

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Formulation d'un sirop antitussif à base de produits synthétiques et végétaux

Présenté par :

YAGOUB Salah Eddine et MOULFI Khaled

Soutenu le 07/07/2019

Le Jury

Président :

Pr CHOUKCHOU BRAHAM Asma Professeur en Chimie Université de Tlemcen

Membres :

Dr GUENDOOUZ Souad Maitre assistante en pharmacologie Université de Tlemcen

Dr ELYEBDRI Nassima Maitre assistante en pharmacognosie Université de Tlemcen

Invité :

BENAISSA Zakarya Ingénieur de laboratoire de galénique Université de Tlemcen

Encadreur

Dr NEHAL Chahinez Maitre assistante en pharmacie galénique Université de Tlemcen

Co-encadreur :

Dr GUENDOOUZ Souhila Maitre assistante en pharmacie galénique Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2018-2019

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لسببائك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الكبير

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous tenons à remercier le bon Dieu, tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace et la patience pour dépasser toutes les difficultés.

Ce n'est pas la rédaction d'un tel rapport qui exige un remerciement, mais si on remercie des gens c'est parce qu'ils le méritent.

Nous souhaitons remercier en premier lieu notre aimable encadreur Dr NEHAL Chahinez pour nous avoir accueillis et suivis durant notre projet de fin d'étude. Nous sommes également reconnaissants pour le temps conséquent qu'elle nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie et surtout son sens d'écoute et d'échange. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons nos gratitude pour tout cela.

Nous adressons de chaleureux remerciements à notre co-encadreur, Dr GUENDOOUZ Souheyla. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité et votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous adressons de sincères remerciements à Mr BENAÏSSA Zakarya, l'ingénieur du laboratoire de pharmacie galénique. Nous lui sommes profondément reconnaissants pour sa confiance, sa patience, son dynamisme, sa sympathie et aussi son dévouement.

Un grand remerciement au laboratoire de Pharmacognosie, de Toxicologie et le laboratoire de recherche TOXICOMED pour mener à bien notre étude et sa collaboration.

Nous adressons nos remerciements également à Pr CHOUKCHOU BRAHAM Asma, Professeur en Chimie, pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos gratitude aux membres du jury :

- Dr GUENDOOUZ Souad (Maitre assistante en pharmacologie).
- Dr N. EL YEBDRI Nassima (Maitre assistante en pharmacognosie).

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance à mes chers parents **Mohamed et Malika YAGOUB**, pour les vertus qu'ils ont cherché à développer en nous.

Je leur exprime ici toute mes affections, tout mon amour et toute ma gratitude pour m'avoir encouragé et soutenu tout au long de mes études, et aujourd'hui encore. Qu'ils voient en ce travail l'aboutissement de leurs efforts.

A la Mémoire de mon oncle « MIMOUN Abdelkader », « Grand-mère »

À mes chers frères et sœurs, pour leur encouragement permanent et leur soutien moral.

À tous les membres de ma famille...particulièrement mon grand-père « **MIMOUN Ahmed** » pour son soutien.

À mes amis qui m'ont soutenu depuis toujours, je suis très fier de les avoir à mes côtés.

À tous les invités que je voudrais remercier, respecter et apprécier.

YAGOUB Salah Eddine

Dédicaces

A mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs Hanane et Alia, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mon cher frère, Ali, pour son appui et son encouragement,

A toute ma famille et mes amis pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible,

Merci d'être toujours là pour moi.

MOULFI Khaled

Sommaire

REMERCIEMENTS	I
DEDICACES	II
DEDICACES	III
LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES TABLEAUX	VII
GLOSSAIRE	VIII
LISTE DES ABREVIATIONS	X
INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE 01 : DONNEE BIBLIOGRAPHIQUE	2
CHAPITRE I : ETUDE DE LA TOUX	2
I. DEFINITION	2
II. DUREE DE LA TOUX	2
III. PRINCIPAUX TYPES DE LA TOUX	2
IV. SYMPTOMES DE LA TOUX	3
V. ÉPIDEMIOLOGIE	3
VI. PATHOPHYSIOLOGIE	3
VII. ETIOLOGIES	4
VIII. FACTEURS DE RISQUE	5
IX. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE LA TOUX :	6
IX.1. Définition d'un médicament	6
IX.2. Médicaments de la toux.....	6
IX.3. Composition d'un médicament	6
IX.4. Origine des constituants d'un médicament	7
CHAPITRE II : ESSAIS PRECLINIQUES D'UN EXPECTORANT	10
I. IDENTIFICATION DES SUBSTANCES ACTIVES	9
II. ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRINCIPES ACTIFS :	11
II.1. <i>Thymol</i>	11
II.1.1. Propriétés pharmacocinétiques	11
II.1.2. Propriétés pharmacologiques.....	12
II.1.3. Effets secondaires.....	14
II.1.4. Contres indications	15
II.1.5. Interactions médicamenteuses	15
II.2. <i>Eucalyptol</i>	16
II.2.1. Propriétés pharmacocinétiques	16
II.2.2. Propriétés pharmacologiques.....	16
II.2.3. Effets secondaires.....	19
II.2.4. Contre-indications	19
II.2.5. Interactions médicamenteuses	19
II.3. <i>Menthol</i>	20
II.3.1. Propriétés pharmacocinétiques	20

II.3.2. Propriétés pharmacologiques.....	20
II.3.3. Effets secondaires.....	21
II.3.4. Contre-indications	21
II.3.5. Interactions médicamenteuses	21
II.4. <i>Extrait de réglisse</i>	21
II.4.1. Propriétés pharmacologiques.....	21
II.4.2. Effets secondaires.....	23
II.4.3. Interactions médicamenteuses	23
III. ETUDE TOXICOLOGIQUE DES PRINCIPES ACTIFS :	24
III.1. <i>Thymol</i>	24
III.2. <i>Eucalyptol</i>	24
III.3. <i>Menthol</i>	25
CHAPITRE III : DEVELOPPEMENT GALENIQUE D'UN SIROP A PROPRIETES EXPECTORANTES	
I. PRE FORMULATION : ETUDE DES PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES	26
I.1. <i>Thymol</i>	26
I.2. <i>Eucalyptol</i>	26
I.3. <i>Menthol</i>	27
II. FORMULATION D'UN SIROP :	27
II.1. <i>La voie d'administration</i>	27
II.2. <i>La forme galénique</i>	27
II.3. <i>Les excipients</i>	29
II.4. <i>Le procédé de fabrication</i>	32
II.5. <i>Le conditionnement et les conditions de conservation</i>	34
II.6. <i>Contrôle de qualité d'un sirop</i>	35
PARTIE 02: PARTIE PRATIQUE	39
I. DESCRIPTION DE L'ETUDE	38
II. MATERIEL ET METHODE	38
II.1. <i>Matériel</i> :.....	38
II.2. <i>Méthode</i> :.....	41
II.2.1. Identification des substances actives	41
II.2.2. Choix de la voie d'administration	42
II.2.3. Choix de la forme galénique	42
II.2.4. Choix des excipients	43
II.2.5. Choix du procédé de fabrication	44
II.2.6. Contrôle du produit fini	52
III. RESULTATS.....	55
III.1. <i>Extraction de la réglisse</i>	55
III.2. <i>Identification du sirop simple</i>	55
III.3. <i>Solubilisation des principes actifs</i>	55
III.4. <i>Contrôle du produit fini</i>	56
IV. DISCUSSION.....	58
CONCLUSION	60
BIBLIOGRAPHIE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

Liste des figures

Figure 1: mécanisme de la toux.....	4
Figure 2: Racine de Glycyrrhiza glabra	10
Figure 3 : Plante de Glycyrrhiza glabra	10
Figure 4 : verrerie utilisée	39
Figure 5: : agitateur VELP, étuve MEMMERT, hotte BIOBASE.....	40
Figure 6: rota vapeur ISOLAB°	40
Figure 7: les principales étapes de la macération de la réglisse.	47
Figure 8: élimination du solvant par le rotavapeur	48
Figure 9 : préparation du sirop simple	49
Figure 10: Solubilisation du thymol et menthol.....	50
Figure 11: liquide médicamenteux	51
Figure 12 : Sirop final	52
Figure 13 : : mesure du pH.....	52
Figure 14 : détermination de la densité	53
Figure 15 : contrôle microbiologique.....	54
Figure 16 : extrait de la racine de réglisse.....	55

Liste des Tableaux

Tableau I : critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles	38
Tableau II : principes actifs utilisés avec leurs doses, origines et effets	42
Tableau III : cahier des charges pour la mise au point d'un sirop	44
Tableau IV : volumes d'alcool fort et d'eau à utiliser.....	55
Tableau V : étude de la solubilité du thymol et du menthol dans l'éthanol.....	56
Tableau VI: résultats des contrôles organoleptiques et physicochimiques	56
Tableau VII : études de la stabilité du sirop en temps réel	57

Glossaire

C

Capsaïcine : (8-méthyl-N-vanillyl-6-nonénamide) c'est un composant actif des piments chili, qui appartient au genre *Capsicum*. Il irrite les mammifères, y compris les humains, et provoque une sensation de brûlure dans les tissus avec lesquels il entre en contact.

Calice : enveloppe la plus extérieure de la fleur, recouvrant la base de la corolle et formée de pièces généralement vertes, les sépales. Il assure par l'ensemble des sépales un rôle protecteur de la fleur.

D

Doshas : sont des énergies biologiques présentes dans tout le corps et l'esprit. Ils régissent tous les processus physiques et mentaux et fournissent à chaque être vivant un modèle individuel pour la santé et son épanouissement.

F

Flegme : Appelée aussi pituite ou phlegme, flegme est le mucus produit par les poumons pour aider à expulser les irritants qui proviennent d'une infection.

Foliole : du latin *foliolum*, « petite feuille », parfois appelé penne, c'est une pièce foliaire constituant une des parties du limbe d'une feuille composée. La foliole a la même structure interne que le limbe.

M

Médecine ayurvédique : s'intéresse à la santé au sens large, incluant ainsi l'hygiène de vie, le corps mais aussi l'esprit. Peu accessible en France, on connaît surtout ses déclinaisons : massages, yoga, cure, diététique...

Myrrhe: une résine de gomme amère aromatique jaunâtre à brun rougeâtre (comme *C. myrrha* ou *C. abyssinica*), elle a été utilisée dans la fabrication de dentifrices mais aussi utilisée comme carminatif et tonique stimulant.

S

Les Stolons : ce sont des tiges poussant à la surface du sol ou juste sous le sol qui forment des racines adventives aux nœuds et de nouvelles plantes à partir des bourgeons.

P

Pseudoaldostéronisme : ou le syndrome de Liddle. C'est une forme rare d'hypertension artérielle caractérisée par une hypertension artérielle précoce sévère avec baisse du taux de potassium plasmatique ainsi que de ceux de la rénine et de l'aldostérone.

V

Vata : est le principe du dynamisme, du rythme, des vibrations et du mouvement qui animent toutes choses... Vata s'exprime dans l'Agent notamment par le mouvement des influx nerveux, de la respiration, des processus digestifs et par la locomotion en général.

Liste des abréviations

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique.

RGO : Reflux gastro-œsophagien.

ECA : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

AINS : Anti-inflammatoire non-stéroïdien.

DDB : Dilatation des bronches.

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

GRAS : Association généralement reconnue comme étant sans danger.

FEMA: Federal Emergency Management Agency.

FDA: Food and Drug Administration.

UGT: Glucuronosyl-transférases.

SGM: Society for General Microbiology.

SARM : *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant.

BMCI: Bio-Medical Central Immunology.

DL : Dose létale.

ECG : Electrocardiogramme.

ID IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

°C : Degré Celsius.

°F : Degré français.

°K: Degré kelvin.

HPLC: High Performance Liquid Chromatography.

UV : Ultra-violet.

ATB : Antibiotiques.

BGN : Bacille Gram Négatif.

Introduction générale

Depuis la nuit des temps, l'humanité dépendait de la diversité des ressources végétales pour pouvoir guérir des myriades de maux. D'ailleurs, un nombre impressionnant de médicaments modernes ont été isolés de sources naturelles, en particulier de plantes. Lors des dernières décennies, le recours à la technologie combinatoire chimique et biosynthétique a fourni de nouveaux dérivés de produits naturels, optimisés sur la base de leurs activités biologiques afin de produire des agents chimiques d'efficacité considérable.

L'eucalyptol, le menthol et le thymol en constituent l'exemple concret. Reconnus par de multiples activités, ils sont particulièrement indiqués pour traiter la toux productive. Cette dernière, définie comme un symptôme commun à presque toutes les maladies respiratoires, contribue à éliminer le mucus sécrété des voies respiratoires améliorant ainsi les performances de la respiration. Toutefois, des substances à effet anti-inflammatoire peuvent être intégrées afin de soulager l'inflammation des voies respiratoires à savoir l'extrait de la racine de réglisse.

Ces molécules, à visée essentiellement expectorante, peuvent être mises sous différentes formes pharmaceutiques tout comme le sirop. Il s'agit d'une préparation liquide destinée à être administrée par voie orale, caractérisée par son aspect visqueux, son goût sucré et se distinguant des autres préparations par une biodisponibilité meilleure, une texture douce, une adaptation posologique aisée et enfin une fabrication simple et facile. Quelle est alors la méthodologie à suivre pour formuler un sirop à base d'eucalyptol, de menthol, de thymol et de l'extrait de la racine de réglisse ?

Pour répondre à cette problématique, nous avons mené ce travail qui est composé de deux grandes parties :

- Une synthèse bibliographique qui traitera la toux, les essais précliniques ainsi que les essais de pré formulation menés sur les substances actives candidates.
- Une partie expérimentale dont l'objectif est d'extraire dans un premier temps les composés solubles de la racine de réglisse, de formuler par la suite un sirop stable et d'évaluer vers la fin la qualité du produit obtenu.

PARTIE 01
DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I
ETUDE DE LA TOUX

I. Définition

La toux est un réflexe défensif essentiel des voies respiratoires permettant de les protéger contre l'accumulation de sécrétions et l'invasion de corps étrangers ou produits chimiques irritants. Remplir son rôle physiologique, la toux est donc d'une importance substantielle pour les voies respiratoires humaines.

Elle constitue également l'un des symptômes les plus courants des maladies respiratoires menant à une consultation telles que l'asthme, la bronchite, la pneumonie, etc..[1]

II. Durée de la toux

La toux associée à un rhume ou à une grippe a tendance à durer une semaine à deux, la plupart disparaissent au bout de trois semaines environ. Une toux post-virale peut persister plusieurs semaines (environ 8 semaines) après une maladie virale, tandis que certaines toux persistent plus longtemps et sont généralement le signe d'un problème sous-jacent. [2]

Chez l'adulte et l'enfant, une toux est dite aiguë (à court terme) lorsqu'ils toussent depuis au moins deux semaines.[3]

Chez les enfants, une toux qui dure deux à quatre semaines est considérée comme une toux aiguë prolongée. Au-delà de quatre semaines, on parle de toux chronique.[4]

Chez l'adulte, une toux qui dure plus de huit semaines est décrite comme une toux chronique.[3]

La toux chronique est un symptôme commun de presque toutes les maladies respiratoires chroniques et certaines maladies non respiratoires. Elle peut être associée à une détresse significative et à une dégradation de la qualité de vie.[5]

III. Principaux types de la toux

Traditionnellement, la toux est classée comme productive ou non productive (sèche).[6]



Une toux non productive ou toux sèche est une toux sans formation du mucus. Elle est irritante et généralement associée à une gorge irritée. Les toux sèches sont souvent causées par des maladies virales telles que le rhume et la grippe, mais elles peuvent aussi être causées par des allergies ou des irritants de la gorge.[7]

- ☞ Une toux productive (« humide » ou touffue) est une toux qui produit du mucus. Dans ce cas-là, le traitement ne vise pas à supprimer la toux qui constitue un moyen primordial pour éliminer les sécrétions infectées des poumons, mais plutôt, à améliorer l'efficacité de la toux pour aider à dégager les voies respiratoires. [8]

IV. Symptômes de la toux

Les symptômes diffèrent selon le type de la toux à envisager :

- ☞ Une toux sèche ne produit pas de mucus. C'est chatouilleux, sec et parfois douloureux. C'est une irritation constante dans la gorge donnant l'impression de gratter et de râper.[9]
- ☞ Une toux productive ou thoracique aide à dégager le mucus ou le flegme des voies respiratoires. Cette toux provoque une sensation de lourdeur dans la poitrine, provoquée par l'accumulation de mucus, et accompagne généralement un rhume ou une grippe.[10]

V. Épidémiologie

La toux possède une prévalence estimée à 20% de la population générale. Elle constitue la principale motivation de nouvelles consultations dans 5% des cas en médecine générale, et dans 10 à 30% des cas en pneumologie.

La toux aigue est, dans 75 % des cas, attribuée à une infection des voies respiratoires. La prévalence de la toux chronique est comprise entre 8 et 10 % de la population adulte, avec une prédominance féminine.[11]

VI. Physiopathologie

La toux est un réflexe de défense déclenché par la stimulation d'un arc réflexe complexe permettant d'éliminer les sécrétions des voies respiratoires supérieures.

Les récepteurs de la toux sont situés au niveau des voies respiratoires, de l'hypopharynx et du larynx jusqu'aux bronches segmentaires. Il existe plusieurs types de nerfs sensoriels récepteurs qui réagissent aux réactions chimiques, mécaniques et inflammatoires ou aux stimuli thermiques activant ainsi les récepteurs de la toux connectés au nerf vague afférent.

Les signaux d'activation sont alors transmis au centre de la toux au niveau de la moelle qui, sous l'influence des centres corticaux supérieurs, inhibe volontairement la toux ou en produit en envoyant des signaux efférents aux muscles afin de produire l'effort expiratoire forcé.[12, 13]

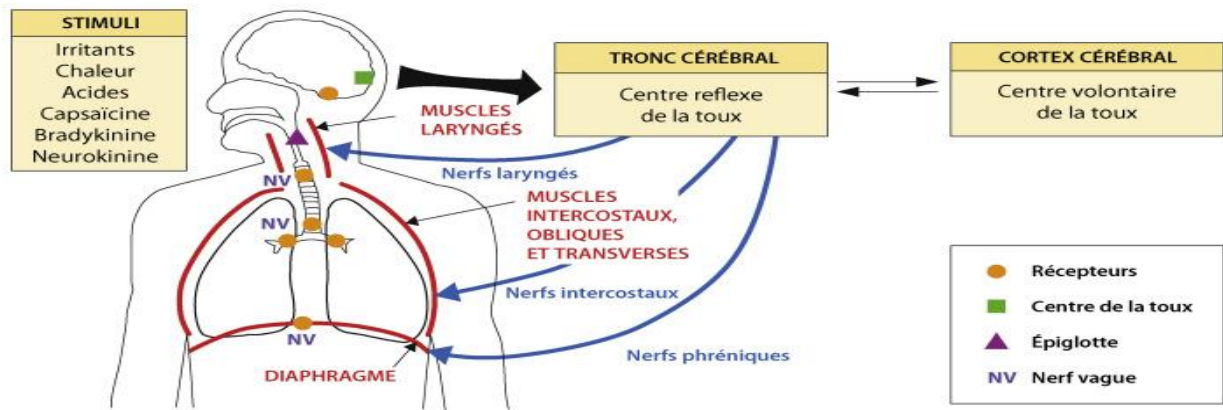


Figure 1: mécanisme de la toux. [13]

VII. Etiologies

L'étiologie de la toux est très diverse et varie selon la durée du symptôme.

☞ Toux aiguë

La toux aiguë dure moins de trois semaines. Les causes incriminées sont les suivantes :

- Rhume,
- Infections des voies respiratoires supérieures : laryngite, trachéobronchite, bronchite infectieuse dorée, exacerbation de l'asthme ou troubles obstructifs chroniques maladie pulmonaire (MPOC), pollution de l'environnement, inhalation de gaz toxique.
- Infections des voies respiratoires inférieures : bronchectasie, pneumonie. Elles provoquent également une toux aiguë mais qui progresse généralement vers une toux subaiguë.
- Causes non respiratoires : l'insuffisance cardiaque congestive, le reflux gastro-œsophagien (RGO),... etc. [14]

☞ Toux subaiguë

La toux qui dure de trois à huit semaines est appelée toux subaiguë. Les causes sont souvent respiratoires incluant :

- La pneumonie (bactérienne, virale, fongique) ;
- La coqueluche : infection à B. pertussis conduisant à une hyperréactivité bronchique ;

- La Bronchiectasie avec symptôme de toux paroxystique sur présentation. [15]15]

☞ Une toux chronique

Toute toux de plus de 8 semaines est appelée chronique et doit être évaluée en profondeur. Les causes peuvent être :

- Respiratoires : représentées essentiellement par la MPOC (maladie pulmonaire obstructive chronique), l'asthme, la tuberculose, le cancer du poumon, la pneumoconiose (asbestose, silicose, anthracose, etc.), le mésothéliome du poumon, ...
- Non respiratoires : le tabagisme est la cause la plus fréquente de la toux chronique. Certains médicaments induisent la toux à savoir les inhibiteurs de l'ECA, les bêta-bloquants, les AINS. D'autres provoquent une fibrose pulmonaire à l'origine de la toux comme : Busulphan, Carmustine, Bléomycine, Nitrofurantoïne, Méthotrexate, Hydralazine, Cyclophosphamide, Amiodarone). [16-18]

VIII. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque peuvent être incriminés dans le développement d'une toux chronique à savoir :

- **Le tabagisme** : c'est un facteur de risque majeur de la toux chronique. Ceci est dû à l'inhalation directe de toxines de la cigarette ou encore au tabagisme passif.
- **L'Allergie** : les personnes allergiques ont un risque accru de toux lorsqu'elles sont exposées à un déclencheur spécifique d'allergie.
- **L'environnement** : certains lieux de travail peuvent avoir des irritants dans l'air que l'on peut respirer et causer de la toux. Les zones très polluées à cause de l'utilisation du charbon pour la cuisson ou le chauffage peuvent également augmenter le risque de toux.
- **Les maladies pulmonaires chroniques** : les personnes souffrant d'asthme, de DDB (voies aériennes élargies), de BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) et d'infections pulmonaires antérieures avec des cicatrices présentent un risque accru de toux.

- **Le sexe féminin** : les femmes ont un réflexe de toux plus sensible, augmentant leur risque de développer une toux chronique. [19-21]

IX. Traitement médicamenteux de la toux

IX.1. Définition d'un médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.[22]

IX.2. Médicaments de la toux

Les médicaments antitussifs sont prescrits dans le cadre d'un traitement symptomatique lorsque la cause de la toux a été préalablement établie. Ils sont administrés à court terme afin de calmer ou de supprimer la toux.

Un médicament antitussif est destiné à traiter les toux qualifiées de sèches (non productives) tandis que les toux grasses ne seront traitées que par des expectorants bronchiques.[23]

La majorité des antitussifs et expectorants se présente sous forme de sirops. Ces derniers possèdent un goût agréable, et sont faciles à administrer ce qui les rend très intéressants chez les enfants.[24]

Selon leur mécanisme d'action pharmacologique, les antitussifs se distinguent en [25]

- Antitussifs centraux : ils agissent par une dépression des centres médullaires.
- Antitussifs périphériques : ils agissent en élevant le seuil de sensibilité des récepteurs qui vont être à l'origine du réflexe de la toux.

IX.3. Composition d'un médicament

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs constituants appelés *principes actifs*, souvent associés à des *excipients*. [26][27]

☞ Principe actif

Il s'agit d'une substance ayant un effet thérapeutique, connue pour prévenir ou guérir une maladie.

Le principe actif est désigné par sa Dénomination Commune Internationale (DCI): c'est souvent son nom scientifique qui est utilisé dans tous les pays du monde, par exemples : l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique...etc.[28]

☞ **Excipients**

Il peut s'agir d'une ou de plusieurs substance(s) sans intérêt thérapeutique, incorporée (s) pour plusieurs raisons :

- Faciliter l'administration du principe actif en le présentant sous une forme adaptée à la voie d'administration souhaitée par exemple : comprimé, solution buvable, gélules, suppositoire...
- Masquer le goût et l'odeur désagréables du principe actif.
- Améliorer la conservation du médicament.
- Moduler la vitesse de libération du principe actif : la présence du bicarbonate de sodium dans les comprimés effervescents entraîne, en présence d'eau, le dégagement du dioxyde de carbone à l'origine d'une meilleure dispersion du principe actif avant son administration. [29]

IX.4. Origine des constituants d'un médicament

Les principes actifs sources de nouveaux médicaments tirent leur origine du monde minéral, végétal ou animal. Ils peuvent aussi être obtenus par voie synthétique, biologique ou biotechnologique.

☞ **Origine minérale**

On trouve essentiellement les éléments suivants : potassium, sodium, chlore, calcium, magnésium, fer, fluor, iode, sels d'or, ...

Des sels minéraux sont également répertoriés à savoir : bicarbonate de sodium (correcteur de pH pour l'acidité gastrique), silicate d'aluminium et de magnésium (pansement gastro-intestinal), sulfates de sodium et de magnésium (purgatifs), oxyde de zinc (antiseptique), ...[30]

☞ **Origine végétale**

Les principes actifs d'origine végétale composent ce qu'on appelle la phytothérapie. Cette discipline utilise les plantes entières, une partie de celles-ci ou encore des drogues obtenues par extraction et purification.[30]

Comme substances actives extraites de plantes et exploitées dans l'arsenal thérapeutiques de l'homme, nous citons : les alcaloïdes, les glycosides cardiotoniques, les cyanogéniques, les flavonoïdes, les minéraux, les phénols, les polysaccharides, les proanthocyanines, les saponines, les tanins, les vitamines, les huiles essentielles.[31]

☞ **Origine animale**

C'est une thérapie ancienne, utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques. Exemple : les enzymes pancréatiques (lipase, protéase, amylase), les Facteurs VIII ou IX, les gonadotrophines chorioniques, l'héparine, l'hormone de croissance, l'insuline humaine ou de porc, les gammaglobulines spécifiques.

☞ **Origine microbiologique**

Ce sont des produits élaborés par des microorganismes cultivés en milieu liquide (levures, bactérie, virus). Exemples : la pénicilline, la ciclosporine, les vaccins, ...

☞ **Origine synthétique**

Les substances actives d'origine synthétique sont très nombreuses. Elles sont obtenues soit par hémisynthèse, soit par synthèse chimique.

▪ **Hémisynthèse**

Un produit existant est modifié afin d'améliorer ses performances thérapeutiques à savoir :

- Absorption accrue par l'organisme ;
- Réduction des effets secondaires nocifs ;
- Modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire ;
- Modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène.

Exemple : les pénicillines ont toutes un noyau bêta-lactame. Des modifications chimiques ont été apportées sur ce noyau, donnant des pénicillines plus efficaces.[32]

▪ **Synthèse chimique**

Il peut s'agir de la synthèse d'un analogue structural, d'un agent bloquant des récepteurs spécifiques ou d'un inhibiteur enzymatique.

☞ **Origine biotechnologique**

Les microorganismes sont cultivés pour produire des protéines recombinantes identiques à celle produite par l'homme. Il s'agit de l'insuline, l'hormone de croissance, l'interféron, ...[33-35]

CHAPITRE II
ESSAIS PRECLINIQUES D'UN
EXPECTORANT

I. Identification des substances actives

A l'issue d'une recherche bibliographique approfondie, les substances actives suivantes ont été retenues pour formuler un sirop à activité expectorante :

a) Le thymol

Le thymol est un dérivé monoterpénoïde naturel du phénol de cymène, isomère avec le carvacrol, trouvé dans l'huile de thym extraite du *Thymus vulgaris* (thym commun) et de divers autres types de plantes.

b) L'eucalyptol

L'eucalyptol est un composé organique naturel d'une forme liquide incolore. C'est un éther cyclique et un monoterpène. C'est le constituant naturel d'un certain nombre de plantes aromatiques et de leur fraction d'huile essentielle à savoir l'*Eucalyptus globulus*.

L'Eucalyptol a obtenu le statut GRAS (Association généralement reconnue comme étant sans danger) par la FEMA. Il est approuvé par la Food and Drug Administration FDA pour un usage alimentaire.

c) Le menthol

Le menthol est un composé organique fabriqué synthétiquement ou obtenu à partir des huiles de menthe de maïs, de menthe poivrée ou autres menthes.

d) L'extrait de réglisse

☞ *Description botanique*

Glycyrrhiza glabra Linn est un arbuste vivace résistant, atteignant une hauteur pouvant aller jusqu'à 2,5 m.

Les feuilles sont composées, imparipennées, alternes, ayant 4-7 paires de folioles oblongues, elliptiques ou lancéolées.

Les fleurs sont étroites, typiquement papilionacées, portées en épis axillaires, lavande à violettes. Le calice est court, campanulé, avec des extrémités lancéolées et portant des poils glandulaires.

Le fruit est une légumineuse comprimée ou une gousse, atteignant 1,5 cm de long, érigée, glabre, légèrement dénoyautée et renfermant généralement de 3 à 5 graines brunes et réniformes..[36]



Figure 2 : Racine de Glycyrrhiza glabra



Figure 3 : Plante de Glycyrrhiza glabra

La racine pivotante mesure environ 1,5 cm de long et se subdivise en 3 à 5 racines auxiliaires d'environ 1,25 cm de long, à partir desquelles apparaissent les stolons ligneux horizontaux. Celles-ci peuvent atteindre 8 m et, une fois séchées et coupées, avec la racine, constituent de la réglisse du commerce. On peut la trouver pelée ou non pelée. Les morceaux de racine se cassent avec une fracture fibreuse, révélant l'intérieur jaunâtre avec une odeur caractéristique et un goût sucré.[37]

☞ Usages traditionnels

En médecine traditionnelle, la réglisse a été recommandée comme agent prophylactique pour les ulcères gastriques et duodénaux. Elle est employée dans la dyspepsie en tant qu'agent anti-inflammatoire au cours des réactions allergiques.

Elle est utilisée comme laxative, antiasthmatique, emménagogue, galactagogue, agent antiviral en thérapie populaire.

Les racines de Glycyrrhiza sont utiles pour traiter la toux en raison de leur propriété adoucissante et expectorante. Elles sont également efficaces contre l'anémie, la goutte, les maux de gorge, les angines, la flatulence, la débilité sexuelle, l'hyperdypsie, la fièvre et les maladies de la peau. La réglisse est efficacement utilisée en cas d'acidité, leucorrhée, saignement, jaunisse, hoquet, enrrouement, bronchite, vicié Vatadosha, gastralgie, diarrhée, fièvre avec délire et anurie.

Glycyrrhiza glabra est considérée comme l'un des meilleurs remèdes pour soulager douleur et autres symptômes tels que l'inconfort causé par la sécheresse des matières dans l'estomac. Elle

atténue les effets irritants des acides mieux que les alcalis .C'est un excellent tonique et c'est également utilisé comme adoucissant dans le catarrhe des voies génito-urinaires.[38]

☞ *Phytochimie*

Le principal composant actif de *Glycyrrhiza glabra* est la glycyrrhizine également appelée acide 18 β -glycyrrhizique ou acide glycyrrhizique. Il s'agit d'un saponoside triterpénique responsable de la saveur sucrée de la réglisse, et présent dans un mélange de sels de calcium, de potassium et de magnésium à 4%.

La glycyrrhizine est composée de deux parties, une partie sucre composée de deux molécules d'acide D-glucuronique et une partie aglycone connue sous le nom d'acide 18 β -glycyrrhétiq ou énoxolone. De nombreux autres flavonoïdes sont identifiés dans les racines de *Glycyrrhiza glabra* mais les plus importants sont la liquiritine, l'isoliquiritine et leurs simples aglycones, qui représentent environ 1 à 1,5% de l'extrait liquide et qui donnent aux racines la couleur jaune caractéristique. Les autres ingrédients sont les glucides (sucres et amidon), les acides aminés, les protéines et les lipides.[39, 40]

II. Etude pharmacologique des principes actifs

II.1. Thymol

II.1.1. Propriétés pharmacocinétiques

☞ Absorption

L'absorption du thymol après son administration est rapide. Il est principalement absorbé par la partie supérieure de l'intestin. La concentration maximale (Tmax) est atteinte au bout de 30 minutes, tandis que le temps de demi-vie (T 1/2) est d'environ 0,3 heure.

Les plus faibles concentrations du thymol sont retrouvées dans le foie, les poumons, les reins et les muscles. Des concentrations plus élevées sont détectées dans la muqueuse et d'autres contenus internes de l'intestin indiquant une absorption partielle.

☞ Distribution

Le thymol libre n'est généralement pas détectable dans le plasma humain. Il est distribué dans le sang sous forme de sulfate de thymol, et non de glucuronide, tel que détecté par chromatographie en phase liquide-spectrophotométrie de masse / spectrophotométrie de masse (LC-MS / MS).

La détection de sulfate de thymol dans le plasma est possible après 20 minutes de son administration. Les concentrations plasmatiques maximales ($93,1 \pm 24,5$ ng / ml) de thymol sont atteintes après $1,97 \pm 0,77$ heure d'administration. La biodisponibilité du thymol mesurée dans le plasma sous forme de sulfate de thymol est d'environ 16%.

Le volume de distribution est de 14,7 L ce qui révèle que le sulfate de thymol réside principalement dans l'espace extracellulaire.

Il est éliminé par les reins et est mesuré dans l'urine sous forme de thymolconjugué.

☞ **Métabolisme**

Le thymol subit une glucuronidation par l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UGT) après sa sécrétion dans le tubule proximal. L'absence de thymol glucuronide dans le plasma pourrait être due à la plus faible activité de l'UGT hépatique par rapport à la sulfotransférase et la formation de glucuronide n'est démontrée qu'à des doses beaucoup plus élevées.

☞ **Élimination**

L'élimination des conjugués de thymol dans l'urine est décelable pendant les premières 24 heures, la majorité étant éliminée au bout de 6 heures. La quantité combinée de sulfate de thymol et de glucuronide excrétée dans l'urine au cours des premières 24 heures est de $16,2 \pm 4,5\%$ de l'apport en thymol. La clairance rénale est mesurée à $0,271 \pm 0,7$ L / h. [41-51]

II.1.2. Propriétés pharmacologiques

Les avantages de l'huile de thym sont reconnus depuis des milliers d'années dans les pays méditerranéens et sont aussi couramment utilisés en médecine ayurvédique. C'est l'exemple parfait d'un composé naturel qui exerce de multiples effets souvent synergiques sur la santé.

a) Expectorant

L'huile de thym est un expectorant, ce qui signifie qu'elle peut aider à éliminer le mucus des voies respiratoires. L'huile de thym est approuvée par la Commission Allemande pour le traitement de la bronchite, de la coqueluche et de l'inflammation des voies respiratoires supérieures.

b) Antitussif

Le thymol est également béchique, ce qui signifie qu'il aide à soulager ou à guérir la toux et peut également aider à guérir les infections de la poitrine.

c) Anti acnéique

Le thymol a de fortes propriétés antibactériennes, notamment contre *Propionibacterius macnes*, une bactérie qui cause l'acné. Dans une étude, une teinture à base de thym était plus efficace contre la bactérie que des teintures à base de souci ou de myrrhe. De plus, la teinture de thym avait un effet antibactérien plus puissant que le traitement classique de l'acné au peroxyde de benzoyle.

d) Antispasmodique

Les spasmes sont des contractions musculaires involontaires pouvant entraîner une toux, des crampes et des courbatures. L'huile de thym a une activité antispasmodique, ce qui explique pourquoi elle est traditionnellement utilisée pour traiter les affections respiratoires et la toux.

e) Antirhumatismal

L'activité antirhumatismale revient au fait qu'il agit comme un diurétique, en aidant à augmenter la miction et à éliminer les toxines en excès. En outre, il stimule la circulation, ce qui peut aider à réduire les concentrations d'acide urique dans la circulation sanguine. Le thym possède également des propriétés anti-inflammatoires.

f) Bactéricide

L'huile de thym a de fortes propriétés antibactériennes. Une étude présentée à la conférence de printemps de la Society for General Microbiology SGM à Edimbourg a montré que les huiles essentielles peuvent constituer des alternatives efficaces et abordables aux antibiotiques dans la lutte contre les bactéries résistantes.

Parmi les huiles essentielles testées, l'huile de cannelle et l'huile de thym se sont révélées être les plus efficaces contre diverses espèces de Staphylococcus, y compris le SARM. Les chercheurs ont déclaré que cela pouvait contribuer à réduire l'utilisation d'antibiotiques et à réduire la formation de nouvelles souches résistantes de micro-organismes.

g) Tonique :

L'huile essentielle de thym est réputée pour ses effets bénéfiques sur le système circulatoire, le cœur, le système digestif, le système nerveux, les muscles et la peau, ainsi que pour renforcer l'immunité.

h) Santé cardiaque

Vu l'action antispasmodique du thymol, il contribue aussi à détendre les veines, à faire baisser la tension artérielle et à atténuer le stress du cœur. Cela peut également aider à renforcer et à tonifier les muscles cardiaques.

i) Flatulences

L'huile de thym est carminative. Elle aide non seulement à prévenir la formation de gaz dans le tractus gastro-intestinal, mais également à éliminer les excès de gaz, permettant ainsi de combattre les flatulences.

j) Diurétique

En tant que diurétique, il peut aider à éliminer l'excès d'eau, de sel et de toxines du corps.

k) Régularité menstruelle

Le thym est un emménagogue, il stimule le flux sanguin vers la région pelvienne et l'utérus, et peut stimuler la menstruation chez les femmes. Il peut donc être utile en cas de règles irrégulières, de ménopause prématurée et d'autres problèmes menstruels.

l) Cicatrisant

En tant que cicatrisant, l'huile de thym peut aider à éliminer les cicatrices et autres marques cutanées, telles que celles laissées par l'acné, la varicelle et d'autres lésions.

m) Stimulant

L'huile de thym peut stimuler la circulation sanguine, la digestion, la sécrétion d'hormones et tout le métabolisme.

n) Anticancéreux

Le thymol a été utilisé pour induire la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses du sein.

o) Vermifuge

L'huile de thym est un vermifuge, ce qui signifie qu'elle tue les vers, y compris les vers ronds, les vers à ruban et les vers à crochet.

p) Antifongique

L'huile de thym possède des propriétés antifongiques et s'est montrée efficace contre le *Candida albicans*, cause fréquente d'infections à levures. Selon une étude, l'huile essentielle de thym a considérablement amélioré la destruction intracellulaire du *Candida albicans*. [51-124]

II.1.3. Effets secondaires

Ces effets secondaires sont possibles mais ne surviennent pas toujours. Certains peuvent être rares mais graves.

- Irritation de la muqueuse gastrique ;

- Éruptions cutanées ;
- Arythmies cardiaques ;
- Dépression du système nerveux central ;
- Acidose ;
- Cyanose ;
- Œdème pulmonaire ;
- Arrêt respiratoire ;
- Dommages du myocarde ;
- Échec circulatoire...

Le thymol peut également provoquer des effets secondaires non mentionnés ci-dessus. [125, 126]

II.1.4. Contres indications

Le thymol ne doit pas être utilisé si les conditions suivantes sont remplies :

- Allaitement maternel ;
- Hypersensibilité ;
- Grossesse. [51, 127-130]

II.1.5. Interactions médicamenteuses

Le thymol peut interagir avec les médicaments et les produits suivants :

- Le célécoxib.
- Chlorphéniramine.
- Citalopram.
- Diclofenac.
- Doxazosine.
- Glipizide.
- Loratadine.
- Lorazépam.
- Méthylphénidate.
- Inhibiteurs de la monoamine oxydase.
- Ranitidine.
- Verapamil.
- Warfarine. [128-130]

II.2. Eucalyptol

II.2.1. Propriétés pharmacocinétiques

☞ Absorption

L'absorption gastro-intestinale est rapide. C'est un lipide soluble et l'absorption est susceptible d'être améliorée avec des aliments comme le lait.

La biodisponibilité est inconnue.

☞ Distribution

Des études ont déterminé un volume de distribution terminal important pour le cinéole (ou l'eucalyptol) égal à 27 L / kg chez le *Trichocurus vulpecula*.

☞ Métabolisme

Son métabolisme est principalement oxydant par le système enzymatique du cytochrome P450 pour former de l'hydroxycinéole qui est excrété sous forme de glucuronide.

☞ Elimination

Il est excrété par les poumons, l'urine, la peau et les fèces. Pourtant, cela n'a pas été quantitativement déterminé chez l'homme. [131, 132]

II.2.2. Propriétés pharmacologiques

☞ Améliore les conditions respiratoires

Parmi les huiles essentielles, celle de l'eucalyptus est considérée comme l'une des plus efficaces contre diverses affections respiratoires, notamment la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'asthme, la bronchite, la sinusite, le rhume, la toux et la grippe.

L'huile essentielle d'eucalyptus améliore de nombreuses affections respiratoires car elle contribue à stimuler le système immunitaire, à fournir une protection antioxydante et à améliorer la circulation respiratoire. L'eucalyptus facilite la respiration lorsque le nez est bouché et coule, car il active les récepteurs froids du nez, et il fonctionne même comme un remède naturel contre les menaces douloureuses.

Les recherches montrent que l'*Eucalyptus globulus*, dont le cinéole est le principal ingrédient actif, contribue à réduire l'effet inflammatoire de la bronchite chronique et inhibe l'hypersécrétion de mucines des voies respiratoires.

☞ **Soulage la toux**

L'huile d'eucalyptus est l'une des huiles essentielles les plus efficaces contre la toux, car elle agit comme un expectorant. Elle nettoie le corps des micro-organismes et des toxines. L'eucalyptol facilite également la respiration.

Une étude à double insu contrôlée par placebo menée en 2014 a examiné l'efficacité du cinéole, l'un des principaux composants de l'huile d'eucalyptus, chez les patients atteints de bronchite aiguë. Les patients auxquels on a administré 200 milligrammes de cinéole trois fois par jour pendant 10 jours ont présenté une amélioration significative des symptômes de bronchite par rapport à ceux recevant le placebo. Les patients recevant du cinéole présentaient nettement moins de crises de toux après quatre jours de traitement.

☞ **Améliore les allergies saisonnières**

Les composants de l'huile d'eucalyptus, tels que l'eucalyptol et le citronellal, ont des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, raison pour laquelle l'huile est souvent utilisée pour soulager les symptômes d'allergies saisonnières .

Une étude animale publiée dans *BMC Immunology* a révélé que l'huile d'eucalyptus présente non seulement des propriétés antiseptiques, antimicrobiennes et anti-inflammatoires, mais peut également avoir des effets immuno-régulateurs. Cela peut aider à modifier la réponse immunitaire qui se produit lorsque le corps entre en contact avec un allergène.

☞ **Possède une activité anti-infectieuse**

Plusieurs études montrent que l'huile d'eucalyptus et son composant principal, l'eucalyptol, ont des effets antimicrobiens contre de nombreuses souches de bactéries, virus et champignons.

L'eucalyptus peut être utilisé de manière aromatique ou topique pour combattre les micro-organismes. Une étude de laboratoire publiée dans l'*Asian Pacific Journal of Tropical APJT Biomedicine* a révélé que l'huile d'eucalyptus présentait des effets inhibiteurs sur *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*. Une autre étude de laboratoire a montré que l'huile d'eucalyptus avait un effet antiviral direct sur le virus de l'herpès simplex.

L'huile essentielle d'eucalyptus peut également être utilisée comme un agent antifongique contre les infections fongiques courantes telles que les candidoses et le mycète de l'ongle des pieds.

Selon une étude publiée en 2017 évaluant l'utilisation d'huiles essentielles comme médecine alternative pour le traitement des affections dermatologiques, l'huile d'eucalyptus s'est révélée efficace contre les ampoules, les furoncles, les coupures, les brûlures, l'herpès labial, les morsures d'insectes, le zona, les ulcères, les plaies, les abcès, les dermatite de pied. Elle possède des propriétés antibactériennes, antivirales et antifongiques, faisant d'elle un outil très puissant pour lutter contre diverses affections cutanées. C'est pourquoi l'huile d'eucalyptus était traditionnellement utilisée comme un onguent guérisseur.

☞ Réduit la douleur et l'inflammation

Un bénéfice bien documenté de l'huile d'eucalyptus est sa capacité à soulager la douleur et à réduire l'inflammation. Lorsqu'il est utilisé topiquement sur la peau, l'eucalyptus peut aider à réduire les douleurs musculaires, les douleurs et l'enflure.

Un essai clinique randomisé publié dans *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* a étudié les effets de l'inhalation d'huile d'eucalyptus sur la douleur et les réponses inflammatoires après une chirurgie de remplacement total du genou. Les patients inhalaient soit de l'eucalyptus, soit de l'huile d'amande pendant 30 minutes au cours de leur rééducation, pendant trois jours consécutifs. Des scores de douleur, de pression artérielle et de fréquence cardiaque ont ensuite été rapportés. Les chercheurs ont découvert que les scores de douleur des trois jours et les niveaux de pression artérielle systolique et diastolique le deuxième jour étaient significativement plus bas dans le groupe des eucalyptus. Cela suggère que l'inhalation d'huile d'eucalyptus peut être utilisée comme une « intervention infirmière pour soulager la douleur ».

☞ Soulage les maux de tête

L'huile d'eucalyptus est l'une des meilleures huiles essentielles contre les maux de tête car elle peut soulager la pression des sinus qui peut causer beaucoup de douleur et de tension. Elle possède également des propriétés tonifiantes qui peuvent améliorer la clarté mentale et favoriser la relaxation des muscles faciaux tendus, ce qui est utile en cas de mal de tête causé par le stress ou l'épuisement. Ces résultats semblent être plus prononcés lorsque l'huile d'eucalyptus est combinée à une huile de menthe poivrée et à un excipient.

Une étude randomisée effectuée en 2011 a révélé que l'huile d'eucalyptus avait des effets anti-inflammatoires et analgésiques. Cela peut aider à inhiber la formation de mucus dans les voies

respiratoires et à améliorer la respiration des personnes souffrant de troubles respiratoires, réduisant ainsi la tension des maux de tête causée par la pression des sinus.

☞ **Soulage les maux d'oreille**

Grace à ses propriétés expectorantes qui aident à désengorger les voies respiratoires et ses propriétés antimicrobiennes qui aident à éliminer toute infection susceptible de causer une accumulation de liquide dans le conduit auditif, l'huile d'eucalyptus peut donc être utilisée pour soulager les maux d'oreille causés par le rhume, la toux, la congestion nasale, les infections bactériennes, les allergies saisonnières ou tout autre type de problème entraînant la formation de liquides dans les conduits auditifs.

☞ **Stimule la clarté mentale**

De par ses propriétés tonifiantes, apaisantes et purifiantes, l'eucalyptol stimule l'énergie et la clarté mentale. Néanmoins, le dégagement des voies respiratoires, permet une meilleure pénétration de l'oxygène dans les poumons ce qui soulage le brouillard cérébral.

Une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo et impliquant 32 participants en bonne santé ont révélé que, lorsqu'une combinaison d'huile d'eucalyptus, d'huile de menthe poivrée et d'éthanol était appliquée sur de grandes surfaces du front et des tempes, elle augmentait les performances cognitives. Ce mélange d'huiles essentielles présente également des effets relaxants sur le plan musculaire. [131, 133-182]

II.2.3. Effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés de l'eucalyptol sont la diarrhée, les nausées, les vomissements et les maux d'estomac.[133, 183-188]

II.2.4. Contre-indications

L'eucalyptol ne doit pas être utilisé si les conditions suivantes sont remplies :

- Hypersensibilité à l'eucalyptol.
- Chez les nouveau-nés.
- En cas de calculs rénaux. [146, 184, 187, 189, 190]

II.2.5. Interactions médicamenteuses

L'eucalyptol peut interagir avec les médicaments et les produits suivants :

- Amitriptyline.
- Médicaments antidiabétiques.
- Diclofénac.
- Lovastatine.
- Oméprazole. [140, 144, 146, 162, 189-192]

II.3. Menthol

II.3.1. Propriétés pharmacocinétiques

☞ Absorption

Des études réalisées avec des mélanges d'isomères mentholés L, D / L et non spécifiés permettent de conclure que le menthol est bien absorbé par voie orale et aussi par inhalation. L'absorption cutanée est plus lente que l'absorption orale. Aucune donnée quantitative n'est disponible.

☞ Distribution

Les isomères de menthol sont bien absorbés par voie orale et sont principalement excrétés sous forme conjuguée à l'acide glucuronique. Une circulation entéro-hépatique extensive entraîne la formation de divers produits de dégradation hydroxylés.

☞ Métabolisme

Le L-menthol est rapidement mais incomplètement glucuronidé sous forme de glucuronide-l-menthol.

☞ Elimination

Les glucuronides et les produits de dégradation sont principalement éliminés par l'urine au bout de 12h à 24h. Des quantités mineures sont éliminées dans les selles. [72, 193-196]

II.3.2. Propriétés pharmacologiques

☞ Maux de gorge et toux

Le menthol est généralement ajouté aux médicaments contre la toux pour aider à soulager les maux de gorge, la toux et les irritations de la bouche.

☞ Analgésique topique

Il est conçu pour être frotté directement sur la peau afin de soulager les douleurs musculaires, les crampes, les entorses, les irritations de la peau et les maux de tête.

☞ Décongestionnant

Le menthol aide à soulager la congestion nasale et thoracique des personnes souffrant de rhume.

☞ Agent de refroidissement

Certains produits destinés à soulager les coups de soleil contiennent du menthol, car il aide à rafraîchir la peau.

☞ Hygiène buccale

De nombreux produits dentaires, tels que les dentifrices, les cure-dents et les bains de bouche contiennent du menthol pour aider à nettoyer et à rafraîchir la bouche ainsi qu'à prévenir la mauvaise haleine. [151, 170, 197-239]

II.3.3. Effets secondaires

Même si cela peut être rare, certaines personnes peuvent avoir des effets indésirables très graves, voire mortels, lors de la prise du menthol. Les signes sont ceux d'une réaction allergique, comme une éruption cutanée; ruches ; des démangeaisons; peau rouge, enflée, cloquée ou qui pèle avec ou sans fièvre; respiration sifflante; sensation d'oppression dans la poitrine ou la gorge; difficulté à respirer, à avaler ou à parler; enrouement inhabituel; ou gonflement de la bouche, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.[228, 240-244]

II.3.4. Contre-indications

Le menthol ne doit pas être utilisé si les conditions suivantes sont remplies :

- L'hypersensibilité au menthol
- Les saisies. [241-244]

II.3.5. Interactions médicamenteuses

Le menthol Crystal peut interagir avec les médicaments et les produits suivants :

- Acroléine.
- Alcool éthylique.

II.4. Extrait de réglisse**II.4.1. Propriétés pharmacologiques****☞ Activité antitussive et expectorante**

La poudre et l'extrait de réglisse se sont révélés efficaces dans le traitement des maux de gorge, de la toux et du catarrhe bronchique. Le mécanisme d'action spécifique n'étant pas encore connu.

La réglisse a été montrée pour fonctionner aussi efficacement que la codéine dans les maux de gorge. Elle diminue les irritations et produit des effets expectorants. De même, l'extrait de réglisse peut également stimuler les sécrétions de mucus trachéal produisant des effets expectorants mais tout de même adoucissants liés à la présence de la glycyrrhizine dans la réglisse.

La liquiritine, un composé actif présent dans l'extrait méthanolique de la réglisse, inhibe la toux induite par la capsaïcine. Entre autre, L'extrait éthanolique de *Glycyrrhiza glabra* s'est avéré responsable de l'inhibition de la toux provoquée par le gaz SO₂ à 35,62% chez les animaux de laboratoire.[245]

☞ **Activité antibactérienne**

En raison de la présence de métabolites secondaires tels que les saponines, les alcaloïdes et les flavonoïdes dans l'extrait hydrométhanolique de la racine de *Glycyrrhiza glabra*, celui-ci présente une activité antibactérienne puissante. En effet, des études in vitro ont prouvé que l'extrait éthanolique de réglisse possède une activité inhibitrice sur les cultures de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus pyogenes*. [246]

☞ **Activité anti-inflammatoire**

L'extrait de la racine de réglisse favorise la guérison des ulcères de l'estomac et de la bouche. Ce fait était connu pour plus de 2000 ans, mais les études scientifiques menées pour établir les mécanismes d'action possibles n'ont commencé que dans les années 1950.

Il est rapporté que l'acide glycyrrhétic contenu dans l'extrait de réglisse donne un effet anti-inflammatoire similaire à celui des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes en agissant sur l'ensemble des facteurs intervenant dans le processus inflammatoire et ce, en inhibant l'activité de la cyclooxygénase, la formation de prostaglandines (spécifiquement la prostaglandine E2) et l'agrégation plaquettaire . [247]

☞ **Activité anti-hyperglycémiant**

L'effet de l'extrait de la racine de réglisse sur le profil lipidique sérique et les enzymes du foie a été étudié chez des souris albinos montrant une activité anti-limitante et anti hyperglycémiant à faibles dose [248]

☞ **Effet antiviral**

L'extrait de la racine de réglisse inhibe la croissance de certains virus incriminés dans l'herpès, la varicelle-zona, l'encéphalite japonaise, la grippe, la stomatite vésiculeuse. [249]

II.4.2. Effets secondaires

L'un des effets secondaires les plus fréquemment liés à la supplémentation en réglisse est l'hypertension qui pourrait être due à l'effet de la réglisse sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Il est suggéré que les saponines de la réglisse sont capables de potentialiser l'action de l'aldostérone tout en se liant à un récepteur de minéralocorticoïde au niveau rénal. Le phénomène est connu sous le nom de « pseudoaldostéronisme ».

En plus de l'hypertension, les patients peuvent présenter une hypokaliémie et une rétention de sodium résultant de l'œdème. Tous ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement.[250]

En général, l'apparition et la gravité des symptômes dépendent de la dose, de la durée de consommation de la réglisse ainsi que de la susceptibilité individuelle. Les patients présentant un temps de transit gastro-intestinal retard peuvent être plus susceptibles à ces effets secondaires suite au cycle entéro-hépatique et à la réabsorption des métabolites de la réglisse.

La quantité de réglisse ingérée quotidiennement par les patients atteints du syndrome de l'excès de minéralocorticoïde semble varier dans les proportions allant de 1,5 g par jour à 250g par jour.[251]

II.4.3. Interactions médicamenteuses

Il y a une probabilité accrue d'arythmies cardiaques, en particulier chez les sujets cardiopathes ischémiques lorsque la réglisse est utilisée conjointement avec la digoxine.

Les contraceptifs oraux à base d'œstrogène peuvent augmenter les effets secondaires de la réglisse sur les minéralocorticoïdes chez les individus susceptibles. Cela peut être dû en partie à la réaction des œstrogènes avec les récepteurs des minéralocorticoïdes ou inhibition de la 11 β -hydroxystéroïdedeshydrogénase.

Une hypokaliémie, généralement associée à une acidose métabolique, peut coexister avec une hypertension bénigne chez les patients prenant des diurétiques et réglisse simultanément.[250]

III. Etude toxicologique des principes actifs

III.1. Thymol

Chez l'homme, le thymol seul ou en tant qu'ingrédient dans des préparations combinées, compte tenu de son utilisation répandue, n'a provoqué qu'une irritation primaire de la peau et une sensibilisation cutanée, dans de rares cas.

Le thymol est un irritant local léger. Il ressemble au phénol dans ses actions systémiques mais est moins toxique, en partie parce qu'il est moins soluble. Il provoque des douleurs gastriques, des nausées, des vomissements, une hyperactivité centrale (Ex. : Bavardage), parfois des convulsions, un coma, un collapsus cardiaque et respiratoire. Le thymol n'était pas génotoxique dans la lignée cellulaire de carcinome du côlon humain [59, 252, 253]

III.2. Eucalyptol

☞ Données humaines

- **Adulte** : la dose létale probable est de 0,05 ml à 0,5 ml / kg.
- **Enfant** : bien que de nombreux enfants restent asymptomatiques, des symptômes significatifs ont été rapportés après ingestion de moins d'une cuillerée à thé.

On note une légère dépression de la conscience après ingestion de 2 à 3 ml d'huile d'eucalyptus pure et une dépression significative après plus de 5 ml. Une intoxication grave est survenue après ingestion de 4 ml à 5 ml.

☞ Données animales

La DL₅₀ de cinéole (Eucalyptol) par voie orale chez le rat est de 2480 mg / kg.

☞ Les signes de toxicité aiguë

- **Cardiovasculaire**
 - Une tachycardie et une hypotension ont été rapportées.
 - Des signes de collapsus cardiovasculaire ont été rapportés avec une intoxication grave.
 - Des anomalies d'ECG.

- **Respiratoire**

Les problèmes respiratoires incluent le bronchospasme, tachypnée, œdème pulmonaire, dépression respiratoire et une pneumonie consécutive à l'inhalation de l'huile.

- **Neurologique**

✚ Système nerveux central

- Vertiges, troubles de l'élocution, ataxie, maux de tête et somnolence sont fréquents.
- Un empoisonnement grave est généralement marqué par progression vers une perte de conscience avec diminution ou absence d'activité réflexe et preuve de dépression médullaire.
- Des convulsions ont été signalées et sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

✚ Système nerveux périphérique

- Faiblesse musculaire, parésie ou des cas de paralysie.
- Réflexes tendineux profonds pouvant être diminués ou même absent.
- Les élèves sont généralement précis mais peuvent rester actifs ou dilatés et fixes.

▪ Gastro-intestinal

Une ingestion aiguë peut provoquer une sensation de brûlure dans la bouche et la gorge, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements (caractéristique la plus courante) et une diarrhée.

▪ Rénal

Les symptômes des voies urinaires ne sont que de temps en temps mentionné. Il y a peu de preuve de néphrotoxicité directe après l'ingestion de doses allant jusqu'à 30 ml chez l'adulte.

▪ Dermatologique

- L'exposition topique peut causer des rougeurs, une irritation et une sensation de brûlure qui disparaîtront une heure après un rinçage à l'eau.
- Un prurit et une éruption maculopapulaire irritante ont été rapportés.
- Des effets locaux sur les yeux, les oreilles, le nez et la gorge ont été observés.

▪ Hématologique

Des rapports isolés de modifications du temps de thromboplastine et épistaxis[254-258]

III.3. Menthol

L'ingestion du menthol à des doses élevées peut provoquer des douleurs abdominales, des convulsions, des nausées, des vomissements, des vertiges, une ataxie, une somnolence et un coma.

Le menthol peut provoquer des réactions allergiques chez certains individus par exemple : une dermatite de contact, des bouffées vasomotrices et des maux de tête.

Dans de très rares cas, le menthol, appliqué sur les narines ou près du nez chez les enfants de moins d'un an, a provoqué une apnée réflexe.[236, 259-274]

CHAPITRE III

**DEVELOPPEMENT GALENIQUE D'UN SIROP A
PROPRIETES EXPECTORANTES**

I. Pré formulation : étude des propriétés physicochimiques

La formulation de toute forme pharmaceutique passe initialement par une étape de pré formulation qui consiste à déterminer les propriétés physicochimiques et technologiques des différents principes actifs utilisés en vue d'obtenir une formule stable, efficace et sûre. Elle consiste donc à établir le cahier de charge ou la carte d'identité des principes actifs et à définir les objectifs.

I.1. Thymol

a) Propriétés chimiques

- **ID IUPAC** : 2-isopropyl-5-méthylphénol
- **Masse molaire** : 150,221 g · mol⁻¹
- **Formule chimique** : C₁₀ H₁₄ O
- **Densité** : 0,96 g/cm³ à 25 °C
- **Point de fusion** : compris entre 49°C et 51°C (322-324 K ; 120-124 °F)
- **Point d'ébullition** : 232 °C (450 °F ; 505 K)
- **Solubilité** : il est hautement soluble dans les alcools, les solutions alcalines et d'autres solvants organiques en raison de la déprotonation du phénol, mais il est légèrement soluble dans l'eau à pH neutre.

b) Propriétés physiques

- **Couleur** : substance cristalline blanche.
- **Etat / Forme** : substance cristalline.
- **Odeur** : une odeur aromatique.
- **Goût** : une saveur forte. [51, 90]

I.2. Eucalyptol

☞ Propriétés chimiques

- **ID IUPAC** : 1,3,3-triméthyl-2-oxabicyclo [2.2.2] octan.
- **Autres noms** : 1,8-cinéole, 1,8-époxy- *p*- menthan.
- **Masse molaire** : 154.249 g / mo
- **Formule chimique** : C₁₀H₁₈O
- **Densité** : 0,9225 g / cm³
- **Point de fusion** : 2,9 °C (37,2 °F ; 276,0 K).
- **Point d'ébullition** : 176 - 177 °C (349 - 351 °F ; 449–450 K)
- **Solubilité** : insoluble dans l'eau, soluble dans d'alcool 70%, miscible avec l'alcool (90%), les huiles, les graisses, la paraffine, l'éther et le chloroforme.

☞ Propriétés physiques

- **Couleur** : Liquide incolore à jaune pâle.
- **Etat / Forme** : Huile liquide.
- **Odeur** : odeur de camphre.

- **Goût** : goût piquant, épicé et rafraîchissant.

I.3. Menthol

a) Propriétés chimiques

- **ID IUPAC**: (1R, 2S, 5R) -2-isopropyl-5-méthylcyclohexanol
- **Masse molaire** : 156,27 g / mol
- **Formule chimique** : C₁₀H₂₀O
- **Densité** : 0,890 g · cm⁻³, solide (racémique ou (-) - isomère)
- **Point de fusion** : 36–38 ° C (97–100 ° F; 309–311 K)
- **Point d'ébullition** : 214,6 ° C (418,3 ° F; 487,8 K)
- **Solubilité** : légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool [176, 275, 276]

b) Propriétés physiques

- **Couleur** : claire ou blanche.
- **Etat / Forme** : substance cireuse cristalline, solide à la température ambiante et fond légèrement au-dessus.
- **Odeur** : odeur de menthe poivrée rafraîchissante.
- **Goût** : goût de menthe poivrée rafraîchissant. [277-281]

II. Formulation d'un sirop

La formulation est une étape du développement galénique permettant de répondre aux objectifs fixés au cours de la pré formulation et ce en effectuant une succession de choix concernant :

II.1. La voie d'administration

La voie d'administration la mieux adaptée pour soulager la toux et exercer l'effet expectorant est la voie orale.

II.2. La forme galénique

La forme galénique faisant l'objet de ce travail est la forme liquide « sirop ».

a) Définitions

Selon la Pharmacopée Européenne 9.2 -ème édition 2017 « *les sirops sont des solutions sucrées de consistance visqueuse qui sont généralement préparées avec du saccharose à une concentration minimale de 45% m/m. Un pourcentage de 65% m/m assure même une protection antimicrobienne* ». [282]

Le saccharose peut être remplacé par du glucose, du fructose, du sucre inverti ou d'autres sucres. Les sirops peuvent également être obtenus à partir de polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol,

xylitol, ...), d'édulcorants artificiels et d'épaississants pour atteindre une viscosité voisine de celle du sirop de saccharose.[283]

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs associés ou non à des substances auxiliaires (colorant, aromatisant, conservateur,...) définissant ainsi plusieurs types de sirop :[284, 285]

- Sirop simple : il ne contient que l'eau purifiée et le sucre.
- Sirop aromatisé : le sirop simple est additionné d'aromatisants servant souvent de véhicule pour les principes actifs à goût désagréable.
- Sirop médicamenteux : il est obtenu en introduisant un ou plusieurs principe(s) actif(s) dans le sirop simple ou aromatisé.

La teneur élevée en sucre, distinguant les sirops des autres types de solutions, les prédispose à la contamination bactérienne nécessitant le plus souvent le recours à un conservateur. Ce taux élevé en sucre les rend déconseillés chez les personnes diabétiques en raison de leur risque cariogène.[284, 286]

b) Historique

Pour retrouver la première suivre des sirops, il faut remonter à l'équilibre du XIème siècle, au temps des croisades au Moyen-Orient. À l'époque, les croisés découvrent un breuvage appelé «Charâb». En effet, il a été transformé dans le style occidental actuel. Le mot « sirop », ainsi appelé « boisson » en arabe et « sirupus » en latin, est désigné comme une boisson à base de désintégration sucrée et aromatisée de diverses substances.

Quant aux sirops de produits naturels, leur origine remonte à l'histoire de la Grèce Antique et de celle de Rome. À cette époque, les produits biologiques frais étaient conservés au miel de façon à ce que les boissons aromatisées aux produits naturels puissent être préparées une fois la saison passée.

Puis, au XVIIème siècle, Vatel, le cuisinier de Louis XIV, a prouvé que le sucre nous permettait de conserver la fidélité des produits biologiques au temps, tout en respectant la sincérité du goût. En savoir plus sur le sirop qui en découle, la procédure mise en œuvre est différente : il ne s'agit pas du sucre aux produits naturels, comme le texte le style des confiseurs ou des confituriers, mais plutôt d'évaporer l'eau des produits biologiques pour les concentrer, puis pour les intégrer à un sirop de sucre.

C'est au XVIIIème siècle que l'on peut lire pour la première fois « sirop » en anglais, en texte qui évoque le sirop utilisé en pharmacie et en cuisine. À l'époque, il a été utilisé pour des fleurs et des plantes comme la camomille, la rose ou bien pour la reprise du sureau.

Ce n'est qu'en 28 juillet 1908, que le terme « sirop » apparaisse pour la première fois dans un texte réglementaire.[287]

c)Avantage

Par rapport aux autres formes pharmaceutiques, les sirops permettent de :

- Masquer le goût désagréable de certains principes actifs.
- Avoir un aspect attrayant pour les jeunes.
- Faciliter l'administration du principe actif chez les petits enfants.
- Ajuster la posologie par mesure volumétrique à la pipette.
- Exercer un effet apaisant sur les tissus irrités de la gorge (exemple : linctus)
- Assurer une meilleure biodisponibilité avec un délai d'action plus court par rapport aux formes sèches.
- Résister à la croissance microbienne grâce au taux élevé en sucre.[288]

II.3. Les excipients

Sucre

Les sirops sont généralement préparés avec du sucre blanc officinal ou saccharose. Celui-ci peut être remplacé par :

- D'autres sucres tels que le glucose ou le lévulose ;
- Des polyols comme le sorbitol, le mannitol, la glycérine, le propylène glycol ;
- Des édulcorants artificiels tels que la saccharine et l'aspartam.

Polyols

Ces excipients fournissent une viscosité favorable, réduisent le verrouillage du bouchon et possèdent à la fois un effet conservateur et solvant. Par conséquent, ils peuvent être ajoutés pour retarder la cristallisation du saccharose ou pour augmenter la solubilité des ingrédients ajoutés.

Le sorbitol est chimiquement stable et pratiquement inerte. Bien qu'il soit à 60% aussi sucré que le saccharose et moitié moins visqueux qu'un sirop simple, il a une excellente « sensation en

bouche » et manque de caractéristiques acides. Contrairement au saccharose, il ne contribue pas à la formation de caries dentaires.

Le sorbitol, malgré son métabolisme et transformation en glucose, n'est pas absorbé aussi rapidement que les autres sucres, donc aucune hyperglycémie significative n'est détectée.

Edulcorants artificiels

Les édulcorants artificiels semblent être une bonne alternative au saccharose pour les patients diabétiques qui doivent réguler avec précision leur sucre et / ou leur apport en calories. Il s'agit essentiellement de :

- La saccharine sodique : elle est 300 à 550 fois plus sucrée que le saccharose.
- L'aspartame : il est 200 fois plus sucré que le saccharose. Son utilisation est sans danger.

Les édulcorants artificiels ne confèrent pas la viscosité caractéristique du sirop et nécessitent donc l'ajout de modifiants de viscosité, comme la méthylcellulose.

Solvant

Le solvant le plus utilisé pour dissoudre le sucre est l'eau distillée, mais on peut également utiliser :

- Des solutions concentrées de substances médicamenteuses ;
- Des solutions diverses ;
- Des teintures alcooliques.

Souvent, les principes actifs ne sont ajoutés qu'en fin de préparation au sirop pratiquement terminé.[289]

Solubilisant

Ils sont destinés à améliorer la solubilisation de certaines matières dans l'eau. Exemple : alcools, ...[290]

Conservateurs

Le saccharose en forte concentration (85%) possède un effet bactéricide. Il agit en tant que solution hypertonique. Cependant, les sirops dilués constituent de bons supports pour la croissance microbienne. En effet, l'utilisation de faibles quantités d'alcool dans la formulation pourrait être efficace.

Le plus souvent, des conservateurs sont inclus dans les solutions pharmaceutiques pour contrôler leur charge microbienne. Idéalement, un conservateur devrait présenter les propriétés suivantes :

- Posséder un large spectre d'activité antimicrobienne englobant les bactéries à gram positif, celles à gram négatif et les champignons.
- Être chimiquement et physiquement stable pendant toute la durée de vie du sirop.
- Avoir une faible toxicité.

Une large gamme de conservateurs est disponible pour utilisation dans les solutions pharmaceutiques à usage oral, y compris les suivants :

- La glycérine (30% v/v) : elle peut être utilisée comme conservateur mais aussi comme Co-solvant afin de réduire la cristallisation du saccharose.
- L'acide benzoïque et ses sels (0,1 - 0,3%).
- L'acide sorbique et ses sels (0,05 - 0,2%).
- Les alkylesters de l'acide parahydroxybenzoïque (0,001 à 0,2%) : habituellement, une combinaison de deux membres de cette série est utilisée dans les solutions pharmaceutiques, typiquement les méthyl et propylparahydroxybenzoates (dans un rapport de 9 :1), ce qui améliore nettement le spectre antimicrobien.

Il est à noter que l'emploi de ces conservateurs peut être à l'origine de nombreuses incompatibilités se manifestant par un changement de couleur, une précipitation par variation de pH,... [291-293]

☞ **Epaississants**

Ils sont destinés à augmenter la viscosité de la préparation. Ce sont des polymères d'origine [290]:

- Végétale : géloses, gommés, alginates, dérivés de la cellulose, ...
- Minérale : silice, silicates, ...
- Synthétique : carbopols®

☞ **Colorants et aromatisants**

Ces substances confèrent au sirop sa couleur et son odeur.

II.4. Le procédé de fabrication

a) Méthodes de préparation d'un sirop

En fonction des caractéristiques physico-chimiques de la substance active, les sirops peuvent être préparés par l'une des méthodes générales suivantes :

☞ Préparation à chaud

C'est la méthode habituelle utilisée lorsqu'une préparation rapide est souhaitable et quand ses constituants sont thermostables et non volatiles.

Sachant que 100g de solution saturée de sucre contiennent :

- 64,18 g à 0°C ;
- 67,09 g à 20°C ;
- 82,97 g à 100°C.

Les proportions utilisées pour préparer un sirop à chaud sont les suivantes :

- 165 g de sucre pour 100 g de véhicule lorsqu'on opère en récipient ouvert, du fait de l'évaporation au cours du chauffage.
- 180 g de sucre pour 100 g de véhicule lorsqu'on opère en vase clos. [293]

Le sucre est ajouté à l'eau distillée et l'ensemble est porté à ébullition (105°C) jusqu'à dissolution complète du sucre. Les autres composants sont ajoutés au sirop chaud s'ils sont thermostables sinon, incorporés au sirop une fois refroidi s'ils sont sensibles à la chaleur (exp : huiles aromatisants volatiles).

La densité du sirop est de 1,26 à ébullition et de 1,32 après refroidissement.

Pour ce mode de préparation, la chaleur excessive est à éviter car le saccharose (disaccharide) peut s'hydrolyser en monosaccharides : glucose et fructose. Cette réaction d'hydrolyse est appelée inversion et les sucres produits sont dits sucres inversés.[294]

☞ Préparation à froid

Cette méthode permet d'éviter l'action de la chaleur sur le saccharose et les composants volatils précieux.

Le sucre est utilisé à raison de 180 g pour 100g d'eau distillée. Le sirop est préparé en ajoutant le sucre au véhicule dans un récipient en cuivre ou en acier inoxydable, de capacité supérieure à celle du sirop à préparer. Une agitation active permettrait une dissolution rapide. La densité du sirop froid est de 1,32.

Cette méthode de préparation est beaucoup plus lente que celle utilisant la chaleur. Cependant, le produit obtenu présente une stabilité maximale.

Les substances solides, devant être incorporées dans le sirop, doivent de préférence être dissoutes dans un minimum d'eau purifiée car leur dissolution dans le sirop simple est très lente en raison de la viscosité élevée de ce dernier et de la quantité limitée d'eau disponible dans la préparation. [295]

☞ **Préparation par dissolution du sucre directement dans une solution de principe actif ou de principes aromatiques**

Parfois, la source de principes actifs est un liquide médicamenteux (teinture ou extrait liquide) pouvant contenir des constituants qui ne se solubilisent que dans l'alcool et qui risquent de précipiter une fois ajoutés au sirop.

Si ces composants solubles dans l'alcool doivent faire partie intégrante du sirop, un moyen pour les solubiliser dans l'eau est utilisé.

Dans le cas où ils sont inutiles pour le sirop, ils sont éliminés en mélangeant la teinture ou l'extrait avec de l'eau et en laissant le mélange reposer jusqu'à séparation de l'agent insoluble dans l'eau. Le filtrat est alors le liquide médicamenteux auquel le saccharose sera ajouté lors de la préparation du sirop.[296]

Exemples : dissolution du sucre à froid dans l'eau distillée de fleur d'oranger (sirop de fleur d'oranger), à chaud dans une solution de gomme arabique (sirop de gomme), à chaud en vase clos dans du digesté de baume de Tolu (sirop de Tolu), ...[293]

☞ **Percolation de la source de la substance médicamenteuse ou du saccharose**

Dans cette méthode, de l'eau purifiée ou une solution aqueuse est autorisée à passer lentement à travers un lit de saccharose cristallin emballé dans un percolateur, le dissolvant ainsi et formant un sirop.

Un morceau de coton est placé dans le cou du percolateur pour empêcher le passage du saccharose non dissous.

Pour réussir dans ce processus :

- Le percolateur doit être cylindrique avec une base conique courte.
- Du saccharose cristallin grossier doit être utilisé pour éviter la formation d'une masse compacte empêchant le passage du liquide.

Le coton ne doit pas être pressé trop fort (flux lent) ou trop lâche (flux rapide)..[297]

b) Clarification

La plupart des sirops doivent être délivrés limpides, plusieurs procédés peuvent être utilisés pour ce but :

- Filtration avec des tissus divers tels que le coton, la laine ou des fibres synthétiques. On peut également utiliser du papier filtre ou des plaques filtrantes de texture adaptée à la viscosité du sirop.
- Filtration avec des filtres à manchons et des filtres-presses.
- Filtration avec du charbon adsorbant à condition qu'ils n'adsorbent pas les principes actifs et autres éléments importants du sirop (colorants, conservateurs...). [293] - [289]

II.5. Le conditionnement et les conditions de conservation

Pour une bonne conservation, un sirop doit être conditionné dans des flacons bien bouchés et stocké dans un endroit frais où la température ne dépasse pas 25°C. Des flacons bruns sont souhaitables si l'un des constituants présente une sensibilité à la lumière.

Le maintien d'une concentration élevée en saccharose procure au sirop des propriétés antimicrobiennes mais qui restent insuffisantes pour une bonne conservation dans le temps. En effet, une faible quantité d'alcool peut être ajoutée pour favoriser sa conservation à condition d'écartier la population pédiatrique.

Pour certaines formules, le recours à un conservateur antimicrobien semble nécessaire tel que l'acide benzoïque, le benzoate de sodium, l'acide sorbique, le méthyl parabène,... etc.[291-293]

II.6. Contrôle de qualité d'un sirop

1. Contrôle des caractères organoleptiques

Il s'agit de contrôler la couleur, l'odeur, la saveur et la limpidité du sirop.

La limpidité peut être appréciée par une simple inspection visuelle ou alors vérifiée par un test de transmission de la lumière. Ce dernier utilise un compteur de transmittance de la lumière où est placé échantillon de sirop qui serait traversé par un faisceau lumineux.

Le pourcentage de transmission de la lumière est comparé aux taux de transmission de la lumière définis pour différentes qualités.[289, 298]

2. Densité

La densité du sirop est mesurée à l'aide d'un densimètre en le plongeant dans le sirop, et en effectuant la lecture sur la tige graduée à la limite inférieure du ménisque d'adhérence qui correspond au niveau réel du liquide.

La densité, rapportée en g /ml, doit être égale à:

- 1, 32 mesurée à la température de 20°C ;
- 1, 26 mesurée à la température d'ébullition qui est voisine de 105°C.[289], [299]

3. Mesure du pH

La mesure et le maintien du pH constituent également une étape très importante des tests de contrôle de la qualité. Il peut être mesuré par deux méthodes différentes :

- Méthode colorimétrique : c'est la plus simple et la moins chère. Elle consiste à tremper un morceau de papier pH dans l'échantillon à tester.
- Méthode potentiométrique : en utilisant un pH-mètre qualifié. Cette méthode donne une plus grande précision.

Le saccharose en soi n'a pas de niveau de pH. Il en va de même pour les autres sucres, tels que le lactose, le fructose et le glucose.[300]

4. Détermination de la concentration en sucre

La détermination de la teneur en saccharose est très intéressante surtout pour les personnes diabétiques. Pour doser le saccharose, on a souvent recours à l'HPLC et à la spectroscopie UV. [301]

La concentration du saccharose dans le sirop doit être optimisée, en effet :

- Si elle est très élevée : le sirop peut cristalliser,
- Si elle est très basse : la croissance microbienne est favorisée.

Les falsifications des sirops visent à économiser le saccharose en diminuant frauduleusement sa quantité. En effet, l'insuffisance en sucre est mise en évidence par la détermination de la densité et le dosage chimique du saccharose. [289], [301]

5. Évaluation de la cristallisation

Il s'agit d'examiner l'apparition de tout précipité après avoir placé le sirop au réfrigérateur pendant une semaine.[302]

6. Verrouillage du bouchon

Le sirop est placé dans des flacons de 60 ml qui sont ensuite retournés. La manière d'ouverture de ces flacons est évaluée après une semaine.

Le verrouillage serait confirmé au cas où le bouchon ne pourrait pas être facilement ouvert. [302]

7. Viscosité

La viscosité est la mesure de la résistance interne d'un fluide à l'écoulement. Ceci est généralement désigné en centipoises ou en poises, mais peut également être exprimé en mesures acceptables. Certains facteurs de conversion sont les suivants :

- 100 Centipoises = 1 Poise
- 1 centipoise = 1 mPa s (Millipascal Second)
- 1 Poise = 0,1 Pa.s (Pascal Second) .

Les appareils les plus utilisés pour mesurer la viscosité sont le viscosimètre à écoulement par un capillaire et le viscosimètre à mobile tournant. [293],[303]

8. Examen polarimétrique

Cet examen a pour but de savoir si les particules du sirop sont condensées ou pas. Le test est réalisé à la température de 20°C après dilution au dixième du sirop.

Le test est satisfaisant si on obtient une déviation à gauche de la lumière comprise entre -2,43° et -2,56°.[289]

9. Contrôle microbiologique

L'évaluation de la qualité microbiologique d'un sirop, qui étant une préparation non stérile destinée à la voie orale, consiste à :

- Dénombrer les germes indicateurs de la qualité globale :
 - Les germes totaux (DGAT : dénombrement des germes aérobies totaux).
 - Les levures et moisissures (DMLT : dénombrement des moisissures et levures totales).
- Rechercher des microorganismes spécifiques à savoir : *E. Coli*.

- **Technique**

- *Préparation de l'échantillon avec :*
 - Un diluant additionné de neutralisant tamponné pour arrêter l'action des antimicrobiens présents (PA ou conservateur)
 - Un tensio-actif pour mélanger les produits de nature lipidique.
- *Milieux de culture recommandés par la pharmacopée :*
 - Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja pour les germes aérobies totaux.
 - Milieu Sabouraud glucosé gélosé + ATB pour les levures et moisissures.
- *Examen des échantillons :* avec l'une des méthodes suivantes :
 - Filtration sur membrane.
 - Dénombrement sur plaque (ensemencement en profondeur ou étalement en surface).

- **Interprétation des résultats**

Selon la pharmacopée européenne 8.0 édition 2014 :

- **DGAT** (nombre de germes aérobies totaux) = nombre d'UFC (unité formant colonie) obtenues avec le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.
- **DMLT** (nombre total de moisissures et levures) = nombre d'UFC obtenues avec le milieu Sabouraud.

Les critères d'acceptation de la qualité microbiologique, sont interprétés comme suit :

10¹ UFC : nombre maximum acceptable = 20.

10. 10² UFC : nombre maximum acceptable = 200 ;...etc. [282]

11. Tableau I: Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles [282]

Voie d'administration	DGAT UFC/g ou /ml	DMLT UFC/g ou /ml	Micro-organismes spécifiés Absence dans ()
Orale : préparation non aqueuse	10 ³	10 ²	Escherichia coli (1g ou 1ml)
Orale : préparation aqueuse	10 ²	10 ¹	Escherichia coli (1g ou 1ml)
Rectale	10 ³	10 ²	
Buccale, gingivale, cutanée, nasale, auriculaire	10 ²	10 ¹	Staphylococcus aureus (1g ou 1ml) Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1ml)
Vaginale	10 ²	10 ¹	Staphylococcus aureus (1g ou 1ml) Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1ml) Candida albicans (1g ou 1ml)
Transdermique	10 ²	10 ¹	Staphylococcus aureus (1 dispositif) Pseudomonas aeruginosa (1 dispositif)
Inhalation	10 ²	10 ¹	Staphylococcus aureus (1g ou 1ml) Pseudomonas aeruginosa (1g ou 1ml) BGN résistantes aux sels biliaires (1g ou 1ml)
Préparation à base de MP naturelle ne pouvant subir de prétraitement antimicrobien	10 ⁴	10 ²	Staphylococcus aureus (1g ou 1ml) Escherichia coli (1g ou 1ml) Salmonella (10g ou 10ml) Au maximum 10 ² BGN résistantes aux sels biliaires /g ou ml
Médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entières, divisées ou en poudre)			
<ul style="list-style-type: none"> Médicaments à base de plantes dont l'emploi fait intervenir de l'eau bouillante 	10 ⁷	10 ⁵	<ul style="list-style-type: none"> Au maximum 10² UFC d'Escherichia coli (1 g ou 1 ml)
<ul style="list-style-type: none"> Médicament à base de plantes dont l'emploi ne fait pas intervenir de l'eau bouillante 	10 ⁵	10 ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Au maximum 10³ UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml) Absence d'Escherichia coli (1 g ou 1 ml) Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml)

PARTIE 02
PARTIE EXPERIMENTALE

I. Description de l'étude

Notre étude est de type expérimental. Elle a été réalisée au niveau du laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de médecine de Tlemcen, durant une période s'étalant du 01 Février au 30 juin 2019.

Pour mener à bien notre étude, nous avons collaboré avec le laboratoire de Pharmacognosie, de Toxicologie et le laboratoire de recherche TOXICOMED.



Objectif de l'étude

▪ Objectif principal

- Formuler un sirop à action expectorante composé de trois principes actifs d'origine synthétiques : thymol, menthol et eucalyptol, et un principe actif d'origine naturelle : extrait de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*).

▪ Objectifs secondaires

- Extraire les substances actives de la racine de réglisse *Glycyrrhiza glabra*.
- Solubiliser les substances actives dans la phase aqueuse.
- Contrôler la qualité du produit obtenu.

II. Matériel et méthode

II.1. Matériel

Afin de mener à bien notre travail, nous nous sommes servis du matériel suivant :



Verrerie

- Verre de montre.
- Bêchers de différentes capacités : 50, 100, 500, 1000 ml.
- Eprouvettes graduées : 10, 100, 1000 ml.
- Pipettes.
- Erlenmeyer.
- Ballon rond 1000 ml.
- Fioles jaugées (100, 1000 ml).
- Entonnoir.
- Flacons en verre pour conditionnement.



Figure 2 : verrerie utilisée

☞ Autres

Support pour filtration, spatules, papier filtre, microfiltre (0,2 μm), boîtes de pétri, pissette, poire, film, étiquettes.

☞ Instruments de mesure

- Balance qualifiée.
- Alcomètre de Gay Lussac.
- Thermomètre.

☞ Equipements

- Autoclave.
- Bain marie.
- Agitateur VELP.
- Etuve MEMMERT.
- Rotavapeur ISOLAB°.
- pH-mètre.
- Hotte à flux d'air laminaire BIOBASE.



Figure 3:1) agitateur VELP, 2) étuve MEMMERT, 3) hotte BIOBASE

✚ Rota vapeur (ISOLAB°)

C'est un dispositif utilisé dans les laboratoires de la chimie dans lequel un liquide est évaporé en réduisant la pression et en appliquant de la chaleur, tout en faisant tourner le liquide dans un récipient tel qu'un ballon à fond rond.

La pression réduite accélère le processus d'évaporation et permet de la conduire à des températures inférieures à celles qui seraient autrement possibles, réduisant ainsi la décomposition de substances instables. La rotation sert également à augmenter la surface à partir de laquelle l'évaporation a lieu et à réduire l'effet de "choc", l'éclatement soudain de la vaporisation qui peut disperser le liquide exposé à une pression réduite.

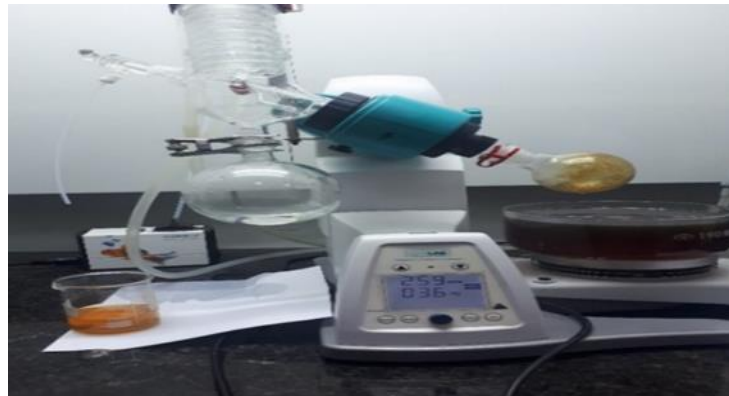


Figure 4: rota vapeur ISOLAB°

☞ Matières premières

Les matières premières nécessaires à la formulation d'un sirop à propriété expectorante sont :

- Le menthol.
- Le thymol.
- L'eucalyptol.

- La poudre de la racine de réglisse (identifiée au niveau du laboratoire de Pharmacognosie de la faculté de médecine de Tlemcen).
- Le saccharose.
- L'éthanol à 96%.
- L'acide benzoïque.
- L'eau distillée et bidistillée.

II.2. Méthode

La toux grasse est un symptôme qui se manifeste par une expectoration des glaires associée souvent à une infection bronchique. Le recours à un expectorant ou fluidifiant bronchique semble nécessaire lorsque le mucus épais stagne dans les voies respiratoires gênant ainsi la respiration.

Un expectorant ou fluidifiant bronchique agit sur les constituants du mucus en rétablissant son élasticité et sa viscosité. Il augmente les mouvements des cils bronchiques nécessaires à l'épuration.

Pour formuler un médicament à propriété expectorante, nous avons suivi la méthodologie suivante :

II.2.1. Identification des substances actives

Les substances actives pour lesquelles nous avons opté sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau II : Principes actifs utilisés avec leurs doses, origines et effets

N°	Principes actifs utilisés	Origine	Dose thérapeutique par unité de prise (5ml)	Action pharmacologique (Effet contre la toux productive)
01	Thymol	Synthétique	3,2mg	Action fluidifiante associée à une action anti-infectieuse puissante à large spectre d'action avec en Particulier une activité antibactérienne.
02	Eucalyptol	Synthétique	0,0165ml	L'huile essentielle riche en oxyde (1,8-cinéole) agit sur les glandes bronchiques et sur les cils de la muqueuse bronchique.
03	Menthol	Synthétique	2,5mg	Aider à fluidifier le mucus et les Minces sécrétions bronchiques associées à une toux productive.
04	Extrait de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	Racine sèche (poudre)	5mg	Action anti-inflammatoire : il réduit L'inflammation des voies respiratoires et soulage la toux spasmodique.

Dose Menthol [304] , Dose Extrait de *Glycyrrhiza glabra* et *Eucalyptol*[305] ; Dose Thymol [306].

II.2.2. Choix de la voie d'administration

Comme voie d'administration, le choix est porté sur la voie **orale** car :

- Elle est facile à utiliser par le patient lui-même.
- Elle est peu onéreuse.
- Elle permet le traitement en ambulatoire.

II.2.3. Choix de la forme galénique

Le choix de la forme « sirop » est essentiellement orienté par l'état physique de nos principes actifs en particulier l'**eucalyptol** qui est **liquide** en plus de l'extrait liquide de la **réglisse**. Le thymol et le menthol étant solides (cristaux).

La forme « sirop » permet de masquer le goût fort des principes actifs tout en exerçant un effet apaisant sur les tissus irrités de la gorge. Elle assure également une meilleure biodisponibilité avec un délai d'action plus court par rapport aux formes sèches. Le taux élevé en sucre s'oppose à la croissance microbienne.

II.2.4. Choix des excipients

La formulation du sirop fait l'objet d'une réflexion s'appuyant sur le cahier de charge présenté dans le tableau ci-dessous, et ceci :

- En tenant compte des propriétés physicochimiques des principes actifs ;
- En sélectionnant des composants non toxiques pour l'homme ;
- En choisissant des excipients sans incompatibilités avec les principes actifs ;
- En optant pour des excipients disponibles et non coûteux.

Tableau III : Cahier des charges pour la mise au point d'un sirop

Composants	Exigences	Choix	Quantité
Choix du sucre	Viscosité favorable Stabilité chimique Saveur sucrée	Saccharose	165g/100g d'eau
Choix du solubilisant	Solubilisation des PA et miscibilité à l'eau	Ethanol	A optimiser
Choix du solvant	Dissolution du sucre, Inertie, Atoxicité	Eau distillée et bidistillée	Variable
Choix du conservateur	Efficacité, Stabilité, Atoxicité	Acide benzoïque	0,16mg/100ml
Choix d'un épaississant	Viscosité favorable	Pas d'ajout (Effet assuré par le sucre)	/
Choix d'un colorant	Couleur attrayante	Pas d'ajout : - Couleur donnée par les PA ; - Risque d'instabilité du sirop ; - Effets indésirables décrits.	/
Choix d'un aromatisant	Odeur agréable Pas d'aromatisants artificiels	Pas d'ajout (Odeurs caractéristiques des PA)	/

A l'issue de cette étape, nous nous sommes fixés la formule semi-quantitative suivante :

Thymol.....	64mg
Eucalyptol.....	0,33ml
Menthol.....	50mg
Extrait de réglisse	100mg
Ethanol.....	X
Acide benzoïque.....	0,16mg
Sirop simple	QSP.....100ml

II.2

A. Stérilisation du matériel à l'autoclave

Avant d'entamer la préparation, une stérilisation à l'autoclave a été réalisée au niveau du laboratoire de toxicologie. Nous avons utilisé l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes selon le protocole suivant :

- Nettoyer et désinfecter tout le matériel à utiliser.
- Le placer dans la chambre du stérilisateur.
- Vérifier que la soupape de purge est ouverte.
- Allumer le dispositif de chauffage.
- Laisser la vapeur s'échapper pendant 45 secondes en début d'ébullition pour entraîner l'air.
- Fermer la porte.
- Choisir le cycle de stérilisation : « Cycle 121°C »
- Lancer le cycle : trois phases s'affichent :
 - *Heating* (chauffage)
 - *Sterilization* (stérilisation)
 - *Drying* (séchage)
- A la fin du cycle, contrôler l'évacuation de la vapeur à travers la soupape et le retour à la pression atmosphérique.
- Ouvrir la porte et laisser refroidir les instruments à l'intérieur de l'autoclave.
- Après refroidissement complet, récupérer les objets stérilisés.

B. Extraction de la réglisse

L'extraction de la réglisse s'est déroulée selon les étapes suivantes :

- Extraction aqueuse des substances actives par macération.
- Elimination du solvant par le rotavapeur.
- Calcul du rendement.

1^{ère} étape : macération

Conditions opératoires

- Quantité de poudre : 10 g
- Volume du solvant : 500 ml
- Température : 50°C ou 25°C
- Temps de contact : 60 min ou 90 min

☞ Protocole

- Peser 10 g de poudre de la racine de réglisse.
- Dans un ballon, introduire la quantité de poudre pesée puis ajouter 500 ml d'eau distillée.
- Introduire le ballon au bain marie porter à 50°C.
- Laisser en contact pendant 60 min.
- Filtrer le macérât pour obtenir un extrait aqueux exempt de particules.
- Répéter l'opération autant de fois qu'est nécessaire.[307]

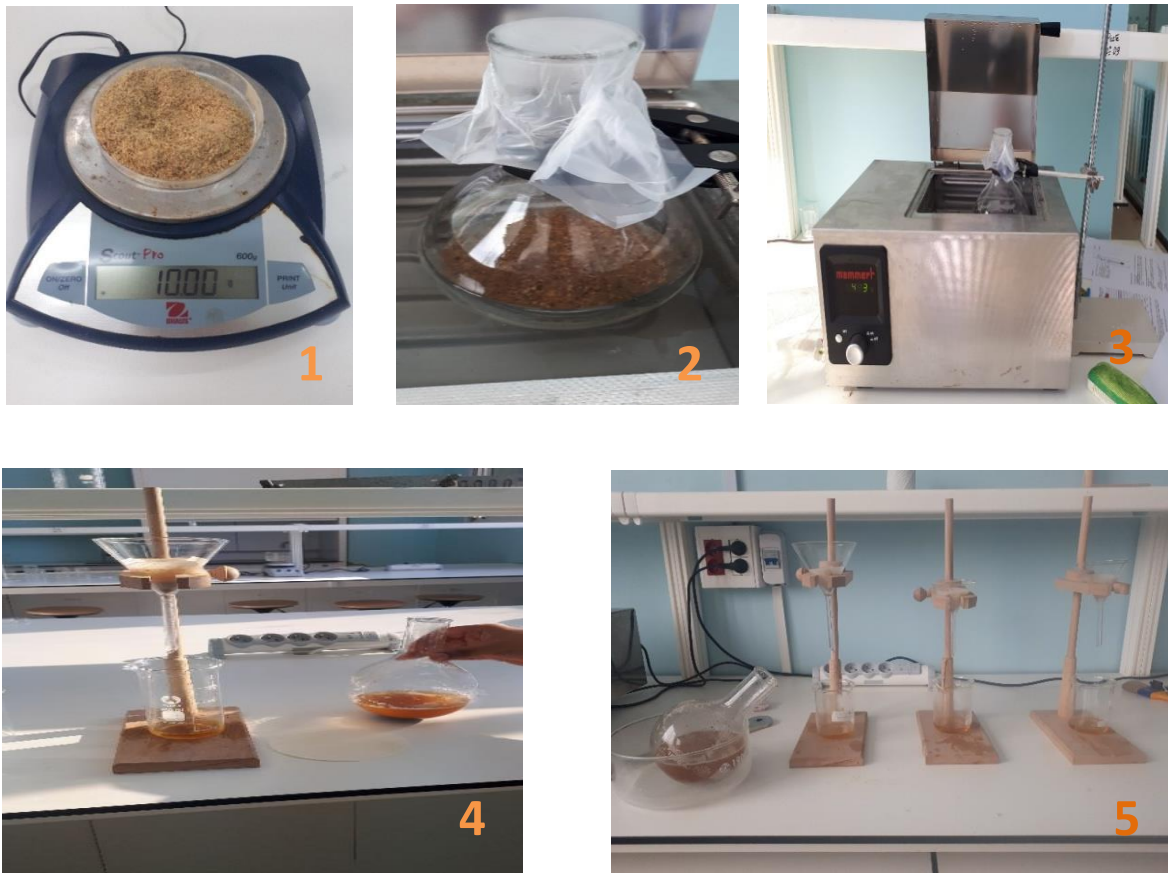


Figure 5: Les principales étapes de la macération de la réglisse.

☞ **2^{ème} étape : concentration de l'extrait au rota vapeur**

Le macérât obtenu est introduit dans un ballon qui sera placé dans le rota vapeur.

☞ **Conditions opératoires**

- Bain d'huile (huile dont la température d'ébullition est nettement plus élevée que celle de notre solvant qui est l'eau).
- Température : 120°C.
- Vitesse de rotation : 259 R/min.
- Durée : 2h30.

☞ **Protocole**

- Placer le ballon contenant l'extrait aqueux dans le rotavapeur en l'émergeant dans le bain d'huile.
- Chauffer l'huile contenue dans le cristalliseur jusqu'à atteindre 120°C.

- Laisser en contact le ballon avec l'huile bouillante pendant 2h30.
- Récupérer le ballon et racler le résidu adhérent sur sa surface interne.
- Peser le résidu obtenu.
- Conserver dans un pilulier hermétiquement fermé à température ambiante.

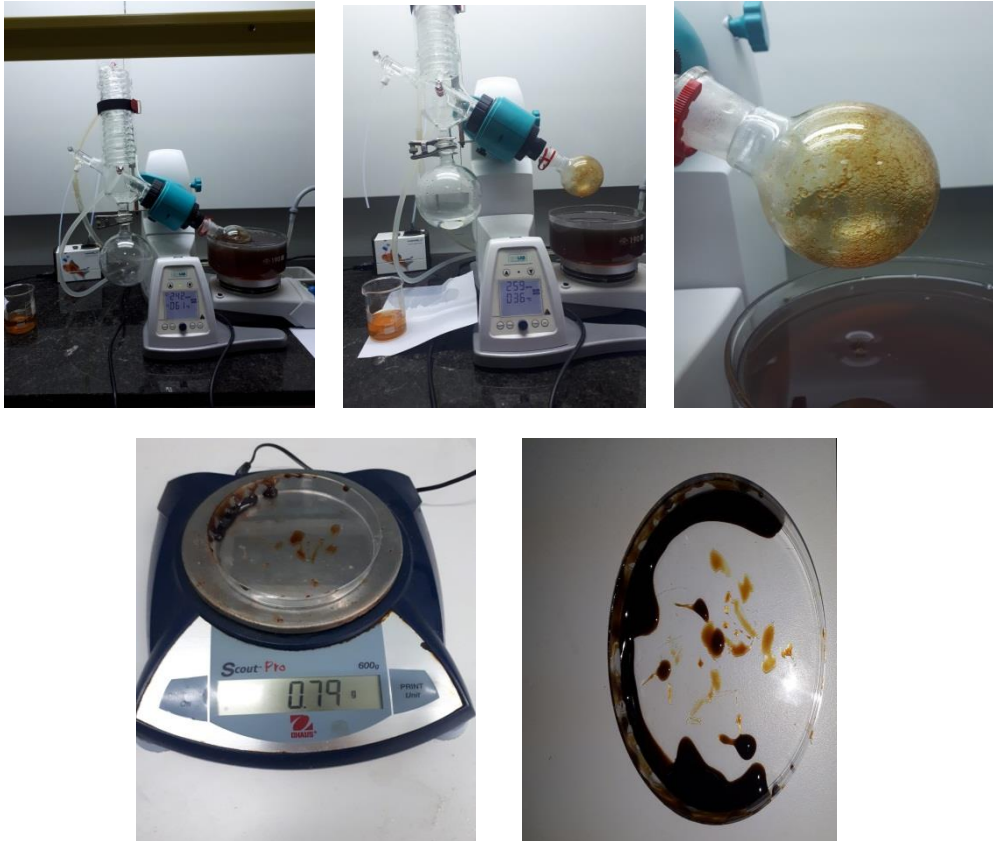


Figure 6: élimination du solvant par le rotavapeur

☞ 3^{ème} étape : calcul du rendement

Le rendement est calculé selon la formule suivante :

$$\begin{array}{l}
 M \longrightarrow 100 \% \\
 m \longrightarrow R
 \end{array}
 \left. \vphantom{\begin{array}{l} M \\ m \end{array}} \right\} R = \frac{m * 100}{M}$$

Tels que :

- **R** : le rendement de l'extraction.
- **M** : la masse de la poudre totale utilisée.
- **m** : la masse du résidu total obtenu.

C. Préparation du sirop simple

Nous avons préparé le sirop simple selon la formule décrite à la Pharmacopée Européenne 6^{ème} édition :

Saccharose.....	165 g
Eau	100 g

Le protocole suivi est le suivant :

- Dissoudre 165 g de saccharose dans 100 g d'eau bidistillée.
- Porter l'ensemble à ébullition (105°C).
- Récupérer la solution chaude lorsque la densité atteint 1,26.
- Filtrer immédiatement la solution chaude avec un filtre préalablement chauffé.
- Conserver dans un récipient hermétiquement fermé à l'abri de la lumière.



Figure 7 : Préparation du sirop simple

D. Solubilisation des principes actifs

Les principes actifs possédant une bonne solubilité dans l'eau sont directement mis en solution dans le sirop simple. Or, ce n'est pas le cas pour la majorité de nos principes actifs qui présentent une très faible solubilité en milieu aqueux nécessitant ainsi le recours à un moyen pour pouvoir les solubiliser dans le sirop simple.

Comme solubilisant, nous avons choisi l'éthanol dont le degré alcoolique a été optimisé.

Nous avons procédé comme suit :

☞ Mouillage de l'éthanol

Cette opération consiste à ramener à un titre inférieur un alcool de titre déterminé en lui ajoutant de l'eau. De cette manière, des mélanges hydroalcooliques à différents degrés alcooliques ont été préparés en se basant sur les calculs ci-dessous :

- Le poids d'alcool fort à diluer (X) est obtenu par l'équation suivante :

$$X = P \frac{b}{a}$$

X: poids d'alcools fort à diluer (g)

P : poids d'alcools faible à obtenir

a : titre massique de l'alcool fort

b : titre massique de l'alcool faible

- Le volume d'alcool fort à diluer (V_{AF}) : $V_{AF} = X / \text{Densité}$
- La quantité d'eau à ajouter (Y) : $Y = P - X$
- Le volume d'eau à ajouter (V_{eau}) : $V_{eau} = Y / \text{Densité} = Y$ (densité = 1)

Remarque : il existe des tableaux inscrits à la pharmacopée Européenne indiquant la masse volumique et le titre massique des alcools à 20°C en fonction du titre volumique.

☞ Choix du degré alcoolique optimum

Nous avons introduit 0,06 mg du thymol et 0,05mg du menthol sous agitation dans 50ml d'éthanol à différents degrés alcooliques. La solubilité est ensuite appréciée par examen visuel de la préparation dans le temps.



Figure 8: Solubilisation du thymol et menthol

E. Préparation du liquide médicamenteux

Nous avons dissous les différentes drogues dans 50ml d'éthanol au degré choisi en respectant l'ordre suivant :

- Acide benzoïque (conservateur) : 0,16g
- Eucalyptol : 0,33ml
- Thymol : 0,06g
- Menthol : 0,05g
- Extrait aqueux de la réglisse : 0,1g

Après quelques minutes d'agitation, nous avons procédé à une filtration par un micro filtre pour éliminer les impuretés.



Figure 9: liquide médicamenteux

F. Préparation du sirop final

Nous avons ajouté au liquide médicamenteux déjà préparé une quantité de sirop simple suffisante pour atteindre 100 ml de préparations liquides. Le mélange est soumis à une agitation douce pendant 10 minutes.

Le sirop final est conditionné dans un flacon opaque et conservé à température ambiante.



Figure 10 : Sirop final

II.2.6. Contrôle du produit fini

Dans le but d'apprécier la qualité de notre préparation, nous avons procédé aux contrôles suivants:

☞ Contrôle organoleptique

Il s'agit de vérifier la couleur, l'odeur et la saveur du sirop.

☞ Contrôle du pH

La mesure du pH se fait par méthode potentiométrique à l'aide d'un pH-mètre calibré dont l'électrode est directement immergée dans le sirop final.

La valeur obtenue est lue sur l'écran de l'appareil.

☞ Contrôle de la densité

Nous avons déterminé la densité du sirop (D) en se basant sur le rapport de sa masse (M) et son volume (V).

$$D = \frac{M}{V}$$



Figure 11 : Mesure du pH



Figure 12 : Détermination de la densité

☞ *Contrôle de la limpidité*

La limpidité est caractérisée par la capacité de transmission de la lumière par le sirop et l'absence de substances en suspension.

La limpidité du sirop a été appréciée par l'observation à l'œil nu contre la lumière du jour.

☞ *Évaluation de la cristallisation*

Il s'agit d'examiner l'apparition de tout précipité après avoir placé le sirop au réfrigérateur pendant une semaine.

☞ *Verrouillage du bouchon*

Les flacons de sirop sont retournés et conservés ainsi pendant une semaine. Le verrouillage serait confirmé au cas où le bouchon ne pourrait pas être facilement ouvert.

☞ *Contrôle microbiologique*

Le sirop étant une préparation non stérile destinée à la voie orale, le contrôle de sa qualité microbiologique consiste à dénombrer les germes aérobies totaux et à rechercher les germes spécifiques tels qu'*Escherichia coli*.

▪ **Condition opératoire**

- Milieux nutritifs spécifiques.
- Manipulation aseptique.
- Durée d'incubation : 24h.
- Température de l'étuve : 37°C.

▪ **Protocole**

- Préparer les milieux de culture.
- Ensemencer le sirop directement sur les milieux de culture en faisant des mouvements circulaires assurant une répartition homogène.
- Incube à 37°C pendant 24h.
- Interpréter les résultats.



Figure 13 : contrôle microbiologique

☞ Etude de stabilité

La stabilité d'un sirop se traduit par la constance dans le temps des différents paramètres de départ. La stabilité a été étudiée en temps réel par le contrôle des paramètres organoleptiques, le pH, la densité et la limpidité.

III. Résultats

III.1. Extraction de la réglisse

Le traitement au rota vapeur du macérât aqueux obtenu nous a fourni un extrait de couleur marron foncé ayant une consistance pâteuse et présentant l'odeur caractéristique de la réglisse.

A partir de **70g** de poudre utilisée (M), nous avons obtenu **1,48g**d'extrait (m), ce qui équivaut à un rendement (R) de **2,1%**

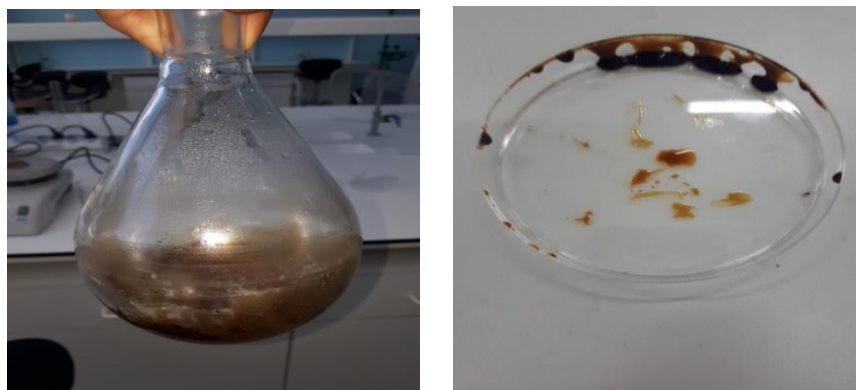


Figure 14 : extrait de la racine de réglisse

III.2. Identification du sirop simple

Sur le plan organoleptique, nous avons obtenu un sirop incolore et limpide.

La mesure de la densité a fourni les résultats suivants :

- Densité à chaud : **1,25**
- Densité à froid : **1,33**

III.3. Solubilisation des principes actifs

☞ Mouillage de l'éthanol

Tableau IV: Volumes d'alcool fort et d'eau à utiliser

Paramètres	Degrés alcooliques (% v/v) à 20°C									
	10	20	30	40	45	50	55	60	65	70
X (g)	3,53	17,27	26,22	35,48	40,28	45,21	50,27	55,50	60,90	66,48
V_{AF}(ml)	3,58	17,74	27,25	37,43	42,87	48,61	54,65	61,05	67,84	75,07
V_{eau} (ml)	96,47	82,73	73,78	64,52	59,72	54,79	49,73	44,50	32,16	33,52

☞ **Choix du degré alcoolique optimum**

Tableau V: Etude de la solubilité du thymol et du menthol dans l'éthanol

PA	Degré alcoolique de l'éthanol									
	70°	65°	60°	55°	50°	45°	40°	30°	20°	10°
Thymol	+++	+++	++	+	+	+/_	+/_	-	-	--
Menthol	+++	+++	++	+	+	+/_	+/_	-	-	--

(+) : Solubilisant

(-) : Non solubilisant

III.4. Contrôle du produit fini

☞ **Contrôle organoleptique et physico-chimique**

Tableau VI: Résultats des contrôles organoleptiques et physicochimiques

N	Paramètres	Résultats
1	Couleur	Jaunâtre
2	Odeur	Fraîche agréable
3	Goût	Sucré, peu rafraîchissant
4	pH	4,5
5	Densité	1,18
6	Limpidité	Bonne
7	Cristallisation	Absence
8	Verrouillage du flacon	Non confirmé

☞ **Contrôle microbiologique**

Après 24h d'incubation à 37°C, aucune poussée microbienne n'a été détectée.

☞ Etude de stabilité en temps réel

Tableau VII: Études de la stabilité du sirop en temps réel

Temps	Paramètres contrôlés				
	Couleur	Odeur	Goût	pH	Limpidité
1j	PC	PC	PC	PC	Bonne
2j	PC	PC	PC	PC	Bonne
7j	PC	PC	PC	PC	Bonne
30j	PC	PC	PC	PC	Bonne
50j	PC	PC	PC	PC	Bonne

j : jour, PC : Pas de changement

IV. Discussion

Ce travail avait pour objectif la formulation d'un sirop à activité expectorante à base du macérât de *Glycyrrhiza glabra* Linn auquel sont associés des produits actifs d'origine synthétique incluant l'eucalyptol, le thymol et le menthol. L'obtention d'un sirop de bonne qualité était notre principale préoccupation afin de contribuer à la bonne prise en charge de la toux productive.

Dans le but de parvenir à des résultats satisfaisants respectant les normes et allant en concordance avec la littérature et les données bibliographiques, nous avons essayé de trouver pour chaque obstacle des solutions adéquates en répondant à de multiples questions concernant la forme galénique, les substances actives et la méthodologie de formulation.

Le choix est porté sur la forme liquide sirop en raison de la facilité d'administration par voie orale, les nombreux avantages de la forme sirop mais aussi limité par le manque de moyens matériels au niveau du laboratoire.

A travers les substances actives sélectionnées, nous voulions renforcer l'action fluidifiante due essentiellement à l'eucalyptol et au menthol par un effet anti-infectieux conjugué à une action anti-inflammatoire. Le thymol à lui seul possède, en plus de son activité expectorante, un large spectre d'activité antibactérienne ce qui rend son usage intéressant devant la croissance inquiétante de la résistance bactérienne consécutive à l'emploi anarchique des antibiotiques. Entre autres, l'action anti-inflammatoire et adoucissante de l'extrait de réglisse contribue fortement au soulagement de l'inflammation des voies respiratoires.

Partant du concept de la phytothérapie où le sirop doit être constitué entièrement de principes actifs d'origine naturels, nous n'avons malheureusement pu utiliser qu'un seul principe actif d'origine végétale qu'est l'extrait de réglisse. Ceci étant dû aux difficultés rencontrées lors de la récolte de plantes de bonne qualité au bon moment et dans de bonnes conditions mais également à l'indisponibilité de moyens nécessaires à l'extraction de différentes huiles essentielles.

Avant toute manipulation, nous avons procédé à la stérilisation à l'autoclave de toute la verrerie utilisée afin de supprimer tout risque de contamination microbienne pouvant lui être incriminé. Le recours à l'autoclave constitue la méthode de choix pour une destruction efficace des germes.

Par la suite, nous avons extrait par macération les composés solubles de la racine de réglisse préalablement pulvérisée en poudre. Les conditions opératoires ont déjà été optimisées lors des études ultérieures. Cette méthode d'extraction est efficace, facile à mettre en œuvre et convient

mieux aux parties de plantes compactes, dures et ligneuses qui cèdent difficilement leurs principes actifs (racines, rhizomes, écorces).

Le macérât obtenu a été traité au rota-vapeur afin d'éliminer aussi rapidement que possible le solvant utilisé (eau distillée). Le résidu obtenu possède une couleur marron foncé avec une odeur de réglisse caractéristique et une consistance pâteuse conforme aux normes. Le rendement de l'opération dans notre cas représente **2,1%**. Cette valeur reste relativement faible, elle pourrait différer d'une étude à une autre en raison de plusieurs facteurs : la zone géographique de collecte, le climat, le moment de collecte et la méthode d'extraction adoptée.

L'étape clé dans notre démarche de formulation était bien la solubilisation dans le sirop simple de l'ensemble des principes actifs présentant une très faible solubilité dans l'eau (eucalyptol, thymol et menthol). Comme solubilisant, nous avons choisi l'éthanol qui, facilement miscible à l'eau, solubilise rapidement les principes actifs en question à condition de l'utiliser au degré alcoolique adéquat. Selon les résultats obtenus, nous constatons une bonne solubilité à des degrés $\geq 50\%$ V/V pour un volume de 50ml d'éthanol. Il est à noter que le volume d'éthanol nécessaire est d'autant plus faible que le degré alcoolique est fort.

Le sirop final présente de bonnes propriétés organoleptiques favorisant ainsi l'acceptabilité du médicament chez les patients. Le pH mesuré (4,5) est dans l'intervalle d'acceptabilité pour les préparations liquides destinées à la voie orale. Quant à la densité, sa valeur (1,18) permet de se conformer à la définition d'un sirop. Le résultat négatif de l'essai microbiologique prouve la bonne qualité microbiologique du sirop préparé d'une part et l'efficacité du conservateur utilisé d'autre part.

Enfin, le suivi des paramètres organoleptiques et physicochimiques durant 50 jours de conservation à la température de laboratoire ne révèle aucun changement montrant ainsi une stabilité plus ou moins acceptable du produit fini. Cependant, il est impératif d'étudier la stabilité dans des conditions de stress au même titre que le dosage des produits de dégradation pour pouvoir se prononcer sur la stabilité du sirop.

Conclusion

Le progrès des sciences pharmaceutiques a donné naissance à une grande variété de formes galéniques nouvelles de plus en plus efficaces et dont la mise au point requiert des technologies complexes, lourdes et surtout coûteuses. Le sirop, bien que très ancien comme forme, garde toujours sa place dans l'arsenal thérapeutique vue sa meilleure biodisponibilité, sa rapidité d'action et plus particulièrement la simplicité de sa préparation.

Nous voulions, à travers ce travail, revaloriser l'intérêt des sirops essentiellement pour le traitement de la toux. En effet, nous avons pu répondre aux objectifs fixés au départ en arrivant à formuler un sirop associant trois principes actifs d'origine synthétique et un quatrième d'origine végétale.

Nous avons réussi par la même occasion à maîtriser l'extraction par macération, une méthode d'obtention des substances actives qui nous permettrait de nous initier à la phytothérapie.

A la lumière des résultats recueillis suite aux contrôles organoleptiques, physicochimiques et microbiologiques effectués, nous pouvons juger de la conformité de notre produit. Il est à noter que le lot préparé ne constitue qu'un lot pilote qui servira à l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité avant son utilisation à grande échelle pour la prise en charge de la toux.

Bibliographies

1. Johnson, D. and L.M. Osborn, *Cough variant asthma: a review of the clinical literature*. Journal of Asthma, 1991. **28**(2): p. 85-90.
 2. Morice, A., *The diagnosis and management of chronic cough*. European Respiratory Journal, 2004. **24**(3): p. 481-492.
 3. Morice, A., L. McGarvey, and I. Pavord, *Recommendations for the management of cough in adults*. Thorax, 2006. **61**(suppl 1): p. i1-i24.
 4. Chang, A.B. and J. Marchant, *Approach to chronic cough in children*. UpToDate [homepage on the Internet][Updated 30 Jan 2018, 2018.
 5. Williams, S.J., *Chronic respiratory illness*. 2004: Routledge.
 6. De Jongste, J. and M. Shields, *Cough• 2: Chronic cough in children*. Thorax, 2003. **58**(11): p. 998-1003.
 7. Chang, A.B., *Cough*. Pediatric Clinics of North America, 2009. **56**(1): p. 19-31.
 8. Chang, A., G. Redding, and M. Everard, *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. Pediatric pulmonology, 2008. **43**(6): p. 519-531.
 9. *Cough: dry cough*.
- myDr <https://www.mydr.com.au/respiratory-health/cough-dry-cough>, 2018.
10. Choudry, N. and R. Fuller, *Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough*. European Respiratory Journal, 1992. **5**(3): p. 296-300.
 11. VIDAL, C.S.E., *Toux de l'adulte*. VIDAL Le site de référence des professionnels de santé.
 12. Park, J.H., et al., *How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness*. Yonsei medical journal, 2010. **51**(3): p. 392-397.
 13. Widdicombe, J. and B. Undem, *Summary: central nervous pharmacology of cough*. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2002. **15**(3): p. 251.
 14. Hay, A.D., K. Schroeder, and T. Fahey, *Acute cough in children*. Bmj, 2004. **328**(7447): p. 1062.
 15. Kwon, N.-H., et al., *Causes and clinical features of subacute cough*. Chest, 2006. **129**(5): p. 1142-1147.
 16. Chung, K.F. and I.D. Pavord, *Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough*. The Lancet, 2008. **371**(9621): p. 1364-1374.
 17. Pratter, M.R., *Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2006. **129**(1): p. 59S-62S.
 18. Irwin, R.S., W.M. Corrao, and M.R. Pratter, *Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy*. American Review of Respiratory Disease, 1981. **123**(4): p. 413-417.
 19. Miravittles, M., *Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD*. Respiratory medicine, 2011. **105**(8): p. 1118-1128.
 20. Morimoto, T., et al., *An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Journal of evaluation in clinical practice, 2004. **10**(4): p. 499-509.
 21. Groneberg, D.A., et al., *Chronic cough due to occupational factors*. Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 2006. **1**(1): p. 3.
 22. Gibson, G.G. and P. Skett, *Introduction to drug metabolism*. 2013: Springer.
 23. Freestone, C. and R. Eccles, *Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold*. Journal of pharmacy and pharmacology, 1997. **49**(10): p. 1045-1049.
 24. Vernacchio, L., et al., *Cough and cold medication use by US children, 1999–2006: results from the Slone survey*. Pediatrics, 2008. **122**(2): p. e323-e329.
 25. Burns, J.M. and E.W. Boyer, *Antitussives and substance abuse*. Substance abuse and rehabilitation, 2013. **4**: p. 75.

26. Smith, B.S., et al., *Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient*. Chest, 2012. **141**(5): p. 1327-1336.
27. Jambhekar, S.S. and P.J. Breen, *Basic pharmacokinetics*. Vol. 76. 2009: Pharmaceutical Press London, UK:.
28. Lecomte, T. and V. Paris, *Le contrôle des dépenses en médicament en Allemagne, en France et au Royaume-Uni*. Economie et statistique, 1998. **312**(1): p. 109-124.
29. Serajuddin, A.T., et al., *Selection of solid dosage form composition through drug–excipient compatibility testing*. Journal of pharmaceutical sciences, 1999. **88**(7): p. 696-704.
30. Sofowora, A., *Medicinal plants and traditional medicine in Africa*. 1982.
31. Briskin, D.P., *Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health*. Plant physiology, 2000. **124**(2): p. 507-514.
32. Da Silva, P.P. and L. Meijer, *Recherche de substances naturelles à activité thérapeutique-Pierre Potier (1934-2006)*. médecine/sciences, 2012. **28**(5): p. 534-542.
33. Remy, P., G. Dirheimer, and J. Ebel, *Analogues de nucléosides polyphosphates: I. Synthèse de l'adénosine 5'-phosphohypophosphate*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1967. **136**(1): p. 99-107.
34. Lafontan, M., M. Berlan, and M. Prud'Hon, *Les agonistes bêta-adrénergiques. Mécanismes d'action: lipomobilisation et anabolisme*. Reproduction Nutrition Développement, 1988. **28**(1): p. 61-84.
35. Bonnabry, D.P. *Les interactions médicamenteuses: des mécanismes théoriques à la gestion dans la pratique*. in *Symposium de formation continue Novartis*. 2007.
36. Rizvi, G.D.a.M.A., *Glycyrrhiza glabra L. (Liquorice)* 2016. **29**.
37. Yogesh Badkhane, A.S.Y., A. Bajaj, Ajit K. Sharma, D. K. Raghuvanshi, *GLYCYRRHIZA GLABRA L. A MIRACLE MEDICINAL HERB* Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2014. **4**(12).
38. Fisch, G.u., *Licorice Glycyrrhiza spp*. The ABC Clinical Guide to Herbs.
39. Jalal Bayati Zadeh, Z.M.K., *Licorice (Glycyrrhiza glabra Linn) As a Valuable Medicinal Plant*. International journal of Advanced Biological and Biomedical Research, 2013. **1**(10).
40. A. Karkanis, N.M., S.A. Petropoulos & I.C.F.R. Ferreira, *Phytochemical composition, health effects and crop management of liquorice (Glycyrrhiza glabra L.): A medicinal plant*. Food Reviews International, 2016.
41. Kar, A., *Pharmacognosy And Pharmacobiotechnology*. 2003: New Age International (P) Limited.
42. Naidu, A.S., *Natural Food Antimicrobial Systems*. 2000: CRC Press.
43. McDowell, W.B., I. *The Synthesis of Thymol and Chlorothymol as Intermediates in the Production of Racemic Menthol*. II. *The Antipodes of 2-nitro-1-butanol*. 1944: Ohio State University.
44. Braun, L. and M. Cohen, *Herbs and Natural Supplements Inkling: An Evidence-Based Guide*. 2010: Elsevier Health Sciences APAC.
45. Stephenson, J., *Hahnemannian Provings*. 1998: B. Jain Publishers Pvt. Limited.
46. Heinrich, M., et al., *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy E-Book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
47. Martindale, W. and P.S.o.G. Britain, *The extra pharmacopoeia*. 1958: Pharmaceutical Press.
48. *The Doctor*. 1878: McGowan & Company Limited.
49. Hood, S.C., *Commercial production of thymol from horsemint (Monarda punctata)*. 1916: U.S. Dept. of Agriculture.
50. Price, L. and S. Price, *Aromatherapy for Health Professionals E-Book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
51. Nagoor Meeran, M.F., et al., *Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development*. Frontiers in Pharmacology, 2017. **8**(380).
52. Haeseler, G., et al., *Voltage-dependent block of neuronal and skeletal muscle sodium channels by thymol and menthol*. European journal of anaesthesiology, 2002. **19**(8): p. 571-579.

53. Peixoto-Neves, D., et al., *Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta*. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2010. **24**(3): p. 341-350.
54. Stamatii, A., et al., *Toxicity of selected plant volatiles in microbial and mammalian short-term assays*. *Food and chemical toxicology*, 1999. **37**(8): p. 813-823.
55. Priestley, C.M., et al., *Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABAA receptors and a homo-oligomeric GABA receptor from *Drosophila melanogaster**. *British journal of pharmacology*, 2003. **140**(8): p. 1363-1372.
56. Kumari, S., et al., *Thymol nanoemulsion exhibits potential antibacterial activity against bacterial pustule disease and growth promotory effect on soybean*. *Scientific reports*, 2018. **8**(1): p. 6650-6650.
57. de Moraes, S.M., et al., *Thymol and eugenol derivatives as potential antileishmanial agents*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2014. **22**(21): p. 6250-6255.
58. Schindler, G., et al., *Thymol 2002*. 2018.
59. Basch, E., et al., *Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol*. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 2004. **4**(1): p. 49-67.
60. Kohlert, C., et al., *Systemic Availability and Pharmacokinetics of Thymol in Humans*. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2002. **42**(7): p. 731-737.
61. Hamoud, R., et al., *Synergistic interactions in two-drug and three-drug combinations (thymol, EDTA and vancomycin) against multi drug resistant bacteria including *E. coli**. *Phytomedicine*, 2014. **21**(4): p. 443-447.
62. Ettayebi, K., J. El Yamani, and B.-D. Rossi-Hassani, *Synergistic effects of nisin and thymol on antimicrobial activities in *Listeria monocytogenes* and *Bacillus subtilis**. *FEMS Microbiology Letters*, 2000. **183**(1): p. 191-195.
63. Zhou, F., et al., *Synergistic effect of thymol and carvacrol combined with chelators and organic acids against *Salmonella Typhimurium**. *Journal of Food Protection*, 2007. **70**(7): p. 1704-1709.
64. Valero, M. and E. Frances, *Synergistic bactericidal effect of carvacrol, cinnamaldehyde or thymol and refrigeration to inhibit *Bacillus cereus* in carrot broth*. *Food microbiology*, 2006. **23**(1): p. 68-73.
65. Horváthová, E., et al., *Study of cytotoxic, genotoxic and DNA-protective effects of selected plant essential oils on human cells cultured in vitro*. *Neuro endocrinology letters*, 2006. **27**: p. 44-47.
66. Christianson, D.W., *Structural and Chemical Biology of Terpenoid Cyclases*. *Chemical reviews*, 2017. **117**(17): p. 11570-11648.
67. Fahimirad, S., et al., *Production of Recombinant Antimicrobial Polymeric Protein Beta Casein-E 50-52 and Its Antimicrobial Synergistic Effects Assessment with Thymol*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2017. **22**(6): p. 822.
68. Biller, O.M., et al., *Possible Synergistic Effects of Thymol and Nicotine Against *Crithidia bombi* Parasitism in Bumble Bees*. *PloS one*, 2015. **10**(12): p. e0144668-e0144668.
69. Deng, L.-L., et al., *Physical characterization and antioxidant activity of thymol solubilized Tween 80 micelles*. *Scientific reports*, 2016. **6**: p. 38160-38160.
70. Nagoor Meeran, M.F., et al., *Pharmacological Properties and Molecular Mechanisms of Thymol: Prospects for Its Therapeutic Potential and Pharmaceutical Development*. *Frontiers in pharmacology*, 2017. **8**: p. 380-380.
71. Meeran, N., et al., *Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development*. *Frontiers in pharmacology*, 2017. **8**: p. 380.
72. Bhattaram, V.A., et al., *Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products*. *Phytomedicine*, 2002. **9**: p. 1-33.
73. Schindler, G., et al., *Pharmacokinetics and bioavailability of an essential oil compound (thymol) after oral administration*. Vol. 6. 2001. 90-91.

74. Mason, S.E., et al., *Pharmacokinetic analysis of thymol, carvacrol and diallyl disulfide after intramammary and topical applications in healthy organic dairy cattle*. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2017. **34**(5): p. 740-749.
75. Foerst, W., *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry V2*. 2014.
76. Habtemariam, S., *Iridoids and Other Monoterpenes in the Alzheimer's Brain: Recent Development and Future Prospects*. Molecules (Basel, Switzerland), 2018. **23**(1): p. 117.
77. Vazquez, B.I., et al., *Inhibitory effects of eugenol and thymol on Penicillium citrinum strains in culture media and cheese*. International Journal of Food Microbiology, 2001. **67**(1-2): p. 157-163.
78. Mahmud, H., et al., *Inhibitory effect of thymol on suicidal erythrocyte death*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2009. **24**(5-6): p. 407-414.
79. Bagamboula, C., M. Uyttendaele, and J. Debevere, *Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and p-cymene towards Shigella sonnei and S. flexneri*. Food microbiology, 2004. **21**(1): p. 33-42.
80. Dambolena, J., et al., *Inhibitory effect of cyclic terpenes (limonene, menthol, menthone and thymol) on Fusarium verticillioides MRC 826 growth and fumonisin B1 biosynthesis*. Toxicon, 2008. **51**(1): p. 37-44.
81. Karapinar, M. and Ş.E. Aktuğ, *Inhibition of foodborne pathogens by thymol, eugenol, menthol and anethole*. International Journal of Food Microbiology, 1987. **4**(2): p. 161-166.
82. Wilson, J.A. and M.B. Isman, *Influence of essential oils on toxicity and pharmacokinetics of the plant toxin thymol in the larvae of Trichoplusia ni*. The Canadian Entomologist, 2006. **138**(4): p. 578-589.
83. Marsik, P., et al., *In vitro inhibitory effects of thymol and quinones of Nigella sativa seeds on cyclooxygenase-1-and-2-catalyzed prostaglandin E2 biosyntheses*. Planta medica, 2005. **71**(08): p. 739-742.
84. Si, W., et al., *In vitro assessment of antimicrobial activity of carvacrol, thymol and cinnamaldehyde towards Salmonella serotype Typhimurium DT104: effects of pig diets and emulsification in hydrocolloids*. Journal of Applied Microbiology, 2006. **101**(6): p. 1282-1291.
85. Du, E., et al., *In vitro antibacterial activity of thymol and carvacrol and their effects on broiler chickens challenged with Clostridium perfringens*. Journal of animal science and biotechnology, 2015. **6**(1): p. 58.
86. Du, E., et al., *In vitro antibacterial activity of thymol and carvacrol and their effects on broiler chickens challenged with Clostridium perfringens*. Journal of animal science and biotechnology, 2015. **6**: p. 58-58.
87. Jukic, M., et al., *In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone*. Phytotherapy Research, 2007. **21**(3): p. 259-261.
88. Deighton, N., et al., *Identification by EPR spectroscopy of carvacrol and thymol as the major sources of free radicals in the oxidation of plant essential oils*. Journal of the Science of Food and Agriculture, 1993. **63**(2): p. 221-225.
89. Gao, T., et al., *The Fungicidal Activity of Thymol against Fusarium graminearum via Inducing Lipid Peroxidation and Disrupting Ergosterol Biosynthesis*. Molecules (Basel, Switzerland), 2016. **21**(6): p. 770.
90. Pei, R.s., et al., *Evaluation of combined antibacterial effects of eugenol, cinnamaldehyde, thymol, and carvacrol against E. coli with an improved method*. Journal of food science, 2009. **74**(7): p. M379-M383.
91. Bilia, A.R., et al., *Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach*. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2014. **2014**: p. 651593-651593.
92. Severino, P., et al., *Essential oils as active ingredients of lipid nanocarriers for chemotherapeutic use*. Curr Pharm Biotechnol, 2015. **16**(4): p. 365-70.

93. Evans, J.D. and S.A. Martin, *Effects of thymol on ruminal microorganisms*. Current Microbiology, 2000. **41**(5): p. 336-340.
94. Magyar, J., et al., *Effects of thymol on calcium and potassium currents in canine and human ventricular cardiomyocytes*. British journal of pharmacology, 2002. **136**(2): p. 330-338.
95. Svircev, A.M., et al., *Effects of thymol fumigation on survival and ultrastructure of Monilinia fructicola*. Postharvest biology and technology, 2007. **45**(2): p. 228-233.
96. Fachini-Queiroz, F.C., et al., *Effects of thymol and carvacrol, constituents of Thymus vulgaris L. essential oil, on the inflammatory response*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012. **2012**.
97. Luna, A., et al., *Effects of thymol and carvacrol feed supplementation on lipid oxidation in broiler meat*. Poultry Science, 2010. **89**(2): p. 366-370.
98. Nostro, A., et al., *Effects of oregano, carvacrol and thymol on Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms*. Journal of medical microbiology, 2007. **56**(4): p. 519-523.
99. Kaji, I., S.-i. Karaki, and A. Kuwahara, *Effects of luminal thymol on epithelial transport in human and rat colon*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011.
100. Beer, A.-M., J. Lukanov, and P. Sagorchev, *Effect of Thymol on the spontaneous contractile activity of the smooth muscles*. Phytomedicine, 2007. **14**(1): p. 65-69.
101. Deb, D.D., et al., *Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60*. Chemico-biological interactions, 2011. **193**(1): p. 97-106.
102. Chang, H.-T., et al., *Effect of thymol on Ca²⁺ homeostasis and viability in MG63 human osteosarcoma cells*. Pharmacology, 2011. **88**(3-4): p. 201-212.
103. Costa, C., M. Lodesani, and L. Maistrello, *Effect of thymol and resveratrol administered with candy or syrup on the development of Nosema ceranae and on the longevity of honeybees (Apis mellifera L.) in laboratory conditions*. Apidologie, 2010. **41**(2): p. 141-150.
104. Kruk, I., et al., *The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species*. Chemosphere, 2000. **41**(7): p. 1059-1064.
105. Hashemipour, H., et al., *Effect of thymol and carvacrol feed supplementation on performance, antioxidant enzyme activities, fatty acid composition, digestive enzyme activities, and immune response in broiler chickens*. Poultry Science, 2013. **92**(8): p. 2059-2069.
106. Youdim, K.A. and S.G. Deans, *Effect of thyme oil and thymol dietary supplementation on the antioxidant status and fatty acid composition of the ageing rat brain*. British Journal of Nutrition, 2000. **83**(1): p. 87-93.
107. Tawakkal, I.S., M.J. Cran, and S.W. Bigger, *Effect of kenaf fibre loading and thymol concentration on the mechanical and thermal properties of PLA/kenaf/thymol composites*. Industrial Crops and Products, 2014. **61**: p. 74-83.
108. Baca, P., et al., *Effect of chlorhexidine-thymol varnish on root caries in a geriatric population: a randomized double-blind clinical trial*. Journal of dentistry, 2009. **37**(9): p. 679-685.
109. Sköld, K., et al., *Effect of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on prostaglandin E₂ levels in gingival crevicular fluid*. European journal of oral sciences, 1998. **106**(1): p. 571-575.
110. Bassolé, I.H.N., et al., *Composition and antimicrobial activities of Lippia multiflora Moldenke, Mentha x piperita L. and Ocimum basilicum L. essential oils and their major monoterpene alcohols alone and in combination*. Molecules (Basel, Switzerland), 2010. **15**(11): p. 7825-7839.
111. Periago, P., A. Palop, and P. Fernandez, *Combined effect of nisin, carvacrol and thymol on the viability of Bacillus cereus heat-treated vegetative cells*. Food Science and Technology International, 2001. **7**(6): p. 487-492.
112. Bakkali, F., et al., *Biological effects of essential oils--a review*. Food Chem Toxicol, 2008. **46**(2): p. 446-75.
113. Sedy, K. and E. Koschier, *Bioactivity of carvacrol and thymol against Frankliniella occidentalis and Thrips tabaci*. Journal of applied entomology, 2003. **127**(6): p. 313-316.
114. Aeschbach, R., et al., *Antioxidant actions of thymol, carvacrol, 6-gingerol, zingerone and hydroxytyrosol*. Food and Chemical Toxicology, 1994. **32**(1): p. 31-36.

115. Braga, P.C., et al., *Anti-inflammatory activity of thymol: inhibitory effect on the release of human neutrophil elastase*. *Pharmacology*, 2006. **77**(3): p. 130-136.
116. Habtemariam, S., *Antidiabetic Potential of Monoterpenes: A Case of Small Molecules Punching above Their Weight*. *International journal of molecular sciences*, 2017. **19**(1): p. 4.
117. Bayala, B., et al., *Anticancer activity of essential oils and their chemical components - a review*. *Am J Cancer Res*, 2014. **4**(6): p. 591-607.
118. Xu, J., et al., *The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against Escherichia coli*. *Letters in applied microbiology*, 2008. **47**(3): p. 174-179.
119. Kollanoor Johny, A., et al., *Antibacterial effect of trans-cinnamaldehyde, eugenol, carvacrol, and thymol on Salmonella Enteritidis and Campylobacter jejuni in chicken cecal contents in vitro*. *Journal of Applied Poultry Research*, 2010. **19**(3): p. 237-244.
120. Zhou, F., et al., *The antibacterial effect of cinnamaldehyde, thymol, carvacrol and their combinations against the foodborne pathogen Salmonella typhimurium*. *Journal of food safety*, 2007. **27**(2): p. 124-133.
121. Pattnaik, D., S. Vemulpad, and D. C.Kole, *Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro*. Vol. 86. 1996. 237-246.
122. Freires, I.A., et al., *Antibacterial Activity of Essential Oils and Their Isolated Constituents against Cariogenic Bacteria: A Systematic Review*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2015. **20**(4): p. 7329-7358.
123. He, S.-M., E. Chan, and S.-F. Zhou, *ADME properties of herbal medicines in humans: evidence, challenges and strategies*. *Current Pharmaceutical Design*, 2011. **17**(4): p. 357-407.
124. Shapiro, S. and B. Guggenheim, *The action of thymol on oral bacteria*. *Oral microbiology and immunology*, 1995. **10**(4): p. 241-246.
125. Canada and C. Santâe, *Thymol*. 2016.
126. *Thymol*. 2012, [Place of publication not identified]: Book On Demand.
127. Tsatsas, G. and V. Guioca-Dedopoulou, *Nouveaux dérivés du thymol et leur activité pharmacologique*. 1970, Paris: Masson.
128. Blaque, G., P. Université de, and p. Faculté de, *Les plantes à thymol*. 1923, impr. Lucien Declume: Lons-Le-Saunier.
129. Trolliet, J., *La réaction au thymol de Maclagan : valeur et interprétation cliniques*. 1948, Rochat: Lausanne.
130. Association française de, n., *Huile essentielle de thym, à thymol (Thymus zygis (Loefl.) L.), type Espagne) : T 75-349*. 1993, Paris: AFNOR.
131. Delaby, R. and A. Billuart, *Sur les dérivés halogénés du cinéol-1.8*. 1943, [Paris]: [Masson].
132. Cloëz, S., s. Académie des, and m. séance du, *Etude chimique de l'eucalyptol*. 1870, [S.I.].
133. Zupan, J.A., *Use of eucalyptol for enhancing skin permeation of bio-affecting agents*. 1984, Google Patents.
134. Roussel, J., *Un cas grave de phtisie : application de l'antisepsie pulmonaire, injections sous-cutanées d'eucalyptol et des antiseptiques toniques*. 1888, Sceaux: Impr. de Charaire et fils.
135. Peyser, S. and B. Friedrich-Wilhelms-Universität, *Ueber das Eucalyptol bei Febris intermittens*. 1875, Gedruckt bei M. Niethé: Berlin.
136. Steinmetz, M.D., J. Moulin-Traffort, and P. Regli, *Transmission and Scanning Electronmicroscopy Study of the Action of Sage and Rosemary Essential Oils and Eucalyptol on Candida albicans/Transmissions-und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung von Salbeiöl, Rosmarinöl und Eucalyptol auf Candida albicans*. *Mycoses*, 1988. **31**(1): p. 40-51.
137. Saviuc, C., et al., *Rosmarinus officinalis essential Oil and eucalyptol act as efflux pumps inhibitors and increase ciprofloxacin efficiency against Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii MDR strains*. *Rom. Biotechnol. Lett*, 2016. **21**: p. 11782-11790.
138. Pons, T.E., *Quelques considérations sur le traitement de la tuberculose pulmonaire injections hypodermiques d'Eucalyptol*. 1888, Impr. des écoles H. Jouve: Paris.
139. Leclerc, H., *Plantes médicinales des colonies françaises*. 1923, Paris: Masson.

140. Hanus, E., J. Guillot, and I. Université de Clermont, *Plantes à huiles essentielles riches en cinéoles*. 2007, [s.n.]: [S.l.].
141. Martin-Parot, C., et al., *Nouvelle approche dans le traitement de la poussée arthrosique : intérêts de la vectorisation des iridoïdes de l'harpagophyton par le 1,8-cinéole*. 2018.
142. Nikolić, B., et al., *Modulation of genotoxicity and DNA repair by plant monoterpenes camphor, eucalyptol and thujone in Escherichia coli and mammalian cells*. Food and chemical toxicology, 2011. **49**(9): p. 2035-2045.
143. Campion, J., *L'Eucalyptus Globulus et L'Eucalyptol*. (Cand. Jules Campion.). 1872: Paris.
144. Campion, J., *L'eucalyptus globulus et l'eucalyptol*. 1872, Imp. A. Parent: Paris.
145. Moretti, A.N., E.N. Zerba, and R.A. Alzogaray, *Lethal and sublethal effects of eucalyptol on T riatoma infestans and R hodnius prolixus, vectors of C hagas disease*. Entomologia Experimentalis et Applicata, 2015. **154**(1): p. 62-70.
146. Labbé, C., et al., *Les huiles essentielles à 1,8 cinéole propriétés et contours de sécurité du 1,8 cinéole, applications à l'officine*. 2014.
147. Juergens, U.R., et al., *Inhibitory activity of 1, 8-cineol (eucalyptol) on cytokine production in cultured human lymphocytes and monocytes*. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2004. **17**(5): p. 281-287.
148. Juergens, U.R., M. Stöber, and H. Vetter, *Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1.8-cineole) in human blood monocytes in vitro*. European journal of medical research, 1998. **3**: p. 508-510.
149. Scelza, M.F.Z., et al., *In vitro evaluation of macrophage viability after incubation in orange oil, eucalyptol, and chloroform*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2006. **102**(3): p. e24-e27.
150. Morcia, C., M. Malnati, and V. Terzi, *In vitro antifungal activity of terpinen-4-ol, eugenol, carvone, 1, 8-cineole (eucalyptol) and thymol against mycotoxigenic plant pathogens*. Food Additives & Contaminants: Part A, 2012. **29**(3): p. 415-422.
151. GARNERO, J., *Huiles essentielles*. 1996: Ed. Techniques Ingénieur.
152. Hunter, K.R., W. Doblecki, and G.B. Pelleu Jr, *Halothane and eucalyptol as alternatives to chloroform for softening gutta-percha*. Journal of endodontics, 1991. **17**(7): p. 310-312.
153. Caldas, G.F.R., et al., *Gastroprotective mechanisms of the monoterpene 1, 8-cineole (eucalyptol)*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0134558.
154. Capone, D.L., et al., *Evolution and occurrence of 1, 8-cineole (Eucalyptol) in Australian wine*. Journal of agricultural and food chemistry, 2011. **59**(3): p. 953-959.
155. Gurr, F. and J. Scroggie, *Eucalyptus oil poisoning treated by dialysis and mannitol infusion: With an appendix on the analysis of biological fluids for alcohol and eucalyptol*. Australasian annals of medicine, 1965. **14**(3): p. 238-249.
156. Soares, M., et al., *Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2005. **38**(3): p. 453-461.
157. Herve, E., S. Price, and G. Burns. *Eucalyptol in wines showing a "eucalyptus" aroma*. in Proc. VIIeme Symp. Internat. d'Oenologie, Actualites Oenologiques. 2003.
158. Kennedy-Feitosa, E., et al., *Eucalyptol attenuates cigarette smoke-induced acute lung inflammation and oxidative stress in the mouse*. Pulmonary pharmacology & therapeutics, 2016. **41**: p. 11-18.
159. Clark, G., *Eucalyptol*. Perfumer & Flavorist, 2000. **25**(3): p. 6-16.
160. Bährle-Rapp, M., *Eucalyptol*. 2007.
161. *EUCALYPTOL*. 1979: p. 372-373.
162. Cloez, M.S. and s. Académie des, *Étude chimique de l'eucalyptol*. 1870, Paris: Paul Dupont.
163. Augias, J., *Essai d'asepsie médicale : L'eucalyptol et la tuberculose pulmonaire*. 1887: Montpellier.

164. Sukontason, K.L., et al., *Effects of eucalyptol on house fly (Diptera: Muscidae) and blow fly (Diptera: Calliphoridae)*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2004. **46**(2): p. 97-101.
165. *Effects of eucalyptol on house fly (Diptera: Muscidae) and blow fly (Diptera: Calliphoridae)*. 2004.
166. Uemura, M., et al., *Effectiveness of eucalyptol and d-limonene as gutta-percha solvents*. Journal of endodontics, 1997. **23**(12): p. 739-741.
167. Jori, A., et al., *Effect of eucalyptol (1, 8-cineole) on the metabolism of other drugs in rats and in man*. European journal of pharmacology, 1970. **9**(3): p. 362-366.
168. Karataş, E., et al., *The effect of chloroform, orange oil and eucalyptol on root canal transportation in endodontic retreatment*. Australian Endodontic Journal, 2016. **42**(1): p. 37-40.
169. Khedmat, S., et al., *Effect of chloroform, eucalyptol and orange oil solvents on the microhardness of human root dentin*. Journal of dentistry (Tehran, Iran), 2015. **12**(1): p. 25.
170. Fox, N., *Effect of camphor, eucalyptol and menthol on the vascular state of the mucous membrane*. Archives of Otolaryngology, 1927. **6**(2): p. 112-122.
171. Fox, N., *The effect of camphor, eucalyptol and menthol on the nasal mucosa*. Archives of Otolaryngology, 1930. **11**(1): p. 48-54.
172. Liu, C.-H. and F.-Y. Chang, *Development and characterization of eucalyptol microemulsions for topic delivery of curcumin*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2011. **59**(2): p. 172-178.
173. Girou, J., *De l'eucalyptol considéré principalement comme antiseptique*. 1882, [s.n.]: Montpellier.
174. Habert, E., *De la valeur thérapeutique des injections hypodermiques d'eucalyptol et d'iodoforme dans la tuberculose pulmonaire*. 1887, Impr. Nancéienne: Nancy.
175. Anthoine, H., *De l' Eucalyptol ou lichlorhydrate d'encalyptème ... [titre de la couv.]*. 1894, Paris: Typ. Hennuyer.
176. De Vincenzi, M., et al., *Constituents of aromatic plants: eucalyptol*. Fitoterapia, 2002. **73**(3): p. 269-275.
177. Nikolić, B., et al., *Comparative study of genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic activities of monoterpenes camphor, eucalyptol and thujone in bacteria and mammalian cells*. Chemicobiological interactions, 2015. **242**: p. 263-271.
178. Horvathova, E., et al., *Assessment of antioxidative, chelating, and DNA-protective effects of selected essential oil components (eugenol, carvacrol, thymol, borneol, eucalyptol) of plants and intact Rosmarinus officinalis oil*. Journal of agricultural and food chemistry, 2014. **62**(28): p. 6632-6639.
179. kumar Sahoo, R., et al., *Anti-dermatophytic activity of eucalyptol rich turmeric somaclone oil against human pathogenic isolates*. Journal of Medicinal Plants Research, 2011. **5**(9): p. 1594-1597.
180. ZHANG, L.-j., et al., *Antibacterial and anti-inflammatory effects of eucalyptol*. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2013. **47**(3): p. 21-24.
181. Karlović, Z., et al., *Antibacterial activity of halothane, eucalyptol and orange oil*. Acta Stomatologica Croatica, 2000. **34**(3): p. 307-309.
182. Lima, P.R., et al., *1, 8-cineole (eucalyptol) ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis via modulation of cytokines, oxidative stress and NF-κB activity in mice*. Life sciences, 2013. **92**(24-26): p. 1195-1201.
183. Khan, A.-u. and A.-H. Gilani, *Natural Products Useful in Respiratory Disorders: Focus on Side-Effect Neutralizing Combinations*. PTR Phytotherapy Research, 2015. **29**(9): p. 1265-1285.
184. Schmidt, S., *Mouthwashes and gargles : oral health*. SA Pharmacist's Assistant, 2015. **15**(3): p. 8-10.
185. Harkness, R. and S. Bratman, *Mosby's handbook of drug-herb and drug-supplement interactions*. 2003, St. Louis: Mosby.
186. Gupta, S.C., S. Prasad, and B.B. Aggarwal, *Drug discovery from mother nature*. 2016.
187. Maddocks-Jennings, W. and J.M. Wilkinson, *Aromatherapy practice in nursing: literature review*. JAN Journal of Advanced Nursing, 2004. **48**(1): p. 93-103.

188. Santos, F.A. and V.S.N. Rao, *Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils*. PTR Phytotherapy Research, 2000. **14**(4): p. 240-244.
189. Ghnaya, A.B., et al., *Eucalyptus erythrocorys* L. notes ethnobotanique et phytopharmacologique. Phytothérapie Phytothérapie : De la Recherche à la Pratique, 2015. **13**(4): p. 262-266.
190. Comley, M., L.M. Sykes, and L. Kelly, *Availability, indications for use and main ingredients of mouthwashes in six major supermarkets in Gauteng : research*. South African Dental Journal, 2016. **71**(7): p. 308-313.
191. Boukhatem, M.N., et al., *Eucalyptus globulus (Labill.) : un arbre à essence aux mille vertus*. Phytothérapie Phytothérapie, 2017: p. 1-12.
192. Ghnaya, A.B., et al., *Eucalyptus erythrocorys* L. notes ethnobotanique et phytopharmacologique. Phytothérapie Phytothérapie, 2015.
193. Redasani, V.K. and S.B. Bari, *Synthesis and evaluation of mutual prodrugs of ibuprofen with menthol, thymol and eugenol*. European journal of medicinal chemistry, 2012. **56**: p. 134-138.
194. Hiki, N., et al., *A phase I study evaluating tolerability, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of L-menthol in upper gastrointestinal endoscopy*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2011. **90**(2): p. 221-228.
195. Horne, D.B., et al., *Optimization of potency and pharmacokinetic properties of tetrahydroisoquinoline transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) antagonists*. Journal of medicinal chemistry, 2014. **57**(7): p. 2989-3004.
196. Gelal, A., et al., *Effect of menthol on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects*. European journal of clinical pharmacology, 2005. **60**(11): p. 785-790.
197. Liu, B., et al., *TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain*. PAIN®, 2013. **154**(10): p. 2169-2177.
198. Wasner, G., et al., *Topical menthol—a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors*. Brain, 2004. **127**(5): p. 1159-1171.
199. Klein, A.H., et al., *Topical application of L-menthol induces heat analgesia, mechanical allodynia, and a biphasic effect on cold sensitivity in rats*. Behavioural brain research, 2010. **212**(2): p. 179-186.
200. Ye, B., et al., *Synthesis and biological evaluation of menthol-based derivatives as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2003. **13**(19): p. 3361-3365.
201. Green, B.G., *The sensory effects of l-menthol on human skin*. Somatosensory & motor research, 1992. **9**(3): p. 235-244.
202. Heck, J.D., *A review and assessment of menthol employed as a cigarette flavoring ingredient*. Food and Chemical Toxicology, 2010. **48**: p. S1-S38.
203. Hatem, S., et al., *Psychophysical study of the effects of topical application of menthol in healthy volunteers*. Pain, 2006. **122**(1-2): p. 190-196.
204. Babulka, P., *Plantes médicinales du traitement des pathologies rhumatismales: de la médecine traditionnelle à la phytothérapie moderne*. Phytothérapie, 2007. **5**(3): p. 137-145.
205. Lamendin, H., G. Toscano, and P. Requirand, *Phytothérapie et aromathérapie buccodentaires*. EMC-Dentisterie, 2004. **1**(2): p. 179-192.
206. Watson, H., et al., *New compounds with the menthol cooling effect*. J. Soc. Cosmet. Chem, 1978. **29**(185): p. 200.
207. Tsuzuki, K., et al., *Menthol-induced Ca²⁺ release from presynaptic Ca²⁺ stores potentiates sensory synaptic transmission*. Journal of neuroscience, 2004. **24**(3): p. 762-771.
208. Kamatou, G.P., et al., *Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties*. Phytochemistry, 2013. **96**: p. 15-25.
209. Galeotti, N., et al., *Menthol: a natural analgesic compound*. Neuroscience letters, 2002. **322**(3): p. 145-148.

210. Edison, R.G., *Menthol filter for cigarettes*. 1980, Google Patents.
211. Henningfield, J.E. and M.V. Djordjevic, *Menthol cigarettes: research needs and challenges*. Nicotine & tobacco research, 2004.
212. Eccles, R., *Menthol and related cooling compounds*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1994. **46**(8): p. 618-630.
213. Brouard, P.J., *Médicaments controversés en pneumopédiatrie: les prescrire à bon escient*.
214. RAKIETEN, N., et al., *MAMMALIAN CILIATED RESPIRATORY EPITHELIUM: Studies with Particular Reference to Effects of Menthol, Nicotine, and Smoke of Mentholated and Nonmentholated Cigarettes*. AMA archives of otolaryngology, 1952. **56**(5): p. 494-503.
215. Bonnefond, C., *La menthe poivrée: les applications de demain*. 2004.
216. Hoffman, A.C., *The health effects of menthol cigarettes as compared to non-menthol cigarettes*. Tobacco induced diseases, 2011. **9**(1): p. S7.
217. Rozza, A.L., et al., *The gastroprotective effect of menthol: involvement of anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory activities*. PloS one, 2014. **9**(1): p. e86686.
218. Geirsson, G., *Evidence of cold receptors in the human bladder: effect of menthol on the bladder cooling reflex*. The Journal of urology, 1993. **150**(2 Part 1): p. 427-430.
219. da Silveira Novelino, A.M., E. Daemon, and G.L.G. Soares, *Evaluation of the acaricide effect of thymol, menthol, salicylic acid, and methyl salicylate on Boophilus microplus (Canestrini 1887)(Acari: Ixodidae) larvae*. Parasitology research, 2007. **101**(3): p. 809.
220. Egloff, C., et al., *en médecine bucco-dentaire*.
221. Yosipovitch, G., et al., *Effect of topically applied menthol on thermal, pain and itch sensations and biophysical properties of the skin*. Archives of dermatological research, 1996. **288**(5-6): p. 245-248.
222. Tamaoki, J., et al., *Effect of menthol vapour on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma*. Respiratory medicine, 1995. **89**(7): p. 503-504.
223. HENSEL, H. and Y. ZOTTERMAN, *The effect of menthol on the thermoreceptors*. Acta Physiologica Scandinavica, 1951. **24**(1): p. 27-34.
224. Squier, C.A., M.J. Mantz, and P.W. Wertz, *Effect of menthol on the penetration of tobacco carcinogens and nicotine across porcine oral mucosa ex vivo*. Nicotine & Tobacco Research, 2010. **12**(7): p. 763-767.
225. Nomoto, Y., et al., *Effect of menthol on detrusor smooth-muscle contraction and the micturition reflex in rats*. Urology, 2008. **72**(3): p. 701-705.
226. Wasner, G., et al., *The effect of menthol on cold allodynia in patients with neuropathic pain*. Pain Medicine, 2007. **9**(3): p. 354-358.
227. Wasner, G., et al., *The Effect of Menthol on Cold Allodynia in Patients with Neuropathic Pain*. PAIN MEDICINE, 2008. **9**(3).
228. Rozza, A., et al., *Effect of menthol in experimentally induced ulcers: pathways of gastroprotection*. Chemico-biological interactions, 2013. **206**(2): p. 272-278.
229. KATAYAMA, K., et al., *Effect of l-menthol on the permeation of indomethacin, mannitol and cortisone through excised hairless mouse skin*. Chemical and pharmaceutical bulletin, 1992. **40**(11): p. 3097-3099.
230. Sant'Ambrogio, F.B., J.W. Anderson, and G. Sant'Ambrogio, *Effect of l-menthol on laryngeal receptors*. Journal of Applied Physiology, 1991. **70**(2): p. 788-793.
231. Morice, A., et al., *Effect of inhaled menthol on citric acid induced cough in normal subjects*. Thorax, 1994. **49**(10): p. 1024-1026.
232. Gordon, S., et al., *Effect of cigarette menthol content on mainstream smoke emissions*. Chemical research in toxicology, 2011. **24**(10): p. 1744-1753.
233. Foulds, J., et al., *Do smokers of menthol cigarettes find it harder to quit smoking?* Nicotine & Tobacco Research, 2010. **12**(suppl_2): p. S102-S109.
234. Pan, R., et al., *Central mechanisms of menthol-induced analgesia*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2012. **343**(3): p. 661-672.

235. Fallon, M., et al., *Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist*. Supportive Care in Cancer, 2015. **23**(9): p. 2769-2777.
236. Wayne, G.F. and G.N. Connolly, *Application, function, and effects of menthol in cigarettes: a survey of tobacco industry documents*. Nicotine & tobacco research, 2004. **6**(Suppl_1): p. S43-S54.
237. Brouard, P.J., *Antitussifs, AINS, IPP, bêtabloquants...: Quel bon usage en pneumopédiatrie?*
238. Juergens, U.R., et al., *Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial*. Respiratory medicine, 2003. **97**(3): p. 250-256.
239. Abbaszadeh, S., et al., *Antifungal efficacy of thymol, carvacrol, eugenol and menthol as alternative agents to control the growth of food-relevant fungi*. Journal de mycologie medicale, 2014. **24**(2): p. e51-e56.
240. Alauzet, F., et al., *Recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament concernant le traitement de la toux aiguë du nourrisson: évaluation des pratiques médicales dans les Alpes-Maritimes*. Archives de Pédiatrie, 2014. **21**(5): p. 461-468.
241. Gomes-Carneiro, M.R., I. Felzenszwalb, and F.J. Paumgarten, *Mutagenicity testing of (±)-camphor, 1, 8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 1998. **416**(1-2): p. 129-136.
242. Heng, M., *Local necrosis and interstitial nephritis due to topical methyl salicylate and menthol*. Cutis, 1987. **39**(5): p. 442-444.
243. Xu, X., et al., *Effect of menthol on ocular drug delivery*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2011. **249**(10): p. 1503.
244. Occhio, L., *Aromathérapie, vigilance au comptoir*. Actualités Pharmaceutiques, 2018. **57**(580): p. 30-34.
245. Damle, M., *Glycyrrhiza glabra (Licorice) - a potent medicinal herb*. International Journal of Herbal Medicine, 2014.
246. N. Radhakrishnan, M.P., A. Gnanamani, Ph.D., S. Sadulla, Ph.D., *EFFECT OF LICORICE (Glycyrrhiza glabra Linn.), A SKIN-WHITENING AGENT ON BLACK MOLLY (Poecilia latipinna) CHORD*. Central Leather Research Institute. Adyar - India, 2005.
247. Ji-Yeon Yu, J.Y.H., Kyung-Mi Kim, Young-Suk Jung, Jae-Chul Jung, * and Seikwan Oh, *Anti-Inflammatory Activities of Licorice Extract and Its Active Compounds, Glycyrrhizic Acid, Liquiritin and Liquiritigenin, in BV2 Cells and Mice Liver*. Molecules 2015.
248. R. K. Harwansh, K.C.P., S. K. Pareta, J. Singh, R. Biswas, *PHARMACOLOGICAL STUDIES ON GLYCYRRHIZA GLABRA*. Pharmacologyonline, 2011.
249. Thakur, A.K., *Pharmacological Perspective of Glycyrrhiza glabra Linn*. Journal of Analytical & Pharmaceutical Research, 2017. **5**(5).
250. <http://www.altmedrev.com/archive/publications/10/3/230.pdf>, *Glycyrrhiza glabra* 2005. **10**.
251. Somayeh Nazari, M.R.a.H.H., *Toxicological Effects of Glycyrrhiza glabra (Licorice)*. PHYTOTHERAPY RESEARCH, 2017.
252. Azirak, S. and E. Rencuzogullari, *The in vivo genotoxic effects of carvacrol and thymol in rat bone marrow cells*. Environmental Toxicology: An International Journal, 2008. **23**(6): p. 728-735.
253. Satooka, H. and I. Kubo, *Effects of thymol on B16-F10 melanoma cells*. Journal of agricultural and food chemistry, 2012. **60**(10): p. 2746-2752.
254. ÖZKAN, A. and A. ERDOĞAN, *Membrane and DNA damaging/protective effects of eugenol, eucalyptol, terpinen-4-ol, and camphor at various concentrations on parental and drug-resistant H1299 cells*. Turkish Journal of Biology, 2013. **37**(4).
255. Zeraatpisheh, Z. and J. Vatanparast, *Eucalyptol induces hyperexcitability and epileptiform activity in snail neurons by inhibiting potassium channels*. European journal of pharmacology, 2015. **764**: p. 70-78.
256. Seol, G.H. and K.Y. Kim, *Eucalyptol and its role in chronic diseases*, in *Drug Discovery from Mother Nature*. 2016, Springer. p. 389-398.

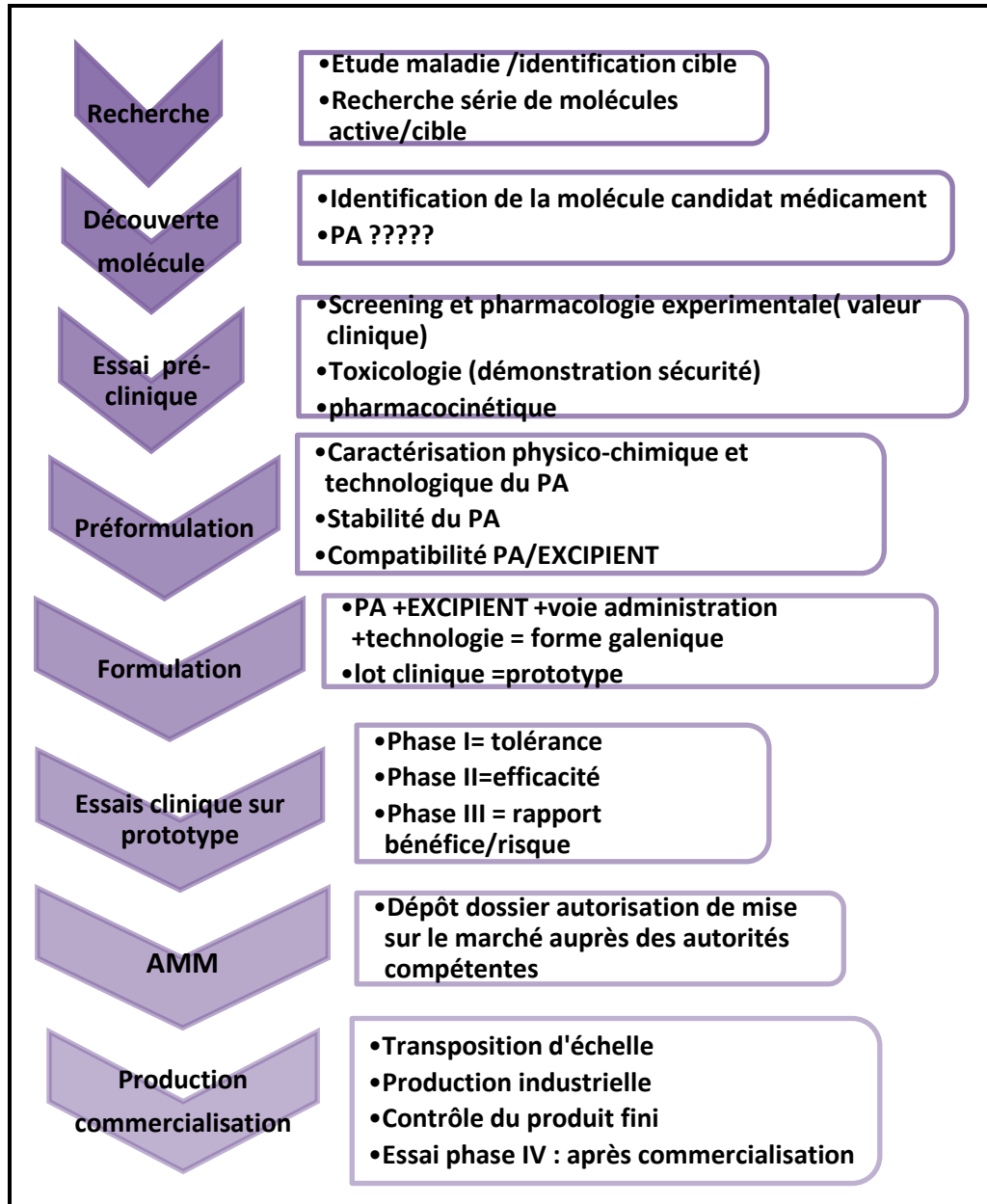
257. Damasceno, M.d.B.M.V., et al., *Acute and neuropathic orofacial antinociceptive effect of eucalyptol*. *Inflammopharmacology*, 2017. **25**(2): p. 247-254.
258. Melis, K., A. Bochner, and G. Janssens, *Accidental nasal eucalyptol and menthol instillation*. *European journal of pediatrics*, 1989. **148**(8): p. 786-787.
259. Ellis, M.D. and F.P. Baxendale, *Toxicity of seven monoterpenoids to tracheal mites (Acari: Tarsonemidae) and their honey bee (Hymenoptera: Apidae) hosts when applied as fumigants*. *Journal of economic entomology*, 1997. **90**(5): p. 1087-1091.
260. Harwood, S.H., A.F. Moldenke, and R.E. Berry, *Toxicity of peppermint monoterpenes to the variegated cutworm (Lepidoptera: Noctuidae)*. *Journal of Economic Entomology*, 1990. **83**(5): p. 1761-1767.
261. Bernson, V.S. and B. Pettersson, *The toxicity of menthol in short-term bioassays*. *Chemico-biological interactions*, 1983. **46**(2): p. 233-246.
262. Thorup, I., et al., *Short term toxicity study in rats dosed with pulegone and menthol*. *Toxicology letters*, 1983. **19**(3): p. 207-210.
263. Shasany, A.K., et al., *Positive correlation between menthol content and in vitro menthol tolerance in Mentha arvensis L. cultivars*. *Journal of biosciences*, 2000. **25**(3): p. 263-266.
264. Ebert, T.A., et al., *Oral toxicity of essential oils and organic acids fed to honey bees (Apis mellifera)*. *Journal of apicultural research*, 2007. **46**(4): p. 220-224.
265. Yamaguchi, T., J. Caldwell, and P.B. Farmer, *Metabolic fate of [3H]-l-menthol in the rat*. *Drug Metabolism and Disposition*, 1994. **22**(4): p. 616-624.
266. Baibars, M., et al., *Menthol toxicity: an unusual cause of coma*. *Case reports in medicine*, 2012. **2012**.
267. Dhawan, S., et al., *Menthol tolerant clones of Mentha arvensis: approach for in vitro selection of menthol rich genotypes*. *Plant cell, tissue and organ culture*, 2003. **75**(1): p. 87-94.
268. Ahijevych, K. and B.E. Garrett, *Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2004. **6**(Suppl_1): p. S17-S28.
269. Hermens, J. and P. Leeuwangh, *Joint toxicity of mixtures of 8 and 24 chemicals to the guppy (Poecilia reticulata)*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 1982. **6**(3): p. 302-310.
270. Lee, S.E., et al., *Fumigant toxicity of volatile natural products from Korean spices and medicinal plants towards the rice weevil, Sitophilus oryzae (L)*. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 2001. **57**(6): p. 548-553.
271. Hoo, G.W.S., et al., *Fatal large-volume mouthwash ingestion in an adult: a review and the possible role of phenolic compound toxicity*. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2003. **18**(3): p. 150-155.
272. Kumar, A., et al., *A fatal case of menthol poisoning*. *International journal of applied and basic medical research*, 2016. **6**(2): p. 137.
273. Martin, D., et al., *Dermal absorption of camphor, menthol, and methyl salicylate in humans*. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2004. **44**(10): p. 1151-1157.
274. Gaworski, C., et al., *13-week inhalation toxicity study of menthol cigarette smoke*. *Food and Chemical Toxicology*, 1997. **35**(7): p. 683-692.
275. Acharya, A., S. Sanyal, and S. Moulik, *Physicochemical investigations on microemulsification of eucalyptol and water in presence of polyoxyethylene (4) lauryl ether (Brij-30) and ethanol*. *International journal of pharmaceutics*, 2001. **229**(1-2): p. 213-226.
276. Nozal, M.J., et al., *Extraction of thymol, eucalyptol, menthol, and camphor residues from honey and beeswax: Determination by gas chromatography with flame ionization detection*. *Journal of Chromatography A*, 2002. **954**(1-2): p. 207-215.
277. Singh, M.K. and S.S. Saini, *Planting date, mulch, and herbicide rate effects on the growth, yield, and physicochemical properties of menthol mint (Mentha arvensis)*. *Weed Technology*, 2008. **22**(4): p. 691-698.

278. Kang, L., H. Jun, and J. McCall, *Physicochemical studies of lidocaine–menthol binary systems for enhanced membrane transport*. International journal of pharmaceutics, 2000. **206**(1-2): p. 35-42.
279. Dessirier, J.-M., M. O'Mahony, and E. Carstens, *Oral irritant properties of menthol: sensitizing and desensitizing effects of repeated application and cross-desensitization to nicotine*. Physiology & behavior, 2001. **73**(1-2): p. 25-36.
280. Kolassa, N., *Menthol differs from other terpenic essential oil constituents*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2013. **65**(1): p. 115-118.
281. Maach, A. and A. Jemali, *Etude des caractéristiques physico-chimiques des HE de deux plantes aromatiques cultivées au Maroc: Menthe Naa Naa Abdi, Coriandre*. IAV Hassan II, Rabat, Maroc, 1986.
282. Druckerei C.H Beck *Pharmacopée Européenne* European directorate for the quality of medicines and healthcare EDITION FRANCAISE 9.2 2017.
283. D.BROSSARD, A.H.E.J.-C.E., *PHARMACIE GALENIQUE BONNE PRATIQUE DE FABRICATION DES MEDICAMENT-ELSEVIER MASSON*, 2009.
284. Dr.sudha, A.k.e.v.c.e., *formulation and evaluation of herbal cough syrup*. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND MEDICAL RESEARCH, 19.04.2016
285. S.B.GOKHALE, D.R.S.G.A.D.P.G.Y.A.A.V.Y.A., *A TEXT OF PHARMACEUTICS*. 2008: p. 218.
286. WHO, *Development of paediatrics medicines*. pharmaceutical development; Point to consider, 2008.
287. Meyer, J., *Histoire du Sucre Desjonquères*. Paris, <https://www.sirops.fr/histoire>,. 1989.
288. denine, P.R., *Cours de Pharmacie galénique* OFFICE DES PUBLICATIONS UNIVERSITAIRES EDITION 3.03.4968, 2008.
289. Zineb, B.r.e.B., *Aromatisation et edulcoration d'un soluté aqueux* Faculte de Medecine alger 2014.
290. ROSSETO, Y., *Pharmacotechnie industriel* IMT EDITION 3eme, 2006.
291. *SIMPLE SYRUP MADE SIMPLE* /www.snowizard.com. SNOWIZARD 2014.
292. *Pharmaceutical solutions for oral administration*. https://www.pharmpress.com/files/docs/ft_pharm_dosage_sample.pdf, 2008.
293. A.le HIR , P.Y.C., *Pharmacie galénique BONNES PRATIQUES DE FABRICATION DES MEDICAMENTS* 8eme EDITION 2006.
294. P.WEHRLE, *PHARMACIE GALENIQUE, formulation et technologie pharmaceutique* 2éme edition 2012.
295. LOYD V.ALLEN, J., PhD AND HOWARD C.ANSEL, PhD, *ANSEL'S PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS*. WOLTERS KLUWER 10 EDITION, 2015.
296. Hamzah, B.T.a.H., *METHODS OF PREPARATION OF SYRUPS MEDICATIONS FOR THE PUBLIC*
- Simple articles about medications for the public*. <http://medications-for-the-public.blogspot.com/p/contact-us.html>.
297. SAMUEL T.HENSE, O.D., *COLORADO SIMPLE SYRUP PERCOLATOR*. UNITED STATES PATENT OFFICE 1909.
298. <http://thepharmacistpharma.blogspot.com/2009/03/evaluation-of-syrups.html>, *EVALUATION OF SYRUPS*. PHARMACEUTICAL PRACTICAL GUIDE, 2009.
299. Flora Farrokhi, M.M.a.M.H., *Study of Probable Physicochemical Changes During the Storage of Light and Thick Sucrose Syrups*. World Applied Sciences Journal, 2012.
300. Gillespie, C., *What Is the PH of a Sugar Solution?* SCIENCING, 2018.
301. <https://pharmastate.blog/2017/09/07/in-process-control-of-liquid-orals/>, *IN-PROCESS CONTROL OF LIQUID ORALS*. PHARMA INDUSTRY GUIDELINES, QUALITY CONTROL, 2017.

Bibliographies

302. Hajimehdipoor, M.H.-M.N.D.S.A.M.H., *Formulation and quality control of Prunus domestica syrup, prepared according to Iranian Traditional Medicine*. Research Journal of Pharmacognosy 2015.
303. <https://www.smooth-on.com/page/viscosity-scale/>, *Viscosity Scale*. SMOOTH-ON.
304. Ravi Kalgutkar, K.R., V.Srinivasarao, *Method development and validation of menthol in cough syrup by gas chromatography*. An Indian Journal
- Annaallyyttiiccaall CHEMIISSTRY, 2016. **Volume 16** (Issue 1).
305. Jean Bruneton , E.P., *Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales 5e EDITION*. LAVOISIER TEC AND DOC, 2016.
306. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB02513>, *Thymol*. drugbank, 2005.
307. Minglei Tian, H.Y.a.K.H.R., *Extraction of Glycyrrhizic Acid and Glabridin from Licorice*. International Journal of Molecular Sciences, 2008.

Annexe 1



Les différentes étapes du développement d'un médicament

Annexe 2

		Concentration initiale													
		100	99	98	97	96	95	90	85	80	75	70	65	60	50
Concentration finale	95	6,5	5,15	3,83	2,53	1,25									
	90	13,25	11,83	10,43	9,07	7,73	6,41								
	85	20,54	19,05	17,58	16,15	14,73	13,33	6,56							
	80	28,59	27,01	25,47	23,95	22,45	20,95	13,79	6,83						
	75	37,58	35,9	34,28	32,67	31,08	29,52	21,89	14,48	7,2					
	70	47,75	45,98	44,25	42,54	40,85	39,18	31,05	23,14	15,35	7,64				
	65	59,37	57,49	55,63	53,81	52	50,22	41,53	33,03	24,66	16,37	8,15			
	60	72,82	70,80	68,8	65,85	64,92	63	53,65	44,48	35,44	26,47	17,58	8,76		
	55	88,6	86,42	84,28	82,16	80,06	77,99	67,87	57,9	48,07	38,32	28,63	19,02	9,47	
	50	107,44	105,08	102,75	100,44	98,15	95,89	84,71	73,90	63,04	52,43	41,73	31,25	20,47	
	45	130,26	127,67	125,11	122,57	120,06	117,57	105,34	93,30	81,38	69,54	57,78	46,09	34,46	11,41
	40	158,56	155,68	152,84	150,02	147,22	144,46	130,8	117,34	104,01	90,76	77,58	64,48	51,43	25,55
	35	194,63	191,39	188,19	185,01	181,85	178,71	163,28	148,01	132,88	117,82	102,84	87,93	73,08	43,59
	30	242,38	238,67	234,99	231,33	227,70	224,08	206,22	188,57	171,05	153,61	136,04	118,94	101,71	67,45
	25	308,9	304,52	300,18	295,86	291,56	287,28	266,12	245,15	224,3	203,61	182,83	162,21	141,65	100,73
	20	408,5	403,13	397,79	392,47	387,17	381,9	355,8	329,84	304,01	278,26	252,58	226,98	201,43	150,55
	15	574,75	567,43	560,53	553,55	546,59	539,66	505,27	471	436,85	402,81	368,83	334,91	301,07	233,64
10	907,09	896,73	886,4	876,1	865,15	855,15	804,5	753,65	702,89	652,21	601,6	551,06	500,50	399,85	

Les chiffres en noir indiquent la quantité d'eau en mL à ajouter à 100mL d'alcool de concentration initiale x (en bleu) pour obtenir la concentration désirée.

Table de Gay-Lussac pour la dilution des alcools

Résumé :

La toux est un réflexe défensif essentiel des voies respiratoires les protégeant contre l'accumulation de sécrétions et l'invasion de corps étrangers. L'objectif de ce travail est de renforcer le rôle physiologique de la toux en formulant un sirop à activité expectorante composé essentiellement d'eucalyptol, de menthol, de thymol et de l'extrait de la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*). Ce dernier est obtenu par macération dans de l'eau suivie d'un traitement au rota-vapeur.

L'étape critique de la formulation consiste en la solubilisation des principes actifs faiblement hydrosolubles dans le sirop de sucre simple. Pour y remédier, l'éthanol à 50 % V/V est ajouté comme solubilisant.

Au contrôle, le sirop final présente de bonnes propriétés organoleptiques, physico-chimiques et même microbiologiques certifiant ainsi de sa conformité aux normes.

Mots clés : toux, sirop, expectorant, formulation, contrôle.

Summary:

Cough is an essential defensive reflex of the respiratory tracts protecting them against secretion accumulation and invasion of foreign bodies. The object of this work is to reinforce the physiological role of cough by formulating expectorant syrup which is mainly composed of eucalyptol, menthol, thymol and licorice root extract (*Glycyrrhiza glabra*). The last one is obtained by maceration in water, followed by a rotavapor treatment.

The critical step in the formulation is the solubilization in the simple sugar syrup of the active products that are slightly soluble in water. To remedy this situation, ethanol at 50% V/V is added as a solubilizer.

At the control, the final syrup has good organoleptic, physicochemical and even microbiological properties, thus certifying its conformity with standards.

Key words: cough, syrup, expectorant, formulation, control.

ملخص:

السعال هو رد فعل دفاعي أساسي للمجاري التنفسية يسمح بحمايتهم من تراكم الإفرازات وولوج الأجسام الغريبة. الهدف من هذا العمل هو تعزيز الدور الفيزيولوجي للسعال من خلال صنع شراب ذو نشاط مقشع يتكون أساساً من الأوكالبتول، المنتول، الثيمول وجذر عرق السوس (*Glycyrrhiza glabra*). هذا الأخير تم الحصول عليه من خلال نقعه في الماء ثم معالجته ببخار الروتا.

الخطوة الحرجة أثناء صياغة الشراب تتمثل في إذابة المواد الفعالة ضعيفة الذوبان في الماء في شراب السكر البسيط. لتخطي هذه الصعوبة أضيف كحول الإيثانول كمذيب بنسبة 50% ح/ح.

عند الفحص ، أظهر الشراب النهائي خواص عضوية ، فيزيوكيميائية و ميكروبيولوجية جيدة ، مما يؤكد امتثاله للمعايير.

الكلمات المفتاحية : السعال ، شراب ، مقشع ، صياغة ، فحص.