

Formulation de microparticules par gélification ionique à base de poudre d'écorce de *Landolphia owariensis* (Apocynaceae) pour la prise en charge de la crise hémorroïdaire

Formulation of microparticles by ionic gelation based on *Landolphia owariensis* (Apocynaceae) bark powder for the treatment of haemorrhoidal crisis

Dally Laba Ismaël*, Anin Apo Laurette Ingrid

Laboratoire de Pharmacie galénique, biopharmacie et Législation pharmaceutique. UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. Université Félix Houphouët Boigny, Cocody, BP V 34 Abidjan 01. Côte d'Ivoire

*Auteur correspondant, E-mail : dismaelfr@yahooo.fr

Reçu le 14 août 2023, accepté le 9 novembre 2023 et publié le 16 novembre 2023

Cet article est distribué suivant les termes et les conditions de la licence CC-BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>)

Résumé

Introduction

La microencapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. L'objectif général de ce travail a été de formuler des microparticules à base de poudre d'écorces de *Landolphia owariensis* en vue de la mise au point de suppositoires qui présentera une absorption rectale contrôlée et prolongée afin d'améliorer l'observance thérapeutique des crises hémorroïdaires.

Matériel et méthodes

L'extrait obtenu par décoction a été caractérisé sur le plan physico-chimique. Trois formules de microparticules ont été formulées à base d'alginate de sodium par la technique de gélification ionique et caractérisées sur le plan macroscopique, microscopique et granulométrique. Afin de choisir la meilleure formule. Des études de libération ont été réalisées en cellule à flux continu et ont permis de déterminer le rendement d'encapsulation.

Résultats

L'extrait obtenu était de couleur marron foncé avec une odeur caractéristique, aspect sous forme de cristaux. Le rendement moyen était de 15,867 % avec un écart type de 5,43. L'extrait de *Landolphia Owariensis* est soluble dans l'eau osmosée avec un Ph moyen de pH était de 7,22 à 37±0,3°C avec un écart type de 0,0173. La formule III a présenté de meilleurs résultats sur le plan microscopique et granulométrique, Les microparticules obtenues étaient de forme ronde, de taille comprise entre 0,50-1150 µm. Le taux d'encapsulation de l'extrait déterminé était de 24,01%. Les essais de libération réalisés ont montré l'influence du système matriciel à base de l'alginate de sodium sur la cinétique de libération du PA.

Conclusion

Les résultats de ce travail sont encourageants quant au développement d'un nouveau système d'administration à base de microparticules pour la prise en charge de la crise hémorroïdaire. Ces microparticules permettront d'améliorer la thérapeutique de la crise hémorroïdaire.

Mots clés : Microparticules, *Landolphia owariensis*, Hémorroïdes, Gélification ionique

Abstract

Introduction

Microencapsulation encompasses all technologies enabling the preparation of individualized microparticles, consisting of a coating material containing an active ingredient. The general objective of this work was to formulate microparticles based on *Landolphia owariensis* bark powder for the development of suppositories with controlled and prolonged rectal absorption, in order to improve therapeutic compliance for hemorrhoidal attacks.

Materials and Methods

The extract obtained by decoction was physicochemically characterized. Three formulations of sodium alginate-based microparticles were formulated using the ionic gelation technique and characterized macroscopically, microscopically and granulometrically. In order to select the best formula. Release studies were carried out in a continuous flow cell to determine the encapsulation yield.

Results

The extract obtained was dark brown in color with a characteristic odor, appearing as crystals. The average yield was 15.867%, with a standard deviation of 5.43. *Landolphia Owariensis* extract is soluble in osmosis water with an average pH of 7.22 at $37\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ with a standard deviation of 0.0173. Formula III presented better microscopic and granulometric results. The microparticles obtained were round in shape, ranging in size from 0.50-1150 μm . The encapsulation rate of the extract determined was 24.01%. Release tests showed the influence of the sodium alginate matrix system on PA release kinetics.

Conclusion

The results of this work are encouraging for the development of a new microparticle-based delivery system for the management of hemorrhoidal crisis. These microparticles will make it possible to improve hemorrhoidal crisis therapy.

Keywords : Microparticles, *Landolphia owariensis*, Hemorrhoids, Ionic gelation

Introduction

La maladie hémorroïdaire est une affection très fréquente des veines anales matérialisée par une dilatation des veines autour de l'anus ou du rectum et constitue de nos jours une cause plus fréquente de plaintes anales de consultation en Médecine générale.[1-4] , avec une prévalence qui varie entre 4,4% et 86% [4-7] .Il existe une thérapeutique bien définie.

Cependant dans notre pays, il a été constaté depuis belle lurette, que le traitement des crises hémorroïdaires a été du ressort de la médecine traditionnelle [8]. Plusieurs plantes sont utilisées dans l'arsenal thérapeutique de la crise hémorroïdaire en milieu traditionnel, parmi ces plantes figurent *Landolphia owariensis* P. Beauv (Apocynaceae), espèce végétale grimpante. [9] Les écorces de lianes de cette plante sont utilisées pour le traitement des crises hémorroïdaires sous forme de décocté pour les hémorroïdes internes et en bain de siège pour les hémorroïdes externes [8]. Son intérêt dans la prise en charge de la crise hémorroïdaire a donc suscité des travaux sur le plan phytochimique et pharmacologique. En effet, des études récentes réalisées en 2020 ont révélé que la plante possède un effet préventif et curatif sur la maladie hémorroïdaire sous forme de décocté et son activité anti hémorroïdaire serait due en partie aux composés phénoliques , mais surtout aux flavonoïdes pour leur activité veinotonique, antioxydante et vaisseaux constricteurs [10]. Toutefois, l'utilisation de la plante sous forme de décocté présente de nombreux inconvénients que sont : Le caractère amer, la posologie imprécise, la difficulté de conservation, l'absence de reproductibilité de la préparation ; cette forme n'est pas adaptée aux populations jeunes et suscite donc un recours à une autre voie d'administration en particulier la voie rectale, alternative prometteuse pour une action locale.

La micro encapsulation regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active. Les microparticules présentent une taille comprise entre 1 μm et 1 mm et contiennent typiquement entre 5 et 90 % (en masse) de matière active [11].

Les matières actives sont d'origines très variées et constituées de principes actifs pharmaceutiques, cosmétiques, additifs alimentaires, produits phytosanitaires, essences parfumées, micro-organismes, cellules. Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides [12].

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des crises hémorroïdaires, l'élaboration de nouvelle thérapeutique est nécessaire afin d'augmenter le confort des patients et de limiter les effets indésirables. Dans ce travail, il s'agit de mettre au point des microparticules adaptées à notre extrait.

1. Matériels et méthodes

1.1 Matériel

- Les écorces utilisées dans la présente étude sont celles de liane de *Landolphia owariensis* (Apocynaceae). Elles ont été récoltées dans la région de Djibrosso dans le département de Kani (Côte d'Ivoire) en 2017. L'espèce végétale a été identifiée sous l'herbier n° 147.
- L'Alginat de sodium lot n°115226212/ Carl Roth GmbH, D-76185,
- Le chlorure de calcium lot n°6372077/MERCK, (Allemagne) et de
- L'eau osmosée.

1.2. Méthodes

1.2.1 Méthode d'obtention de l'extrait

L'extrait a été obtenu par décoction, qui consiste à chauffer la plante ou la partie de la plante avec le solvant, (généralement de l'eau) jusqu'à ébullition pendant un temps donné (10 à 20 minutes en général). Selon l'étude de **Fofana Yaya [13]**, le décocté de la poudre d'écorce de liane de *Landolphia owariensis* a présenté de meilleurs résultats, de plus pour rester dans la logique du protocole utilisé par la médecine traditionnelle.

1.2.2 Etude de pré formulation

L'étude de préformulation nous a permis d'évaluer les propriétés nécessaires pour développer une forme pharmaceutique stable. Elle a consisté essentiellement à faire :

- Les caractères physico-chimiques recherchés sur l'extrait étaient Les Caractères organoleptiques, la Détermination du pH, la Mouillabilité de l'extrait dans l'eau et la Solubilité de l'extrait dans l'eau.
- Le choix de la technique a été fonction Des caractéristiques finales escomptées pour les microparticules (morphologie, structure, taille, stabilité, profil de libération) ; Du procédé de mise en œuvre. Notre choix s'est porté sur un procédé de gélification ionotropique.
- Les matériaux enrobant ont été choisis en fonction de : Leurs propriétés physico-chimiques, thermiques et mécaniques ; des Propriétés physico-chimiques de l'extrait ; de La technique d'encapsulation mise en œuvre ; et de Leur disponibilité au laboratoire de générique.

1.2.3 Formulation et préparation des microparticules

Trois formules de microparticules ont été réalisées pour lesquelles nous avons fait varier le pourcentage de l'Alginate de sodium qui est le polymère matriciel, la concentration de la solution de réticulation contenant le chlorure de calcium.

La quantité d'extrait de *Landolphia owariensis* a utilisée a été déterminée sur la base des travaux antérieurs réalisés par Fofana Yaya. [13]

La composition qualitative et quantitative des essais de formulations réalisés par le procédé de gélification ionique pour un volume de 50 ml est donnée dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différentes formules

Formulations	Alginate de sodium %(m/v)	Extrait de <i>Landolphia owariensis</i> (g)	Chlorure de calcium % (m/v)
Formule I	2	0,5	1
Formule II	2	0,5	10
Formule III	1	0,5	0,4

Les différentes particules obtenues ont été caractérisée sur le plan macroscopique et granulométrique afin de déterminer la formule qui présenterai de meilleurs caractères.

Sur la base de la formule choisie, Les microparticules ont été préparées par la technique de gélification ionique en utilisant l'alginate sodium. Les solutions d'alginate de sodium ont été préparées à différentes concentrations (1%, 2%) en dissolvant l'alginate dans l'eau osmose sous forte agitation, puis ajouter l'extrait à la solution d'alginate sous agitation continue à l'agitateur magnétique à 1500 trs /min pendant 30 minutes à 25°C. Le chlorure de calcium dissous dans de l'eau osmosée constitue la solution de réticulation ; la solution d'alginate de sodium est rajoutée goutte à goutte à l'aide d'une seringue à la solution de réticulation sous agitation magnétique. Les particules commencent à se former en étant en contact avec la solution de réticulation, maintenir les particules dans la solution

de réticulation pendant 15 minutes puis les recueillir sur un tamis. Les particules sont séchées à l'étuve à 25°C pendant 48 heures et au lyophilisateur après congélation à 4°C pendant 48 heures.

1.2.4. Caractérisation des microparticules obtenues

- **Aspect macroscopique**

Pour les différentes formulations réalisées, l'aspect macroscopique des microparticules obtenues a été observé visuellement pour vérifier la forme et la couleur des échantillons préparés.

- **Analyse microscopique**

Cette analyse, a consisté à étaler avec précaution les préparations sur une lame de verre afin d'observer la forme, l'aspect et la morphologie des particules ainsi que la taille. Des observations au microscope au grossissement 100 avec pour solvant de l'eau glycinée ont été réalisées. Concernant la taille, l'analyse a été effectuée sur 300 microparticules séchées. Des observations au microscope binoculaire muni d'une échelle micrométrique a été réalisés pour la formulation et ce en utilisant un grossissement de 10 x 40. [14-15]

1.2.5. Dosage des flavonoïdes totaux

La teneur en flavonoïdes totaux a été déterminée par spectrophotométrie UV-visible. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 245 nm contre un blanc constitué d'eau distillée. La quercétine a été utilisée comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage et pour la quantification des teneurs en flavonoïdes totaux exprimées en milligramme d'équivalent de quercétine par gramme d'extrait (mg EQ/g d'extrait).

1.2.6 Essais de dissolution

- Préparation du milieu de dissolution

Le milieu de dissolution utilisé est le milieu tampon phosphate 6,8 préparé selon les recommandations de la pharmacopée Américaine USP 34 Edition. nous avons fait dissoudre 6,8 g de KH_2PO_4 dans un litre d'eau distillée puis ajuster le pH de la solution préparée à 6,8 à l'aide d'une solution NaOH 1M [15].

- **Réalisation du test de dissolution**

Le test a été réalisé sur la cellule à flux continu. Après avoir réglé la vitesse de dissolution en fonction du débit d'éjection du milieu de dissolution. Nous avons inséré une membrane fictive entre la chambre A et la chambre B ; la membrane était un morceau circulaire de papier filtre poreux (PRAD DUMAS, France) de diamètre 2,4 cm. 3g de microparticules ont été placées dans la chambre A (donneuse). Chauffer le milieu de dissolution à une T° appropriée. Aspiration du milieu de dissolution par la pompe. Passage dans la chambre A d'un flux continu à débit constant. Dissolution du PA et passage dans la chambre B. Remontée vers la cellule de filtration où il aura rétention des débris et enfin Passage du PA dans le filtrat recueilli par un béccher collecteur.

L'essai de libération s'est réalisé sur une période de 6 H, avec des prélèvements de 1 ml de la solution du béccher collecteur à t0 puis chaque 30 mn jusqu'à dissolution totale.

Les échantillons prélevés ont été dosés afin de déterminer la teneur en flavonoïdes totaux. La concentration du PA libérée a été évaluée par spectrophotométrie UV-visible et la lecture a été faite à la longueur d'absorption maximale de l'extrait qui était de 245 nm [16].

- Détermination du rendement d'encapsulation de l'extrait

Déterminer par calcul la concentration expérimentale à partir de l'équation de la droite d'étalonnage de la quercétine prise comme standard. L'absorbance maximale au cours de dissolution du PA a été notée. Les concentrations ont été converties en quantités en les multipliant par le volume de dissolution. Pour calculer le taux d'encapsulation de chaque essai nous avons utilisé la formule suivante :

$$T (\%) = (m \text{ PA encapsulé} / m \text{ PA à encapsuler}) * 100 \text{ [15] (Equation 1)}$$

- Calcul de la concentration expérimentale :

Pour calculer la concentration expérimentale nous avons utilisé l'équation de la droite :

$$\text{Abs} = 7,3081 * C_{\text{exp}} - 0,0021 \quad \longrightarrow \quad C_{\text{exp}} = (\text{Abs} + 0,0021) / 7,3081$$

2. RESULTATS

2.1. Préparation de l'extrait de poudre de *Landolphia owariensis*

Le rendement moyen était de 15,867 %. L'écart type calculé était de 5,43% avec un coefficient de variation de 0,342% .

2.2 Etude de Préformulation

- Les caractères physico-chimiques :


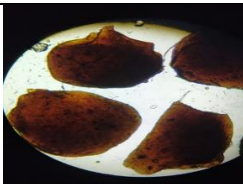

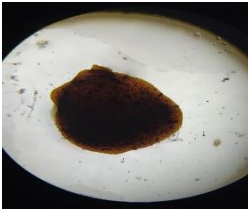
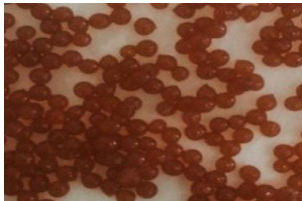
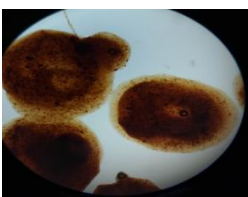
L'extrait obtenu à l'issue de la décoction était de couleur marron foncé avec une odeur caractéristique de feuille, un goût légèrement amer, aspect sous forme de cristaux. La valeur moyenne de pH était de 7,26 à **25±0,5°C** avec un écart type de **0,0112**. L'extrait de *Landolphia Owariensis* est soluble dans l'eau osmosée.

- Notre choix s'est porté sur un procédé de gélification ionotropique.
- Le polymère matriciel sélectionné était l'alginate de sodium et la solution de réticulation à base de chlorure de calcium.

2.3. Préparation et caractérisation des particules

Les résultats obtenus lors de la caractérisation des particules préparées par le procédé gélification ionique sont présentées dans le **tableau 2**

Tableau 2 : caractéristiques des particules obtenues par rapport aux différentes formules

	Microparticules humides	Microparticules sèches	Aspects Macroscopique	Aspect microscopique (microparticules seches)
FORMULE I			Forme légèrement aplatie, couleur marron foncé.	Formes très irrégulières : rondes, ovales,
FORMULE II			Plus ou moins de forme ronde couleur marron clair	Particules de formes ovales avec présence d'éléments tissulaires dans les particules.
FORMULE III			Forme régulière, ronde Couleur marron clair	Forme ronde et plus ou moins régulière la présence d'éléments tissulaires dans les particules

Determination de la granulométrie

Cette analyse a été réalisée sur les particules obtenues au cours de la formulation. Les résultats sont présentés dans le **tableau 3**

Tableau 3 :

Les particules des différentes formules étaient comprises dans les différents intervalles suivant :

FORMULES	INTERVALLE DE TAILLES (μm)
FORMULE I	1630 \pm 9,25
FORMULE II	1847 \pm 8,7
FORMULE III	575,25 \pm 10,1

Les particules des formules I et II étaient de plus grandes tailles comparées à celle de la formule III.

La formule III a été sélectionnée comme meilleur formule du fait de sa granulométrie, de ses formes sphériques et aussi du caractères plus individualisées des particules.

2.4. Dosage des flavonoïdes

D'après la courbe d'étalonnage de la quercetine, l'équation de la droite s'écrit : $y = 7,3081 x - 0,0021$ avec $R^2 = 0,9964$

La teneur en flavonoïdes dans le décocté d'écorces séchées de liane de *L. owariensis* est de de 66mg ES/g soit 16,5 mg/ml.

2.5 Essais de dissolution

D'après la courbe de dissolution, on observait une libération continue et soutenue du principe actif jusqu'à dissolution complète des microparticules. La dissolution complète des microparticules s'est faite en 4Heures. La vitesse de libération (V_L) exprimée en pourcentage de flavonoïdes relarguée en fonction du temps était de 21,90 $\mu\text{g}/\text{mn}$ avec taux de dissolution à 50% en 220 minutes. A la fin de la dissolution complète des microparticules, le pourcentage de principe actif libéré était respectivement de 75%.

- **Taux d'encapsulation**

Le taux d'encapsulation a été déterminée avec les microparticules de la formule 3

Tableau 4 : Taux d'encapsulation des particules

Formule finale	Valeurs
Abs	0,583
Cexp (mg/ml)	0,080
Volume de dissolution (ml)	1500
M Pa encapsulé (mg)	120,09
M Pa à encapsulé (mg)	500
T % (m/m)	24,01

Le taux d'encapsulation obtenu était de **24,01 %**

3. Discussion

3.1 L'extraction des métabolites de la plante

Le rendement moyen obtenu était de 15,867 % plus faible que celui obtenu par Yaya F qui était de 24,71% [5] . Cette différence des rendements pourrait s'expliquer par la technique utilisée par l'auteur pour faire la décoction (la poudre et l'eau osmosée ont été recueillies dans un bocal fermé puis placé dans un bain d'ébullition). Cette différence peut également s'expliquer par des pertes lors de la récupération de l'extrait sec.

3.2 Etude de préformulation

Les propriétés évaluées étaient les propriétés physico-chimiques notamment le pH, la solubilité de l'extrait dans différents solvants.

- Le pH de notre extrait à $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$, était de 7,26. Et de 7,22 à $37 \pm 0,3^\circ$ Indiquant une innocuité et une sécurité d'administration de l'extrait vis-à-vis de la muqueuse rectale [17].

- Le pH à 25°C reste stable et sensiblement égale au pH de l'extrait à 37°C.
- L'extrait étant soluble dans l'eau, le polymère présélectionné et disponible au laboratoire était l'alginate de sodium parce qu'il serait adapté à notre extrait.

Du fait du polymère disponible (l'alginate de sodium) la méthode la plus adaptée était la gélification ionique.

3.3 Formulation et caractérisation des microparticules

Les formules ont été obtenues en faisant varier les proportions de l'alginate de sodium (1%, 2%), le chlorure de sodium. Les particules obtenues après formulation étaient différentes d'une formule à une autre sur le plan macroscopique et microscopique.

➤ Au niveau macroscopique

La préparation constituée de microparticules de la formule III avait une forme ronde, sphérique et couleur marron claire, celle des formules I et II étaient rondes et aplaties de couleur marron identique à la couleur de l'extrait ; concernant les microparticules séchées ; les particules étaient plus ou moins de formes sphériques

➤ Aspect microscopique

Les particules des formules I et II étaient de forme irrégulière.

Les particules de la formule 3 étaient de forme ronde et plus ou moins régulière.

Les microparticules formulées à base de forte quantité d'alginate de sodium c'est-à-dire issues des formules I et II dissimulent la présence du PA dans les microparticules obtenues formant ainsi un réseau dense. Les particules obtenues étaient des microsphères.

➤ Analyse granulométrique

Les tailles des particules formulées étaient comprises entre 0,50 et 2188 µm.

Les particules des formules 1 et 2 contenant une grande quantité d'alginate de sodium avaient une taille plus importante, plus élevée que celles obtenues avec des quantités inférieures d'alginate de sodium, on déduit que la concentration de l'alginate de sodium a une influence sur la taille des microparticules, résultat similaire à ceux de *Guendouzen. H et al* et *Malla et al.* [15,18-19]

Les microparticules de la formule III avaient des résultats satisfaisants au niveau macroscopique et microscopique.

3.4 Essais de dissolution

La libération du PA encapsulé dans la matrice polymérique se déroule en deux étapes : le gonflement qui est caractérisé par l'entrée du solvant de dissolution dans la matrice et la diffusion du principe actif dans la solution. On pourra déduire de ces résultats que l'usage du système matriciel influence le profil de libération du PA encapsulé. Des résultats similaires ont été observés dans les travaux de *Nafti* et de *Richard et benoit* [20-21]. Leurs travaux ont montré qu'il existe une influence du polymère sur le profil de libération. Lors de l'essai de dissolution, des microparticules, un gonflement des microparticules a été observé visuellement. Ceci est probablement dû à l'alginate de sodium polymère naturel mucoadhésif ; polyélectrolyte provoquant un maximum de gonflement [22-23].

3.5 Le taux d'encapsulation

Le taux obtenu après encapsulation par la méthode de gélification ionique était de 24,01 % ; selon les travaux de *Richard et Benoit* portant sur la microencapsulation le taux d'encapsulation pour les méthodes de gélification et de congélation des gouttes est généralement faible (entre 10% et 30% en masse) [21]. Cela est certainement dû au procédé de fabrication [15,20]. Il faudrait améliorer le procédé de fabrication par l'usage de buse calibrée, bien que la technique donne un taux de rendement faible, la gélification ionique est un procédé n'utilisant pas de solvants organiques et réalisable à température ambiante alors pourra être utilisée pour tout type d'extrait.

CONCLUSION

L'objectif de notre travail était de mettre au point des microparticules à base d'extrait de *Landolphia owariensis*. Ceci afin d'aboutir à une forme galénique avec une libération prolongée dans le temps grâce à un système matriciel à base de polymère : l'alginate de sodium.

Trois formulations de microparticules ont été mises au point à base d'alginate de sodium, elles ont été caractérisées d'un point de vue macroscopique, microscopique, et granulométrique, afin de déterminer la formule la plus adaptée. La concentration en alginate de sodium influençait la taille des microparticules. La formule 3 composée

de 1% d'alginate de sodium a présentée de meilleurs résultats au niveau macroscopique, microscopique et au niveau de la taille des particules. Ces résultats sont prometteurs pour le traitement de la crise hémorroïdaire.

Références bibliographiques

1. Mahssadi KA, Soro KG, Kouakou B, Anzoua KI, Bangoura DA. Les affections colo-proctologiques et leurs déterminants au CHU De Yopougon. Rev int sc med. 2012;14(1):73-7.
2. Diarra M, Konaté A, Souckho AÉK, Kassambara Y, Tounkara M, Sangaré D, et al. La maladie hémorroïdaire interne au centre d'endoscopie digestive du CHU Gabriel Toure de Bamako. Le Mali Médical. 2015;30(3):38-41
3. Dembélé IA. Etude des facteurs de risque de la maladie hémorroïdaire dans le service de médecine interne du CHU du point G [Thèse de doctorat]. Mali.Université de Bamako ;2009.84p
4. Abdou S. La Sclérothérapie des Hémorroïdes Internes (A propos de 95 cas) [Internet] [Thesis]. [NIGER]: Université Sidi Mohammed Ben ABDELLAH; 2010 ; 24 Mai 2010.131p
5. Ongoïba KA. Etude phytochimique et activité antiradicalaire de *Ampelocissus grantii* (Baker) Planch. (Vitaceae) utilisée dans le traitement traditionnel de la maladie hémorroïdaire au Mali [Internet] [Thesis]. [Mali]: USTTB; 2020
6. Assi C, Soumare G, Kone S, Ouattara A, Diakite M, Lohoues-Kouacou Mj, et al. Prévalence des hémorroïdes et de la fissure anale dans l'étiologie des proctalgies inaugurales au centre hospitalier universitaire de Cocody cote d'ivoire.Mali Médical; 2012
7. Diallo G, Sissoko F, Maiga MY, Traore AK, Ongoïba N, Dembele M, et al . La maladie hémorroïdaire dans le service de chirurgie B de l'hôpital du point G. Mali médical .2003 ,T XVIII N° 1&2
8. Laure LC, Turquin TH. Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des hémorroïdes en Côte d'ivoire de janvier 1990 a décembre 1991 à propos de 537 cas [Thésis]. [Abidjan]: Université De Cocody; 1993
9. *Landolphia owariensis* - Useful Tropical Plants [Internet]. Disponible sur: <http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Landolphia%20owariensis> [consulté le 01 Oct 2021]
10. Fofana Y, Goze N, Fofie Y, Dally L, Kone B, Kablan A. Anti-haemorrhoidal Activity of the Decoction of Liana Bark from *Landolphia owariensis* P. Beauv. (Apocynaceae)". IJSR, Volume 10 Issue 6 , June 2021, pp.522-530
11. Arshady R. Albumin microspheres and microcapsules: Methodology of manufacturing techniques. Journal of Controlled Release.oct 1990;14(2):111-31.
12. Campos E, Branquinho J, Carreira AS, Carvalho A, Coimbra P, Ferreira P, et al. Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications. European Polymer Journal. Août 2013;49(8):2005-21.
13. Yaya F, Ismael DL, Kablan ALC, José LA. Phytochemical screening and subacute toxicity assessment of decoction of liana bark of *Landolphia owariensis* p. Beauv. (apocynaceae) in wistar rats. International journal of research -granthaalayah. janv 2020;8(1):266-76.
14. Dibene K, Fourar S. Effet du chitosane sur les propriétés des microparticules à base d'un anti-inflammatoire stéroïdien «la prednisonne » [Mémoire de Master]. [Algérie]: Université Abderrahmane Mira de Bejaia;2016;99p
15. Guendouzen H, Bousnane M, Bouchal F. Formulation et caractérisation des microparticules à base de bio polymères [Mémoire de Master]. [Algérie] : Université De Bejaia; 2017; 106p. disponible sur : <https://theses-algerie.com/1286964154852267/memoire-de-master/universite-abderrahmane-mira-bejaia/formulation-et-caracterisation-des-microparticules-a-base-de-bio-polymeres>

16. Ibrahim E-SA, Ismail S, Fetih G, Shaaban O, Hassanein K, Abdellah NH. Development and characterization of thermosensitive pluronic-based metronidazole in situ gelling formulations for vaginal application. *Acta Pharm. mars* 2012;62(1):59-70.
17. Jantzen JP, Tzanova I, Witton PK, Klein AM. Rectal pH in children. *Can J Anaesth. nov* 1989;36(6):665-7.
18. Sri.S J, A.Seethadevi, Prabha KS, And PM, P.Pavitra. Microencapsulation: A Review. *mars* 2012;Volume 3(Issue 1):509-31.
19. Malla A, Badatya R, Pradhan S. Microencapsulated Ketoprofen Loaded Suppositories for Rectal Administration. *Pharmawave. 2016*;4.
20. Nafti Y. Contribution à l'étude de la cinétique de libération d'un principe actif: oxacilline sodique encapsulé en vue de déterminer les conditions de conservation - Yahia NAFTI [Internet]. *Mémoire Online. 2008*. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/04/11/4448/m_Contribution--letude-de-la-cinetique-de-liberation-dun-principe-actif-oxacilline-sodique-e0.html consulté le 22 nov 2021
21. Richard J,Benoit JP.Microencapsulation : Dossier complet.Techniques de l'Ingénieur,traité Genie des procédés, mars 2000 [Internet]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-formulation-tiajc/archive-1/microencapsulation-j2210/> Consulté le 6 nov 2020
22. Zien El-Deen E.E., Ghorab M.M, Shadeed Gad and Yassin H.A . Design and Characterization of Diclofenac Sodium Microspheres Prepared by Iontropic Gelation Technique for Oral Controlled Drug Delivery. *International Journal Of Advances In Pharmacy, Biology And Chemistry. Apr - Jun, 2015*; 4(2):321-2
23. Ahmed MM, El-Rasoul SA, Auda SH, Ibrahim MA. Emulsification/internal gelation as a method for preparation of diclofenac sodium-sodium alginate microparticles. *Saudi Pharm J. janv* 2013;21(1):61-9.