REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINESTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE YAHIA FARES

Faculté des sciences
Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études de Master en :

Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Formulation et évaluation d'un émulgel à base des biopolymères

---

Dr. LEFNAOUI Sonia	MCA	UYFM	Présidente
Dr. GHARDAOUI Dahbia	MCB	UYFM	Examinatrice
Dr. REBOUH Samia	MCA	UYFM	Encadreur
Dr. YAHOUM Madiha. M	MCB	UYFM	Co-Encadreur

Préparé par :

• Mlle DOUAKH Sihem

• Mlle KOURDALI Halima

Promotion 2019-2020

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous souhaiterions adresser nos remerciements au DIEU le tout puissant de nous avoir alloué la force, la santé, la patience, le courage et nous avoir conduits vers la bonne voie permettant d'établir ce modeste travail.

Nous adressons nos remerciements, en premier lieu, à nos encadreurs

Dr. BOUHEDDA REBOUH Samia** et **Dr. YAHOUM Madiha-Melha

pour leur patience, leur disponibilité, leur modestie, leur gentillesse et leur richesse d'expériences, qui nous ont guidé dans notre travail par leur encouragements, leurs efforts et leur aide précieuse pour l'élaboration de ce mémoire.

Il nous est opportun de remercier également tous les enseignants du département Sciences de matière qui ont assuré notre formation durant tout le cycle d'étude.

Nous remercions sincèrement les membres du jury, qui nous font le grand honneur d'évaluer, d'examiner et de juger notre travail.

Enfin, ces remerciements ne peuvent se terminer sans remercier nos familles, nos amis, nos collègues, de pour leur aide et leurs encouragement

DEDICACES

Je dédie ce Modest travail

*À la plus douce maman **KOURDALI Naima**, qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifié pour mon bonheur et ma réussite, ma source d'encouragement, d'inspiration et de force*

*À mon chèr père **Djelloul,** mon héro, qui a été mon ombre durant toutes mes années d'études, qui m'a donné l'aide et la protection*

*À ma précieuse et adorable sœur **Ilhèm** et son mari **Sidahmed***

*et son petit ange : **Amani***

*À mes chers frères : **Mahmoud, Abderrahim et Mohamed***

*À mon chèr mari **Abdennour** qui m'a encouragé beaucoup durant ce travail*

*À mes grands-parents et spécialement à la mémoire de **"Mouima"** qui m'a soutenu par ses prières et qui attendait avec impatience mon accomplissement, mais elle est partie avant de voir mon succès et de me voir réaliser un de mes rêves (que dieu ait son âme)*

*À tous mes oncles particulièrement : **Samir (Hichem), Mohamed** et ma tante : **Radhia***

À tous mes chers cousins et cousines :

Maroua, Samah, Khaoula, Hannen, Meriem, Touba, Wassila, et Nouh.

*À ma chère cousine : **Meriem DOUAKH** qui m'a aidée en me fournissant la matière première*

*À mes amis : **Nabila, Asma, Chaïma, Meriem et Lamia.***

*À mon binôme : **Halima***

A tous mes collègues de promotion chimie pharmaceutique promo 2020

A tous les membres de ma famille et les amis qui m'ont encouragé de près ou de loin

Merci je vous souhaite que le bonheur et la réussite.

DOUAKH Sihem

DEDICACES

Je dédie ce Modest travail

A mon très cher père et ma très chère mère

Pour leur soutien, leur encouragement contenu, leur présence à mes côtés, ils ont toujours étés ma source de force pour affronter les différents obstacles, leur affection et la confiance qu'ils m'ont accordé aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler.

Je ne saurai point vous remercier comme il se doit, que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes chers et adorable sœurs et frères : Soumia, Kaouther, Tarek et Youcef. Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A ma chère binôme Sihem.

A mes chères tantes et cousines : Naima, Hafida, Meriem, Samiha, Amina, Zineb, Fatima, Imane et ma chère grande mère qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A mes chers oncles : Saleh, Moustapha et Mohamed.

A tous les membres de ma famille.

Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A toutes mes amies : Lamia, Nadia, Samia, Amina et Imene.

A tous mes collègues et amis du mastère spécialisé chimie pharmaceutique

promo 2020 et à tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Kourdali Halima

ملخص :

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم صيغة إيملجل على أساس Aloe Vera للادارة الموضعية للديكسيبوبروفين ثم إجراء مقارنة مع شكلين من الإيبوبروفين عن طريق الفم على أساس بروتين الصويا ومشتقاته: جسيمات دقيقة وأقراص. لقد وجد أن شكل إيمجل كان أفضل في تحقيق تركيز دوائي عالٍ إلى حد ما على مدى فترة زمنية من 30 إلى 150 دقيقة عند درجة الحموضة 7 عبر حاجز الجلد، بينما أظهرت الجسيمات الدقيقة والأقراص الفموية تأخيرًا طويلاً بشكل ملحوظ يتراوح حتى 24 ساعة عند درجة الحموضة 7. الهدف الثاني من هذا العمل هو إنشاء نموذج حيث يتم دمج الخوارزمية الجينية GA مع شبكة عصبية اصطناعية ANN للتنبؤ بالافراج المطول للإيبوبروفين من الجسيمات الدقيقة والأقراص الفموية. أظهرت نتائج النمذجة قدرة الأداء المحتملة التي يوفرها هذا النموذج في التنبؤ بملفات تعريف إفراج المكون النشط بدلالة معلمات الصياغة ودرجة حموضة الوسط ($R2 = 0.99798$ و $RMSE = 1.3x10^{-4}$).

الكلمات المفتاحية: ANN-GA ، ديكسيبوبروفين ، إيملجل، إيبوبروفين، إفراج، ،تحريرالجسيمات الدقيقة، النمذجة.

Résumé :

L'objectif de cette étude est d'évaluer une formulation d'émulgel à base d'Aloe Vera pour l'administration topique de Dexibuprofène puis d'effectuer une comparaison avec deux formes orales d'Ibuprofène à base de protéine de soja et ses dérivées : microparticules et comprimés. Il s'est avérée que la forme émulgel est meilleure pour atteindre une concentration assez élevée de médicaments sur une période du temps de 30 à 150min à pH 7 à travers la barrière de la peau, tandis que les formes orales présentaient un délai significativement long allant jusqu'à 24h au pH7. Le deuxième objectif de ce travail est d'établir un modèle où l'algorithme génétique GA est combiné à un réseau de neurones artificiel ANN pour prédire la libération prolongée de l'ibuprofène à partir de formes orales des microparticules et des comprimés. Les résultats de modélisation ont montré une capacité de performance potentielle fournie par ce modèle dans la prévision des profils de libération du principe actif en fonction des paramètres de formulation et du pH du milieu (R2=0,99798 et RMSE=$1.3x10^{-4}$).

Mots clés : ANN-GA, Dexibuprofène, Emulgel, Ibuprofène, libération, microparticules, modélisation.

Abstract :

The aim of this study is to evaluate an Aloe Vera-based emulgel formulation for the topical administration of Dexibuprofen and to compare it with two oral forms of Ibuprofen based on soy protein and its derivatives: microparticles and tablets. It was found that the emulgel form was better at achieving a fairly high concentration of drugs over a period of time of 30 to 150min at pH 7 across the skin barrier, while the oral forms had a significantly longer time to reach a significantly higher concentration of drugs over a period of time up to 24 hours at pH 7. The second aim of this work is to establish a model where the genetic algorithm GA is combined with an artificial neural network ANN to predict the prolonged release of ibuprofen from an oral forms of microparticulates and tablets. The modeling results have shown a potential performance capability provided by this model in predicting active ingredient release profiles as a function of formulation parameters and medium pH (R2=0.99798 and RMSE=$1.3x10^{-4}$).

Keywords : ANN-GA, Dexiprofen, Emulgel, Ibuprofen, release, microparticles , modeling.

Listes des abréviations

Ac	Acide
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANN	Réseau neuronal artificiel
ANN-GA	Neurones artificiels à l'algorithme génétique
ANOVA	Analyse unidirectionnelle de la variance
CAM	Métabolisme acide crassulacée
CIH	Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
CPSCEA	le comité de contrôle et de surveillance des expériences sur les animaux.
DAE	Dexibuprofène - Aloe Vera transemulgel
FGS	Fluide *gastrique simulé*
FIS	Fluide *intestinal simulé*
FT-IR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GA	Algorithme génétique
GX	Gomme Xanthane
H	Phase huileuse
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
IA	Intelligence artificielle
IBU	Ibuprofène
L	Phase aqueuse
MSE	Erreur quadratique moyenne
MUPS	Système de granulés à unités multiples
NaOH	Hydroxyde de sodium
NMF	Natural moisturizing factors
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pH	Potentiel hydrogène
PHA	Polyhydroalkanoates
PHB	Polyhydroxybutyrate
PHV	Hydroxyl-valerate
PLA	Poly lactic acid
RMSE	Mesure relative des erreurs
SC	*Stratum cornéum*
SEM	Erreur type en statistiques
SPA	Sol pretein acylated
SPI	Sol protein isolated
SPS	Sol protein succinylated
UV	Ultra-violet
UV-Visible	Ultra-violet visible

Liste des symboles

C	Concentration initiale
h	Heures
J	Flux
Kp	Coefficient de perméabilité
L	Longueur des lames
M	Molarité
M	Le poids attaché au bloc supérieur
N	Nombre d'échantillons
N	Normalité
S	L'étalement
SW	Pourcentage de gonflement à l'équilibre
T	Temps
V_c	Volume des pattes dans le groupe de contrôle
V_t	Volume des pattes dans les groupes traités
W_o	Poids initial de l'émulgel au temps zéro
W_t	Poids de l'émulgel après un temps t
y_e y_s	Valeurs expérimentales et calculées
$\bar{y}_e$ $\bar{y}_s$	Valeurs moyennes des valeurs observées et calculées
λ_{max}	Longueur d'onde maximale
σ_e σ_s	Ecarts types des distributions

Listes de tableaux

N°	Titre	Page
Tab II.1	Origine de quelques polysaccharides……	**26**
Tab III.1	Evaluation pharmaceutique du Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel……..……	**45**
Tab III.2	Construction d'une courbe d'étalonnage du Dexibuprofène……..……	**46**
Tab III.3	Études de diffusion de médicaments in vitro sur le Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel……	**47**
Tab III.4	Études de stabilité du dexibuprofène - Aloe vera transemulgel (DAE) ……	**48**
Tab III.5	Interprétations de la spectroscopie FTIR……	**50**
Tab III.6	Effet de l'activité anti-inflammatoire du Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel par la méthode d'albumine d'œuf frais induisant un œdème de la patte……..……	**51**
Tab III.7	Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte de rat induit par le blanc d'œuf frais..…	**51**
Tab III.8	Effet de l'activité analgésique du Dexibuprofène Aloe vera transemulgel par la méthode du Tail-flick……	**53**
Tab III.9	ANN learning results……..……	**60**

Liste des figures

N°	Titre	Page
I.1	Structure schématique de la peau……....	**4**
I.2	Structure de l'épiderme……...	**5**
I.3	Site de cellule de Langherans et Melanocyte dans l'épiderme ……..	**9**
I.4	Différentes voies possibles pour la pénétration des principes actifs à travers la peau ……..	**10**
I.5	Les deux types d'émulsions ……..	**13**
I.6	Les deux types d'émulsions double ……..	**14**
I.7	Mécanisme de désensibilisation des émulsions……	**15**
I.8	Procédé de préparation des émulgels ……	**17**
II.1	Dispersion de poudres de polysaccharides dans une solution aqueuse ……	**28**
II.2	Photo d'Aloe Vera ……	**29**
II.3	Photo d'Aloe Vera lyophilisée ..……	**31**
III.1	Détermination d'absorption maximal (λ max) du Dexibuprofène..……	**46**
III.2	Courbe d'étalonnage standard pour l'analyse du Dexibuprofène à 287 nm ...……	**46**
III.3	Diffusion in vitro du Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel……...……	**47**
III.4	Représentation graphique des études de stabilité de DAE …...……...……...……...	**48**
III.5	Études FT-IR sur le Dexibuprofène ...……	**49**
III.6	Études FT-IR sur le gel d'Aloe Vera ……..……	**49**
III.7	Études FT-IR sur le Dexibuprofène incorporé au gel d'Aloe Vera …...……	**49**
III.8	Test d'irritation cutanée ……..……	**50**
III.9	Courbe d'inhibition en pourcentage de l'albumine d'œuf frais induisant un œdème de la patte de rat dans tous les groupes ……...……	**52**

III.10 Les résultats de l'apprentisage de l'ANN ..…… **60**

III.11 Les profiles cinétiques expérimentales et prédits par ANN-GA de la libération d'ibuprofène à partir des différentes microcapsules (basée sur SPI, SPA et SPS) dans différents pH ……..…… **61**

III.12 Les profiles cinétiques expérimental et prédit par ANN-GA de la libération d'ibuprofène à partir des différentes comprimés MUPS (à base de SPI, SPA et SPS) dans a: pH 1.5; b):pH 4,5 et c):pH 7,2 ……....… **62**

Sommaire

Remercîments

Dédicace

Résumé

Listes des abréviations…….. ***i***

Listes des symboles……... ***ii***

Liste des tableaux …….. ***iii***

Listes des figures …….. ***iv***

Sommaire

Introduction générale…….…..……..……..……..……..…….. **1**

Chapitre I : Formes pharmaceutiques transdermiques

I.1. Introduction …….…….…….…….…….....…….……. **4**
I.2. Anatomie de la peau …….…….…….…….…….……. **4**
I.2.1. l'épiderme …….…….…….…….....…….……. **5**
I.2.1.1. Les kératinocytes …….…….…… …….……. **6**
I.2.1.2. Les mélanocytes …….…….…...…….…….……. **7**
I.2.1.3. Les cellules de Langerhans …….…….…….…..……. **8**
I.2.2. La derme …….…….…….…….…….……. **8**
I.2.3. L'hypoderme …….…….…….…….…….……. **8**
I.3. Les différentes voies pour la pénétration des principes actifs à travers la peau…… **9**
I.4. Les fonctions principales de la peau …….…….…….…….. **10**
I.4.1. Protection …….…….…….…….…….…….. **10**
I.4.2. Sensation …….…….…….…….…….……... **10**
I.4.3. Thermorégulation…….…….…….…….……... **10**
I.4.4. Contrôle de l'évaporation …….…….…….…….…….. **11**
I.4.5. Stockage et synthèse …..…….…….…….…….…… **11**
I.4.6. Résistance à l'eau ……..…….…….…….…….……. **11**
I.5. Facteurs à considérer lors du choix de préparation topique…….…….…… **11**
I.6. Formes pharmaceutiques transdermiques …….…….…….…….. **12**
I.6.1. Gel …….…….…….…….…….…….…… **12**
I.6.2. Emulsion …….…….…….…….…….…….. **13**
I.6.2.1. Définition …….…….…….…….…….….. **13**
I.6.2.2. Classification des émulsions…….…….…….…… **13**
I.6.2.3. Phénomène de désinstabilisation des émulsions …….…….……. **15**

I.6.3. Emulgels…… **16**
I.6.3.1. Considérations de formulation…… **16**
I.6.3.2. Avantages des émulgels…… **16**
I.6.3.3. Les méthodes de formulation des émulgels …… **17**
I.6.3.4. La caractérisation des émulgels…… **18**
I.7. Conclusion…… **20**

Chapitre II :Généralité sur les biopolymères et les polysaccharides

II.1. Introduction …… **22**
II.2. Biopolymères…… **23**
II.2.1. Définition…… **23**
II.2.2. Propriétés …… **23**
II.2.2.1. Biodegradabilité…… **23**
II.2.2.2. Biocompatibilité et biorésorbabilité…… **24**
II.2.3. Classification des biopolymères …… **24**
II.2.3.1. Biopolymères issus de la biomasse…… **24**
II.2.3.2. Biopolymères de synthèse bactérienne …… **24**
II.2.3.3. Biopolymères obtenus par synthèse chimique …… **24**
II.3. Polysaccharides …… **25**
II.3.1. Définition …… **25**
II.3.2. Propriétés …… **25**
II.3.3. Classification des polysaccharides …… **25**
II.3.3.1. Selon leur origine …… **25**
II.3.3.2. Selon leur structure …… **27**
II.3.4. Dispersion des polysaccharides …… **27**
II.4. Aloe Vera (Aloès)…… **29**
II.4.1. Généralités …… **29**
II.4.2. Dénomination …… **30**
II.4.3. Méthodes d'extraction et de conservation du gel d'Aloe Vera L.…… **30**
II.4.3.1. Technique d'extraction…… **30**
II.4.3.2. Techniques de conservation…… **30**
II.4.4. Vertus thérapeutiques et domaine d'utilisation du gel d'Aloe Vera L.…… **32**
II.4.4.1. En usage interne …… **32**
II.4.4.2. En usage externe …… **32**
II.5. Conclusion …… **33**

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1. Introduction ……... **35**

III.2. Évaluation pharmaceutique et pharmacologique d'un transemulgel de Dexibuprofène-Aloe Vera.……... **36**

III.2.1. Matériels et méthodes……. **37**

III.2.1.1. Matériels …… **37**

III.2.1.2. Méthodologie …… **38**

III.2.2. Evaluation pharmaceutique in vitro……... **39**

III.2.2.1. Examen physique …… **39**

III.2.2.2. Mesure du pH …… **39**

III.2.2.3. Mesure de viscosité …… **39**

III.2.2.4. Préparation des solutions étalons et de tests ……... **40**

III.2.2.5. Détermination d'absorption maximal du Dexibuprofène ……... **40**

III.2.2.6. Études sur la diffusion des médicaments in vitro…….. **41**

III.2.2.7. Essais de stabilité accélérés……. **41**

III.2.2.8. Caractérisation du Dexibuprofène - Aloe vera transemulgel par spectroscopie FTIR…….. **42**

III.2.3. Evaluation pharmacologique in vivo ……... **42**

III.2.3.1. Test d'irritation cutanée (patch test) ……. **42**

III.2.3.2. Activité anti-inflammatoire in vivo……... **43**

III.2.3.3. Activité analgésique…… **43**

III.2.3.4. Analyse statistique……. **44**

III.2.4. Résultats et discussion …… **44**

III.2.4.1. Évaluation pharmaceutique …… **44**

III.2.4.2. Évaluation pharmacologique …… **50**

III.3. Exploitation des protéines végétales dans d'encapsulation d'Ibuprofène destiné à la voie orale……... **54**

III.4. Application du modèle ANN-GA dans la prédiction de la libération d'ibuprofène à partir de microcapsules et de comprimés à base de protéines végétales et de ses dérivés…….. **56**

III.4.1. L'intérêt de la modélisation par l'intelligence artificielle…… **56**

III.4.2. Méthodologie……... 56

III.4.2.1. Modification chimique de la protéine de soja extraite…….. **56**

III.4.2.2. La procédure de microencapsulation……. **57**

III.4.2.3. Préparation des comprimés……. **57**

III.4.2.4. Cinétique de la libération de l'ibuprofène selon la Pharmacopée européenne …… **57**

III.4.3. Modélisation par ANN-GA…….. **58**

III.4.4. Résultats et discussion……..……..……..……..……..…….. **59**
III.4.4.1. Effet des modifications chimiques sur la libération de l'ibuprofène…... **59**
III.4.4.2. Modélisation des profils de libération de l'ibuprofène par ANN-GA…. **60**
III.4.4.3. Comparaison entre les profils de libération d'Ibuprofènes et de Dexibuprofène à partir des formes pharmaceutiques étudiées……..……..……. **62**
III.5. Conclusion……..……..……..……..……..……..……..…… **66**

Introduction générale

En médicine et pharmacologie, les voies d'administrations désignent l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament ou plus généralement une substance chimique. Il existe plusieurs voies d'administration du médicament, qui, toutes ont des avantages et des inconvénients.

Parmi ces voies : la voie transdermique ou transcutanée, elle est utilisée comme moyen d'introduction des médicaments dans l'organisme, notamment lorsque l'on veut éviter un catabolisme hépatique lors du premier passage intestinal et hépatique des médicaments [1]. On applique par cette voie des principes actifs sur le revêtement cutané pour un but exclusivement local. La pénétration se fait au niveau de l'épiderme, et elle dépend de différents facteurs : l'état de la peau, si elle est lésée (plaie, brûlure, eczéma), l'âge du sujet (passage plus important chez les jeunes dû à la teneur en eau plus importante), la finesse de la peau, la nature de l'excipient (certains excipients sont dépourvus de pouvoir de pénétration comme la vaseline) [2]. Il existe différentes modalités d'administration cutanée, allant de la simple application à l'utilisation de dispositifs transdermiques complexes [3].

Parmi les formes pharmaceutiques utilisée par cette voie ; les pommades, les émulsions, les gels et les émulgels, les patchs…etc. Lorsque le gel et l'émulsion sont utilisés sous forme combinée, la forme de dosage est appelée 'Émulgel' et cette combinaison entre gel et émulsion offre le double avantage des deux. Les émulgels ont émergé comme l'un des systèmes de livraison topique les plus intéressants car il a le système de contrôle à double libération c'est-à-dire gel et émulsion. L'objectif principal derrière cette formulation est la livraison de médicaments hydrophobes à la circulation systémique via la peau. Une caractéristique unique de l'administration topique de médicaments est l'accessibilité directe de la peau comme un organe cible pour le diagnostic et le traitement. Cela peut s'avérer une meilleure stabilité et la libération de médicaments que de simplement incorporer des médicaments dans la base de gel.

Les émulgels peuvent constituer une forme très adaptée aux médicaments antifongiques, anti-inflammation et analgésiques. Cependant, de nombreux composés naturels n'ont pas encore été correctement exploités pour leurs applications pharmaceutiques dans la livraison de médicaments en trans-émulgel. En revanche l'Aloe Vera étant produit obtenu naturellement semble être protecteur en application transdermique et peut également réduire elle-même l'inflammation pour fournir le médicament efficacement par rapport aux polymères qui sont de nature synthétique. Les polymères à usage partiel ou les polymères à faible concentration peuvent causer une faible

toxicité associée à celui-ci s'ils sont utilisés pendant une longue période. Cette plante des miracles a des propriétés antiseptiques très bénéfiques pour la peau. On trouve également des propriétés bactéricides, anti-inflammatoires et anti-fongiques [4].

Dans ce même contexte s'inscrit notre travail, où l'objectif visé était d'étudier une étude de recherche portée sur une forme transdermique d'émulgel d'un dérivé d'ibuprofène (le Dexiprofène) à base d'Aloe Vera et la comparer avec une forme orale des microcapsules et des comprimés à base de biopolymères (protéines de Soja et ses dérivés) dont le principe actif est l'Ibuprofène.

Pour ce faire, ce mémoire est structuré en deux volets :

Le premier est consacré à une étude bibliographique, organisée en deux chapitres :

- Le premier chapitre présente la voie et les formes transdermiques puis en détaille la la forme émulgel : les avantage de leur utilisation, leurs méthodes de fabrication ainsi que leurs caractéristiques.
- Le deuxième chapitre traite Généralité sur les biopolymères et les polysaccharides : leurs propriétés, leurs origines, leur caractéristiques et leur principale application. Il s'achève par un aperçu sur L'Aloe Vera.

Dans le deuxième volet, des études de recherche expérimentales sont présentées ayant comme objectif la mise en forme de l'ibuprofène et son énantiomère dextrogyre actif pharmaceutiques en microcapsules et en émulgel respectivement. Une modélisation par une technique d'intelligence artificiel : réseaux de neurone combinés à l'algorithme génétique 'ANN-GA' a été aussi effectuée en exploitant les résultats d'une étude de recherche intitulée : Exploitation des protéines végétales dans d'encapsulation d'Ibuprofène destiné à la voie orale

Le manuscrit est à la fin, achevé par une conclusion générale.

L'utilisation de la modélisation intelligente par un système combiné ANN-GA pour la prédiction du profile cinétique de la libération de l'ibuprofène.

Chapitre I : Formes pharmaceutiques transdermiques

I .1. INTRODUCTION

Selon la liste des termes normalisés de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament, la voie cutanée est une voie d'administration de médicaments au niveau de la peau, en vue d'une action locale. La voie permettant une action générale s'appelle voie transdermique**[5]**.

La peau est l'organe le plus important de l'organisme, avec la surface environ 1,8 m^2 et un poids d'environ 4 kg. C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes**[6,7]**.

Les mécanismes de pénétration cutanée d'une molécule active sont complexes et sans doute pas encore totalement élucidés à l'heure actuelle.

Le grand obstacle auquel doivent s'opposer ces molécules est la *barrière cutanée*. Une fois celle-ci franchie elles peuvent diffuser dans les couches vivantes de l'épiderme, atteindre les zones plus profondes de la peau et éventuellement être absorbées par les capillaires sanguins pour rejoindre la circulation systémique. Cette absorption est recherchée pour certaines *molécules thérapeutiques.*

Tout d'abord, la molécule active va devoir se libérer de son véhicule. Pour cela elle va se dissoudre en son sein, si ce n'est déjà fait, puis elle va diffuser dans sa masse pour pouvoir être partagée avec la couche cornée **[8]**.

I.2. ANATOMIE DE LA PEAU

La peau est composée de trois compartiments principaux : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure I.1).

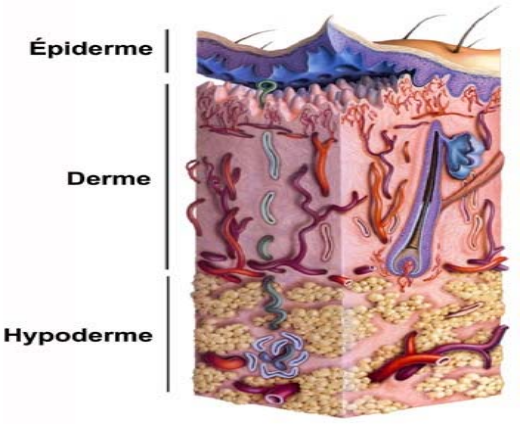


Figure I.1 : Structure schématique de la peau **[9]**.

I.2.1. L'épiderme

L'épiderme pluricellulaire, pluristratifié et différencié est en renouvellement constant. Il est constitué par les couches superficielles de la peau. Il forme une barrière protectrice sur la surface de l'organe, chargé de maintenir l'eau dans le corps et empêcher les agents pathogènes à partir de l'entrée, et est un épithélium pavimenteux stratifié **[10]**.

L'épiderme ne comporte pas de vaisseaux, éventuellement quelques petites fibres nerveuses, mais il est essentiellement constitué de cellules qui sont de trois natures principales : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Son épaisseur varie largement en fonction du site anatomique ; la moyenne est de 40-50 µm mais elle augmente jusqu'à 80µm sur le poignet et le dos de la main et jusqu'à 400µm au bout des doigts **[11]**.

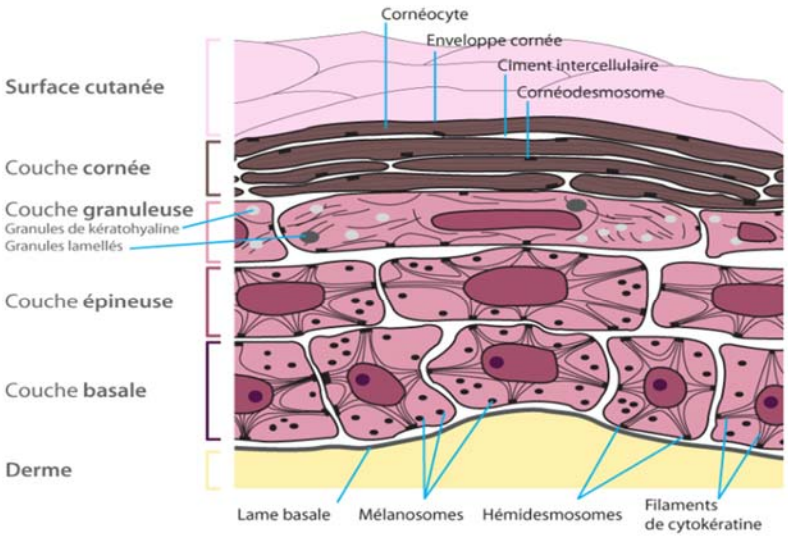


Figure I.2 : Structure de l'épiderme **[12]**

I.2.1.1. Les kératinocytes

Les kératinocytes représentent 90% des cellules de l'épiderme. Ils existent dans toutes les couches superposées de l'épiderme mais selon les strates sont sensiblement différents. Dans la couche inférieure, dite assise basale ou ***stratum basale***, ils ont un grand axe vertical. C'est dans cette couche, et dans cette couche seulement, qu'ils se divisent à l'état normal. Le nombre de cellules dans cette couche s'accroissant, certaines sont expulsées vers la couche supérieure. Mais lorsqu'une cellule monte d'un cran, un autre doit être expulsée vers la troisième couche, etc. Ainsi,

les cellules montent progressivement vers la surface et au fur et à mesure de leur progression elles se modifient. De verticales, elles tendent à devenir horizontales et leur constitution change fortement : une protéine apparaît progressivement ; d'abord amorphe et appelée kératohyaline, elle devient rapidement fibreuse et forme donc des brins allongés. Ceux-ci passent d'une cellule à l'autre : c'est la kératine – ici kératine molle - protéine qui est très riche en acides aminés soufrés (cystine, cystéine, méthionine). Mais parallèlement le noyau des cellules s'altère puis disparaît.

La composition biochimique du SC est très hétérogène avec environ 40% de protéines, 15 à 20%, 20 à 25% de substances hydrosolubles et environ 5 à 10% d'eau **[13]**.

I.2.1.1.1. Les protéines

Les cornéocytes contiennent une quantité importante de kératines organisées de façon à donner une structure stable extrêmement résistante et relativement élastique à la cellule. L'ensemble des kératines constitue 80% de la masse totale sèche des cornéocytes. De nombreuses autres protéines ont été identifiées comme formant une enveloppe cornifiée très résistante chimiquement et mécaniquement autour des cornéocytes (filaggrine, involucrine, cornifine, locirine) **[13]**.

I.2.1.1.2. Les lipides

Il existe au moins deux systèmes lipidiques différents dans le SC. Le premier est responsable de la cohésion et constitué principalement d'acylglycosylcéramides rattachés aux protéines de la membrane cornifiée des cornéocytes. Le second est responsable de la fonction barrière et constitue l'espace intercellulaire du SC, i.e un domaine continu où baignent les cornéocytes. Cet espace est composé principalement d'un mélange équimolaire d'acides gras libres, de céramides et de cholestérol organisés en feuillet parallèle à la surface. La quantité lipidique intercellulaire varie également en fonction de la profondeur ; le volume des cornéocytes occupant de moins en moins d'espace en migrant vers la surface, la surface lipidique devient plus importante mais aussi plus désordonnée. Le cholestérol qui représente environ 30% des lipides du SC humain pourrait créer des liaisons covalentes avec l'enveloppe des cornéocytes et induire une certaine cohésion intercellulaire ; cependant son activité reste très controversée **[13]**.

I.2.1.1.3. L'eau

Le SC contient en moyenne 15 à 35% d'eau par rapport à sa masse totale. Celle-ci serait présente sous forme libre ou plus ou moins liée à des groupements chimiques pouvant participer à des ponts hydrogènes et donc, logiquement, les propriétés de rétention de l'eau varient en fonction du type de lipide. Cette eau n'est pas répartie de façon homogène puisqu'il existe un gradient de concentration de part et d'autre du SC, tant que l'humidité relative de l'air est inférieure à 100%. L'hydratation des couches cellulaire est plus importante dans les couches profondes qu'en surface et si le SC contient moins de 10% d'eau **[13].**

I.2.1.1.4. Les « natural moisturizing factors » (NMF)

Ils représentent 10% du poids sec des cornéocytes et sont en partie responsables du phénomène complexe et facilement perturbable qui permet la rétention de l'eau.

Le rôle des NMF provient des propriétés physico-chimiques de ces constituants qui sont hygroscopiques (Ac. Aminés et dérivés, Ac. Lactique, urée, sels et la profilaggrine). Ils peuvent donc absorber l'eau atmosphérique et la solubiliser dans les cornéocytes en jouant le rôle d'humectant. Ainsi ce système permet au SC de maintenir un niveau d'eau constant au sein des cellules même lorsque les couches superficielles sont exposées à un environnement sec **[13]**.

I.2.1.2. Les mélanocytes

Les mélanocytes sont situés seulement dans la couche basale. Elles sont particulièrement abondantes sur le visage et les régions génitales mais diminuent avec l'âge (environ 10% tous les 10 ans). Ces cellules ont une forme étoilée grâce à des prolongements - les dendrites – qui sont dirigés vers les kératinocytes environnants. Elles fabriquent un pigment brun ou roux : la mélanine. Ce pigment est à l'état de petits grains – les mélanosomes – qui se déplacent vers l'extrémité des prolongements cellulaires. Or ces prolongements ont tendance à pénétrer dans les kératinocytes, et effectivement leur extrémité est absorbée avec son contenu par les kératinocytes. Ainsi, les mélanocytes et les kératinocytes qui lui sont liés, constituent un ensemble fonctionnel : l'unité épidermique de mélanisation **[13]**.

I.2.1.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans ont une origine différente : elles proviennent en effet de la moelle osseuse. Ces cellules constituent environ 7 % des cellules de l'épiderme et sont situées à

tous les niveaux, particulièrement sous la couche cornée, et sont anastomosées entre elles par des prolongements, d'où leur aspect étoilé. Elles forment donc un réseau situé dans toute l'épaisseur de l'épiderme et ont la capacité de capter une substance étrangère qui aurait pénétré **[13]**.

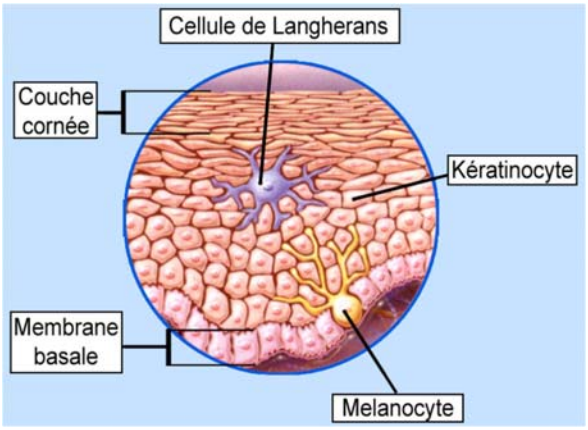


Figure I.3 : Site de cellule de Langherans et Melanocyte dans l'épiderme **[14]**

I.2.2. Le derme

Il représente la couche la plus profonde de la peau. Le derme est constitué de fibres et autres tissus bien irrigués en vaisseaux sanguins. Outre les terminaisons nerveuses responsables du toucher et de la douleur. Il est constitué de deux couches : le **stratum papillaire** et le **stratum réticulaire [15]**.

I.2.3. L'hypoderme

L'hypoderme est une couche graisseuse plus ou moins découpée en petits amas **[13]**. L'hypoderme ne fait pas partie de la peau, et se trouve sous le derme. Son but est de fixer la peau à l'os sous-jacent et musculaire ainsi que la fourniture avec les vaisseaux sanguins et les nerfs. Il se compose de tissu conjonctif lâche et d'élastine. Les principaux types de cellules sont des fibroblastes, des macrophages et les adipocytes (l'hypoderme contient 50 % de graisse corporelle). Il sert de rembourrage et d'isolation pour le corps.

L'hypoderme = tissu sous-cutané **[16]**.

I.3. LES DIFFERENTES VOIES POUR LA PENETRATION DES PRINCIPES ACTIFS A TRAVERS LA PEAU

Afin de franchir le *stratum corneum*, les principes actifs peuvent emprunter trois voies différentes (Figure II.7) **[17,18]** :

- Une route intercellulaire, sinueuse, à travers les bicouches lipidiques ;
- Une route intracellulaire, plus directe, à travers les cornéocytes ;
- Une route via les appendices c'est-à-dire les glandes sudoripares ou les follicules pileux.

Cette dernière voie est cependant minoritaire **[19,20]**, les appendices occupant seulement 0,1% de la surface totale de la peau **[21]**. Par ailleurs, les études mettent en évidence que la pénétration des principes actifs s'effectue préférentiellement selon la voie intercellulaire **[22]**. Ainsi le principe actif va être amené à diffuser à travers la matrice lipidique et sera donc confronté à deux difficultés majeures pour atteindre son site d'action (Figure II.7). D'une part, il devra emprunter une voie "tortueuse" (dont la longueur a été évaluée, dans le cas du transfert de l'eau, à 500 µm alors que le *stratum corneum* ne fait qu'environ 20 µm) pour atteindre les couches plus profondes de la peau. D'autre part, il devra diffuser à travers des structures en bicouches ce qui suppose un partage répété entre des milieux aqueux et lipidiques **[21]**.

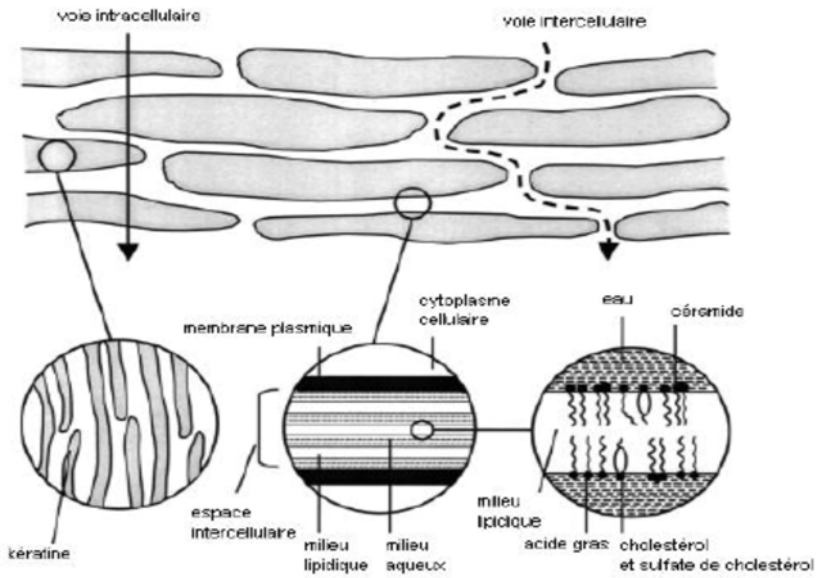


Figure I.4 : Différentes voies possibles pour la pénétration des principes actifs à travers la peau **[21]**.

I.4. LES FONCTIONS PRINCIPALES DE LA PEAU

La peau assure les fonctions suivantes :

I.4.1 Protection

La peau constitue une barrière anatomique contre les agents pathogènes et les dommages entre l'environnement interne et externe de l'organisme. Les cellules de Langerhans dans la peau font partie du système immunitaire adaptatif **[23,24]**.

I.4.2. Sensation

La peau contient une variété de terminaisons nerveuses ce qui en fait d'elle un organe sensible à la chaleur et au froid, au toucher, aux blessures, à la pression et aux vibrations **[25]**.

I.4.3. Thermorégulation

Les vaisseaux sanguins dilatés (augmentation de la perfusion superficielle) favorisent la perte de chaleur, alors que les vaisseaux rétrécis réduisent considérablement le flux sanguin cutané et conservent la chaleur **[25]**.

I.4.4. Contrôle de l'évaporation

La peau constitue une barrière relativement sèche et semi-imperméable à la perte de fluide**[23]**.

I.4.5. Stockage et synthèse

La peau agit également comme un centre de stockage pour les lipides et l'eau **[25]**.

I.4.6. Résistance à l'eau

La peau agit comme une barrière résistante à l'eau de sorte que les nutriments essentiels ne soient pas éliminés par lavage du corps. Des nutriments et des huiles qui aident à hydrater notre peau sont couverts par notre couche de peau la plus externe, **l'épiderme**. Ceci est facilité en partie par les glandes sébacées qui libèrent le sébum, un liquide huileux. L'eau elle-même n'entraîne pas l'élimination d'huiles sur la peau, parce que les huiles résidant dans notre flux de derme seraient affectées par l'eau sans l'épiderme **[25]**.

I.5. FACTEURS A CONSIDERER LORS DU CHOIX DE PREPARATION TOPIQUE

Afin de faire un choix adéquat d'un produit destiné à une utilisation sur la peau, il est nécessaire de prendre certains points en considération tels que :

1. L'effet du véhicule, par exemple un véhicule occlusif améliore la pénétration de l'ingrédient actif et améliore l'efficacité. Le véhicule lui-même peut avoir une action de refroidissement, de séchage, ou encore une action émolliente et protectrice ;
2. Le type de préparation doit Correspondre au type de lésions devant être traitée. Exemple : éviter les pommades grasses dans le cas d'une dermatite aiguë ;
3. Le type de préparation doit Correspondre avec le site d'action. (Par exemple, un gel ou une lotion pour les zones poilues) ;
4. Le potentiel de sensibilisation ou d'irritation. En général, les onguents, les crèmes lipophiles et les pommades sont moins irritants **[26]**.

I.6. FORMES PHARMACEUTIQUES TRANSDERMIQUES

Le développement de formulations permettant d'obtenir l'absorption contrôlée et ciblée de substances actives est toujours d'un grand intérêt **[27]**. De plus, la voie topique, qui est la moins invasive, semble être la voie d'avenir pour l'administration de certains principes actifs, tels que des vaccins **[28]**. Il existe une grande variété de formes galéniques qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : solides (par exemple patches), semi-solides (par exemple sticks, pommades, crèmes) et liquides (par exemple lotions) **[29,30]**.

Dans les paragraphes qui suivent, nous allons nous intéresser aux gels et nous étaler particulièrement sur les émulsions gélifiées ou émulgels.

I.6.1. Les gels :

Les gels sont des réseaux tridimensionnels constitués par une faible quantité (0,1 à 10 %) d'une substance dans laquelle l'eau ou un autre solvant est retenue. Ils peuvent ainsi être obtenus à l'aide de tensioactifs, d'émulsions, de suspensions ou de polymères **[31]**.

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 $H-(OCH_2-CH_2)n-OH$, 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 **[32]**.

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 **[33]**.

On peut classer les gels de différentes façons, selon la classe de propriétés à prendre en considération. Selon les interactions qui existent au sein du milieu, on classe les réseaux de macromolécules en deux principales catégories :

- Les gels non-permanents (réversibles).
- Les gels permanents (irréversibles).

I.6.2. Les émulsions

I.6.2.1. Définition

Les émulsions sont des systèmes métastables constitués d'un mélange homogène résultant un mélange de deux phases non miscibles phase dispersée et d'une phase dispersante stabilisées par un surfactif ou un mélange de surfactifs **[34,35]**.

I.6.2.2. Classification des émulsions

I.6.2.2.1. Émulsions simples

Elles sont composées d'une phase lipophile, d'une phase hydrophile et d'un émulsifiant. Suivant que la phase continue est lipophile ou hydrophile, on définit deux types d'émulsions **[36]**.

Les symboles utilisés désignent toujours la phase dispersée en premier. Les émulsions de type huileux étant les moins courantes, elles sont parfois appelées émulsions inverses. La figure (I. 5) donne une représentation schématique des deux types d'émulsions.

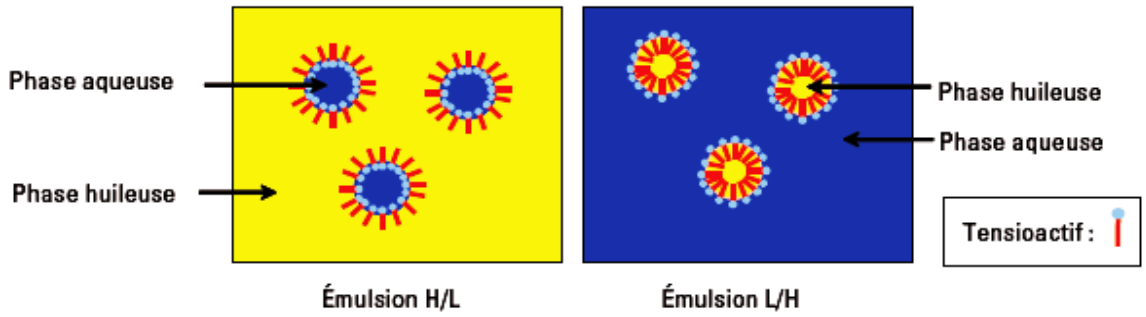


Figure I.5 : Les deux types d'émulsions **[36]**

I.6.2.2.1. Émulsions multiples

Il s'agit d'émulsions ou de dispersion d'une émulsion dans une phase dispersante :

- La dispersion d'une émulsion **H/L** dans une phase aqueuse (**H**) donne une émulsion **H/L/H** (ou **E/H/E** ou **W/O/W**).
- À l'inverse, la dispersion d'une émulsion **L/H** dans une phase huileuse (**L**) donne une émulsion **L/H/L**.

Ces deux exemples correspondent au cas le plus simple d'émulsions multiples : les émulsions doubles, On y distingue trois phases **: interne / intermédiaire/ externe [36]**.

Ce type d'émulsion permet aussi de protéger un principe actif contenu dans l'eau interne ou l'huile interne ou, plus généralement, de séparer des ingrédients solubles mais ne devant pas être en contact dans la même phase.

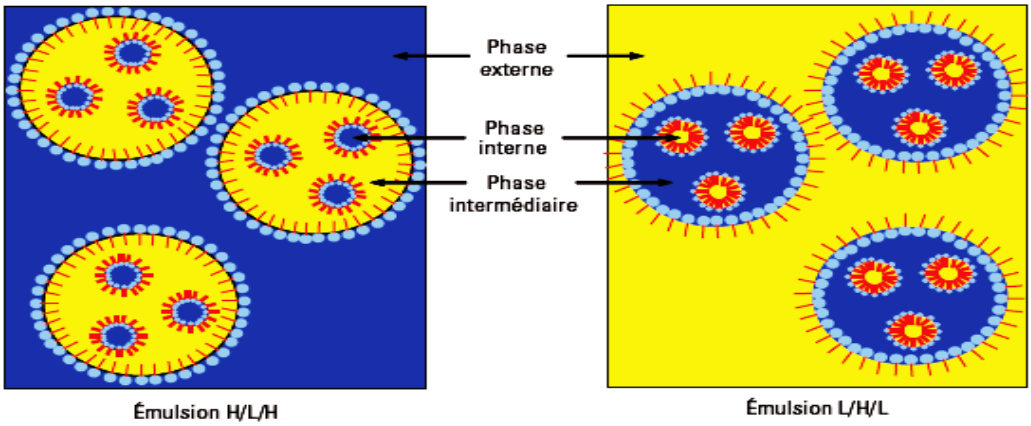


Figure I.6 : Les deux types d'émulsion doubles [36].

I.6.2.3. Phénomènes de déstabilisation des émulsions (processus de dégradation)

Les émulsions sont des dispersions liquides thermodynamiquement instables. Leur instabilité vient de la nécessité pour le système de minimiser son énergie libre de surface, créée lors de la fabrication, par la dispersion mécanique de la phase dispersée huileuse ou aqueuse **[36]**

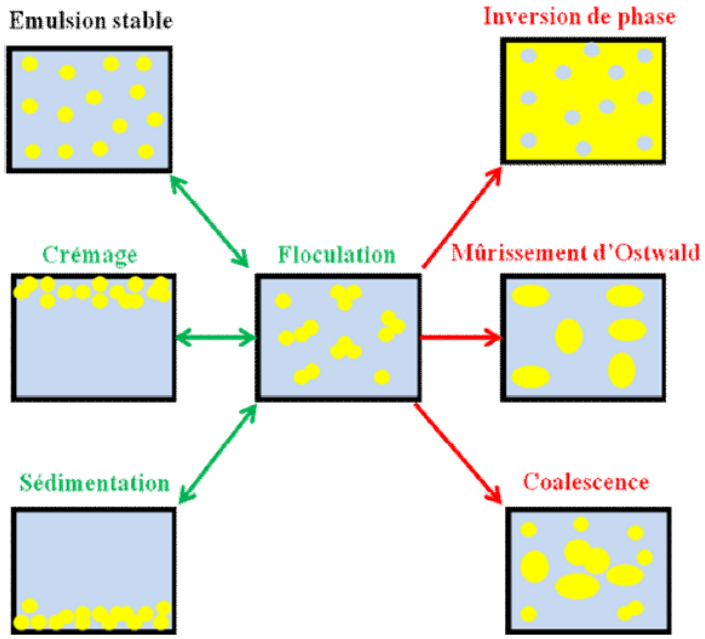


Figure I.7 : Mécanismes de déstabilisation des émulsions **[36]**.

Les mécanismes de déstabilisation d'une émulsion peuvent être répartis en deux catégories :

- La première regroupe les phénomènes de migration de gouttes et met en jeu des phénomènes réversibles : floculation, sédimentation et crémage.
- La seconde concerne la variation de taille des gouttes, consistant en des processus irréversibles : coalescence, mûrissement d'Ostwald, inversion de phase **[36]**.

I.6.3. Les émulgels

Les émulgels, sont des véhicules utilisés dans les formes topiques et percutanées pour l'administration des actifs médicamenteux, l'emploi de cette forme dispersée offre le double avantage des émulsions et des gels **[34,35]**.

I.6.3.1. Considérations de formulation

Les défis dans la formulation des émulgels sont :

1. Choisir des Systèmes qui soient, non-toxiques, non irritants, non comédogènes et non sensibilisants.
2. Formuler un produit exhibant un aspect esthétique et élégant.
3. Formulation doit être physiologiquement compatible et donc elle doit être biocompatible **[37]**.

I.6.3.2. Avantages des émulgels

Les émulgels ont gagné en popularité grâce à leurs avantages variés :

- Ils ont des propriétés d'applications meilleures que celles des crèmes ;
- Ils permettre d'avoir une plus grande efficacité grâce à la libération rapide des actifs utilisés.
- Ils peuvent être appliqués sur une peau poilue du fait d'absence de résidus ou de gras après application.
- Ils permettent de véhiculer aussi bien les principes liposolubles (véhicules plus stables) et hydrosolubles : La majorité des actifs hydrophobes ne pouvant pas être incorporée directement dans une base gel, car des problèmes peuvent se manifester lors de la libération du médicament vue que la solubilité forme une barrière. L'émulgel aide à l'incorporation des principes actifs hydrophobes dans la phase huileuse, puis les globules huileux sont dispersés en phase aqueuse résultant d'émulsion H / E. Et cette émulsion peut être mélangée à une base gel. Cela peut montrer une meilleure stabilité et libération du médicament.
- Meilleure stabilité : Les autres préparations semi-solides sont moins stables comparativement aux émulgels. Les poudres sont hygroscopiques, les crèmes sont sujettes à une inversion de phase ou séparation. Les pommades montrent un rancissement dû à la phase huileuse.
- La charge en principe actif est meilleure : Les nouvelles approches comme les niosomes et liposomes, sont des structures vésiculaires pouvant entrainer des fuites et donc une capacité amoindrie d'emprisonnement des principes actifs ;
- Production aisée : Les étapes sont limitées, le matériel utilisé est facilement accessible, simple ce qui conduit à une réduction des coûts du procédé.
- Libération contrôlée : Les émulgels peuvent être utilisés pour la libération contrôlée des PA ayant une demi-vie réduite **[38]**.

I.6.3.3. Les méthodes de formulation 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 II.11. La substance active peut être incorporée aussi bien dans la phase aqueuse ou dans la phase huileuse en fonction de sa solubilité. Dans certains cas Le pH doit être ajusté **[38]**.

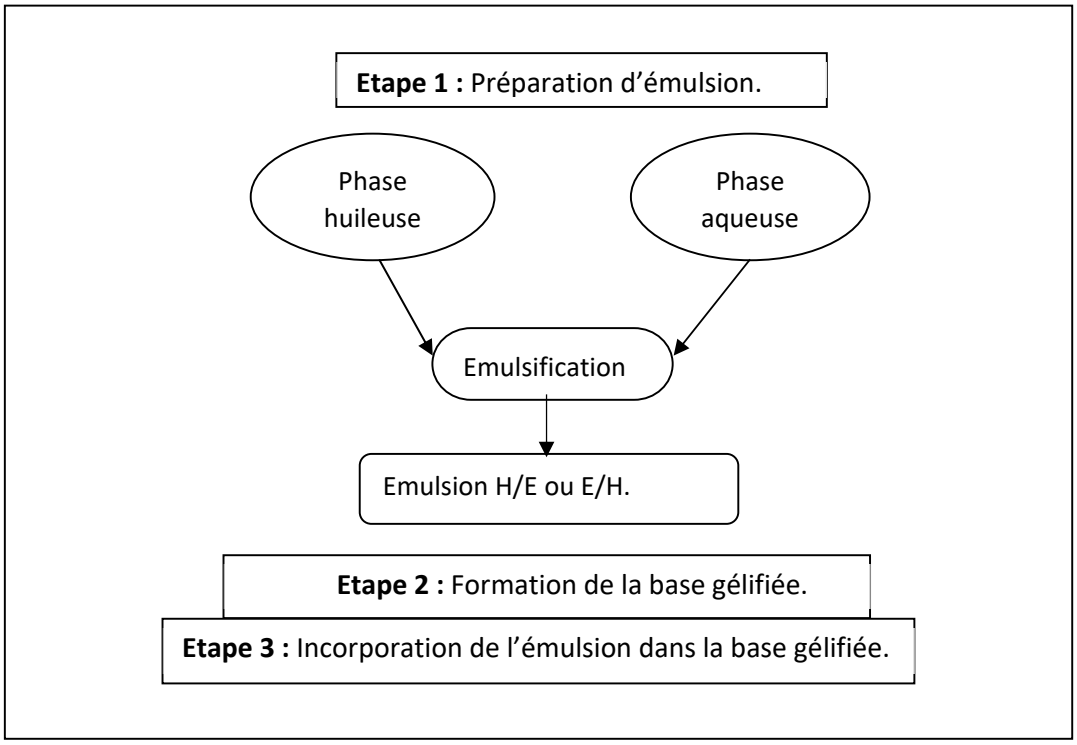


Figure I.8 : Procédé de préparation des émulgels **[38].**

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.

I.6.3.4. La caractérisation des émulgels [37]

I.6.3.4.1. Contrôles macroscopiques

Les formulations préparées sont inspectées visuellement pour la vérification de leurs propriétés macroscopiques telles que la couleur, l'homogénéité et la texture (la présence d'une séparation de phase ou de grumeaux).

I.6.3.4.2. Contrôles microscopiques

L'analyse microscopique a pour buts le contrôle de l'homogénéité, le suivi de la stabilité en fonction du temps (absence de coalescence) et la détermination de la distribution et des tailles des globules.

Les appareils utilisés à cette fin sont les microscopes optiques ou électroniques.

I.6.3.4.3. Etudes rhéologiques

La viscosité des différentes formulations est le plus couramment déterminée à 25 ° C en utilisant un viscosimètre à cône et à plaque avec un mobile 52 (Brookfield Engineering Laboratories) et relié à un bain d'eau thermostaté.

I.6.3.4.3. Le test d'étalement

L'étalement est déterminé à l'aide d'un appareil composé d'un bloc en bois, qui est doté d'une poulie à une extrémité. Une lame de verre de masse connue est fixée sur ce bloc. Un excès du produit étudié (environ 2 g) est placé sur la lame fixée sur le bloc immobile. L'Emulgel est alors pris en sandwich entre ces deux lames de verre. Un poids de 1 kg est placé sur la partie supérieure des deux lames pendant 5 minutes pour éliminer l'air et pour fournir un film uniforme entre les lames. L'excédent de l'Emulgel est retiré des bords. La plaque supérieure est ensuite soumise à un poids de 80 g. À l'aide d'une ficelle attachée à l'hameçon et le temps (en secondes) requis par la glissière supérieure pour couvrir une distance de 7,5 cm est enregistré. Un intervalle plus court indique un meilleur pouvoir d'étalement.

Le pouvoir d'étalement peut donc être calculé en utilisant l'équation II.2, ci-après :

$$\boldsymbol{S = \frac{M \times L}{T}} \quad \text{(II.2)}$$

Avec :

S : l'étalement,

M : le poids attaché au bloc supérieur,

L : Longueur des lames,

T : temps pris pour séparer les deux lames complètement l'une de l'autre.

I.6.3.4.4. L'indice de Gonflement

Pour déterminer l'indice de gonflement, 1 g de gel est prélevé et est ensuite introduit dans un sac poreux en aluminium. Le sac poreux sera donc placé séparément dans un bécher de 50 ml contenant 10 ml de NaOH (0,1 N). A différents intervalles de temps un échantillon sera retiré d'un bécher et pesé après séchage ; la masse Wt est alors enregistrée. L'indice de gonflement sera alors calculé comme suit :

$$(\mathbf{SW})\ \% = \left[\frac{(\mathbf{Wt} - \mathbf{Wo})}{\mathbf{Wo}}\right] \times \mathbf{100} \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \text{(II.3)}$$

Avec :

(SW) % : pourcentage de gonflement à l'équilibre,

W_t : Poids de l'émulgel après un temps t,

W_o : Poids initial de l'émulgel au temps zéro.

I.6.3.4.5. L'uniformité de teneur :

La concentration des émulgels en principe actif se fait par les différentes techniques analytiques couramment utilisées comme l'UV-Visible, l'HPLC ou les techniques de dosages classiques et ce, en fonction de la substance dosée.

I.6.3.4.6. La libération in-vitro :

L'étude de libération in-vitro se produit à l'aide d'une cellule de diffusion de Franz **[37]**.

I.7. CONCLUSION

Dans un futur proche, la forme topique constituera la forme pharmaceutique de choix pour l'administration des médicaments afin de pallier à la mauvaise observance des traitements par les

patients. Du moment que les émulgels ont l'avantage de posséder de bonnes propriétés d'adhésion, d'étalement, de viscosité, et d'extrusion, il n y a nul doute que ces formes deviendront très populaires.

Chapitre II :

Généralité sur les biopolymères et les polysaccharides

II.1. INTRODUCTION

Un biopolymère désigne une macromolécule biologique c'est-à-dire produits par des êtres vivants (végétaux, algaux, animaux, fongiques, etc.) qui résulte de la polymérisation de molécules plus simples ou monomères tels que les protéines et les polysaccharides.

Les polysaccharides sont des polymères dont les constituants, des monomères, sont des monosaccharides, qui sont liés de manière répétée par des liaisons glycosidiques. Ces composés ont un poids moléculaire très élevé, qui dépend du nombre de résidus ou d'unités monosaccharidiques impliqués dans leur structure. . Leur complexité structurale oblige à plusieurs types de classification des polysaccharides fondées soit sur la composition en monomères, soit sur la structure, soit sur la fonction biologique assurée, soit encore sur l'origine qui peut être végétale : plantes (cellulose, pectine, amidon), algale (agar-agar, alginate, Carraghénane) ou bactérienne (gomme gellan, gomme xanthane, alginate).

La gomme xanthane est l'un des exopolysaccharides excrétés par divers microorganismes du sol (bactéries notamment), est un polysaccharide qui possède des propriétés particulière et un pouvoir stabilisant important, particulièrement lorsqu'on procède à une fonctionnalisation de sa structure pour le doter d'éventuelles propriétés émulsifiantes.

Aloe Vera est une plante miracle connue depuis l'antiquité, elle possède de nombreuses vertus médicinales, alimentaires et cosmétiques. La poudre d'Aloe Vera, est produite à partir de la pulpe d'Aloe Vera pure. Elle contient des polysaccharides et est très riches en eau (environ 98 à 99 %). Sa richesse en acides aminés, minéraux et vitamines lui confère d'incroyables vertus pour la peau.

Le présent chapitre a pour vocation de passer en revue l'ensemble des notions théoriques nécessaires et indispensables préalables à la réalisation du présent travail. A commencer par la présentation des biopolymères, puis des polysaccharides, des gommes et particulièrement la gomme Xanthane et l'Aloe Vera aussi.

II.2. BIOPOLYMERES

II.2.1. Définition

Les biopolymères sont des polymères produits par les systèmes biologiques. Le terme polymère (du grec *polus* qui signifie « nombreux, plusieurs » et *mêros* qui signifie « unité, partie»), est une macromolécule formée de l'enchainement covalent d'un très grande nombre d'unité de répétions qui dérivent d'un ou de plusieurs monomères (qui sont également appelés motifs). Les monomères sont composés d'un petit nombre d'atome légers. Parmi lesquels, on trouve toujours le carbone et l'hydrogène, souvent l'oxygène et l'azote et parfois le chlorure et certains autres éléments.

L'assemblage des monomères pour l'obtention de polymères (ou macromolécules) s'appelle la polymérisation. La réaction de polymérisation est également utilisée par les organismes vivants **[39, 40]**.

II.2.2. Propriétés des biopolymères

II.2.2.1. Biodégradabilité

Le terme « dégradation » désigne de manière générale toutes les altérations chimique et/ou physique qu'un matériau est susceptible de subir. Cependant, il est important de différencier les altérations que subit ce matériau au cours de son utilisation, assimilée à un phénomène de vieillissement non désiré, de celles qu'il subit lorsqu'il est traité en fin d'utilisation afin de le faire disparaître de manière définitive ou partielle (le compostage par exemple**) [41].**

Quant à la biodégradabilité, elle est définie comme un phénomène qui se déroule sous l'action des enzymes et/ou de décomposition chimique associée à l'action des micro-organismes et des produits de leur sécrétion. En effet, le processus de biodégradation est complexe et fait intervenir des procédés biologiques et non biologiques. Un procédé biologique implique des réactions biochimiques qui font intervenir des micro-organismes tandis que celui non biologique implique des réactions chimiques d'oxydation, d'hydrolyse et de photodégradation. Toutefois, la dégradation ultime du polymère devra conduire à sa minéralisation complète avec la formation de dioxyde de carbone et d'humus ou une production de méthane dans le cas d'une biodégradation par des bactéries anaérobies.

II.2.2.1. Biocompatibilité et biorésorbabilité

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. Les biopolymères par leur origine naturelle, remplissent logiquement cette fonction et les implants médicaux en matériau inerte comme les céramiques sont de plus en plus remplacées par des polymères d'origine naturelle **[42]**.

En plus de la biocompatibilité, on recherche également pour des applications médicales spécifiques des matériaux biorésorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés après par un tissu vivant.

Les biopolymères sont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse (enzymatique) et libèrent des molécules assimilables et non toxiques. En pharmaceutique, les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application où la biorésorbabilité des polymères joue un rôle important **[43]**.

II.2.3. Classification des biopolymères

Les biopolymères regroupent 3 catégories selon leur mode de production :

a) Les polymères issus directement de la biomasse.

b) Les polymères synthétisées par des micro-organismes ou des bactéries modifiées génétiquement.

c) Les polymères produits par synthèse chimique à partir de monomères d'origine naturelle.

II.2.3.1. Biopolymères issus de la biomasse

Cette catégorie comprend les polysaccharides (amidon, chitosan, lignine, cellulose…), les protéines (animales comme le collagène ou la caséine ou végétales telles que le gluten) et les résines naturelles. Les biopolymères issus de la biomasse sont présents naturellement dans l'environnement **[44]**.

II.2.3.2. Biopolymères de synthèse bactérienne

Ce sont en général des polyesters et ils sont utilisables en l'état. On trouve par exemple les polyhydroalkanoates (PHA), le polyhydroxybutyrate (PHB), l'hydroxyl-valerate (PHV), mais aussi la cellulose bactérienne ou le xanthane **[44]**.

II.2.3.3. Biopolymères obtenus par synthèse chimique

Ils sont obtenus par synthèse chimique à partir de monomères d'origine naturelle renouvelable. L'exemple le plus connu est le Poly Lactic Acid (PLA), qui, comme son nom l'indique, est un polymère d'unités d'acide lactique **[44]**.

II.3. POLYSACCHARIDES

II.3.1. Définition

Les polysaccharides, polyosides, ou glycanes sont arbitrairement définis comme 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 formé par élimination d'une molécule d'eau entre l'hydroxyle hémiacetalique en C1 d'un ose et d'un quelconque des hydroxyles de l'autre molécule osidique.

Les polysaccharides sont composés de longues chaines linéaires ou ramifiées à glucides simples. La longueur de la chaîne, le nombre, le type d'unités latérales et la charge chimique de la molécule influent sur les propriétés fonctionnelles, comme la viscosité, la capacité de rétention d'eau et la réticulation **[45]**.

II.3.2. Propriétés

Ces macromolécules peuvent avoir différentes origines : microbienne, animale ou végétale.

1. Ils ne sont pas toxiques ;
2. Ils sont solubles dans l'eau et montrent des interactions favorables avec les cellules ;
3. Ils ont un faible coût en comparaison avec d'autres polymères naturels ;
4. À cause de sa vectorisation de principes actifs, les polysaccharides ont été largement étudiés comme structures pour des applications en ingénierie tissulaire ;
5. Ils sont utilisés également comme épaississants, stabilisants, agents de suspension, agents gélifiants, agents filmogènes, agents d'aération, floculants, liants, émulsifiants, lubrifiants, agents texturants et de structuration **[46].**

II.3.3. Classification des polysaccharides

On peut classifier les polysaccharides selon leur origine ou selon leur structure :

II.3.3.1. Selon leur origine

Les polysaccharides se trouvent dans les bactéries, les algues, les champignons, les animaux et les végétaux

II.3.3.1.1. Polysaccharides d'origine animale

Comme le glycogène qui est un homopolysaccharide de réserve utilisé comme de carbone et d'énergie par les animaux et les bactéries **[47]**.

II.3.3.1.2. Polysaccharides d'origine végétale

A) Polysaccharides de réserve : la molécule source d'énergie pour les êtres vivants est principalement le glucose, sous forme d'amidon chez les végétaux et de glycogène chez les animaux **[47]**.

B) Polysaccharides structuraux : ces carbohydrates participent à la formation des structures organiques, comme la cellulose qui participe à la structure des tissus de soutien chez les végétaux. Chez les animaux, c'est la chitine qui joue ce rôle. Certains polysaccharides entrent dans la composition de la capsule entourant certaines bactéries **[47]**.

II.3.3.1.3. Polysaccharides d'origine microbienne

A) Polysaccharides fongiques : 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 **[48].**

B) 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 **[48]**.

Tableau II.1 : Origine de quelques polysaccharides **[49]**.

Origine des polysaccharides	Polysaccharides
Végétale	Amidon, Cellulose Pectine, Gomme Arabique.
Algale	Alginate, Agars Carraghénanes, Fucanes
Animale	Héparine Chondritine
Microbienne	Dextranes Xanthanes

II.3.3.2. Selon leur structure

Les polysaccharides d'origine végétale étant les plus valorisés. On distingue les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides selon qu'ils présentent un ou plusieurs types de monosaccharides :

II.3.3.2.1 Homopolysaccharides

Les homopolysaccharides comportent un seul type de monosaccharide. Ils peuvent être classés en fonction de la nature de leur unité monosaccharide. Par exemple, les glucanes sont des polymères de glucose et les galactanes sont des polymères de galactose **[50]**.

II.3.3.2.2. Hétéropolysaccharides

Les hétéropolysaccharides comportent comme leur nom l'indique, plusieurs types d'oses. C'est des molécules de haut poids moléculaire contenant au moins deux paires de monosaccharides formant un motif de base polymérisé **[50]**.

II.3.4. Dispersion des polysaccharides

Les polysaccharides ont une affinité pour l'eau du fait de la présence des fonctions hydroxyles. Lors de leur dispersion, les polysaccharides peuvent augmenter de volume jusqu'à 10 fois leur volume initial. Cette caractéristique leur confère des propriétés de rétention d'eau **[51]**. La dispersion des polysaccharides passe par une étape de gonflement des grains, suivie d'une solubilisation complète accompagnée de la structuration finale du mélange (**Figure I.3**).

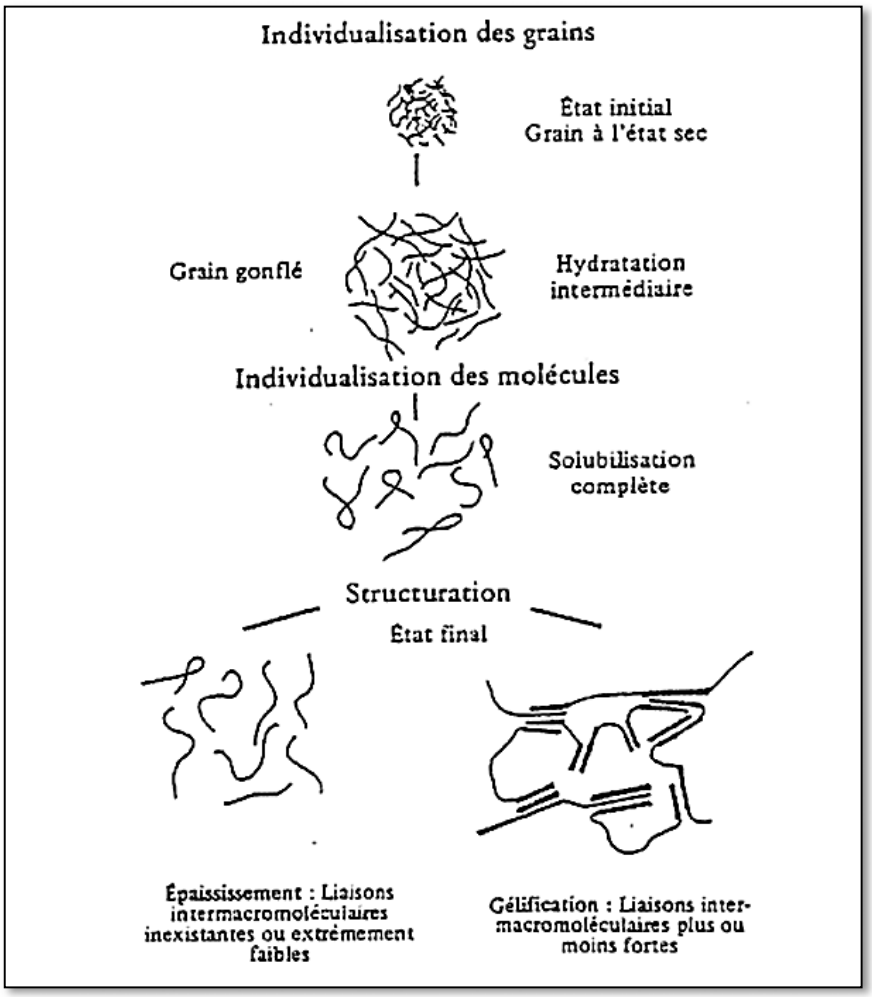


Figure II.1 : Dispersion de poudres de polysaccharides dans une solution aqueuse **[51]**

Il est de ce fait nécessaire d'individualiser les grains de polysaccharides afin de faciliter le gonflement par hydratation avec les molécules d'eau. Pour cela, des agents dispersant peuvent être utilisés, qui contribuent à isoler les grains les uns des autres et permettent d'éviter leur agglomération (formation de grumeaux) au contact de l'eau. La formation de grumeaux peut également être limitée en ajoutant lentement la poudre de polysaccharide dans un liquide soumis à une forte agitation.

La solubilité des polysaccharides dépend de leur structure moléculaire. La présence de ramifications augmente leur solubilité. Les polysaccharides portant des charges électriques sont solubles sous forme saline, et deviennent insolubles sous forme acide.



Figure II.2 : Photo d'Aloe Vera

II.4. Aloe Vera (Aloès)

II.4.1. Généralité

Depuis au moins 5000 ans, à des époques différentes et dans des régions du monde éloigné les unes des autres, l'homme a toujours connu et utilisé l'Aloès pour ses multiples vertus curatives :

- Chez les anciens Egyptiens l'Aloès était considéré comme un élixir de longue vie. La tradition voulait que l'on apportât un plant d'Aloès, symbole du renouvellement de la vie, comme cadeau, lors des cérémonies funéraires. Les prêtres associaient d'ailleurs la plante à leurs rites funéraires en l'incorporant à la composition de la formule de l'embaumement sous le nom de Plante de l'immortalité **[52, 53]**.
- En Orient et en Afrique, les Bédouins de la péninsule arabique et les guerriers Touaregs du Sahara connaissaient les vertus de l'Aloès, qu'ils appellent Lys du désert. Ils ornaient leurs portes de feuilles d'Aloès, et avaient coutume de se nourrir de ses feuilles en cas d'épidémies **[54, 55]**.
- Originaire de l'Afrique du nord, l'Aloe vera L. pousse librement dans les régions arides et semi-arides **[55, 56].**
- Elle aime les terrains rocheux, sec, calcaire et sableux ou limoneux, car il s'agit d'une plante xérophile **[57, 58].**
- Elle supporte les conditions de sécheresse grâce à : son métabolisme spéciale dit métabolisme acide crassulacée CAM réduisant le maximum de perte en eau, la succulence de ses feuilles et à la présence d'épaisse cuticule **[55, 57, 59]**.

II.4.2. Dénomination

Le nom ***Aloe*** dérivée du nom arabe ***Alloeh*** qui signifie substance amère et brillante, alors que ***Vera*** est un mot latin qui veut dire vrai **[54, 56]**.

L'Aloe Vera ainsi nommée est décrite par Linné et l'Aloe barbadensis décrit par Miller, ainsi Aloe vulgaris de Lamarck sont une seule et même plante. Toutefois Miller avait lui aussi décrit et appelé Aloe Vera un Aloès différent de celui de Linné, et qui ne semble posséder aucune des propriétés médicinales de la plante décrite par le botaniste suédois (Linné), d'où quelques confusions et disputes d'experts **[60]**.

Aujourd'hui ; La classification botanique officielle a retenue le nom d'Aloe barbadensis M. pour cet Aloès, le plus cultivé dans le monde, mais l'Aloe vera L. reste l'appellation la plus courante **[54, 57]**.

II.4.3. Méthodes d'extraction et de conservation du gel d'Aloe vera L.

II.4.3.1. Technique d'extraction

Il existe quatre principaux procédés d'extraction utilisés dans l'industrie moderne :

1. La mise en filet à la main
2. Le pressage
3. Le broyage de la feuille entière
4. La séparation mécanique de pulpe et de l'écorce

II.4.3.2. Techniques de conservation

Plusieurs procédés de stabilisation plus ou moins efficaces ont été essayés, dont les plus connus sont **[52, 54, 57, 61]**:

1. Exposition au rayon ultraviolet en présence de catalyseurs chimiques
2. Oxydation avec le peroxyde d'hydrogène
3. Exposition à de hautes températures pendant de longues ou de courtes périodes
4. Séchage avec vaporisation sous vide en présence de chaleur (spray drying)
5. Séchage à froid (Freeze drying)
6. Stabilisation avec des anti-oxydants et des variations de chaleur

7. Lyophilisation du gel d'Aloe vera L. :



Figure I.5. Photo Aloe Vera lyophilisée **[62]**

La lyophilisation ou Cryodessiccation est une technique de dessiccation à froid sous vide (pour un vide de 0.1 mmHg, la température doit être maintenue au-dessous de -40°C) de solutions, de suspensions, de tissus animaux ou végétaux etc. préalablement solidifiés par congélation **[63]**.

- **Les conditions du procédé**

Basse température, pression réduite, absence de phase liquide intermédiaire éliminant en grande partie les facteurs d'altération et de dénaturation (réaction enzymatique, croissance bactérienne) intervenant dans les autres méthodes de dessiccation ; Le produit sec obtenu possède une avidité pour l'eau qui permet une reconstitution rapide et intégrale de la solution ou du pseudo solution initiale **[64]**.

La lyophilisation est utilisée comme moyen de stabilisation et de conservation de corps ou de mélanges fragiles et de produits biologiques **[63, 64].**

Principe :

La lyophilisation est une dessiccation par sublimation. C'est le procédé par lequel l'eau du produit à dessécher préalablement transformée en glace est vaporisée directement sans passage intermédiaire par l'état liquide **[65, 64]**.

II.4.4. Vertus thérapeutiques et domaine d'utilisation du gel d'Aloe Vera L.

Le gel ou la pulpe fraîche d'Aloe Vera L. peut être utilisé en usage interne ou externe :

II.4.4.1. En usage interne

Le gel d'Aloe Vera L. buvable est :

- Un bon régulateur du transit intestinal, il élimine les difficultés digestives, protège l'organisme contre les ulcères gastriques **[66, 67, 68, 69, 70, 71]**.
- Un stimulateur des défenses immunitaires, et activateur des macrophages **[54, 72, 57, 73, 66, 68, 69, 74, 75]**.
- Un excellent complément alimentaire qui contribue à rééquilibrer et réduire le taux du cholestérol et des triglycérides dans le sang **[72, 67, 68, 69, 70]**.
- Un excellent remède contre les affections du foie, recommandé dans la prévention de la Cirrhose du foie **[54, 66, 68]**.
- Un traitement de choix pour les difficultés respiratoires et la toux (bronchite et asthme). Il aide à résorber l'excès de mucus encombrant les bronches. Il soulage les asthmatiques et guérit les bronchites chroniques sans provoquer des effets secondaires **[67, 68, 76]**.
- Un stabilisateur du taux du sucre dans le sang chez les diabétiques (associé à un bon régime, il régénère et rééquilibre l'organisme déficient) **[77, 68, 69]**.

II.4.4.2. En usage externe

- Les bains d'Aloe Vera L. (décoctée ou infusion que l'on ajoute à l'eau du bain) soulagent les douleurs arthritiques ou rhumatismales. Certains thérapeutes recommandent de masser légèrement les régions douloureuses avec le gel stabilisé ou une crème à base d'Aloe VeraL. **[78, 68, 69, 75]**.
- Les collyres à base d'Aloe Vera L. donnent de très bons résultats dans le traitement de graves affections oculaires **[72, 79, 68]**.
- L'un des champs d'action privilégié du gel d'Aloe Vera L. est la dermatologie : Il a un excellent pouvoir de réhydratation **[78, 80]**.
- Il guérit l'Herpès, la Rosacée, les Psoriasis, les Eczémas, les Mycose et les Boutons de fièvres **[77, 67, 68, 81]**.

- C'est le traitement des premiers soins en cas de coups de soleil, brûlures ou blessures diverses, il combat les démangeaisons d'origine allergique, les piqûres d'insectes et leurs séquelles **[54, 82, 72, 83, 84, 81]**.
- Le gel d'Aloe Vera L. est un bon cicatrisant, hémostatique, anti-inflammatoire et analgésique et un excellent désinfectant (bactéricide et fongicide) **[57, 73, 66, 68, 69, 80, 85, 86]**.

II.5. Conclusion

Les biopolymères et les polysaccharides sont des excipients très utiles dans plusieurs industries et surtout l'industrie pharmaceutique à cause de ses diverses propriétés comme l'effet épaississant et gélifiant.

Les vertus thérapeutiques exceptionnelles d'Aloe Vera mentionné ci-dessus nous oriente à étudier un travail de recherche où elle a été utilisée dans la formulation d'un émulgel dans le prochain chapitre.

Chapitre III :

Partie expérimentale

III.1. INTRODUCTION

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), avec l'objectif d'obtenir une forme pharmaceutique adaptée la voie d'administration choisie pour traiter les patients.

Le principe actif est l'élément essentiel lors de de la formulation d'un médicament, mais le rôle des autres éléments dits auxiliaires est fondamental puisqu'ils sont nécessaires non seulement à la mise en forme du principe actif, mais pourront aussi jouer un rôle clef en permettant par exemple une optimisation de la solubilité, de l'absorption à travers les muqueuses, une amélioration du gout ou une activité prolongée des molécules à visée thérapeutique **[87]**.

Dans cette partie nous avons étudié deux travaux de recherche différents où l'ibuprofène et son énantiomère dextrogyre actif ont été mis en deux formes pharmaceutiques pour deux voies d'administration différentes aussi.

L'objectif de la première recherche, à laquelle on s'est beaucoup intéressé vue qu'elle vise exactement l'objectif du travail expérimental qu'on voulait réaliser, était de préparer une émulsion de Dexibuprofène à incorporer dans la base de gel d'Aloe Vera pour formuler le "Dexibuprofène - Aloe Vera transemulgel" (DAE) et d'effectuer l'évaluation par des essais in vitro et des études in vivo sur les propriétés analgésiques et anti-inflammatoires du produit.

Dans la deuxième étude choisi, l'objectif était d'étudier l'intérêt des protéines végétales en tant que matériau enrobant pour la microencapsulation d'un principe actif destinés à la voie orale dont la sensibilité des protéines végétales au pH peut être modulée en les modifiant chimiquement, ce qui permet d'envisager la formulation de formes gastrorésistantes. Ceci serait particulièrement adapté pour des principes actifs dont le site d'absorption préférentiel est situé au niveau intestinal et présentant une potentielle toxicité au niveau œsophagien ou gastrique. C'est par exemple le cas des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS, comme l'ibuprofène, dont l'effet indésirable le plus fréquent est l'apparition de troubles digestifs pouvant aller jusqu'à la formation d'ulcères.

Les modifications chimiques choisies, tout comme les étapes de microencapsulation, seront réalisées grâce à des procédés propres, afin de former des microparticules destinées à la voie orale, et susceptibles de posséder des propriétés de libération d'actifs contrôlées et modifiées. Une étude de faisabilité de l'utilisation de ces microparticules à base de protéines végétales, modifiées

chimiquement ou non, en tant qu'excipients pour une forme comprimé à libération retardée a été menée.

Dans la troisième partie du travail, un modèle basé sur l'intelligence artificielle combinant les réseaux de neurones artificiels à l'algorithme génétique (ANN-GA) est synthétisé pour prédire et estimer le taux de libération d'ibuprofène à partir des deux types de formulations étude à base de protéines préparés dans la deuxième : les microcapsules et les comprimés MUPS préparés par compression directe. La base de données expérimentale a été recueillie et exploitée pour fournir une grande base de données d'apprentissage pour le modèle ANN-GA établi.

III.2. ÉVALUATION PHARMACEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE D'UN TRANS EMULGEL DE DEXIBUPROFEN-ALOE VERA

Le Dexibuprofène constitue un analgésique, anti-inflammatoires, antipyrétiques du composé récepteur. Il est utilisé pour traiter l'inflammation, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la dysménorrhée [88]. Ses effets anti-inflammatoires sont dus à l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2, ce qui conduit à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines [89]. Le Dexibuprofène agit sur l'hypothalamus, qui produit un effet antipyrétique dû à l'augmentation du flux sanguin périphérique, à la vasodilatation et aux réductions de la chaleur [90]. Les avantages du Dexibuprofène sont notamment une plus grande efficacité clinique, une facilité de dosage optimale, une moindre variabilité dans les effets thérapeutiques, tout cela à la moitié de la dose d'ibuprofène.

Une analgésie de pointe plus importante également a été observée avec le Dexibuprofène. Il est indiqué pour le soulagement des signes et des symptômes d'arthrose, des troubles rhumatoïdes tels que le rhumatisme osseux, l'ankylose sodalités, l'arthrite juvénile, les rhumatismes musculaires et les maladies dégénératives des articulations. Il est utilisé pour le traitement symptomatique aigu des menstruations douloureuses, des douleurs musculaires, maux de tête et douleurs dentaires [91].

L'Aloe Vera est une plante succulente, sans tige, résistante à la sécheresse, et a été utilisée dans les anciens temps à des fins médicales. Des recherches récentes ont a montré que l'agent pharmacologiquement actif est utilisé pour le traitement du psoriasis [92].

Les actifs ont montré des effets palliatifs, antiprurigineux, cicatrisants et anti-inflammatoires considérables. Il a été rapporté que l'effet anti-inflammatoire du gel d'Aloe Vera induit par le Carraghénane est similaire à celui de l'indométacine et de la Dexaméthasone dans

l'œdème de la patte des rats [93]. En outre, l'Aloe Vera offre sous forme de gel aqueux a des propriétés antimicrobiennes, antifongiques, protectives contre les UV et cicatrisantes des plaies.

Vue que la capacité des gels transdermiques est faible pour les médicaments hydrophobes tels que le Dexibuprofène, ce dernier peut être efficacement incorporés dans des émulgels. L'Aloe Vera a un léger effet anti-inflammatoire et, dans la présente étude, le gel d'Aloe Vera a été formulé et utilisé comme base de gel pour préparer l'émulgel de Dexibuprofène-Aloe Vera (DAE). Les émulgels préparés ont été évalués pour des paramètres pharmaceutiques tels que la viscosité, le pH, test de perméation, test de stabilité et test d'irritation cutanée.

III .2.1. Matériels et méthodes

III.2.1.1. Matériels

III.2.1.1.1. Produits

- Le Dexibuprofène a été obtenu comme échantillon cadeau de Zuventus healthcare ltd. Bangalore, Inde ;
- Aloe Vera barbedensis Miller Les feuilles ont été collectées localement (Inde) ;
- Alginate de sodium, Méthyle parabène et le Carraghénane ont été obtenus auprès de HiMedia Labs Pvt. Ltd, Mumbai ;
- Hydroxyde de sodium NaOH ;
- Span 20 ;
- Tween 20.

III.2.1.1.2. Animaux utilisés

Les rats mâles Wister albinos pèsent environ 180 - 230 g étaient utilisé pour l'étude. Les animaux sont placés dans des cages en polypropylène et maintenu dans des conditions de laboratoire standard. Ils ont été acclimatées aux conditions de laboratoire pendant 10 jours avant en commençant l'expérience. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique institutionnel, qui suit le CPSCEA des lignes directrices.

III.2.1.2. Méthodologie

III.2.1.2.1. Collecte de la pulpe d'Aloe Vera

- Des feuilles fraîches d'Aloe Vera ont été obtenues à partir de la plante et lavés à l'eau à plusieurs reprises pour éliminer les particules de boue solides sur les feuilles.
- Les feuilles ont ensuite été maintenues inversées pendant 30 minutes pour permettre à la sève jaune de s'écouler.
- Puis les feuilles étaient traitées à l'eau pour éliminer complètement la jaune sève. Pour chaque feuille, les pics placés le long de leurs bords étaient retiré avant le tranchage longitudinal pour séparer l'épiderme du parenchyme [94]. La partie centrale du parenchyme (pulpe) a été enlevée en pelant la peau extérieure et le péricarpe.

Il faut noter que :

1) On a pris soin d'éviter de déchirer la couenne verte, qui peut contaminer la pulpe. La pulpe parenchymateuse centrale était soigneusement prélevée.
2) Comme la pulpe d'Aloe Vera est très acide en raison à des composés acides comme l'acétyl mannan, la pulpe était soumise à des lavages répétés à l'eau et enfin traité avec une solution de NaOH 0,1N pour maintenir des conditions de pH neutre.

III.2.1.2.2. Préparation du gel d'Aloe Vera

- La pulpe traitée était mélangée pour obtenir le jus. Le jus obtenu a été filtré à travers un lit de coton pour éliminer les restes particules de croûte. Ensuite, le jus a été soumis à filtration sous vide à plusieurs reprises jusqu'à l'obtention d'un liquide clair.
- Au jus liquide clair obtenu, on ajoute 1 % p/p d'alginate de sodium et 0,5% p/p de méthyl parabène a été ajouté et dispersé uniformément jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grumeaux.
- Comme l'alginate de sodium se gélifie dans des conditions alcalines, la solution de NaOH 0,5N a été ajouté goutte à goutte jusqu'à ce qu'un gel se forme. Ce gel d'Aloe Vera a été stockée dans des conteneurs hermétiques pour éviter l'oxydation.

III.2.1.2.3. Préparation du transemulgel de Dexibuprofène – Aloe Vera

- Phase huileuse : a été préparée en dissolvant 0,5 mL de Span20 dans 4,5 mL de paraffine légère et 0,5% p/p Dexibuprofène a été dissous dans cette phase.
- Phase aqueuse : a été préparée en dissolvant 0,5 % de Tween20 dans l'eau.
- La phase huileuse et aqueuse ont été chauffées séparément à 70º- 80 ºC.
- La phase huileuse a été ajoutée à la phase aqueuse avec agitation continue jusqu'à ce que le produit refroidi à la température ambiante, ce qui entraîne la formation d'une Dexibuprofène dont émulsion.
- Le Dexibuprofène émulsion a été ajouté à l'Aloe Vera préparé sous agitation continue dans un rapport pondéral de 1:1 pour produire un DAE homogène(Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel).
- L'émulgel a été traité avec du NaOH 0,5 N pour obtenir l'uniformité du produit.
- Le DAE a été stocké dans un conteneur hermétique.
- On a été préparé un gel d'Aloe Vera sans drogue pour les études comparatives.

III .2.2. Évaluation pharmaceutique in vitro

III.2.2.1. Examen physique

Les formulations préparées ont été examinées visuellement par leur couleur, leur apparence et leur consistance [95].

III.2.2.2. Mesure du pH

Le pH de la formulation d'émulgel préparée a été mesuré par un pH-mètre numérique (modèle Elico LI 120).

III.2.2.3. Mesure de la viscosité

Le comportement d'écoulement des formulations préparées a été étudié dans un viscosimètre Brookfield (LVDV-E) à l'aide de la broche n° 61 a été connecté à un système de contrôle thermostatique bain-marie circulant maintenu à 25 °C.

La formulation dont la viscosité devait être déterminée a été ajoutée à un bécher recouvert d'une veste thermostatique. La broche était autorisée de se déplacer librement dans l'émulgel et la viscosité a été notée [96].

Il est à noter que les prochains tests nécessitent une préparation des solutions étalons.

III.2.2.4. Préparation des solutions étalons et de tests

III.2.2.4.1. Dexibuprofène en solution mère standard I

Pesé avec précision, 10 mg de Dexibuprofène ont été dissous dans 10 ml de méthanol et transféré dans une fiole jaugée de 10 ml, le soniquer pendant 5 min, enfin, le volume a été fait à la hauteur avec du méthanol pour fabriquer la solution de stock 1000µg/ml.

III.2.2.4.2. Dexibuprofène en solution mère standard II

1 ml de solution mère de Dexibuprofène a été pris et transféré dans 10 ml de fiole jaugée et ajouter 5 ml de tampon de phosphate pH 7,4 et attendre 5 minutes dans un sonicateur, puis finalement avec un tampon de phosphate de pH 7,4 pour faire 100µg/ml.

III.2.2.5. Détermination d'absorption maximal du Dexibuprofène

Les solutions mère du Dexibuprofène (I&II) ont été dilués avec tampon de phosphate pH7,4 pour obtenir solution standard de travail de 5, 10, 50 µg/ml du Dexibuprofène.

Ces solutions étalons ont été analysées en utilisant des rayons UV spectrophotomètre (Shimadzu 1700). Les solutions diluées ont été balayés en mode spectre sur une plage de 200 à 600 nm en considérant le tampon de phosphate pH 7,4 en tant que blanc. Les spectres UV du Dexibuprofène ont été réalisés et enregistré.

III.2.2.5.1. Traçage de la courbe d'étalonnage

Les solutions étalons ont été préparés par la dilution appropriée de la solution mère I avec du méthanol et une solution mère II avec un tampon de phosphate pH7.4 pour obtenir la norme de travail (5,10,20,30,40,50&60µg/ml). Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante.

L'absorbance des solutions contenant du Dexibuprofène était déterminée à 287 nm en utilisant un tampon de phosphate de pH 7,4 comme blanc. Pour l'étude de la linéarité, des dilutions ont été faites pour Dexibuprofène dans la fourchette de 5 à 60 µg/ml. Ces les concentrations ont été préparées en diluant la solution mère avec un tampon de phosphate de pH 7,4.

La courbe d'étalonnage était réputée à cette longueur d'onde en traçant un graphique entre l'absorbance et la concentration. La courbe d'étalonnage standard était comme la montre la figure III.2.

III.2.2.5.2. Détermination de la teneur en médicaments

Teneur en Dexibuprofène dans Le DAE a été mesuré en dissolvant une quantité connue des formulations dans le tampon de phosphate pH 7,4. L'absorbance était de mesurée après des dissolutions appropriées à 287 nm dans l'UV-Visible Spectrophotomètre (Shimadzu UV1700). Pourcentage de la drogue a été calculé à l'aide d'un graphique standard.

III.2.2.6. Études sur la diffusion des médicaments in vitro

L'études de diffusion était réalisée dans une cellule de diffusion Franz verticale à l'aide d'un œuf comme couche barrière. Le transemulgel a été appliqué sur la membrane placée entre le donneur et l'accepteur compartiment. Le tampon de phosphate pH 7,4 a été utilisé comme milieu de dissolution. L'agitation et la température étaient entretenu par le stationnement de l'installation sur un agitateur magnétique avec le contrôle de la température. La température a été contrôlée à 37±1°C. Les échantillons ont été obtenus à 0, 30 60, 90, 120 et 150 min. Le compartiment récepteur a été maintenu pour l'évier en utilisant un tampon de phosphate de pH 7,4. Le flux (J) était déterminé comme le coefficient angulaire de la courbe obtenue par la détermination de la quantité cumulée de la drogue pénétrée par rapport au temps. Le coefficient de perméabilité (Kp) du Dexibuprofène a été calculé à l'aide de l'équation suivante [97].

$$K_p = \frac{J}{C}$$

Où, $\boldsymbol{C}$ est la concentration initiale de drogue de la formulation appliquée à la membrane.

Dans toutes les données du tableau 3 et la libération de médicaments les profils sont représenté dans la figure III.3.

III.2.2.7. Essais de stabilité accélérés

L'étude de stabilité du transemulgel a été réalisée conformément à la CIH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain) en employant différentes conditions environnementales.

L'émulgel d'environ 10 g a été solidement emballé dans des tubes pliants en aluminium. Les émulgels ont été stockés dans une chambre à trois conditions de stockage différentes de 25 °C/ 60% RH, 40 °C/ 60% RH et 55 °C/ 75% RH.

Les émulgels étaient évalués pour leur apparence, leur viscosité, leur pH, leur teneur en médicaments et la diffusion in vitro de médicaments en quarante-cinq jours. Tous ces données sont répertoriées dans le tableau 4.

III.2.2.8. Caractérisation du Dexibuprofène - Aloe vera transemulgel par spectroscopie FTIR

FT-IR signifie la méthode de spectroscopie infrarouge. À cette méthode, le rayonnement passe à travers un échantillon. Une partie des infrarouges est absorbée par l'échantillon et une petite partie est passée par transmis l'échantillon. Le spectre résultant représente l'absorption et la transmission moléculaires à différents longues d'onde créant une empreinte moléculaire de l'échantillon.

Le médicament et les excipients séparément, ainsi que leur mélange, ont été analysé par le FTIR.

Échantillon 1 : Dexibuprofène

Échantillon 2 : Placebo (Aloe Vera + alginate de sodium)

Échantillon 3 : Mélange de dexibuprofène et d'excipients

III.2.3. Evaluation pharmacologique in vivo

III.2.3.1. Test d'irritation cutanée (patch test)

Les lignes directrices de la commission animale institutionnelle étaient suivies pour cette expérience. Le poil de la facette dorsale des rats Wistar ont été éliminés par coupure un jour avant cette partie des expériences. Un ensemble de 4 rats a été utilisé dans l'étude. L'émulgel préparé a été appliqué sur le rasage de la peau des rats et observation des changements cutanés indésirables comme un changement de couleur, une rougeur de la peau, un changement de morphologie pour une période de 24 heures **[98]**. Les résultats sont présentés dans la figure III.8.

III.2.3.2. Activité anti-inflammatoire in vivo

L'activité antibactérienne a été évalué en utilisant le modèle albumine d'œuf induisant un œdème de la patte. Les animaux ont été divisés en quatre groupes, chacun composé de six par groupe et ont été traités comme suit,

Groupe I : un groupe de contrôle qui a reçu 0,1 ml d'albumine d'œufs frais

Groupe II : gel d'Aloe Vera et 0,1 ml d'albumine d'œuf frais

Groupe III : Dexibuprofène-Aloe Vera transemulgel (DAE) et 0,1 ml d'albumine d'œuf

Groupe IV : médicament standard diclofénac émulgel et 0,1 ml d'albumine d'œuf frais

30 minutes après le traitement, l'inflammation a été induite dans le rat par injection d'albumine d'œuf (0,1 ml, 1 % dans des conditions normales saline) dans le tissu sous-plantaire de la patte arrière gauche. Le site circonférence linéaire de la patte injectée a été mesurée avant et 0, 30, 60, 120, 180 et 240 minutes après l'administration de d'albumine d'œuf par déplacement de mercure, la méthode utilisant un pléthysmomètre **[99]**. Le pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte a été comparée à celle du contrôle d'albumine d'œuf frais et calculé selon la formule, **[100]**.

$$\%\ inhibition = \frac{V_c - V_t}{V_c}$$

Où, V_c est l'augmentation du volume des pattes dans le groupe de contrôle et V_t est l'augmentation du volume des pattes dans les groupes traités.

III.2.3.3. Activité analgésique

Selon la méthode du coup de queue (Tail flick), les animaux ont été divisés en quatre groupes, chacun d'entre eux comprenant quatre rats par groupe et ont été traités comme suit :

Groupe I : Groupe témoin : aucun traitement topique n'a été administré ;

Groupe II : Gel d'Aloe Vera ;

Groupe III : Dexibuprofène -Aloe Vera transemulgel (DAE) ;

Groupe IV : Médicament standard Diclofenac émulgel.

L'activité analgésique a été réalisée à l'aide d'un analgésiomètre. Le test du battement de queue a été effectué en concentrant la chaleur rayonnante sur la surface dorsale de la queue. La latence, ou le temps qu'il a fallu à les rats à retirer leur queue d'un stimulus thermique nocif, a été mesurée à l'aide d'un analgésiomètre. Pour préserver les tissus une latence maximale de 30 secondes a été imposée. Pour chaque série d'expériences, formulations d'émulgels de Dexibuprofène (contenant 50mg/kg).

Ensuite chaque rat a été testé avant et 0,30, 60, 90, 120, 150, et 180 min après le sujet administration de chaque formulation (n = 6 pour chaque groupe) [101-102].

III.2.3.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une analyse unidirectionnelle de variance (ANOVA) pour tester la différence entre les moyennes de formulation d'émulgel de Dexibuprofène avec contrôle et groupe de contrôle positif. La moyenne et l'erreur type (SEM) de n = 6 a été calculé. Les données résultantes ont été considéré comme statistiquement significatif à $P < 0,05$. Pour l'étude in vivo études, différences entre les groupes traités et les groupes témoins ont également été évaluées à l'aide du test "s,t" de Dunnett. La moyenne et le SEM de n = 6 ont été calculés. Un niveau de chance de $P < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

III.2.4. Résultats et discussion

III.2.4.1. Évaluation pharmaceutique

III.2.4.1.1. Aspect physique

Le Dexibuprofène- Aloe Vera transemulgel (DAE) préparé était incolore et transparent avec une texture homogène et un aspect brillant qui indique la consistance des gels destinée aux applications topiques.

III.2.4.1.2. Mesure du pH

L'Aloe Vera est très acide en raison de la présence du constituant acide comme acétyl mannan. Le pH de la pulpe d'aloès était de 2,34. Le pH des formulations transdermiques ne doit pas être acides, car elles provoquent l'irritation de la peau. Donc la pulpe d'aloès a été traitée avec du NaOH 0,1 N pour maintenir un pH neutre. Les valeurs du pH sont indiquées dans le tableau 1.

Le pH du jus d'Aloe Vera mélangé a été maintenu à des conditions alcalines utilisant du NaOH 0,5N pour favoriser la gélification de l'alginate de sodium et le pH a été trouvé à 8,52 pour l'Aloe Vera gel. Le pH du gel d'Aloe Vera était de 8,23. Comme le Dexibuprofène est un acide, le pH du DAE a encore été réduit à 7,56, ce qui est un pH approprié pour l'application transdermique. Les valeurs de pH de tous les formulations développées ont été ramenées à un pH normal, qui sont largement acceptés. Ainsi que, la consistance des formulations de gel développées contenant de Dexibuprofène-Aloe Vera était meilleure que celle du gel commercialisé, d'aspect lisse et homogène.

III.2.4.1.3. Mesure de la viscosité

La viscosité est un élément important puisqu'il affecte la possibilité de diffusion et la dévotion des préparations transdermiques à la surface de la peau. Les valeurs des viscosités des préparations sont indiquées dans le tableau III.1. D'après les résultats, on a observé que la viscosité était s'est avéré plus élevé pour le gel d'Aloe Vera. Les émulgels préparés a montré une diminution de la viscosité par rapport au gel d'aloès à cause de la consistance liquide des émulsions ajoutées aux émulgels.

La viscosité n'a pas été affectée par la présence du Dexibuprofène. Ainsi, les consistances du gel développé des formulations contenant du Dexibuprofène étaient meilleures que celles avec le gel commercialisé. Le gel commercialisé et les formulations de gel préparées avaient une apparence lisse et homogène.

Tableau III.1 : Evaluation pharmaceutique du Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel

Formulation	pH	Viscosité (CPs)	Contenu en drogue (%)	Flux ($\mu g\ cm^{-2}\ h^{-1}$)	Coefficient de perméabilité (K_p) (cm h^{-1})
Pulpe d'aloès	2.34±0.28	-	-	-	-
Gel d'aloe vera	8.52±1.04	140±0.76	-	-	-
Gel d'aloe vera +l'alginate de sodium	8.23±0.67	130±0.48	-	-	-
DAE	7.56±0.79	112±0.99	89.4±2.8	0.624	15.3×10^{-4}

III.2.4.1.4. Détermination d'absorption maximal du Dexibuprofène

Le Dexibuprofène a montré des maximas d'absorption à 287 nm et il obéit à la loi de beer -lamberts de 10 à 60 mcg/ml. L'équation linéaire et les valeurs de r2 sont indiquées dans la figure III.1.

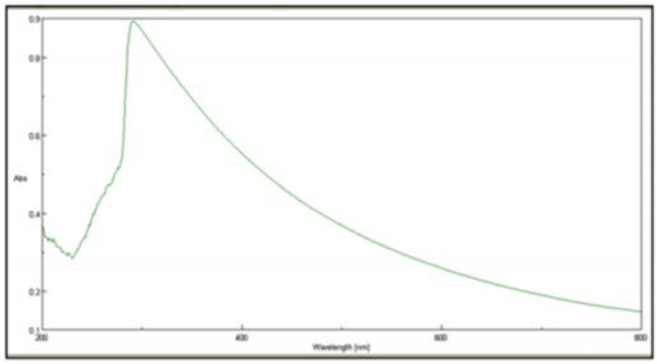


Fig III.1. Détermination d'absorption maximal (λ max) du Dexibuprofène

La courbe d'étalonnage a été établie à partir du tableau III.2.

Tableau III.2 : Construction d'une courbe d'étalonnage du Dexibuprofène

Concentration (mcg/mL)	Absorption
0	0
10	0.15
20	0.30
30	0.38
40	0.59
50	0.80
60	0.98

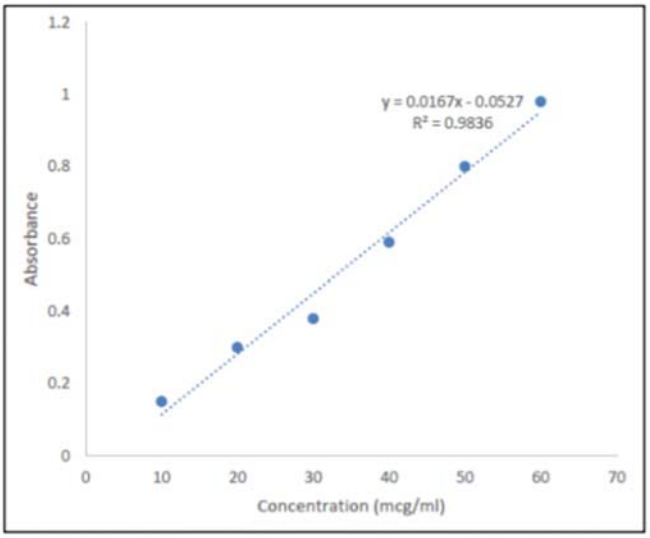


Fig III.2. Courbe d'étalonnage standard pour l'analyse du Dexibuprofène à 287 nm

III.2.4.1.5. Teneur en médicament

La teneur en médicaments a été déterminée et indiquée dans le tableau 3. Les résultats ont montré que le pourcentage de la teneur en médicament est élevé et que la capacité de charge de l'émulgel préparé (DAE) est élevée.

III.2.4.1.6. Études de la diffusion des médicaments in vitro

L'étude a montré que la libération des médicaments de son émulsifiant du gel formulé. Le tableau III.3 indique les quantités de drogue libérer du Dexibuprofène de la formulation transemulgel préparé. 62 % du médicament est libéré de la préparation transemulgel en 30 minutes, ce qui indique que la libération du médicament est plus avec les transgels. Le Dexibuprofène hydrophobe était effectivement incorporé dans le gel d'Aloe Vera. Les profils de libération du médicament sont présentés sur la figure III.3. Le flux et le coefficient de perméabilité du transemulgel préparé sont calculés et indiqués dans le tableau III.1. Le coefficient de flux et de perméabilité est élevé avec les transgels préparés en raison du pouvoir de pénétration plus élevé du gel d'Aloe Vera.

Tableau III.3 : Études de diffusion de médicaments in vitro sur le Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel

Temps (min)	DAE	
	Quantité cumulée de médicament libérée (mcg/cm^2)	% libération du medicament
30	53.22 ± 1.22	62
60	62.1 ± 2.0	71
90	62.99 ± 2.1	72
120	63.1 ± 2.3	73
150	68.0 ± 3.5	78

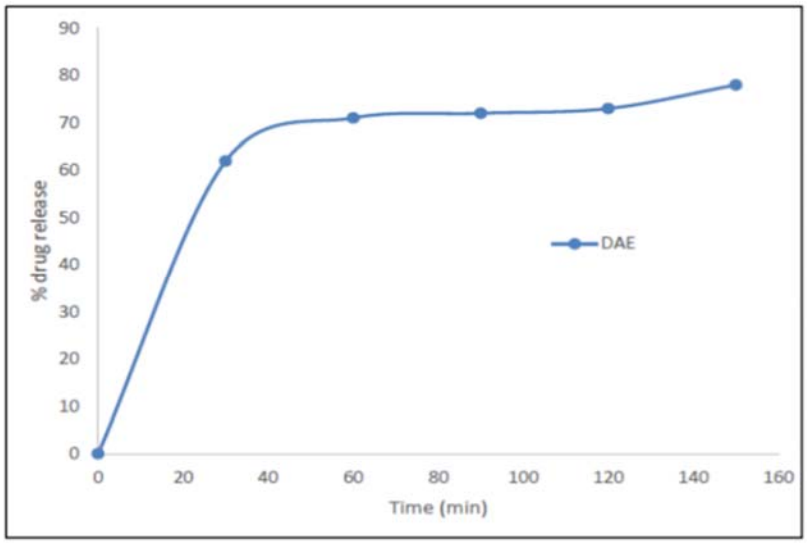


Fig III.3. Diffusion in vitro du Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel

III.2.4.1.7. Études de la stabilité accélérées

Les études de stabilité sur l'émulgel préparé ont été menées conformément aux lignes directrices de l'ICH. Les résultats sont présentés dans le tableau 4 où c'est indiqué que les émulgels préparés sont stables et ne montrent pas beaucoup de changement dans le stockage pendant 45 jours à divers les températures et l'humidité. Sauf que, la formulation stockée sur 55°C/ 75% RH a montré une légère réduction de la teneur en drogue et une légère modification de l'apparence physique. Il n'y a pas de changement significatif dans les profils de libération des médicaments. Tableau III.4 indique que les préparations sont plus stables.

Tableau III.4 : Études de stabilité du Dexibuprofène - Aloe Vera transemulgel (DAE)

Condition de stockage	Aspect		Viscosité		pH		Contenu en drogue (%)	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
25°C/60% RH	Incolore	Incolore	112	110	7.56	7.56	89.4	89.0
40°C/60% RH	Incolore	Incolore	112	108	7.56	7.52	89.4	88.8
55°C/75% RH	Incolore	Blanc laiteux	112	102	7.56	7.2	89.4	85.2

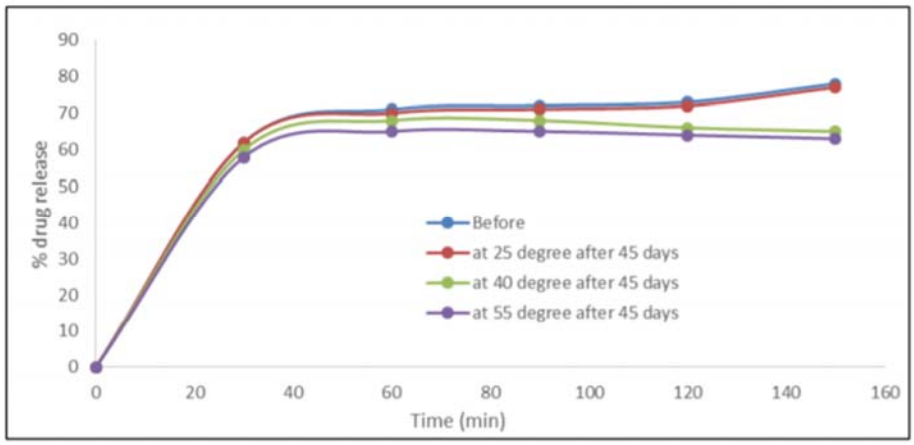


Figure III.4 : Représentation graphique des études de stabilité de DAE

III.2.4.1.8. Caractérisation du Dexibuprofène-Aloe vera transemulgel par spectroscopie FTIR

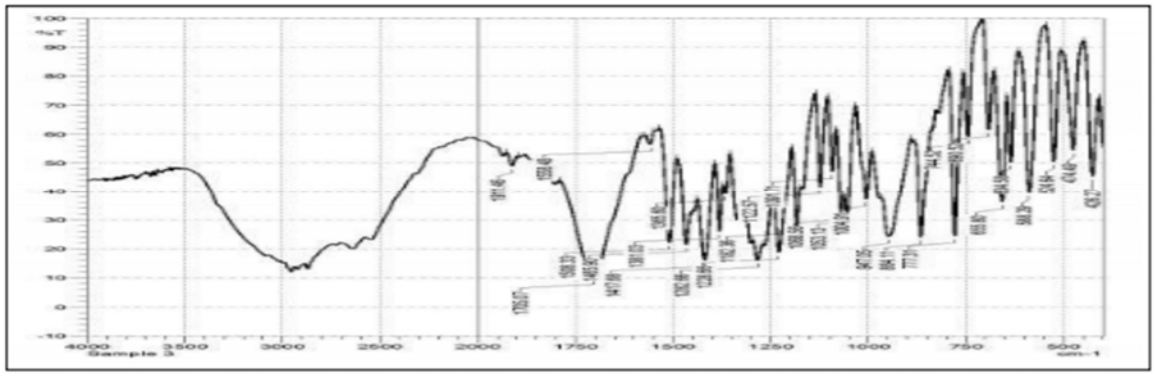


Fig III.5. Études FT-IR sur le Dexibuprofène

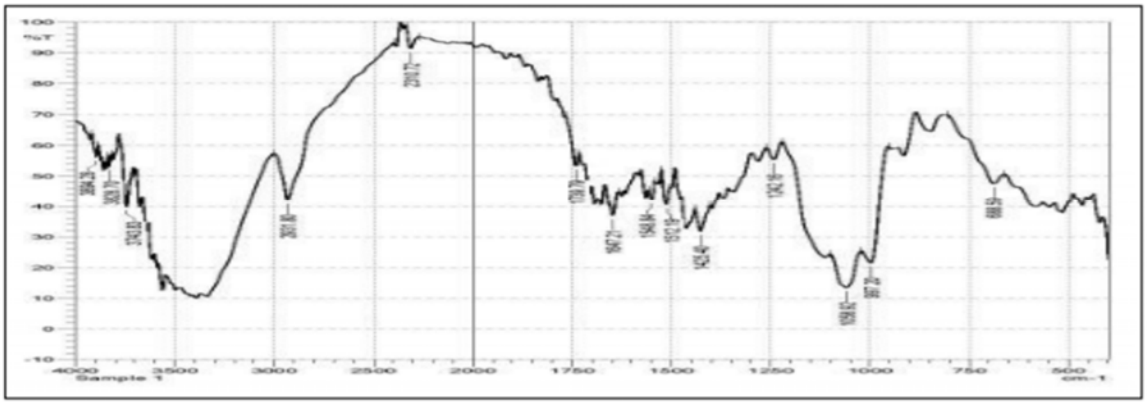


Fig III.6. Études FT-IR sur le gel d'Aloe Vera

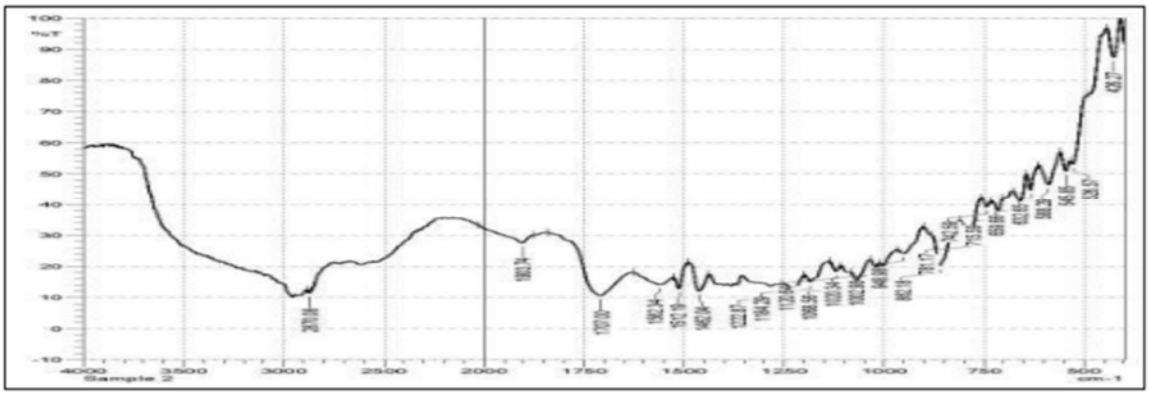


Fig III.7. Études FT-IR sur le dexibuprofène incorporé au gel d'aloe vera

Tableau III.5 : Interprétations de la spectroscopie FTIR

Groupes fonctionnels	Longueur d'onde (cm^{-1})		
	Référence	Médicament	Mélange du médicament et des excipients
$C = O$	1705 – 1725	1705	1707
CH_3 $aromatique$	700 – 850	744	724
OH	1050 - 1150	1068	1068
C_6H_6	1450 - 1600	1465	1462

Discussion :

Les spectres FTIR du médicament et des excipients sont présentés à la figure 5,6 et 7. La figure III.5 a montré que le pic caractéristique de $C = O$ à 1705cm^{-1}, CH_3 aromatique à 744 cm^{-1} , le pic OH à 1068cm^{-1} et le pic C_6H_6 à 1465 cm-1.

La figure III.7 a montré que le pic caractéristique $C = O$ à 1707 cm^{-1}, CH_3 aromatique à 742 cm^{-1} , le pic OH à 1068 cm^{-1} et le pic C_6H_6 à 1462 cm^{-1}. Donc il n'y a pas d'apparition de nouveaux pics et disparition des pics d'existence en présence d'excipients indique que le médicament et les excipients sont plus compatibles.

III.2.4.2. Évaluation pharmacologique

III.2.4.2.1. Test d'irritation cutanée

Temps	0 heure	3 heure	6 heure	12 heure	24 heure
Observation					

Fig III.8. Test d'irritation cutanée

Discussion :

Il n'y a pas de variation dans la couleur et la morphologie de la peau, de même qu'une rougeur de la peau n'a pas été observée toutes les 24 heures et la période d'étude indique que le gel ne provoque aucune irritation de la peau, donc qu'il est sans danger pour l'application.

III.2.4.2.2. Activité anti-inflammatoire in vivo

Les résultats des tests effectués selon le modèle d'albumine d'œuf induisant un œdème de la patte sont présentés dans le tableau III.6.

Tableau III.6 : Effet de l'activité anti-inflammatoire du Dexibuprofène Aloe Vera transemulgel par la méthode d'albumine d'œuf frais induisant un œdème de la patte

Temps après l'administration d'albumine d'œuf frais (min)	Volume de patte (moyenne ± SEM)			
	Groupe I (contrôle)	Groupe II (gel d'Aloe Vera)	Groupe III (DAE)	Groupe IV Diclofinac emulgel (standard)
0	0.41 ± 0.0075	0.39 ± 0.004	0.36 ± 0.026	0.38 ± 0.005
30	0.45 ± 0.090	0.42 ± 0.076	0.37 ± 0.079	0.36 ± 0.082
60	0.49 ±0.066	0.37 ± 0.082	0.34 ± 0.090	0.33 ± 0.073
120	0.54 ± 0.064	0.34 ± 0.090*	0.30 ± 0.108**	0.30 ± 0.104**
180	0.53 ± 0.068	0.29 ± 0.011**	0.26 ± 0.137***	0.27 ± 0.017***
240	0.43 ± 0.098	0.25 ± 0.017***	0.24 ± 0.015***	0.23 ± 0.010***

Les résultats sont exprimés en moyenne **±** SEM, (n=6), * P<0,05, **P<0,01, *** P<0,001 par rapport au contrôle par ANOVA unidirectionnelle suivie du test 's,t' de Dunnet.

Tabeau III.7 : Pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte de rat induit par le blanc d'œuf frais

Temps après l'administration d'albumine d'œuf frais (min)	Pourcentage d'inhibition (%)		
	Groupe II (gel d'Aloe Vera)	Groupe III (DAE)	Groupe IV Diclofinac emulgel (standard)
0	4.87	12.19	7.31
30	6.66	17.77	20
60	24.48	30.61	32.65
120	37.03	44.44	44.44
180	56.60	50.94	49.05
240	41.86	44.18	46.51

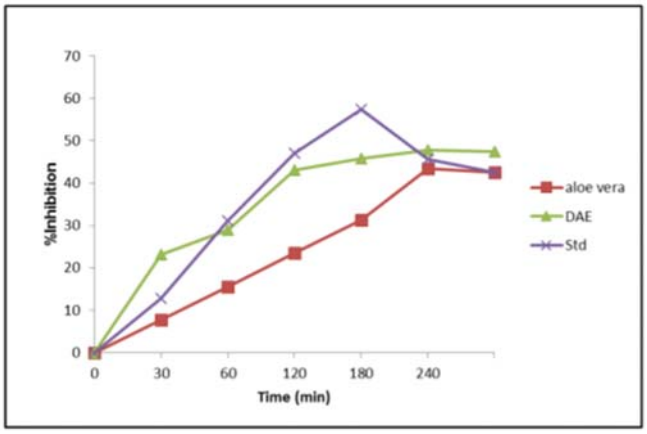


Fig III.9. Courbe d'inhibition en pourcentage de l'albumine d'œuf frais induisant un œdème de la patte de rat dans tous les groupes. Les valeurs sont présentées sous la forme d'une moyenne ± S.D (n=4). * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 par rapport au groupe I (Contrôle).

Discussion :

Des expériences sur l'œdème de la patte ont été réalisées comme décrit précédemment en mesurant le volume de la patte dans un pléthysmomètre à différents intervalles de temps (30 min, 1-4 h) après 0,05 ml de blanc d'œuf. 24 animaux ont été pris en compte pour cette étude, et l'inflammation a été mesurée sur la patte gauche des animaux à la température standard des intervalles mentionnés dans le tableau 8. Il est tout à fait intéressant d'observer que l'émulgel de Dexibuprofène a réduit de manière significative l'inflammation pendant une durée de 3-4 heures.

Après 3-4 heures de dosage, on a observé que 56,6-41,86 % des respectivement avec l'Aloe Vera émulgel. Où comme, 50,94 à 47,5% a été observée dans le DAE émulgel. D'après ces résultats il était intéressant d'observer que, la formulation préparée était plus significative par rapport à la norme de Diclofénac.

III.2.4.2.3. Activité analgésique

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau III.8.

Tableau III.8 : Effet de l'activité analgésique du Dexibuprofène Aloe vera transemulgel par la méthode du Tail-flick

Groupes	Temps de traitement du gel en minutes (moyenne ± SEM)						
	Temps de réaction basal	30	60	90	120	150	180
Groupe I (contrôle)	4.43±0.18	4.21±0.09	4.14±0.16	4.04±0.08	3.973±0.058	3.85±0.043	3.39±0.032
Groupe II (gel d'Aloe Vera)	4.37±0.18	4.91±0.27	5.93±0.26*	5.93±0.25*	6.97±0.06**	6.90±0.24**	6.35±0.32
Groupe III (DAE)	3.66±0.248	3.98±0.06	4.215±0.02*	6.19±0.18*	7.37±0.14*	8.95±0.18**	8.847±0.21
Groupe IV Diclofinac emulgel (standard)	3.918±0.17	6.94±0.08	7.56±0.15**	8.98±0.07**	8.735±0.19**	8.55 ± 0.09	8.29 ± 0.25

Les résultats sont exprimés en moyenne + SEM, (n=6), * P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 par rapport au contrôle par ANOVA à sens unique suivie de Test 's,t' de Dunnet.

Discussion :

Dans notre étude actuelle, l'activité analgésique a été observée par le temps entre le moment où la queue du rat est placée sur la source de chaleur rayonnante et le retrait brutal de la queue ont été enregistrés comme "temps de réaction". De statuer de l'accident thermique tout en notant le temps de réaction. Tableau III.8 représente, l'activité analgésique semble être significativement a augmenté au cours des intervalles de 30 à 120 min, Cette dernière semble avoir diminué. Il a été constaté que l'analgésique pour le DAE à 30, 60, 90 et 120 min étaient de 4,91±0,27, 5,93±0,26, 5,93±0,25 et 6,97±0,06. La constatation ci-dessus semble être significative par rapport à la norme.

Il est évident que le seuil de douleur a augmenté de manière significative pendant la période d'observation dans les quatre groupes et semble avoir diminué après un traitement au DAE en raison de son analgésie par une action périphérique.

III.3. Exploitation des protéines végétales dans d'encapsulation d'Ibuprofène destiné à la voie orale

De nombreux avantages sont liés à l'administration de médicaments par cette voie : c'est une voie aisée, bien acceptée par le patient car il s'agit d'un mouvement et d'un geste habituel. La microencapsulation du principe actif regroupe l'ensemble des technologies qui permettent la préparation de microparticules individualisées, constituées d'un matériau enrobant contenant une matière active.

De par leur caractère amphiphile qui leur confère de bonnes propriétés tensioactives, les SPI sont majoritairement utilisés pour l'encapsulation de matières actives hydrophobes telles qu'huiles, phospholipides, tocophérol, propolis [103,104] mais ils sont aussi tout à fait pertinents pour des actifs hydrophiles tels que les hydrolysats de caséine ou l'acide ascorbique[103,105].

La microencapsulation repose sur une large gamme de procédés et trouve de nombreuses applications dans des domaines aussi variés que l'industrie pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, textile ou phytosanitaire. La microencapsulation offre des solutions technologiques industrielles lorsque l'on a pour objectif de protéger la matière active, améliorer sa présentation ou maîtriser son profil de libération.

Le terme de coacervation décrit le phénomène de désolvatation de macromolécules, conduisant à une séparation de phases au sein d'une solution. Tout facteur tendant à réduire la solvatation d'un polymère en affectant les propriétés du solvant ou la charge de la macromolécule va induire ce phénomène. À l'issue de la coacervation, deux phases sont en présence dans le milieu:

- l'une riche en polymère et pauvre en solvant, le coacervat ;
- l'autre pauvre en polymère et riche en solvant, le surnageant.[106]

La coacervation complexe est également utilisée pour encapsuler certains principes actifs pharmaceutiques, grâce à des couples de polymères polyélectrolytes, très souvent d'origine naturelle, tels que gélatine/gomme arabique [107], gélatine/gomme de guar [108] ou encore protéine de soja/pectine [104].

La formation de complexes est possible dans un système aqueux ayant deux polymères hydrophiles de charges opposées [109,110]. La formation de complexes diminue la solubilité des

biopolymères dans l'eau, entraînant une séparation de phases avec une phase riche en complexes de biopolymères contenant l'ingrédient actif et une autre phase presque dépourvue de biopolymère mais riche en solvant [111]. Ce sont ces complexes qui forment la paroi des microcapsules après isolement. Il faut rappeler que cette formation de coacervat est influencée par plusieurs conditions dont le pH, la force ionique, la concentration de polymères totaux, la composition de polymères, ainsi que le ratio des deux polymères. Dans la plupart des cas, les deux biopolymères comprennent une protéine et un polysaccharide. L'interaction entre les protéines et les polysaccharides dans la coacervation complexe ont fait l'objet de plusieurs publications [112,113].

Les protéines possèdent des propriétés fonctionnelles particulièrement adaptées à la microencapsulation. Leur solubilité relativement élevée, leur faible viscosité en solution, leurs propriétés émulsifiantes et filmogènes, mais surtout leur caractère amphiphile en font des matériaux de choix (notamment par rapport aux polysaccharides), leur permettant d'encapsuler des actifs aussi bien hydrophiles qu'hydrophobes [114,115].

Les protéines de soja sont actuellement parmi les protéines végétales les plus étudiées, de par le fait qu'elles sont isolées à partir d'une ressource largement disponible, peu couteuse et renouvelable, et contenant une fraction importante de protéines (35 à 45%). Les isolats protéiques de soja (SPI) sont généralement issus des tourteaux par extraction alcaline suivie d'une précipitation en milieu acide. Ils contiennent environ 90% de protéines ainsi qu'une petite fraction de polysaccharides, composés minéraux et lipides [116,117].

Les microcapsules produites par coacervation possèdent d'excellentes caractéristiques de libération contrôlée [118].

Les résultats obtenus durant cette étude ont été exploités pour construire une large base de données pour apprendre un modèle intelligent capable de prédire l'impact des paramètres de formulation à base des protéines de sol brutes et modifiés sur la libération contrôlée et prolongée de l'ibuprofène.

III.4. Application du modèle ANN-GA dans la prédiction de la libération d'ibuprofène à partir de microcapsules et de comprimés à base de protéines végétales et de ses dérivés

III.4.1. L'intérêt de la modélisation par l'intelligence artificielle

Afin d'optimiser le processus de formulation, la modélisation du profil de libération de médicament par des modèles mathématiques a toujours été adaptée dans la littérature. Toutefois, elle exige une compréhension des phénomènes physico-chimiques impliqués présentant des non-linéarités avec les paramètres intervenants [119,120]. D'autre part, des chercheurs ont exploité des techniques d'intelligence artificielle dans la modélisation de systèmes complexes à l'aide de jeux de données d'entrée-sortie. Les réseaux neuronaux artificiels (RNA ou ANN en anglais) sont des systèmes nonlinaires inspirés des systèmes neuronaux biologiques et ont prouvé leur fiabilité et leur flexibilité dans plusieurs domaines, y compris la technologie pharmaceutique [121].

Le système ANN-GA dans l'étude menée aura 4 entrées qui sont : le type de processus de formulation (microencapsulation ou compression directe), la nature de la protéine de soja utilisée dans la formulation (sol protein isolated :SPI, sol pretein acylated :SPA ou sol protein succinylated :SPS), le pH et le temps de libération, mais une seule sortie qui est le taux de libération d'ibuprofène.

III.4.2. Méthodologie

III.4.2.1. Modification chimique de la protéine de soja extraite

La protéine de soja isolée (SPI), la protéine de soja acylée (SPA) et la protéine de soja succinylées (SPS) ont été utilisées comme porteurs de polymères pour l'encapsulation de l'ibuprofène par la technique de pulvérisation-séchage et aussi pour la préparation du comprimé MUPS utilisant la compression directe. Après son extraction l'SPI a été soumis à des modifications chimiques conformément aux principes de la chimie verte comme suit :

III.4.2.1.1. Acylation selon la réaction de Schotten-Baumann, obtenant la SPA

Dans le cas de la microencapsulation d'un produit hydrophobe, il est recommandé de greffer la chaîne de graisse sur les fonctions d'amine de la protéine afin d'améliorer leur hydrophobicité

et leurs propriétés surfactantes [122,123]. La réaction d'acylation est effectuée sur la protéine de soja selon le protocole décrit dans le travail de Nesterenko [124].

III.4.2.1.2. Succinylation, obtention du SPS

Le protocole utilisé pour la succinylation de la protéine de soja est adapté de celui décrit pour la succinylation des protéines du lait dans les travaux de Shilpashree [125].

III.4.2.2. La procédure de microencapsulation

Les solutions protéiques de soja (SPI, SPA, SPS) sont préparées dans l'eau à une concentration de 8%, p/p. Le pH de la solution est ajusté à 8 en ajoutant une solution NaOH 2M. Les solutions sont agitées avec un agitateur mécanique (1000 tr/min) à température ambiante pendant 1 heure. La préparation se fait à température ambiante. 20g d'extrait de protéine (SPI, SPA, SPS) sont solubilisés dans 180g d'eau déminéralisée au pH 8 selon le protocole décrit ci-dessus. À la fin du temps d'agitation de la solution protéique, la quantité nécessaire d'IBU est ajoutée en quatre ajouts sous agitation mécanique. Les ratios protéine/ibuprofène (revêtement/matière active) utilisés sont 60/40, 80/20 et 90/10 p/p. Le pH est maintenu à 8 tout au long de l'ajout en ajoutant une solution NaOH 2M. Les solutions protéiques (SPI, SPA, SPS), avec ou sans ibuprofène à différentes concentrations, décrites ci-dessus, sont séchées par atomisation afin d'obtenir des microparticules.

III.4.2.3. Préparation des comprimés

Après avoir sélectionné la formulation finale, divers comprimés contenant 40% de protéines végétales, dont 14% de microsphères SPI, SPA et SPS/Ibuprofène (90/10) ont été préparés. La préparation des comprimés est effectuée par compression directe à l'aide d'une autre machine de compression KORCH. La poudre est introduite dans la trémie de la machine. Pour l'ajustement du poids des comprimés, la position du poinçon inférieur est ajustée. La force de compression est ajustée avec le poinçon supérieur. Les comprimés sont pesés et l'ajustement des deux poinçons est finalisé pour obtenir la masse désirée de compresses (environ 0,6g).

III.4.2.4. Cinétique de la libération de l'ibuprofène selon la Pharmacopée européenne

La cinétique de libération d'ibuprofène pour les niveaux 60/40 et 90/10 de chaque protéine (SPI, SPA et SPS) est effectuée dans les cellules d'écoulement, dans les conditions recommandées

par la Pharmacopée européenne 9.5. Des liquides gastriques et intestinaux simulés (FGS et FIS) ont été utilisés en circuit fermé (300 ou 100 ml de milieux au pH 1,2 et pH 6,8, respectivement).

III.4.3. Modélisation par ANN-GA

Le modèle ANN a été développé en fonction des caractéristiques du système composé de quatre entrées : le type de processus, la nature protéique, le pH et le temps, et une sortie qui est le taux de libération d'ibuprofène (%). Par conséquent, l'optimisation du réseau neuronal a conduit à l'adoption d'une architecture qui se compose de trois couches : une couche d'entrée, une couche cachée et une couche de sortie. La formation du réseau ANN a été effectuée à l'aide de 80 % de l'ensemble de données, et ses performances ont été évaluées avec 20 % des données consacrées au test. Toutes les données sur les entrées et sorties ont été normalisées entre -1 et 1. [126,127]

Afin d'évaluer la performance de l'ANN, l'erreur quadratique moyenne (MSE) a été calculée pour montrer la différence statistique entre les valeurs prédites et les valeurs expérimentales. Elle est calculé à l'aide d'Eq (1):

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^{N}\left(Y_{p,i} - Y_{e,i}\right)^2}{N} \qquad (1)$$

L'ajustement du modèle développé peut également être représenté en fonction de la valeur du coefficient de corrélation R2 définie par Eq.(2) comme suit :

$$R^2 = \frac{1}{N}\frac{\sum_{i=1}^{N}\left(y_s - \overline{y}_s\right)\left(y_e - \overline{y}_e\right)}{\sigma_s \sigma_e} \qquad (2)$$

Pour les mêmes conditions d'entrée, y_e et y_s sont les valeurs expérimentales et calculées; N est le nombre d'échantillons et σ_e et σ_s sont les écarts types des distributions; $\overline{y}_e$ et $\overline{y}_s$ sont les valeurs moyennes des valeurs observées et calculées.

Lorsqu'un ANN est structuré, la première tâche consiste à décider quell est le nombre de neurones dans la couche cachée [128,129]. Le taux de combinaison du système pourrait être influencé par un couple de neurones dans la couche cachée. D'autre part, le nombre de neurones dans la couche cachée est acquis par la technique d'expérimentation tous ensemble de telle façon que l'erreur minimale entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites est obtenue. L'espace

d'entrée du modèle ANN développé est optimisé à l'aide de l'algorithme génétique (GA). Un cycle simple de quatre étapes est considéré au cours de cette optimisation, ils se composent sur:

1. Initialisation des populations de solutions,
2. Calcul de remise en forme,
   - Meilleure sélection des chromosomes,
   - Propagation génétique de chromosomes parent sélectionnés
   - Utilisation du croisement et de la mutation en tant qu'opérateurs génétiques

Après avoir répété le cycle ci-dessus, la meilleure condition d'opération est évoluée lorsque la convergence forme les paramètres d'optimisation au problème [130].

III.4.4. Résultats et discussion

III.4.4.1. Effet des modifications chimiques sur la libération de l'ibuprofène

III.4.4.1.1. À partir de microparticules de protéines de soja

Les résultats ont montré l'influence des changements chimiques (acylation et succinylation) sur la solubilité et la sensibilité au pH de la protéine de soja, et ont mis en évidence les conséquences de cette sensibilité au pH sur la libération de l'ibuprofène dans les environnements digestifs gastriques et intestinaux simulés (FGS et FIS). L'acylation a considérablement réduit la solubilité de la protéine à un pH de 5 [131].

III.4.4.1.2. À partir de comprimés contenant des microsphères SPI, SPA ou SPS chargées d'ibuprofène

Les comprimés contenant des microparticules SPI, SPA ou SPS chargées par l'ibuprofène (proportions de protéines/ibuprofène 90/10) ont été soumis à un test de dissolution, dans des conditions recommandées par la Pharmacopée européenne. Les essais ont été effectués à 37oC dans des conditions de dissolution séquentielle (à un pH croissant : pH 1,5 pendant 1 heure, suivi du pH 4,5 pendant 1 heure, puis du pH 7,2 pour 22 heures) pour une durée totale de cinétique de 24 heures. Indépendamment de la formulation des comprimés testés, la quantité d'AP libérée est inférieure à 10% au pH 1.5, ce qui permet de qualifier toutes ces formulations en tant que gastrorésistents selon la Pharmacopée [131].

III.4.4.2. Modélisation des profils de libération de l'ibuprofène par ANN-GA

Le modèle d'ANN optimal a été obtenu après de nombreux essais, et la mesure relative des erreurs a été réalisée (RMSE=1.3×10^{-4}). Les résultats d'apprentissage des données de l'ANN-GA développé sont donnés au tableau III.9. Le rendement de l'ANN sur la formation, les tests et les résultats des données de validation peut être révélé par les tendances suivies de près présentées dans la figure. III. 10.

Tableau III.9 : ANN learning results

Entrées	**Le type de processus, la nature protéique, le pH et le temps (Hours)**
Sortie	Quantité cumulée de l'Ibuprofène libéréé (%)
Nombre de couches caches	01
Nomre de neuronnes dans la couche cache	10
Nombre des données d'apprentissage	54
Nomre d'iteration	1198
RMSE	1.3×10^{-4}
Architecture d'ANN	4×10×1

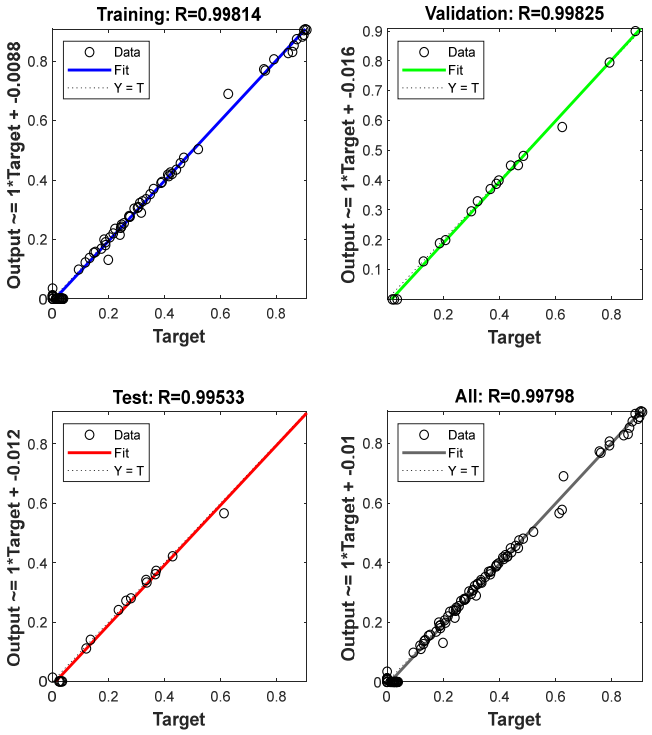


Fig III.10. Les résultats de l'apprentisage de l'ANN

La majorité des données expérimentales ont été utilisées pour développer le réseau neuronal: ensemble de formation, le reste a été laissé pour vérifier l'exactitude et l'efficacité du modèle ANN formé, c'est l'ensemble de données de vérification. Afin d'optimiser l'ANN, une comparaison a été faite entre le nombre de fonctions d'adhésion affectées à chaque structure et les valeurs RMSE. Le logiciel Matlab 7.10.1. a été utilisé pour calculer la valeur attendue correspondante pour chaque donnée expérimentale. Les intrants utilisés pour la formation de l'ANN étaient les quatre variables indépendantes : type de processus, nature de protéine de soja (SPI, SPA, SPS), pH moyen et moment de libération. Les quatre variables ont un effet direct sur la variable de sortie qui est le taux de rejet de l'ibuprofène.

Sur la base des résultats donnés, une comparaison entre les valeurs calculées par et les données expérimentales selon fig.III.11 et fig.III.12 montre une très bonne performance du modèle ANN. En outre, l'exactitude de ce modèle (ANN-GA) peut également être confirmée en ce qui concerne la prévision de certains ensembles de données qui n'ont pas été utilisés dans la modélisation de l'apprentissage par étapes (dans la phase de validation). Selon les parcelles précédentes, une bonne corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales influencées par différents paramètres expérimentaux et celles prévues dans le modèle ANN-GA.

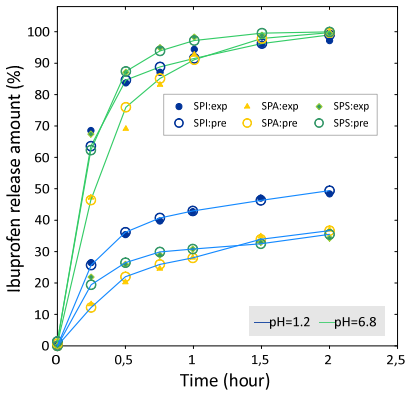


Fig. III.11. Les profiles cinétiques expérimentales et prédits par ANN-GA de la libération d'ibuprofène à partir des différentes microcapsules (basée sur SPI, SPA et SPS) dans différents pH.

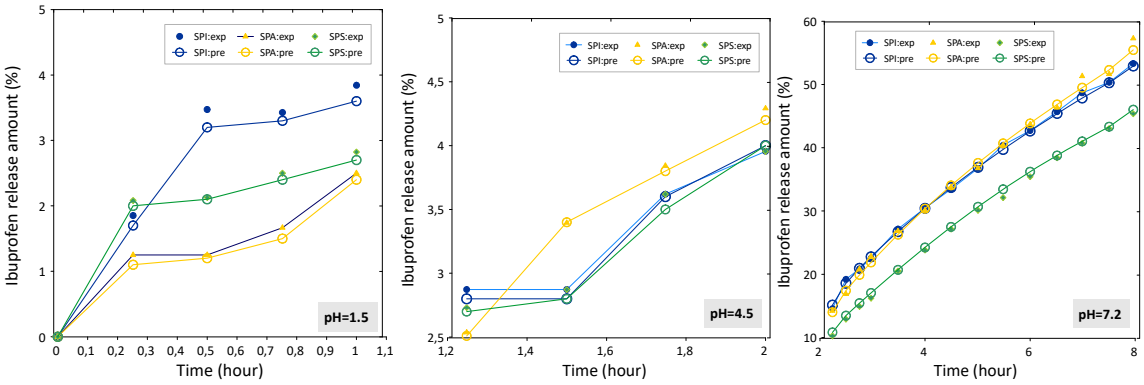


Fig. III.12. Les profiles cinétiques expérimental et prédit par ANN-GA de la libération d'ibuprofène à partir des différentes comprimés MUPS (à base de SPI, SPA et SPS) dans a: pH 1.5; b):pH 4,5 et c):pH 7,2

III.4.4.3. Comparaison entre les profils de libération d'Ibuprofènes et de Dexibuprofène à partir des formes pharmaceutiques étudiées :

Les résultats ont montré qu'une libération assez rapide de Dexibuprofène est observée à pH 7, où 62 % du médicament est libéré de la préparation d'émulgel en 30 minutes. Après, au fil de temps la libération continue progressivement jusqu'à atteindre 78% au bout de 150 min. Cela signifie que le Dexibuprofène hydrophobe était effectivement incorporé dans le gel d'Aloe Vera. Le coefficient de flux et de perméabilité étant plus élevé avec les émulgels préparés démontre encore le pouvoir de pénétration très intéressant du gel d'Aloe Vera.

En comparant ce profile de libération du Dexibuprofène à celui d'Ibuprofène à partir des microcapsules à base de protéine de soja, on a noté qu'à un pH 7 similaire au pH dermique, dans lequel l'émulgel a été testé, et qui représente le milieu intestinal, une libération plus rapide à partir des formulations en SPS est obtenue. Elle est effectivement sensiblement plus rapide sur la première heure par rapport à la SPA, mais n'apparait étonnamment pas plus rapide que les formulations en SPI. On peut supposer que cela est lié à la rapidité de délitement des microparticules en milieu intestinal, qui ne permet pas de mettre en évidence des différences entre les formulations SPI et SPA solubles à 60%. Dans le cas de la SPS cette solubilité est augmentée pour atteindre quasiment 100% à pH 6, du fait du remplacement de la presque totalité des fonctions amines (93 %) de la SPI par des fonctions acides carboxyliques.

Le pH néanmoins a un effet très remarquable sur la libération d'ibuprofène à partir des microcapsules et les résultats obtenus ont permis de montrer l'influence de ces modifications

chimiques sur la solubilité et la pH-sensibilité de la protéine de soja, et mettre en évidence les conséquences de cette pH-sensibilité sur le relargage de l'IBU en milieux digestifs gastrique et intestinal simulés. Cette influence observée est interprétée comme suit :

Les taux de libération d'IBU observés à pH acide peuvent s'expliquer par la présence d'IBU en surface des microparticules, à l'origine d'une libération rapide sur les premières minutes des cinétiques, puis par la diffusion de l'IBU hors des microparticules protéiques. Les taux libérés sont majorés par la présence de pepsine, celle-ci étant une enzyme protéolytique clivant préférentiellement les liaisons peptidiques des acides aminés aromatiques comme l'histidine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine. Cette action enzymatique a pour conséquence d'entraîner l'érosion des microparticules, ce qui majore le taux d'actif libéré par rapport à des cinétiques réalisées en pH acide sans enzyme. Nous avons d'ailleurs observé que les % d'IBU libéré à pH acide en présence de pepsine étaient d'autant plus importants que la proportion en protéine était importante dans les microparticules.

Néanmoins ces effets enzymatiques restent limités du fait des faibles proportions d'acides aminés aromatiques dans les protéines de soja ; au bout de 2h en SGF moins de 50% de l'IBU a été libéré dans le cas de la SPI, moins de 40% dans le cas de SPA et SPS.

A pH acide en présence de pepsine, les effets des modifications chimiques des protéines de soja sont nettement visibles. Des taux de libération d'IBU significativement diminués, et plus reproductibles, ont été obtenus par rapport à ceux obtenus à partir des microparticules de SPI.

Ainsi, dans le cas des ratios protéines/IBU 90/10, pour lesquels les effets sont les plus visibles en raison de la proportion plus importante de protéines par rapport au PA, 28% et 31% de l'IBU est libéré au bout d'une heure dans le cas des microparticules en SPA et SPS, respectivement, contre 43% dans le cas des microparticules en SPI. Cette diminution de libération de l'IBU, de l'ordre de 30% est la conséquence des modifications chimiques de la protéine de soja sur sa solubilité et sa densité de charge.

Les possibilités d'interaction intra- et inter-chaines qui en découlent, tout comme les capacités d'interaction entre la protéine, modifiée ou non, et l'actif encapsulé jouent un rôle essentiel dans le mécanisme de libération. De ce fait les particules de SPS gonflent moins en présence d'eau et permettent l'obtention d'un gel plus dense que la SPI en présence de SGF. Ce gel, très stable, permet l'obtention d'un taux de libération d'IBU par diffusion dans le SGF significativement diminué par rapport à la SPI et plus stable au cours du temps que celui obtenu

avec la SPA (moins de 10% de variation entre le taux d'IBU libéré après 1h et 2h dans le milieu gastrique dans le cas de la SPS contre 25% de variation dans le cas de la SPA). Ces différences pourraient s'expliquer par une action moindre de la pepsine sur la SPS du fait du changement de conformation de la protéine.

A pH 6,8, SPI, SPA et SPS sont solubles et les particules se délitent, libérant la totalité du PA encapsulé en 45 minutes à 1h. Au-delà de pH 5, la totalité des fonctions acides carboxyliques des acides aspartiques et glutamiques des protéines sont sous forme de carboxylates, les chaînes protéiques sont donc chargées négativement ; les interactions entre chaines protéiques diminuent et celles avec l'eau augmentent (Fennema, 1993).

A pH 7 SPI et SPA sont solubles à 60%. Dans le cas de la SPS cette solubilité est augmentée pour atteindre quasiment 100% à pH 6, du fait du remplacement de la presque totalité des fonctions amines (93 %) de la SPI par des fonctions acides carboxyliques (Shilpashree et al., 2015a, Caillard et al., 2009). On aurait donc pu s'attendre à une libération plus rapide à partir des formulations en SPS. Elle est effectivement sensiblement plus rapide sur la première heure par rapport à la SPA, mais n'apparait étonnamment pas plus rapide que les formulations en SPI. On peut supposer que cela est lié à la rapidité de délitement des microparticules en milieu FIS, qui ne permet pas de mettre en évidence des différences entre les formulations.

Au vu des résultats des cinétiques de libération de l'IBU à partir des microsphères, la pH-sensibilité optimisée de la protéine de soja peut donc permettre d'envisager une libération retardée du PA, avec une libération minimisée dans l'estomac et donc une limitation des effets indésirables à ce niveau. Ces microsphères pourraient constituer la première étape d'obtention d'une forme gastrorésistante, en les incorporant ensuite dans une gélule (capsule dure) ou dans une forme comprimée.

Les comprimés contenant des microparticules SPI, SPA ou SPS chargées en IBU (proportions protéine/IBU 90/10) ont été soumis à un essai de dissolution en dissolutest à palettes, dans des conditions préconisées par la Pharmacopée Européenne. Afin de mimer leur comportement après administration par VO, ces essais ont été réalisés à 37°C en conditions de dissolution séquentielle, c'est-à-dire à pH croissant : pH 1,5 pendant 1h, suivi de pH 4,5 pendant 1h, puis pH 7,2 pendant 22h, pour une durée totale des cinétiques de 24h.

A l'issue de la première heure à pH 1,5, tous les comprimés ont libéré moins de 5% de l'IBU. Les comprimés contenant de la SPI libèrent sensiblement plus d'ibuprofène (3.9%)

comparativement à ceux contenant de la SPS et de la SPA, qui libèrent une quantité similaire d'IBU (2.5-2.8%).

Ensuite, à pH 4,5, la quantité d'actif libéré reste faible. On observe un comportement similaire : les comprimés de SPI libèrent sensiblement plus d'ibuprofène (5%) que les autres formulations contenant des protéines modifiées, qui libèrent autour de 4% du PA après 2h.

A pH 7,2 la protéine de soja, modifiée chimiquement ou non, devient soluble. En effet, au-dessus de leur point isoélectrique les fonctions acides des protéines s'ionisent, il y a répulsion ionique entre les chaines protéiques et augmentation de leur affinité pour le solvant. Ceci induit un gonflement et une érosion des comprimés qui en contiennent, responsables de la libération rapide du PA (Caillard et al., 2009, Caillard and Subirade, 2012). Dans notre cas la libération de l'IBU s'accélère effectivement notablement à pH 7,2 mais elle est prolongée sur environ 24 heures, ce qui peut sembler étonnant au regard des cinétiques obtenues à partir des microsphères de protéine de soja seules, qui étaient rapides à pH 6,8. Ceci peut s'expliquer par la mise en forme et la présence de cellulose (insoluble) dans la formulation. Sa présence ralentit certainement le gonflement et/ou l'érosion de la couche de protéine gélifiée. Les comprimés obtenus présentent une résistance à la rupture importante, liée à la présence d'Avicel (Heiner and Teleman, 1997). Ils sont denses et induisent un temps de libération de l'IBU plus long puisque ce dernier doit, une fois libéré des microsphères, diffuser dans la structure du comprimé qui ne se délite que lentement, comme l'ont montré les essais de désagrégation.

Les cinétiques obtenues à pH 7,2 sont proches, néanmoins la formulation contenant des microsphères en SPS libère l'IBU de manière significativement plus lente. Bien que les microsphères de protéines succinylées ne représentent que 14% de la formulation, leur présence semble avoir un impact à la fois sur les propriétés des comprimés et leur capacité de libération de l'IBU. Mais l'effet observé est l'inverse de celui attendu : la protéine succinylée étant plus soluble à pH neutre que la protéine native, une libération plus rapide du PA était attendue. Plusieurs hypothèses peuvent être émises :

(i) le changement de conformation de la protéine de soja, induit par la succinylation, peut être à l'origine d'interactions de type Chapitre III. Evaluation des protéines végétales, modifiées ou non, en tant qu'excipients pour la formulation de comprimés gastro résistants 148 hydrophobe avec l'IBU et en ralentir la libération ;

(ii) dans notre cas les comprimés ne sont pas constitués de protéine uniquement, et l'actif est encapsulé, ce qui impacte nécessairement le mécanisme de libération du PA et le ralentit ;
(iii) les comprimés contenant des microsphères de SPS présentent des propriétés pharmacotechniques significativement différentes des deux autres formulations testées. Or une résistance à la rupture et un temps de désagrégation supérieurs sont réputés ralentir la libération de PA à partir des comprimés. Ces points seraient à élucider et font partie des perspectives ouvertes par ce premier essai de faisabilité. Néanmoins, les résultats de cette étude exploratoire montrent qu'il est possible d'obtenir des formes gastrorésistantes adaptées à un PA BCS de classe II à partir de protéines de soja, et que des modifications chimiques comme la succinylation peuvent permettre d'en moduler la libération. Quelle que soit la formulation de comprimé testée, la quantité de PA libéré est inférieure à 10% à pH 1,5, ce qui permet de qualifier toutes ces formulations de gastrorésistantes selon la Pharmacopée. A pH 4,5 la libération d'IBU reste faible, et c'est à pH 7,2 que la majeure partie de l'IBU est libéré, de manière prolongée sur environ 24h.

III.5. Conclusion

Le DAE a montré des résultats prometteurs en utilisant le sodium alginate comme agent gélifiant. Le DAE a été formulé à l'Aloe Vera comme la base de gel et soumis à des études physico-chimiques, études de libération in vitro. D'après les études in vitro, le DAE a montré une amélioration significative que l'émulgel d'Aloe Vera.

L'étude in vivo a également été réalisée par le blanc d'œuf a provoqué un œdème de la patte pour révéler les potentiels anti-inflammatoires du DAE. En outre, les s'est avérée meilleure pour l'activité analgésique. Ainsi, l'Aloe Vera a un effet anti-inflammatoire synergique avec Dexibuprofène dans une formulation d'émulgel.

Selon les résultats obtenus dans la deuxième étude, l'intérêt des protéines de soja, modifiées ou non, a été démontré comme un excipient pour la formulation des comprimés de libération retardés ou même prolongés.

Les résultats de modélisation ont montré une capacité de performance potentielle fournie par un modèle AG combiné intégré à ANN dans la prévision des propriétés mécaniques des films transdermiques (R^2=0,99798 et RMSE=1.3x10^{-4}). Les résultats indiquent également que le modèle

ANN-GA peut parfaitement simuler la cinétique de libération de l'ibuprofène dans l'environnement simulé du tractus gastro-intestinal humain.

Conclusion générale

Dans les années à venir, l'administration topique des médicaments sera utilisée pour assurer une meilleure observance par les patients. Comme les gels sont utile pour améliorer l'étalement, l'adhérence, la viscosité et l'extrusion ; la forme émulgel des médicaments est devenu populaire. De plus, les émulsion sont plus adaptés à la charge de produits hydrophobes des médicaments dans des bases de gel hydrosolubles pour un meilleur profil de diffusion des médicaments.

L'objet de notre travail a porté sur l'étude d'une forme transdermique d'émulgel d'un dérivé d'ibuprofène : le dexiprofène à base d'Aloe Vera, et la comparer avec une forme orale des microcapsules et des comprimés à base de biopolymères (protéines de Soja et ses dérivés). Ce travail a eu aussi comme deuxième objectif l'utilisation de la modélisation intelligente par un système intelligent combiné ANN-GA pour la prédiction du profile cinétique de la libération de l'ibuprofène à partir des formes orales étudiées.

Les résultats des tests in vivo d'émulgel préparé (DAE) expriment l'amélioration significative de l'effet anti-inflammatoire et analgésique.

Les résultats de la comparaison entre les deux formes étudiées induisent que la libération de Dexibuprofène à pH 7 est de 62% à 30 min et 78% à 150 min et la libération d'ibuprofène des comprimés qui contiennent des microparticules à base de protéines de soja et ses dérivés à pH 7,2 est majeur (presque la quantité totale d'IBU) de manière prolongée sur environ 24h.

Le modèle ANN-GA a montré la capacité de prédire le profil de libération de l'ibuprofène à partir des formulations orales étudiées où il n'est pas obligé de réaliser toutes les expériences de formulation pour comprendre l'impact des paramètres expérimentale fixés sur le profil de libération. Cette approche permet d'économiser du temps et la consommation de produits.

Bibliographie

Bibliographie

[1] Sébastien Faure, Mathieu Guerriaud, Nicolas Clère, ‘’Bases Fondamentales En Pharmacologie’’, Elsevier Masson 1ère Edition (2014), ISBN : 9782294719578.

[2] A.Le Hir, J-C.Chaumeil, D.Brossard, ‘Pharmacie Galénique - Bonnes Pratiques de Fabrication Des Médicaments’ Elsevier Masson (2016), ISBN : 9782294743955.

[3] Pr. Philippe Lechat, ‘Pharmacologie’, Niveau DCEM1, Service de pharmacologie, 2006 – 2007.

[4] Adjanohoum J.E., Aké Assi L., Floret J J., Guinko S.; Koumaré M, Ahyi A., M.R., Raynal J., “Médicine traditionnelle et Pharmacopée ; Contribution aux études ethnobotaniques et floristiques au Mali”, ACCT, Paris, (1979), 291.

[5] https://fr.wikipedia.org/wiki/Voie_cutan%C3%A9e

[6] Pannatier A, Jenner P, Testa B, Etter JC, The skin as a drug-metabolizing organ. Drug Metab Rev, 8: 319–343, 1978.

[7] Taylor and Francis, Dermatotoxicology. In: Principles and methods of toxicology, Ed Hayes WA, 4th ed, pp 1039–1046, 2001.

[8] http://www.cosmeticofficine.com/produits-cosmetiques/la-penetration-cutanee/

[9] Cned - Académie en ligne : Séquence 3 – SP03, Les matériaux pdf

[10] G. Bognolo, Tensioactifs non ioniques - Mise en œuvre industrielle,Techniques de l’ingénieur, 2004.

[11] A.Kabalnov, H. Wennerström, Macro-emulsion stability: the oriented wedge theory revisited. Langmuir 12 : 276-292, 1996.

[12] http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/

[13] A.Kabalnov, H. Wennerström, Macro-emulsion stability: the oriented wedge theory revisited. Langmuir 12 : 276-292, 1996.

[14] Martin Catala, Jean-Michel, Georges Katsanis, Jacques Poirier, ‘Histologie : organes, systems et appareils’, Niveau PCEM2 - DCEM1, Service d’Histologie-Embryologie, 2007-2008.

[15] http://www2.debgroup.com/befr/learning-zone/about-the-skin/the-dermis

[16] JL. Salager, Formulation concept for the emulsion maker. En: Pharmaceutical Emulsions and suspensions, Nielloud F, Marti-Mestres Géd, Chapitre 2, p18-72, Marcel Dekker, New York, 2000.

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

[18] http://www.labelbluecosmeto.canalblog.com/04.04.2011.

[19] SALAGER J.L, Emulsions properties and related know-how, Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, Nielloud F. and Marti-Mestres G. Eds, Marcel Dekker, N Y, 2000.

[20] Briceño M.I. Effets combinés de la physico-chimie et de l'hydrodynamique dans la préparation des émulsions O/Wconcentrées, Thèse de doctorat, INPT, Toulouse, France, 2001

[21] Maria Patricia Rodriguez Rojas. Emulsification en Cuve Agitée : Rôle du Protocole Opératoire sur l'Inversion de Phase Catastrophique. Juin, 2007.

[22] Griffin W.C. Classification of surface active agents by HLB, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, Vol. 1, pp. 311, 1949.

[23] Olivier Doumeix , Opérations unitaires en génie biologique : tome 1, les Emulsion, biologie technique, 2011.

[24] Mariana RONDON GONZALES , Inversion de phase d'émulsion induite par agitation ; Institut natonale polytechnique de LORRAiNE, 2007.

[25] Raquel ANTÓN-SALAGER ; contribution a l'étude du Comportement de phase des systèmes : Mélanges de surfactifs-eau-huile, l'Université de Pau et des pays de l'Adour, *1992.*

[26] melle sandrine weisse, complexes cyclodextrines / ester de vitamine a stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée, 2001-2002.

[27] BOURREL. M et R.S. SCHECHTER, Microemulsions and related systems. M. Dekker, 1988.

[28] Antón R.E. Garcés N., Yajure A, A correlation for three-phase behaviour of cationic surfactant – oil - water systems. Journal of Dispersion Science and Technology, Vol. 18, pp. 539-555, 1997.

[29] Langevin. D, "Mi croemulsion and Liquid Crystal." Mol. Cryst. Liq. Cryst, 138,259-305, 1986.

[30] Scriven. S, "Equilibrium bicontinuous structures." Nature, 263, 123, 1976.

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

[32] cécile 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

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

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

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

[36] Sunil.G, Dr. Sonali N, Natural gums and its pharmaceutical application JSIR; 3(1): 112-121, 2014.

[37] http://lessecretsdedamenature.unblog.fr/

[38] mcgrath j.a, eady r.a, pope f.m, rook's textbook of dermatology 7 th ed blackwell publishing. 3.1–3.6, 2004.

[39] Teraka.I, polymer solutions, An introductions to physical properties, Ed, Polytechnic university brooklyn , new York, 2002.

[40] Weiss.P, la chimie des polymères, thèse de magister, université médicale 1virtuelle francophone, France, 2010.

[41] Pagga U, Beimborn D.B, and **Yamamoto. M**, Biodegradability and compostability of polymers Test methods and criteria for evaluation Journal of Environmental Polymer Degradation,. 4(3): 173-178, 1996.

[42] Chen.SC, Lu.Y, Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug Delivery. Adv. Drug Delivery Rev.56 ,1621–1633, 2004.

[43] Auras.R, Harte.B, Selke.S, An overview of polylactides as Packaging Materials. Macromol. Biosci., 4, 835–864, 2004.

[44] JACQUOT. Ch, Vieillissement des biopolymères : étude structurale et fonctionnelle Biopolymers aging : structural and functional study , 2013 .

[45] Robet. D, Vian. B, Science de la vie, 3éme édition, 2004.

[46] Glickman.M, Origines et classification des hydrocolloides, des hydrocolloides Alimentaires, Florida, 1,3-18,1982.

[47] Bakri. Y, Les glucides. Thèse de magister, université Mohammed V-Rabat, Maroc, 2006.

[48] Garon-Lardiere. S, Etude structurale des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge Asparagopsis armata (Bonnemaisoniales), Thèse de doctorat, Université de Bretagne occidentale, France, 2004

[49] : Weiss. P, la chimie des polymères, thèse de magister, université médicale 1virtuelle francophone, France, 2010.

[50] : LeYhueli. D, plastiques, composites et élastomères dans les industries agroalimentaire , Edition CETIM , 1996.

[51] Kemba. A, Ratisbonne. Z, Formulation d'un adjuvant phytosanitaire sous forme d'émulsion et optimisation de la pulvérisation, Thèse de doctorat , Université de technologie ompiègne, 2013.

[52] Dehin. R, "Docteur Aloès ; Aloe vera plante médicinale", Les éditions Quebecor, Québec, 356 ,1992.

[53] Schweizer. M, "Aloès la plane qui guérit", 3ème édition, Paris, 95, 2002.

[54] Schweizer. M, "Aloès la plane qui guérit", Le courrier du livre, Paris, 89, 1995.

[55] Panda. H, "Aloe vera ; Hand book cultivation, research finding products, formulations, extraction and processing", APBP, India,496, 2000.

[56] Goetz. P, Paris. M, "Phytothérapie ; La santé par les plantes", Reader's digest, New York,431, 2007.

[57] Reynolds. T, " Aloes ; The Genus Aloe", CRC. Press, Florida,386, 2004.

[58] Chopra I. C, Abral B. K, Handa K. L, "Les plantes médicinales des régions arides", Unesco, 99, 1960.

[59] Canevaro S, "Aloe vera", Alapage, 96, 2005.

[60] Schmelzer G. H, "Plantes médicinales ; Ressource végétale de l'Afrique tropicale", Fondation PROTA,869, 2008.

[61] Li-Huei. Lin, Yi-Shiung. Chou, Surface activity and emulsification properties of hydrophobically modified dextrins.Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 364, 55–60, 2010.

[62] https://ma-boutique-henne.com/products/aloe-vera-en-poudre-100gr

[63] Picard. C, "Thermochimie", De Boeck Université, Bruxelles,416 , 1996.

[64] Lehir. A, "Pharmacie galénique ; Bonnes pratiques de fabrication des médicaments", Elsevier, Paris,382, 2001.

[65] Mendham J, Vogel A. I, Denney R. C, Toullec J, Barnes J. D, Mottet M, Thomas M. J. K, "Analyse chimique quantitative de Vogel", De Boeck Université, Bruxelles,920, 2005.

[66] Barcraft A, Myskja A, “Aloe vera ; Nature’s silence healer”, iuniverse, US,134, 2003.

[67] Grace O.M, Simmonds M.S.J, Smith G.F, Vanwyk A.E, “Therapeutic uses of Aloe L. (Asphodelaceae) in southern Africa”, Journal of Ethnopharmacology, V.119, n°4, 604 Ŕ 614, July 2008.

[68] Adams. M, “The Aloe vera miracle ; A natural medecine for cancer, cholesterol, diabetes, inflammation, IBS and other health conditions”, Truth publishing international, Taiwan, 309, 2007.

[69] Reynolds. T, Dweck A. C, “Aloe vera leaf gel: a review update”, Journal of Ethnopharmacology, V.68, 3 Ŕ 37, May, 1999.

[70] Duk J. A, “The green pharmacy herbal handbook ; Your comprehensive reference to the best herbs for healing”, Rodale, US, 282 , 2000.

[71] Ebadi. M, “Pharmacodynamic basis of herbal medecine”, 2nd Edition Taylor and Fransis, New York, 699,2007.

[72] Atherton. P, “The essential Aloe vera”, 2nd édition, UK, 345, 1997.

[73] Pousset J. L., “Plantes d’Afrique ; Comment les reconnaître et les utiliser”, Edi Sud, (2006), 287.

[74] Leung. M, Liu. C, Koon. JCM, Fun. KP, « Polysaccharide biological response modifiers”, Immunology letters, V.105, n° 2, 101 Ŕ 114 , June 2006.

[75] Lawless J., Allan J., “Aloe vera ; Natural wonder cure”, Alapage, 241, 2000.

[76] Ross I. A, “Medicinal plants of the word; Chemical constituents, traditional and modern medicinal uses”, 2nd Edition Humana Press, New York, 623, 2003.

[77] Boukef M. K, “Médecine traditionnelle et pharmacopée ; Les plantes dans la médecine traditionnelle tunisienne”, Agence de coopération culturelle et technique, 350,1986.

[78] Phyllis. A, Balch, “Prescription for herbal healing”, Pinguin, 545, 2002.

[79] Pole. S, “Ayurvedic medecine ; The principales of traditional practice”, Elsevier, Paris, 376, 2006.

[80] Davis R. H., “Aloe vera: a scientific approach”, Alapage, 321, 1997.

[81] Max B. Skousen, “Aloe Vera Handbook: The Acient Egyption Medicine Plant”, Alapage, 31, 2004.

[82] Cecchin, Tichi, "Encyclopédie des plantes médicinales ; Savoir connaître les plantes médicinales et les utiliser, préparation médicinales spécifiques dictionnaire des maladies et des remèdes", VECCHI, 351, 2004.

[83] Gage. D, "Aloe vera ; Nature's soothing healer", Bear and Company, US, 119, 1996.

[84] Fleurentin. J, Pelt J.M, "Guérisseurs et plantes médicinales du Yémen: au pays de l'encens, de l'aloès et du café ", Karthala édition, 203, 2004.

[85] Coats B. C, Ahola R, "Aloe vera ; The new millennuim : the future of wellness in the 21 st century", iuniverse, US, 332, 2003.

[86] Maenthaisong. R, Chaiyakunapruk. N, Niruntraporn. S, Kongkaew. C, "The efficacy of Aloe vera used for burn wound healing, a systemetic review", Journal of burns, V.33, n° 6, 713 Ŕ 718, September 2007.

[87] « Pharmacie Galénique formulation et technologie pharmaceutique ». https://www.livres-medicaux.com/pharmacie-galenique-formulation-et-technologie-pharmaceutique.html (consulté le juill. 07, 2020).

[88]. Olive. G, Analgesic/Antipyretic treatment: ibuprofen or acetaminophen An update. Therapie; 61(2):151-60, 2006.

[89] Leising. G, Resel. R, Stelzer. F, Tasch. S, Lanziner. A, Hantich. G, Physical aspects of dexibuprofen and racemic ibuprofen. Journal of clinical pharmacology; 36(12):3S, 1996.

[90] Kaehler. ST, Phleps. W, Hesse. E, Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. Inflammopharmacology; 11(4):371-83, 2003.

[91] Ferrero-Miliani. L, Nielsen. OH, Andersen. PS, Girardin. SE, Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1β generation. Clinical & Experimental Immunology; 147(2):227-35, 2007.

[92] Davis. RH, Parker. WL, Samson. RT, Murdoch. DP. Isolation of a stimulatory system in an aloe extract. Journal of the American Podiatric Medical Association; 81(9):473-8, 1991.

[93] Cabré. F, Fernández. MF, Calvo. L, Ferrer. X, García. ML, Mauleón. D, Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S (+)-ketoprofen *in vivo*. Journal of clinical pharmacology; 38(12):3S-10S, 1998.

[94] Kasliwal. N, Derle. D, Negi. J, Gohil. J, Effect of permeation enhancers on the release and permeation kinetics of meloxicam gel formulations through rat skin. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences; 3(5):193-9, 2008.

[95] Bonacucina. G, Cespi. M, Palmieri. GF, Characterization and stability of emulsion gels based on acrylamide/sodium acryloyldimethyl taurate copolymer. Aaps Pharmscitech; 10(2):368-75, 2009.

[96] Alves. MP, Scarrone. AL, Santos. M, Pohlmann. AR, Guterres. SS, Human skin penetration and distribution of nimesulide from hydrophilic gels containing nanocarriers. International journal of pharmaceutics; 341(1):215-20, 2007.

[97] Murthy. SN, Hiremath. SR, Physical and chemical permeation enhancers in transdermal delivery of terbutaline sulphate. AAPS Pharm Sci Tech;2(1):1-5, 2001.
[98] Manosroi A, Jantrawut P, Manosroi J. Anti-inflammatory activity of gel containing novel elastic niosomes entrapped with diclofenac diethylammonium. International journal of pharmaceutics. 2008; 360(1):156-63.
[99] Okokon. JE, Nwafor. PA, Antiinflammatory, analgesic and antipyretic activities of ethanolic root extract of Croton zambesicus. Pak J Pharmaceut Sci; 23(4):383-90, 2010
[100] Peloso. PM, Strategies and practice for use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Scandinavian journal of rheumatology; 25(105):29-46, 1996.
[101] Bergh. MS, Budsberg. SC, The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. Journal of Veterinary Internal Medicine; 19(5):633-43, 2005.

[102] Campos. DC, Costa. AS, Lima. AD, Silva. FD, Lobo. MD, Monteiro-Moreira AC *et al*. First isolation and antinociceptive activity of a lipid transfer protein from noni (*Morinda citrifolia*) seeds. International journal of biological macromolecules; 86:71-9, 2016.

[103] A. Nesterenko, I. Alric, F. Violleau, F. Silvestre, et V. Durrieu, « The effect of vegetable protein modifications on the microencapsulation process », *Food Hydrocoll.*, vol. 41, p. 95-102, déc. 2014, doi: 10.1016/j.foodhyd.2014.03.017.

[104] M. P. Nori, C. S. Favaro-Trindade, S. Matias de Alencar, M. Thomazini, J. C, de Camargo Balieiro, et C. J. Contreras Castillo, « Microencapsulation of propolis extract by complex coacervation », *LWT - Food Sci. Technol.*, vol. 44, nº 2, p. 429-435, mars 2011, doi: 10.1016/j.lwt.2010.09.010.

[105] D. V. Mendanha, S. E. Molina Ortiz, C. S. Favaro-Trindade, A. Mauri, E. S, **Monterrey-Quintero, et M. Thomazini**, « Microencapsulation of casein hydrolysate by complex coacervation with SPI/pectin », *Food Res. Int.*, vol. 42, nº 8, p. 1099-1104, oct. 2009, doi: 10.1016/j.foodres.2009.05.007.

[106] J.-P. BENOÎT, J. RICHARD, et M.-C. VENIER-JULIENNE, « Microencapsulation », *Ref : TIP453WEB - « Formulation »*, juin 10, 2013. https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/cosmetiques-procedes-de-formulation-42634210/microencapsulation-j2210/ (consulté le juill. 07, 2020).

[107] G. F. Palmieri, S. Martell, D. Lauri, et P. Wehrle, « Gelatin-Acacia Complex Coacervation as a Method for Ketoprofen Microencapsulation », *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 22, nº 9-10, p. 951-957, janv. 1996, doi: 10.3109/03639049609065925.

[108] R. T. Thimma et S. Tammishetti, « Study of complex coacervation of gelatin with sodium carboxymethyl guar gum: Microencapsulation of clove oil and sulphamethoxazole », *J. Microencapsul.*, vol. 20, nº 2, p. 203-210, janv. 2003, doi: 10.3109/02652040309178062.

[109] J. C. Soper, « Utilization of Coacervated Flavors », in *Encapsulation and Controlled Release of Food Ingredients*, vol. 590, 0 vol., American Chemical Society, p. 104-112, 1995.

[110] Z.-H. Ma, D.-G. Yu, C. J. Branford-White, H.-L. Nie, Z.-X. Fan, et L.-M. Zhu, « Microencapsulation of tamoxifen: application to cotton fabric », *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 69, nº 1, p. 85-90, févr. 2009, doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.11.005.

[111] R. J. Versic, « Flavor Encapsulation », in *Flavor Encapsulation*, vol. 370, 0 vol., American Chemical Society , p. 1-6, 1988.

[112] C. G. de Kruif, F. Weinbreck, et R. de Vries, « Complex coacervation of proteins and anionic polysaccharides », *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 9, nº 5, p. 340-349, déc. 2004, doi: 10.1016/j.cocis.2004.09.006.

[113] A. Ye, « Complexation between milk proteins and polysaccharides via electrostatic interaction: principles and applications – a review », *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 43, nº 3, p. 4016-415, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2621.2006.01454.x.

[114] A. Gharsallaoui, G. Roudaut, O. Chambin, A. Voilley, et R. Saurel, « Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview », *Food Res. Int.*, vol. 40, nº 9, p. 1107-1121, nov. 2007, doi: 10.1016/j.foodres.2007.07.004.

[115] A. C. Karaca, M. Nickerson, et N. H. Low, « Microcapsule production employing chickpea or lentil protein isolates and maltodextrin: physicochemical properties and oxidative protection of encapsulated flaxseed oil », *Food Chem.*, vol. 139, nº 1-4, p. 448-457, août 2013, doi: 10.1016/j.foodchem.2013.01.040.

[116] E. Pastor-Cavada, R. Juan, J. E. Pastor, M. Alaiz, et J. Vioque, « Protein isolates from two Mediterranean legumes: Lathyrus clymenum and Lathyrus annuus. Chemical composition, functional properties and protein characterisation », *Food Chem.*, vol. 122, nº 3, p. 533-538, oct. 2010, doi: 10.1016/j.foodchem.2010.03.002.

[117] G.-Q. Huang, Y.-T. Sun, J.-X. Xiao, et J. Yang, « Complex coacervation of soybean protein isolate and chitosan », *Food Chem.*, vol. 135, nº 2, p. 534-539, nov. 2012, doi: 10.1016/j.foodchem.2012.04.140.

[118] D. Zj, X. Sq, H. S, H. K, Z. Xm, et X. Sy, « Optimization of cross-linking parameters during production of transglutaminase-hardened spherical multinuclear microcapsules by complex coacervation. », *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 63, nº 1, p. 41-47, nov. 2007, doi: 10.1016/j.colsurfb.2007.11.007.

[119] S. Ibrić, M. Jovanović, Z. Djurić, J. Parojcić, et L. Solomun, « The application of generalized regression neural network in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit RS PO as matrix substance », J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc., vol. 82, no 2 3, p. 213 222, août 2002, doi: 10.1016/s0168-3659(02)00044-5.

[120] S. Ibrić et al, « Artificial neural networks in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit L 100 as matrix substance », AAPS PharmSciTech, vol. 4, no 1, p. E9, 2003, doi: 10.1208/pt040109.

[121] A. Mendyk et R. Jachowicz, « Decision Support Systems for Pharmaceutical Formulation Development Based on Artificial Neural Networks », Decis. Support Syst., janv. 2010, doi: 10.5772/39468.

[122] S.-W. Yin, C.-H. Tang, Q.-B. Wen, X.-Q. Yang, et D.-B. Yuan, « The relationships between physicochemical properties and conformational features of succinylated and acetylated kidney bean (Phaseolus vulgaris L.) protein isolates », Food Res. Int., vol. 43, no 3, p. 730 738, avr. 2010, doi: 10.1016/j.foodres.2009.11.007.

[123] A. O. Matemu, H. Kayahara, H. Murasawa, S. Katayama, et S. Nakamura,« Improved emulsifying properties of soy proteins by acylation with saturated fatty acids », Food Chem., vol. 124, no 2, p. 596 602, janv. 2011, doi: 10.1016/j.foodchem.2010.06.081.

[124] A. Nesterenko, « Etude et fonctionnalisation de protéines végétales en vue de leur application en microencapsulation », p. 239.

[125] B. G. Shilpashree, S. Arora, P. Chawla, et S. K. Tomar, « Effect of succinylation on physicochemical and functional properties of milk protein concentrate », Food Res. Int., vol. 72, p. 223 230, juin 2015, doi: 10.1016/j.foodres.2015.04.008.

[126] A. Singh, A. Majumder, et A. Goyal, « Artificial intelligence based optimization of exocellular glucansucrase production from Leuconostoc dextranicum NRRL B-1146 », Bioresour. Technol., vol. 99, no 17, p. 8201 8206, nov. 2008, doi: 10.1016/j.biortech.2008.03.038.

[127] M. Zafar, S. Kumar, S. Kumar, et A. K. Dhiman, « Artificial intelligence based modeling and optimization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) production process by using Azohydromonas lata MTCC 2311 from cane molasses supplemented with volatile fatty acids: a genetic algorithm paradigm », Bioresour. Technol., vol. 104, p. 631 641, janv. 2012, doi: 10.1016/j.biortech.2011.10.024.

[128] S. Rebouh, M. Bouhedda, S. Hanini, et A. Djellal, « Neural Modeling Adsorption of Copper, Chromium, Nickel, and Lead from Aqueous Solution by Natural Wastes », in Progress in Clean Energy, Volume 1: Analysis and Modeling, I. Dincer, C. O. Colpan, O. Kizilkan, et M. A. Ezan, Éd. Cham: Springer International Publishing, p. 341 356, 2015.

[129] S. Lefnaoui, S. Rebouh, M. Bouhedda, M. M. Yahoum, et S. Hanini, « Artificial Neural Network Modeling of Sustained Antihypertensive Drug Delivery using Polyelectrolyte Complex based on Carboxymethyl-kappa-carrageenan and Chitosan as Prospective Carriers », in 2018 International Conference on Applied Smart Systems (ICASS), nov. 2018, p. 1 8, doi: 10.1109/ICASS.2018.8651985.

[130] K. M. Desai, S. A. Survase, P. S. Saudagar, S. S. Lele, et R. S. Singhal, « Comparison of artificial neural network (ANN) and response surface methodology (RSM) in fermentation media optimization: Case study of fermentative production of scleroglucan », Biochem. Eng. J., vol. 41, no 3, p. 266 273, oct. 2008, doi: 10.1016/j.bej.2008.05.009.

[131] M. A. A. Castro, « Optimisation de la pH-sensibilité de protéines végétales en vue d'améliorer leurs capacités d'encapsulation de principes actifs destinés à la voie orale », p. 244.