UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

MELLOUK MERIEM

RAHAL DINA

Thème :

Formulation d'une crème dermique a base des huiles végétales

Soutenue publiquement le :23 /06 /2024, Devant le jury composé de :

Pr. REBOUH Samia	PROFESSUR	**UYFM**	Président
Pr. LEFNAOUI Sonia	PROFESSUR	**UYFM**	Examinateur
Dr. YAHOUM Madiha Melha	MCA	**UYFM**	Encadreur
Dr. TOUMI Selma	MAB	**UYFM**	Co-encadreur
Boukara Karima		**SAIDAL**	Invité 1
DOUIFIAbderraouf		**SAIDAL**	Invité 2

Année universitaire 2023/2024


بسم الله الرحمن الرحيم

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تطوير كريم إيمولجل من التيربينافين خالٍ من المواد الخافضة للتوتر السطحي الصناعية، ويعتمد على زيوت نباتية من الحبة السوداء و/أو السمسم مثبّتة بالبوليمرات الحيوية: صمغ عربي ، صمغ الزانثان أو خليط منهما. تمت دراسة تأثير الزيت المستخدم، وطبيعة البوليمر الحيوي، وكذلك تركيز صمغ الزانثان على خصائص الإيمولجل في مرحلة أولية من التحضير المسبق. أظهرت التركيبات البلاسيبو القائمة على خليط (الصمغ العربي +صمغ الزانثان) بتركيز 10% من الصمغ العربي و1.5% و2% من صمغ الزانثان أفضل الخصائص الحسية والانسيابية والثبات، على عكس تلك التي تحتوي على 0.5% و1% من الزانثان. ومع ذلك، لم يكن تأثير طبيعة الزيت المستخدم حاسمًا. تم تحضير إيمولجل التيربينافين بناءً على خليط الصمغ العربي مع صمغ الزانثان. في المرحلة التالية، تم تحضير الكريمات التي تحتوي على المادة الفعالة (التيربينافين) وتوصيفها من حيث خصائصها الفيزيائية والكيميائية والبيوفارماسيوتيكية. كشفت هذه النتائج أن التركيبات القائمة على خليط 10% من الصمغ العربي و2% من صمغ الزانثان تظهر خصائص مثالية وقابلة للمقارنة أو أفضل من الكريم التجاري لاميداز

الكلمات المفتاحية: زيت السمسم، زيت النايجل، صمغ الزانثان، الصمغ العربي، مستحلبات، مستحلباتهلامية.

Résumé

Cette étude vise à développer une crème émulgel de terbinafine (TR) exempte de tensioactifs de synthèse, à base d'huiles végétales de nigelle (HN) et/ou de sésame (HS) stabilisées avec des biopolymères : gomme arabique (GA), gomme xanthane (GX) ou de leur mélange. L'effet de l'huile utilisée, de la nature de biopolymère ainsi que la concentration en GX sur les propriétés des émulgels a été étudié dans une première étape de préformulation. Les formules placébo à base du mélange (GA+GX) aux concentrations de 10% en GA et de 1.5% et 2% en GX ont montré les meilleures caractéristiques organoleptiques, d'écoulement et de stabilité contrairement à celles contenant 0.5 et 1% de xanthane.Cependant l'effet de la nature de l'huile utilisée n'a pas été concluante. Des émulgels de terbinafine ont été formulés à base du mélange de GA avec GX Dans un deuxième temps, des crèmes contenant le principe actif (TR) ont été formulées et caractérisées pour leurs propriétés physico-chimiques, biopharmaceutiques. Ces résultats ont révélé que les formules à base du mélange de GA à 10% et de GX à 2% présentent des propriétés optimales et comparables ou meilleures que la crème commerciale LAMIDAZ.

Mots clés : Huile de sésame, Huile de Nigelle, Gomme xanthane, Gomme arabique, Emulsions, Emulgels.

Abstract

This study aims to develop a terbinafine (TR) emulgel cream free from synthetic surfactants, based on vegetable oils of black seed (HN) and/or sesame (HS) stabilized with biopolymers: gum arabic (GA), xanthan gum (GX), or their mixture. The effect of the oil used, the nature of the biopolymer, and the concentration of GX on the properties of the emulgels was studied in a preliminary preformulation stage. The placebo formulas based on the mixture (GA+GX) at concentrations of 10% GA and 1.5% and 2% GX showed the best organoleptic, flow, and stability characteristics, unlike those containing 0.5% and 1% xanthan. However, the effect of the nature of the oil used was not conclusive. Terbinafine emulgels were formulated based on the GA and GX mixture. Subsequently, creams containing the active ingredient (TR) were formulated and characterized for their physicochemical and biopharmaceutical properties. These results revealed that the formulas based on the mixture of 10% GA and 2% GX exhibit optimal properties comparable to or better than the commercial cream LAMIDAZ.

Keywords : Sesam oil, Nigel oil, Xanthan gum, Arabic Gum, Emulsions, Emulgels.

Remerciements





Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir accordé la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme notre formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche. Al Hamdoullah pour tout. En premier lieu, d'une part, nous souhaitons remercier notre promotrice, ***Dr YAHOUM Madiha Melha,*** *qui nous a suivis tout au long de la rédaction de cette recherche. Nous la remercions pour ses précieux conseils ainsi que les pistes de recherche qu'elle nous a fournies, pour sa disponibilité et la confiance qu'elle nous a accordée. En second lieu, nous tenons à remercier notre co-promotrice, le* ***Docteur TOUMI Selma*** *pour toute son aide et sa disponibilité D'autre part, nous voulons également remercier Mesdames les membres du jury, le* ***Professeur LEFNAOUISonia****, notre présidente de jury et le* ***Professeur REBOUH Samia****, notre examinatrice. Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour avoir accepté de faire partie du jury de notre soutenance de PFE. L'ensemble des travaux exposés dans notre mémoire ont été réalisés au sein des laboratoires de chimie de la faculté des sciences de l'université de Médéa ainsi que dans les laboratoires de contrôle qualité de l'établissement* ***SAIDAL****-Antibiotical de Médéa. Nous tenons à remercier l'ensemble du personnel pour l'accueil ainsi que pour la bienveillance émis à notre égard. C'est tout naturellement que nous souhaitons leur témoigner notre gratitude et en particulier à Mme* ***BakhtiFarida****, la directrice du laboratoire de contrôle qualité. On tient à remercier, Mme* ***Boukara Karima*** *pour sa disponibilité et son soutien ainsi que* ***Mr DOUIFI Abderraouf****pour son aide et ses judicieux conseils. Vous nous faites honneur de faire partie du jury en tant que membres invités. Pour finir, nous remercions aussi l'ensemble de nos formateurs de* ***l'université Yahia Farés de Médéa*** *pour toutes les connaissances théoriques et pratiques apportées par les différents cours dispensés. Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidée à la réalisation de ce modeste mémoire.*



merci !

Graduation

Dédicace

A Dieu source de toute connaissance

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous qui me sont chers.

À mes chers parents,

Vous m'avez donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir aujourd'hui.
Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. En témoignage, je vous offre ce modeste travail.
Je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.
Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, puisse Dieu, Le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.
Reposez votre cœur, votre rêve est devenu réalité, enfin votre petite fille est devenue diplômée comme vous avez tant imaginée et désirée el hamdoullilah.

À mes merveilleux frères, Farés, Haytheme, Amir Chacun de vos sourires a illuminé mon chemin.
Chaque mot d'encouragement a nourri mes rêves.
A travers ce travail, je célèbre notre lien indéfectible.
Merci d'avoir été mes anges gardiens, cette réussite est aussi la vôtre.

À mon cher binôme, Mon mari Saber Bellatrache

Pour son soutien inconditionnel et sa patience.
L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif.
Merci pour chaque sourire, chaque moment partagé.
Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude que Dieu te préserve et te procure santé auprès de moi.
Cette réussite est tienne mon pilier.

Mes complices de toujours, Ma grand-mère Yamna & Ma grand-mère Fatima el Zohra
Ainsi que ma tante Doudja

Je vous envoie tout mon amour nos liens sont plus forts que les mots. Vous êtes mes bien-aimées. Je vous aime plus que tout au monde.

Sans oublier mes beaux-parents,

Chaque moment passé avec vous est un trésor.
Je vous suis reconnaissante de votre bienveillance inestimable à mes yeux.

À toute ma famille, À toutes mes amis, À Meriem mon amis et sœur, et aussi ma sœur et copine Nessrin , À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Dina Rahal







Dédicace

Tout d'abord, je remercie le Dieu, notre créateur de m'avoir

Donné la force, La volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste

Je dédie ce travail à ma mère ***Houria****, la source de tendresse et la lumière qui guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite, pour tous ses sacrifices consentis et*

Ses précieux conseils, pour toute son assistance et présence dans ma vie.

A mon très cher père ***Abdelkader****, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices pour m'aider à avancer dans ma vie. Que ce travail porte son fruit et soit l'expression des vœux qu'il n'a cessé de formuler dans ses prières… Merci mon père pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent.*

A mon mari ***Othman*** *pour son amour, pour sa grande patience, Je le remercie chaleureusement surtout pour son soutien moral ininterrompu et ses nombreux conseils tout long de ma thèse.*

À mes adorables sœur ***Halima*** *et mon cher frères* ***Mohammed*** *et* ***Ayoub*** *et* ***Abdellah*** *dont leur présence à mes côtés m'a été d'un soutien solide durant mon parcours À toute la famille* ***Mellouk*** *et ma deuxième famille* ***Techikou****, Ce Mémoire est également le sien, mille merci à Dr YAHOOM Madiha, M Á mes enseignants de l'université de Médéa et plus particulièrement les enseignants*

de la faculté des sciences mes amies de promotion chimie Pharmaceutique 2024 pour tous les moments vécus à leur coté A moncher binôme et

Ma sœur ***Dina*** *pour avoir m'accompagné et me supporte.*

Tous ceux qui m'aiment,

Et tous ce que j'aime





Table de matières

Liste des abréviations

Nomenclatures et symboles

Liste des figures

Liste des tableaux Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE……1

CHAPITRE I : *REVUE BIBLIOGRAPHIQUE*

I.1 INTRODUCTION 4

I.2. LA PEAU 4

I.2.1. Structure de la peau 4

I.2.1.1. L'épiderme 5

I.2.1.2. Le derme 5

I.2.1.3. L'hypoderme 5

I.2.2. Formes galéniques appliquées sur la peau 5

I.2.3. Facteurs affectant l'absorption topique du médicament 6

a) Facteurs physiologiques 6

b) Facteurs physicochimiques 7

I.2.4. Facteurs à prendre en compte lors du choix d'une préparation dermique 7

I.3.1 Définition d'une crème dermique 7

I.3.2. Classification des crèmes 7

I.3.2.1. Crème hydrophile 7

I.3.2.2. Crème hydrophobe 8

I.4. LES ÉMULSIONS 8

I.4.1. Définition 8

I.4.2. Types d'émulsions 8

I.4.3. Mécanisme d'instabilité des émulsions 11

I.4.4. Techniques de stabilisation des émulsions 13

I.4.4.1. Stabilisation rhéologique 13

I.4.4.2. Stabilisation stérique 13

I.4.4.3. Stabilisation électrostérique 14

I.4.4.4. Stabilisation électrostatique 14

I.4.5. Préparation des émulsions 14

I.5. LES GELS 15

I.5.2. Classification des gels 16

I.6. LES EMULGELS 17
I.6.1. Généralités 17
I.6.2. Considérations de formulation 18
I.6.3. Formulation des crèmes émulgels 18
I.6.4. Avantages des émulgels 18
I.6.5. Constituants importants de la préparation d'émulgel 19
I.6.6. Méthodes de préparation des émulgels 20
I.7. POLYSACCHARIDES 21
I.7.1. Généralités 21
I.7.2. Classification des polysaccharides 22
I.7.2.1. Classification des polysaccharides selon leurs structures 22
I.7.2.2. Classification des polysaccharides selon leurs sources 22
I.7.2.3. Classification des polysaccharides selon leur charge 23
I.7.3. Propriétés fonctionnelles des polysaccharides 24
I.7.3.1Propriétés d'écoulement 24
I.7.3.2 Gélification 24
I.7.4. Applications de polysaccharides 24
I.8. LES GOMMES 25
I.8.1. Définition 25
I.8.2. Avantages et inconvénients 25
I.8.3. Classification 25
I.8.3.1. En fonction de la charge 26
I.8.3.2. En fonction de la source 26
I.9. GOMME UTILISEES 26
I.9.1. Gomme arabique 26
I.9.3. Propriétés 28
I.9.4. Applications 28
I.10. GOMME XANTHANE 29
I.10.1. Définition 29
I.10.2. Structure de la gomme xanthane 29
I.10.3. Propriétés de la gomme xanthane 30
I.10.3.1Propriétés physico-chimiques 30
I.10.4. Applications de la gomme xanthane 31
I.11. LES MELANGES DE POLYMERES 32
I.11.1. Définition 32
I.11.2. Types des mélanges 32
I.11.2.1. Mélanges miscibles 32

I.11.2.2. Mélange non miscible 33
I.11.3. L'importance des mélanges de polymères 34
I.12. MELANGE DE LA GX/GA 34
1.13. CONCLUSION 34

CHAPITRE II MATERIELS ET METHODES EXPERIMENTALES

II.1. INTRODUTION 37
II.2. MATERIEL ET PRODUITS UTILISES 37
II.2.1. Matières premières utilisées 37
II.2.1.1. Biopolymères 37
II.2.1.2. Huile de nigelle 38
II.2.1.3. Huile de sésame 39
II.2.1.4. Principe actif utilisé : Terbinafine 40
II.2.2. Produits chimiques utilisés 42
II.2.3. Matériels 42
II.3. METHODES 43
II.3.1. Préparation des solutions de biopolymères 43
II.3.2. Caractérisation des solutions de biopolymères et des mélanges GX/GA 45
II.3.2.1. Identification par spectroscopie infrarouge 45
II.3.2.2. Mesure du PH 45
II.3.2.3. Mesure de la viscosité 46
II.3.3. Préformulation et caractérisation des émulsions gélifiées 46
II.3.3.1. Méthode de préparation 46
II.3.3.2. Caractérisation des émulsions 48
II.4. FORMULATION DE LA CREME : 51
II.4.1. Caractérisation du produit fini « crème » 51
II.4.1.1 Analyse FTIR 51
II.4.1.2. Identification et dosage du terbinafine 51
II.4.1.3. Contrôle de l'activité antifongique des émulgels de terbinafine 53
II.4.1.4. Test d'étalement : 55
II.4.1.5. Etude de la dissolution de la crème 56
II.5. Evaluation de la tolérance cutanée in vivo 57
II.6. CONCLUSION 58

CHAPITRE III RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. INTRODUCTION 61
III.2. Caractérisation spectroscopique des biopolymères utilisés par FTIR 61
III.3. CARACTERISATION DES SOLUTIONS DE BIOPOLYMERES 62
III.3. 1. Contrôle du pH 62

III.3.2. Mesures de viscosité 63
III.4. ETAPE DE PREFORMULATION DES EMULGELS 66
III.4.1. Formules à base d'huile de sésame 66
III.4.1.1. Formules à base de GX et de GA 66
III.4.1.1. Formules à base du mélange GX /GA : 71
III.4.2. Formules à base d'huile de Nigelle 76
III.4.2.1. Formules à base de GX et de GA 76
III.4.2.2. Formules à base du mélange GX /GA 80
III.5. FORMULATION DES EMULGELS A BASE DE TERBINAFINE 83
III.5.1. Etude de compatibilité PA/Biopolymères 84
III.5.2. Aspect macroscopique des Emulgels formulés 85
III.5.3.Titre en Principe actif 85
III.5.4. pH et conductivité et viscosité 86
III.5.5. Microscopie 87
III.5.7.Test d'étalement 88
III.5.8.Stabilité accélérée et prolongée 88
III.5.9.Activité antifongique 89
III.5.10.Etude de libération in-vitro. 91
III.5.11. Test d'irritabilité in-vivo 92
III.6. CONCLUSION 93
Conclusion générale
Références bibliographiques

Liste des abréviations

ADEME	Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie
E/H	Emulsion Eau dans Huile.
E/H/E	Emulsion Eau dans Huile dans Eau
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy
Eq	Equation
GA	Gomme arabique
GX	Gomme xanthane
H/E	Emulsion Huile dans Eau.
H/L	Emulsion phase Hydrophile dans lipophile
HN	Huile de nigelle.
HS	Huile de sésame
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
L/H	Emulsion phase lipophile dans Hydrophile
PA	Principe Actif
PH	Potentiel hydrogène.
UV/VIS	Ultra Violet visible

Nomenclatures et symboles

Symbole	Désignation	Unité
V	vitesse	m/s
T	titre	%
S	surface	cm^2

Liste des figures

Chapitre I: *Revue bibliographique* :

Figure I.1. Courbe de transversale de la structure de la peau……05

Figure I.2. Types des émulsions simples……...10

Figure I.3. Différents types d'émulsions multiples……..11

Figure I.4. Différents types d'émulsions mixtes……...12

Figure I.5. Phénomènes de crémage et de sédimentation……13

Figure I.6. Mécanismes de déstabilisation des émulsions H/E.……14

Figure I.7. Schématisation de la stabilisation stérique ……..……...15

Figure I.8. Schématisation de la stabilisation stérique……16

Figure I.9. Image de la microscopie optique : (a) émulsion primaire, (b) émulsion après homogénéisation……..17

Figure I.10.llustration schématique d'un gel : non permanent (a) et permanent (b)……19

Figure I.11. Huile de nigelle (à gauche), Huile de sésame (à droite) ……22

Figure I.12. Procédé de préparation des émulgels…….....23

Figure I.13. Formule de l'unité monomériques de **:(a)** la gomme Guar, **(b)** la gomme de caroube et **(c)** la gomme d'acacia…….....28

Figure I.14. Structure de la gomme arabique …….……..29

Figure I.15. Formule moléculaire de l'unité monomérique de la gomme xanthane …….....32

Figure I.16. Aspect macroscopique de la gomme xanthane……... ….32

Figure I.17. La différence entre le mélange d'un copolymère et polymère ……. …34

Chapitre II : *Materiels et methodes experimentales :*

Figure II.1. Aspect physique des polysaccharides utilisés: (a) La gomme arabique et (b) la gomme xanthane.……38

Figure II.2. Huile de nigelle utilisée dans cette étude.……..40

Figure II.3. Huilede sésame utilisée dans cette étude.……..41

Figure II.4. structure de la terbinafine.…….....42

Figure II.5. Solutions des biopolyméres: **(a)** GA(10%) **(b) et (c)** GX(0.5%).……45

Figure II.6. Aspect des solutions à base du mélange de 10% en GA et de
: **(a)** 0.5% **(b)** 1% **(c)** 1.5%**(d)** 2% en GX.…….....46

Figure II.7.Méthode de formulation des émulsions.……...49

Figure II.8. Analyse microscopique des émulsions.…….....50

Figure II.9. Test de stabilité accélerée par centrifugation.…….…….....50

Figure II.10. Mesure du pH des émulgels…….....51

Figure II.11. Mesure de la viscosité des émulsions……..51

Figure II.12. Courbe d'étalonnage du terbinafine chlorhydrate……54

Figure II.13. Solutions d'échantillons et filtration des échantillons.……54

Figure II.14. Images microscopiques des trois souches fongiques étudiées…….....55

Figure II.15.L'activité antifongique des émulgels de terbinafine déterminée par
la méthode de diffusion…….....56

Figure II.16.Étapes du Test d'étalement.…….....57

Figure II.17. Le test de dissolution effectué sur les émulgels préparés et la crème
LAMIDAZ.……..….....58

Figure II.18. image des lapins……..…59

Figure II.19. test d'irritabilité cutanée sur les lapins…….....60

Chapitre III: *Résultats et discussion* :

Figure III.1. Spectre FTIR de : **(a)**.la gomme arabique (GA), **(b)**.
de la gomme xanthane (GX) et **(c)** de leurs mélange (GA+GX)……..64

Figure III.2. Contrôle du pH pour les solutions de biopolymères……...65

Figure III.3. Contrôle du pH pour les solutions de biopolymères à base
du mélange GX/GA ……...……65

Figure III.4. Courbes de viscosité des solutions de biopolymères……..66

Figure III.5. Courbes de viscosité des mélanges (GX/GA) à différentes concentrations de GX ……67

Figure III.6. Viscosité des solutions de GX et GA Vs viscosité des Mélanges (GA+GX) aux vitesses de rotation de 6 et 60 tr/mn……..……..…….…….....68

Figure III.7. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de sésame : (a) EMSGA, (b) EMSGX1, (c) EMSGX2, (d) EMSGX3, (e) EMSGX4……68

Figure III.8. Les résultats du pH des émulsions formulées à base d'huile de sésame ……..…69

Figure III.9. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de sésame……..….... 70

Figure III.10. Aspect des émulsions à base d'huile de sésame après le test de centrifugation……..…….…...71

Figure III.11. Résultats du test de conductivité pour les émulsions à base d'huile de sésame ……..…….72

Figure III.12. Aspect microscopique des émulsions à base 10% de gomme arabique EMSGA et de gomme xanthane aux concentrations de : **(a)**0.5%, **(b)**1%, **(c)**1.5%, **(d)** 2%……...……...73

Figure III.13. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de sésame stabilisées par le mélange de GA à 10% et GX à : 0.5% (**ESM1**), 1% (**ESM2**), 1.5% (**ESM3**), 2% (**ESM4**)…….……..... 74

Figure III.14. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de sésame stabilisées avec le mélange de (GA + GX) à différentes concentrations …….75

Figure III.15. Viscosité des émulsions à base de GA et GX Vs la viscosité des émulsions à base des mélanges (GA+GX) aux vitesses de rotation de 6 et 60 tr/mn …….....76

Figure III.16. Aspect des émulsions à base d'huile de sésame stabilisées avec le mélange (GA+GX) après le test de centrifugation …….77

Figure III.17. Aspect microscopique des émulsions d'huile de sésame stabilisées à base du mélange de 10% en GA et de gomme xanthane aux concentrations de : **(A)**0.5%, **(B)**1%, **(C)**1.5%, **(D)** 2%…….……78

Figure III.18. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de Nigelle ……..……..79

Figure III.19. Résultats du contrôle de pH des émulsions formulées à base d'huile de nigelle …….…….79

Figure III.20. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de Nigelle stabilisées avec GX et GA ……...…….81

Figure III.21. Aspect des émulsions à base d'huile de nigelle après le test de centrifugation : **(a)** EMNGA, **(b)** EMNGX1, **(c)** EMNGX2, **(d)** EMNGX3, **(e)** EMNGX4……..82

Figure III.22. Aspect microscopique des émulsions d'huile de nigelle à base 10% de gomme arabique EMNGA et de gomme xanthane aux concentrations de : **(a)**0.5%, **(b)**1%, **(c)**1.5%, **(d)** 2%.……..…..83

Figure III.23. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de sésame stabilisées par le mélange de GA à 10% et GX à : 0.5% (**ENM1**), 1% (**ENM2**), 1.5% (**ENM3**), 2% (**ENM4**). ……...…....84

Figure III.24. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de Nigelle stabilisées avec le mélange (GA + GX). ……..……...……...….85

Figure III.25. Aspect des émulsions à base d'huile de nigelle stabilisées avec le mélange (GA+GX) après le test de centrifugation …….....86

Figure III.26. Aspect microscopique des émulsions d'huile de Nigelle stabilisées à base du mélange de 10% en GA et de gomme xanthane aux concentrations de : **(A)**0.5%, **(B)**1%, **(C)**1.5%, **(D)** 2%.....……..87

Figure III.27. Etude de compatibilité PA/biopolymères par FTIR : (a) Terbinafine (TR), (b) Mélange TR/GX, (d) Mélange TR/GA, (d) Mélange TR/GX/GA……...……..…89

Figure III.28. Aspect macroscopique des émulgels de terbinafine stabilisées par le mélange de GA à 10% et GX formulés à base de HS, HN et (HS+HN)...…….……..89

Figure III.29. Titre en Terbinafine chlorhydrate dans les émulgels formulés ainsi que la crème LAMIDAZ……..…….....…90

Figure III.30. Images microscopiques et distribution granulométrique des émulgels de terbinafine formulés à base de : 1.5 % **(A)** et 2% en GX et du LAMIDAZ **(B)**…….....92

Figure III.31. Résultats du test d'étalement …….…….…….....93

Figure III.32. Contrôle de stabilité prolongée des émulgels à base de HS, HN et de leur mélange (HS+HN).…….....94

Figure III.33. Les résultats du test de l'activité antifongique sur la souche *Candida.Albicans* des formulations à base de 1.5% (**a**), 2% (**b**) de GX et de la pommade Lamidaz (**c**)…….……..…95
.
Figure III.34. Les résultats du test de l'activité antifongique sur la souche *Aspergillus. Brasiliensis* des formulations à base de 1.5% (**a**), 2% (**b**) de GX et de la pommade Lamidaz (**c**)…….....95

Figure III.35. Les résultats du test de l'activité antifongique sur la souche *Saccharomyces Cerevisiae* des formulations à base de 1.5% (**a**), 2% (**b**) de GX et de la pommade Lamidaz (**c**) …….…….....96

Figure III.36. Les courbes de la cinétique de libération de la terbinafine à partir des émulgels formulés ……..….97

Figure III.37. Résultats du test d'irritabilité ……...…….....98

Liste des tableaux

Chapitre I : Revue bibliographique :

Tableau I.1. Stabilité thermodynamique des émulsions selon la taille des globules de la phase dispersée ……..……...09

Tableau I.2. Les différents types d'émulsions simples ……..…….....10

Tableau I.3. Représentation de Cram des glucides simples présents après hydrolyse de la gomme ……..……..... 30

Chapitre II : Materiels et methodes experimentales :

Tableau II.1. Propriétés physico-chimiques de GX et GA…….... 39

Tableau II.2. Carte d'identité de l'huile de nigelle (HN)…….....40

Tableau II.3. Carte d'identité de l'huile de sésame ……..……..…….....41

Tableau II.4. quelque propriétés de la tebinafine ……..... 43

Tableau II.5. Produits et réactifs chimiques utilisés …….…….... 43

Tableau II. 6. Appareillage utilisé pour la formulation et la caractérisation physico-chimique …….....44

Tableau II.7. Composition des formules à base des solutions de GX/GA et de leurs mélanges…….....45

Tableau II.8. Composition des différents émulgels formulés…….....48

Tableau II.9. Composition des crèmes à base de terbinafine ……..... 52

Tableau II.10. Données analytiques pour la courbe d'étalonnage du chlorhydrate de terbinafine …….....53

Chapitre III: *Résultats et discussion* :

Tableau III.1.Résultats du test de stabilité accélérée en fonction du temps...……71

Tableau III.2. Valeurs de pH et de conductivité des émulsions d'huile de sésame à base du mélange (GA + GX) ……...74

Tableau III.3. Stabilité des émulsionsd'huile de sésame à base du mélange (GA + GX)…….....76

Tableau III.4.Résultats du test de stabilité accélérée en fonction du temps ……..... 81

Tableau III.5. Valeurs de pH et de conductivité des émulsions d'huile de nigelle à base du mélange (GA + GX). ……..……..……...85

Tableau III.6. Stabilité des émulsionsd'huile de nigelle à base du mélange (GA + GX) …….....86

Tableau III.7. Les résultats du pH, conductivité et viscosité des émulgels et de la crème LAMIDAZ.....91

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La peau est l'organe le plus important du corps et joue un rôle de protection contre l'environnement extérieur. Néanmoins, il peut être exposé à différentes infections qui peuvent causer des désagréments et des complications. Les infections cutanées sont une maladie fréquente qui peut se produire n'importe où sur le corps et à tout moment de la vie. Elles se produisent lorsque des micro-organismes, comme des bactéries, des champignons ou des virus, envahissent la peau et entraînent une inflammation ou une irritation. Ces maladies doivent être traitées de façon adéquate afin d'éviter des complications graves. Pour cela, on retrouve dans le marché pharmaceutique divers types de formulations qui sont destinées à résoudre ces problèmes en permettant l'administration d'une variété de molécules actives sous forme de pommades, de gels, ou d'émulsions.

De nos jours, les émulsions représentent 60 % des formes employées dans le domaine de la dermopharmacie et de la cosmétique [1]. Elles sont également largement employées dans d'autres secteurs tels que l'industrie agroalimentaire et les peintures.

Les émulsions sont perçues comme des systèmes dispersés qui présentent une instabilité thermodynamique ou une stabilité limitée. De ce fait, une émulsion se produit lorsque des gouttelettes de liquide (phase interne) sont dispersées dans un autre liquide (phase externe) en présence d'une molécule amphiphile appelée tensioactif [2].

En règle générale, les émulsions dans les crèmes dermiques pharmaceutiques sont des préparations liquides ou semi-solides contenant des principes actifs dispersés dans une phase huileuse ou aqueuse, en fonction du type d'émulsion (E/H ou H/E). Ces émulsions sont utilisées pour soigner diverses affections cutanées, telles que les dermatoses aiguës suintantes ou les dermatoses chroniques sèches squameuses. Les crèmes dermiques peuvent être utilisées sur la peau en bonne santé, sur des lésions sèches ou suintantes, voire sur des plaies, ce qui leur confère une grande flexibilité d'application Cependant, ces types de formulations contiennent une diversité de substances d'origine synthétiques utilisées en tant qu'additifs ou bien en tant qu'excipients pouvant jouer des rôles multiples. Les substances les plus utilisées sont les tensioactifs tels que le Tween ou le Span qui sont de nos jours considérés comme irritantes et allergisantes.

C'est la raison pour laquelle de nombreuses recherches se focalisent sur la création d'émulsions plus naturelles et biocompatibles. L'utilisation de biopolymères tels que lespolysaccharides les protéines sont considérés comme des candidats idéaux permettant à la fois de stabiliser les émulsions et aussi de jouer un rôle de texturisant.

INTRODUCTION GENERALE

Les émulgels présentent une bonne stabilité, une texture agréable et une bonne capacité d'étalement sur la peau. Ils permettent ainsi une meilleure libération et absorption des principes actifs

Dans cette optique, et pour exploiter les avantages des émulsions gélifiée sou émulgels, ce présent travail a, d'une part, pour objectif le développement d'émulsions exemptes de tensioactifs de synthèse en les substituant par des biopolymères tels que la gomme xanthane et la gomme arabique. D'autre part, la formulation optimale d'une crème dermique à base d'huiles végétales a été mise au point, sous forme d'un véhicule permettant d'améliorer l'effet thérapeutique du principe actif (terbinafine).

Pour ce faire, ce présent mémoire est organisé en trois chapitres principaux :

Dans le premier chapitre, une revue bibliographique est présentée, comprenant des concepts généraux sur les biopolymères, les polysaccharides, les gommes, notamment la gomme xanthane et la gomme arabique. On y retrouve également toute une partie dédiée aux mélanges à base de biopolymères et toutes les connaissances requises sur les émulsions.

Les travaux expérimentaux réalisés ont été exposés dans le chapitre deux. Dans ce second chapitre, sont décrits l'intégralité des matières premières et des équipements utilisés ainsi que la totalité des modes opératoires suivis aussi bien pour les protocoles de formulation que pour les techniques de caractérisation employées.

Le troisième chapitre a été consacré à la présentation et la discussion de l'ensemble des résultats obtenus, notamment à partir des différents tests physico-chimiques et biopharmaceutiques.

Enfin, cette étude se termine par une conclusion générale qui résume tous les résultats obtenus et présente quelques perspectives.

CHAPITRE I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 INTRODUCTION :

Les crèmes dermatologiques traitent divers problèmes de peau. Ils peuvent contenir des substances actives telles que des émollients, des agents réparateurs et des antioxydants. Les crèmes dermiques sont appliquées sur la peau et ont des effets calmants, hydratants et anti-irritants, entre autres. Les pathologies ou les problèmes de peau peuvent être soulagés par elles, parfois en complément d'un traitement médicamenteux [3].

Les biopolymères sont des polymères naturels issus de ressources renouvelables comme les plantes, les algues ou les animaux ou encore synthétisés par ceux-ci. Ces polymères ont des propriétés particulières et spéciales utilisées dans une variété de domaines tels que l'emballage, l'agriculture et médicale. Leurs utilisations en substitution ou même en mélange avec d'autres polymères synthétisés offrent donc des applications intéressantes. En effet, dans un monde où les matériaux recyclables ou biodégradables prennent peu à peu plus de place, les biopolymères sont de plus en plus valorisés.

Les polysaccharides sont des polymères naturels importants. Ils sont utilisés dans différents domaines, alimentaires et non alimentaires. Ils peuvent être d'origine végétale : plantes (cellulose, pectine, amidon), algale (agar-agar, alginate, Carraghénane) ou bactérienne (gomme gellan, gomme xanthane, alginate).

Le développement des mélanges de polymères comme nouveaux matériaux est devenu de plus en plus important dans l'industrie. Cependant, la plupart des mélanges sont incompatibles du fait des tensions d'interface élevées qui génèrent une mauvaise adhésion des phases.

L'objet de ce premier chapitre est de rappeler quelques notions générales nécessaires à la compréhension de cette étude.

I.2. LA PEAU :

I.2.1. Structure de la peau :

La peau est un organe membraneux, doux, épais, résistant, flexible et imperméable qui recouvre tout le corps comme une enveloppe protectrice et le sépare de l'environnement. Il est composé de trois couches de la surface en profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme [5][6].

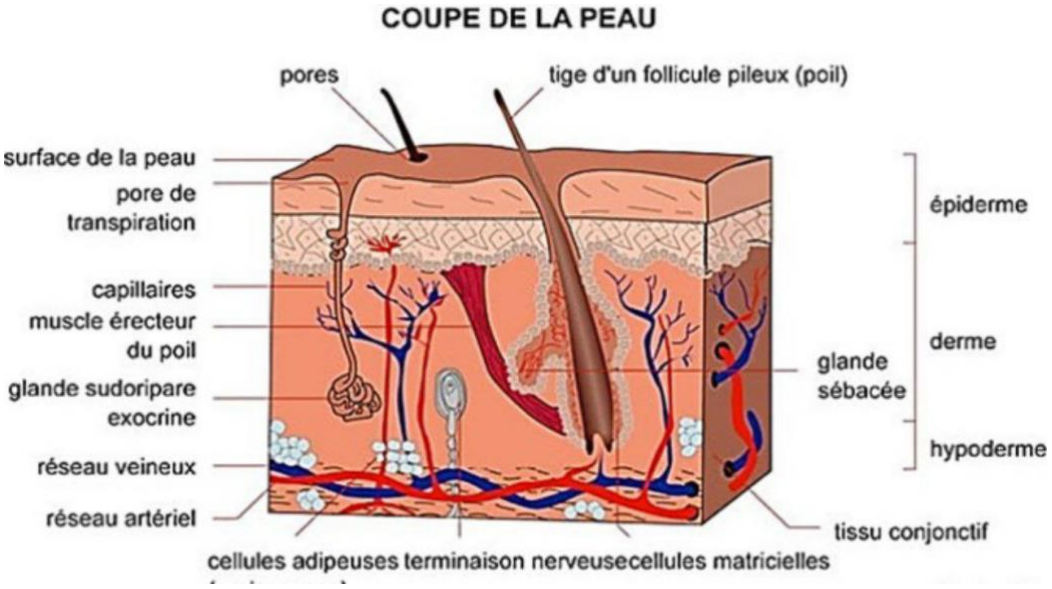


Figure I.1. Courbe de transversale de la structure de la peau [4].

I.2.1.1. L'épiderme :

L'épiderme est la partie superficielle, non vascularisée et mince de la peau [5]. Les kératinocytes sont des cellules basales qui se chargent progressivement de kératine et migrent vers la surface en perdant leur noyau pour régénérer l'épiderme, permettant ainsi une cicatrisation spontanée de toute brûlure. Cet épithélium est stratifié et composé de plusieurs couches.

De plus, il y a des cellules qui contiennent de la mélanine : les mélanocytes, les cellules de Langerhans qui affectent la réponse immunitaire et les cellules de Merkel qui affectent la sensibilité tactile [6].

I.2.1.2. Le derme :

Le derme, qui se trouve en dessous de l'épiderme, est la deuxième couche de la peau [6]. C'estun tissu conjonctif riche en vaisseaux et en tissus innervés, composé de collagène et de fibroblastes. Les follicules pileux sont également présents là-bas. Les glandes sudoripares et sébacées. Il soutient, nourrit et contrôle la qualité de la cicatrisation.

I.2.1.3. L'hypoderme :

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau, qui se trouve sous le derme. La couche graisseuse sous-cutanée, mal vascularisée et d'épaisseur variable, remplit deux fonctions : réduire les pressions exercées sur la peau et protéger l'organisme contre les changements de température.[5]

I.2.2. Formes galéniques appliquées sur la peau :

Un aspect unique de la pharmacologie dermatologique est l'accessibilité directe de la peau

Comme organe cible pour le diagnostic et le traitement.

La peau agit comme une barrière bidirectionnelle pour empêcher l'absorption ou la perte d'eau et d'électrolytes. Il existe trois mécanismes principaux d'absorption des médicaments topiques : transcellulaire, intercellulaire et folliculaire. La plupart des médicaments passent par le chemin tortueux autour des cornéocytes et par la bicouche lipidique jusqu'aux couches viables de la peau. La deuxième voie d'administration la plus courante (et potentiellement sous-estimée en milieu clinique) est par la voie pilo-sébacée. La barrière réside dans la couche la plus externe de l'épiderme, la couche cornée, comme en témoignent des taux de pénétration à peu près égaux des produits chimiques à travers la couche cornée isolée ou la peau entière.

Les crèmes et les gels appliqués sur la peau sont utilisés depuis des années pour administrer des analgésiques et des médicaments anti-infectieux sur une zone affectée du corps.

Ceux-ci comprennent, entre autres, des gels et des crèmes pour les mycoses vaginales, des crèmes topiques pour les infections cutanées et des crèmes pour apaiser les douleurs arthritiques. Les nouvelles technologies permettent désormais à d'autres médicaments d'être absorbés par la peau (transdermique).

Ceux-ci peuvent être utilisés pour traiter non seulement les zones touchées (par exemple la peau), mais aussi tout le corps. (Systémique).

Les formes galéniques destinées à une application topique sont souvent : les pommades, les gels, les lotions et les crèmes [7] Les crèmes sont des émulsions principalement constituées d'eau et d'un composant huileux, ce qui les rend peu irritantes et faciles à utiliser. La plupart des infections de la peau ainsi que les brûlures, l'acné, les irritations, les démangeaisons et les mycoses sont tous traités par des crèmes dermiques [8][9].

I.2.3. Facteurs affectant l'absorption topique du médicament :

Les physiologiques et physico-chimiques pouvant avoir une influence sur l'absorption topique d'une substance médicamenteuse sont présentés ci-après [10][11]:

a) Facteurs physiologiques :

- ✓ Épaisseur de la peau.
- ✓ Teneur en lipides.
- ✓ Densité des follicules pileux.
- ✓ Densité des glandes sudoripares.
- ✓ pH cutané et Hydratation de la peau
- ✓ Flux sanguin.
- ✓ Inflammation de la peau

b) Facteurs physicochimiques :

- ✓ Coefficient de partage.
- ✓ Poids moléculaire (<400 daltons).
- ✓ Degré d'ionisation (seuls les médicaments syndiqués sont bien absorbé).
- ✓ Effet des véhicules

I.2.4. Facteurs à prendre en compte lors du choix d'une préparation dermique :

1. Effet du véhicule, par ex. Un véhicule occlusif améliore la pénétration du principe actif et améliore l'efficacité. Le véhicule lui-même peut avoir une action rafraîchissante, desséchante, émolliente ou protectrice.[12][13]

2. Faites correspondre le type de préparation avec le type de lésions. Par exemple, évitez les onguents gras pour dermatite suintante aiguë.

3. Faites correspondre le type de préparation avec le site. (Par ex. gel ou lotion pour zones poilues)

4. Potentiel d'irritation ou de sensibilisation. En général, les onguents et les crèmes sans crème sont moins irritants, tandis que les gels sont irritants. Les pommades ne contiennent pas conservateurs ou émulsifiants si allergie à ces agents est une préoccupation.

I.3. CREMES DERMIQUES :

I.3.1 Définition d'une crème dermique

Les crèmes sont des préparations de consistance molle, constituées d'une phase lipophile (huileuse) et d'une phase hydrophile (aqueuse) pour être utilisées sur la peau et les muqueuses. Pour attribuer une activité pharmacologique à une crème, une substance active y doit être ajouté [15].

I.3.2. Classification des crèmes

Il existe deux (02) types de crèmes [14] :

- Crème hydrophile
- Crème hydrophobe

I.3.2.1. Crème hydrophile :

Si la phase externe est aqueuse, une crème est hydrophile. Les agents émulsifiants huile-dans-eau (H/E) comme les savons de sodium ou de triéthanolamine, les alcools gras sulfatés et les polysorbates sont utilisés dans la préparation, parfois en tandem avec des agents émulsifiants.

I.3.2.2. Crème hydrophobe :

La phase lipophile est la phase externe des crèmes hydrophobes. Les émulsifiants eau-dans-huile (E/H) tels que la graisse de laine, les esters de sorbitane et les monoglycérides sont présents dans ces préparations.

I.4. LES ÉMULSIONS :

I.4.1. Définition :

Une émulsion est une dispersion composée de deux phases liquides non miscibles dont l'une est dispersée (phase interne) dans l'autre phase continue sous forme de petites gouttelettes. L'une des phases est hydrophile (polaire), également connue sous le nom d'aqueuse, tandis que l'autre est hydrophobe, apolaire (huileuse) [15].

C'est un système thermodynamiquement instable qui nécessite, non seulement, la présence d'un agent à l'interface (tensioactif, particules solides, polymères, macromolécules biologiques) pour obtenir une relative stabilité dans le temps, mais aussi, une méthode mécanique de dispersion pour obtenir de fines gouttelettes [16].

La stabilité thermodynamique des émulsions dépend de la taille des gouttelettes dispersées **(Tableau I.1)** [17].

Tableau I.1. Stabilité thermodynamique des émulsions selon la taille des globules de la phase dispersée [18].

Emulsion	Taille de gouttelettes	Stabilité thermodynamique
Macro-émulsions	10-200µm	Thermodynamiquement Instables
Microémulsions	1-10µm	Thermodynamiquement Instables
Nano-émulsions	0.1-1µm	Thermodynamiquement Instables

I.4.2. Types d'émulsions :

Il existe une variété de variétés d'émulsions. Les émulsions simples comprennent deux phases (hydrophile et lipophile), tandis que les émulsions multiples comprennent une phase hydrophile et deux phases lipophiles ou deux phases hydrophiles et une phase lipophile [19].

a) Emulsions simples :

Une émulsion simple comprend une phase hydrophile, une phase lipophile et un émulsifiant. Les principales compositions des émulsions simples selon leurs types sont présentées dans le tableau suivant **(Tableau I.2).**

Tableau I.2. Les différents types d'émulsions simples. [19]

Sens de l'émulsion	Phase Dispersée	Phase Dispersante	Symbole
Emulsion huile dans eau « Emulsion de type aqueuse »	**Lipophile**	**Hydrophile**	**H/E** **L/H** **O/W**
Emulsion eau dans huile « Emulsion de type huileuse »	**Hydrophile**	**Lipophile**	**E/H** **H/L** **W/O**

Comme indiqué dans la **Figure I.2**, les émulsions simples sont appelées eau-dans-huile (E/H) lorsque des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse (ou émulsion directe) et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse (ou émulsion inverse) [20].

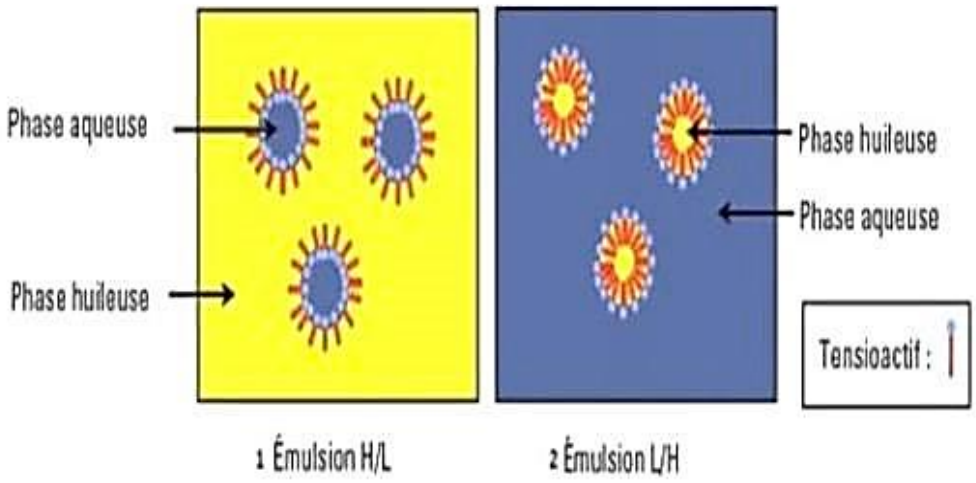


Figure I.2. Types des émulsions simples [21]

b) Emulsions multiples :

Les émulsions multiples sont des systèmes multiphasiques avec au moins deux liquides non miscibles, à savoir deux émulsions H/E et E/H, et où des tensio-actifs hydrophiles et lipophiles sont présents pour stabiliser ces deux émulsions, respectivement. L'une des émulsions est dispersée uniformément dans l'autre sous forme de fines gouttelettes.

Par conséquent, les émulsions multiples sont appelées "émulsions d'émulsions". Dans les émulsions multiples, le diamètre des gouttelettes peut varier de 0,1 à 100 μm [22].

Pour maximiser la stabilité de l'émulsion double E/H/E, les gouttelettes doivent être d'une taille comprise entre 10 et 60 μm. Les globules d'huile doivent avoir un diamètre d'au moins 6 fois celui des gouttelettes aqueuses internes.

Pour obtenir une émulsion multiple stable, ces valeurs sont les paramètres idéaux. De manière générale, les gouttelettes aqueuses internes et externes doivent avoir une taille inférieure à 10 microns [23].

Ainsi, il est évident que les émulsions multiples sont des systèmes thermodynamiquement instables et que leur formulation est un élément essentiel de leur préparation [24].

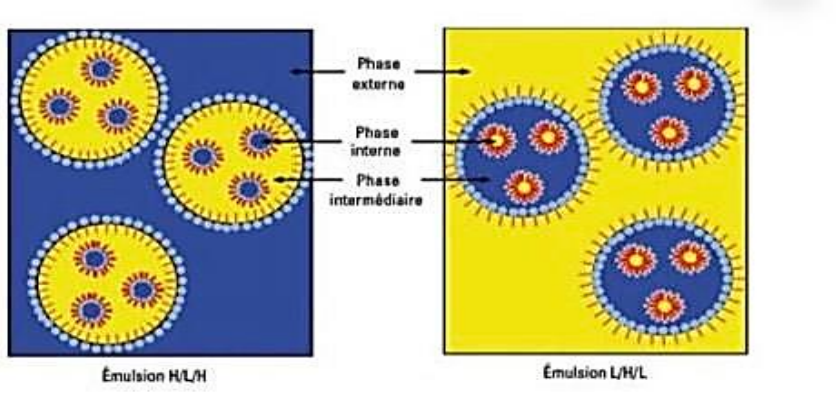


Figure I.3. Différents types d'émulsions multiples [22]

c)Emulsions mixtes :

Ce sont des émulsions composées de gouttelettes de composés liquides qui diffèrent par leur composition ou leur concentration dans la phase dispersée **(Figure I.4).** Ces émulsions peuvent être (E1+E2) /H ou (H1+H2)/E [26].

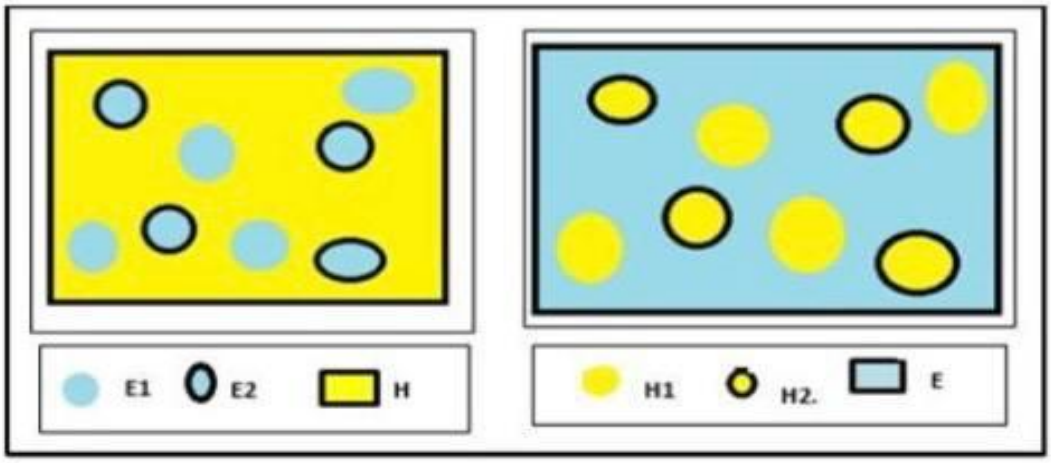


Figure I.4. Différents types d'émulsions mixtes. [25]

I.4.3. Mécanisme d'instabilité des émulsions :

Les émulsions sont des préparations thermodynamiquement instables, elles se séparent donc rapidement en phases pour réduire la zone de contact interfaciale [26]. Des mécanismes différents contribuent à cette instabilité : floculation, coalescence, crémage ou sédimentation, mûrissement d'Ostwald et inversion des phases.

a) Floculation :

Ces interactions attractives provoquent l'agrégation des gouttelettes. Les forces de répulsion électrostatiques et le potentiel d'attraction de type Van der Waals sont responsables de l'énergie d'interaction entre les particules. Lorsque l'attraction est peu énergétique, ce phénomène peut être réversible ou irréversible [27].

b) Coalescence :

C'est la fusion irréversible des gouttelettes d'émulsion qui entraîne la formation d'une grande goutte, et l'émulsion se rompt complètement si la coalescence continue [28][29].

c) Crémage ou sédimentation :

Le processus par lequel les gouttelettes d'émulsion tendent à migrer vers le haut du récipient est connu sous le nom de crémage [30]. La montée de l'huile dans l'émulsion H/E est causée par la différence de densité entre les phases huile et eau, ainsi que par la gravité. C'est l'inverse de la sédimentation. [31].

La loi régissant de la vitesse de crémage d'une particule dans une émulsion est établie par Stockes **(Eq.I.1)**[31] :

$$\boldsymbol{V = 2gr^2 \frac{(d2 - d1)}{9n}} \textbf{(Eq.I.1)}$$

r : rayon de la particule exprimé en (m).

d1 : densité de la phase dispersée.

d2 : densité de la phase dispersante.

η : viscosité de la phase dispersante exprimée en (Pa. s).

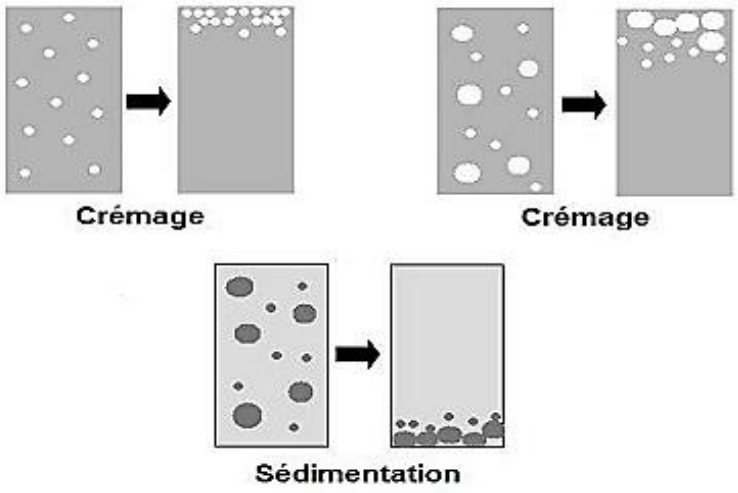


Figure I.5. Phénomènes de crémage et de sédimentation [32].

d) Mûrissement d'Ostwald :

C'est un mécanisme irréversible de diffusion des molécules de la phase dispersée à travers la phase continue sans contact entre les gouttelettes, lié à la solubilité de la phase dispersée dans la phase externe. Des gouttelettes minuscules passent à de plus grandes [33].

e) Inversion de phases :

C'est un phénomène qui entraîne un changement de sens de l'émulsion, par exemple, une émulsion E/H en une émulsion H/E ou inversement. Elle est liée à la proportion de la phase dispersée, à la température et à d'autres facteurs, y compris la nature de la phase huileuse et la concentration des sels existants [34].

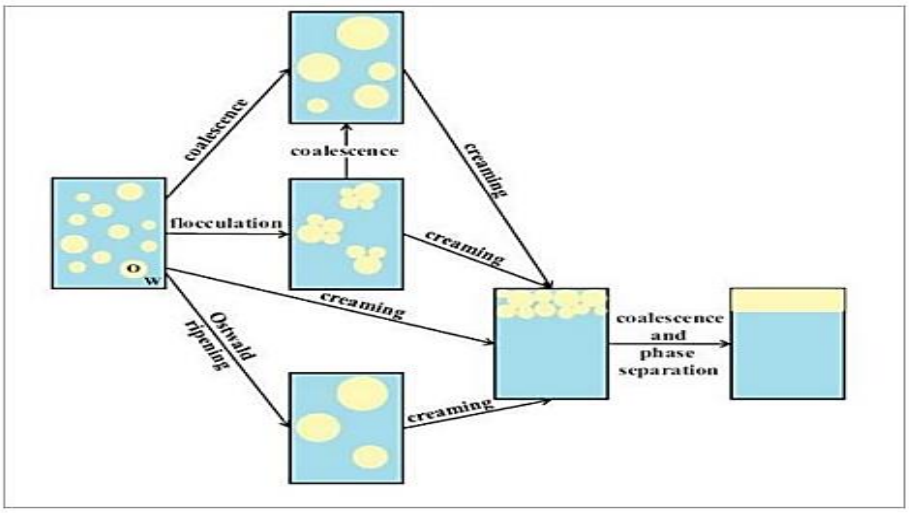


Figure I.6. Mécanismes de déstabilisation des émulsions H/E [34].

I.4.4. Techniques de stabilisation des émulsions :

I.4.4.1. Stabilisation rhéologique :

Il s'agit de l'incorporation d'additifs qui augmentent la viscosité de la phase continue, comme des polymères viscosifiants ou certains tensioactifs, afin que les gouttes dispersées soient moins mobiles et que la probabilité de choc soit réduite [34].

I.4.4.2. Stabilisation stérique :

Les dimensions de la chaîne des polymères de poids moléculaire assez élevé sont comparables ou supérieures à la plage d'attraction. En conséquence, ils peuvent provoquer une répulsion. Ce sont des molécules polymères qui peuvent être utilisées pour donner stabilité. La stabilisation stérique des particules est obtenue par la fixation de macromolécules sur les surfaces des particules. La stabilisation stérique est un terme commun pour la stabilisation causée par les couches adsorbées sur la particule dispersée [34].

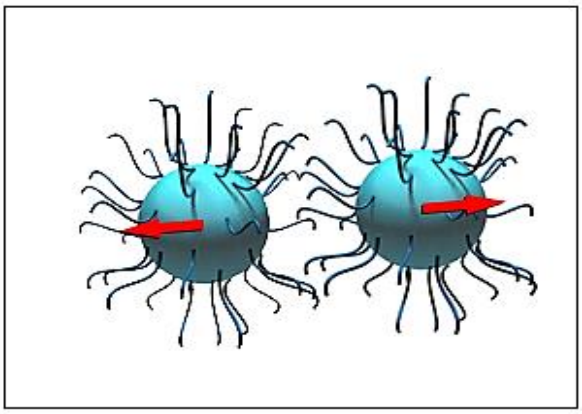


Figure I.7. Schématisation de la stabilisation stérique [35]

I.4.4.3. Stabilisation électrostérique :

La stabilisation électrostatique et celle stérique peuvent être combinées en tant que stabilisation électrostérique. L'origine du composant électrostatique peut être une charge nette sur la surface des particules et / ou des charges associées au polymère fixé à la surface (c'est-à dire à travers un polyélectrolyte fixé) [36].

I.4.4.4. Stabilisation électrostatique :

Les particules de répulsion sont un moyen efficace de contrebalancer l'attraction des particules dans les liquides polaires. Les groupes ioniques peuvent s'adsorber à la surface d'une particule dans les milieux de dispersions liquides à diverses fins, formant une couche chargée. Un nombre égal de contrions avec la charge opposée entourera les particules et créera des couches doubles neutres en charge pour maintenir l'électroneutralité. La stabilité est assurée par la répulsion mutuelle des couches doubles autour des particules lors de la stabilisation de la charge [37].

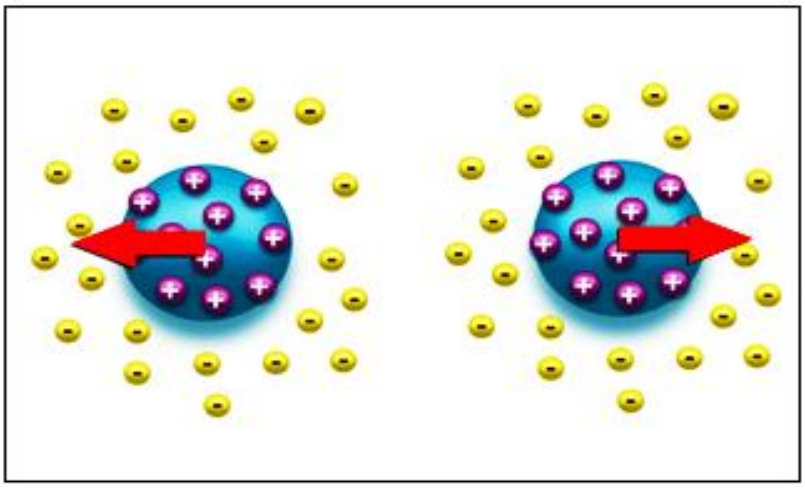


Figure I.8. Schématisation de la stabilisation électrostérique [36].

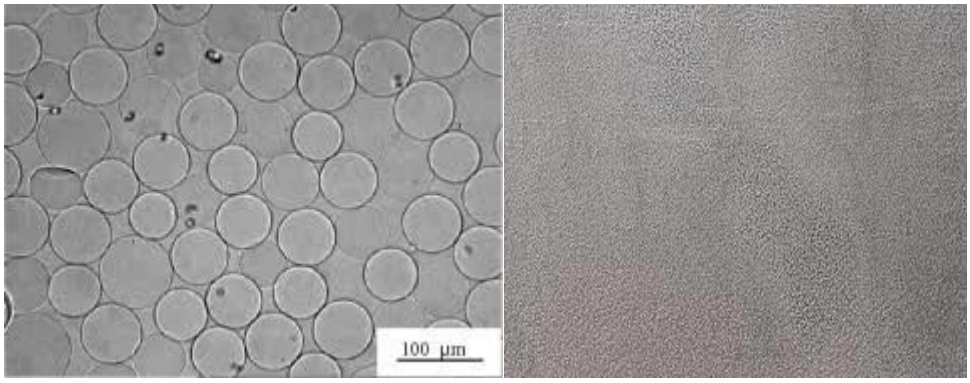
Il est important de noter que l'ajout d'un sel au système augmente la force ionique, ce qui limite la double couche en réduisant la portée de répulsion, ce qui peut provoquer des effets d'agrégation [36].

I.4.5. Préparation des émulsions :

La fabrication des émulsions doit prendre en compte les « variables de composition » ou de formulation (nature et proportion des phases, choix et quantités d'additifs, en particulier émulsifiants) et les conditions dans lesquelles ces émulsions sont produites (température…) : ces paramètres conditionnent le type de l'émulsion. D'autre part, les « variables de procédé » relatives à la technique d'emulsification (types d'agitation : pale, turbine, ancre… vitesses et temps d'agitation, mélangeur statique, procédé à membrane, etc.) et au mode opératoire (ordre

d'introduction des constituants, températures à respecter aux différentes étapes de la préparation), déterminent en grande partie la qualité de l'émulsion (finesse et stabilité) [37]. Généralement, l'émulsification se décompose en deux étapes successives [37] :

- Une étape de dispersion-mélange que l'on appelle pré-émulsification et qui va conduire à une simple mise en suspension de gouttelettes de la phase dispersée dans la phase continue (gouttes de l'ordre de 100µm) **(Figure I.9.a).**
- Une étape d'homogénéisation dont le but est de réduire la taille des gouttes de façon à conférer à l'émulsion les propriétés requises et à la stabiliser **(Figure I.9.b).**



(a) (b)

Figure I.9. Image de la microscopie optique : (a) émulsion primaire, (b) émulsion après homogénéisation [37].

I.5. LES GELS

I.5.1.Généralité :

Les gels sont des réseaux tridimensionnels composés d'une substance faible (0,1 à 10 %) dans laquelle l'eau ou un autre solvant est retenu. Ils peuvent être obtenus à l'aide de tensioactifs, d'émulsions, de suspensions ou de polymères [38]. .

Un large éventail de domaines médicaux utilisent des gels topiques, en particulier des hydrogels.

Les gels hydrophiles sont appelés hydrogels et les gels lipophiles sont appelés oléogels. De plus, les gélifiants, qui sont responsables de la formation d'un véritable réseau, et les épaississants, qui sont des macromolécules qui "gênent" le déplacement de l'eau, sont distincts selon le mode de solvatation [39].

Ces gels sont formulés principalement grâce à trois grandes catégories de gélifiants :

- Les carbomères (environ 50% des gels) : polymères synthétiques d'acides acryliques de masse moléculaire élevée, réticulés avec des éthers polyacényliques de sucre ou de polyalcools (Carbopol, Synthalen…) ;

- Les dérivés de cellulose (environ 30%) sont des gélifiants d'hémisynthèse, obtenus par traitement avec des acides minéraux de l'α-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose…) ;
- Les macrogols (environ 10%), mélanges de polymères de formule générale H-(OCH2-CH2) n-OH, n représentant le nombre d'unités oxyéthylène.

Un polymère forme un réseau dans un gel s'il a une affinité avec le solvant en contact.

C'est ainsi, que le réseau du polymère peut s'entourer avec les molécules de solvant.

Ce réseau occupera un plus grand volume, ou, en d'autres termes, le solvant forme un réseau gonflé. Le réseau du polymère absorbe le solvant sans être dissous.

- ✓ Quand le solvant absorbé est aqueux, ce sont des hydrogels.
- ✓ Quand le solvant absorbé est huileux, ce sont des lipogels [40].

Ces formulations galéniques, constituées de nombreux excipients tels que des antioxydants, des antimicrobiens, des agents de stabilisation, sont complexes. Ces excipients doivent répondre à certains critères, et, en particulier, ne pas présenter d'incompatibilité avec le reste de la formule et être bien tolérés. La réussite de l'administration d'un principe actif par voie cutanée est donc conditionnée par le choix de la molécule active et par celui du système de délivrance. Le rôle de la formulation est donc primordial [39].

I.5.2. Classification des gels :

En fonction des interactions qui existent au sein du milieu, les gels peuvent être classés en deux catégories principales de réseaux de macromolécules : les gels permanents (chimiques) ou irréversibles et les gels (physiques) non-permanents ou réversibles.

a) Les gels non-permanents :

Les nœuds de réticulation des gels non-permanents sont causés par des liaisons faibles réversibles (énergie de liaison comprise). Les ponts d'hydrogène (comme H-O···H) et les interactions électrostatiques se produisent entre 1 et 40kJ.mol^{-1}.

Les ponts ioniques de type Van der Waals sont présents (par exemple, COO-···Na···-OOC). La formation de zones de jonction avec une structure plus ou moins ordonnée est le résultat de ces liaisons **(Figure I.10.a.).**

b) Les gels permanents :

Ils sont créés par des liaisons covalentes entre des chaînes linéaires préexistantes (vulcanisation) ou entre des unités de monomères dont certaines ont une fonctionnalité supérieure à deux (polycondensation), ou par polymérisation de chaînes de monomères dont les groupes de réactifs sont des doubles liaisons. Les gels permanents peuvent également être obtenus par polymérisation de chaînes de monomères **(Figure I.10.b)** [33].

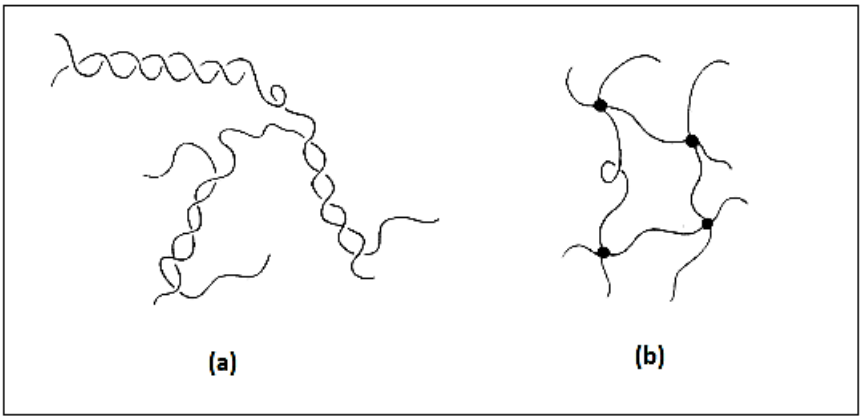


Figure I.1**0.**Illustration schématique d'un gel : non permanent (a) et permanent (b).

I.6. LES EMULGELS :

I.6.1. Généralités :

Les émulsions sont des systèmes métastables constitués d'un mélange homogène de deux phases non miscibles : une phase dispersée et une phase dispersante stabilisée par un surfactif ou un mélange de surfactifs. On parle d'émulsion gel ou d'émulgel lorsqu'un polymère gélifiant est incorporé dans l'une des phases de l'émulsion, contribuant ainsi à l'augmentation de sa viscosité et favorisant sa stabilité.

Les émulgels sont des véhicules utilisés pour administrer des actifs médicamenteux sous forme topique et percutanée. L'utilisation de cette forme dispersée présente les doubles avantages des émulsions et des gels [41,42].

I.6.2. Considérations de formulation :

Les défis dans la formulation des émulgelssont :

1. Choisir des Systèmes qui soient, non-toxiques, non irritants, non comédogèneset non sensibilisants.
2. Formuler un produit exhibant un aspect esthétique et élégant.
3. Formulation doit être physiologiquement compatibleet donc elle doit êtrebiocompatible [43].

I.6.3. Formulation des crèmes émulgels :

La formulation des crèmes dermatologiques implique la combinaison d'ingrédients spécifiques pour obtenir des produits adaptés aux besoins de la peau. Voici un aperçu des éléments clés de la formulation des crèmes dermatologiques et en particulier les émulgels.

I.6.4. Avantages des émulgels :

La forme émulgel est relativement une nouvelle forme galénique présentant plusieurs avantages.Les médicaments hydrophobes peuvent être facilement incorporésen gels en utilisant des émulsions. La plupartles médicaments hydrophobes ne peuvent pas être incorporés directementdans la base de gel car la solubilité agit comme une barrière etle problème survient lors de la libération du médicament. L'émulgel aide à l'incorporation de substances hydrophobes dans la phase huileuse, puis les globules huileux sontdispersé dans une phase aqueuse, ce qui donne émulsion H/E. Et cette émulsion peut être mélangée à du gelbase. Cela pourrait assurer une meilleure stabilité etlibération du médicament plutôt que de simplement l'incorporer dans une base gélifiée.

Les émulgels permettent également une meilleure stabilité. D'autres préparations transdermiques sont comparativement moins stables que les émulgels. Comme les poudres hygroscopiques, les crèmes qui peuvent présenter une inversion de phase et les pommades peuvant présenter un rancissement. De plus, une meilleure capacité d'encapsulation est assurée par rapport à d'autres approches nouvelles, comme les niosomes et les liposomes, qui sont de taille nanométrique et, en raison des structures vésiculaires, elles peuvent entraîner des fuites et une moindre efficacité de piégeage. Mais les gels, grâce à leur réseau étendu, ont une capacité de chargement comparativement meilleure.[44]

La préparation des émulgels comprend des étapes plus simples et plus courtes, ce qui augmentent la facilité de mise au point. Il n'y a pas d'instruments spécialisés nécessaire à la

production d'émulgels. De plus les matériaux utilisés sont facilement disponibles et moins chers. Cela diminue ainsi le coût de production des émulgels.

Enfin, les émulgels peuvent être utilisés pour prolonger l'effet des médicaments ayant un t1/2 plus court.[45]

I.6.5. Constituants importants de la préparation d'émulgel :

Les émulgels sont des préparations qui se composent d'une émulsion et d'une phase gélifiée. Donc ils se constituent de :

1. Phase aqueuse : Cela forme la phase aqueuse de l'émulsion. Les agents couramment utilisés sont l'eau et les alcools. [25]

2. Huiles : Ces composants forment la phase huileuse de l'émulsion. Pour les émulsions appliquées en externe, les huiles minérales, soit seuls ou associés à des paraffines molles ou dures, sont largement utilisé à la fois comme véhicule pour le médicament et pour leurs caractéristiques occlusives et sensorielles. Largement les huiles utilisées dans les préparations orales ne sont pas biodégradables des huiles minérales et de ricin qui fournissent un effet laxatif local, et les huiles de foie de poisson ou diverses huiles fixes d'origine végétale (par exemple, arachis, graines de coton et huiles de maïs) comme suppléments nutritionnels. [46][47]

Dans notre présent travail, deux huiles végétales ont été utilisées : l (huile de nigelle et l'huile de sésame. L'huile de nigelle, également appelée huile de cumin noir d'Egypte (*Nigella sativa L*), est une huile aromatique, largement utilisée comme produit cosmétique pour ses propriétés apaisantes et réparatrices pour les peaux sensibles. Elle est riche en composants bioactifs ayant des effets thérapeutiques avérés sur le système digestif, immunitaire et respiratoire. [48]

L'huile de sésame est une huile végétale extraite des graines de sésame, connue pour sa couleur jaune clair et sa saveur légère de graines de sésame fraîches. Elle est riche en acides gras essentiels, notamment des acides gras mono et polyinsaturés, des lignanes tels que la sésamine et la sésamoline, ainsi que des antioxydants comme le sésaminol. Cette huile est appréciée pour ses propriétés nourrissantes, hydratantes, et anti-inflammatoires [48]. Grace à ses multiples vertues (apaisante, antioxydante, ciatrisante, …), l'huile de sésame est considérée comme un ingrédient polyvalent, utilisé aussi bien en cuisine que dans les soins cosmétiques pour ses bienfaits sur la peau, les cheveux et la santé en général [49].

.



Figure.I.11. Huile de nigelle (à gauche), Huile de sésame (à droite).

3. Émulsifiants : Les agents émulsifiants sont utilisés à la fois pour promouvoir l'émulsification au moment de la fabrication et à contrôler la stabilité pendant une durée de conservation qui peut varier à partir de jours pour les émulsions préparées extemporanément à des mois ou des années pour les préparations commerciales. Stéarate de polyéthylène glycol [39], monooléate de sorbitan (Span 80), sorbitan polyoxyéthylène monooléate (Tween 80), acide stéarique, sodium stéarate, sont des exemples de tensioactifs utilisés. [39-40]

4. Agent gélifiant : Ce sont les agents utilisés pour augmenter la consistance de n'importe quelle forme posologique pouvantt également être utilisée comme agents épaississants

5. Améliorateurs de perméation : Ce sont des agents qui se partitionnent et interagissent avec les constituants de la peau pour induire une réaction temporaire et une augmentation réversible de la perméabilité cutanée [50].

I.6.6. Méthodes de préparation des émulgels :

La méthode la plus courante de préparation des émulgels est la méthode indirecte où l'on prépare séparément l'émulsion et la dispersion du gélifiant comme le montre clairement le schéma de la **(Figure.I.12.)** La substance active peut être incorporée aussi bien dans la phase aqueuse que dans la phase huileuse en fonction de sa solubilité. Dans certains cas le pH doit être ajusté.

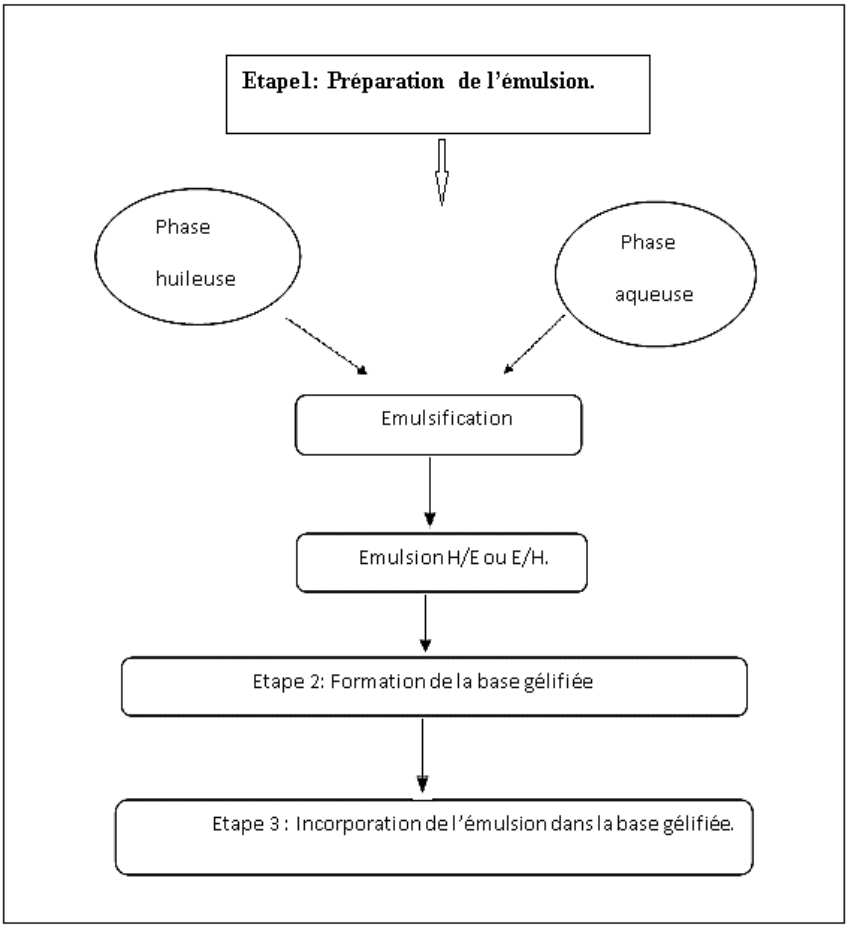


Figure I.12. Procédé de préparation des émulgels.

Il existe aussi un autre procédé qu'on peut appeler méthode directe où le gélifiant est directement dispersé dans la phase huileuse ou aqueuse (en fonction du sens de l'émulsion) et l'émulgel est directement obtenu après émulsification. C'est cette dernière stratégie qui a été choisie dans le présent travail.

I.7. POLYSACCHARIDES :

I.7.1. Généralités :

D'après l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), les biopolymères sont des biomacromolécules fabriquées par des organismes vivants. D'après l'ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie) les biopolymères sont des polymères naturels provenant de ressources renouvelables provenant de plantes, d'alguesou d'êtres vivants [51]. On peut également obtenir des biopolymères en polymérisant des monomères naturels ou encore à partir d'un procédé de fermentation microbienne [52].

Les polysaccharides représentent une des classes importantes des biopolymères. Ils sont constitués d'un enchainement de molécules dont les unités structurales de base sont des monomères de sucres. Ce sont des polymères de haut poids moléculaire résultant de la condensation d'un grand nombre d'oses. Chaque ose est lié à son voisin par l'intermédiaire d'une liaison osidique formée par élimination d'une molécule d'eau entre l'hydroxyle hémiacétalique en C1 d'un ose et d'un quelconque des hydroxyles de l'autre molécule osidique [53]. Ils peuvent être chargés ou neutres ; l'existence de charges leur confère des propriétés physico-chimiques remarquables qui donne lieu à de nombreuses applications dans les domaines de l'agro-alimentaire, de la médecine, des cosmétiques …etc. [54] Ce sont des sucres complexes, formés d'un grand nombre (jusqu'à 500) de molécules simples, soit de même nature chimique (homopolysaccharide), soit de plusieurs types de sucres simples liés ensemble (hétéroplysaccharides).

I.7.2. Classification des polysaccharides :

Les polysaccharides peuvent être classés selon plusieurs critères, notamment : leur charge, leur structure et leur origine.

I.7.2.1. Classification des polysaccharides selon leurs structures :

a) Homopolysaccharides :

Les homopolysaccharides se composent d'un seul type de monosaccharide. Ils peuvent être classés en fonction de la nature de leur unité monosaccharidique. Par exemple, les glucanes sont des polymères de glucose et les galactanes sont des polymères de galactose [55].

b) Hétéropolysaccharides :

Les hétéropolysaccharides sont des molécules de haut poids moléculaire contenant au moins deux paires de monosaccharides formant un motif de base polymérisé [56].

I.7.2.2. Classification des polysaccharides selon leurs sources :

a) Polysaccharides d'origine animale :

Les protéoglycanes sont la source des polysaccharides d'origine animale, qui font partie de la famille des glycosaminoglycanes. Il est possible que ces polymères jouent un rôle dans la construction des tissus conjonctifs ou dans les mécanismes de communication cellulaire grâce à leurs caractéristiques. Le glycogène, par exemple, est un homopolysaccharide de réserve utilisé par les animaux et les bactéries comme source de carbone et d'énergie [57].

b) Polysaccharides d'origine végétale :

Les parois des cellules végétales sont essentiellement composées de polysaccharides, expliquant la part majoritaire de ces molécules dans la biomasse. Les polysaccharides des végétaux sont divisés en deux groupes selon leur fonction en : les polysaccharides de structure et polysaccharides de réserve tel que le glucose qui constitue une source d'énergie pour la cellule [57].

c) Polysaccharides d'origine microbienne :

*** Polysaccharides fongiques :** Les polysaccharides produits par des champignons représentent un pourcentage majeur de la biomasse fongique (jusqu' à environ75%). Ces biopolymères assurent un rôle de soutien ou forment une gaine protectrice autour du mycélium. Le principal représentant de ces polymères fongiques est la chitine [58].

* **Polysaccharides bactériens :** Les bactéries synthétisent plusieurs types de polysaccharides qui peuvent être classés en trois grands groupes selon leur localisation dans la cellule : le premier groupe rassemble les polysaccharides du cytosol, ils servent de source de carbone et d'énergie à la cellule ; le second groupe concerne les constituants de la paroi tels que les acides téichoïques et les peptidoglycanes ; le troisième groupe qui réunit les polysaccharides élaborés par la cellule est secrétés dans le milieu [57].

d) Polysaccharides d'origine algale :

L'utilisation des polysaccharides d'origine algale est largement déployée dans l'industrie (agroalimentaire, cosmétique, biotechnologies, pharmaceutique, agriculture, etc.). Ces polymères, issus de trois catégories différentes de macro-algues marines (vertes, rouges, brunes), sont généralement exploités pour leurs propriétés texturantes (gélifiant, épaississant, stabilisant, etc.). Ils présentent également des activités anticoagulantes ou encore antivirales. Citons à titre d'exemple les carraghénanes et les agars (extraits des algues rouges), principalement utilisés pour leurs propriétés texturantes en tant qu'additifs alimentaires (yaourts, crèmes glacées, sauces, etc.) ou bien dans les cosmétiques (dentifrice, crème hydratante, etc.). Ils peuvent servir aussi d'excipient dans les médicaments ou encore de substrat de base dans la confection de milieux de culture in vitro.

I.7.2.3. Classification des polysaccharides selon leur charge :

On distingue trois catégories principales :

- Les polysaccharides anioniques comme la gomme arabique et la pectine.
- Les polysaccharides cationiques comme le chitosane.
- Les polysaccharides non-ioniques comme la cellulose.

I.7.3. Propriétés fonctionnelles des polysaccharides :

Les polysaccharides possèdent plusieurs propriétés fonctionnelles exploitées dans le domaine industriel. Les propriétés d'écoulement (viscosité) et de gélification en sont deux d'une grande importance.

I.7.3.1Propriétés d'écoulement :

Les propriétés d'écoulement, ou la viscosité, se définissent comme la résistance à l'écoulement. C'est-à-dire que la viscosité est la résistance d'une solution à une force appliquée. Les propriétés d'écoulement des polysaccharides sont reconnues pour augmenter la viscosité des solutions à de faibles concentrations D'un point de vue rhéologique, ils sont largement utilisés comme agent texturant ou stabilisant dans l'industrie alimentaire, cosmétique, pharmaceutique .les solutions de polysaccharides présentent souvent une élasticité élevée ainsi qu'un plateau newtonien de viscosité en écoulement à faible déformation, mais elles sont fortement rhéofluidifiantes à déformation plus élevée, c'est-à dire que leur viscosité diminue sous l'effet de l'agitation

L'impact des polysaccharides sur la viscosité dépend fortement de la capacité des macromolécules à s'exclure mutuellement d'un volume de la solution et il est donc fonction de la longueur de chaîne et de la conformation des macromolécules en solution.

I.7.3.2 Gélification :

Les macromolécules se lient entre elles pour former un réseau tridimensionnel. Les forces de liaison créées déterminent les caractéristiques du gel (rigidité, réversibilité). Les zones de jonction sont le résultat d'un assemblage de portions régulières des macromolécules sous forme de spires ou de rubans plissés. Les portions irrégulières interrompent ces zones de jonction et permettent ainsi la formation d'une structure tridimensionnelle. Le gel peut se former lorsque les forces d'agitation mécanique ou thermique sont inférieures aux forces de liaison. [59]

I.7.4. Applications de polysaccharides :

De nos jours, on retrouve une grande utilisation des polysaccharides dans l'industrie alimentaire en tant que substances épaississantes et stabilisantes, ainsi que dans le domaine pharmaceutique en tant que biocompatibles ou agents thérapeutiques. Généralement peu coûteux et non toxiques, les polysaccharides trouvent de nombreuses utilisations dans le domaine de la cosmétique car ils peuvent servir d'agents filmogènes, viscosifiants, stabilisateur d'émulsion, etc. Des exemples de polysaccharides commerciaux comprennent la gomme de xanthane, la gomme de guar et la gomme arabique, la pectine, les alginates. De plus, les applications non

alimentaires reposent sur des propriétés spéciales uniques qu'elles offrent souvent à un coût inférieur à celui des polymères synthétiques. Par exemple, la cellulose est largement utilisée dans la production de papier, de textiles, de films et de nouveaux biomatériaux [60].

I.8. LES GOMMES :

I.8.1. Définition :

Les gommes sont des substances mucilagineuses et transparentes, provenant de l'exsudation naturelle ou provoquée de certains végétaux. Les gommes sont de nature glucidique (polysaccharides) produits pour la plupart par des plantes ou encore des micro-organismes [59]. Les gommes trouvent des applications variées dans différents domaines et surtout dans l'industrie agroalimentaire, cosmétique ou pharmaceutique.

I.8.2. Avantages et inconvénients :

Les gommes présentent plusieurs avantages comme :

1. **Biodégradabilité :** Naturellement produits par des organismes vivants, elles représentent vraiment une source renouvelable et n'ont pratiquement aucun impact sur l'environnement.
2. **Biocompatibilité :** Les gommes sont chimiquement des polysaccharides et ne présentent aucun effet négatif sur la santé.
3. Disponibilité et abondance.
4. Meilleure tolérance par les patients due à leurs faibles effets secondaires.
5. Obtention à partir de sources comestibles

Les gommes présentent aussi quelques inconvénients comme la contamination microbienne rapide et la variation des propriétés d'un lot à un autre et en fonction de la source et du climat selon la localisation géographique [61], [62].

I.8.3. Classification :

Les gommes sont présentes en grandes quantités dans une large variété de plantes, d'animaux, d'algues, de champignons et d'autres sources microbiennes, où elles remplissent un certain nombre de fonctions structurelles et métaboliques ; les sources végétales fournissent les plus grandes quantités. Les différentes gommes disponibles peuvent être classées comme suit [63] :

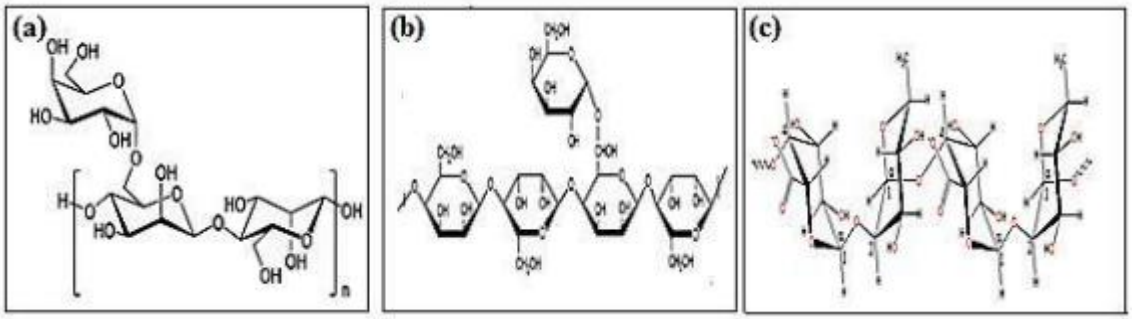


Figure I.13. Formule de l'unité monomériques de :(a) la gomme Guar, (b) la gomme de caroube et (c) la gomme d'acacia.

I.8.3.1. En fonction de la charge :

On distingue plusieurs types de gommes :

a. Gommes Anioniques: Comme la Gomme Xanthane, la gomme Arabic, la Gomme Karaya, la gomme Tragacanth.

b. Gommes cationiques :telle que la gomme guar cationique.

c. Gommes non-ioniques :comme la gomme guar.

I.8.3.2. En fonction de la source :

On distingue les gommes d'origine marine comme l'agar, les gommes d'origine végétale telles que : la gomme arabique, la gomme Ghatti, la gomme Karaya, Gum Tragacanth, la gomme Khayaetla gomme d'Albizia, la gomme guar, et la gomme de mélèze ou encore d'origine microbienne telle que la Xanthane.

I.9. GOMME UTILISEES :

I.9.1. Gomme arabique :

La gomme arabique, également connue sous le nom de gomme d'acacia, est une substance alimentaire extraite de la sève d'acacia. C'est un exsudat de sève élaborée solidifié, produit naturellement ou suite à une incision sur le tronc et au pied d'arbres du genre *Acacia*. Cette gomme est un polysaccharide acide fortement ramifié, comestible et récolté pour divers usages. Elle est soluble dans l'eau et possède des propriétés technologiques connues depuis l'Antiquité, notamment en tant qu'additif alimentaire pour ses propriétés émulsifiantes, stabilisantes et texturantes. La gomme arabique est largement utilisée dans divers domaines tels que l'alimentation humaine, les confiseries, les boissons, les produits laitiers, et même en vinification pour stabiliser la couleur des vins rouges [63][64][65].

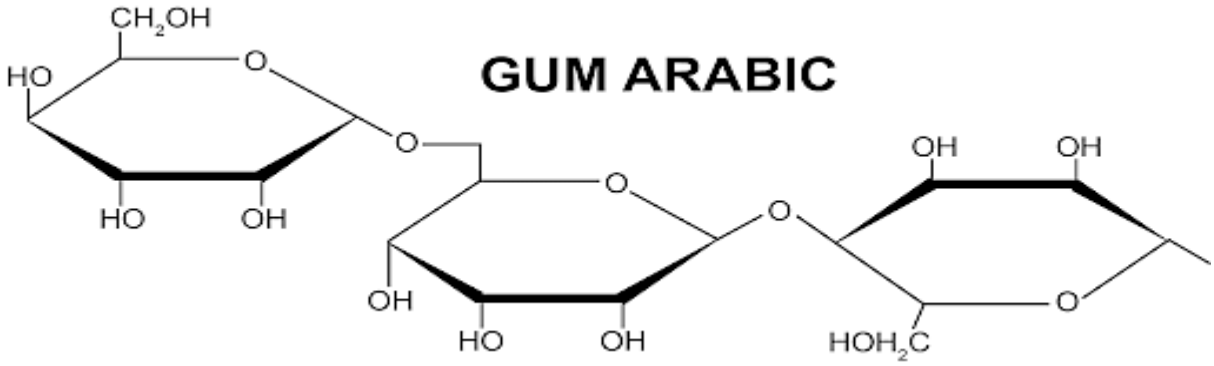


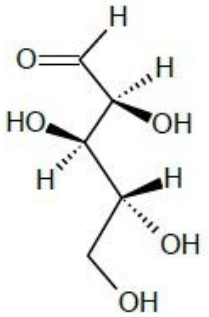
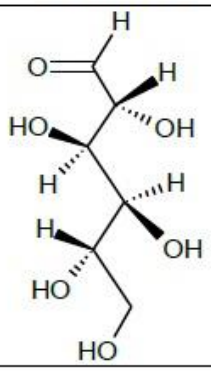
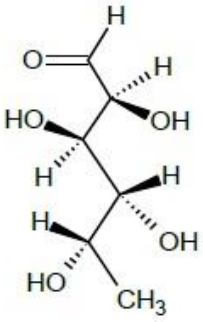
Figure I.14. Structure de la gomme arabique

Lorsque les arbres de la famille des acacias sont soumis à des conditions physiologiques pendant les périodes les plus chaudes et les plus sèches de l'année, la production de gomme arabique se produit naturellement. Lorsque les tissus des arbres sont exposés à l'extérieur en raison de blessures causées par différents éléments tels que le vent, la sécheresse, l'homme, les animaux, les plantes parasites ou les insectes foreurs, cette production a lieu. Quand ces perturbations physiques se produisent, la sève des arbres se solidifie afin de créer la gomme arabique, un exsudat naturel qui se forme sur les troncs et les branches des acacias. Par la suite, cette gomme est collectée sous forme de poudre ou de cristaux non moulus afin d'être employée dans différents secteurs tels que l'alimentation, la construction.

I.9.2. Aspects microscopiques de l'hydrolyse de la gomme arabique :

La première étape de l'analyse de la gomme arabique consiste à décomposer les polysaccharides qui la constituent en glucides simples par hydrolyse. Il s'agit d'une transformation chimique dans laquelle une liaison covalente est modifiée par action d'une molécule d'eau.

Tableau.I.3. Représentation de Cram des glucides simples présents après hydrolyse de la gomme [66].

Nom du glucide	Arabinose	Galactose	Rhamnose
Représentation de Cram			

I.9.3. Propriétés :

Les propriétés de la gomme arabique dans les crèmes sont multiples et bénéfiques. En cosmétique, la gomme arabique est utilisée pour ses propriétés émollientes, adoucissantes et filmogènes. Elle contribue à améliorer la texture des crèmes en les rendant plus onctueuses et en favorisant une meilleure répartition des actifs sur la peau. De plus, la gomme arabique est connue pour ses propriétés stabilisantes, ce qui peut aider à maintenir l'homogénéité des crèmes et à prévenir la séparation des phases liquides et solides. Enfin, ses propriétés émulsifiantes permettent de stabiliser les émulsions dans les crèmes, assurant ainsi une bonne cohésion entre les phases aqueuse et grasse. [67]

En résumé, la gomme arabique est un ingrédient polyvalent dans les crèmes cosmétiques, offrant des avantages tels que l'amélioration de la texture, la stabilisation de la formule, et la création d'une barrière protectrice sur la peau.

I.9.4. Applications :

La gomme arabique, également connue sous le nom de gomme d'acacia, est un ingrédient polyvalent largement utilisé dans divers domaines tels que la pharmacie, l'alimentation et la cosmétique. Voici quelques-unes de ses applications dans ces secteurs [68] :

a. En Pharmacie :

- Utilisée comme excipient dans la fabrication de médicaments, notamment dans les comprimés de Solutricine tétracaïne et les gommes à mâcher Nicorette.
- Présente dans la composition des gouttes et des sirops antitussifs.
- Utilisée pour enrober des médicaments et former des pâtes de gomme dans l'industrie pharmaceutique.

b. En Alimentaire :

- Employée comme additif alimentaire en raison de sa solubilité élevée dans l'eau et de sa basse viscosité.
- Utilisée comme émulsifiant, stabilisant, épaississant et adhésif dans divers produits alimentaires tels que les boissons, la confiserie, les produits laitiers, les sirops, les bonbons durs et mous, les crèmes glacées, etc.
- Présente dans les sodas pour empêcher l'agglomération (ingrédient majeur de Coca-Cola et Pepsi).

c. En cosmétique :

- Utilisée comme agent adhésif dans la préparation de poudres et de masques faciaux.
- Contribue à l'onctuosité des lotions et des crèmes cosmétiques.
- Employée dans l'industrie cosmétique pour ses propriétés émollientes, stabilisantes et émulsifiantes.

I.10. GOMME XANTHANE :

I.10.1. Définition :

La gomme xanthane (GX) est un polysaccharide extracellulaire produit par le microorganisme *Xanthomonas Campestris*. Il s'agit d'un bio-polymère qui est extrêmement soluble dans l'eau et qui donne à la solution un aspect pseudo-plastique.

La GX est célèbre pour sa stabilité exceptionnelle dans diverses conditions de pH et de températures. Ce polysaccharide est à l'abri de la dégradation par les enzymes.

Les propriétés épaississantes et stabilisantes du xanthane sont largement exploitées dans le domaine de la fabrication industrielle, notamment dans la formulation des émulsions.

I.10.2. Structure de la gomme xanthane :

La gomme xanthane est un polyoside ramifié **(Figure I.15.)** Trois fonctions apparaissent sur les cycles de la chaîne latérale du motif :

- Un groupement acétate sur le cycle le plus proche du squelette principal
- Un acide glucuronique sur le cycle intermédiaire
- Un acide pyruvique sur le cycle terminal.

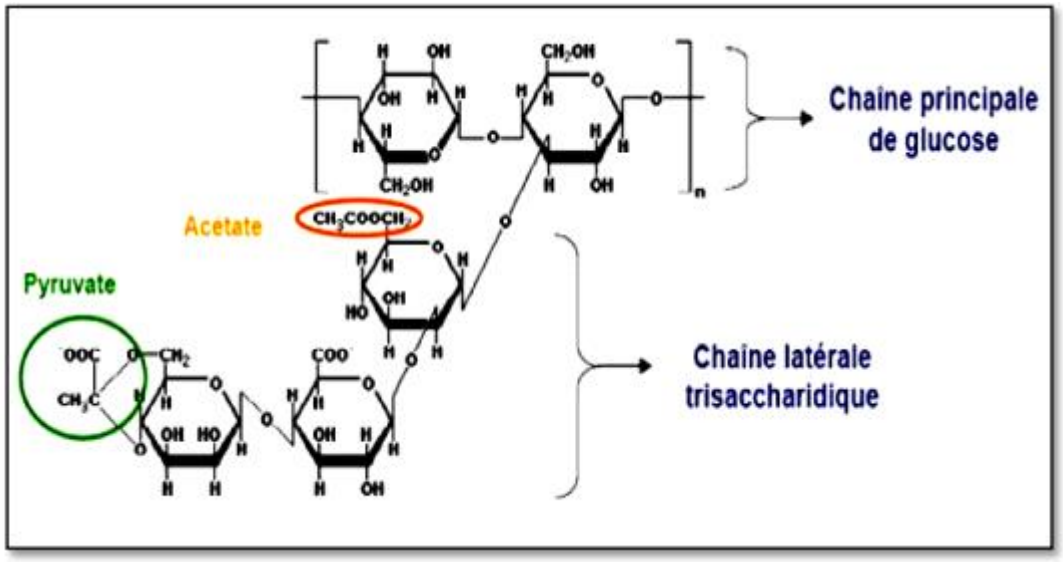


Figure I.15. Formule moléculaire de l'unité monomérique de la gomme xanthane [69].

I.10.3. Propriétés de la gomme xanthane :

I.10.3.1Propriétés physico-chimiques :

a) Aspect organoleptique :

La gomme xanthane est une poudre fluide de couleur crème blanchâtre, inodore et insipide **(Figure I.16).**



Figure I.16. Aspect macroscopique de la gomme xanthane.

b) Solubilité :

La GX est hydrosoluble aussi bien à froid qu'à chaud et passe rapidement en solution dans l'eau (solutions aqueuses translucides et neutres) et dans le lait à température ordinaire. Par contre, la GX est insoluble dans la plupart des solvants organiques. Elle a un bon potentiel de rétention d'eau, même à de faibles concentrations [70] et permet aussi de limiter la synérèse par son action liante [70].

c) Rhéologie :

Le xanthane est un polysaccharide anionique possédant un poids moléculaire variant entre 2-20 x 106 Da. La distribution du poids moléculaire de la GX épend de l'association entre les chaînes de GX et aussi des conditions utilisées lors de sa production par la fermentation [71]. La conformation adoptée par la molécule de GX influence ses diverses propriétés physico-chimiques. Lorsque la GX est sous la forme d'hélice, les chaînes latérales se trouvent rapprochées de la chaîne de glucose alors que sous la forme désordonnée, les chaînes latérales sont éloignées de la chaîne principale [72]. Sa conformation subit une transition de la forme d'hélice (ordonnée) à pelote (désordonnée) à de faibles forces ioniques.

d) Viscosité :

La viscosité de la solution de GX dépend non seulement de la concentration en GX et de la température mais aussi de la force ionique et du pH [71]. La solution de GX présente une stabilité remarquable lors d'un chauffage. Bien que sa viscosité diminue lors du chauffage, elle récupère rapidement sa valeur après refroidissement. Cette propriété est liée à la transition de la conformation de GX par la température de l'état ordonné à l'état désordonné lors du chauffage et de l'état désordonné à l'état ordonné lors du refroidissement [72]. L'effet du sel sur la viscosité de la GX dépend de la concentration en bio-polymère. À de faibles concentrations (≤ 0.3 %), l'ajout de sels conduit à une réduction légère de la viscosité. À des concentrations élevées en GX, l'ajout des sels augmente la viscosité, particulièrement pour le $CaCl_2$, et un gel est formé à une concentration en sel de 30 % [73]. Les sels monovalents comme le chlorure de sodium induisent une diminution de la viscosité à faible concentration (≤ 0.25 %). Cependant, la viscosité augmente avec l'augmentation de la concentration en sel (≥ 0.5 %) due à la réduction de la charge et donc des forces répulsives entre les groupes chargés de la GX, favorisant la stabilisation de sa structure secondaire [74]. La viscosité de la solution de GX est très stable sur une large gamme de pH, ce qui montre la stabilité de l'état d'enchevêtrement des chaînes de GX dans la zone de pH comprise entre 4 et 10.

I.10.4. Applications de la gomme xanthane :

Le principal domaine d'application du xanthane est l'agroalimentaire. Cette gomme est autorisée dans l'industrie alimentaire aux Etats-Unis depuis 1969, en France depuis 1974. De nombreuses industries exploitent les propriétés rhéologiques remarquables du xanthane. Il est utilisé comme épaississant dans l'agroalimentaire sous la dénomination E 415 (assaisonnements, sauces, crèmes, glaces). En cosmétique, il est présent dans les dentifrices, les crèmes ou les gels. L'industrie pétrolière l'utilise pour la récupération assistée du pétrole en

tant qu'agent viscosifiants. Il est largement employé en pharmaceutique en tant qu'excipient entrant dans la formulation de différentes formes galéniques. Dans les formes à libération prolongée, la gomme xanthane a été utilisée comme agent de suspension dans les dispersions solide/liquide et en tant que stabilisant dans les émulsions [75]. La liste des applications est encore longue (peintures, vernis, explosifs, etc.…) et rend compte de l'importance de ce produit.

I.11. LES MELANGES DE POLYMERES :

I.11.1. Définition :

Un mélange de polymères est un mélange macroscopiquement homogène d'au moins deux polymères [76]. Ces polymères peuvent être miscibles ou non miscibles [77], et sont de natures chimiques différentes. Ils peuvent être classifiés suivant leur miscibilité et la méthode de préparation [78].

Les propriétés d'un mélange polymérique dépendent de sa composition, des propriétés de ses composants et des processus technologiques ainsi que de la compatibilité des mélanges.

Le mélange de polymères est physique, au contraire des copolymères dont la liaison est chimique.



Figure 1.17. La différence entre le mélange d'un copolymère et polymère [79].

I.11.2. Types des mélanges :

Il existe deux types de mélanges de polymères et/ou copolymères : les systèmes homogènes obtenus à partir de polymères miscibles et les systèmes hétérogènes obtenus à partir de polymères non miscibles.

I.11.2.1. Mélanges miscibles :

C'est un mélange de polymère qui se comporte comme un système monophasé à l'échelle moléculaire. Son comportement est celui d'un homopolymère. Ses propriétés varient avec la

composition suivant une loi de mélange simple. La miscibilité dépend de la nature des chaines, de leur longueur, de leur concentration ainsi que de la température de fusion de chacune [80].

I.11.2.2. Mélange non miscible :

a) Mélange de polymères compatibles :

Il s'agit d'un groupe de mélanges de polymères mutuellement non miscibles mais compatibles de telle sorte qu'un malaxage convenable permet de former des structures, dont la taille des domaines de phases miscibles est inférieure aux domaines de phases des Polymères incompatibles. Les propriétés mécaniques, surtout la résistance aux chocs, sont améliorées grâces aux forces d'adhésion interfaciales [81].

b) Mélanges de polymères totalement incompatibles :

Cette incompatibilité des composants est due soit à la structure chimique complètement différente, soit à la masse molaire relative très élevée. L'incompatibilité des composants provoque la formation d'une structure polyphasique composée de grosses particules ou plutôt de petits domaines ayant une mauvaise adhésion interfaciale. Une telle structure donne généralement des propriétés mécaniques médiocres [82].

c)Mélange de polymère et compatibilité :

Dans la plupart des cas, les polymères ne sont pas miscibles, par conséquent, leurs mélanges donnent souvent des matériaux peu résistants et cassants (fragiles) [83].

Les faits expérimentaux infirment malheureusement cette vision simpliste car, dans la majorité des cas, la règle qui prévaut dans le domaine des polymères est celle de l'immiscibilité des entités macromoléculaires de nature chimique différente.

L'incompatibilité des polymères entre eux provoque leur démixtion et se trouve être la cause principale des propriétés médiocres qui caractérisent la plupart des mélanges de polymères. Tout au plus, peut-on attendre des mélanges incompatibles qu'ils possèdent des propriétés intermédiaires à celles des constituants [84].

La miscibilité des composants du mélange peut être améliorée par :

a) L'addition d'un « agent comptabilisant ».

b) Le mélange des composants à travers un procédé de transformation approprié.

c) La modification chimique des composants du mélange.

I.11.3. L'importance des mélanges de polymères :

Le mélange de polymères donne des matériaux avec d'excellentes propriétés mécaniques, électriques et thermiques. En plus de l'intérêt purement scientifique et du challenge que représente la miscibilité des polymères, il y a d'autres raisons, notamment :

- **Des raisons technologiques :** recherchent de « nouveaux matériaux » et de nouvelles propriétés,
- **Des besoins industriels :** « polymères modifiés » pour des applications spécifiques nouvelles,
- **Raisons économiques :** recherche de matériaux moins coûteux, obtention de « nouveaux » matériaux à partir de polymères déjà préparés et disponibles,
- **Des considérations environnementales :** diminuer la pollution par le recyclage et la réutilisation des matériaux plastiques en général... [83].

I.12. MELANGE DE LA GX/GA :

Le mélange de gomme xanthane et de gomme arabique dans une crème peut apporter des avantages en termes de texture, de stabilité et de propriétés épaississantes. La gomme xanthane, connue pour son pouvoir épaississant et gélifiant, peut aider à augmenter la viscosité de la crème, tandis que la gomme arabique, avec ses propriétés émulsifiantes et stabilisantes, peut contribuer à maintenir la texture et la consistance de la crème. En combinant ces deux gommes, on peut obtenir un mélange qui offre à la crème une texture plus crémeuse, une meilleure stabilité et une sensation en bouche agréable. Il est important de doser correctement les gommes pour trouver l'équilibre parfait entre viscosité, texture et stabilité de la crème [85].

1.13. CONCLUSION :

Ce chapitre présente une revue de la littérature sur toutes les notions essentielles sur les crèmes dermiques, les polysaccharides et les émulsions, mettant en évidence la complexité de la formulation et de la stabilisation de ces systèmes. Les polysaccharides sont regroupés dans diverses catégories en fonction de leurs structures, de leurs caractéristiques ou encore de leurs usages.

Les polysaccharides tels que la gomme xanthane et la gomme de gomme arabique sont couramment employés dans divers domaines en tant qu'agents émulsifiants ou stabilisants dans les dispersions ou encore comme agents texturants.

Dans ce présent travail des émulgels exempts de tensioactifs de synthèse et stabilisés uniquement par la gomme xanthane et arabique ont été préparés. Tous les détails du travail expérimental consacré à cet objectif est décrit dans le chapitre suivant **(Chapitre II).**

CHAPITRE II

MATERIELS ET METHODES EXPERIMENTALES

II.1. INTRODUTION :

Le but de cette étude est de développer et caractériser une crème destinée à être comme un véhicule pour l'administration dermique d'une substance active appelée terbinafine. La crème est formulée sous forme d'une émulsion H/E exempte de tensioactifs de synthèse et stabilisée à base de deux biopolymères la gomme arabique et la gomme xanthane. Les huiles végétales (huile de nigelle et huile de sésame) constituant la phase huileuse ont été choisies pour leur multiples vertus.

Différentes formules ont été obtenues et la caractérisation a été réalisée en se basant sur différentes techniques d'analyse.

Ainsi, ce présent chapitre a été dédié à la présentation des différentes matières et équipements utilisés dans la partie expérimentale ainsi qu'à la description détaillée de toutes les techniques utilisées pour la mise au point et la caractérisation de la crème.

II.2. MATERIEL ET PRODUITS UTILISES :

II.2.1. Matières premières utilisées :

II.2.1.1.Biopolymères :

La présente recherche se concentre principalement sur l'emploi de deux biopolymères de la catégorie des polysaccharides. *La* **(Figure II.1.)** représente la gomme arabique (GA) et la gomme de xanthane (GX). La gomme xanthane a été obtenue comme un don de la part des laboratoires Saidal de Médéa. La gomme arabique a été acheté dans le marché local.

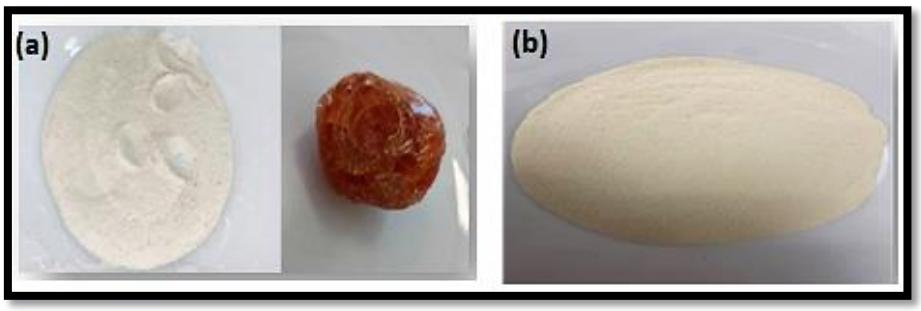


Figure II.1. Aspect physique des polysaccharides utilisés :**(a)** La gomme arabique et **(b)** la gomme xanthane.

Les propriétés des deux polysaccharides utilisés dans cette présente étude, notamment la gomme xanthane (GX) et la gomme arabique (GX) sont présentés sur le tableau.2.1, ci-après :

Tableau II.1. Propriétés physico-chimiques de GX et GA.

Propriétés	Gomme Xanthane	Gomme arabique
Formule brute	$C_{35}H_{45}O_{29}$	-
Apparence	Couleur blanche ou crème inodore	Couleur jaune pâle à jaune brunâtre
Poids moléculaire	1×10^{6}	240000 -580000
Point de fusion	240 °C	90°C
Solubilité	Soluble dans l'eau à froid ou à chaud et insoluble dans les solvants organiques	Soluble dans l'eau à froid ou à chaud et Insoluble dans l'alcool. Soluble dans le glycérol et le propylène glycol avec chauffage prolongé

II.2.1.2.Huile de nigelle :

Aussi connue sous le nom de cumin noir, cette huile végétale est fabriquée à partir de graines oléagineuses. La peau bénéficie de nombreux avantages de cette huile purifiante (Anti-douleur, anti-inflammatoire, anti-infectieuse, anti-microbienne, anti-fongique et antioxydante... etc.) [67]. L'huile de Nigelle (HN) utilisée dans cette étude a été achetée dans le marché local **(Figure II.2.).**



Figure II.2. Huile de nigelle utilisée dans cette étude.

Le tableau suivant présente la carte d'identité et les propriétés organoleptiques de l'huile de nigelle [87]

Tableau II.2. Carte d'identité de l'huile de nigelle (HN).

Nom commun de l'huile végétale	Nigelle, nigelle aromatique, cumin noir, nielle, poivrette, cheveux de vénus, quatre-épices, kalinji
Arbre producteur	Nigelle aromatique
Nom botanique	Nigella sativa
Famille botanique	Renonculacées
Origine	Egypte, Turquie, Syrie, Pakistan, Inde
Partie de la plante extraite	Graines mures
Potentiel oxydatif	Sensible

II.2.1.3. Huile de sésame

L'huile de sésame (HS) est une huile végétale extraite des graines de sésame ; elle possède un arôme particulier et le goût des graines dont elle provient [48]. L'huile de sésame utilisée dans le cadre de ce travail expérimental a été achetée dans le marché local **(Figure II.3).**



Figure II.3. Huilede sésame utilisée dans cette étude.

Le tableau suivant présente la carte d'identité et les propriétés organoleptiques de l'huile de sésame [87].

Tableau II.3. Carte d'identité de l'huile de sésame.

Nom d'usage	Huile végétale de sésame, Huile de graines de sésame indienne (INCI).
Procédé d'obtention	Première pression à froid des graines
Nom botanique	graines de sésame
Famille botanique	Pédaliacées
Provenance, origine	Mali
Floraison	De mai à juillet

II.2.1.4. Principe actif utilisé : Terbinafine :

a) définition :

La terbinafine est un médicament antifongique utilisé pour traiter les infections fongiques de la peau et des ongles causées par des champignons microscopiques tels que les dermatophytes et les levures. Ce médicament est disponible sous différentes formes, notamment en crème pour application locale et en comprimés sécables pour administration orale. La terbinafine agit en inhibant la croissance des champignons responsables des infections cutanées et des onychomycoses. [72]

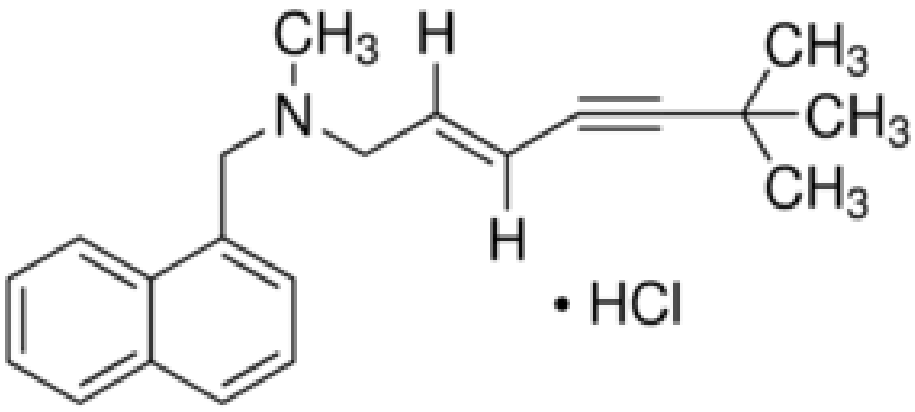


Figure II.4. Structure de la terbinafine.

b) Propriété :

La terbinafine, lorsqu'elle est utilisée dans une crème dermatologique, présente des propriétés antifongiques efficaces pour traiter diverses infections fongiques de la peau. Cette substance

agit en détruisant les champignons responsables des infections cutanées, telles que les dermatophytes (*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*), les levures (*Candida, Pityrosporum orbiculaire ou Malassezia furfur*), ainsi que certains champignons filamenteux et dimorphes. En plus de son action antifongique, la terbinafine empêche la biosynthèse de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane cellulaire des champignons, ce qui contribue à leur destruction.

La terbinafine est généralement utilisée pour traiter des affections telles que le pied d'athlète (*Tinea pedis*), les infections fongiques au niveau de l'aine (*Tinea cruris*), les infections cutanées causées par Candida, le pityriasis versicolore, entre autres. Son application locale sous forme de crème permet un traitement ciblé et efficace des infections fongiques de la peau, avec des posologies et des durées de traitement adaptées à chaque type d'infection.[72]

La terbinafine utilisée dans cette étude a été obtenue comme un don de la part des laboratoires Saidal de Médéa.

Tableau II.4. Quelque propriété de la terbinafine.

Formule chimique	$C_{21}H_{26}ClN$
Apparence	Poudre blanche ou presque blanche.
Masse Molaire ($g.mol^{-1}$)	327.9 g/mol
Point de fusion	214.0°C
Solubilité	Très légèrement ou légèrement soluble dans l'eau, librement Légèrement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol soluble dans l'acétone.

II.2.2. Produits chimiques utilisés :

Le tableau ci-dessous présente l'ensemble des substances chimiques nécessaires utilisées lors de la préparation des crèmes.

Tableau II.5. Produits et réactifs chimiques utilisés.

Produits	Formule chimique	Masse Molaire ($g.mol^{-1}$)	Pureté	Marque
- Glycérine	$C_3H_8O_3$	92.09	100%	Future
- Chlorure de sodium	NaCl	58.44	99.6%	Supelco
- Hydroxyde de sodium	NaOH	40	99%	Scharlau
- Ethanol	C_2H_5OH	46.07	99%	Specilab

II.2.3. Matériels :

Le **(tableau II.6.)** Ci–dessous, regroupe les différents appareillages employés dans la partie pratique.

Tableau II.6. Appareillage utilisé pour la formulation et la caractérisation physico-chimique.

Matériels	Marques
Balance électrique	Radwag
Agitateur magnétique avec plaque chauffante	Scientifica
pH-mètre	Starter 3100
Spectrophotomètre (FTIR)	Shimadzu FTIR-8400
Spectrophotomètre UV visible	PerkinElmer
Viscosimètre	SNB-1 Viscometre
Conductimètre	SevenExcellence
Ultrasons H-D	Selecta
Homogènèisateur	IKA-18 basic
Centrifugeuse	HettichD-78532 tuttlingen
Compteur de Colonies	Scan 1200
Microscope Optique	Bscope
Bain-Marie	Selecta
Dissolutest	Sotax

II.3. METHODES :

II.3.1. Préparation des solutions de biopolymères :

Les dispersions colloidales de xanthane (GX) et de gomme arabique ainsi que de leur mélange (GX+GA) ont été préparées, en suivant les étapes ci-après :

Ls solutions de gomme arabique à une concentration de (10%) et de xanthane à quatre concentrations différentes (0,5 %, 1 %, 1,5 % et 2%) sont d'abord préparées par une simple dispersion de la masse adéquate en biopolymère dans une quantité qsp d'eau distillée sous agitation.



Figure II.5. Solutions des biopolymères : (a) GA(10%) (b) et (c) GX(0.5%).

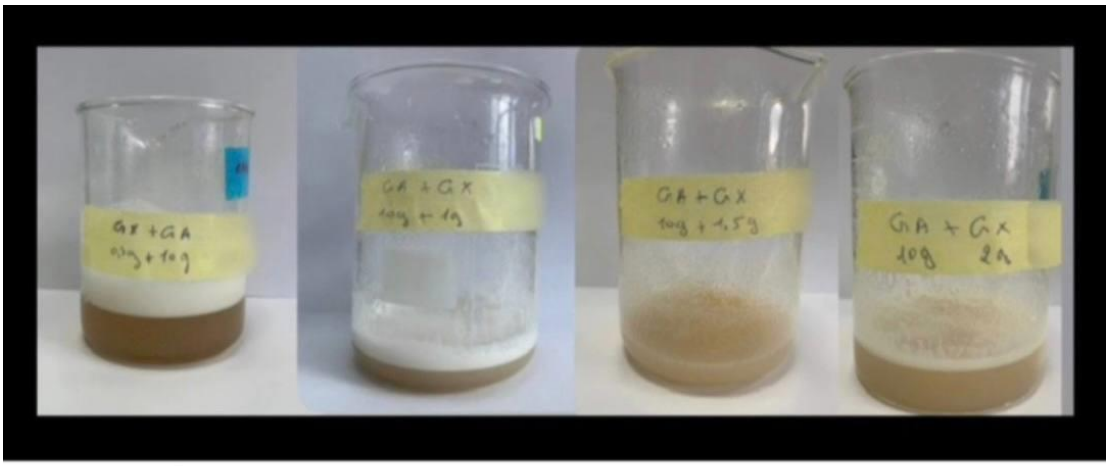
Toutes les solutions obtenues **(Tableau II.7)** ont été maintenues sous agitation à 500 tr/min jusqu'à ce que le biopolymère soit complètement dissous **(Figure II.5).**

Tableau II.7. Composition des formules à base des solutions de GX/GA et de leurs mélanges.

Fraction	GA%	GX%	Eau distillée
FGA	10	0	Qsp
FGX1	0	0.5	Qsp
FGX2	0	1	Qsp
FGX3	0	1.5	Qsp
FGX4	0	2	Qsp
FM1	10	0.5	Qsp
FM2	10	1	Qsp
FM3	10	1.5	Qsp
FM4	10	2	Qsp

Des solutions composées des mélanges (GX+GA) ont également été préparés en suivant le même mode opératoire décrit ci-dessus **(Figure II.6).**

L'ensemble de toutes les solutions préparées est maintenu au repos pendant 24h00 au réfrigateur.



(a) (b) (c) (d)

Figure II.6. Aspect des solutions à base du mélange de 10% en GA et de : (a) 0.5% (b) 1% (c) 1.5%(d) 2% en GX.

II.3.2. Caractérisation des solutions de biopolymères et des mélanges GX/GA :

Les préparations fabriquées à partir des bioploymères ont été soumises à diverses analyses physico-chimiques, en utilisant les méthodes suivantes :

II.3.2.1. Identification par spectroscopie infrarouge :

La spectroscopie FTIR est une méthode d'analyse privilégiée pour identifier les groupements chimiques spécifiques des molécules car c'est une technique. En se basant sur les transitions entre les états vibrationnels et rotationnels d'une molécule, elle peut être utilisée de la même manière sur des échantillons bruts ou purifiés [88].

Les spectres FTIR de la GA, GX et de leurs mélanges à divers ratios ont été obtenus sur des pastilles contenant l'échantillon à analyser. Afin de fabriquer les pastilles, l'échantillon est finement broyé en présence du KBr, puis comprimé à l'aide d'une presse (Perkin-Elmer), jusqu'à l'obtention de pastilles translucides. Les enregistrements des spectres d'absorption infrarouge ont été effectués dans la plage de longueurs d'onde de 400 à 4000 cm^{-1}.

II.3.2.2. Mesure du PH :

La mesure du pH est essentielle, car cela peut avoir des répercussions, que ce soit sur les caractéristiques physico-chimiques ou sur l'effet thérapeutique de tout préparation médicamenteuse, et en particulier les formes topiques.

Dans ce présent travail chaque solution de biopolymère a été soumise à des mesures de pH, conformément au protocole suivant :

- Etalonner le pH mètre.
- Rincer la sonde à l'aide d'eau distillée, ensuite l'essuyer légèrement avec un papier absorbant.
- Plonger la sonde dans la solution polymérique et attendre que la valeur soit stabilisée.
- Lire la valeur du pH.

Refaire la mesure à trois reprises et prendre la moyenne.

II.3.2.3. Mesure de la viscosité :

La viscosité d'une solution polymérique peut être définie comme une mesure de sa capacité à résister à l'écoulement. La viscosité d'une solution de biopolymères est principalement influencée par la longueur moyenne des chaînes (masse molaire) et des conditions opératoires (solvant, température, force ionique) qui ont un impact à la fois sur la structure et la souplesse des chaînes [89].

Un viscosimètre rotatif a été utilisé pour mesurer la viscosité des solutions de GX et GA ainsi que des mélanges (GX+GA) à différentes concentrations et à des vitesses de rotation variées (6, 12,30 et 60 tr/min), en utilisant différents mobiles (SP3) à température ambiante. L'objectif de ce test est d'analyser le profil d'écoulement des solutions préparées à partir de la variation de la viscosité en fonction de la concentration.

II.3.3. Préformulation et caractérisation des émulsions gélifiées :

II.3.3.1. Méthode de préparation :

Des émulsions H/E ont été préparées en utilisant des proportions différentes en phase huileuse et en phase aqueuse **(Tableau II.8).**

Tableau II.8. Composition des différents émulgels formulés.

Composants (%)	Gomme Arabique (GA)	Gomme Xanthane (GX)	Glycérine	Huile de Nigelle (HN)	Huile de Sésame (HS)	Eau distillée
EMNGA	10	0	10	10	0	Qsp
EMNGX1	0	0.5	10	10	0	Qsp
EMNGX2	0	1	10	10	0	Qsp
EMNGX3	0	1.5	10	10	0	Qsp
EMNGX4	0	2	10	10	0	Qsp
EMSGA	10	0	10	0	10	Qsp
EMSGX1	0	0.5	10	0	10	Qsp
EMSGX2	0	1	10	0	10	Qsp
EMSGX3	0	1.5	10	0	10	Qsp
EMSGX4	0	2	10	0	10	Qsp
ENM1	10	0.5	10	10	0	Qsp
ENM2	10	1	10	10	0	Qsp
ENM3	10	1.5	10	10	0	Qsp
ENM4	10	2	10	10	0	Qsp
ESM1	10	0.5	10	0	10	Qsp
ESM2	10	1	10	0	10	Qsp
ESM3	10	1.5	10	0	10	Qsp
ESM4	10	2	10	0	10	Qsp

Les différentes formules stabilisées avec la gomme arabique (GA), la gomme xanthane (GX) ou de leurs mélanges (GA+GX) ont été préparées selon les étapes décrites ci-après :

a) Préparation de la phase aqueuse

La phase aqueuse de chaque émulsion gélifiée se compose de glycérine et d'une quantité suffisante d'une solution de biopolymère ayant été préparée selon la méthode décrite dans la **partie II.3.1** Préparation des solutions de biopolymères.

b) Préparation de la phase huileuse

La phase huileuse est composée d'huile de nigelle (HN) [90] ou d'huile de sésame (HN) à des proportions variées **(Tableau II.8.).**On fait chauffer les deux phases huileuse et aqueuse dans

un bain marie à une température de 60 °C. On ajoute progressivement la phase huileuse à la phase aqueuse, en utilisant une agitation magnétique intense (1300 tr/mn), jusqu'à ce qu'elle atteigne la température ambiante. Finalement, on procède à une homogénéisation de l'émulsion en utilisant un homogénéisateur ultraturrax à une vitesse de 22000 tr/mn pendant 5 minutes [91][92].



Figure II.7. Méthode de formulation des émulsions.

II.3.3.2. Caractérisation des émulsions :

a) Contrôle visuel des émulgels obtenus :

Les émulgels préparés ont tous été soumis à un contrôle macroscopique par observation visuel de l'aspect et de la couleur, de la texture, ainsi que de l'odeur.

Ce contrôle a été répété pendant 30jours sur les émulgels préparés afin d'évaluer leur stabilité prolongée

b) Aspect microscopique :

La technique de la microscopie optique est relativement simple et rapide, permettant de mesurer la taille et la répartition de la taille des gouttelettes de l'émulsion, ainsi que leur évolution dans le temps. Grâce à cette méthode, il a été possible d'analyser la structure et la répartition de la taille des gouttelettes d'émulsions préparées avec divers polysaccharides, et de repérer certains paramètres d'instabilité. L'étude microscopique des émulsions a été effectuée en commençant d'abord, par placer une goutte d'émulsion sur une lame en verre, puis la recouvrir d'une lamelle. Par la suite, faire examiner la lame préparée au microscope optique avec un agrandissement de 100 fois.



Figure II.8. Analyse microscopique des émulsions.

b) Etude de stabilité par centrifugation :

Le test de stabilité accélerée des émulsions préparées a été effectué par centrifugation. Un échantillon de chaque émulsion est introduit dans différents tubes de centrifugeuse, puis soumis à une vitesse de 2000 tr/mn à raison de trois fois 10 minutes (30 min).



Figure II.9. Test de stabilité accélérée par centrifugation.

c) Mesure du pH :

En plongeant la sonde du pH-mètre dans chaque émulsion, on a effectué la mesure du pH. Chaque mesure a été effectuée à trois reprises.



Figure II.10. Mesure du pH des émulgels.

d) Détermination du sens des émulsion :

Les sens des émulsions a été déterminé par mesure conductimétrique des émulsions s'est faite à l'aide d'un conductimètre.

Pour évaluer la conductivité, il est nécessaire d'effectuer une calibration préalable du conductimètre. Pour effectuer la mesure la sonde est directement plongée dans l'échantillon dont on souhaite mesurer la conductivité puis la valeur affichée est enregistrée. Toutes les mesures sont réalisées trois fois pour garantir la répétabilité du résultat.

e) test de viscosité :

La mesure de viscosité a été réalisée à l'aide d'un viscosimètre rotatif en utilisant les mobiles (SP4) à température ambiante et différentes vitesses de rotation (6, 12,30 et 60 tr/min).



Figure II.11. Mesure de la viscosité des émulsions.

II.4. FORMULATION DE LA CREME :

Le processus de fabrication de la crème est le même que celui utilisé pour les émulsions précédentes avec une légère modification par ajout d'un agent conservateur (éthanol) et d'un principe actif : la terbinafine. (II.3.3. Préformulation et caractérisation des émulsions gélifiées) Il est également important de signaler que les formules préparées sont dépendantes des résultats de préformulation qui ont montré que la stabilité optimale est observée pour les émulgels formulés à base des mélanges de GA+GX aux concentrations de 1.5% et 2%.

Tableau II.9. Composition des crèmes à base de terbinafine.

Composants (%)	Gomme Arabique (GA)	Gomme Xanthane (GX)	Glycérine	Ethanol	Terbinafine	Huile de nigelle (HN)	Huile de Sésame (HS)	Eau distillée
TR HN-1.5	10	1.5	10	10	1	10	-	Qsp
TR HS-1.5	10	1.5	10	10	1	-	10	Qsp
TR M-1.5	10	1.5	10	10	1	5	5	Qsp
TR HN-2	10	2	10	10	1	10	-	Qsp
TR HS-2	10	2	10	10	1	-	10	Qsp
TR M-2	10	2	10	10	1	5	5	Qsp

II.4.1. Caractérisation du produit fini « crème » :

II.4.1.1 Analyse FTIR :

Une analyse FTIR de la compatibilité PA/excipients a été réalisée sur le PA seul et mélagé avec la gomme xanthane et/ou arabique. Ce test a été rélisé selon la technique décrite précédemment dans la **partie II.3.2. Caractérisation des solutions :((a) Identification par spectroscopie infrarouge).**

II.4.1.2. Identification et dosage du terbinafine :

Une étude qualitative a été réalisée en utilisant la spectrophotométrie UV/Vis pour comparer les spectres obtenus pour une solution standard de terbinafine et d'une solution échantillon [93]. Le dosage quantitatif du terbinafine passe tout d'abord par l'établissement de la courbe d'étalonnage.

a) Mode opératoire de la courbe d'étalonnage :

La courbe d'étalonnage a été obtenue obtenue en traçant l'absorbance de différentes solutions de concentrations variables en chlorhydrate de terbinafine en fonction de la concentration comme le montre le **tableau (II.10)** ci-après.

La courbe d'étalonnage standard montre une pente et un coefficient de corrélation 23,66 de 0,9998, respectivement. La courbe s'est révélée linéaire dans la plage de concentrations de 0.004 à 0.04 mg/ml (plage de Beer) à 282 nm.

Les calculs de la teneur en médicament et l'étude de dissolution in vitro étaient basés sur cette courbe d'étalonnage.

Tableau II.10. Données analytiques pour la courbe d'étalonnage du chlorhydrate de terbinafine

N°	Concentration (g/ml)	DO
1	0.004	0.075
2	0.008	0.153
3	0.016	0.3508
4	0.024	0.5012
5	0.032	0.7455
6	0.04	0.9015

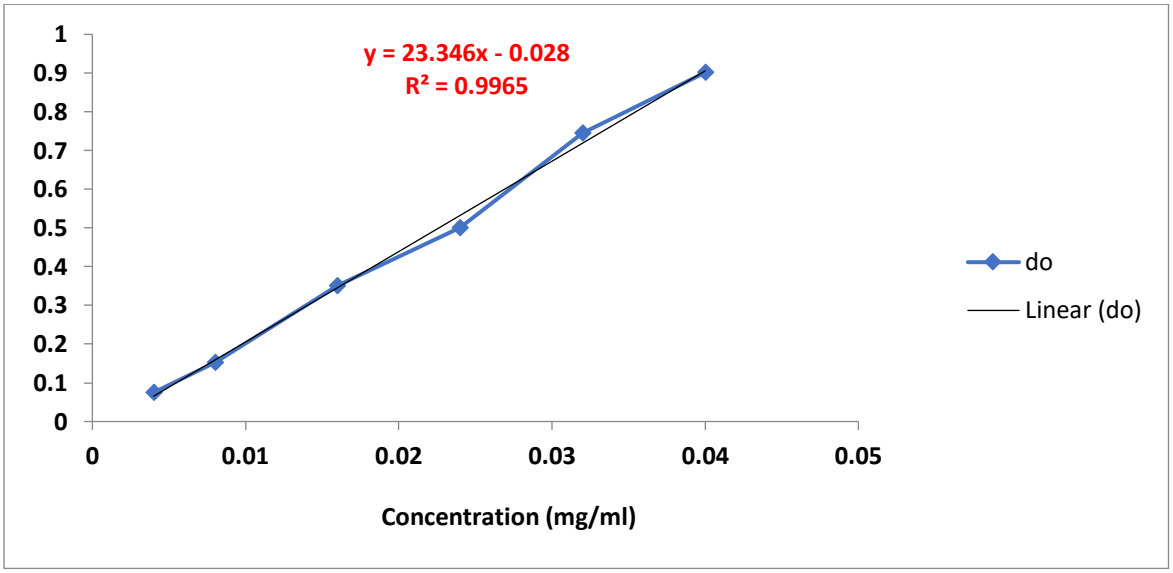


Figure II.12. Courbe d'étalonnage du terbinafine chlorhydrate.

b) Dosage du terbinafine chlorhydrate :

Pour la préparation de la solution du standard, on dissout 50 mg de terbinafine chlorhydrate SCR dans une fiole de 50 ml pour une prise d'essai. Après ajout de 30 ml d'éthanol, placer la fiole dans un bain à ultrasons pendant une durée de 15 minutes. Laisser refroidir à température ambiante, puis compléter à 50 ml avec de d'éthanol et agiter pendant 5min.

Effectuer une injection de 1 ml de cette solution dans une fiole de 20 ml et ajouter de l'éthanol. Pour la solution d'échantillon le même protocole est appliqué sauf que dans ce cas une prise d'essai de 50 mg de la crème est prise à la place du standard et la solution obtenue est filtrée.



Figure II.13. Solutions d'échantillons et filtration des échantillons.

Le titre est calculé par la formule suivante :

$$\boldsymbol{T}(\%) = \frac{\boldsymbol{A\acute{e}ch * Cstd * Puiss(std)}}{\boldsymbol{Astd * C\acute{e}ch}} \textbf{(Eq.II.2.)}$$

- A éch : Aire de l'échantillon
- A std : Aire de standard de référence
- Puiss (std) : puissance en mg/mg du standard de référence
- C std : Concentration de standard de référence en mg/ml
- Céch : Concentration de l'échantillon en mg/ml.

II.4.1.3. Contrôle de l'activité antifongique des émulgels de terbinafine :

L'objectif de cette section est de réaliser un examen microbiologique de la crème pour vérifier la qualité microbiologique (pureté microbiologique) de la préparation pharmaceutique

administrée localement [93]. Nous résumons ci-dessous les principales étapes de l'analyse de la pureté microbiologique de la crème [93] :

a) Préparation de l'échantillon :

L'activité antifongique des crèmes préparées a été déterminée sur trois types de champignons, pouvant potentiellement être responsables de certaines affections dermiques : *Candida Albicans, Aspergillus Brasiliensis et Saccharomyces Cerevisiae***(Figure II. 14).**

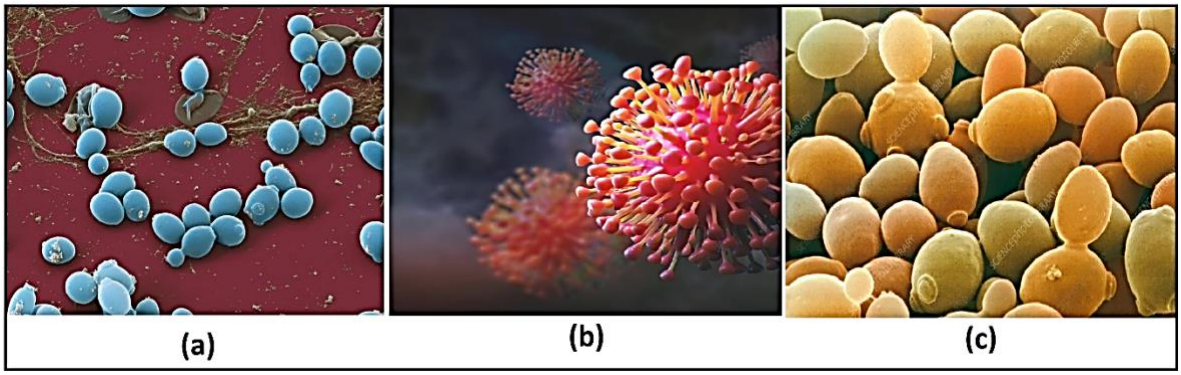


Figure II. 14. Images microscopiques des trois souches fongiques étudiées : *Candida Albicans* (a), *Aspergillus Brasiliensis* (b) *et Saccharomyces Cerevisiae* (c) [94]

L'étude a été réalisée par la méthode dite : Méthode de diffusion (méthode de disque) sur gélose de Sabouraud dextrose. La gélose de Sabouraud dextrose (SDA pour Sabouraud Dextrose Agar) est un milieu d'isolement des micro-organismes de type Fungi (moisissures et levures) pathogènes et non pathogènes. Cette gélose est naturellement acide ce qui inhibe la croissance de nombreuses bactéries.

Le mode opératoire suivie peut être décrit comme suit : Un volume de gélose préalablement préparé (Annexe 1) et stérilisé, est versé dans des boîtes de Petri stériles. Après solidification de la gélose, les boites sont ensemencées par écouvillonnage avant que les disques en papier filtre de type Wattman (N°1) imbibés d'échantillons n'y soient disposés. Les boîtes de Petri sont ensuite placées à basse température (+4°C) pendant 2 heures pour permettre une diffusion optimale des extraits dans la gélose avant le début de la multiplication bactérienne. Après cette période, les boîtes sont retirées du réfrigérateur et transférées dans une étuve réglée à la température de croissance optimale du germe à étudier (37 °C), où elles sont incubées pendant 24 heures.

Après une incubation de 24 heures à 37°C, le diamètre de la zone d'inhibition autour des disques est mesuré. L'activité antifongique est alors démontrée par l'apparition d'une zone d'inhibition sous forme de halo autour des disques.
Les résultats obtenus ont été comparés avec la spécialité commerciale disponible sur le marché : la crème LAMIDAZ®.

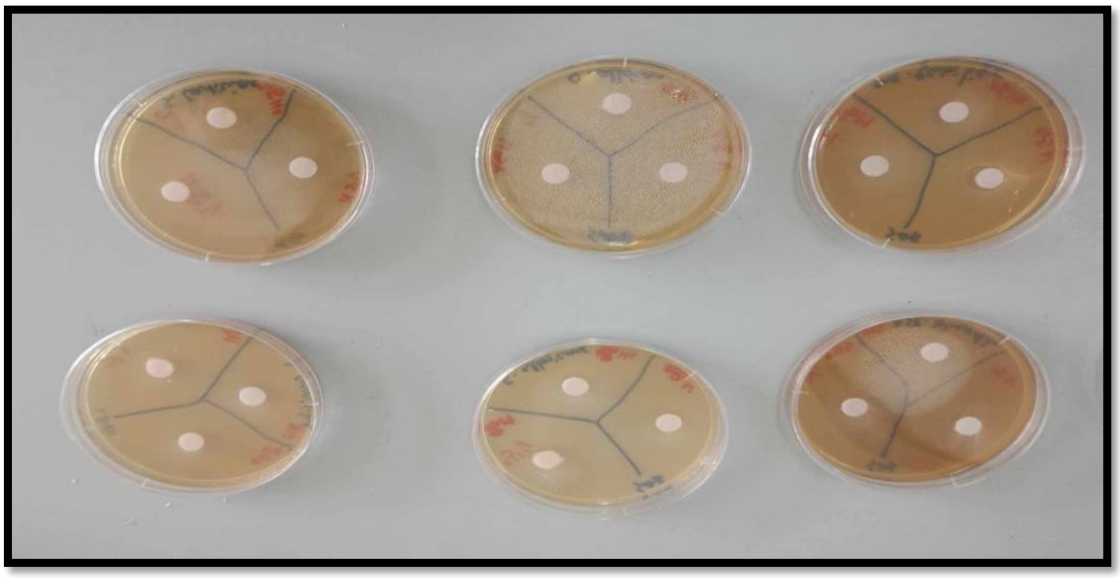


Figure II.15. L'activité antifongique des émulgels de terbinafine déterminée par la méthode de diffusion.

II.4.1.4. Test d'étalement :

Une prise d'essai de 0.7 g de l'émulsion a été placée au centre d'une plaque en verre sur laquelle une seconde plaque en verre a été placée, sans glissement des plaques. Une force a été générée sur la plaque supérieure en ajoutant un poids de 500 g. Après 1 min, le poids a été retiré et le diamètre de l'échantillon (d) a été mesuré. Les résultats sont exprimés en termes de surface d'étalement selon (Eq.II.2.), ci après :

$$\boldsymbol{S = d^2.\pi/4} \qquad \textbf{(Eq.II.2.)}$$

Dans laquelle S est la surface d'étalement (cm^2) résultant de la masse appliquée, et d est le diamètre moyen (cm) atteint par l'échantillon.

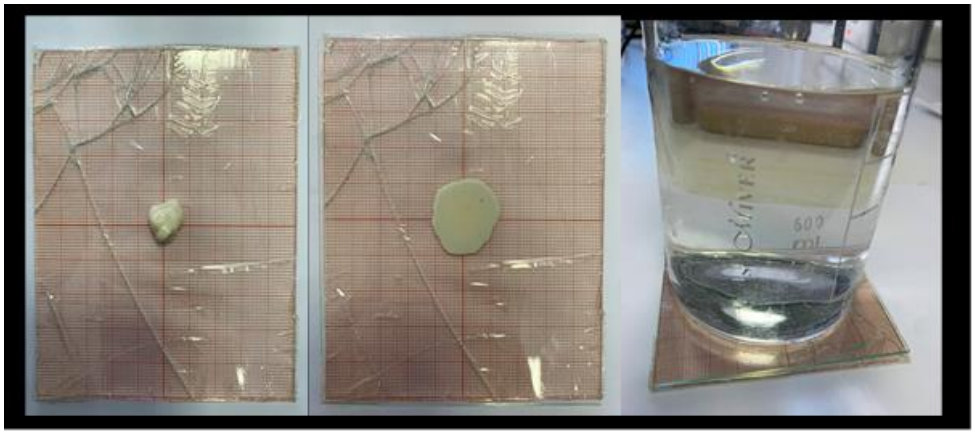


Figure II.16. Étapes du Test d'étalement.

II.4.1.5. Etude de la dissolution de la crème :

L'étude de libération a été menée dans un dissolutest à 6 postes décrit dans la Pharmacopée Européenne, en plaçant 1g de chaque émulsion dans un papier filtre qui servira de membrane de séparation du milieu de libération (le tampon phosphate à pH 5.5, 450ml).

Chaque échantillon est ensuite introduit dans un panier (basket) servant de compartiment donneur. Les baskets sont alors immergés dans le milieu de libération à la température de 37 C°et une vitesse d'agitation de 50rpm [96] Un volume d'5 ml du milieu de libération est alors prélevé et remplacé par le même volume de milieu vierge toutes toutes les 10mn durant les 30 premières minutes puis tous les 30mn. Après dilution, lire la densité optique par UV-Vis.



Figure II.17. Le test de dissolution effectué sur les émulgels préparés et la crème LAMIDAZ®.

II.5. Evaluation de la tolérance cutanée in vivo :

L'objectif des tests de tolérance est de prédire le risque toxicologique chez l'homme en se basant sur la connaissance de la toxicité sur un organisme vivant animal [53].

La tendance à l'irritation cutanée des crèmes a été évaluée par la méthode de notation de Draize sur des lapins albinos (Lapin Néo-Zélandais Males qui ont été fournis par l'institut pasteur, Algérie). Les lapins ont été répartis au hasard en sept groupes. Le dos des animaux était débarrassé des poils. Ensuite, 1 ml de la formulation a été appliqué uniformément sur la peau glabre d'une zone de 1,25×1.25 cm^2 une fois par jour pendant trois jours consécutifs [97].



Figure II.18. Image des lapins.

Les formulations de terbinafine (TRs) ainsi que leur formules (PTRs) placébo : (TR HN-2, PTR HN-2, TR HS-2, PTR HS-2, TR M-2, PTR M-2), ont été appliqués respectivement aux lapins des groupes (I, II, III, IV, V, VI). La formule commerciale de la terbinafine disponible dans le commerce (Lamidaz®) a été utilisée pour le groupe VIIcomme contrôle.

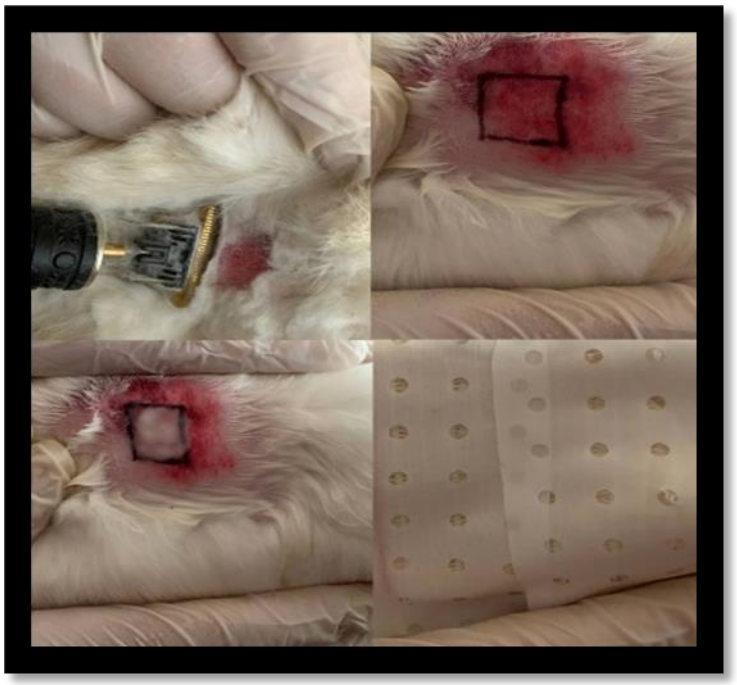


Figure II.19. Test d'irritabilité cutanée sur les lapins.

Les pansements sont retirés après 24 heures, les résultats sont lus après une demi-heure. On effectue une seconde et une troisième lecture respectivement 48 et 72 heures après avoir utilisé le produit [96].

Tous les signes d'érythème et d'œdème chez le lapin ont été observés et notés sur une échelle de 0 à 4 :

- ✓ L'échelle d'érythème a été évaluée comme suit : 0, pas d'érythème ; 1, léger ; 2, bien défini ; 3, modéré ; 4, formation d'une cicatrice). ;
- ✓ L'échelle d'œdème a été fixée à 0 : aucun ; 1 : léger ; 2 : bien défini ; 3 : modéré ; 4 : sévère.

II.6.CONCLUSION :

Ce chapitre a exposé le matériel et les produits employés pour la préparation des solutions colloidales de biopolymères, des mélanges et des émulsions gélifiées, ainsi que les techniques de caractérisation physico-chimique utilisés de ces dernières. Il énumère aussi les diverses méthodes de caractérisation employées dans ces travaux, en donnant à chaque fois le principe

de la méthode et les conditions étudiées. Les résultats obtenus sont exposés dans le prochain chapitre de cette étude.

Enfin, cette étude expérimentale, a été en partie réalisée au niveau des laboratoires de chimie 2 et chimie 4 de la faculté des Sciences de l'université de Médéa (Pole de Ouzera) et le laboratoire

CHAPITRE III

RESULTATS

ET

DISCUSSION

III.1. INTRODUCTION :

Le développement de nouvelles formules est un processus long et fastidieux nécessitant le passage par une batterie d'essais afin d'ajuster la formule finale et le recours à différentes techniques de caractérisation.

Dans ce présent chapitre l'ensemble des résultats obtenus aussi bien pour l'étape de préformulation que pour l'étape de formulation sont présentés. Chaque résultat est discuté et interprété d'une façon claire et concise.

III.2. Caractérisation spectroscopique des biopolymères utilisés par FTIR :

Les spectres FTIR des deux biopolymères utilisés ainsi que de leur mélange physique sont illustrés sur la **figure III.1**.

Sur la **figure III.1.a,** on observe le spectre de la gomme arabique qui présente des pics caractéristiques à : 3425.69, 2931.9, et 1627.97 cm^{-1} associés respectivement, aux vibrations des groupes hydroxyles typiques des polysaccharides, aux vibrations d'étirement C-H indiquant la présence de groupes alkyles et aux vibrations d'étirement des groupement carbonyles (C=0), caractéristiques des groupes carboxyles (-COOH).[97]

Pour la gomme xanthane **(Figure III.1.b),** le pic large observé aux environs de 3464.27 cm^{-1}, est caractéristique des vibrations d'étirement des fonctions hydroxyles (O-H). La largeur du pic suggère la formation de liaisons hydrogène importantes au sein de la structure de la gomme xanthane. Ces groupes hydroxyles sont essentiels pour la solubilité et les propriétés épaississantes de la gomme xanthane. Entre 2900 et 2800 cm^{-1} correspond à la région des étirements des C-H, où le pics légèrement prononcés, caractéristiques des groupes alkyles (CH, CH2, et CH3) est détecté 2924.18 cm^{-1}. Ces groupes font partie de la structure polysaccharidique de la gomme xanthane. Le pic dû aux vibrations d'étirement des carbonyles (C=O), caractéristiques des groupes acétyles (C=O) présents dans la gomme xanthane est détecté aux alentours de1730 cm^{-1}. Ces groupes acétyles jouent un rôle crucial dans les propriétés de viscosité et de stabilisation de la gomme xanthane.

Le pic autour de 1400 cm^{-1} est généralement associé aux vibrations de flexion C-H, tandis que le pic autour de 1200 cm^{-1} peut être attribué aux vibrations de flexion C-O-H. Ces vibrations sont courantes dans les polysaccharides et indiquent la présence de groupes méthyle, méthylène et hydroxyle.

Les pics représentant les vibrations d'étirement de la fonction éther (C-O-C), typiques des liaisons glycosidiques dans les polysaccharides sont observés aux alentours de 1070 cm^{-1}.

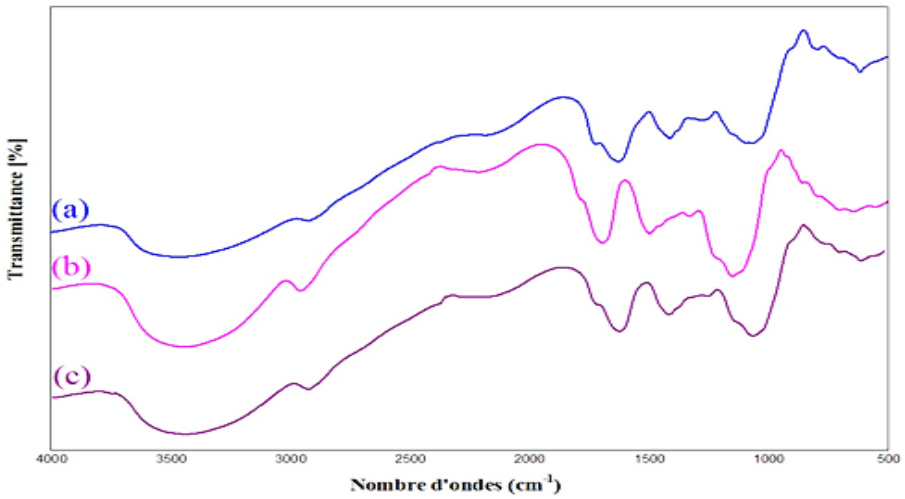


Figure III.1. Spectre FTIR de : (a).la gomme arabique (GA), (b). de la gomme xanthane (GX) et (c) de leurs mélange (GA+GX).

Le spectre FTIR du mélange physique (GA+GX) représenté sur la **figure III.1.c,** montre l'absence d'interaction entre les deux biopolymères vue que tous les pics caractéristiques ont été conservés.

III.3. CARACTERISATION DES SOLUTIONS DE BIOPOLYMERES :

III.3. 1. Contrôle du pH :

Les résultats de contrôle du pH pour les solutions de gomme arabique et de gomme xanthane à différentes concentrations ainsi que leurs mélanges, sont présentés ci-après sur la **figure III.2.**

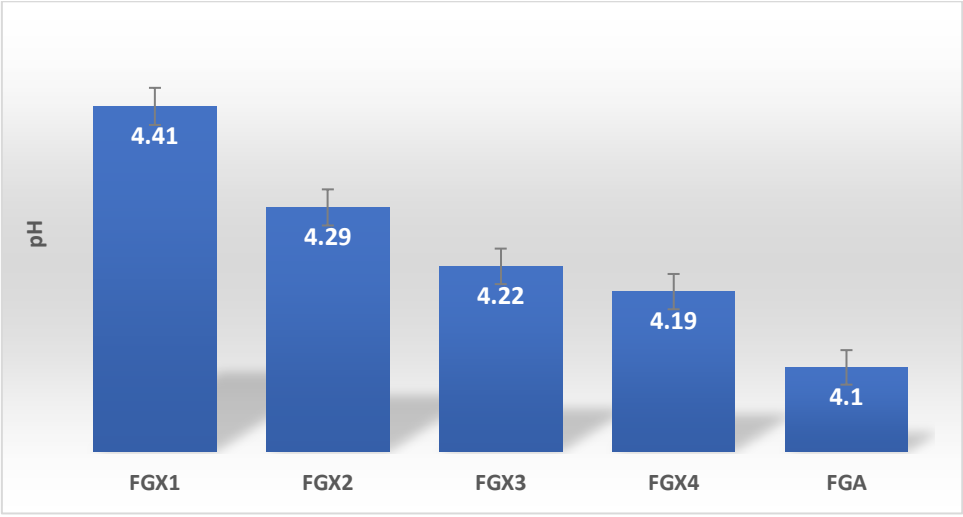


Figure III.2. Contrôle du pH pour les solutions de biopolymères.

Les résultats obtenus montrent clairement la nature acide de la gomme xanthane et de la gomme arabique dont les pKa se situent aux alentours de 3.1[98]Et 2.5 [99] pour GX et GA, respectivement.

On observe également que plus la concentration en GX augmente plus le pH diminue, ceci s'explique par la présence d'un plus grand nombre de fonction COOH lorsque la quantité de GX augmente.

On constate d'autre part que le pH de la gomme arabique est le plus bas, ce qui montre le caractère plus acide de la gomme arabique.

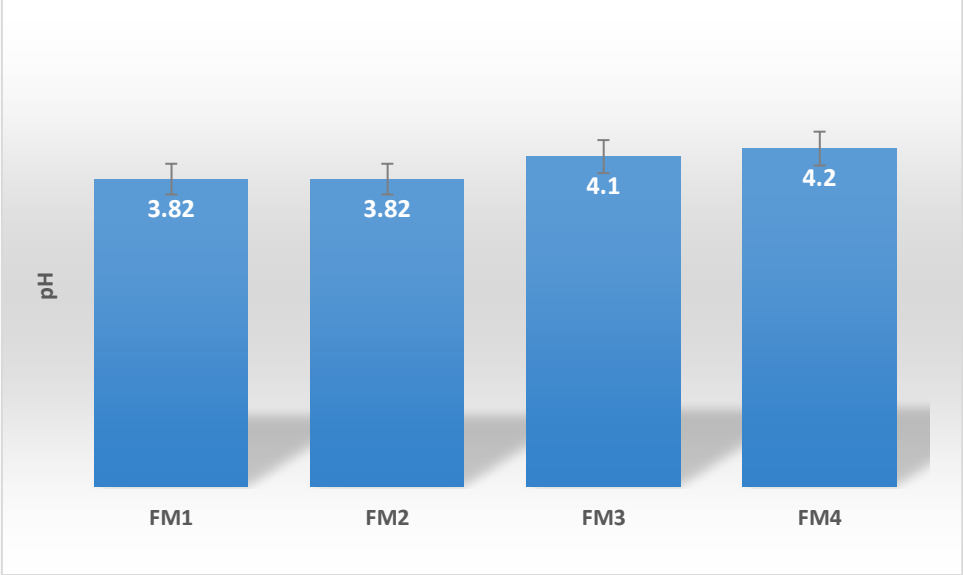


Figure III.3. Contrôle du pH pour les solutions de biopolymères à base du mélange GX/GA.

Les résultats de mesure du pH des solutions préparées à base du mélange de GX à différentes concentrations avec la gomme arabique ont montré des valeurs oscillantes entre 3.82 et 4.2 **(Figure III.3).** Ces valeurs étant également acides il est donc nécessaire de procéder à une neutralisation du pH de ces solutions afin que le pH des formulations obtenues ne s'écarte pas des valeurs tolérées par la peau.

III.3.2. Mesures de viscosité :

Les courbes de viscosité des solutions de biopolymères séparés sont illustrées sur la **figure III.4.**

Pour la gomme arabique, on observe que la viscosité est quasi-constante (ne varie que très faiblement) dans toute la plage de variation des vitesses de rotation, montrant ainsi que la

structure interne de la solution de GA, reste inchangée en fonction des sollicitations croissantes. Ceci démontre que la solution de GA à la concentration de 10% est située dans le régime Newtonien. Ce résultat est en accord avec des travaux ultérieurs qui présentent des résultats similaires [100][101].

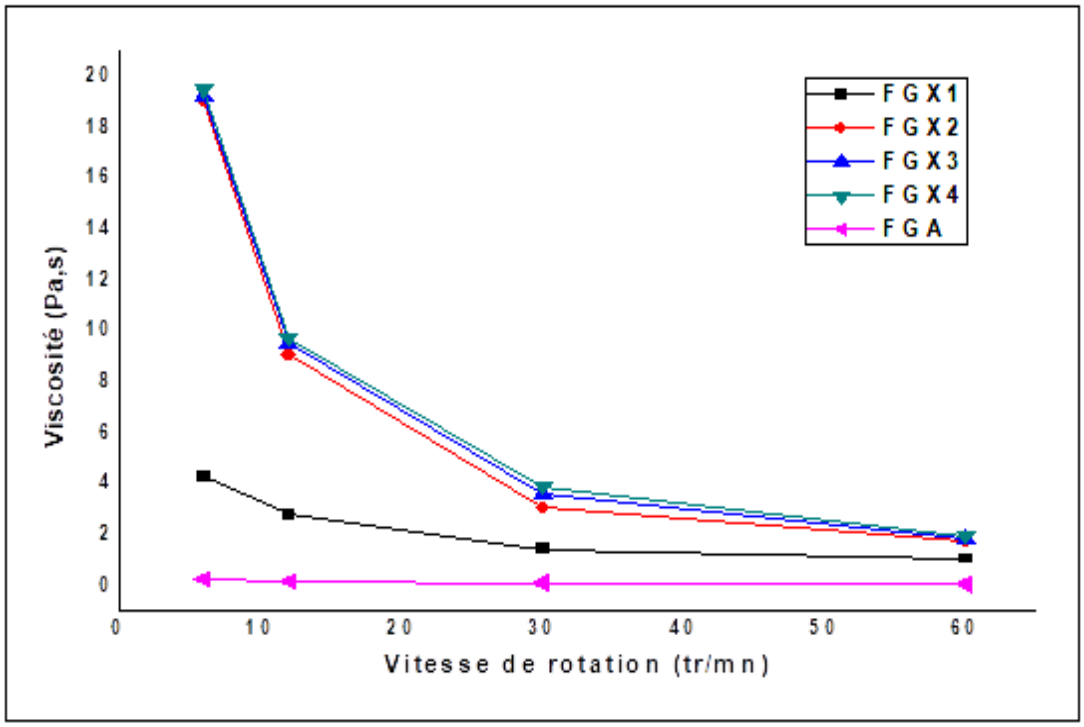


Figure III.4. Courbes de viscosité des solutions de biopolymères.

Les solutions de gomme xanthane exhibent clairement un comportement de fluide non newtonien, où la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de rotation. Ce comportement est typique des fluides rhéofluidifiants. Il est également observé que la viscosité augmente avec la concentration de GX. Ces résultats sont en accords avec des travaux ultérieurs [102][103].

Les résultats de mesure de viscosité des solutions de mélange (GX+GA) sont présentés sur la **figure III.5.**

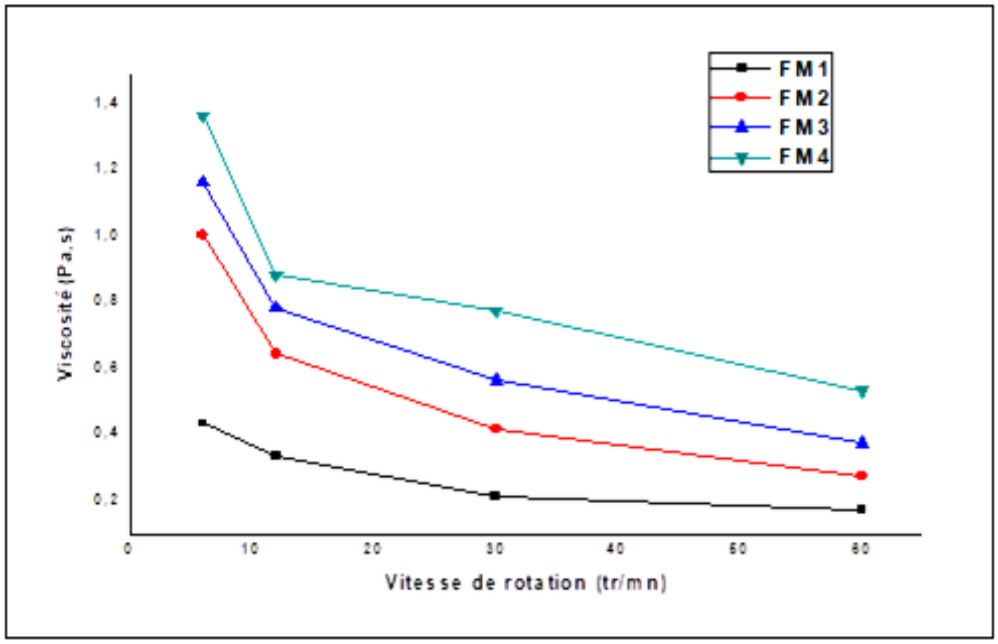


Figure III.5. Courbes de viscosité des mélanges (GX/GA) à différentes concentrations de GX.

Les courbes de viscosité des mélanges démontrent un comportement non-newtonien de type rhéofluidifiant. Une augmentation dans la viscosité des mélanges est constatée comparativement aux solutions des biopolymères séparés **(Figure III.6),**ceci indique très probablement un effet de synergie qui se crée après le mélange de ces deux biopolymères [104][105].

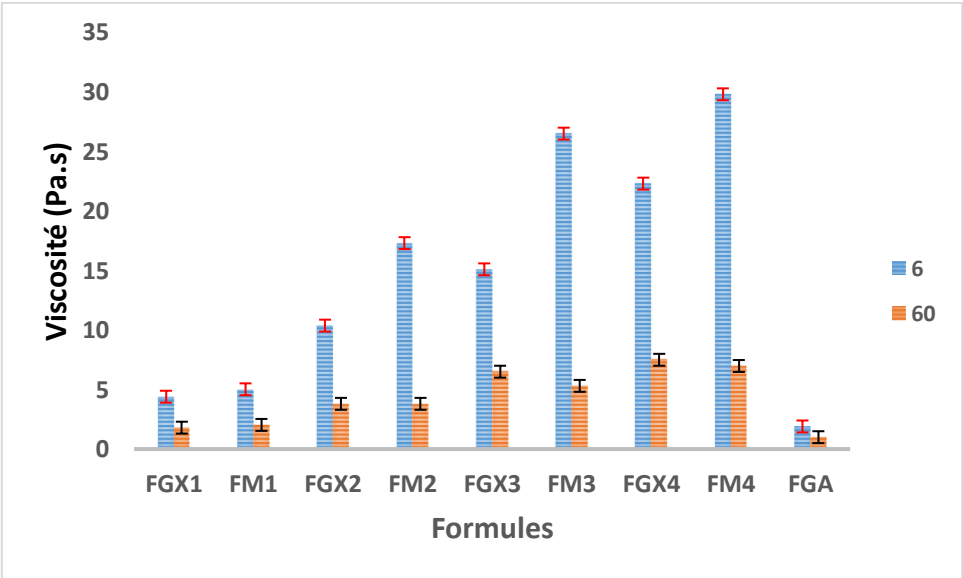


Figure III. 6. Viscosité des solutions de GX et GA Vs viscosité des Mélanges (GA+GX) aux vitesses de rotation de 6 et 60 tr/mn.

III.4. ETAPE DE PREFORMULATION DES EMULGELS :

III.4.1. Formules à base d'huile de sésame :

III.4.1.1. Formules à base de GX et de GA :

a) Aspect macroscopique :

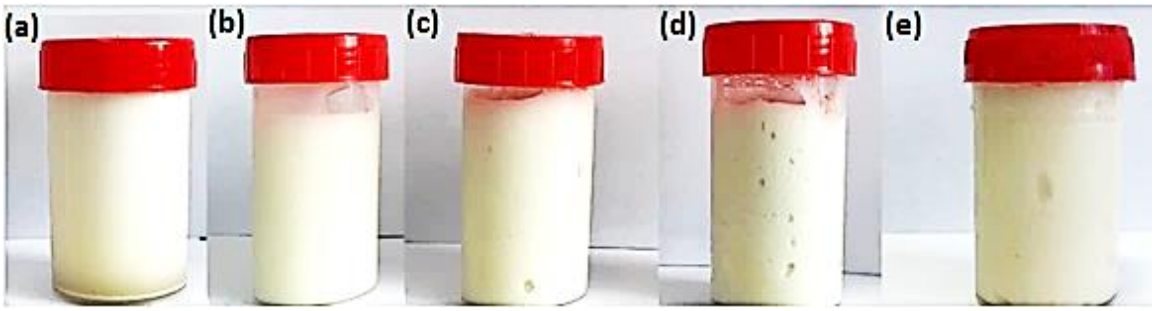


Figure III. 7. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de sésame : (a) EMSGA, (b) EMSGX1, (c) EMSGX2, (d) EMSGX3, (e) EMSGX4.

L'aspect des émulsions à base d'huile de sésame stabilisée par la gomme xanthane et la gomme arabique est représenté sur la **figure III. 7.**Il est clairement observé que toutes les émulsions sont de couleur blanche légèrement jaunâtre et présentent un aspect crémeux et homogène.
Une absence de grumeaux ou d'une toute autre forme d'instabilité est remarquée. Cependant, les émulsions EMSGXs se distinguent par une consistance beaucoup plus visqueuse que l'émulsion stabilisée avec le gomme arabique (EMSGA) due à la faible viscosité de la gomme arabique à la concentration de 10%.

b) Test du pH :

Le pH de la peau adulte est compris entre 4,1 et 5,8 et les préparations topiques destinés à une application cutanée sont ajustées à des pH compris entre 5,4 ou 5,5 en vue de la préservation du pH « physiologique » de la peau.
Les résultats du test de pH ont montré des valeurs comprises entre 5.78 et 6.02 **(Figure III.8).** Ces valeurs sont compatibles avec le pH de la peau permettant ainsi d'éviter tout risque d'irritation cutanée [106].

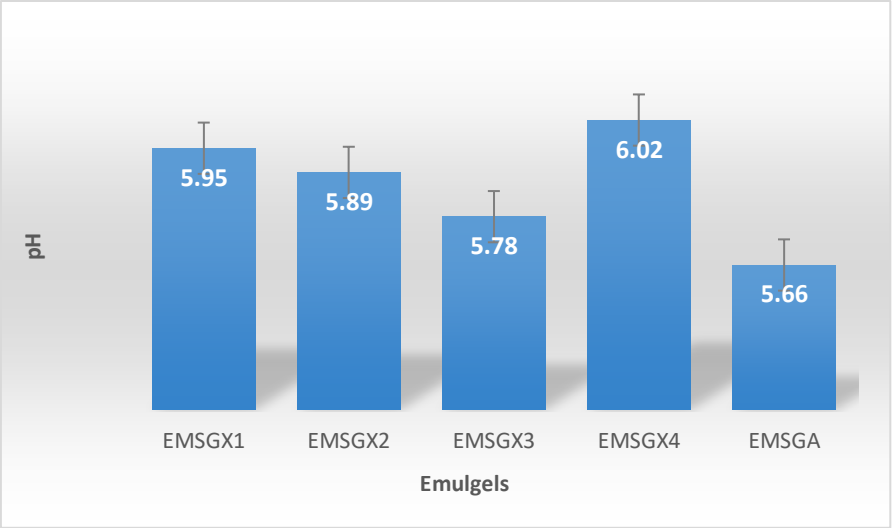


Figure III. 8. Les résultats du pH des émulsions formulées à base d'huile de sésame.

c) *Etude de viscosité*

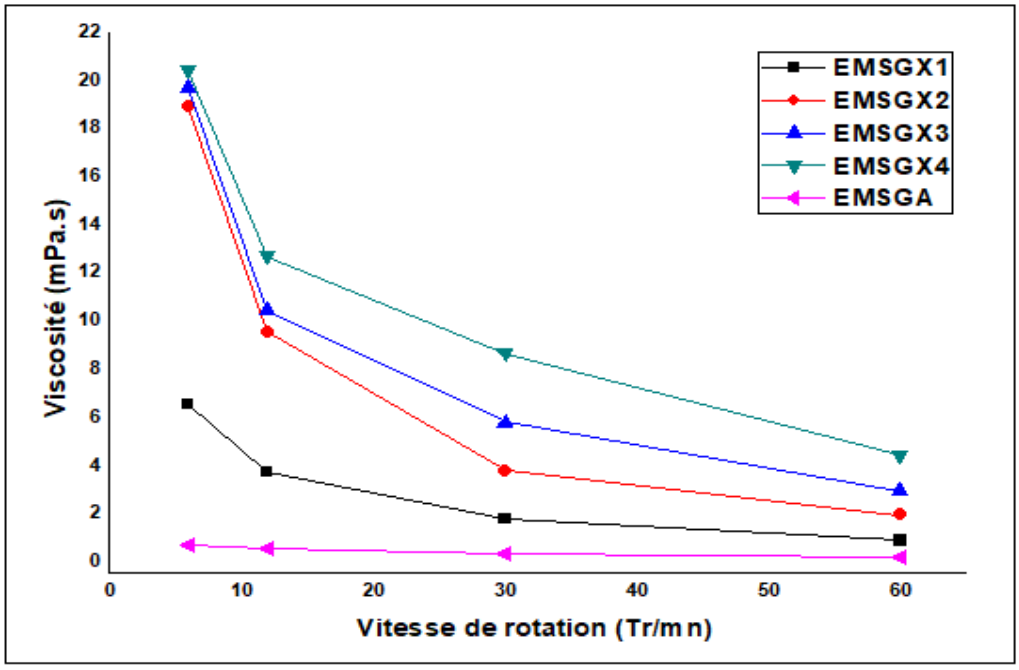


Figure III. 9. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de sésame.

Les courbes de viscosité obtenues pour les émulsions à base de gomme xanthane (EMSGXs) et de gomme arabique sont présentés sur la **figure III. 9.** Ces résultats montrent que le comportement rhéologique des émulsions à base de gomme xanthane est de type rhéofluidifiant. Cependant l'émulsion EMSGA à base de gomme arabique présente un profil quasi Newtonien où l'on observe que la viscosité ne varie que très faiblement contrairement aux émulsions à

base de GX qui présentent une variation beaucoup plus accentuée démontrant ainsi leur comportement Non-newtonien.

Il est également observé que la viscosité des émulsions à base GX augmente avec l'augmentation de la concentration en xanthane, augmentant ainsi la rigidité du réseau macromoléculaire de la phase aqueuse gélifiée, due à l'augmentation de l'enchevêtrement des chaines de polymères [107].

d) Test de stabilité :

Les résultats du test de stabilité accélérée en fonction du temps sont présentés sur le **tableau. III. 1,** ci-après :

Tableau III. 1. Résultats du test de stabilité accélérée en fonction du temps.

Formules	GA (10%)	GX (0.5%)	GX (1%)	GX (1.5%)	GX (2%)
Temps	EMSGA	EMSGX1	EMSGX2	EMSGX3	EMSGX4
10 min	+	+	+	+	+
20 min	-	+	+	+	+
30 min	-	-	+	+	+

Ces résultats ont montré que toutes les émulsions sont stables après 10min. Après 20min c'est uniquement l'émulsion EMSGA à base de gomme arabique seule qui montre un crémage. A la fin du test, au bout de 30min, il est remarqué que l'émulsion EMSGX1 à base de 0.5% en gomme xanthane montre un léger phénomène de crémage par rapport à l'émulsion stabilisée avec la gomme arabique **(Figure III.10).** Les émulsions stabilisées avec du xanthane à une concentration supérieure à 0.5% se sont toutes montrées stables et où aucun phénomène d'instabilité n'est remarqué.

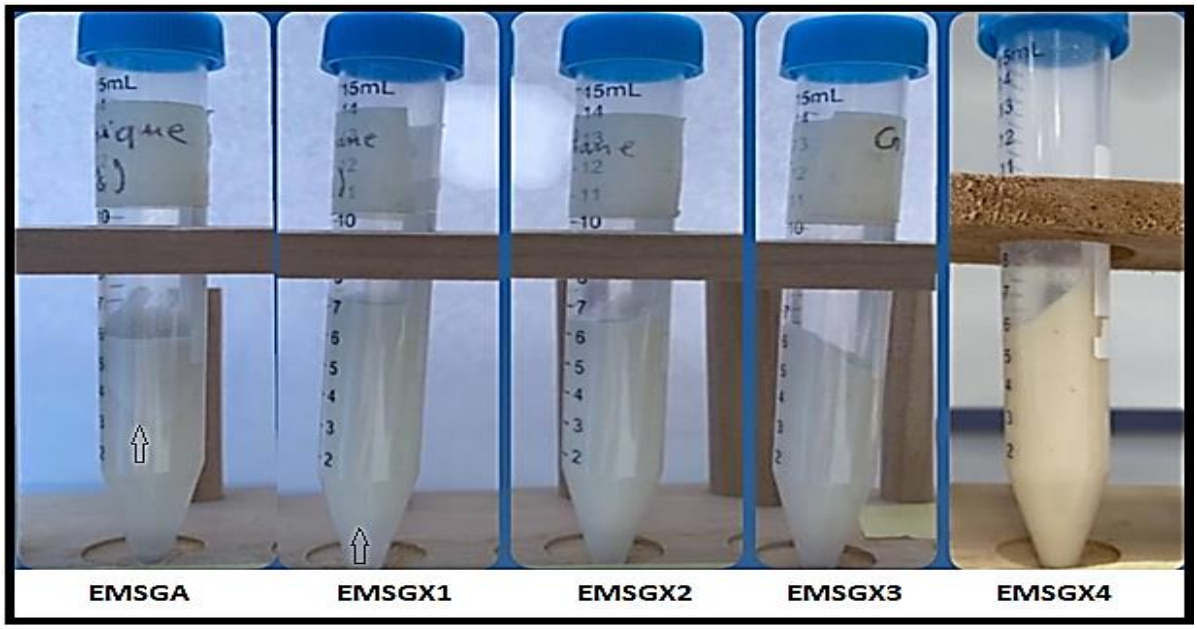


Figure III. 10. Aspect des émulsions à base d'huile de sésame après le test de centrifugation.

e) Sens des émulsions :

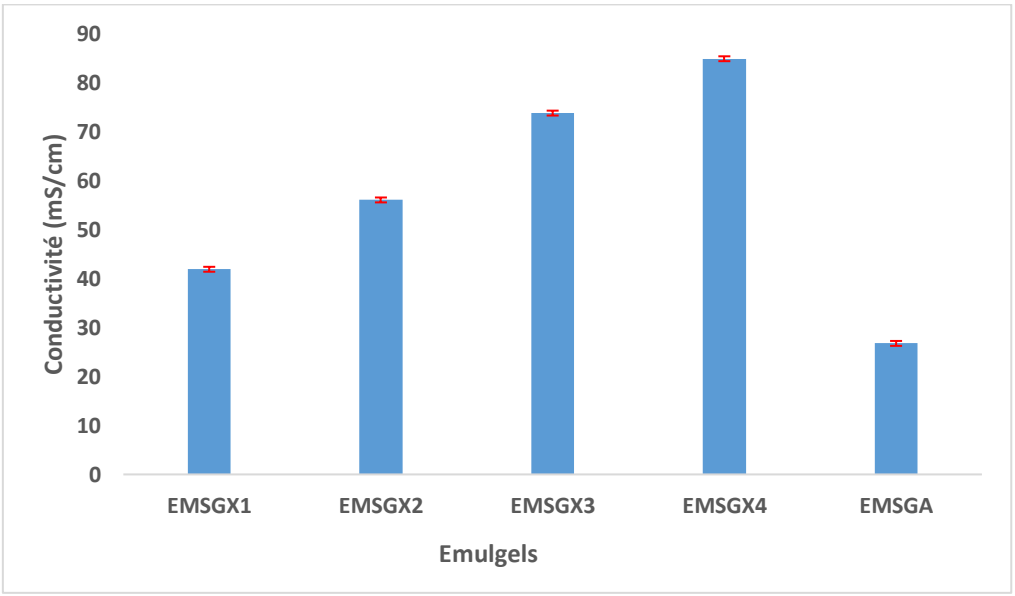


Figure III. 11. Résultats du test de conductivité pour les émulsions à base d'huile de sésame.

Le test de détermination du sens des émulsions a été réalisé par une étude conductimétrique dont les résultats sont présentés sur la **(figure III. 11.)**

D'après les résultats de conductivité obtenus, il est démontré que toutes les émulsions formulées sont des émulsions directes de type huile dans l'eau (H/E).

On observe également, que l'émulsion à base de gomme arabique (EMSGA) présente une valeur de conductivité inférieure à celles des émulgels stabilisés avec la GX (EMSGSs). Ce résultat s'explique par le caractère polyélectrolyte plus accentué de la gomme xanthane vue que c'est une grosse macromolécule par rapport à la gomme arabique. De plus, il est clairement constaté que plus la concentration en gomme xanthane augmente plus la conductivité augmente suite à l'augmentation du pouvoir polyélectrolyte.

f) Microscopie :

L'analyse microscopique des émulsions EMSGA et EMSGXs est présentée sur la **figure III.12**. On observe que l'aspect microscopique confirme les résultats de l'étude de stabilité, où il est constaté que les émulsions EMSGX2, 3 et 4 à base de 1%,1.5% et 2% en xanthane respectivement, présentent des structures microscopiques plus fines avec des dispersions de globules beaucoup plus homogènes avec des tailles moyennes inférieures à celles des formules EMSGA et EMSGX1. Cependant on observe que l'émulsion EMSGA présente un aspect microscopique plus affiné que l'EMSGX1 avec des tailles moyennes de 8 et 30 microns pour l'EMSGA et 20 et 50 microns pour l'EMSGX1.

Ce résultat est probablement dû à l'activité de surface de la gomme arabique faisant d'elle un émulsifiant de choix [108].

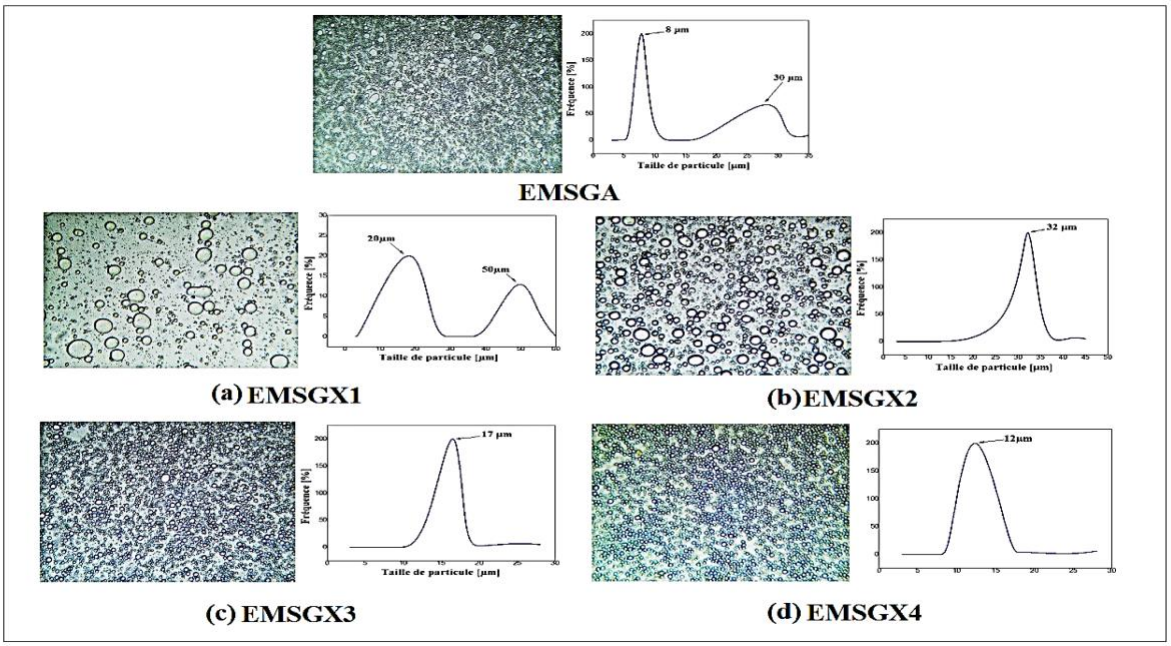


Figure III. 12. Aspect microscopique des émulsions à base 10% de gomme arabique EMSGA et de gomme xanthane aux concentrations de : (a)0.5%, (b)1%, (c)1.5%, (d) 2%.

III.4.1.1. Formules à base du mélange GX /GA :

a) Aspect macroscopique, pH et conductivité des émulsions



Figure III. 13. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de sésame stabilisées par le mélange de GA à 10% et GX à : 0.5% (ESM1), 1% (ESM2), 1.5% (ESM3), 2% (ESM4).

La **figure III. 13,** illustre l'aspect macroscopique des émulsions à base d'huile de sésame stabilisée par le mélange de gomme arabique à la concentration de 10% et de gomme xanthane aux concentrations de 0.5% (ESM1), 1% (ESM2), 1.5% (ESM3), 2% (ESM4). Il est clairement observé que toutes les émulsions sont de couleur blanche légèrement jaunâtre et présentent un aspect crémeux et homogène avec absence de phénomène de crémage ou d'instabilité.

Les résultats de mesure du pH des émulsions formulées à base de GA+GX, ont montré des valeurs comprises entre 6.51 et 7.77 **(Tableau III. 2).** Ces valeurs démontrent que les crèmes préparées sont compatibles avec le pH de la peau.

Les mesures de conductivités également présentées sur le **tableau III. 2**, ont montré que les formulations préparées sont des émulsions directes de type H/E.

Tableau III. 2. Valeurs de pH et de conductivité des émulsions d'huile de sésame à base du mélange (GA + GX).

	GA+GX(0.5%)	GA+GX (1%)	GA+GX(1.5%)	GA+GX(2%)
Formules	ESM1	ESM2	ESM3	ESM4
pH	6.84	7.77	6.83	6.51
Conductivité (mS/cm)	34.9	34.06	35.5	47.73

b) Etude viscosimétrique :

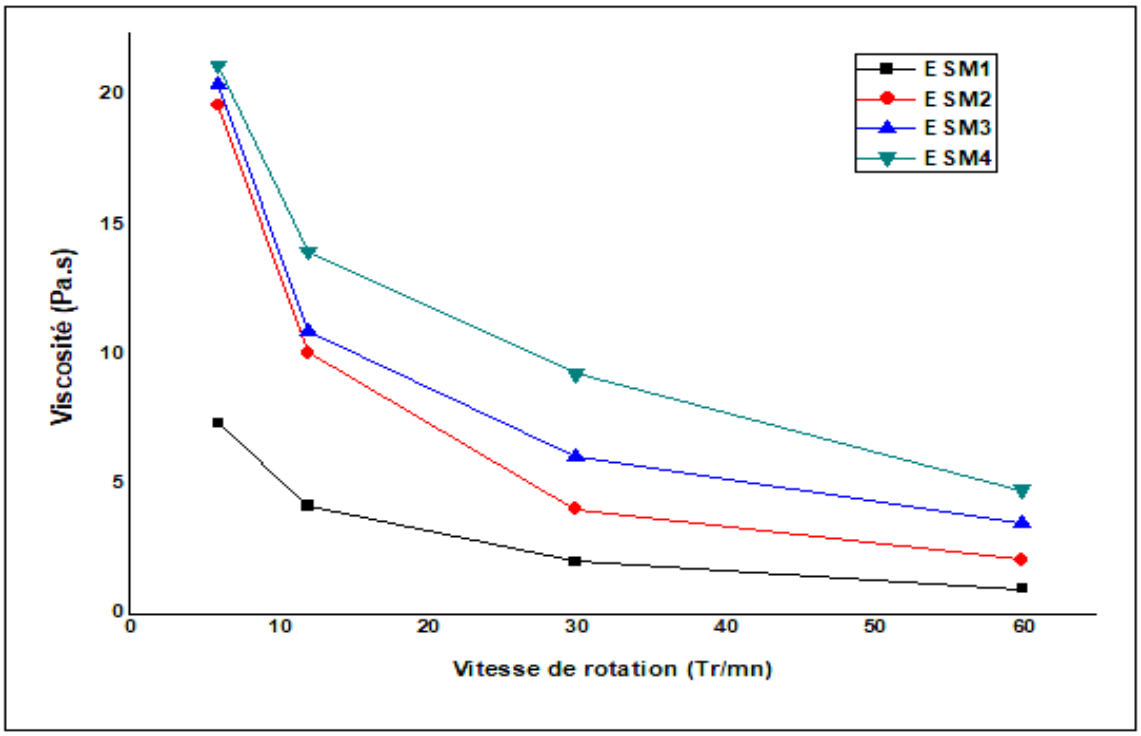


Figure III. 14. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de sésame stabilisées avec le mélange de (GA + GX) à différentes concentrations.

L'étude de viscosité dont les résultats sont exposés sur la **figure III.14**, a démontré que les émulsions exhibent un profil rhéologique non-Newtonien de type rhéofluidifiant à mesure que la viscosité diminue sous l'effet de la vitesse de rotation croissante.

Il est également observé que la viscosité des émulsions à base du mélange sont supérieures à celles des émulsions préparées à base des biopolymères séparés **(Figure III.15).**

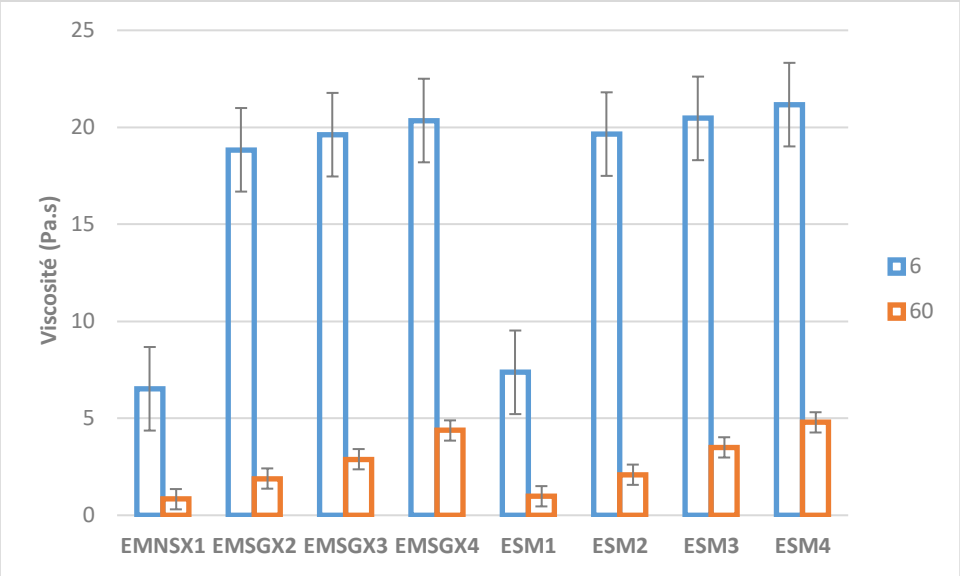


Figure III.15. Viscosité des emulsions à base de GA et GX Vs la viscosité des émulsions à base des mélanges (GA+GX) aux vitesses de rotation de 6 et 60 tr/mn.

On constate clairement sur ces profils d'écoulement que les émulsions EMS3 et EMS4 présentent les plus grandes valeurs de viscosité.

c) Stabilité accélérée :

Les résultats de l'étude de stabilité accélérée **(Tableau III.3)** ont montré que toutes les émulsions formulées à base du mélange GA/GX sont stables, où aucun signe d'instabilité n'a été observé même pour l'émulsion EMS1 à base 0.5% en xanthane **(Figure III.16).**

Tableau III. 3. Stabilité des émulsions d'huile de sésame à base du mélange (GA + GX).

Temps	**GA+GX 10%/0.5%**	**GA+GX 10%/1%**	**GA+GX 10%/1.5%**	**GA+GX 10%/2%**
	ESM1	ESM2	ESM3	ESM4
10 min	+	+	+	+
20 min	+	+	+	+
30 min	+	+	+	+

Précédemment, il a été observé que l'émulsion à base de GX seule à la concentration de 0.5% présentait un phénomène de crémage, cependant l'ajout de GA a permis de prévenir cette instabilité. Ce résultat peut être expliqué d'un côté par le renforcement du réseau polymérique sous l'effet de synergie qui se crée entre la GA et la GX et d'un autre par l'activité de surface de la gomme arabique [109].



Figure III. 16. Aspect des émulsions à base d'huile de sésame stabilisées avec le mélange (GA+GX) après le test de centrifugation.

d) Aspect microscopique :

L'analyse microscopique des émulsions EMSs est présentée sur la **figure III.17.** On observe que la dispersion des globules est relativement homogène dans toutes les émulsions. Une plus grande finesse est observée pour les émulsions EMS3 et EMS4 qui présentent tailles moyennes de globules de 9 et 6 microns.

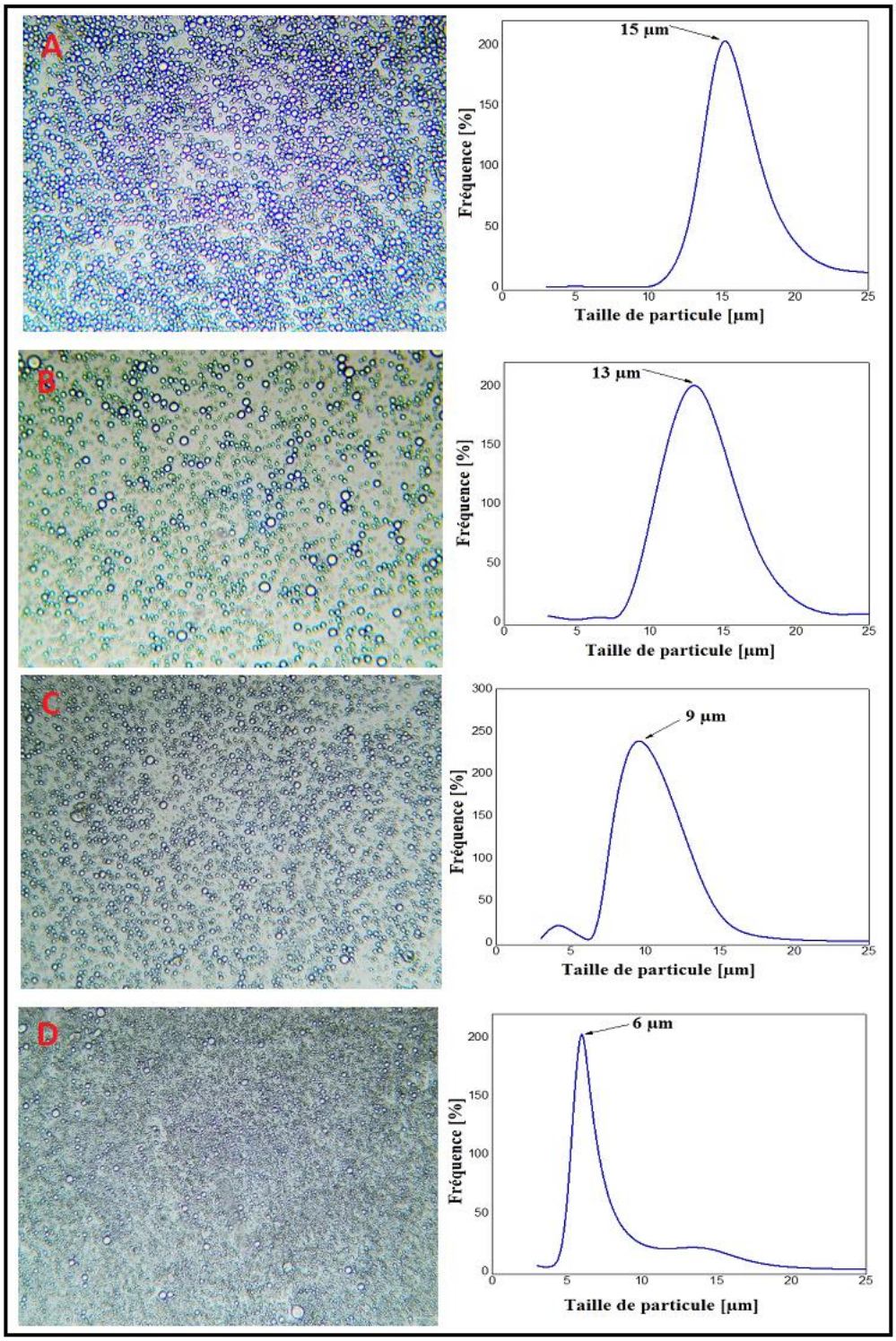


Figure III. 17. Aspect microscopique des émulsions d'huile de sésame stabilisées à base du mélange de 10% en GA et de gomme xanthane aux concentrations de : (A)0.5%, (B)1%, (C)1.5%, (D) 2%.

III.4.2. Formules à base d'huile de Nigelle :

III.4.2.1. Formules à base de GX et de GA :

a) Aspect macroscopique :

Les émulsions à base d'huile de nigelle présentent une couleur jaunâtre et un aspect crémeux et brillant. Une consistance visqueuse et une homogénéité sont également observées **(Figure III.18).** Au contraire l'émulsion à base de gomme arabique présente une consistance plutôt laiteuse, nettement plus fluide que les émulsions à base de xanthane.



Figure III. 18. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de Nigelle.

b) Mesure du pH:

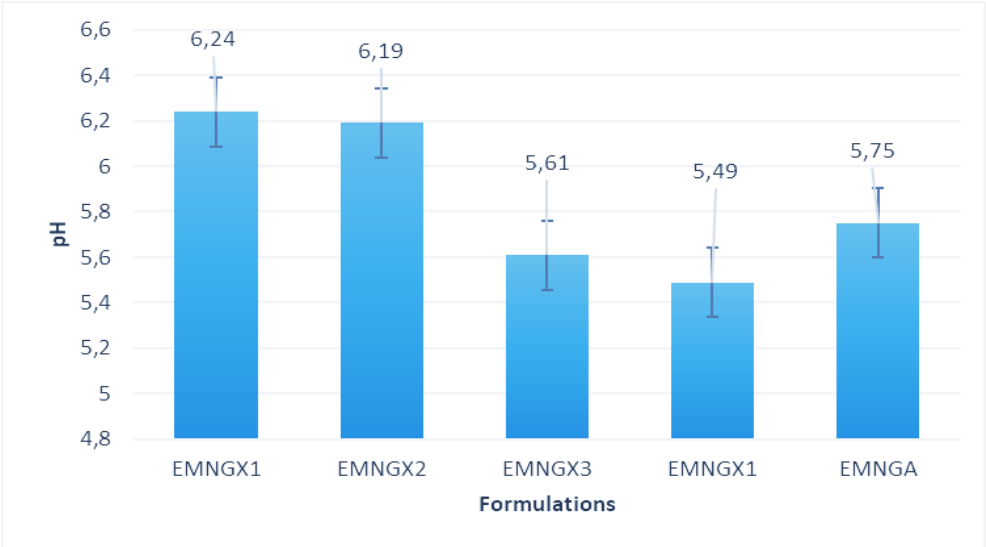


Figure III. 19. Résultats du contrôle de pH des émulsions formulées à base d'huile de nigelle.

Le test de mesure du pH a révélé des valeurs compatibles avec le pH de la peau permettant ainsi d'éviter tout risque d'irritation cutanée [106]. Comme le montre la **figure III.19**, des

valeurs comprises entre 5.49 et 6.24. Ces valeurs se situent dans une marge similaire à celle des émulsions à base d'huile de nigelle qui étaient comprises entre 5.78 et 6.02.

c) Test de viscosité:

La **figure III. 20**, présente les courbes de variation de la viscosité en fonction de la vitesse de rotation, obtenues pour les émulsions à base de gomme xanthane (EMNGXs) et de gomme arabique (EMNGA).

D'une part, ces courbes démontrent le caractère pseudo-plastique non-Newtonien des émulsions à base de gomme xanthane qui est caractéristique des fluides rhéofluidifiants. D'autre part, un comportement d'écoulement différent est encore une fois observé pour l'émulsion EMSGA à base de gomme arabique, où une variation très faible de la viscosité est observée.

Des résultats identiques ont été trouvés avec les émulsions à base d'huile de sésame aussi bien pour le comportement d'écoulement que pour la viscosité qui augmente avec la concentration croissante en gomme xanthane.Cependant, une légère baisse de viscosité a été observée avec les émulsions à base d'huile de nigelle. Ceci pourrait être attribué à la différence de viscosité entre les huiles utilisées, où l'huile de sésame présente une viscosité supérieure (Valeur théorique, 43 mPa.s) [110] par rapport à l'huile de nigelle (Valeur théorique, 29 mPa.s) [112].

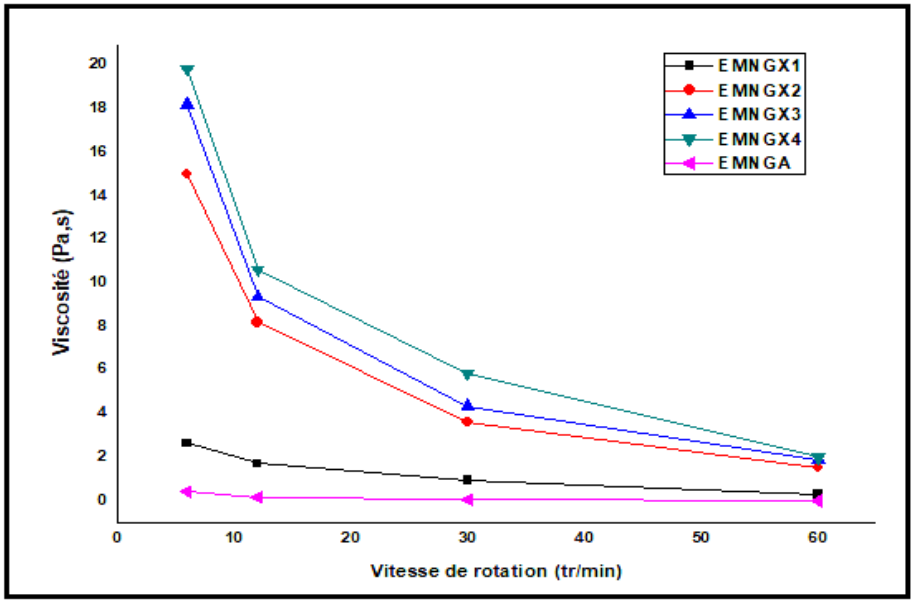


Figure III. 20. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de Nigelle stabilisées avec GX et GA.

d) Etude de stabilité :

Les résultats du test de stabilité accélérée en fonction du temps sont présentés sur le **tableau III. 4**, ci-dessous :

Tableau III. 4. Résultats du test de stabilité accélérée en fonction du temps.

Temps	GX(0.5g)	GX (1g)	GX(1.5g)	GX (2g)	GA (10g)
	EMNGX1	EMNGX2	EMNGX3	EMNGX1	EMNGA
10 min	-	+	+	+	-
20 min	-	+	+	+	-
30 min	-	+	+	+	-

Ces résultats ont montré que les émulsions à base de 1%, 1.5% et 2% de gomme xanthane sont toutes stables après 30min. l'émulsion EMNGA à base de gomme arabique et l'EMNGX1 à base de 0.5% en gomme xanthane seule ont montré un crémage au bout des premières 10min du test de centrifugation. Cependant, l'EMNGX1 a présenté une séparation de phase au bout de 30min. **(Figure III. 21).**

Ces résultats sont comparables à ceux trouvés avec l'huile de sésame.

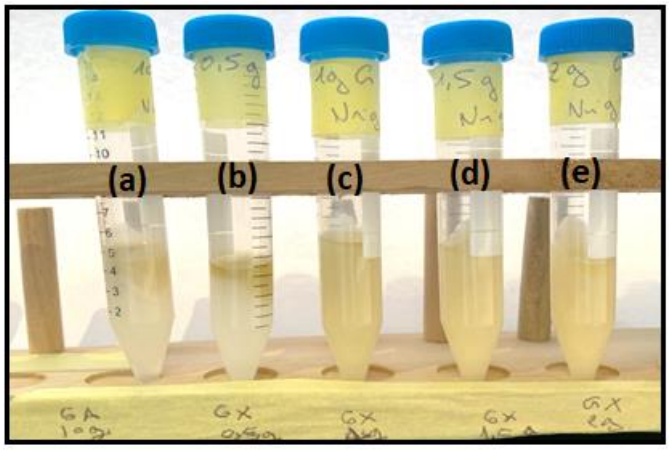


Figure III. 21.Aspect des émulsions à base d'huile de nigelle après le test de centrifugation : (a) EMNGA, (b) EMNGX1, (c) EMNGX2, (d) EMNGX3, (e) EMNGX4.

e) Sens des émulsions :

Le test de détermination du sens des émulsions réalisé par une étude conductimétrique adémontré que toutes les émulsions formulées sont des émulsions directes de type huile dans l'eau (H/E).

On observe également, que l'émulsion à base de gomme arabique (EMNGA) présente une valeur de conductivité (14.6 mS/cm) inférieure à celles des émulgels stabilisés avec la GX (EMNGXs) due au caractère polyélectrolyte plus marqué de la gomme xanthane vue que c'est une grosse macromolécule. Enfin, une augmentation de la conductivité en fonction de la concentration en gomme xanthane a été observée avec des valeurs de : 22 mS/cmpour l'émulsion EMNGX1 à base de 0.5% de GX et de 27.5 mS/cmpour l'émulsion EMNGX2 base de 1% en GX. Les émulsions à base de 1.5 (EMNGX3) et 2% (EMNGX4) de GX ont présenté des valeurs respectives de 32.9 mS/cmet 37.8 mS/cm.

f) Analyse microscopique :

La structure microscopique des émulsions EMNGA et EMNGXs est présentée sur la **figure III.22.** On observe que l'aspect microscopique confirme les résultats de l'étude de stabilité, où il est constaté que les émulsions EMNGX2, 3 et 4 à base de 1%,1.5% et 2% en xanthane respectivement, présentent des structures microscopiques plus fines avec des dispersions de globules beaucoup plus homogènes.

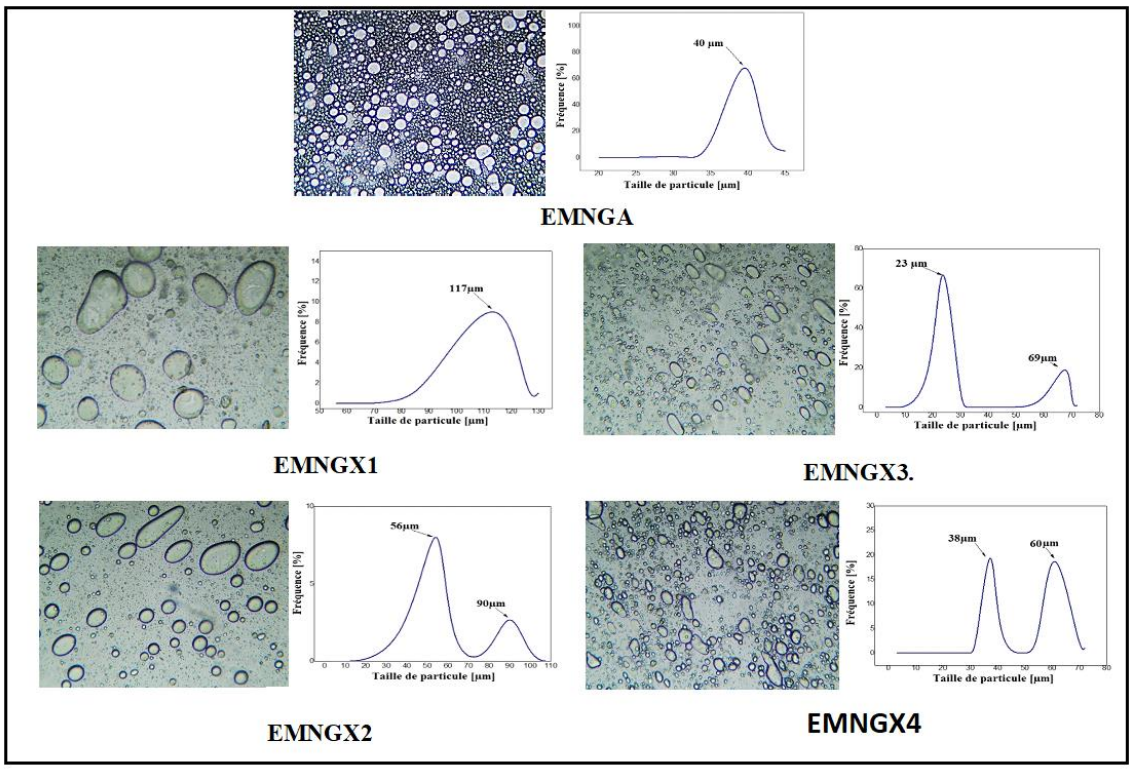


Figure III. 22. Aspect microscopique des émulsions d'huile de nigelle à base 10% de gomme arabique EMNGA et de gomme xanthane aux concentrations de : (a)0.5%, (b)1%, (c)1.5%, (d) 2%.

La distribution granulométrique a également démontré que les formules EMNGA et EMNGX1présentaient des taille moyenne globulaires supérieures.

Cependant on observe que plus la concentration en xanthane augmente et plus la taille des globules diminue.

Une différence mineure en termes de taille des globules est observée entre les émulsions d'huile de Nigelle et de sésame. Toutefois, ces résultats restent comparables à ceux obtenus avec l'huile de sésame et démontrent le pouvoir stabilisant de la gomme xanthane à des concentrations supérieurs à 0.5%.

III.4.2.2. Formules à base du mélange GX /GA :

a) Aspect macroscopique pH et sens des émulsions :

La figure III. 23, présente l'aspect macroscopique des émulsions à base d'huile de sésame stabilisées par le mélange de gomme arabique à la concentration de 10% et de gomme xanthane aux concentrations comprises entre de 0.5% et 2%. On remarque clairement que toutes les émulsions sont de couleur blanche avec des reflets jaunâtres assez marqués. Un aspect crémeux et homogène est observé, avec absence d'un quelconque phénomène d'instabilité.

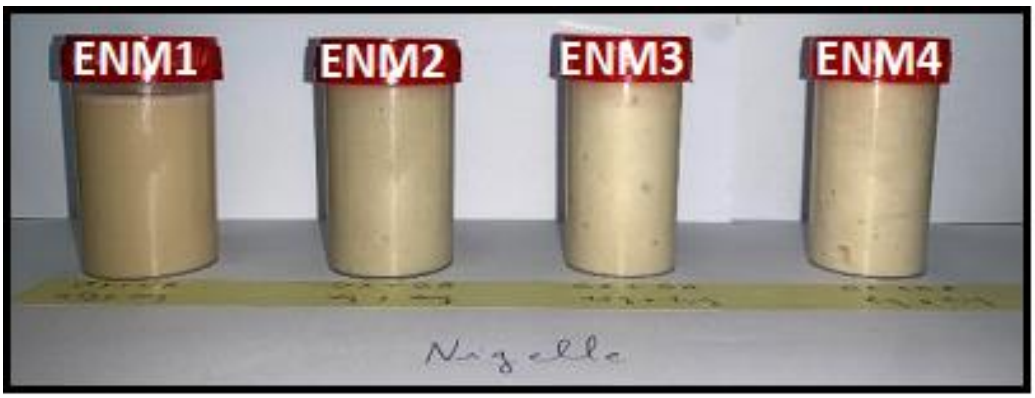


Figure III. 23. Aspect macroscopique des émulgels formulés à base d'huile de sésame stabilisées par le mélange de GA à 10% et GX à : 0.5% (ENM1), 1% (ENM2), 1.5% (ENM3), 2% (ENM4).

Les résultats de mesure du pH des émulsions formulées à base de GA+GX, ont montré des valeurs comprises entre 5.41 et 6.32 **(Tableau III. 5).** Ces valeurs démontrent que les crèmes préparées sont compatibles avec le pH de la peau.

Les mesures de conductivités également présentées sur le tableau III. 5, ont montré que les formulations préparées sont des émulsions directes de type H/E.

Tableau III. 5. Valeurs de pH et de conductivité des émulsions d'huile de nigelle à base du mélange (GA + GX).

Formules	GA+GX 10g+0.5g	GA+GX 10g+1g	GA+GX 10g+1.5g	GA+GX 10g+2g
	ENM1	ENM2	ENM3	ENM4
pH	5.41	5.41	6.32	6.32
Conductivité (mS/cm)	13.68	15.43	18.01	25.09

b) ***Viscosité :***

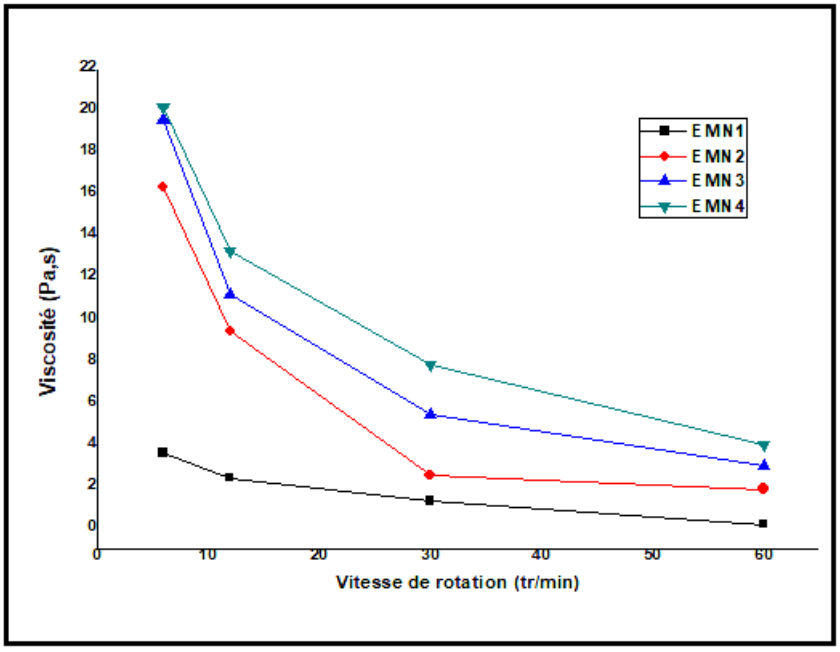


Figure III. 24. Courbes de viscosité des émulsions à base d'huile de Nigelle stabilisées avec le mélange (GA + GX).

L'étude de viscosité dont les résultats sont exposés sur la **figure III.24**, a démontré que les émulsions exhibent un profil rhéologique non-Newtonien de type rhéofluidifiant à mesure que la viscosité diminue sous l'effet de la vitesse de rotation croissante.

Il est également observé que la viscosité des émulsions à base du mélange sont supérieures à celles des émulsions préparées à base des biopolymères séparés.

c) Stabilité accélérée :

Les résultats de l'étude de stabilité accélérée (Tableau III.6) ont montré que toutes les émulsions formulées à base du mélange GA/GX sont stables, où aucun signe d'instabilité n'a été observé même pour l'émulsion EMS1 à base 0.5% en xanthane (**Figure III.25**).

Tableau III. 6. Stabilité des émulsions d'huile de nigelle à base du mélange (GA + GX).

Temps	GA+GX 10g+0.5g	GA+GX 10g+1g	GA+GX 10g+1.5g	GA+GX 10g+2g
	ENM1	ENM2	ENM3	ENM4
10 min	-	+	+	+
20 min	-	+	+	+
30 min	-	+	+	+

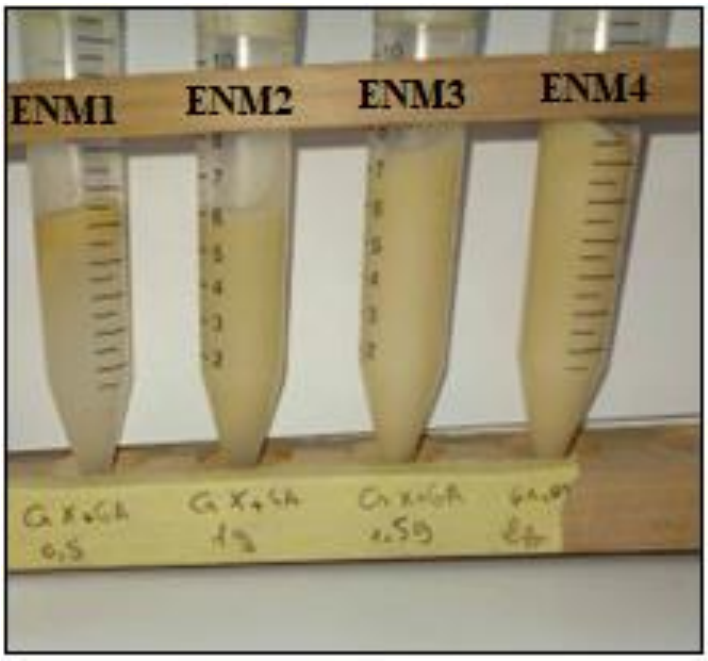


Figure III. 25. Aspect des émulsions à base d'huile de nigelle stabilisées avec le mélange (GA+GX) après le test de centrifugation.

d) Microscpie :

L'analyse microscopique **(Figure III.26),** démontre que les émulsions obtenues à base du mélange de biopolymère sont plus fines et plus homogènes avec des tailles de globules inférieures.

Les tailles de globules restent toujours supérieures à celles obtenues à base des émulsions d'huile de sésame stabilisées par le mélange (GA+GX).

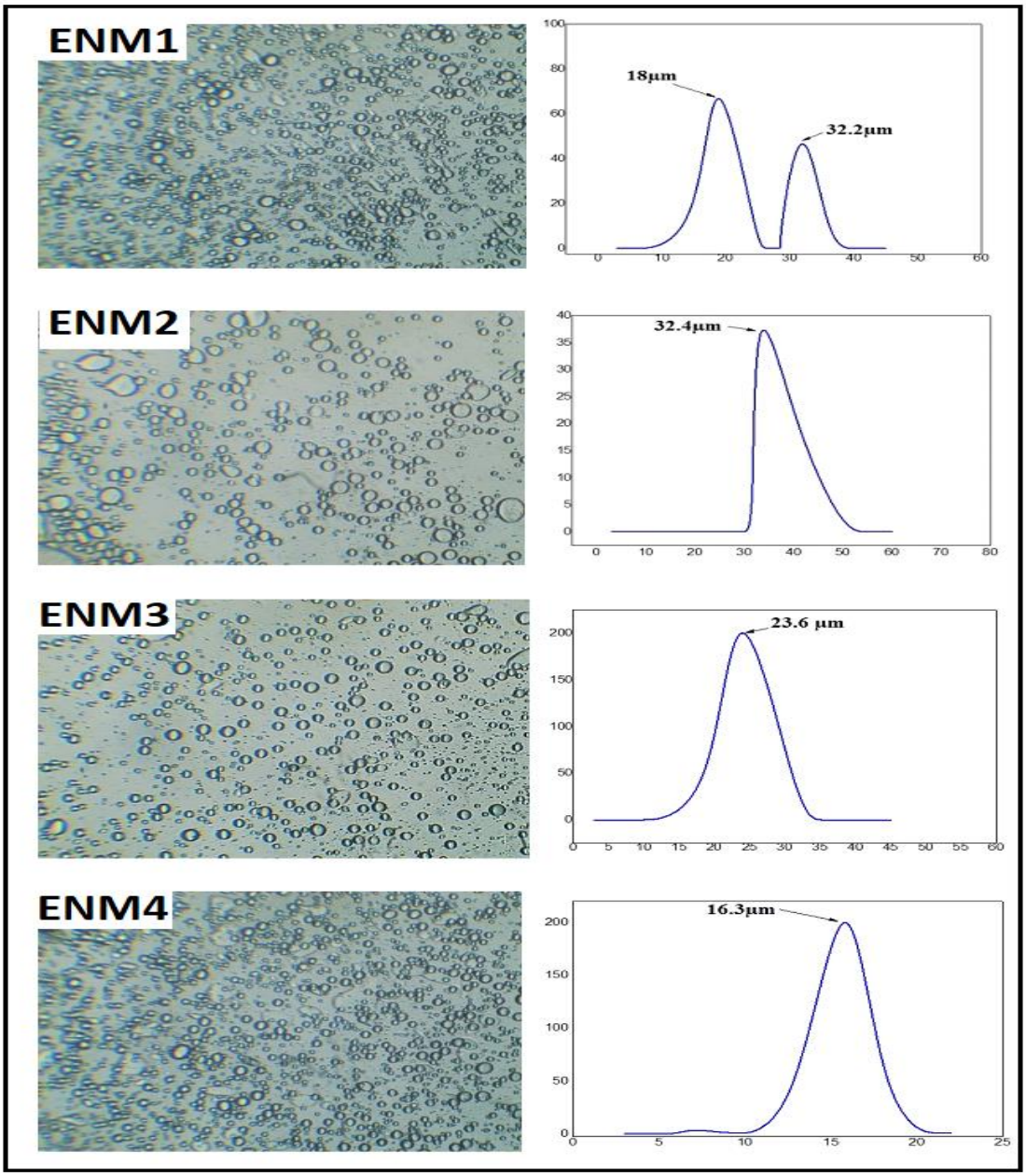


Figure III. 26. Aspect microscopique des émulsions d'huile de Nigelle stabilisées à base du mélange de 10% en GA et de gomme xanthane aux concentrations de : (A)0.5%, (B)1%, (C)1.5%, (D) 2%.

III.5. FORMULATION DES EMULGELS A BASE DE TERBINAFINE :

D'après les résultats obtenus dans la partie précédente, et notamment le test de viscosité ainsi que les propriétés microscopiques et macroscopiques, c'est les mélanges des deux

biopolymères (GA + GX) aux concentrations de 1.5% et 2% qui ont été retenu pour la suite de cette étude.

L'étude de l'effet des huiles sur les propriétés des émulgels n'ayant pas été concluante, on s'est choisi de formuler des émulgels à base des deux huiles seules (HS, HN) et de leur mélange à (M=HS+HN) à 50 /50 %.

III.5.1. Etude de compatibilité PA/Biopolymères :

Afin de confirmer l'absence d'interactions potentielles entre un principe actif et les excipients utilisés, l'analyse FTIR est une des techniques fréquemment utilisées.

Les spectres FTIR de la terbinafine (TR) pur et des mélanges physiques avec les biopolymères utilisés (GX, GA) sont représentés dans la **figure III. 27.**

Sur le spectre FTIR de la terbinafine pure **(Figure III. 27.a)** on remarque un certain nombre de pics correspondant à plusieurs fonctions caractéristiques de la molécule. La bande d'élongation de la fonction alcène C=C aromatique est détectée à de 1466.96 cm^{-1}, et celle en dehors du plan à 777 cm^{-1}. A 3039.91 cm^{-1} on retrouve l'élongation de la liaison C-H aromatique et la liaison C-H aliphatique est observée à 2970,48 cm^{-1}. Enfin, les bandes d'élongations des fonctions C-N et C≡C (alkynes) sont détectées respectivement, à 1072.46 cm^{-1} et2445.82 cm^{-1} [112].

.

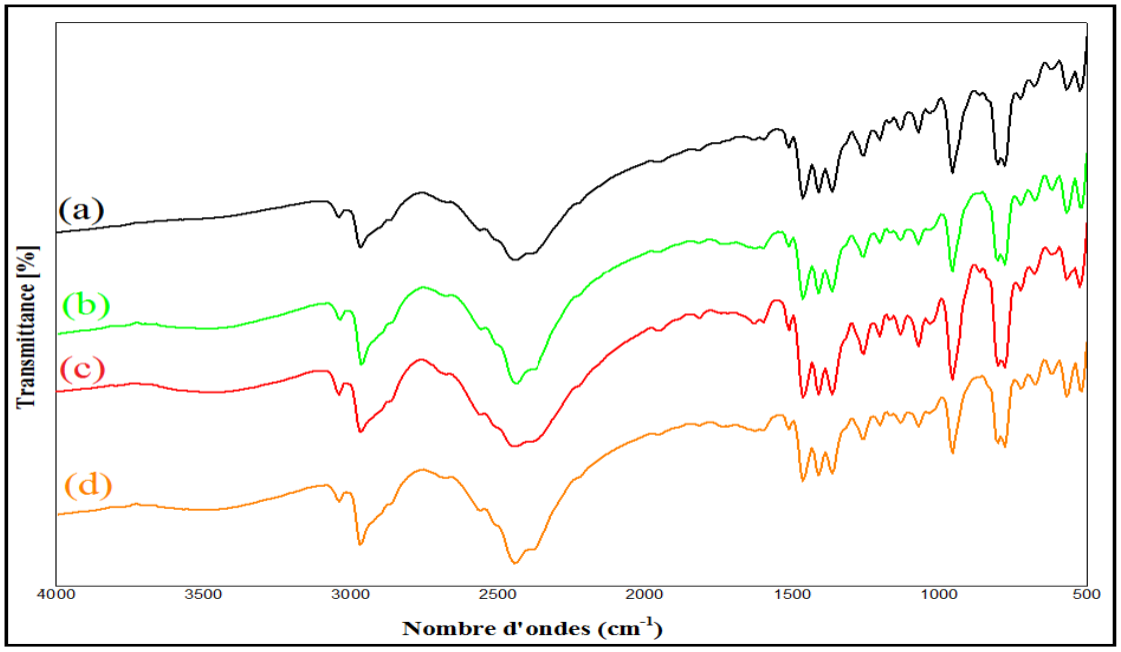


Figure III. 27. Etude de compatibilité PA/biopolymères par FTIR : (a) Terbinafine (TR), (b) Mélange TR/GX, (d) Mélange TR/GA, (d) Mélange TR/GX/GA.

Les pics attribués aux fonctions caractéristiques de TR sont à nouveau apparus dans les spectres des mélanges physiques (principe actif/ excipients) confirmant ainsi l'absence de toute interaction entre la terbinafine et les excipients utilisés **(Figure III.27.d).** Ces résultats démontrent l'inertie des biopolymères utilisés vis-à-vis de la TR et peuvent donc être employés comme excipients.

III.5.2.Aspect macroscopique des Emulgels formulés :

Les crèmes obtenues présentent un aspect homogène et visqueux. Les émulgels à base d'huile de nigelle (TR HN-1.5, TR HN-2) seule présentent un reflet jaunâtre légèrement plus prononcé par rapport aux émulgels à base de HS (TR HS-1.5, TR HS-2) et du mélange de ces deux huiles (TR M-1.5, TR M-2) comme le montre la **figure III. 28**, ci-dessous.

Chaque crème présente une odeur caractéristique de l'huile utilisée et le mélange des deux huiles a donné un résultat agréable.

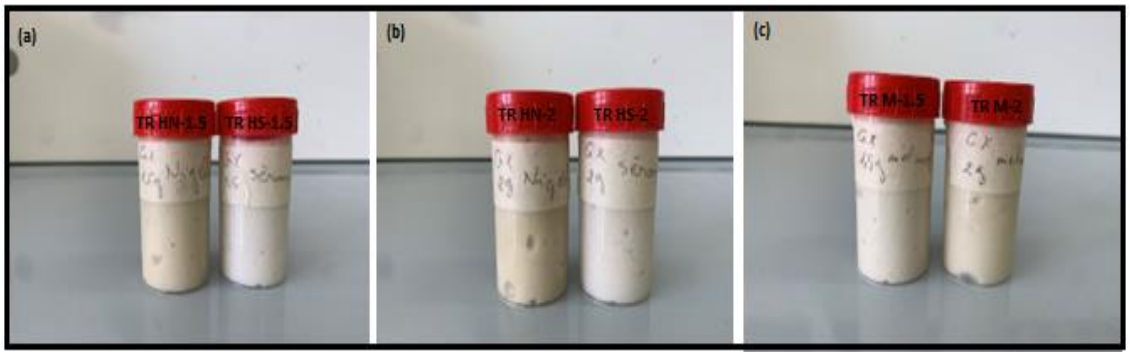


Figure III. 28. Aspect macroscopique des émulgels de terbinafine stabilisées par le mélange de GA à 10% et GX formulés à base de HS, HN et (HS+HN).

III.5.3.Titre en Principe actif :

Le titre en principe actif est compris entre 99 et 100.05% **(Figure III.29).** Ces résultats sont considérés comme étant conformes, selon les limites de la pharmacopée européenne (95 % et 105 %) [113].

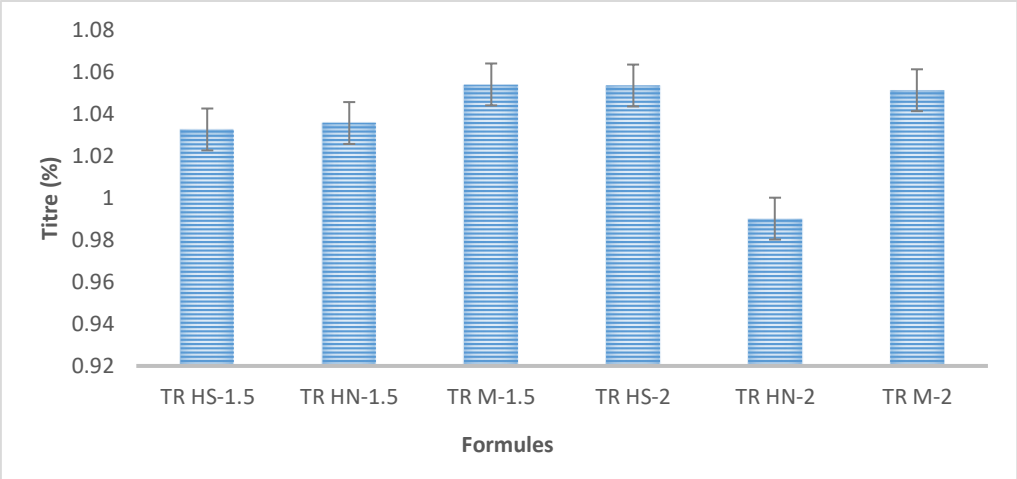


Figure III. 29. Titre en Terbinafine chlorhydrate dans les émulgels formulés ainsi que la crème LAMIDAZ ®.

III.5.4.pH et conductivité et viscosité :

Les résultats du pH montrent que toutes les formules présentent des valeurs tolérables par la peau et compatibles avec le pH physiologique.

Les résultats de la conductivité démontrent que les émulgels sont des émulsions directes de types H/E y compris la crème LAMIDAZ®.

Les résultats de la viscosité montrent que les formules à base de GX à 2% présentent des valeurs supérieures de viscosité par rapport au formules à base de 1.5% en xanthane ainsi qu'à la crème LAMIDAZ®.

Tableau III.7. Les résultats du pH, conductivité et viscosité des émulgels et de la crème LAMIDAZ®.

Formules	**pH**	**Conductivité (mS/cm)**	**Viscosité (Pa.s) Vitesse de 6 (Tr/mn)**
TR HS-1.5	5.2	65.9	15.56
TR HN-1.5	5.7	72.2	15.19
TR M-1.5	5.5	34.6	16.02
TR HS-2	5.8	47.1	18.93
TR HN-2	5.3	62.1	19.09
TR M-2	6.1	56.8	19.93
LAMIDAZ	5.8	36.5	18.85

III.5.5.Microscopie :

Le contrôle microscopique des émulgels est représenté sur la **figure III. 30**. Cette analyse a clairement montré la plus grande finesse des émulsions formulées à base de 2% en xanthane et dont les résultats sont comparables à ceux de la forme commerciale LAMIDAZ®. L'analyse granulométrique a révélé une valeur de diamètre moyen globulaire de 5µm pour le LAMIDAZ® et 3 µm pour la formule TR HS-2 ainsi que la valeur de 4 µm pour les deux formules TR HN-2 et TR M-2.

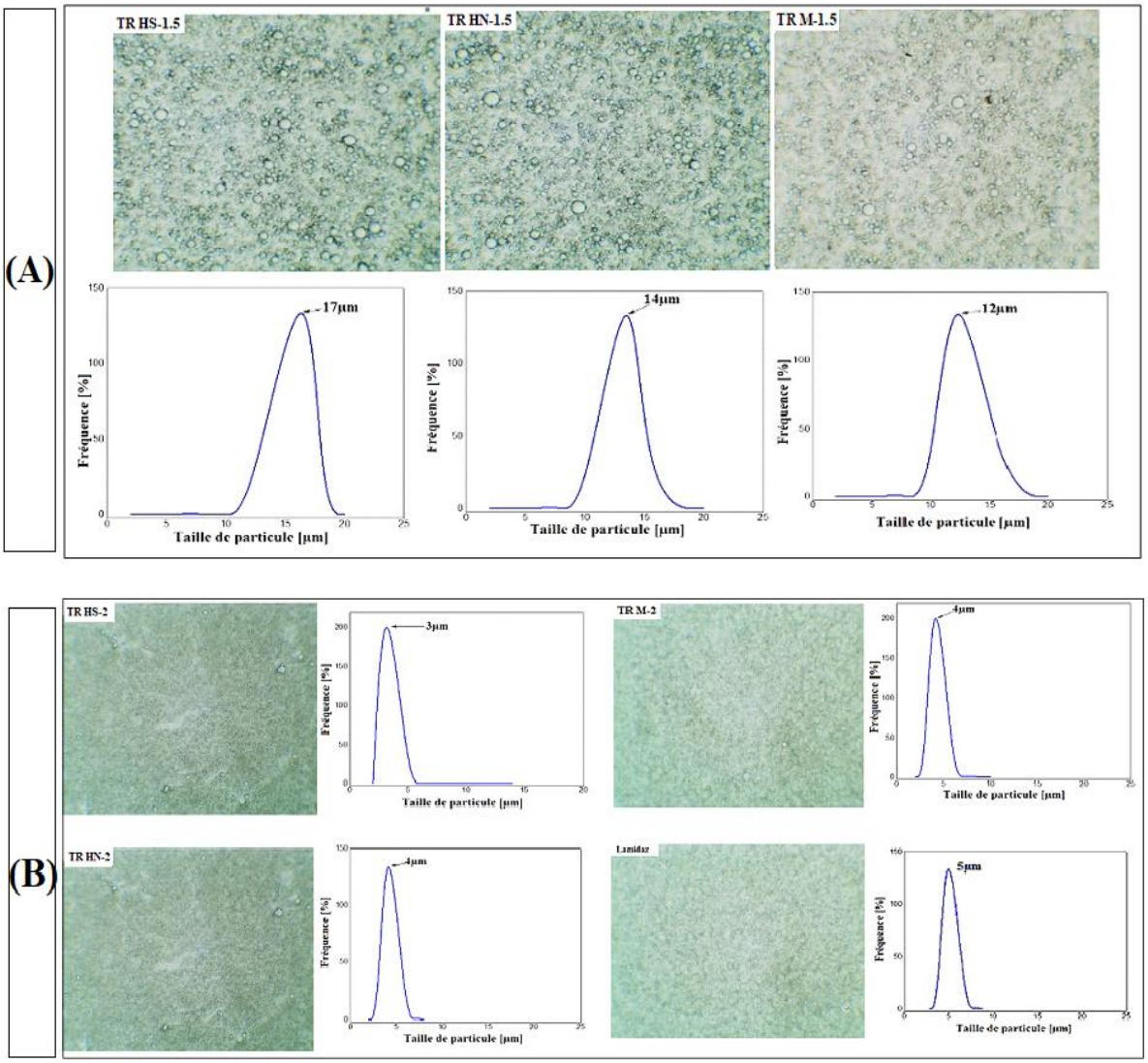


Figure III. 30. Images microscopiques et distribution granulométrique des émulgels de terbinafine formulés à base de : 1.5 % (A) et 2% en GX et du LAMIDAZ® (B).

III.5.7.Test d'étalement :

L'étalement des émulgels et de la crème commercialisée est présenté dans la **figure III.31.** L'étalement est réalisé pour toutes les formulations afin d'évaluer avec quelle facilité l'émulgel se répandra sur la zone affectée sous l'effet de cisaillement. L'étalement des émulgels est exprimé en termes de diamètre et de surface d'étalement. Les diamètres d'étalement varient entre 6.4 et 4.4 cm correspondant à des surfaces comprises entre 32.16 et 15.56 cm^2.

Les formules à base de xanthane à 1.5% présentent des surfaces d'étalabilité supérieure à celles à base de GX à 2%. Ce résultat est expliqué par la plus grande viscosité et rigidité du réseau polymérique pour les émulsions contenant 2% en xanthane. Cependant, c'est ces dernières qui présentent des valeurs plus proches de celles de la crème LAMIDAZ.

Ces résultats sont en concordance avec le test de viscosité **(Tableau III. 7).**

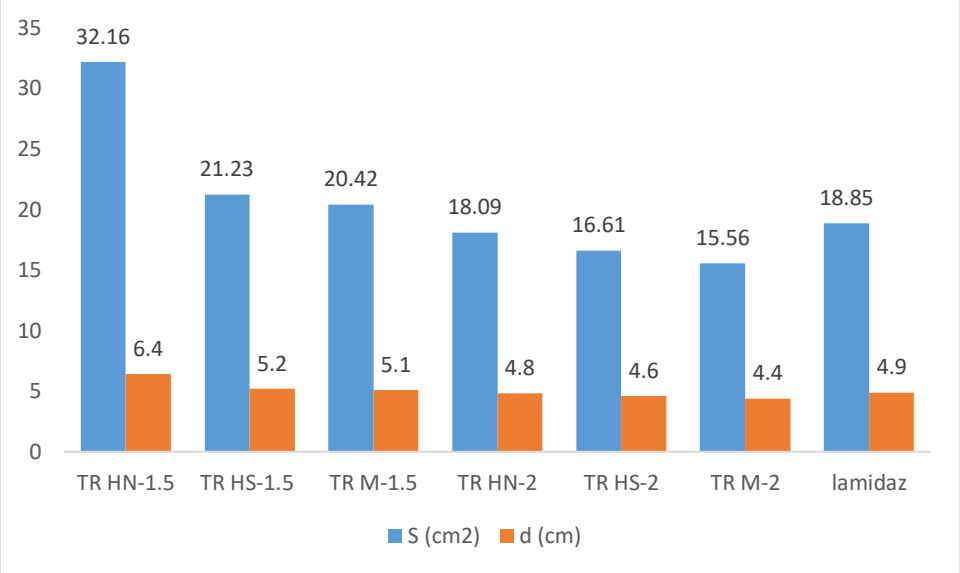


Figure III. 31. Résultats du test d'étalement.

III.5.8.Stabilité accélérée et prolongée :

Le test de stabilité accélérée par centrifugation n'a montré aucune instabilité des émulgels formulés.

Le contrôle visuel des émulgels sur une période de 3 mois a révélé l'absence de tout phénomène d'instabilité comme un crémage, une séparation de phase ou encore l'apparition de germes ou le changement de couleur **(Figure III. 32).**

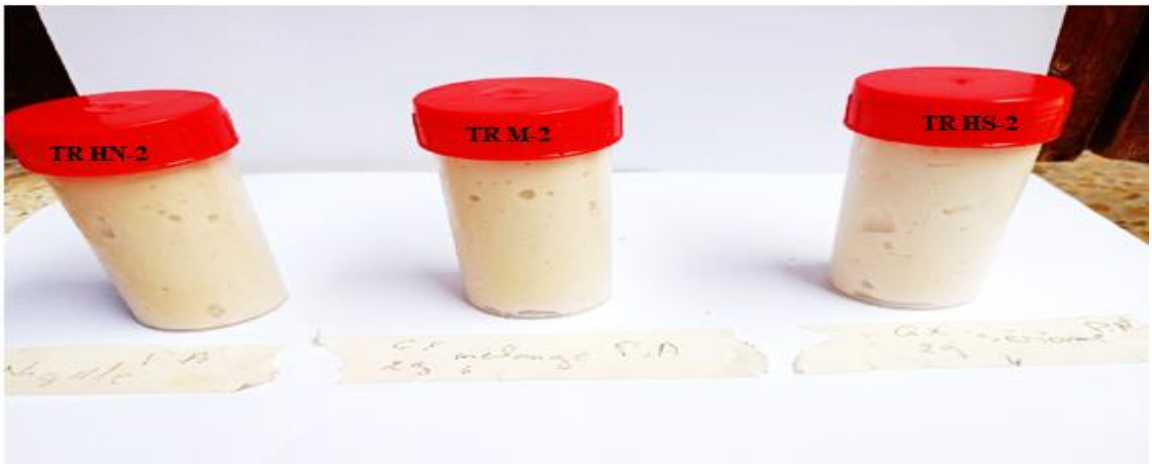
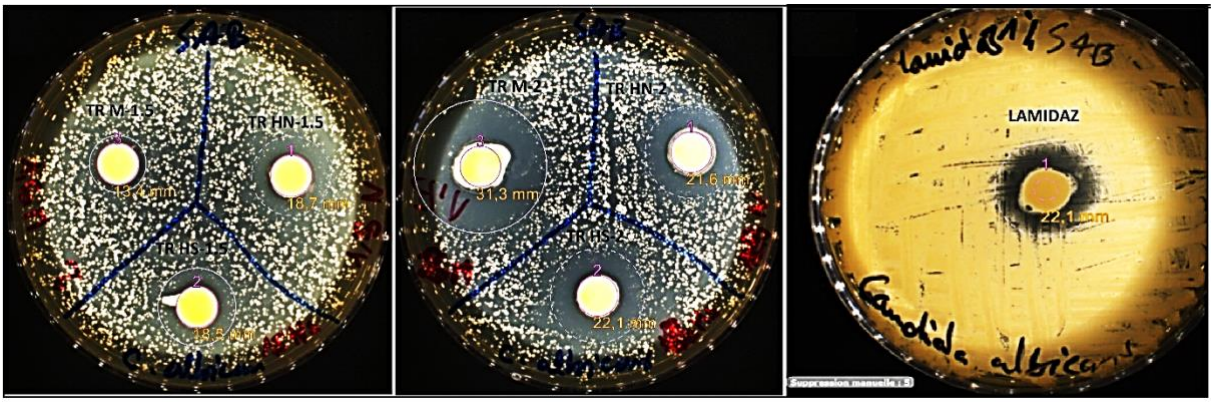


Figure III. 32. Contrôle de stabilité prolongée des émulgels à base de HS, HN et de leur mélange (HS+HN).

III.5.9.Activité antifongique :

Les résultats de l'activité antifongiques comparées au Lamidaz® qui est la forme commerciale présente sur le marché ont montré que les émulsions préparées présentent toutes une activité antifongique sur les trois microorganismes testés.

Concernant la souche *Candida.Albicans* **(Figure III.33),** il a été observé que la formule TR M-2 à base d'huile de nigelle et de sésame et 2% en xanthane présente un effet antifongique, exprimé par un diamètre d'inhibition de 31.3mm, supérieur à celui de la forme commerciale lamidaz (22.1mm). Alors que les formules à base de HS seule (TRHS-2) et HN seule (TRHN-2) présentent un effet comparable au lamidaz, présentant des diamètres d'inhibition de 22.1mm et 22.6mm respectivement.



(a) (b) (c)

Figure III. 33. Les résultats du test de l'activité antifongique sur la souche *Candida.Albicans*des formulations à base de 1.5% (a), 2% (b) de GX et de la pommade Lamidaz® (c).

Concernant la souche *Aspergillus. Brasiliensis***(Figure III.34),** il est clairement constaté que la formule TR M-2 à base d'huile de nigelle et de sésame et 2% en xanthane présente le plus grand diamètre d'inhibition de 30.5 mm contre 41.6 mm pour forme commerciale lamidaz®. Les formules à base de HS seule (TRHS-2) et HN seule (TRHN-2) présentent un effet antifongique moindre que la TR M-2 avec des diamètres d'inhibition de 28.4 mm et 27.1 mm respectivement.

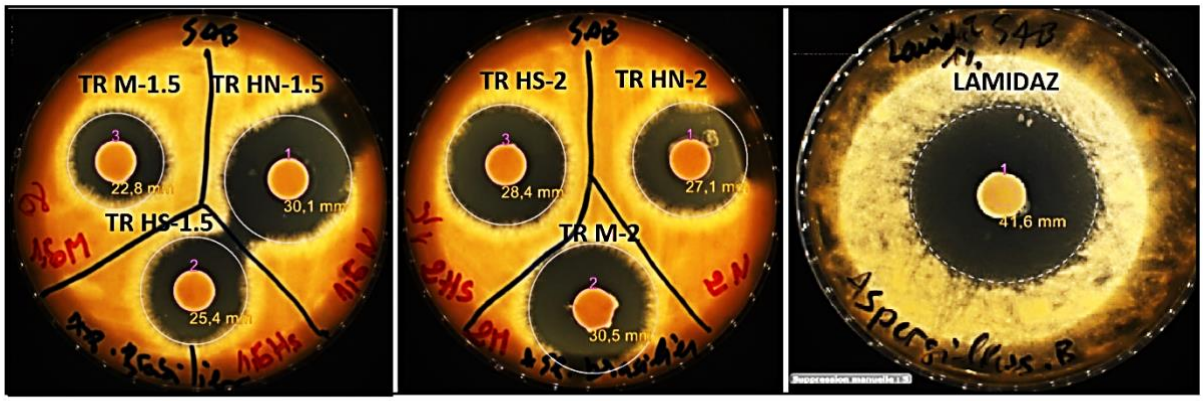


Figure III. 34. Les résultats du test de l'activité antifongique sur la souche *Aspergillus. Brasiliensis* des formulations à base de 1.5% (a), 2% (b) de GX et de la pommade Lamidaz® (c).

Concernant la souche *Saccharomyces Cerevisiae***(Figure III.35),** il est clairement constaté que toutes les formules présentent un effet antifongique inférieur à celui du LAMIDAZ® mais dans ce cas présent on remarque que c'est la formule TR M-1.5 à base d'huile de nigelle et de sésame avec 1.5% en xanthane présente le diamètre d'inhibition le plus proche (17.4 mm) de celui de la forme commerciale (19.3 mm).

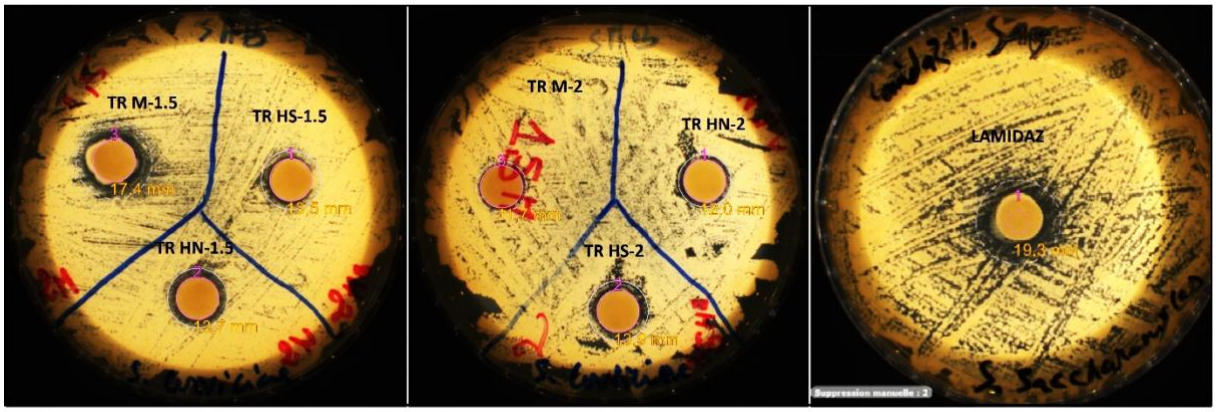


Figure III. 35. Les résultats du test de l'activité antifongique sur la souche *Saccharomyces Cerevisiae* des formulations à base de 1.5% (a), 2% (b) de GX et de la pommade Lamidaz® (c).

En somme, aux vues de tous ces résultats on confirme que les formules optimales sont celles à base de 2% en xanthane.

Ces résultats n'ont malheureusement pas permis de trancher entre les deux huiles surtout que c'est à chaque fois le mélange des deux qui a présenté l'effet supérieur. Il sera donc judicieux de maintenir les trois formules à base HS et HN seules ainsi que de leur mélange pour la suite de l'étude.

III.5.10.Etude de libération in-vitro :

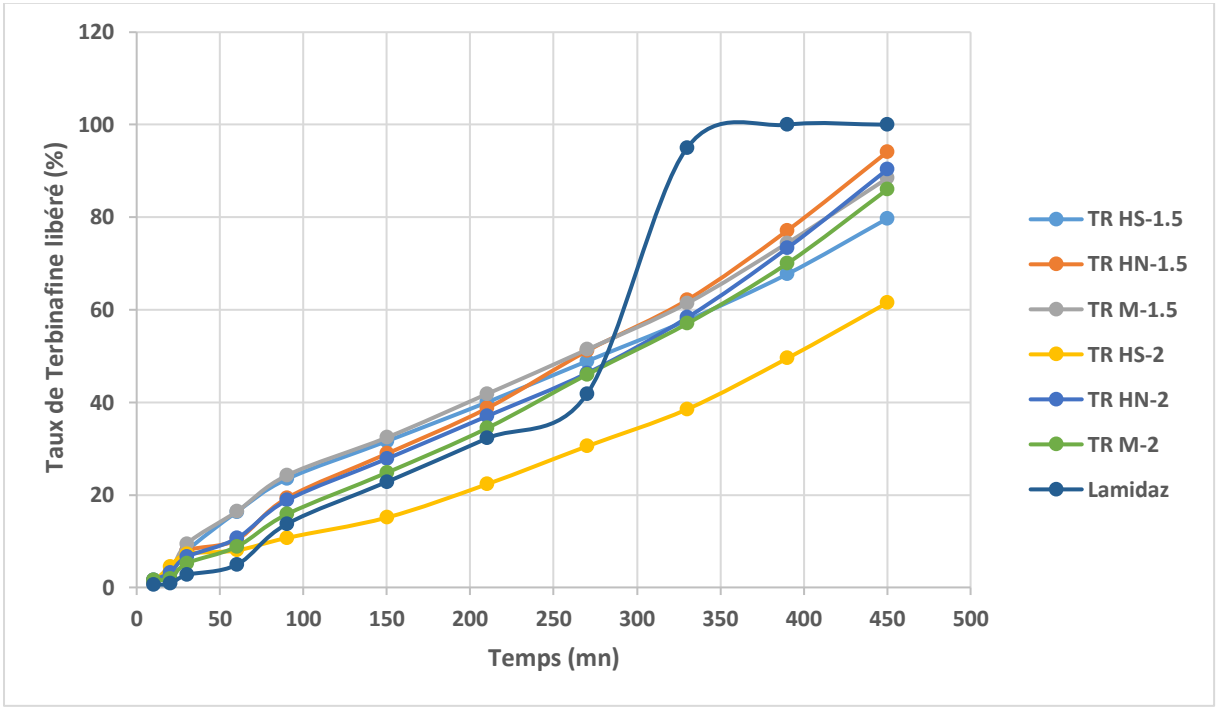


Figure III. 36. Les courbes de la cinétique de libération de la terbinafine à partir des émulgels formulés.

La libération in-vitro de la terbinafine à partir des différents émulgels formulés est représenté par la figure III.36. Les profils cinétiques des émulgels formulés correspondent à une libération controlee et prolongée. Ces résultats montrent également que les formules à base de 2% en xanthane présentent des vitesses de libération inférieures à celles des formules à base de 1.5%, où la formule TR HS-2 présente la cinétique la plus lente vue que 60% du principe actif sont libérés au bout de 07H30min (450mn).

Ce ralentissement dans la vitesse de dissolution avec l'augmentation de la concentration en gomme xanthane peut être attribuée au fait que le réseau polymérique devient encore plus enchevetré et donc plus dense, rendant ainsi la diffusion du PA plus lente.

Il est clairement observé que la libération à partir du LAMIDAZ® est comparable à celle des émulgels formulés jusqu'à 200 mn, cependant une augmentation brusque de la vitesse de libération est apparue après 250mn pour atteindre les 100% à 350mn pouvant être attribué à une érosion précoce du la matrice de la crème.

III.5.11. Test d'irritabilité in-vivo :

Le test d'irritabilité sur les lapins a été réalisé afin d'évaluer l'innocuité des émulgels formulés sur la peau comme le montre la **figure III.37**, ci-après.

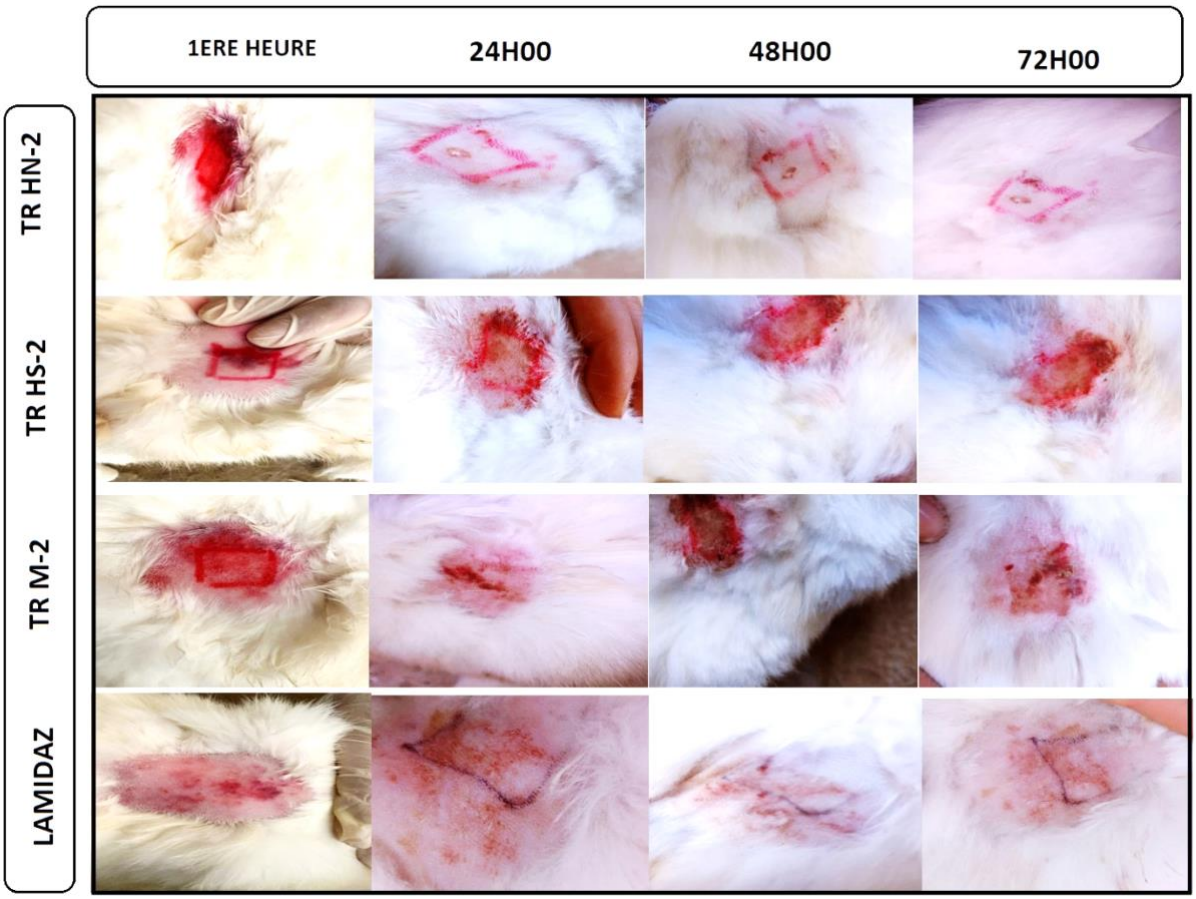


Figure III. 37. Résultats du test d'irritabilité.

Pour le test d'irritabilité, c'est uniquement les formules considérées comme optimales qui ont été évaluées et qui sont les émulgels : TR HS-2, TR HN-2 et TR M-2.

Selon le test, les signes d'érythème et d'œdème chez le lapin sont observés et notés sur une échelle de 0 à 4, selon la notation de Draize.

D'après les observations enregistrées pendant 72H00 :

- ✓ L'échelle d'érythème a été évaluée comme suit : 0, pas d'érythème ;
- ✓ L'échelle d'œdème : 0 : aucun.

Ces résultats sont comparables à ceux de la crème commerciale LAMIDAZ®.

III.6. CONCLUSION :

Ce présent chapitre a été dédié à la présentation de l'ensemble des résultats obtenus lors des différentes étapes de préformulation et de formulation.

Cette étude a montré l'impact du mélange des deux biopolymères sur les différentes propriétés des émulgels de la terbinafine et notamment sur la libération.

Les émulgels préparés n'ont montré aucun effet associé à une irritation cutanée ou un œdème.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Les émulsions huile-dans-eau (H/E) et eau-dans-huile (E/H) ont été largement utilisées dans divers domaines tels que les industries alimentaires, agrochimiques, pharmaceutiques, cosmétiques, de peinture et pétrolières. Cela est dû aux propriétés uniques des émulsions qui les distinguent des solutions homogènes ou les gels. La préparation des émulsions nécessite généralement l'utilisation d'agents tensioactifs (tensioactifs), qui sont le plus souvent des molécules synthétiques pouvant présenter des risques d'allergies ou de toxicité. Lorsque des gels et des émulsions sont utilisés sous une forme combinée, les formes obtenues sont appelées émulgels.

Le but de cette étude était de créer une crème emulgel (sous forme d'émulsion H/E) pour l'administration dermique de la terbinafine chlorhydrate en ayant recours uniquement à des produits naturels. Dans cette optique, deux biopolymères ont été employés pour substituer les tensioactifs de synthèse (gomme xanthane et gomme arabique) et deux huiles végétales (Huile de nigelle et huile de sésame) ont remplacés l'huile de vaseline ou de paraffine.

Une première étape a été dédiée à une phase de préformulation, au cours de laquelle plusieurs formules ont été développées et caractérisées pour leurs propriétés physico-chimiques. Au cours de cette étape trois systèmes polymériques ont été évalués : la matrice à base de gomme arabique (GA) à la concentration de 10%, une matrice à base de gomme xanthane (GX) aux concentrations de 0.5,1,1.5 et 2% et une matrice à base de mélanges des deux biopolymères (GA+GX). Chaque matrice est testée avec les deux huiles sélectionnées dans cette étude. Puis, chaque système a été évalué pour différentes propriétés notamment : l'aspect macroscopique et microscopique, la stabilité et la viscosité.

Les résultats de cette première étape ont démontré que les systèmes à base du mélange (GA+GX) présentait les meilleures propriétés aussi bien macroscopiques que microscopiques ainsi qu'une stabilité supérieure. De plus, la stabilité de ces crèmes augmente en fonction de la concentration en gomme xanthane est devient optimale aux concentrations de 1.5 et 2%. Par contre, l'étude de l'effet du type de phase huileuse utilisée, n'a montré aucune différence significative entre l'huile de nigelle ou de sésame.

A l'issue de la première étape, des émulgels de terbinafine chlorhydrate (TR) à base du mélange contenant 1.5 et 2% en xanthane ont été développés en maintenant les deux huiles déjà utilisées (HN et HS). Les résultats de caractérisation des formules obtenues avec la crème commerciale LAMIDAZ®, ont montré que tous les émulgels présentent des propriétés acceptables et dans les normes. Cependant, les émulgels à base de 2% en xanthane ont présenté des caractéristiques

qui se rapprochent le plus de celles de la crème commerciale. L'étude de libération à montré que les émulgels de tarbinafine présentent une cinétique caractéristique de la libération prolongée en particulier pour la formule à base d'huile de sésame et 2% de gomme xanthane (TR HS-2). Un test d'irritabilité a été réalisé sur des lapins albinos et les résultats n'ont montré l'apparition d'aucune irritation ni œdèmes.

Les résultats obtenus dans cette étude sont très encourageants et ouvrent la voie à différentes perspectives dans le futur en vue d'approfondir les recherches et d'affiner encore plus les résultats.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[1] Master 2 Concepts Fondamentaux de la Physique : Chapitre IV : Émulsions [archive] [PDF], cours de Sylvie Hénon, 2010-2011 (voir archive).

[2] M. ISSAM RAHMOUNI, Formulation d'une émulsion a base d'huile d'argan enutilisant un plan de mélange, université Mohamed v-rabat, (2016)..

[3] https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01377286/

[4] https://images.app.goo.gl/VFisVdkiWp4Desyx9

[5] HAZOTIE A.-Laure R- LEBEL Lauréne Année 2011-2012 IH A TDS.

[6] El Melloni I. la prise en charge des brulures chez l'enfant au service de chirurgie infantile de l'hôpital al farabid'oujda, thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, université sidi Mohammed ben Abdallah année 2011, thèse n° 083/11

[7] Panwar, Aakash & Gandhi, Sanyam & Sharma, Ajay & Upadhyay, Navaldeep & Bairagi, Mohan & Gujar, Sonal & Darwhekar, Gajanan & Jain, Dinesh. (2011). Emulgel : A review. Asian J. Pharm. Life Sci..1. 333-343.

[8] https://www.medicament.com/23-dermatologie

[9] https://www.pharmamarket.fr/medicaments/problemes-cutanes-dermatologie-4/infections-de-la-peau.html

[10] Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. Adv Drug Deliv Rev. 2001, 48:159-72.

[11] Ayub, CA, Gomes ADM, Lima MVC, Vianna- Soares CD, FerreiraLMA. Topical Delivery of Fluconazole: In Vitro Skin Penetration and Permeation Using Emulsions as Dosage Forms Drug. Dev. Ind. Pharm. 2007; 33:273- 280.

[12] Gaur PK, Mishra S, Purohit S, Dave K. Transdermal Drug Delivery System: A Review. AJPCR 2009; 2: 14-20.

[13] Subranayam N, Ghosal SK, Moulik SP. Enhanced In Vitro Percutaneous Absorption and In Vivo Anti-Inflammatory Effect of a Selective Cyclooxygenase Inhibitor Using Microemulsion. Drug Dev. and Industrial Pharm., 2005.

[14] https://www.chimix.com/an20/bac/et1.html

[15] BOUHANNACHE B: Etude des systèmes à structure complexe à base de protéines et de polysaccharides, Mémoire de doctorat, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene. (2018).

[16] EULDJI H, EULDJI I: modification et caractérisation physico-chimique d'un polysaccharide anionique. Thèse de master. Université Yahia MEDEA.2019.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[17] Lissant, K. J. & Dekker, M. Emulsion and Emulsion Technology. (1974).

[18] Barbara Imane. Synthèse de polymères macroporeux par polymérisation par

[19] Doumeix O., Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1 : Les Émulsions, CRDP d'Aquitaine, 2011.

[20] Pierat N., Préparations d'émulsions par inversion de phase induite agitation, Université Henri Poincare, Nancy, 2010.

[21] Gennes, P., Taupin, C, "Microémulsions and the flexibility of oil/water Interfaces," J.Phys. Chem., vol. 86, no. 13, pp. 2294–2304,1982

[22] Bhandari B.R., Dumoulin E., Richard H., Techniques de préparation d'arômes élaborés (Chapitre 7) dans Les arômes alimentaires, Éd. Lavoisier, Paris, 438p, 1992.

[23] Guimberteau F., Dagleish D., Bibette J.M.J. Emulsion multiple alimentaire composée D'une émulsion primaire inverse dispersée au sein d'une phase continue aqueuse. Brevet FR 2 828 378-A1, 22p, 2001.

[24] Anisha A, Sunisha k, Shyam bihari S, recent advancements and applications of multiple émulsions. School of studies in pharmaceutical sciences, jiwaji university, gwalior, madhya pradesh, india, international journal of advances in pharmaceutics , 2015.

[25] Clausse D., Daniel-david D., Gomez F., Komunjer L., Pezron I., Dalmazzone C., Noik C., Emulsion stability and interfacial properties - Application to comple emulsions of Industrial interest.in: Tadros, T.F. (Ed), Wiley- VCH Pub, Weinheim, Colloid and interface science series - colloid, Stability and application in pharmacy, 2007

[26] Holmberg K., Jonsson B ., Kronberg B., Lindman B., Surfactants and Polymers in Aqueous Solution. 2nd ed, John Wiley & Sons, LTD, 2003.

[27] Walstra P., Physical principles of emulsion science, In Blanshard J., Lillford P.J., Food structure and behavior, Academic press, London, 1987.

[28] Shaw D.J., Introduction to colloid & surface chemistry, Elsvier Science LTD, 1992. .

[29] Robins M., Emuslion-creaming penomena, Curent opinion in colloid and inteface science, 2000.

[30] David J., McClements., Food Emulsions: principles, practices, and techniques, 2nd edition, 2004

[31] Salager J., Formulation concept for the emulsion maker, Pharmaceutical emulsions and suspensions, New York, Marcel Dekker, 2000.

[32] P. Brochette, Emulsication : Elaboration et étude des émulsions, Edition Technique de l'ingénieur Vol J2150, 1999.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[33] Napper D.H., Polymeric stabilization of colloidal dispersions. Academic press, London, 1983.

[34] Bouyer, E.; Mekhloufi, G.; Rosilio, V.; Grossiord, J.-L.; Agnely, F. Proteins, Polysaccharides, and Their Complexes Used as Stabilizers for Emulsions: Alternatives to Synthetic Surfactants in the Pharmaceutical Field? Int. J. Pharm. 2012, 436 (1–2), 359–378

[35] David.D.2008. Nanofluides, l'efficacité à la hausse – Page 3. https://www.cooling-masters.com/nanofluides-lefficacite-a-la-hausse-page-3/

[36] Paraskevopoulou A, Boskou D, Kiosseoglou V. (2004), Stabilization of olive oil-lemon juice emulsion with polysaccharides. Food Chemistry, 90 :627-634.

[37] Barbara Imane. Synthèse de polymères macroporeux par polymérisation par étape en émulsion concentrée. Polymères. Université de Bordeaux, 2018.

[38] Becher, P. (1977). "Emulsions: Theory and Practice." Reprint R. Krieger, Huntington NY.

[39]N. Pierat, préparations d'émulsions par inversion de phase induite agitation université Henri Poincare- Nancy 2010.

[40]cécilie bize,nouvelles associations catanioniques d'amphiphiles et de bolaamphiphiles derives de sucre: formulations bioactives d'antihistaminiques en vue de leur administration cutanee ; le 5 octobre 2009

[41] proksch e, brandner jm, jensen jm. the skin: an indispensable barrier.exp dermatol. (2008); 17(12):1063–72.

[42] madison kc. barrier function of the skin of the epidermis. j invest dermatol. (2003); 121(2):231-41.

[43] (http://lessecretsdedamenature.unblog.fr/)

[44] Rashmi, MS. Topical Gel: A Review, 2008. Available from: http://www.pharmainfo.net/reviews/topic algel-review

[45] Djordjevic J, Michniak B, Uhrich, Kathryn E AAPS PharmSciTech 2003; 5(4):1-12.

[46] Vyas, S.P.; Khar, R.K. Controlled Drug Delivery. 1st Ed. Vallabh Prakashan; 2002. pp. 416-417.

[47] Bonacucina G, Cespi M, Palmieri GF. Characterization and Stability of Emulsion Gels Based on Acrylamide/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer AAPS PharmSciTech. June 2009 ; 10 (2).

[48] « SESAME OIL » [archive] dans la base de données Hazardous Substances Data Bank, consulté le 24 octobre 2009

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[49] Colleen Taylor Sen (dir.), Sourish Bhattacharyya (dir.) et Helen Saberi (dir.), The Bloomsbury handbook of Indian cuisine, Londres, Bloomsbury Academic, coll. « Bloomsbury handbooks », 430 p. (ISBN 978-1-350-12863-7, OCLC 1322367010), « Sesame »

[50]-25. Pathan, I.B.; Setty, C.M. Chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery systems. Trop J Pharm Res. April 2009; 8:173-179. 28. Lachman, L.; Lieberman, H.A. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd Ed. Varghese Publishing house ; 1990. pp. 534.

[51] MOKRANI N: préparation et étude du comportement de membranes biopolymères alginate de sodium/chitosane. Université m'hamed bougara Boumerdès .2013.

[52] Akiyama M., Tsuge T., Doi Y. (2003). Environmental life cycle comparison of polyhydroxyalkanoates produced from renewable carbon resources by bacterialfermentation. Polym. Degrad. Stab. 80, p. 183-194.

the basis of carbomers. Chin. Pharm. J. 1995 ; 30:417-418.

[53] Rosalam, S.; England, R. Review of Xanthan Gum Production from Unmodified Starches by , Xanthomonas Comprestris Sp. Enzyme Microb. Technol. 2006, 39 (2), 197–207

[54] BRUNETON Jean (2009), Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4éme Edition), revue et augmentée, Paris, tec and Doc- Editions médicales internationaes, 1288p (ISBN 978-2-7430-1188-8).

[55] A.CHARLOT, thèse de doctorat "Assemblages supramoléculaires a base de Hyaluronate modifiée chimiquement : synthèse et caractérisation physicochimique». Université Joseph Fourier-Grenoble I, 2005.

[56] Voet. d & Voet. j. G. (2005). Chapitre 11 : Sucre de polysaccharides. Biochimie (2émeEdition), Paris. P 356-380

[57] Widmer. F ; Biffa. R. (2000). Aide-mémoire de biochimie et biologie moléculaire 2éme Edition médicales internationales. Paris –New York. P 200.

[58] Moussard. C. (2010). Chapitre 5: Les glucides -Structures et propriétés. Biochimie et biologie moléculaire. Ed, de boeck. Paris. P 51-62.

[59] Rosalam, S.; England, R. Review of Xanthan Gum Production from Unmodified Starches by Xanthomonas Comprestris Sp. Enzyme Microb. Technol. 2006, 39 (2), 197–207.

[60] Pierre Celestin Belibi, « Élaboration et caractérisationbiofilms à based'amidon de manioc renforces par des charges minérales bi et tridimensionnelles» Thèse doctorat en cotutelle, de l'université de Yaoundé I et de l'université de Haute- Alsace(2013).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[61] Casas, J. A.; García-Ochoa, F. Viscosity of Solutions of Xanthan/Locust Bean Gum Mixtures. J. Sci. Food Agric. 1999, 79 (1), 25–31.

[62] Secouard, S.; Grisel, M.; Malhiac, C. Flavour Release Study as a Way to Explain Xanthan– Galactomannan Interactions. Food Hydrocoll. 2007, 21 (8), 1237–1244.

[63] https://www.synpa.org/definition-gomme-arabique-gomme-d-acacia-les-additifs-alimentaires-36.php

[64] https://fr.wikipedia.org/wiki/Gomme_arabique

[65] https://www.alterafrica.com/gomme-arabique.htm

[66] « Huile de nigelle cultivée, Nigella sativa L. (Ranunculaceae) [archive] » (consulté le 7 octobre 2015).

[67] https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/la-gomme-arabique/

[68] https://www.glanbianutritionals.com/fr/nutri-knowledge-center/ressources-nutritionnelles/quest-ce-que-la-gomme-arabique

[69] GarcõÂa-Ochoaa F., Santosa V.E ., Casasb J.A ., E. GoÂmeza E.,(2000) ., BiotechnologyAdvances ., 549 ± 579., Université de Madrid – Espagne., P 550.

[70] Capron, I.; Brigand, G.; Muller, G., (1997) ., About the native and renatured conformation of xanthan exopolysaccharide. Polymer ., P38, 5289-5295.

[71] Dentini, M.; Crescenzi, V.; Blasi, D.,(1984)., Conformational properties of xanthan derivatives in dilute aqueous solution., International Journal of Biological Macromolecules . ,P 6, 93.

[72] Winnik M. A.; Yekta A.,(1997) Associative polymers in aqueous solution., Current Opinion in Colloid & Interface Science., P 2, 424-436.

[73] Jouquand C., Aguni Y., Malhiac C., Grisel M., (2008)., Influence of chemical composition of Polysaccharides on aroma retention., Food Hydrocolloids., P 22, 1097- 1104.

[74] Cuvelier G., Launay B., (1986)., Concentration regimes in xanthan gum solutions deduced from flow and viscoelastic properties. Carbohydrate Polymers., P 6, 321-333.

[75] Hoepfner E. M., Herbert H., P,Reng A., Schmidt P. C., (2002). Encyclopedia ofexcipients for pharmaceuticals., cosmetics and related areas (5th ed.)., Aulendorf:Edito Cantor Verlag.,

[76] https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9lange_de_polym%C3%A8res

[77] L. A. UTRACKI, « Melt flow of polymer blends»; Polym. Eng. and Sci., Vol. 123, N° 11, (1983), pp: 602.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[78] M. M. Coleman, J.F.Graf, P.Painter.” Specific Interactions and the Miscibility of Polymer Blends”. Paris: Technomic, 1991, p20-46.

[79] BOUDAOUI Fouzia., 2012., comportement rhéologique de solution de biopolymeres. Application au chitosane, au poly(vinyle alcool) et leurs mélanges., Mémoire de Master., université M’hamed Bougara Boumerdes.

[80] W. J. WORK, K. HORIE, et al., « Definition of terms related to polymer blends composites and multiphase polymeric materials », Pure Appl. chem., Vol. 76, N° 11, (2004), pp: 1985-2007.

[81] O. OLABISI, L. M. ROBESON et M. T. SHAW, « Polymer-Polymer miscibility », Academic Press, New York, (1979).

[82] C. Z. CHAUI, K. ALMADAL et I. JOHANNSEN, « Miscibility evolution of polycarbonate/ polystyrene blends during compounding», Poly. Eng. Sci. Vol. 42, N° 5, (2002), pp: 961-968.

[83] prof. Djafer Benachour. Les mélanges de polymère : une nouvelle casse de matériaux. Faculté de science de l’ingénieure université : Ferhat Abbas Setif.

[84] VERDU Jacques, 1999, Introduction à l’analyse physico-chimique des polymères, Techniques de l'ingénieur Plastiques et composites. Paris.

[85] https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/la-gomme-arabique-l-ingredient-qui-nous-fait-de-l-oeil-1741/

[86] Eid AM., Elmarzugi NA., Abu Ayyash LM., Sawafta MN., Daana HI., (2017) A review on the cosmeceutical and externalapplications of Nigella sativa. Journal of tropical medicine.

[87] Priya Menon, « Warming up to cold pressing: Chekku oil back on shelves », The Times of India, 16 août 2016 (ISSN 0971-8257, lire en ligne [archive] Accès libre, consulté le 14 décembre 2023)

[88] KACURAKOVA, M., Capek, P., Sasinkova, V., Wellner, N. and Ebringerova, A., "FT-IR study of plant cell wall model compounds: pectic polysaccharides and hemicelluloses", Carbohydrates Polymers, V.43, (2000), 195-203.

[89] BOUKARA K.,BOUKHARI H: Caractérisation physico-chimique d'un hydrogel à base d'un biopolymère pour une application pharmaceutique, Mémoire de master, Université "Dr. Yahia Fares"de Médéa 2019.

[90].Yahoum, Madiha Melha, Selma Toumi, Hichem Tahraoui, Sonia Lefnaoui, Abdelkader Hadjsadok, Abdeltif Amrane, Mohammed Kebir, Jie Zhang, Aymen Amine Assadi, and Lotfi

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Mouni. Gum Hydrophobically Functionalized Derivatives" Sustainability 15, no. 8: 6345. https://doi.org/10.3390/su15086345

[91].Hamiouda Sara, Madiha M. Yahoum, Sonia Lefnaoui, Hadjsadok Abdelkader, Nadji Moulai-Mostefa,New alkylated xanthan gum as amphiphilic derivatives: Synthesis, physicochemical and rheological studies, Journal of Molecular Structure,Volume 1207, 2020,127768, https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127768.

[92].Selma Toumi, Madiha Melha Yahoum, Sonia Lefnaoui, Abdelkader Hadjsadok,Synthesis and physicochemical evaluation of octenylsuccinated kappa-carrageenan: Conventional versus microwave heating, Carbohydrate Polymers, Volume 286, 2022,119310, https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119310.

2023. "Evaluation of Physicochemical and Amphiphilic Properties of New Xanthan .

[93] La pharmacopée Européenne .

[94] Science photo library.2024. https://www.sciencephoto.com/

[95] PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition, DEQM, Editor. 2010, Conseil de l'Europe (Strasbourg).

[96] Zhang, L.; Li, X.; Zhu, S.; Zhang, T.; Maimaiti, A.; Ding, M.; Shi, S. Dermal Targeting Delivery of Terbinafine Hydrochloride Using Novel Multi-Ethosomes: A New Approach to Fungal Infection Treatment. Coatings 2020, 10, 304. https://doi.org/10.3390/coatings10040304

[97] Cai, Chenchen & Ma, Ruijia & Duan, Mengwen & Lu, Dengjun. (2019). Preparation and antimicrobial activity of thyme essential oil microcapsules prepared with gum arabic. RSC Advances. 9. 19740-19747. 10.1039/C9RA03323H.

[98] Ana Ćirić, Đorđe Medarević, Bojan Čalija, Vladimir Dobričić, Miodrag Mitrić, Ljiljana Djekic,Study of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes formation, solid state and influence on ibuprofen release kinetics,International Journal of Biological Macromolecules,Volume 148,2020,Pages 942-955, https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.138.

[99] Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Siân C Owen. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Amer Pharmacists Assn, 6th edition, Pharmaceutical press, 2009.https://books.google.ie/books?id=3q6qPwAACAAJ.

[100], Li, X., Fang, Y., Zhang, H., Nishinari, K., Al-Assaf, S., & Phillips, G. O. (2011). Rheological properties of gum arabic solution: From Newtonianism to thixotropy. Food Hydrocolloids, 25(3), 293–298. doi:10.1016/j.foodhyd.2010.06.006

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

[101] DESPLANQUES, Séverine, RENOU, Frédéric, GRISEL, Michel, et al. Impact of chemical composition of xanthan and acacia gums on the emulsification and stability of oil-in-water emulsions. Food Hydrocolloids, 2012, vol. 27, no 2, p. 401-410. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.10.015

[102] Yahoum, Madiha Melha, Selma Toumi, Hichem Tahraoui, Sonia Lefnaoui, Abdelkader Hadjsadok, Abdeltif Amrane, Mohammed Kebir, Jie Zhang, Aymen Amine Assadi, and Lotfi Mouni. 2023. "Evaluation of Physicochemical and Amphiphilic Properties of New Xanthan Gum Hydrophobically Functionalized Derivatives" Sustainability 15, no. 8: 6345. https://doi.org/10.3390/su15086345

[103] Yahoum, Madiha Melha, Selma Toumi, Salma Hentabli, Hichem Tahraoui, Sonia Lefnaoui, Abdelkader Hadjsadok, Abdeltif Amrane, Mohammed Kebir, Nassim Moula, Amin Aymen Assadi, and et al. 2023. "Experimental Analysis and Neural Network Modeling of the Rheological Behavior of Xanthan Gum and Its Derivatives" Materials 16, no. 7: 2565. https://doi.org/10.3390/ma16072565

[104] DESPLANQUES, Séverine, RENOU, Frédéric, GRISEL, Michel, et al. Impact of chemical composition of xanthan and acacia gums on the emulsification and stability of oil-in-water emulsions. Food Hydrocolloids, 2012, vol. 27, no 2, p. 401-410. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.10.015

[105]. Benkadri, Soulef, Ana Salvador, Teresa Sanz, and Mohammed Nasreddine Zidoune. 2021. "Optimization of Xanthan and Locust Bean Gum in a Gluten-Free Infant Biscuit Based on Rice-Chickpea Flour Using Response Surface Methodology" Foods 10, no. 1: 12. https://doi.org/10.3390/foods10010012

[106].Milutinov J, Krstonošić V, Ćirin D, Pavlović N. Emulgels: Promising Carrier Systems for Food Ingredients and Drugs. Polymers (Basel). 2023 May 13;15(10):2302. doi: 10.3390/polym15102302.

[107] Yahoum, Madiha Melha, Selma Toumi, Salma Hentabli, Hichem Tahraoui, Sonia Lefnaoui, Abdelkader Hadjsadok, Abdeltif Amrane, Mohammed Kebir, Nassim Moula, Amin Aymen Assadi, and et al. 2023. "Experimental Analysis and Neural Network Modeling of the Rheological Behavior of Xanthan Gum and Its Derivatives" Materials 16, no. 7: 2565. https://doi.org/10.3390/ma16072565

[108].Aline Grein-Iankovski, José G.L. Ferreira, Elisa S. Orth, Maria-Rita Sierakowski, Mateus Borba Cardoso, Fernanda F. Simas, Izabel C. Riegel-Vidotti,A comprehensive study of the relation between structural and physical chemical properties of acacia gums, Food

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Hydrocolloids,Volume 85,2018,Pages 167-175?
https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.07.011.
[109].Camille Faucon, Pascale Chalier, Christian Sanchez, Natural hyperbranched biopolymer at liquid interfaces differing in oil–water interaction energy, Journal of Molecular Liquids, Volume 384, 2023,122175, https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122175.
[110] Handbook of pharmaceutical excipients
[111] Alrashidi, M., Derawi, D., Salimon, J., & Firdaus Yusoff, M. (2020). An investigation of physicochemical properties of Nigella sativa L. Seed oil from Al-Qassim by different extraction methods. Journal of King Saud University - Science. doi:10.1016/j.jksus.2020.09.019
[112] Poonam Karekar, Nitin Salunkhe, Adhikrao Yadav, Dnyaneshwar Bangar, Dhanashri Yadav. Modulation of Physico-Chemical Properties of Terbinafine HCl by Using Solid Dispersion Technique. Research J. Pharm. and Tech. 7(4): April, 2014; Page 450-453. DOI: 10.5958/0974-360X
[113] (European Pharmacopoeia, 2016).