



Article Original

Fabrication des Ovules de l'Association Métronidazole+Clotrimazole à l'Aide du Beurre de Karité Utilisé comme Excipient pour le Traitement des Infections Génitales chez la Femme

Manufacture of metronidazole+clotrimazole ovules using shea butter as an excipient for the treatment of genital infections in women

Lionel Florent Tematio Nague¹, Emmanuel Mpondo Mpondo¹, Emmanuel Nnanga Nga¹, Clautaire Mwebi Ekengoue²

RÉSUMÉ

Introduction. La lutte contre les infections vaginales a connu des avancées significatives ces dernières années. Plusieurs méthodes préventives et curatives pour lutter contre les vaginoses ont été développées et regroupent l'utilisation des polyènes et des dérivés azolés. Le but de cet article est de reporter l'aptitude du beurre de karité amélioré à être utilisé comme excipient pour la fabrication des ovules contenant comme principe actif l'association métronidazole+clotrimazole pour le traitement des infections génitales chez la femme. **Matériels et méthodes.** Au laboratoire, nous avons formulé et fabriqué quelques échantillons d'ovules contenant comme principe actif l'association métronidazole+clotrimazole et comme excipient du beurre de karité amélioré. **Résultats.** Le contrôle pharmaceutique des ovules fabriqués a montré que les valeurs des paramètres pharmacotechniques (uniformité, masse, point de fusion et temps de désagrégation) et physicochimiques (couleur, odeur, texture) sont conformes aux valeurs standards indiquées par la pharmacopée européenne. Ceci a été possible en utilisant le beurre de karité amélioré avec 4% de silice colloïdale anhydre. **Conclusion.** Le beurre de karité amélioré avec 4% de silice colloïdale anhydre peut être utilisé comme un excipient approprié pour la fabrication des ovules de l'association métronidazole+clotrimazole pour la prise en charge des infections génitales chez la femme.

ABSTRACT

Introduction. The fight against vaginal infectious diseases has made significant progress in recent years. Several preventive and curative methods have been developed and include the use of polyenes andazole derivatives. Our work aims to report the possibility of using improved shea butter as an excipient for the production of ovules containing as active ingredients the topical association metronidazole-clotrimazole for the treatment of Vaginosis infectious diseases. **Materials and methods.** In the laboratory, we manufactured some ovules specimen containing as active ingredients the topical association Metronidazole-Clotrimazole and ameliorated shea butter as an excipient. **Results.** Pharmaceutical control of the manufactured ovules has shown pharmacotechnical (mass uniformity, melting point and disintegration time) and physicochemical parameters (texture, odor, color) in accordance with standard values indicated by the European Pharmacopoeia. This was possible using shea butter enhanced with 4% colloidal anhydrous silica. **Conclusion.** Shea butter enhanced with 4% colloidal anhydrous silica can be used as a suitable excipient to formulate and manufacture ovules of topical association of metronidazole-clotrimazole to fight against vaginal infectious diseases.

¹ Laboratoire de Pharmacie Galénique et Législation Pharmaceutique, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I, Yaoundé, Cameroun

² Association Scientifique Africaine pour l'Innovation et l'Entrepreneuriat (ASAIE), Yaoundé, Cameroun

Auteur correspondant :

Tematio Nague Lionel

Adresses e-mail :

temationague@yahoo.fr;

clautaire.mwebiekengoue@yahoo.fr

Mots-clés : Beurre de karité, excipient, association Métronidazole+Clotrimazole, Infections génitales, Ovules

Keywords: Shea butter, excipient, Topical association Metronidazole-Clotrimazole, Vaginosis infectious diseases, Ovules

INTRODUCTION

Un processus inflammatoire localisé au niveau de la cavité vaginale peut être consécutif à la présence d'un ou de plusieurs agents infectieux associés comme les bactéries, les parasites et les virus [1]. Chez la femme, l'infection peut être localisée au niveau de la muqueuse vaginale ou alors s'étendre aux muqueuses voisines. Dans le premier cas, on parle de vaginite simple tandis que dans le second cas il s'agit d'inflammation cervico-vaginale.

Les vaginites peuvent être primaires ou secondaires. Dans la vaginite primaire, l'agent pathogène est dans la majorité des cas, d'origine exogène. Son implantation et son développement dans la cavité vaginale nécessitent des conditions très particulières qui peuvent varier selon l'agent en cause et provoquer une réaction inflammatoire. Elle se traduit par un écoulement (leucorrhée) où l'on mettra en évidence l'agent pathogène. Généralement, ce dernier correspond au *Trichomonas vaginalis* ou au

Candida albicans. Même les commensaux habituels peuvent, dans certaines circonstances, entraîner le même type de pathologie.

Les nombreuses espèces du genre *Candida* ont un rôle pathogène reconnu chez l'homme [2]. La plus fréquente est *Candida albicans* commensal des cavités naturelles [3][4][5]. Chez l'homme, contrairement aux autres espèces de *Candida* reconnues, seul *Candida albicans* est un saprophyte exclusif des muqueuses [2][6]. Le potentiel de *Candida albicans* à coloniser diverses surfaces muqueuses dépend fortement de la présence ou de l'absence des membres de la microflore bactérienne normale [7][8][9]. Les atteintes des muqueuses par *Candida albicans* sont fréquentes et surviennent en particulier chez les patients immunodéprimés, les femmes enceintes, les nouveaux nés et les personnes âgées.

De nos jours, il existe plusieurs méthodes préventives et curatives pour lutter contre les infections des muqueuses. Pour ce qui est des méthodes curatives, l'arsenal antifongique est constitué des polyènes et des dérivés azolés [10]. Dans l'une comme dans l'autre famille antifongique, il faut distinguer les antifongiques systémiques et les antifongiques locaux [10]. Le traitement local peut s'accompagner d'une désinfection du tube digestif par les polyènes (Fungizone®) ou de Daktarin® gel buccal [11]. De ce fait, le traitement local occupe une place de premier choix dans le traitement des infections vaginales [6]. Il existe sur le marché une variété de préparations topiques contenant principalement des agents fongicides azolés tels que le kétoconazole, le miconazole et le clotrimazole [12].

Selon Tavassoli et Mattana [13], l'association Clotrimazole+Métronidazole représente un traitement de référence actuel pour ces types d'infections, avec un certain nombre de propriétés pharmacologiques importantes. Cette combinaison permet une activité efficace contre un large spectre d'agents pathogènes (bactériens, fongiques et protozoaires) ; une caractéristique particulièrement pertinente dans le cas d'infections mixtes. Par ailleurs, elle permet une action synergique qui améliore les capacités thérapeutiques des composants individuels, une réduction de la résistance spontanée de certains micro-organismes et l'activité contre les symptômes et les signes d'inflammation vaginale avec le maintien de l'écosystème vaginal, car ils n'ont aucune activité contre les lactobacilles endogènes. D'autre part, ces auteurs ont également mis en exergue la capacité de l'association Métronidazole+Clotrimazole à inhiber la commutation phénotypique *in vitro* de *Candida albicans* et son efficacité contre la Candidose Vulvovaginale Récidivante. Cet intérêt aussi bien scientifique que pharmaceutique que présente l'association Métronidazole+Clotrimazole est notre motivation à s'intéresser sur ce mélange.

Dans cet article, nous avons fabriqué les ovules de l'association Métronidazole+Clotrimazole à base du beurre de karité amélioré par 4% de Silice colloïdale anhydre. Les similitudes entre le beurre de karité et le beurre de cacao, autrefois à la base de la fabrication des ovules, sur le plan pharmaceutique et sur le plan des utilisations agroalimentaire et cosmétologique ainsi que

l'absence de surfusion du beurre de karité ont été mises en évidence par Djoko et al. (2018) [14]. Dans leur étude [14], ces auteurs ont montré qu'en ajoutant 4% de silice anhydre au beurre de karité, on obtient les mêmes résultats qu'il s'agisse du beurre de karité brut de production locale que celui raffiné importé. L'objectif de la présente étude est de confirmer les résultats formulés par Djoko et al. (2018) [14] sous la base d'une association de deux principes actifs (Métronidazole+Clotrimazole) anti-infectieux différents de celui utilisé par ces auteurs.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Pour mener à bien cette étude, le matériel utilisé est constitué des éléments suivants :

- Le beurre de karité brut de production locale (Figure 1a) amélioré à 4% de silice colloïdale anhydre suivant la méthode utilisé par [14] ;
- 500mg de la poudre de Métronidazole ;
- 100mg de la poudre de Clotrimazole ;
- Un mortier avec son pilon (Figure 1b) ;
- Un réfrigérateur,
- Une balance électronique de précision Explorer OHAUSS® (Figure 1c) ;
- Un bain-marie P Selecta®/Univeba (Figure 1d) ;
- Des moules pour ovules (Figure 1e) ;
- Un tube en U (Figure 1f) ;
- Un kit de verrerie de laboratoire et un appareil pour désintégration.

Pour la formulation et la fabrication des ovules médicamenteux de l'association Métronidazole+Clotrimazole, nous avons utilisé l'approche méthodologique prescrite par la pharmacopée Européenne (2002) [15]. Ce faisant, l'évaluation de l'uniformité de masse s'est effectuée sur vingt (20) échantillons notés. Le calcul du facteur de déplacement de l'association Métronidazole+Clotrimazole s'est effectué sous la base de l'équation 1 dans laquelle est la quantité de principe actif (poudre de Métronidazole+Clotrimazole), la contenance du moule en grammes pour le nombre de d'ovules à fabriquer, les facteurs de déplacement du Métronidazole et du Clotrimazole respectivement et les quantités de Métronidazole et de Clotrimazole respectivement correspondantes au nombre d'ovules à fabriquer.

(1).

Au laboratoire, le mode opératoire a porté sur un ensemble d'étapes : (i) D'abord, nous avons pesé les quantités exactes de principes actifs et d'excipient (Figure 1a) pouvant permettre la fabrication d'un minimum de six ovules ; (2i) ensuite, nous avons fait fondre l'excipient contenu dans le mortier (Figure 1b) à une température aussi basse que possible dans un bain marie (Figure 1d) ; (3i) peu à peu, la poudre de Clotrimazole+Métronidazole a été incorporée dans la masse d'excipient fondue et homogénéiser convenablement à l'aide du pilon (Figure 1b) ; (4i) au moment où le mélange à sembler être prêt à se figer, nous avons coulé les ovules ; (5i) les ovules fabriqués dans le mortier ont été par la suite laissés à une température ordinaire du laboratoire environ 30min avant que l'excédent ne soit raclé à l'aide du racloir ; (6i) le

moule a été placé dans le réfrigérateur pour refroidissement ; (7i) Enfin a suivi le conditionnement et l'étiquetage. Par contre, les déterminations du point de fusion et du temps de désagrégation ont porté sur trois échantillons d'ovules notés E1 (Echantillon 1), E2 (Echantillon 2) et E3 (Echantillon 3). Pour le contrôle

qualité des produits finis, l'ensemble des paramètres déterminés regroupe les paramètres organoleptiques (aspect, forme, couleur, texture, homogénéité) et les paramètres pharmaceutiques (uniformité de masse, point de fusion et temps de désagrégation).

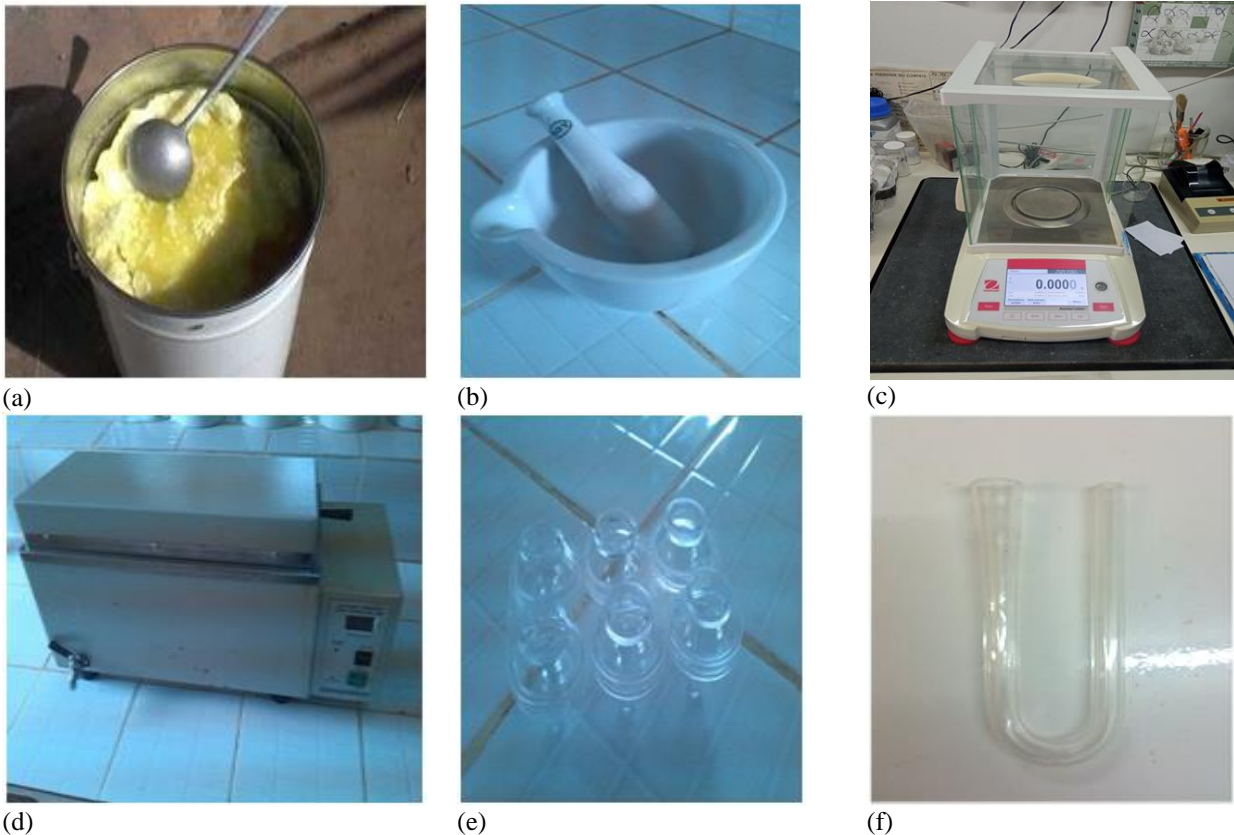


Figure 1 : illustration du matériel utilisé dans le cadre de l'étude. a) beurre de karité brut de production locale, b) mortier avec son pilon, c) balance électrique de précision, d) bain-marie, e) moules pour ovules.

RÉSULTATS

Formulation et fabrication des ovules de l'association topique Métronidazole-Clotrimazole à l'aide du beurre de karité utilisé comme excipient

La figure 2 illustre les ovules métronidazole + clotrimazole au beurre de karité amélioré à 4% de silice colloïdale anhydre.



Figure 2 : Ovules de métronidazole + Clotrimazole à base de beurre de karité (karilevumicine)

Contrôle pharmacotechnique des produits finis

Le contrôle pharmacotechnique des ovules obtenus ci-dessus a porté essentiellement sur les tests de surface et de profondeur. Dans le premier cas, il s'est agi essentiellement de la détermination du caractère organoleptique des ovules fabriqués. Par contre, le test de profondeur regroupe les tests d'uniformité de masse, de la détermination du point de fusion ainsi que de détermination du temps de désagrégation des ovules obtenus. Les tableaux I, II, III et IV présentent les résultats des différents tests pharmacotechniques effectués.

Tableau I : Caractères organoleptiques des ovules métronidazole + clotrimazole au beurre de karité amélioré à 4% de silice colloïdale anhydre

	Critères	Observations	Conformité
Surface	Aspect	Brillant	Oui
	Forme	ogive	Oui
	Couleur	jaune	Oui
	Texture	Lisse	Oui
	Fissures	Absence	Oui
Profondeur	Homogénéité	Couleur homogène	Oui
	Fissures ou bulles	absence	Oui

Le tableau II montre les valeurs des masses individuelles des différents échantillons des ovules métronidazole + clotrimazole au beurre de karité amélioré à 4% de silice colloïdale anhydre.

Tableau II : Valeurs des masses individuelles des différents échantillons des ovules

Ovules	Masse (en g)
E1	10,13
E2	10,47
E3	10,39
E4	10,05
E5	9,93
E6	10,06
E7	10,57
E8	9,93
E9	10,04
E10	10,32
E11	9,99
E12	10,04
E13	10,15
E14	10,08
E15	10,01
E16	10,43
E17	10,11
E18	9,88
E19	10,35
E20	10,17
E moyen	10.155

Le tableau III montre les points de fusion et temps de désagrégation de 3 échantillons d'ovule métronidazole + clotrimazole au beurre de karité amélioré à 4% de silice colloïdale anhydre.

Tableau III : Point de fusion et temps de désagrégation

Ovules	E1	E2	E3
Point de fusion (°C)	35.5	36.5	36
Temps de désagrégation (s)	7 mn 05 sec	7 mn 00 sec	6 mn 52 sec

Le tableau IV montre les valeurs moyennes des masses individuelles, point de fusion et temps de désagrégation des différents échantillons d'ovules fabriqués à base du beurre de karité à 4% de silice colloïdale anhydre et valeurs standards indiquées par la pharmacopée européenne (7).

Tableau IV : Valeurs moyennes des masses individuelles et valeurs standards

Paramètres mesurés	Valeur moyenne obtenue	Valeur standard (12)
Masses (g)	10,155	Valeur moyenne $\pm 5\%$
Point de fusion (°C)	36	≤ 37
Temps de désagrégation (s)	6 mn 19 sec	≤ 30 min

DISCUSSION

Le Tableau I présente le caractère organoleptique des échantillons d'ovules fabriqués à partir du beurre de karité brut de production locale dosé à 4% de silice colloïdale anhydre. Le résultat consigné dans le Tableau I est quasiment identique à celui obtenu par Djoko et al. (2018) [14] lors de leur étude similaire portant sur l'essai de formulation d'ovules à base du beurre de karité comme excipient. Pour ce qui est du test d'uniformité de masse, le tableau III indique que la masse individuelle moyenne des ovules de l'association Métronidazole+Clotrimazole fabriqués au beurre de karité brut dosé à 4% de silice colloïdale anhydre est $M = 10,155$ g. Une analyse mathématique simple montre que l'écart maximum tolérable est donc $e=5\%$ soit 0,50 g. Ce qui conduit aux limites suivantes: $M - e\% = 10,155 - 0,507 = 9,64$ g et $M + e\% = 10,147 + 0,507 = 10,66$ g (Tableau IV). Ce résultat respecte bien la marge standard de l'intervalle d'uniformité de masse prescrite par la pharmacopée Européenne [15]. Le point de fusion moyen obtenu par la méthode du tube en U est de 36°C. Cette valeur, identique à celle obtenue par Djoko et al. (2018) et inférieure à la valeur standard exigée par la Pharmacopée Européenne [15], indique la qualité des produits obtenus. Les valeurs moyennes des temps de désagrégation obtenues sont toutes ≤ 30 min. Ce dernier résultat est également similaire à celui obtenu par Djoko et al. (2018) [14] et satisfait en outre aux exigences de la Pharmacopée Européenne [15].

CONCLUSION

Dans cette étude, nous nous sommes donnés pour objectif de vérifier l'aptitude du beurre de karité à être utilisé comme excipient pour la fabrication des ovules médicamenteux. Nous avons formulé et fabriqué convenablement des ovules de l'association

Métronidazole 500mg + Clotrimazole 100mg. Le contrôle qualité des ovules ainsi obtenus a donné des valeurs proches de celles obtenues par Djoko et al. (2018) [14] pour ce qui est de l'ensemble des paramètres pharmacotechniques (organoleptiques et physico-chimiques). Comparés aux valeurs normalisées, les ovules médicamenteux fabriqués ont présenté des résultats acceptables pour être utilisé pour le traitement des infections vaginales. Nous sommes donc parvenus à la conclusion selon laquelle, le beurre de karité dosé à 4% de Silice colloïdale anhydre est un excipient approprié pour la fabrication des ovules pharmaceutiques d'association Métronidazole+Clotrimazole utilisés pour le traitement des infections vaginales. Ce résultat nous a permis de lever les restrictions faites par Djoko et al. (2009) [14] et de généraliser le résultat pour la fabrication des différents types d'ovules médicamenteux.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt dans le cadre du présent travail de recherche.

RÉFÉRENCES

- 1) [1] El Hassani, N. (2013). Les mycoses : étude d'une série répertoriée au service de parasitologie-mycologie médicale de l'hôpital IBN SINA de RABAT sur une période de 5 ans (2007-2011). Thèse présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie. Université de Mohammed V, SOUSSI. 199p. Lu le 10 Novembre 2021. URL : <http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/1106/1/PO322013.pdf>
- 2) [2] Coudoux, S. (2006). Les mycoses superficielles cutané-muqueuses : enquête à l'officine et propositions de conseils aux patients. Sciences pharmaceutiques. dumas-00592137. Consulté le 11 Novembre 2021. URL : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592137/document>
- 3) [3] AFEP (Association Française des Enseignants de Parasitologie- Mycologie). (2002). Mycologie Médicale, In : AFEP, ANOFEL, Parasitologie Mycologie, Format Utile: 299-378.
- 4) [4] Ndiaye, M., Diongue, K., Badiane, A.S., Seck, M.C., Ndiaye, D. (2017). Profil épidémiologique de mycoses superficielles isolées à Dakar. Etude rétrospective de 2011 à 2015. Journal de Mycologie Médicale, 3(27) : 35-35. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.04.080>
- 5) [5] Durand, B. (2017). Traitement des mycoses vulvo-vaginales aiguës et récidivantes. Thèse Présentée et soutenue publiquement pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie de l'Université de Lorraine. 123p.
- 6) [6] Esposito, E., Sguizzato, M., Bories, C., Nastruzzi, C., Cortesi, R. (2018). Production and characterization of a Clotrimazole Liposphere gel for Candidiasis Treatment. Polymers 10(160) : 1-16. DOI : 10.3390/polym10020160
- 7) [7] Ferrer, J. (2000). Vaginalcandidosis: Epidemiologicalandetiologalfactors. Int. J.Gynecol. Obstet.71: 21-27
- 8) [8] Zhu, W., Filler, S.G. (2010). Interactions of Candida albicans with epithelial cells. Cell. Microbiol, 12 : 273-282.
- 9) [9] Ravani, L.; Esposito, E.; Bories, C.; Moal, V.L.; Loiseau, P.M.; Djabourov, M.; Cortesi, R.; Bouchemal, K. (2013). Clotrimazole-loadednanostructuredlipidcarrierhydrogels: Thermalanalysisandinvitrostudies.Int. J.Pharm, 454 : 695-702.
- 10) [10] Cardinale, V. (2001). Les candidoses vaginales recidivantes à candida albicans. Thèse présentée et soutenue publiquement pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie. Faculté de Pharmacie, Université Henri-Poincaré, Nancy I. 154p.
- 11) [11] Viguié-vallanet, C. (2005). Les mycoses génitales. Dossier. Périnée de la femme : maladies de la peau et des muqueuses. Correspondance en pelvi-périnéologie 1(V) : 20-27. Consulté le 12 Novembre 2021. URL : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/10661.pdf>
- 12) [12] Kyle, A.A., Dahl, M.V. (2004). Topical therapy for fungal infections. Am. J. Clin. Dermatol 5 : 443-451.
- 13) [13] Tavassoli, K., Mattana, P. (2013). L'attualità del trattamento topico delle infezioni vaginali con l'associazione metronidazole-clotrimazolo [Topical treatment of vaginal infections by the association of Métronidazole-Clotrimazole]. Minerva Ginecol. 65 (6) : 707-715.
- 14) [14] Djoko, E., Tematio, N.L.F., Chougouo, R., Wouessidjewe, R. (2018). Essai de formulation de suppositoires et d'ovules à base de beurre de karité comme excipient. Phytothérapie : 1-7. DOI : 10.3166/phyto-2018-0065
- 15) [15] Pharmacopée européenne. (2011). 7eme édition: 602-603.