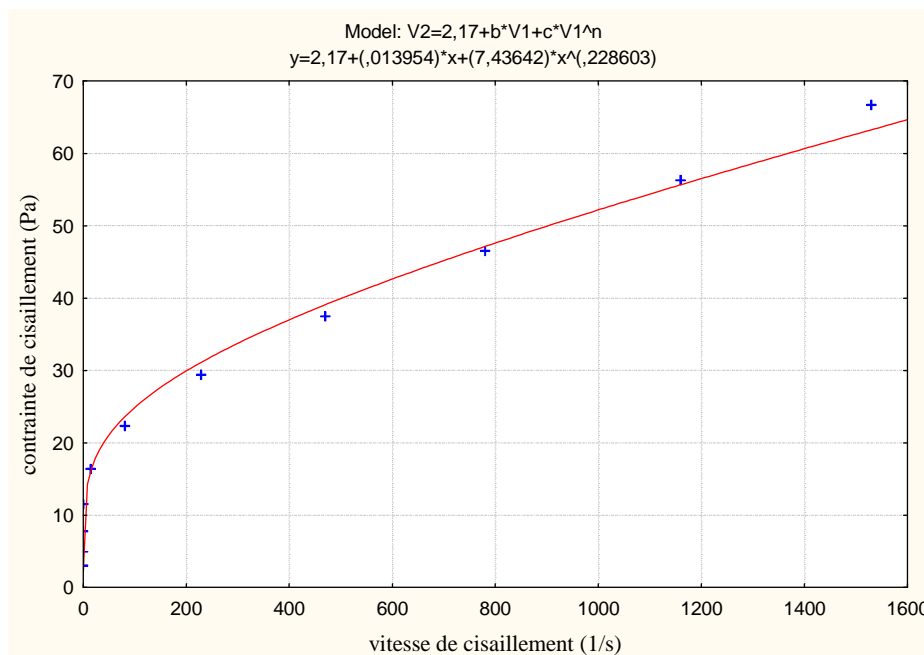
Meas.Pt.	Shear Rate	Shear Stress	Viscosity
	[1/s]	[Pa]	[Pa·s]
1	0.755	1	1,33
2	2.63	1.93	0,734
3	9.1	3.46	0,381
4	25.2	5.8	0,23
5	58.8	9.17	0,156
6	120	13.8	0,115
7	219	19.7	0,09
8	364	27.1	0,0744
9	561	35.9	0,0639
10	815	46.1	0,0565
11	1 120	57.5	0,0511
*** 12 ***	1 470	69,9	0,0475



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°1.

Model: $V2=0,01+b*V1+c*V1^n$.

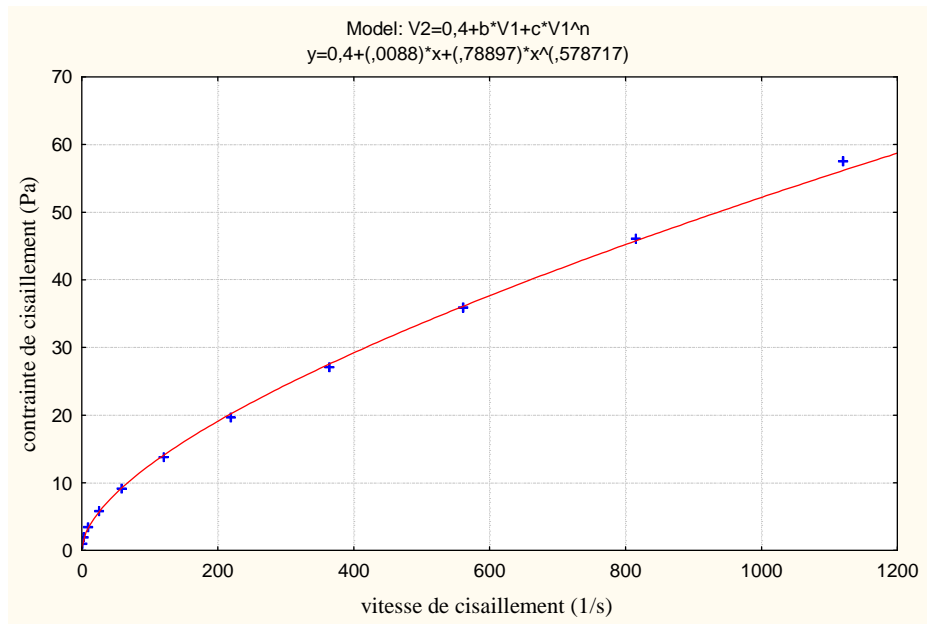
R= 0,99.



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°2.

Model: $V2=2,17+b*V1+c*V1^n$.

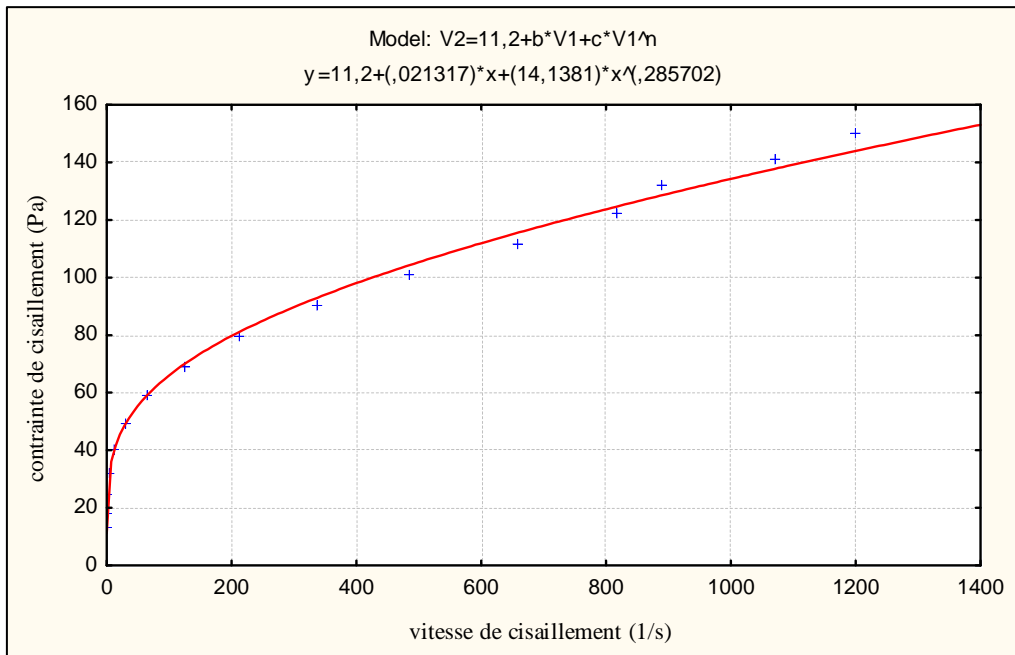
R= 0,996.



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°3.

Model: $V_2=0,4+b*V_1+c*V_1^n$.

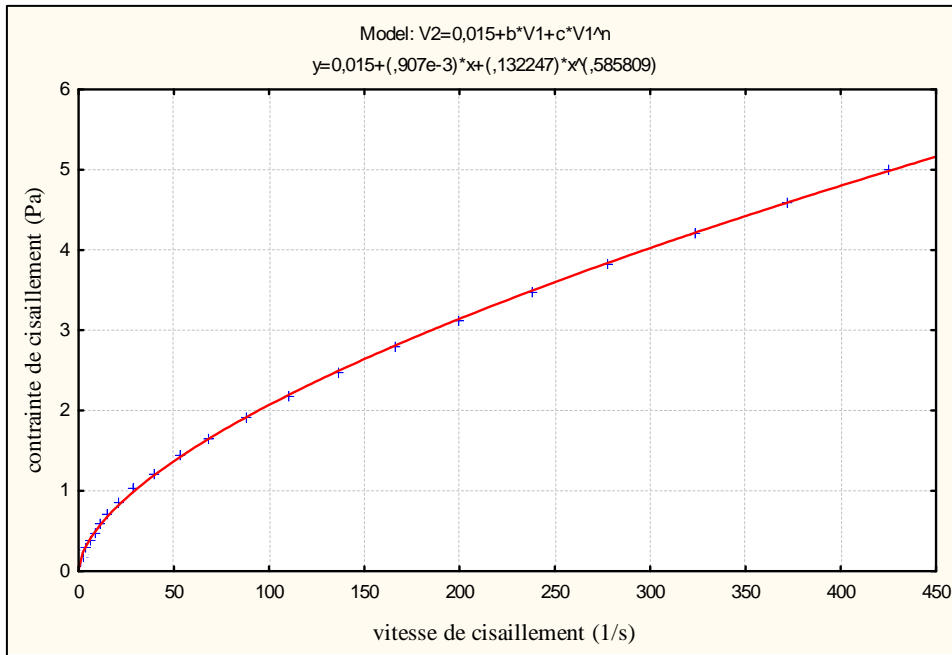
R=0,999



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°4.

Model: $V_2=11,2+b*V_1+c*V_1^n$.

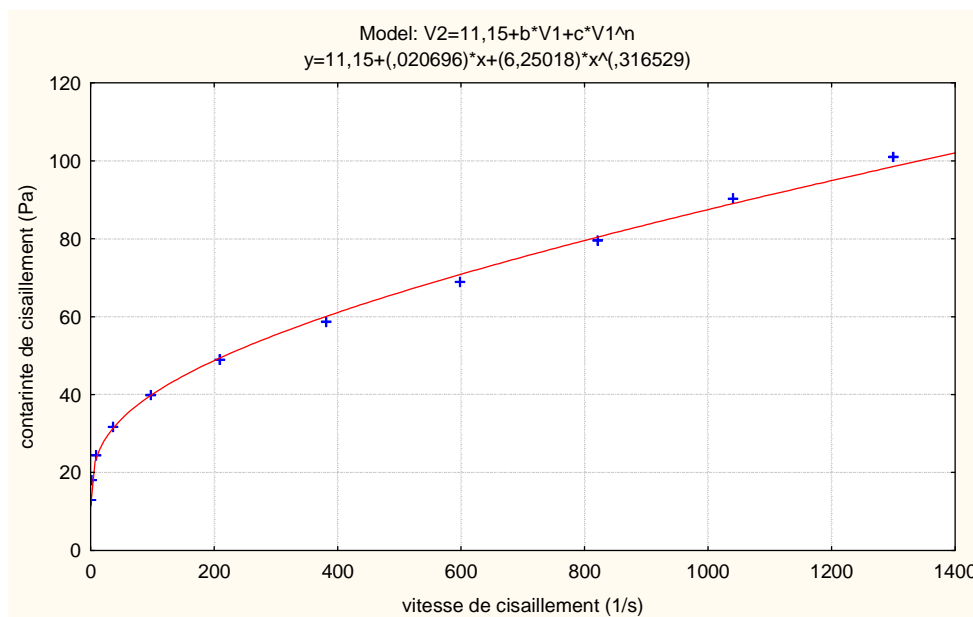
R= 0,998.



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°5.

Model: $V2=0,015+b*V1+c*V1^n$.

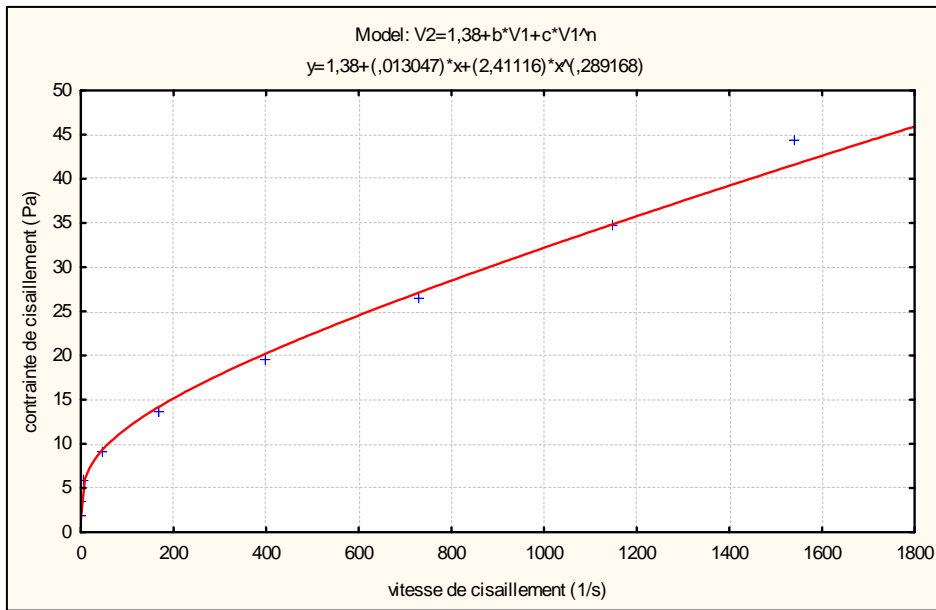
R= 0,999.



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°6.

Model: $V2=11,15+b*V1+c*V1^n$.

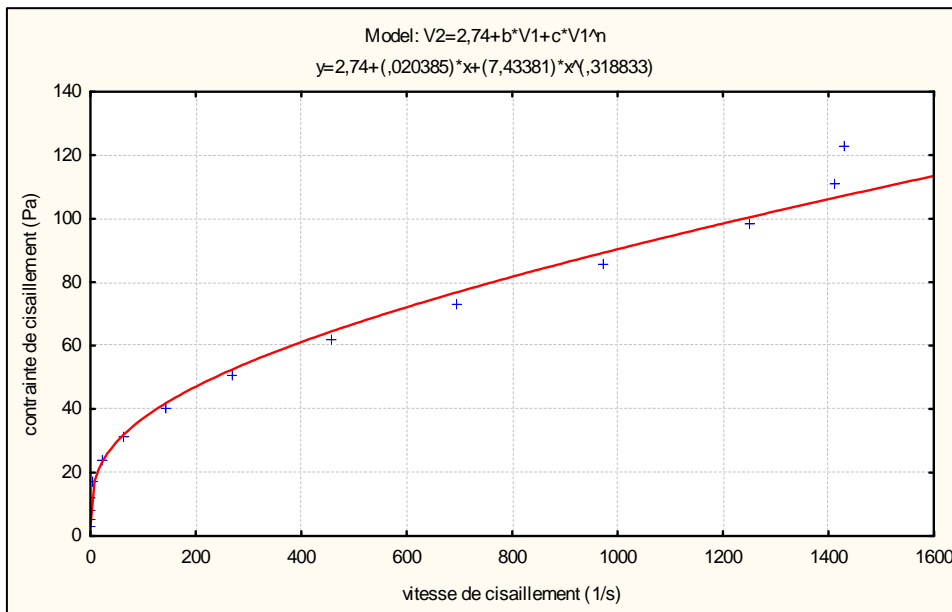
R= 0,999



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°7.

Model: $V2=1,38+b*V1+c*V1^n$.

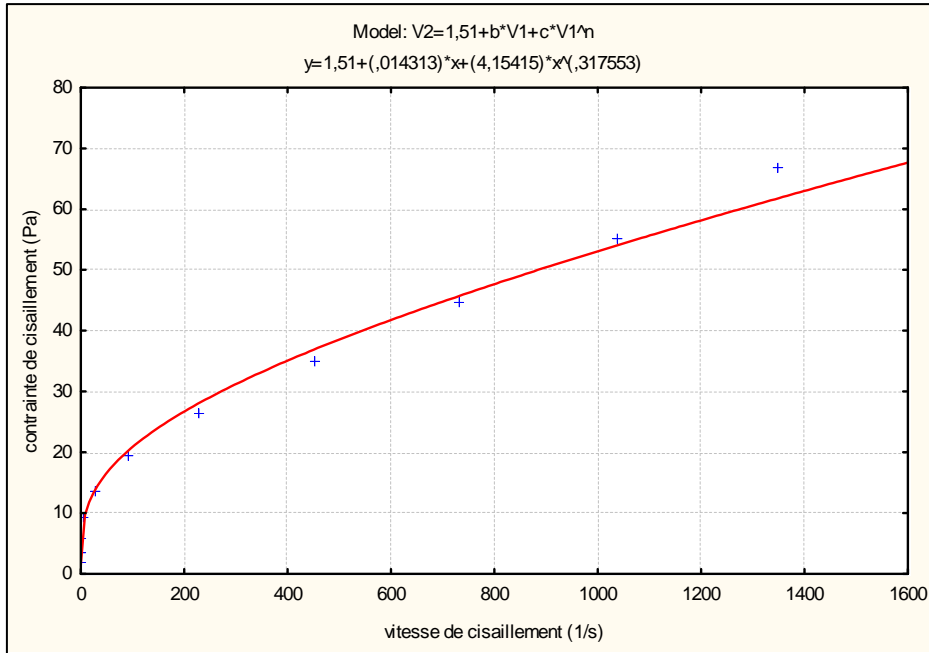
R= 0,997



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°8.

Model: $V2=2,74+b*V1+c*V1^n$.

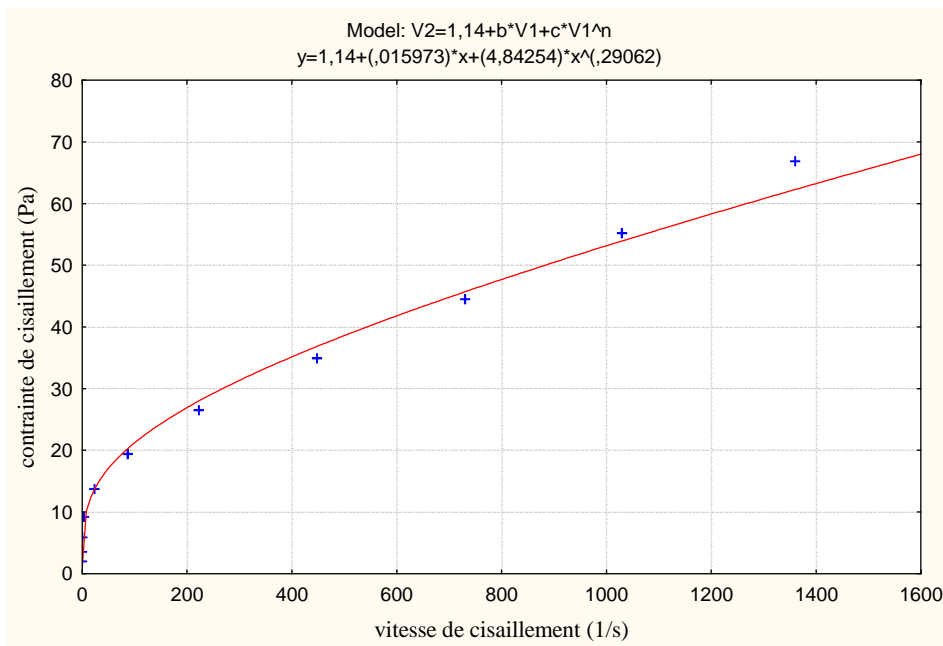
R= 0,993



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°9.

Model: $V2=1,51+b*V1+c*V1^n$.

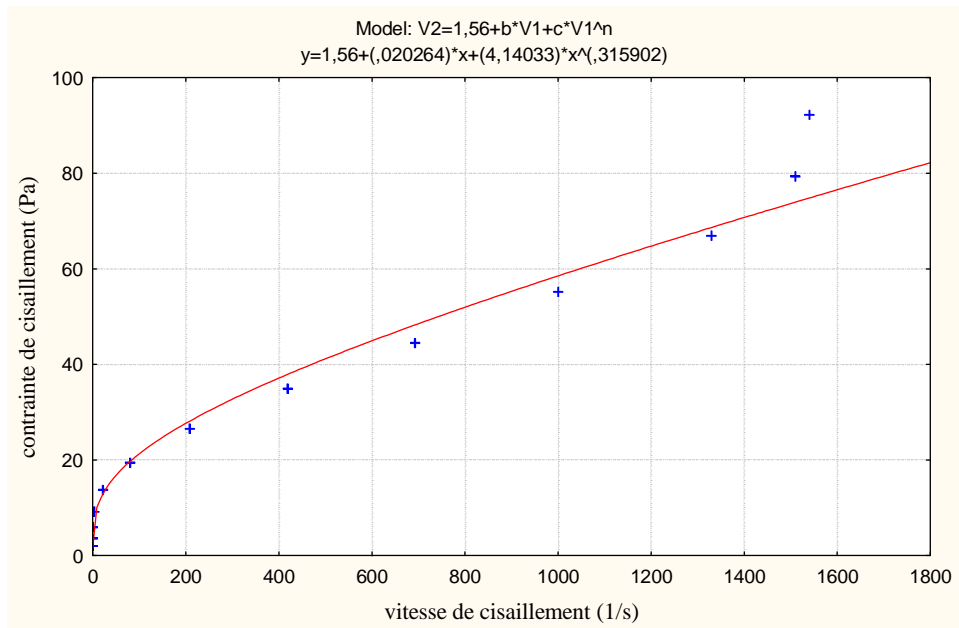
R= 0,996



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°10.

Model: $V2=1,14+b*V1+c*V1^n$.

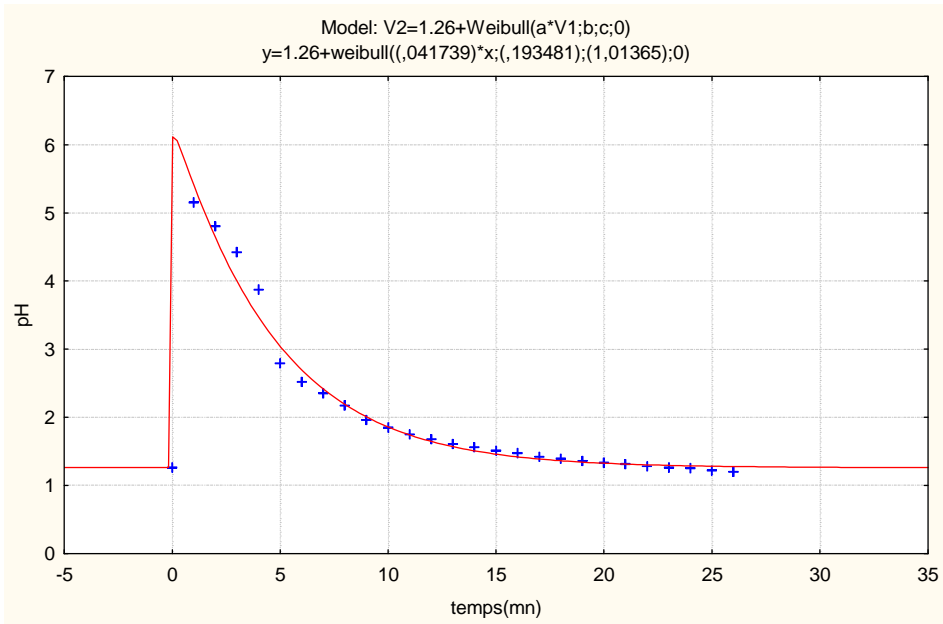
R= 0,996



Modélisation rhéologique de la courbe d'écoulement de l'essai N°11.

Model: $V_2=1,56+b*V_1+c*V_1^n$.

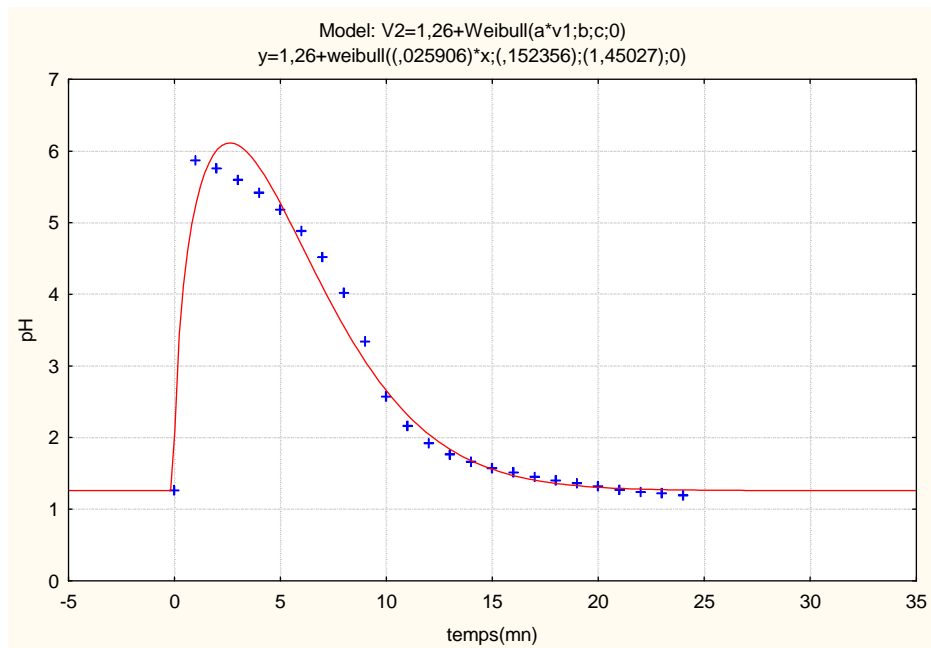
R= 0,983



Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°1).

Model is: $V2=1.26+Weibull(a*V1;b;c;0)$

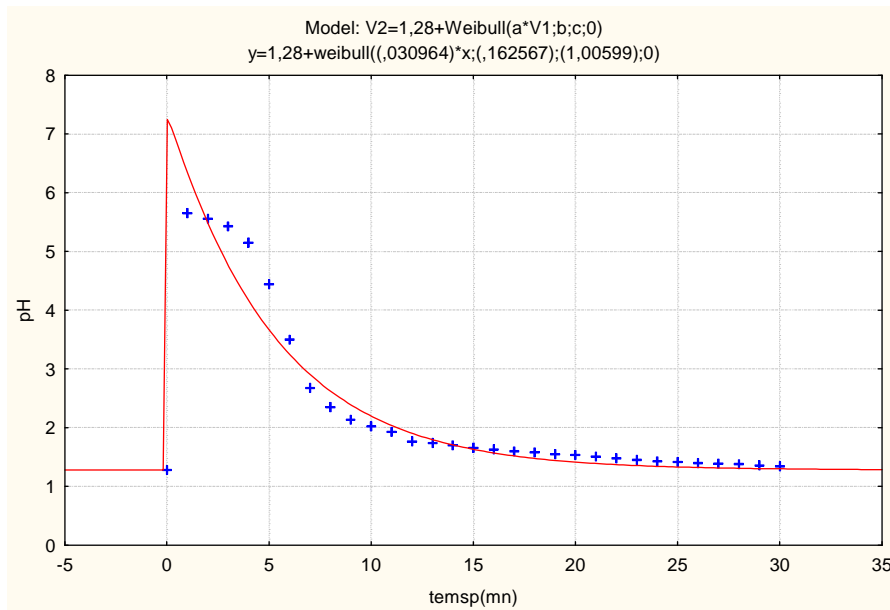
R = 0,99



Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°2).

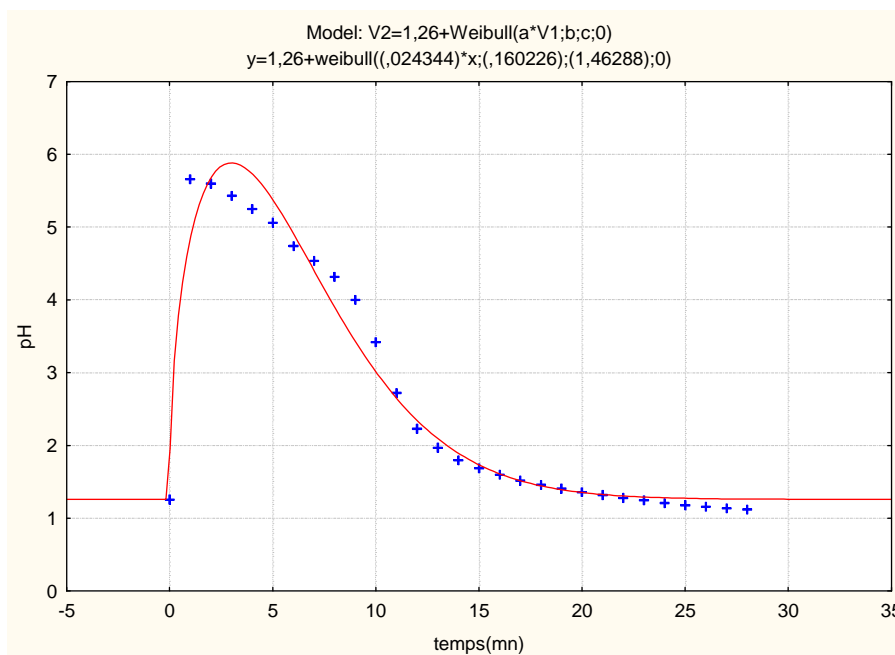
Model is: $V2=1.26+Weibull(a*v1;b;c;0)$

R = 0,99



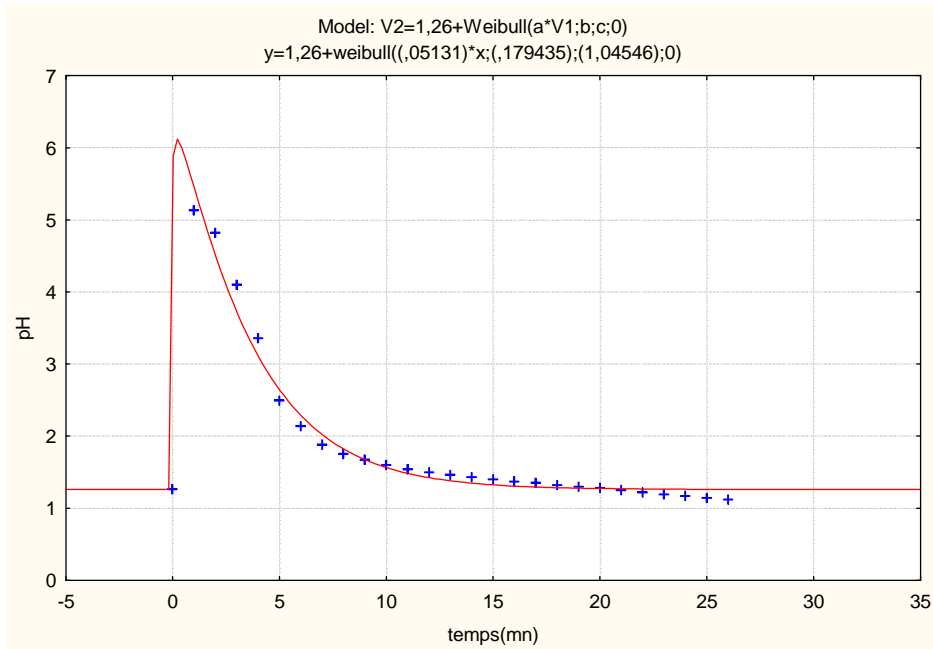
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°3).

Model is: $V2=1,28+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,97$



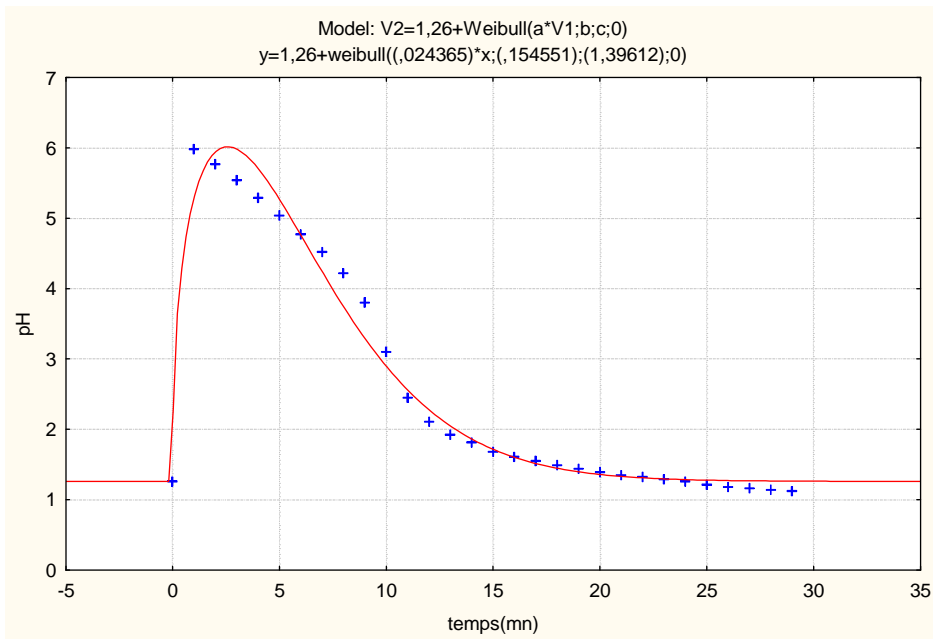
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°4).

Model is: $V2=1,26+Weibull(a*v1;b;c;0)$
 $R = 0,99$



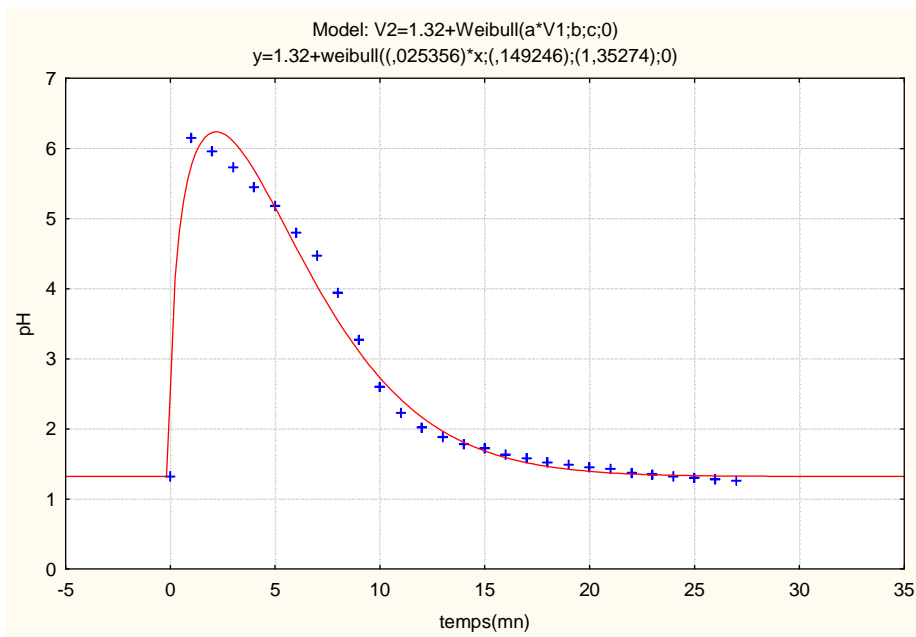
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°5).

Model is: $V2=1.26+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,99$



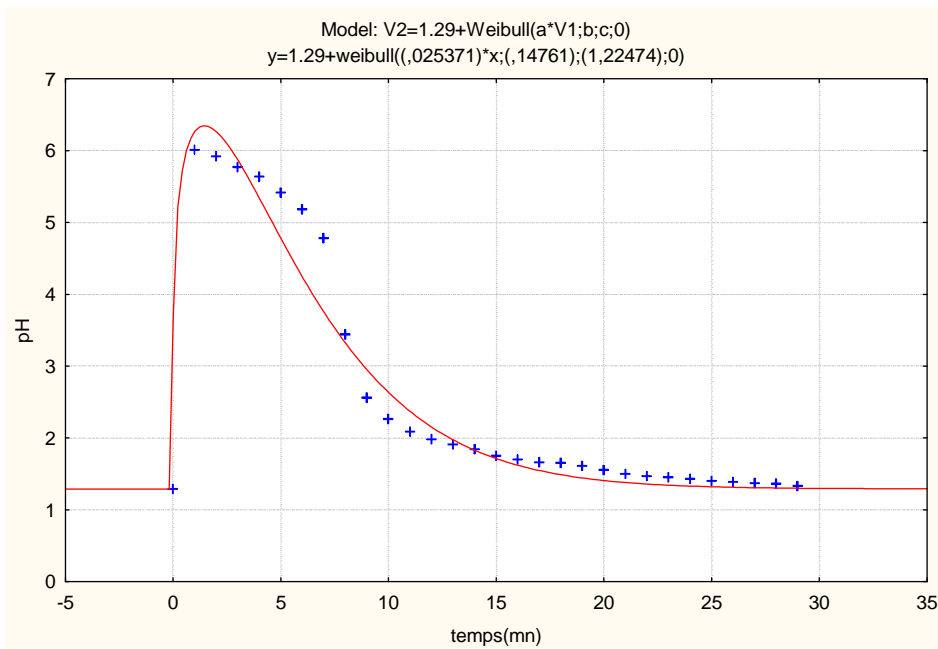
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°6).

Model is: $V2=1.26+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,99$



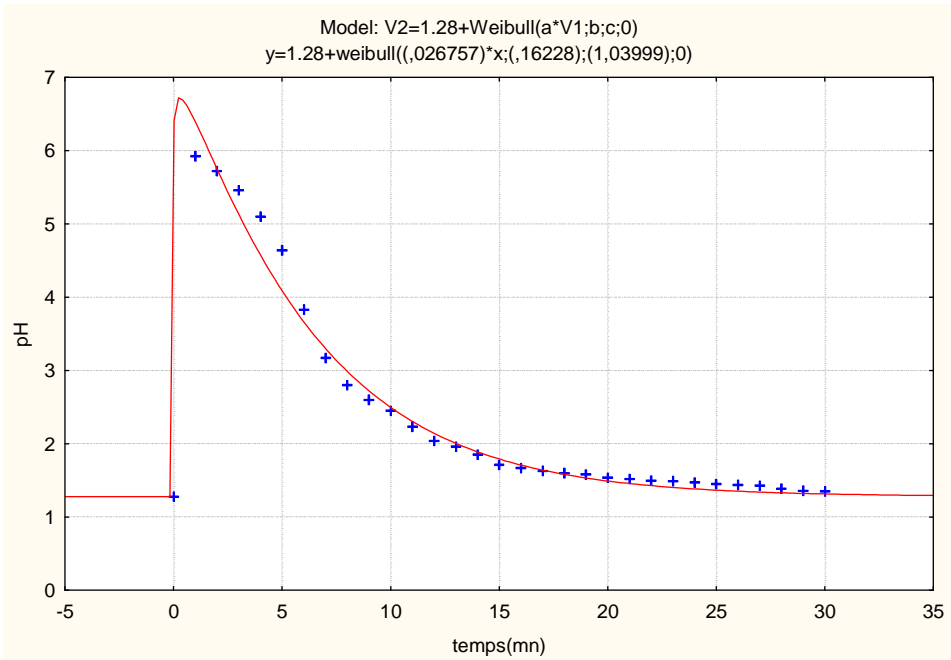
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°7).

Model is: $V2=1.32+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,99$



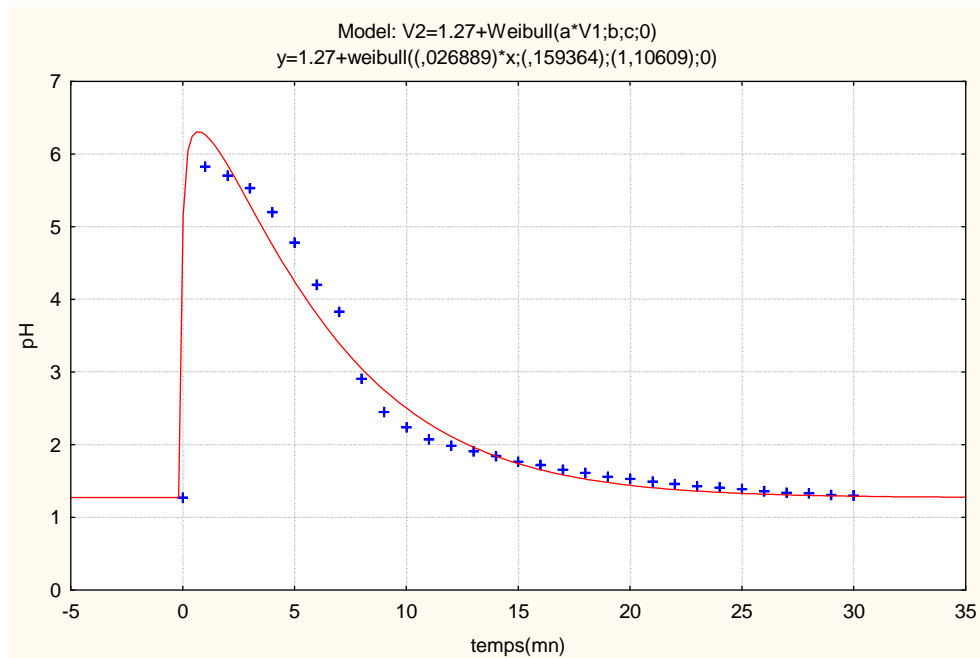
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°8).

Model is: $V2=1.29+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,98$



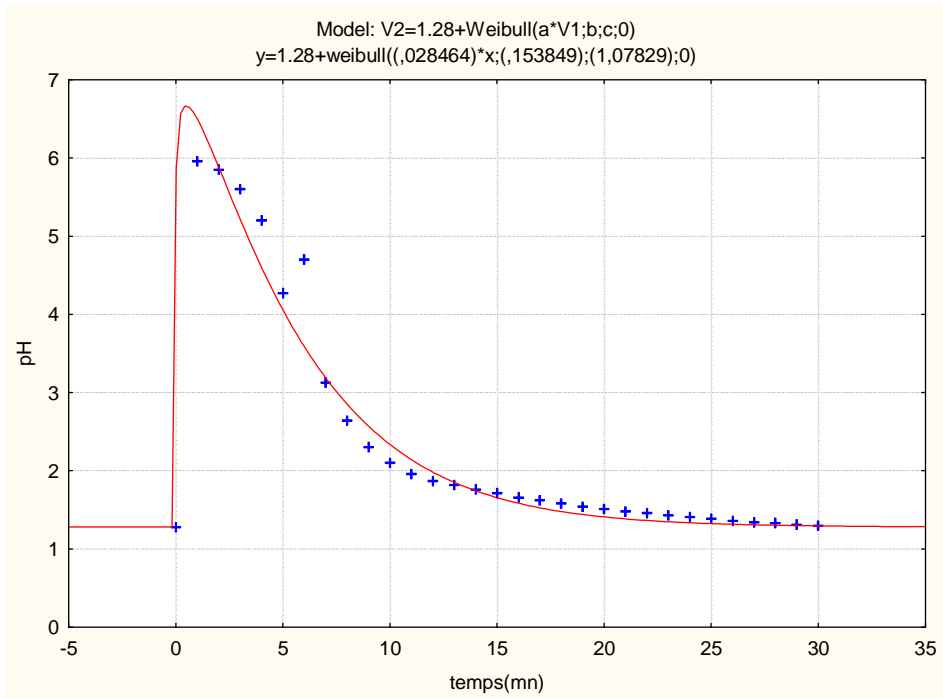
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°9).

Model is: $V2=1.28+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,99$



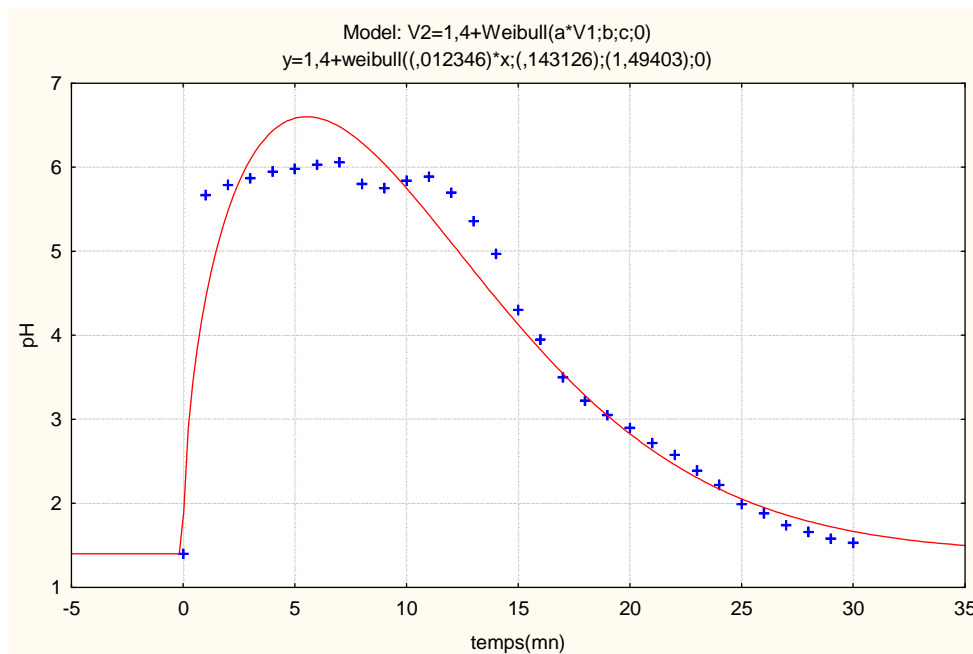
Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°10).

Model is: $V2=1.27+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,99$



Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (N°11).

Model is: $V2=1.28+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R = 0,98$



Modélisation du profil de neutralisation de l'essai (0,55% en xanthane).

Model: $V2=1,4+Weibull(a*V1;b;c;0)$
 $R= 0,98$