REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. YAHIA FARES DE MEDEA
Faculté des Sciences et de La Technologie
Département de Génie des procédés et Environnement

Projet de Fin d'Etudes Pour l'obtention d'un diplôme de Master en Génie des procédés

Option : ***GENIE DES PROCEDES PHARMACEUTIQUES ET ANALYTIQUES***

THÈME :

ÉTUDE DE LÉBIRATION DU PIROXICAM Á PARTIR D'UNE ÉMULSION GÉLIFÉE

Réalisé par :

CHIBI Karima

MANSOURI Khadidja

Proposé et encadré par :

Mme LEFNAOUI-KERRACHE Sonia

Co-encadré par :

M^{me} YAHOUM-KALACHE Madiha Malha

Septembre 2015

Remerciements

Nous tenons avant tout à remercier "ALLAH ' ' qui nous a donné le courage et la volonté tout au long de la préparation de ce mémoire.

Nous commençons par exprimer notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements à notre promotrice,Mme Sonia Kerrachepour son encadrement et notre co-promotrice Mme Madiha Melha Yahoum pour les conseils qu'elle n'a cessé de nous prodiguer, ainsi que pour son encouragement.

Ce travail a été réalisé au sein des Laboratoires de la filiale Antibioticaldu groupe Saidal, ainsi qu'au laboratoire de recherche scientifique de chimie 2 dans le Hall Technologique de L'université de Médéa. Nous tenons donc à remercier l'ensemble du personnel nous ayant aidé et soutenu pendant la mise en œuvre de nos travaux.

Nos remerciements vont également à tous nos amis sans exception. Pour finir, nous tenons à remercier nos parents et tous les membres de nos familles respectives pour tout l'amour et lesoutien qu'ils nous ont apportés jour après jour.

Chibi&Mansouri

Dédicace

Si mon Cœur m'interroge sur mes plus grande amour
après "ALLAH "
et son " prophète ,c'est bien mes parents qui m'ont donné
tout le courage et la
tendresse dans toute ma vie.
Je dédie ce modeste travail à :
À des doses de tasse vide à déposer pour amour
Fatiguer de ses doigts pour nous donner un moment de
bonheur
Pour récolter les épines de Derby à moi, ouvrant la voie à
la sciencePour le grand cœur (Cher papa)
Un symbole de l'amour et le baume de guérison
Cœur en blanc à vif (et ma mère bien-aimée)
Chère mes sœur wafia, faizasaliha,mazora et aicha
Pour gagné en force et l'amour n'a pas de limites
A tous mes frères mohamed, kamel,
hamza,etsourtoutfarouk.
Pour faire face à plein d'innocence et de l'amour pour mes
jours fleuri et fleuri bourgeons pour demain
En fin, je remercie ma copine et binôme fahima qui a
contribuée à la réalisation de ce modeste travail.

Khadidja

Dédicace

Je remercie le dieu le tout puissant de m'avoir motivé à Réaliser ce modeste travail.

Je dédié ce travail à :

Mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments

Les plus pénibles de ce long chemin, ma mère qui a été à mes

Côtés et ma soutenu durant toute ma vie, et mon père qui aSacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis,

Merci mes parents que dieu les protèges contre tout mal.

A mes très chers sœurs : zahira ,sabrina, amina et khadidja

A toute ma famille sans exception.

A tous mes amis

A tous mes collègues de l'université de MEDEA.

Une grande merci a tous qui contribué de prés ou loin pour l'élaboration de ce projet

En fin, je remercie ma copine et binôme khadidja qui a contribuée à la réalisation de ce modeste travail.

Fahima 

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تشكيل مرهم لتطبيق موضعي ضد الالتهابات : تم دراسة عامل التحرر لبيروكسيكام لهذا المرهم مقارنة بهلام البيروكسيكام المتوفر تجاريا. تم اعداد هذه المستحلبات باستعمال زيت نباتي زيت الحبة السوداء وعامل الاستقرار كصمغ اكزنتان وتوين 80. قبل خاصية التحرر لبيروكسيكام تم دراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية والريولوجية لجميع المستحلبات الهلامية المتحصل عليها. سجلت النتائج المتحصل عليها تحرير الدواء اعلى مما اضهره هلام بيروكسيكام؛ كما لاحضنا ان عامل الاستقرار اكزنتان كان له اثر اكبر على تحرير الدواء بالنسبة للهلام التجاري .

الكلمات الرئيسية : مضادات الالتهاب ، مستحلب هلامي ، صمغ اكزنتان ، بيروكسيكام ريولوجي

Résumé :

L'objectif du présent travail est de formuler un émulgel destiné à l'administration topique d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien : le piroxicam et d'étudier son profil de libération à partir de cette forme par rapport à la forme galénique de référence sous forme de gel. Les émulgelsont été préparés à base d'huile de nigelle en tant que phase huileuse et stabilisés par le tween 80 et la gomme xanthane. Avant le test de libération in-vitro, toutes les préparations obtenues ont subies une caractérisation physico-chimique et rhéologique. D'après les résultats obtenus, les émulgels exhibent un comportement rhéologique rhéofluidifiant et la présence de xanthane permet de prolonger la libération du piroxicam relativement à la forme de référence.

Mots clés : Anti-inflammatoire non-stéroïdien,émulgels, gélifiant,gomme xanthane, piroxicam,rhéologie.

Abstract :

The aim of this work is to formulate an emulgel for topical administration of anon-steroïdien anti-inflammatory drug: piroxicam and the study of its release profile from this dispersed form relatively to the reference galenic form that is a gel. The emulgels have been prepared using nigella sativa oil as oily phase and stabilized by tween 80 and xanthan gum. Previously to thein vitro-liberation test, all obtained preparations were subjected to physic-chemical and rheological characterization. From the obtained results, the emlgels exhibit a shear thinning rheological behavior and the presence of xanthan allows a prolonged liberation of piroxicam relatively to the galenic form of reference.

Mots clés: Emulgels,non-steroïdial anti-inflammatory drugs,gélifiant,piroxicam,rheology, xanthan gum.

SOMMAIRE

Remerciements
Nomenclature
Symboles et abréviations.
Liste des tableaux
Liste des figures
INTRODUCTION GENERALE :..... 1

CHAPITRE I: LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS.

I.1.INTRODUCTION..... 3
I.2. HISTORIQUE…….. 3
I.3. RAPPELS DE PHYSIOPATHOLOGIE…….. 4
I.3.1 Définition de l'inflammation …… 4
I.3.2. Types d'inflammation……... 5
I.3.2.1. L'inflammation aiguë……. 5
I.3.2.2. L'inflammation chronique……. 6
I.3.2.3. Différence entre l'inflammation chronique et l'inflammation aiguë…….. 6
I.4. MECANISME D'ACTION…….. 7
I.5. CLASSIFICATION DES AINS…….. 9
I.5.1Classification des anti-inflammatoires non-stéroïdiens selon leur structure chimique 9
I.5.2.Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens en fonction de leur sélectivité 9
I.5.3. Classificationdes anti-inflammatoires non stéroïdiens selon leur risque…….. 11
I.5.4 Classification pharmacocinétique des AINS……... 12
I.6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES……. 12
I.6.1. Action antipyrétique……. 13
I.6.2. Action antalgique……. 13
I.6.3. Action anti-inflammatoire…… 14
I.6.4. Action anti-agrégeant……... 15
I.6.5. Action sur le métabolisme de l'acide urique…… 15
I.7. PHARMACOCINETIQUE…… 15
I.7.1. Voies d'administration……. 15
I.7.1.1. Voie orale…….. 15
I.7.1.2. Voie rectale……... 15
I.7.1.3. Voie parentérale…… 15
I.7.1.4. voie locales…… 16
I.7.2. Distribution……... 16
I.7.3. Demi- vie d'élimination plasmatique……... 16
I.7.4. Métabolisme et élimination…….. 16
I.8. PHARMACODYNAMIE…… 16
I.9. PRINCIPAUX MEDICAMENTS……... 17
I.10. INDICATION DE TRAITEMENT…… 19

I.10.1. En traitement symptomatique au long cours…….. 19
I.10.2. En traitement de courte durée…….. 19
I.11. INTERACTION MEDICAMENTEUSE……. 19
I.12.CONCLUSION……... 21

CHAPITRE II :LES EMULGELS.

II.1. INTRODUCTION……. 22
II.2. BARRIERE CUTANEE…….. 22
II.2.1. Structure et fonctions de la peau……. 23
II.2.2. Voies de pénétration cutanée…….. 25
II.2.3. Facteurs influençant la pénétration cutanée……. 26
II.2.3.1. Facteurs physiques…… 26
II.2.3.2. Facteurs physico-chimiques…….. 26
II.3.DEFINITION DES EMULGELS…… 26
II.4. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES EMULGELS…….. 27
II.4.1. Avantages des émulgels…….**.....** **27**
II.4.2. inconvénients …… 28
II.5. APPLICATION PHARMACEUTIQUE DES EMULGELS……. 28
II.6. CONSIDERATIONS DE FORMULATION…….**.....** 29
II.6.1. choix des matières premières…….**...** 29
II.6.2. phases hydrophile et hydrophobe……..**.....** 29
II.6.3. émulsifiants…… 30
II.6.4. gélifiants……. 30
II.6.5. Modificateurs de pénétration……. 30
II.7. METHODES DE FORMULATION DES EMULGELS……. 31
II.8. CARACTERISATION DES EMULGELS……... 32
II.8.1. Contrôles macroscopiques…… .. 32
II.8.2. Contrôles microscopiques……. 32
II.8.3. Etudes rhéologiques……. 32
II.8.4. test d'étalement…… 32
II.8.5. indice de Gonflement…… 33
II.8.6. uniformité de teneur…….. 34
II.8.7. Test d'irritation cutanée (patch test)……. 34
II.8.8. libération *in-vitro* et *in-vivo*…… 34
II.9.CONCLUSION……. 35

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1.INTRODUCTION……... 36
III.2.MATERIEL DE PREPARATION…….. 36
III.3. MATERIEL DE CARACTERISATION…… 36
III.4.PRODUITS UTILISE…….. 37

III.4.1. principe actif : Piroxicam…… 37
III.4.2. tensioactif ……..... 38
III.4.3. polymères utilisés……..... 39
III.4.3.1. stabilisant : la gomme xanthane…… 39
III.4.3.2. gélifiant…… 40
III.4.4. solvant : Propylène glycol…….. ... 40
III.4.5. Huile de nigelle…… 42
III.5. MODE OPERATOIRE……. 42
III.5.1. Préparation du gel de carbopol..... 42
III.5.2.Préparation des émulsions…… 42
III.6. CARACTERISATION DES EMULGELS…… 45
III.6.1 Aspect visuel……. 45
III.6.2 PH…… 45
III.6.3.Conductivité…….. 45
III.6.4. Stabilité…… 45
III.6.5. Examen microscopique…… 46
III.6.6.Test étalement……... 46
III.6.7. viscosité……..... 46
III.6.8.Etude de libération…… 46
III.7.CONCLUSION……..... 46

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1.INTRODUCTION……... 47
IV.2.ASPECT VISUEL……... 47
IV.3.MESURE DU pH ……... 48
IV.4.MESURE DE LA CONDUCTIVITE ……. 48
IV.5. EXAMEN DE LA STABILITE ACCELEREE PAR CENTRIFUGATION ……... 49
IV.6. EXAMEN MICROSCOPIQUE …… 49
IV.7. TEST D'ETALEMENT……..... 50
IV.8.ETUDE DE LA VISCOSITE…….. 51
IV.9.ETUDE DE LIBERATION IN-VITRO…….. 52
IV.9.1. Effet du Tween 80 sur la libération …… 53
IV.9.2.Effet de la fraction huileuse ……. 54
IV.9.3.Effet de la composition en xanthane …… 55
IV.10.CONCLUSION ……
BIBLIOGRAPHIE
ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

Nom	Titre	Page
CHAPITRE I		
Tableau I.1	Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens en fonction de leur sélectivité	**10**
Tableau I.2	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	**18**
Tableau I.3	Quelques interactions médicamenteuses des AINS	**20**
CHAPITRE II		
Tableau II.1	Différentes formulations pharmaceutiques à base d'émulgels**.**	**28**
Tableau II.2	Composition de différentsémulgels	**30**
CHAPITRE III		
Tableau III.1	Propriétés physico-chimiques du piroxicam	**38**
Tableau III.2	Les propriétés physico-chimiques du Tween 80	**39**
Tableau III.3	Les propriétés physico-chimiques de la gomme xanthane	**39**
Tableau III.4	Les propriétés physico-chimiques du carbopol 934	**40**
Tableau III.5	Les propriétés physico-chimiques du propylène glycol	**41**
Tableau.III.6	Matrice des composition qualitatives et quantitatives	**45**
CHAPITRE IV		
Tableau IV.1	Résultats de l'observation visuelle des émulgels préparés	**47**
Tableau IV.2	Résultats du pH des émulgels	**48**
Tableau IV.3	Résultats de mesure des conductivités des émulgels	**48**

LISTE DES FIGURES

Nom	Titre	Page
CHAPITRE I		
Figure I.1	Structures chimiques de l'acide salicylique(a) et de l'aspirine (b)	**4**
Figure I.2	La vasodilatation : premier phénomène visible de la réaction inflammatoire	**5**
Figure I.3	Mécanismed'action des AINS	**8**
Figure I.4	Schématisation de la sélectivité des AINS pour COX2	**11**
Figure I.5	Effetanalgésique des AINS	**14**
Figure I.6	Activité anti-inflammatoire des AINS.	**14**
CHAPITRE II		
Figure II. 1	Structure générale de la peau chez l'homme	**24**
Figure II. 2	Les voies de pénétration transcellulaire et intercellulaire au niveau du stratum corneum.	**25**
Figure II.3	Procédé de préparation des émulgels	**31**
Figure II.4	Illustration dutest d'étalement	**33**
Figure II.5	Schéma d'une cellule de diffusion de Franz	**34**
CHAPITRE III		
Figure III.1	La structure chimique du piroxicam	**37**
Figure III.2	La structure chimique du Tween 80	**38**
Figure III.3	Structure chimique de la gomme xanthane	**40**
Figure III.4	Structure chimique de propylène glycol	**41**
Figure III.5.	Illustration des étapes de préparation des émulgels.	**44**
CHAPITRE IV		
Figure IV.1	Les résultats des contrôles microscopiques	**49**
Figure IV.2	Résultats du test d'étalement	**50**
Figure IV.3	Résultats de la viscosité apparente à 200rpm	**51**
Figure IV.4	Effet du Tween 80 sur la viscosité des émulgels	**52**
Figure IV.5	Profils de libération du piroxicam à partir des émulgels et dugelde référence	**53**
Figure IV.6	Effet de la présence du Tween 80 sur la libération du piroxicam à partir des émulgels	**54**
Figure IV.7	Effet de la composition en huile sur la libération du piroxicam	**55**
Figure IV.8	Effet de la composition en xanthane sur la libération du piroxicam	**55**

SYMBOLES ET ABBREVIATIONS

SYMBOLES

Symboles	Significations	Unités
s	l'étalement	-
m	le poids attaché au bloc supérieur	g
l	Longueur des lames	cm
t	temps pris pour séparer les deux lames complètement l'une de l'autre	s
Sw	pourcentage de gonflement à l'équilibre,	%
wt	Poids de l'émulgelaprés un temps t	wt
Wo	Poids initial de l'émulgel au temps zéro	-

ABREVIATIONS

AINS:anti-inflammatoires non stéroïdiens

CMC : carboxy méthyl cellulose

COX: la cyclooxygénase.

COX 1: la cyclooxygénase 1.

COX 2: la cyclooxygénase 2.

COXIBS: Inhibiteurs " sélectifs " de la COX2

E/H : eau dans huile

EMG : émulgel

H/E : huile dans eau

HLB : Hydrophile lypophile balance

HPMC : :hydroxypropylméthylcellulose

IC50: Concentration d'un composé Inhibant 50% de l'effet observer

IgA: Immunoglobulines de type A

LP: Libération Prolongée.

NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.

PA : principe actif.

PG: prostaglandines

PGE: prostaglandines E

PGE2: Prostaglandines E2

PGH2: prostaglandines H2

PGI: prostaglandines I

TA : tension actif

TxA:thromboxanes A

TxA 2: thromboxanes A 2

UV : ultra violet

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Les anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques forment une vaste famille de composés apparemment très hétérogène puisque constituée de substances aux structures chimiques très diverses. Néanmoins, ces produits présentent des propriétés communes tant au point de vue de leurs actions thérapeutiques que de leurs effets indésirables La pharmacologie des AINS a beaucoup évolué au cours de la dernière période tant sur le plan de la synthèse de nouveaux médicaments que sur celui de la découverte de leur mode d'action. En effet, la découverte de leur action inhibitrice de la synthèse des prostaglandines, a permis de préciser le mécanisme d'action de ces substances et de stimuler les recherches visant à élaborer des produits nouveaux, possédant moins d'effets indésirables, en particulier gastriques **[1]** et l'amélioration de leur efficacité en utilisant des formes galéniques appropriées.

Le début des années 50 a connu la commercialisation du premier médicament pour application cutanée. Ce produit se présentait sous la forme d'une pommade contenant de la nitroglycérine comme substance active et permettait de traiter de façon systémique les angines de poitrine. Ce médicament ouvrait l'ère des systèmes transdermiques, mais ce n'est qu'au début des années 80 qu'une forme plus adaptée fut mise sur le marché sous la forme d'un patch. Cette avancée technologique en matière de formulation marquait l'apparition des concepts de « Drug Delivery » Systems travaillés aujourd'hui par de nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique **[2].**

De nos jours les formes topiques sont aussi diverses que variées. L'émulsion est la forme galénique la plus souvent utilisée dans l'application topique. Ce type de formulation présente l'avantage d'associer dans la même formulation des substances solubles dans l'eau et dans l'huile, de donner un toucher agréable, de protéger certains principes actifs et de modifier le profil de libération et de perméation de principes actifs **[3-4].**Une autre forme très utilisée après les émulsions est la forme gel. Lorsque ces deux formes sont conjuguées ensemble, on parlera de la forme émulgel.

L'objectif du présent mémoire est de formuler un émulgel en vue de l'administration d'un principe actif appartenant à la famille des antiinflammatoires non-steroidiens . Dans cette optique :

- ✓ Un premier chapitre, est consacré à une étude détaillée des antiinflammatoires non-steroidiens, qui compte de nos jours une infinité de molécules formant diverses sou-familles.
- ✓ Un second chapitre aborde la peau comme organe cible, sa composition et les facteurs qui influencent l'absorption cutanée et présente une revue détaillée des émulgels en tant que forme topique.
- ✓ Un troisième et un quatrième chapitreseront consacrés respectivement au matériel et méthodes utilisés et aux résultats et discussions. Et on finira avec une conclusion générale.

CHAPITRE I

LES ANTIINFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS

CHAPITRE I :

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROÏDIENS.

I.1. INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluent l'aspirine et de nombreux composés. Ils sont anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques. Les produits envisagés ici inhibent tous la cyclooxygénase (cox) des tissus enflammés et exercent d'autres propriétés intéressantes vis à vis de la biochimie de l'inflammation. Leur action thérapeutique est très puissante. Ces produits sont largement prescrits surtout chez le sujet rhumatisant **[3].**

L'objet du présent chapitre est de passer en revue, les différentes classes d'AINS ainsi que leurs principales caractéristiques pharmacologique et leurs applications.

I.2. HISTORIQUE

L'histoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens a commencé avec l'utilisation des feuilles et de l'écorce de saule par les anciens égyptiens et par *Hippocrate* pour traiter la fièvre et/ou la douleur. Après des milliers d'années d'un usage empirique de cette plante médicinale, c'est en 1897 que *Felix Hoffmann* fut le premier à synthétiser l'acide acétylsalicylique (figure.I.1(b)) mieux toléré au niveau du goût que l'acide salicylique(figure.I.1(a)) extrait de la plante. En 1899, l'appellation Aspirine fut enregistrée, et un an après, les premiers comprimés furent fabriqués. À l'heure actuelle, la famille des AINS à laquelle appartient l'acide acétylsalicylique possède de nombreuses indications thérapeutiques, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Avec un large spectre d'activités pharmacologiques de type anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et antiplaquettaire, les AINS sont aujourd'hui une des classes médicamenteuses les plus utilisées dans le monde **[4].**

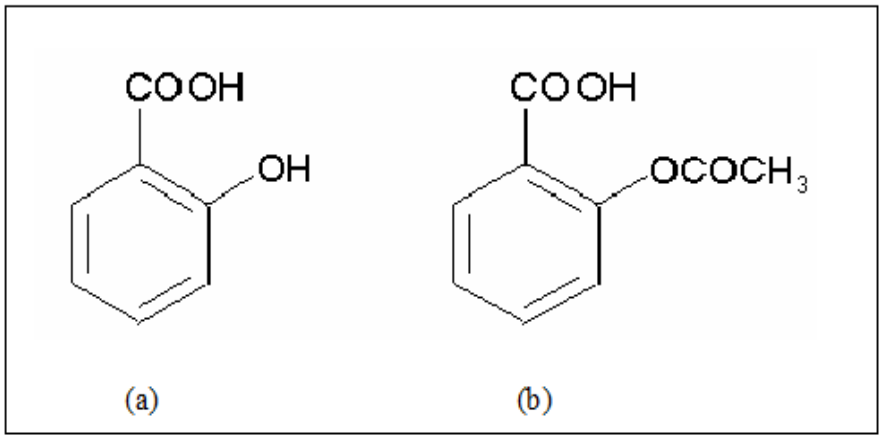


Figure I.1. Structures chimiques de l'acide salicylique(a) et de l'aspirine (b) **[5].**

I.3. RAPPELS DE PHYSIOPATHOLOGIE

I.3.1 Définition de l'inflammation :

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs, responsable d'effets délétères, mais il s'agit là du prix que l'organisme doit parfois payer pour assurer le maintien de son intégrité. Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique… L'inflammation commence par une réaction de « reconnaissance » faisant intervenir certaines cellules de l'organisme (monocytes, macrophages, lymphocytes) ou des protéines circulantes (anticorps, protéines du complément, facteur de Hageman…). A la phase de reconnaissance fait suite la mise en jeu séquentielle de tout un ensemble de cellules et de médiateurs dont l'ordre d'intervention est complexe et variable. Certains médiateurs, comme les prostaglandines et les cytokines, sont produits par différents types cellulaires, agissent sur plusieurs types cellulaires et contrôlent parfois leur propre production par régulation rétroactive. C'est dire la complexité des mécanismes de la réaction inflammatoire, empêchant la description d'un schéma

d'ensemble et obligeant à une description analytique et individuelle des cellules et des médiateurs qui la composent **[6].**

I.3.2. Types d'inflammation [7]

I.3.2.1. L'inflammation aiguë :

Elle est connue depuis fort longtemps et ses signes cardinaux ont été décrits au tout début de notre ère dans les traités de médecine grecque. Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réactions à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques… Elle évolue en 3 phases :

- **La phase vasculaire :**

Débute par une vasoconstriction réflexe locale de courte durée suivie d'une vasodilatation des vaisseaux de moyen et petit calibre. La viscosité sanguine augmente. Puis, apparaît la margination des leucocytes dont l'adhérence aux cellules endothéliales précède la diapédèse. Il se produit une augmentation locale de la perméabilité vasculaire avec transsudation plasmatique, œdème et fibrinoformation locale **[7].**

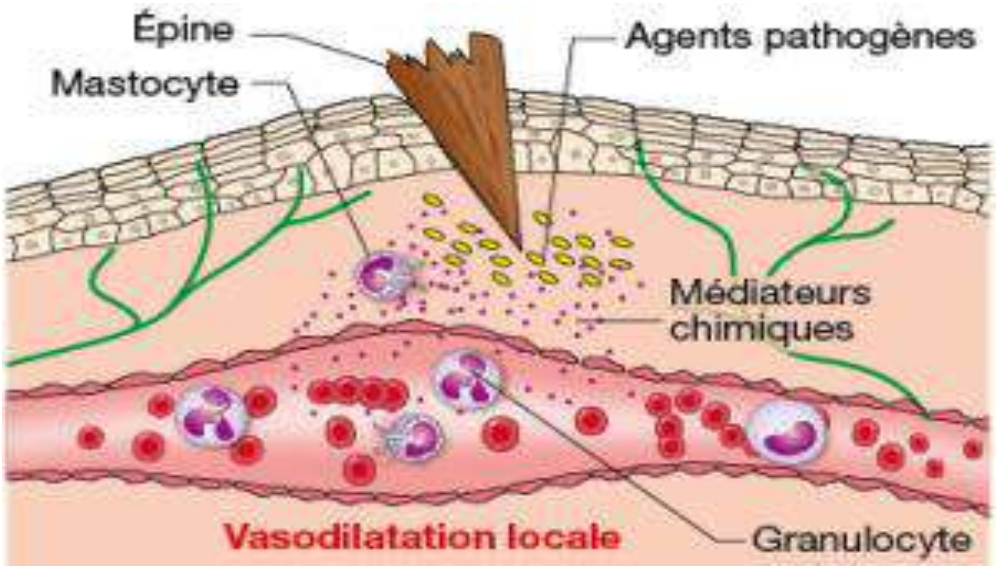


Figure I.2. La vasodilatation : premier phénomène visible de la réaction inflammatoire **[8].**

- **La phase cellulaire :**

Correspond à l'afflux extravasculaire des leucocytes. Elle débute avec les polynucléaires neutrophiles, suivis dans un second temps par les cellules mononucléées, principalement les macrophages. Phagocytose et libération d'enzymes hydrolytiques des polynucléaires permettent la destruction de l'agent pathogène. Les macrophages permettent le nettoyage du foyer inflammatoire et l'élimination des débris cellulaires et tissulaires **[7].**

- **La phase de résolution** :

Au cours de laquelle l'apoptose des polynucléaires joue un rôle important dans la terminaison de la réaction inflammatoire. Au cours de l'inflammation aiguë, le système immunitaire intervient peu **[7]**.

I.3.2.2. L'inflammation chronique :

L'inflammation chronique correspond à un échec de l'inflammation aiguë. La persistance de l'inflammation va être responsable de séquelles anatomiques et fonctionnelles qui font la gravité des maladies inflammatoires chroniques.

Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours compris. Il peut s'agir de la persistance de la substance pathogène. Mais il est aussi possible que cette inflammation se perpétue en l'absence de tout agent pathogène.

I.3.2.3. Différence entre l'inflammation chronique et l'inflammation aiguë :

- Les phénomènes vasculaires et cellulaires coexistent tout au long de son évolution.
- Si les polynucléaires jouent un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire aiguë, ce sont les macrophages qui sont au centre de la réaction inflammatoire chronique.
- Les lymphocytes et les plasmocytes sont fréquemment présents, surtout s'il existe une cause immunitaire à l'inflammation chronique.
- Rapidement, le tissu conjonctif est détruit localement, remplacé par un tissu fibro inflammatoire riche en collagène.

- La phase de réparation fait intervenir des fibroblastes à l'origine d'un tissu cicatriciel fibreux n'ayant pas les propriétés du tissu initial.

C'est cette réaction inflammatoire qui accompagne de nombreuses grandes pathologies chroniques. La chronicité de l'inflammation et sa localisation à plusieurs organes est à l'origine du concept des maladies systémiques, maladies au cours desquelles l'autoimmunité joue un rôle important dans l'entretien de l'inflammation : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Gougerot-Sjögren, maladie de Crohn…

I.4. MECANISME D'ACTION

Toutes les molécules de cette classe ont, à peu de choses prés, le même mode d'action .Ce sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) c'est –à- dire qu'ils bloquent son action.

La COX est une protéine, une enzyme qui intervient au sommet d'une cassade de réaction aboutissant à la formation de substance impliquées dans :

- L'inflammation (rougeur, douleur, ect.).
- La fièvre.
- L'agrégation des plaquettes sanguines (à faible dose seulement).
- La protection de la muqueuse de l'estomac.
- Cette COX existe sous plusieurs formes dont chacune a ses spécificités :
    - ✓COX-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux.
    - ✓COX-2 est spécifique de l'inflammation et de la fièvre **[9]**.

L'action anti-inflammatoire des AINS résulte principalement d'une inhibition des COX. Ces enzymes, également appelées prostaglandines synthéases, catalysent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, thromboxanes et prostacycline.

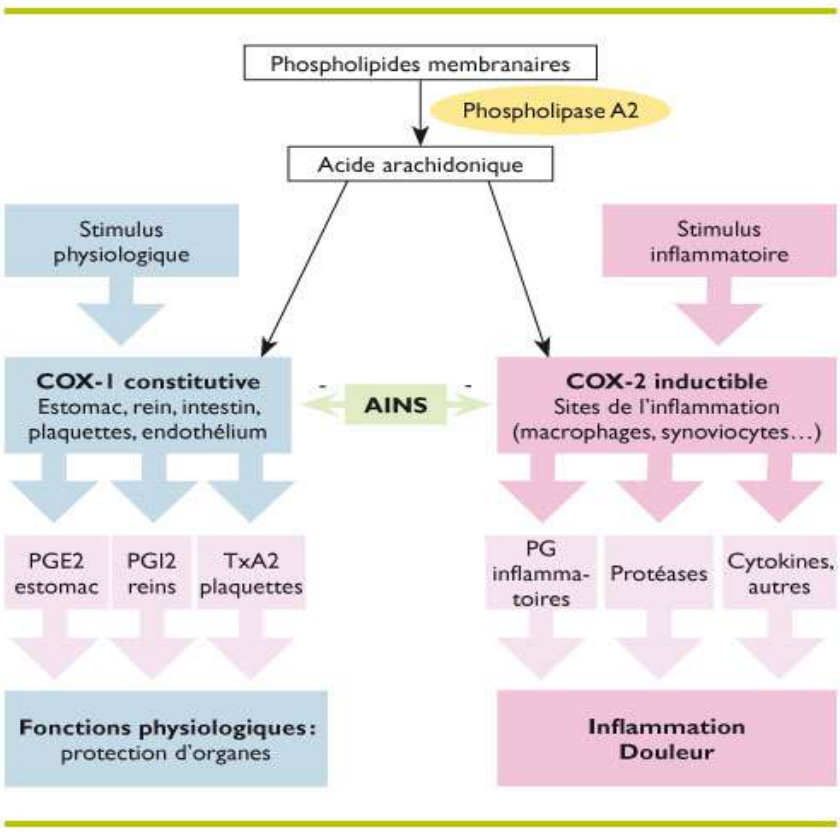


Figure I.3. Mécanisme d'action des AINS **[10].**

Donc Sur le plan du mode d'action, il existe 3 familles de produits **[10]**.

- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles :**

Se fixent dans le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel : l'acide arachidonique. La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.

- **Les inhibiteurs irréversibles :**

Tels que l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méclofénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.

- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles dont l'action est liée à la capture des radicaux libres** :

En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à une peroxydase pour former un complexe enzymatique : la prostaglandine endoperoxyde synthétase. Ce complexe forme la PGH2, plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline.
Cette réaction nécessite la présence de radicaux libres. Si ces derniers sont fixés par des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée.
Une nouvelle sous-classe d'AINS est apparue : les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou coxibs. Ces nouveaux médicaments, en agissant seulement sur l'enzyme qui pas impliqué dans les effets secondaires, gardent la même efficacité mais entrainent moins de troubles digestifs que les AINS classiques **[9].**

I.5. CLASSIFICATION DES AINS

I.5.1 Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens selon leur structure chimique [11] :

Les AINS sont regroupés en plusieurs familles chimiques qui possèdent certaines particularités. On distingue ainsi :

- anti-inflammatoires indoliques : 'indométacine (INDOCID).
- anti-inflammatoires arlcarboxyliques : diclofénac (VOLTARENE), naproxéne (APRANAX) ;
- anti-inflammatoires oxicams : piroxicam (FELDENE) ;
- anti-inflammatoires anthraniliques (fénamates) : acide niflumique (NIFLURIL) ;
- anti-inflammatoires pyrazolés : phénylbutazone (BUTAZOLIDINE) ;
- anti-inflammatoires salicylés : acide acétylsalicylique (ASPIRINE).
- inhibiteurs sélectifs de la cox-2 : célécoxib (CELEBREX).
- l'acide acétylsalicylique (aspirine) ne possède des propriétés anti-inflammatoires qu'à fortes doses (3 à 6 g/j).

I.5.2.Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens en fonction de leur sélectivité :

Plusieurs études *in vitro* ont été réalisées pour comparer les activités inhibitrices relatives des AINS sur COX-1 et COX-2. Leur objectif est de calculer un ratio qui met en rapport l'affinité

de l'AINS pour chaque isoforme de COX. Cette affinité est estimée par la détermination de la IC50 qui signifie la concentration de l'AINS inhibant 50% de l'activité enzymatique de COX1 ou de COX-2. Un AINS présentant un ratio (IC50 COX-1/IC50 COX-2) supérieur à 1, inhibe donc préférentiellement voire sélectivement la COX-2.

Il est difficile de comparer les résultats issus de ces différents modèles *in vitro*, étant donné la très grande variabilité des techniques et systèmes cellulaires employés. Dans le but d'établir un lien entre la toxicité gastro-intestinale de certains AINS et leurs capacités d'inhiber la COX-1, une étude réalisée sur du sang humain total a testé l'affinité de 45 AINS d'inhiber chaque isoforme de COX. Les auteurs ont ensuite élaboré une classification des AINS selon leurs niveaux de sélectivité (Tableau I.1) **[4].**

. **Tableau I.1.** Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens en fonction de leur sélectivité **[10]**

Inhibiteurs non sélectifs COX-1 et COX-2
• Acide méfénamique
• Ibuprofène, dexibuprofène, flurniprofène, dexkétoprofène,
• Naproxène, diclofénac, kétorolac,
• Piroxicam, ténoxicam
• Indométacine, étodolac, nabumétone
Inhibiteurs semi-sélectifs COX-1 et COX-2
• Méloxicam, nimésulide
Inhibiteurs sélectifs COX-2
• Célécoxibe
• Etoricoxibe

Ainsi, on peut distinguer des AINS qui inhibent la COX-2 de manière très sélective, tels que le rofécoxib. D'autres composés, comme le nimésulide et le méloxicam, ont 5 à 50 fois plus d'affinité pour la COX-2. Une dernière catégorie regroupe les inhibiteurs qui ne possèdent

aucune préférence pour une isoforme en particulier, comme l'indométacine et l'acide acétylsalicylique (cf.figure.I.4) **[4].**

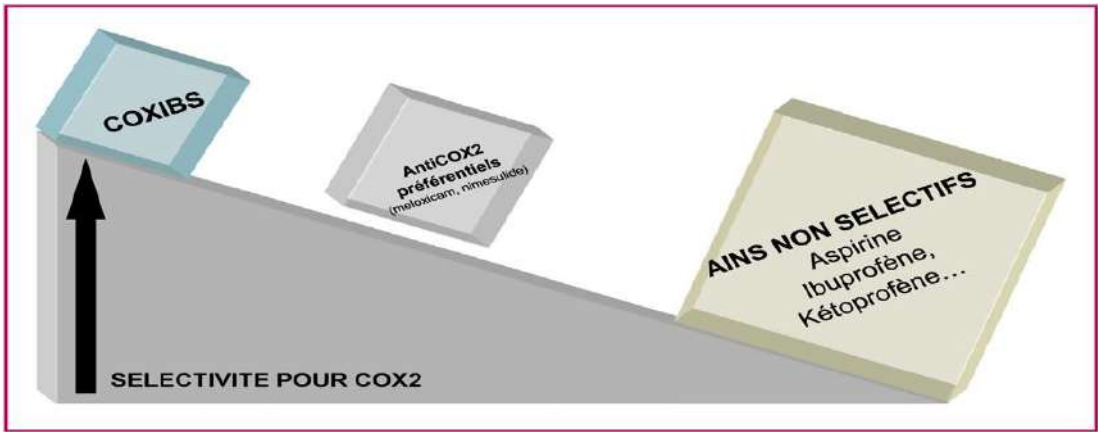


Figure I.4. Schématisation de la sélectivité des AINS pour COX2 **[10]**

I.5.3. Classification des anti-inflammatoires non stéroïdiens selon leur risque [12] :

- **Liste I**, ceux dont les risques sont les plus importants, souvent avec une demi vie longue, dont les indications sont donc les plus limitées (situations où les autres échouent parfois).La phénylbutazone (pyrazolés), l'indométacine (indoles) et les oxicams.
- **Liste II**, ceux dont les risques sont acceptables lorsqu'on a besoin d'un anti-inflammatoire dans une indication comme la douleur des dysménorrhées en prise discontinue itérative, par exemple. Les dérivés arylcarboxyliques et la plupart des fénamates.

- **Hors liste** : des spécialités de certains AINS qui, à certaines doses au moins, semblent présenter un risque suffisamment limité et contrôlable pour pouvoir être utilisés sans prescription médicale. Les doses d'AINS quand ils sont utilisés comme antalgiques sont inférieures de moitié (environ) aux doses anti inflammatoires. Les salicylés parce que tout le monde « sait » les utiliser l'ibuprofène et le kétoprofène, à dose antalgique **[11]**.

I.5.4 Classification pharmacocinétique des AINS [5] :

La classification chimique des AINS s'avère peu utile sur le plan de la prescription pratique courante. Il est en effet plus important de connaître leur demi-vie d'élimination qui conditionne directement leur rythme d'administration.

Ainsi on trouve :

- **AINS à demi-vie courte** (< 6 heures) Profénid®, Brufen®, Advil®, Voltarène® Surgam®, Antadys®, Cébutid®, Nifluril®.

- **AINS à demi-vie intermédiaire** (6 à 24 heures) Naprosyne®, Apranax®, Mobic®.

- **AINS à demi-vie longue** (plus de 24 heures) Feldène®, Brexin®, Tilcotil®, Butazoline®.

- **AINS à libération prolongée** Profénid LP®, Voltarène LP®

I.6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:

Les AINS partagent tous certaines propriétés communes. Ce sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanique, chimique, infectieuse, immunologique) ; ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur et œdème **[9]**.

En outre, tous les AINS possèdent, à coté de leur action anti-inflammatoire, une action antalgique et antipyrétique. Ces médicaments sont très utilisés en pratique médicale, notamment en rhumatologie **[9]**.

Les AINS se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, s'opposant en cela aux corticostéroïdes anti-inflammatoire que sont les glucocorticoïdes **[9]**.

Les AINS appartiennent à plusieurs familles chimiques, ayant en commun un certain nombre de propriétés concernant leur action, leur cinétique et leurs effets secondaires **[9]**.

Les AINS agissent autant au niveau central que périphérique. Ils ont tous les mêmes propriétés liées à l'inhibition de la synthèse des Prostaglandines allogènes fabriquées au niveau du site de l'agression douloureuse par le biais de leur effet anti-cyclo-oxygénase1 et/ou 2 (COX 1, COX 2).

Ces propriétés sont d'ordre **[9]** :

- COX 1 :

  Inhibition (de courte durée) des fonctions plaquettaires.

- COX 2 :
  - anti-inflammatoire
  - antalgique
  - antipyrétique

I.6.1. Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, en s'opposant à la synthèse des prostaglandines PGE2 induites par les cytokines dans le centre de la thermorégulation qu'est l'hypothalamus **[9]**.

I.6.2. Action antalgique :

Cette action est surtout marquée pour les douleurs de l'appareil locomoteur (ostéo-articulaires, musculaires, tendinoligamentaires), les douleurs postopératoires, dentaires, la céphalée, les dysménorrhées, les colique hépatiques.

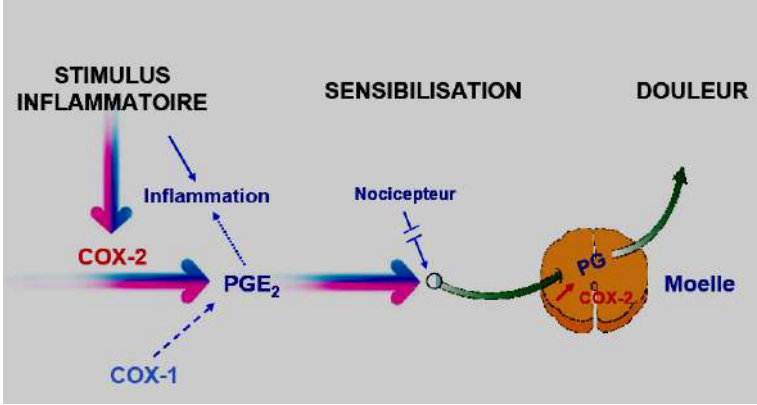


Figure I.5. Effet analgésique des AINS **[10]**

I.6.3. Action anti-inflammatoire :

Cette action, très intriquée avec les deux précédentes, requiert des posologies plus élevées, notamment avec l'aspirine et les dérivés propénoïques **[9]**.

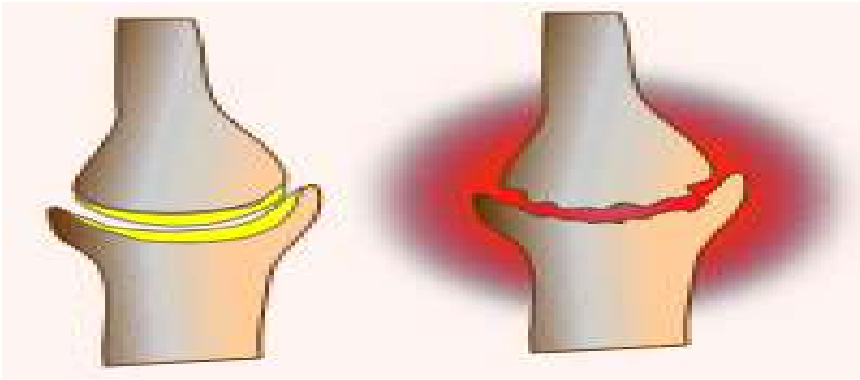


Figure I.6. Activité anti-inflammatoire des AINS.

I.6.4. Action anti-agrégante :

L'aspirine est le produit qui allonge le plus nettement le temps de saignement en inhibant de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire et de ce fait, la synthèse de thromboxane (TXA2).

I.6.5. Action sur le métabolisme de l'acide urique :

La plupart des AINS ne modifient pas le métabolisme de l'acide urique seul la phénylbutazone et l'aspirine à des doses supérieures à 4g/j sont uricosuriques.

I.7. PHARMACOCINETIQUE [9]

I.7.1. Voies d'administration :

I.7.1.1. Voie orale :

Elle assure une résorption rapide et complète du principe actif au niveau gastrique ; des artifices galéniques permettent une libération prolongée (LP) du produit dans la lumière intestinale (PROFENID LP, VOLTARENE LP) ou combinent libération immédiate et progressive (BI-PROFENID, CHRONO-INDOCID).

I.7.1.2. Voie rectale :

Les suppositoires sont résorbés plus lentement que les formes orales conventionnelles**.**

I.7.1.3. Voie parentérale :

Il existe des préparations intramusculaires de plusieurs AINS (VOLTARENE, PROFENID, FELDENE, MOBIC). Seuls l'ASPEGIC et le PROFENID pour perfusion peuvent être injectés par voie intraveineuse.

I.7.1.4. voie locales :

Des collyres, gels et pommades sont disponibles ; les réactions systémiques restent possibles par passages plus ou moins important de l'AINS dans la circulation générale.

I.7.2. Distribution :

Les AINS sont fortement liés (75 à 99%) à l'albumine plasmatique, ce qui explique certaines interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques (anti vitamines K et sulfamides hypoglycémiants, en particulier) **[9]**.

I.7.3. Demi- vie d'élimination plasmatique :

Elle est très variable et conditionne la fréquence des prises. Ainsi on distingue les AINS à demi-vie :

- courte, inférieure à 8 heures : salicylés, kétoprofène ;
- moyenne, entre 10 et 18 heures : sulindac, naproxéne ;
- longue, supérieure à 48 heures : oxicams,pyrazolés.

I.7.4. Métabolisme et élimination :

La plupart des AINS sont métabolisée par certains, qualifiés de promédicaments ou prodrogues (sulindec), ne sont actifs qu'après cette transformation hépatique. L'élimination rénale des AINS peut entrainer certaines interactions avec d'autres médicaments lors de cette étape pharmacocinétique **[9]**.

I.8. PHARMACODYNAMIE [13]

Les AINS inhibent la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) qui intervient dans la synthèse des prostanoïdes (thromboxanes, prostacyclines et prostaglandines) impliqués dans l'inflammation et la douleur. Ils peuvent aussi inhiber, à des degrés divers, la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) responsable de la synthèse de prostaglandines exerçant des actions physiologiques comme la régulation de la perfusion rénale et la protection de la muqueuse gastro-intestinale

via la modulation de la sécrétion d'acide chlorhydrique et la production de mucus. Les AINS classiques, non COX-sélectifs, visent les deux isoenzymes alors que les COX-2 sélectifs inhibent préférentiellement la COX-2.

L'inhibition de l'activité de la cyclo-oxygénase peut être irréversible (salicylés et pyrazolones) ou, le plus souvent, réversible. Un effet antipyrétique important est obtenu lorsqu'une action centrale prédomine. Les effets antalgiques et anti-inflammatoires découlent essentiellement d'une action périphérique. Bien que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ait été décrite pour tous les AINS non sélectifs, cet effet est tout particulièrement marqué pour les salycilés et l'acide acétylsalicylique, en particulier du fait de leur action irréversible. Cet effet dépendant de la molécule et des doses utilisées, il convient donc de prendre connaissance des propriétés anti-agrégantes de chaque médicament, pour éviter des effets indésirables potentiellement graves.

L'absence d'effet anti-agrégant de certains principes actifs, aux doses thérapeutiques, explique que certains médicaments puissent être utilisés pour leurs propriétés antalgiques en phase pré-opératoire, avec toute la prudence requise prenant en compte les sensibilités particulières et la nécessité d'un tel traitement.

I.9. PRINCIPAUX MEDICAMENTS [14]

La toxicité, surtout hématologique, des pyrazolés a conduit à en limiter la prescription ; la phénylbutazone et ses dérivés ont été inscrits en liste 1 et les formes injectables ont été retirées du marché ; la durée de traitement a été limitée à 7 jours dans la plupart des indications.

Tableau.I.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens **[14].**

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités (exemples)	Posologie quotidienne Moyenne / Maximale
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique	Aspirine Upsa Aspégic Solupsan	2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g
Acide arylcarboxylique	Acide tiaprofénique* Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique* Nabumétone Étodolac Diclofénac* Kétorolac Ibuprofène * Alminoprofène Acémofénac	Surgam Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Apranax Nabucox Lodine Voltarène *Acular* *Advil* *Minalfène* *Cartrex*	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1 500 mg 100 mg / 300 mg 1,2 g / 2,4 g 150 mg / 300 mg 550 mg / 1 100 mg 1 g / 2 g 200 mg / 600 mg 75-100 mg / 150 mg collyre 1,2 g / 2,4 g 600 mg / 900 mg 200 mg / 200 mg
Acides anthraniliques ou fénamates	Acide néfénamique Acide niflumique	*Ponstyl* *Nifluril*	750-1 000 mg / 1 500 mg 750-1 000 mg / 1 500 mg
Coxibs	Célécoxib Parécoxib	Celebrex *Dynastat*	200 mg / 400 mg Voie parentérale
Oxicams	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	Mobic Feldène Tilcotil	7,5 mg / 15 mg 10-20 mg / 30-40 mg 10 mg / 20 mg
Indoliques	Indométacine* Sulindac	Indocid *Arthrocine*	50-100 mg / 150-200 mg 200 mg / 400 mg
Pyrazolés	Phénylbutazone	*Butazolidine*	100-300 mg / 600 mg
Autre AINS	Nimésulide	*Néxen*	200 mg / 200 mg

Plus récemment ont été inscrits en liste 1 les AINS pour lesquels des effets secondaires graves ont été décrits avec plus de fréquence ; de plus, les AINS nouveaux sont commercialisés pour une période probatoire de 3 ans.

I.10. LES INDICATIONS DE TRAITEMENT [9] :

I.10.1. En traitement symptomatique Au long cours :

- ✓ des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante) ;
- ✓ de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ;

I.10.2. En traitement de courte durée :

- ✓ des affections rhumatismales abarticulaires (tendinites, périarthrites) ;
- ✓ des pathologies rachidiennes (lombalgies, radiculalgies, cervicalgies) ;
- ✓ au cours de certaines poussées aigues d'arthrose ;
- ✓ dans les arthrites microcristallines (goutte, chondrocalcinose) ;
- ✓ en traumatologie ;
- ✓ en urologie (coliques néphrétiques) ;
- ✓ en gynécologie (dysménorrhée et manifestations inflammatoires) ;
- ✓ en ORL (angines, otites, sinusites) et en stomatologies

I.11. LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il n'est pas toujours possible d'administrer les AINS, sans la prise en considération de la prise concomitante d'autres médicaments pouvant mal interagir avec la molécule anti-inflammatoire. Dans le tableau I.3, sont résumées quelques interactions médicamenteuses des AINS avec certaines molécules.

Tableau I.3. Quelques interactions médicamenteuses des AINS **[14].**

AINS et anti-coagulants oraux	Association contre-indiquée	Augmente l'effet anti-coagulant (déplacement des liaisons protéiques), effets anti-agrégants plaquettaires et agression de la muqueuse gastro-duodénale
AINS et diurétiques	Association déconseillée	Possibilité d'insuffisance rénale chez le sujet déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire
AINS et anti-diabétiques oraux	Association déconseillée	Potentialise l'effet hypoglycémiant des sulfamides
AINS et ticlodipine	Association déconseillée	Risque d'hémorragie par synergie de leur activité anti-agrégante plaquettaire
AINS et AINS faiblement dosés	Associaton contre-indiquée	Augmente le risque ulcérogène et hémorragique digestif. La vigilance doit être grande du fait de l'automédication possible

I.12. CONCLUSION

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus prescrits au monde (4,5% de la consommation des pays industrialisés) sans compter l'automédication **[9]**.L'acide acétylsalicylique ou Aspirine est le plus ancien AINS (NSAID en anglais), découvert empiriquement à partir d'extraits d'écorce de saule (salix).

La famille des AINS se compose de plusieurs classes, telles que les pyrazolés, les indoliques, les coxibs, les oxicams etc. Le principe actif utilisé dans cette étude appartient à la famille des oxicams.

Les AINS peuvent être administrés par voies orale, rectale ou topique, sous plusieurs formes pharmaceutiques. La forme pharmaceutique dont il est question ici est la forme emulgel qui fera l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE II

LES EMULGELS

CHAPITRE II : LES EMULGELS

II.1. INTRODUCTION

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

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 **[15 ,16]**.

Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord présenter de façon détaillée l'organisation structurale de la peau et les différentes voies de pénétration cutanée puis nous passerons aux émulgels, notamment leurs propriétés, leurs avantages et leurs applications particulièrement en pharmaceutique.

II.2. LA BARRIERE CUTANEE [17]

La peau est à l'interface entre le milieu intérieur du corps et l'environnement. Elle constitue le plus grand organe du corps humain avec une surface de 1,8 m^2. Elle représente approximativement 7 kg pour une personne de 65 kg, soit plus de 10 % de la masse corporelle **[20]** . Elle est la cible de nombreuses infections virales. Intacte, elle constitue une barrière normalement infranchissable pour les virus. En plus d'être un obstacle mécanique, la peau combat les agents pathogènes à l'aide d'armes chimiques tels que le maintien d'un certain pH et la sécrétion d'enzymes et autres protéines antimicrobiennes.

Une réponse immunitaire locale, sous forme d'immunoglobulines de type A (IgA) sécrétoires s'oppose de manière spécifique à l'implantation d'agents pathogènes. Ces molécules sont

présentes dans le sang et à la surface des muqueuses et ont des analogies structurales avec les récepteurs cellulaires. Elles se lient aux ligands des virus, qui de ce fait ne peuvent plus se fixer à la surface des cellules et par conséquent, ne peuvent plus y pénétrer pour s'y répliquer. Elles jouent un rôle antiviral important dans la mesure où la majorité des virus à tropisme cutané pénètrent dans l'hôte à travers les muqueuses et gagnent la peau secondairement. Les virus ayant réussi à pénétrer à travers la couche cornée sont confrontés à des effecteurs tissulaires de nature biologiques tels que les cellules (macrophages et dendritiques), les médiateurs solubles (interférons, cytokines) et les réactions inflammatoires **[19]**.

II.2.1. Structure et fonctions de la peau

Les principales couches cutanées comprennent de l'extérieur vers l'intérieur, l'épiderme, le derme et l'hypoderme, auxquelles s'ajoutent les annexes cutanées dont les follicules pileux, les glandes sudoripares, et les glandes sébacées (FigureII.1). L'épiderme est constitué du *stratum corneum* et de l'épiderme vivant. Le *stratum corneum* constitue la couche la plus externe de la peau : la couche cornée située à l'interface de l'organisme et l'environnement extérieur. Dans la plupart des régions cutanées, son épaisseur est d'environ 10 à 20 µm. Le *stratum corneum* joue un rôle important vis-à-vis des agressions extérieures et est responsable du maintien de l'hydratation de la peau : on parle d'« **effet barrière** » **[20]**. Il a plusieurs fonctions :

- **Imperméabilité relative à l'eau**, par la contention des liquides physiologiques et l'inhibition de la pénétration transcutanée de substances hydrophiles.
- **Résistance à l'invasion de bactéries pathogènes,** grâce à l'acidité cutanée, régulée par les sécrétions sébacées et les produits de dégradation de la filaggrine chez l'Homme.
- **Résistance aux agressions physiques et chimiques.**
- **Filtration efficace des rayons ultra-violets**.
- **Maintien du pH cutané**.

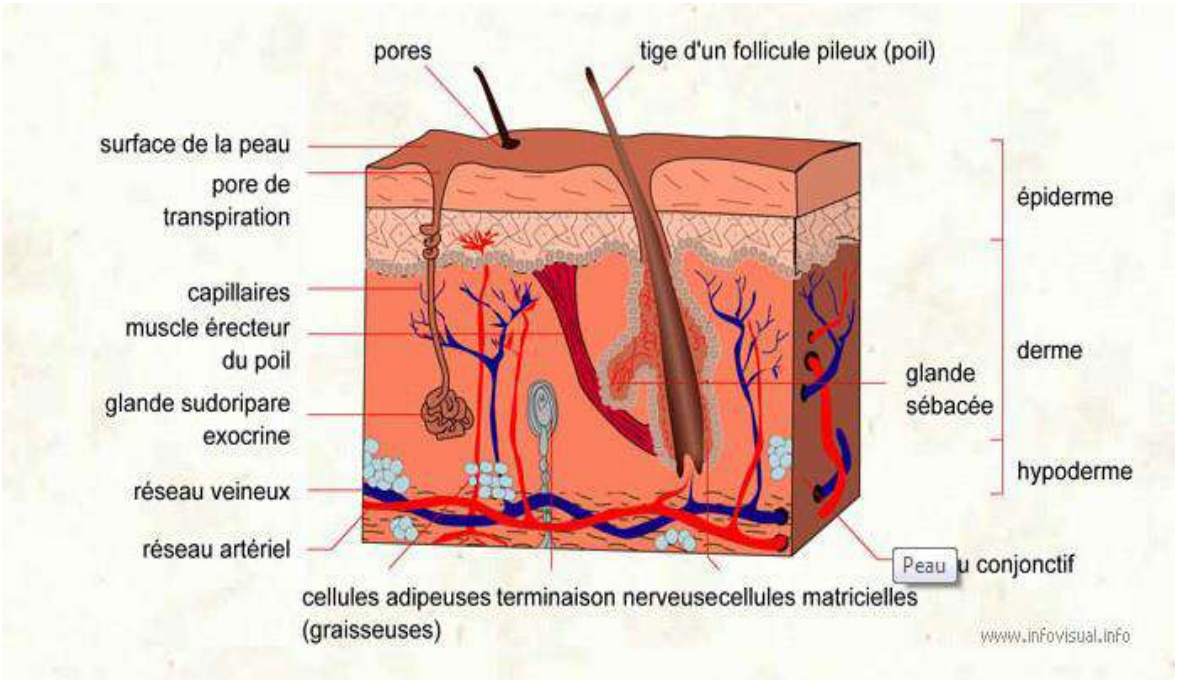


Figure II. 1. Structure générale de la peau chez l'homme.

L'épiderme vivant est constitué à 95% des couches de kératinocytes, disposées en différentes couches superposées selon leur degré de différenciation cellulaire (aussi appelée kératinisation). C'est là que se trouvent les mélanocytes (impliqués dans la pigmentation), les cellules de Merkel (récepteurs du toucher) et les cellules de Langerhans (cellules présentatrices d'antigènes et responsables de l'immunité cutanée).

Le derme permet non seulement d'apporter les nutriments, l'immunité et d'autres supports à l'épiderme mais aussi d'avoir un rôle dans la régulation de la température, de la pression et de la douleur. Le derme a une épaisseur de 0,1 à 0,5 cm. C'est un tissu conjonctif composé de fibres de collagène (70%) et de fibres élastiques dans une matrice amorphe extracellulaire et riche en protéoglycanes et glycoprotéines. Il est le siège d'un important réseau vasculaire et nerveux **[21].**

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Il est constitué d'adipocytes arrangés en lobules et reliés au derme par des fibres de collagène et d'élastine, formant ainsi un tissu conjonctif lâche. L'hypoderme a un rôle d'isolant thermique, de protection contre les chocs et

de réservoir énergétique **[21]**. Il peut être vu simplement comme une couche de tissus graisseux.

II.2.2. Voies de pénétration cutanée

Pour toute molécule appliquée sur la peau, on distingue deux voies de pénétration, l'une via les annexes cutanées (follicules pileux, les glandes sudoripares, les glandes sébacées et les ongles) et l'autre via la voie transépidermale. Les annexes cutanées ont d'abord été considérées comme voie de pénétration insignifiantes car elles ne représentent qu'approximativement 0,1% de la surface cutanée. Cependant, des études récentes suggèrent que la voie folliculaire (à travers la tige d'un follicule pileux : cf. Figure II.1) peut être spécialement importante pour les molécules hydrophiles de haut poids moléculaire, de même que pour les formes d'administration vésiculaires **[22]** .

La voie transépidermale contient elle-même deux voies de pénétration (Figure II.2).

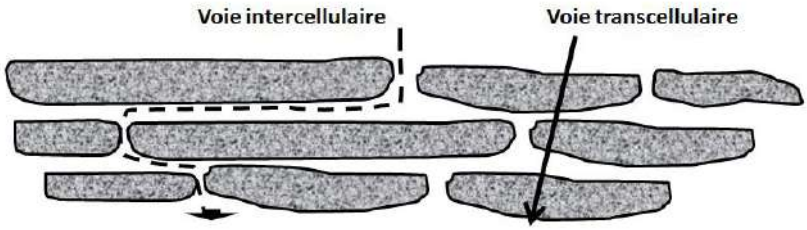


Figure II. 2. Les voies de pénétration transcellulaire et intercellulaire au niveau du stratum corneum.

La pénétration transcellulaire (intracellulaire) correspond au passage à travers les cornéocytes et la matrice lipidique, alors que la voie intercellulaire prend chemin à travers les domaines lipidiques entre les cornéocytes. Il est généralement admis que la voie intercellulaire est la principale voie de pénétration pour la majorité des substances **[23]**. Cependant, des études *in vivo* menées avec le docosanol radio-marqué ont démontré son incorporation à l'intérieur des cellules de l'hôte (*c-à-d* il a emprunté la voie intracellulaire) **[24]**.

II.2.3. Facteurs influençant la pénétration cutanée [25] :

II.2.3.1. Facteurs physiques

-L'épaisseur de la peau

-Composition lipidique

-Densité des follicules pileux

-Densité des glandes sudoripares

-pH de la peau

-Vascularisation de la peau (flux sanguin)

-Hydratation de la peau

-Présence d'une inflammation ou d'une irritation sur la peau.

II.2.3.2. Facteurs physico-chimiques

-Coefficient de partage

-Poids moléculaire (<400 dalton)

-Degré d'ionisation (les molécules les moins ioniques sont les mieux absorbées)

-Effet du véhicule employé.

II.3.DEFINITION DES EMULGELS [25]

Lorsqu'on combine une émulsion avec un gel, on aboutit à une nouvelle forme dispersée que l'on appelle émulgel. En effet, l'incorporation d'un polymère gélifiant au sein de la phase externe de l'émulsion convertit celle-ci en émulsion gélifiée ou émulgel.

La forme émulgel, réunit ensemble les avantages des émulsions et des gels tels que : la thixotropie, facilité d'étalement, biocompatibilité,…etc.

II.4. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES EMULGELS

II.4.1. Avantages des émulgels [26] :

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

- Ils ont des propriétés d'applications meilleures que celles des crèmes;

- Ils permettent 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 dans la phase aqueuse formant ainsi une émulsion Huile dans l'eau (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.

II.4.2. Les inconvénients :

Bien que les émulgels soient dotés de beaucoup d'avantages, ils sont quand même quelques

Inconvénients **[25]** :

- ✓ Ne permettent pas d'incorporer les molécules à large poids moléculaire à travers la peau.
- ✓ N'évitent pas l'irritation de la peau lorsque cette dernière entre en contact avec certaines substances et particulièrement lorsque la durée du traitement est assez longue.
- ✓ La formation de bulles d'air pendant la préparation ne peut être évitée.

II.5. APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES DES EMULGELS

Outre les applications en cosmétiques, différents types d'actifs ont été préparés sous forme d'émulgels des anti-inflammatoires comme le diclofenac et l'acide méfénamique, les antifongiques comme l'itraconazole, clotrimazole, les antibiotiques les antiviraux, antiémétiques.

Tableau II.1. Différentes formulations pharmaceutiques à base d'émulgels.

Classes pharmaco thérapeutique	Molécules active
Antiémétique	Dompéridone **[27]**
Antifongique	Clotrimazole **[27]**
AINS	Acide méfénamique **[28]**
Antiviral.	Acyclovir**[29]**
Antibiotique	Ciprofloxacine **[30]**

II.6. CONSIDERATIONS 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 **[31]**.

II.6.1. Le choix des matières premières :

Le choix des matières premières pour la préparation d'un produit est d'une importance primordiale et conditionne l'obtention d'un produit de bonne qualité.

Dans ce but les additifs utilisés doivent satisfaire certains critères et posséder les propriétés idéales suivantes :

1. Ils doivent être non toxiques.

2. Ils doivent être disponibles dans le commerce en qualité acceptable.

3. Leur coût doit être accessible.

4. Ils doivent être physiquement et chimiquement stables par eux -mêmes et en combinaison avec des médicaments et d'autres composants **[32]**.

Pour la formulation des émulgels nous devons impérativement disposer de quatre composantes indispensables: Une phase hydrophobe, une phase hydrophile, un (des) agent(s) émulsifiant(s) ou stabilisant(s) et un(des) agent(s) gélifiant(s). Il y a également d'autres additifs qui s'avèrent parfois indispensables, notamment les agents conservateurs et les agents humectants.

II.6.2. Les phases hydrophile et hydrophobe:

La phase hydrophile est généralement une phase aqueuse composée d'eau purifiée ou déminéralisée. Autre que l'eau, la phase hydrophile peut être un solvant alcoolique tel que

l'éthanol **[30]**. Quant à la phase hydrophobe, elle est le plus souvent constituée d'une matière grasse synthétique (Exemple : L'huile de paraffine liquide **[32]**) ou végétale (Exemple : L'huile de jojoba **[33]**).

II.6.3. Les émulsifiants:

Les agents émulsifiants sont utilisés à la fois pour favoriser l'émulsifcation au moment de la fabrication et le contrôle de la stabilité au cours d'une durée de vie qui peut varier de quelques jours pour les émulsions préparés extemporanément à des mois ou des années pour les préparations commerciales par exemple, Polyéthylène glycol 40 stéarate, le sorbitan mono oléate (Span 80) , le mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitane (Tween 80) , l'acide stéarique et le stéarate de sodium .

II.6.4. Les gélifiants:

Ils sont utilisés pour renforcer la cohérence de toute forme. Ils peuvent également être utilisés en tant qu'agents épaississants.

Tableau II.2. Composition de différents émulgels**.**

Phase Hydrophobe	**Surfactifs**	**Gélifiants**
Huile de paraffine Liquide	Tween20, Span 20	Carbopol 934 **[34]**, HPMC **[35]**
Huile de sésame	Tween20, Span 60	Carbopol 934 **[36]**
Huile de Jojoba.	Brij 35, span60	HPMC et/ou Carbopol 934 **[30]**

II.6.5. Modificateurs de pénétration:

Ce sont des agents qui induisent une augmentation temporaire et réversible de la perméabilité de la peau **[30]**. La clé de la modification de la voie polaire est de provoquer un changement de conformation de protéines ou un gonflement de solvant. Les activateurs d'acides gras ont augmenté la fluidité de la partie de protéine de lipide de la couche cornée. Certains activateurs agissent à la fois sur la voie polaire et non polaire, par modification de la voie multiple stratifié pour la pénétration. Les activateurs peuvent augmenter la capacité de

diffusion de médicament à travers protéines de la peau. Le type d'activateur utilisé a un impact significatif sur la conception et le développement du produit **[31]**.

II.7. LES METHODES DE FORMULATION DES EMULGELS

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. .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 **[36]** :

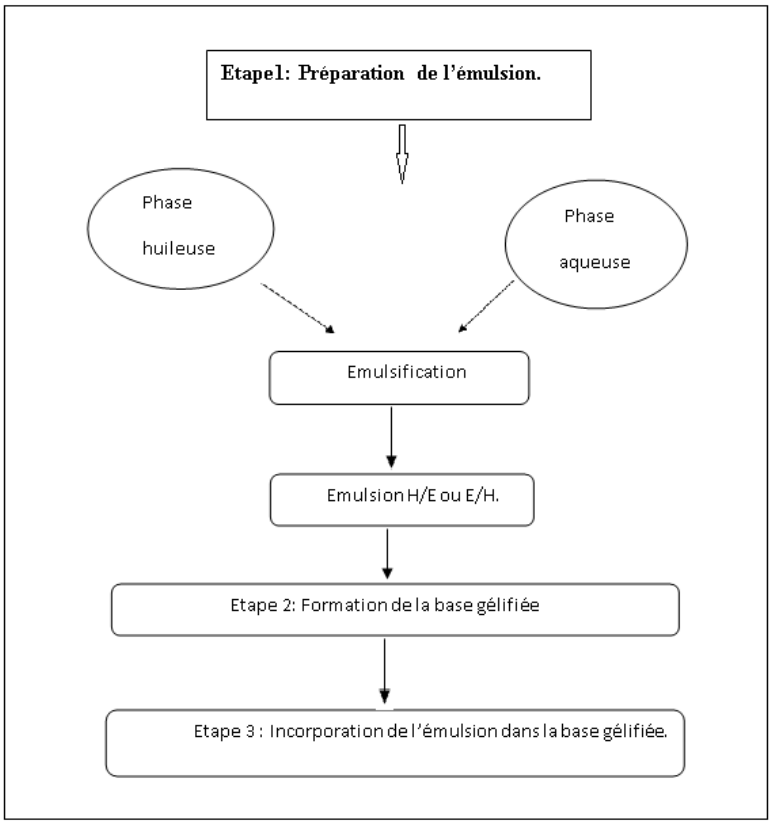


Figure II.3 : Procédé de préparation des émulgels **[37]**.

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 aprè sémulsification.

II.8. LA CARACTERISATION DES EMULGELS

II.8.1. Contrôles macroscopiques :

Les formulations préparées sont inspectés 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) **[31]**.

II.8.2. 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.

II.8.3. 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.

II.8.4. 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. Al' 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 **[38]**.

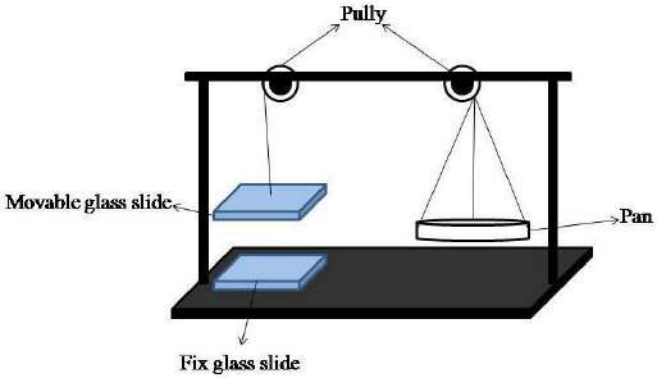


Figure II.4. Illustration du test d'étalement.

Le pouvoir d'étalement peut donc être calculé en utilisant l'équation II.1, ci-après :

$$S = m \cdot l / t \quad \text{(II.1)}$$

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.

II.8.5. 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 :

$$(SW)\% = [W_T - W_0] / W_0 . 100 \quad \text{(II.2)}$$

Avec :

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

Wt : Poids de l'émulgel aprés un temps t,

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

II.8.6. 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.

II.8.7. Test d'irritation cutanée (patch test):

La préparation est appliquée sur la peau d'un rat correctement rasée et l'apparition d'effets secondaires, comme un changement de couleur ou bien un changement de morphologie de la peau doit être vérifiée après 24heures.

Un nombre total de 8 rats peut être utilisé lors de cette étude.Si aucune irritation n'est observée, le test est réussi. Si des symptômes d'irritation de la peau sont observés chez plus de 2 rats, l'étude devra alors être répétée **[31]**.

II.8.8. La libération *in-vitro* et *in-vivo* :

L'étude de libération in-vitro se produit à l'aide d'une cellule de diffusion de Franz **[39]**.

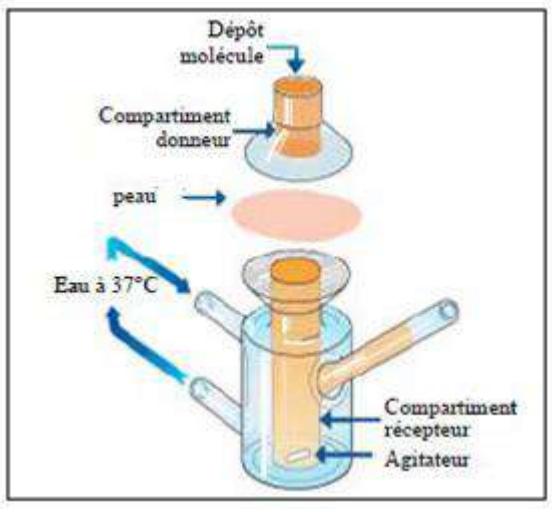


Figure II.5. Schéma d'une cellule de diffusion de Franz.

La cellule de diffusion de Franz est constituée d'un compartiment donneur et d'un compartiment receveur entre lesquels est placée la peau ou la membrane synthétique à étudier. La préparation à étudier est appliquée sur la surface externe de la peau ou de la membrane, dans le compartiment donneur. Le compartiment receveur contient un liquide, qui est maintenu à 37°C sous agitation magnétique constante. Ces cellules permettent de mesurer la quantité de substance qui diffuse à travers la peau ou la membrane en fonction du temps. Elles permettent aussi d'établir un profil de pénétration dans les différentes couches de la peau, puisque la substance peut être dosée au niveau de la couche cornée, de l'épiderme vivant et du derme après séparation mécanique. Ce modèle a l'avantage d'être reproductible et simple à mettre en œuvre **[17]**.

II.9.CONCLUSION

Les émulgels sont des systèmes extraordinaires et très flexibles, offrant plusieurs avantages et permettant l'administration d'une infinité de principes actifs à travers la peau d'une manière plus au moins sure.

Dans le chapitre suivant, on s'intéressera à la formulation d'un émulgel pour l'administration du piroxicam et l'étude de libération de ce principe actif in-vitro.

CHAPITRE III

MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1.INTRODUCTION

L'objectif du présent chapitre est de présenter en détail, le matériel et les produits utilisés, le mode opératoire suivi pour la préparation des émulgels ainsi que les méthodes de caractérisation physico-chimiques.

III.2.MATERIEL :

Le matériel utilisé dans l'étape de préparation des émulgel est présenté ci-après :

1-Balance de précision:la balance utilisée pour toutes les expériences de marque DENNER instrument.

2-Homogénéiseur: l'homogénéiseur (Ultra-turrax) de type IKA® T18 basic est utilisé.

3-Agitateur mécanique : de type RW20, KIKA-WERK

4-Chauffage et agitateur magnétique : detypeHeidolph, MR Hei-standard et IKA®-LABORTEC HNK RH basic.

III.3. MATERIEL DE CARACTERISATION

1-PH mètre: le pH mètre utilisé est un appareil muni d'une entrée à haute impédance pour les applications potentiométrique (mesure du pH, de la tension U). HANNA PH209

2 - Conductimètre: le conductimètre utilisé est du type HANNA HI8600

3 - Centrifugeuse: c'est un appareil qui fonctionne avec des vitesses comprises entre 1000 à 6000 tours/minute dans un intervalle du temps choisi selon l'utilisation.

4- Microscope: l'examen microscopique était réalisé à l'aide d'un microscope optique (Olympus) qui permet un agrandissement jusqu'à 1000 fois.

5- Viscosimètre : pour l'analyse viscosimétrique, on a utilisé un viscosimètre de type Visco-Tester (HAAK) à mobile tournant qui permet de mesurer la viscosité des liquides newtoniens et non newtoniens.

6-Le spectrophotmètre UV-Visible

III.4.PRODUITS UTILISE

III.4.1.Le principe actif : Piroxicam [40] [47] :

Le piroxicamest une molécule médicamenteuse utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires. Elle est commercialisée sous les noms suivant :Brexidol®, durapirox®, Felden®, Flexase®.

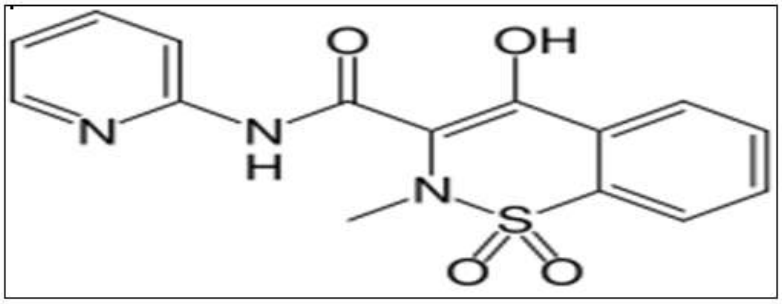


Figure III.1 : La structure chimique du piroxicam [**40][47].**

Dans le tableau III.1, sont résumées quelques propriétés principales du piroxicam.

Tableau III.1. Propriétés physico-chimiques du piroxicam.

Produit	Piroxicam
Nom IUPAC	(8*E*) -8-[hydroxy- (pyridin-2-ylamino) methylidene]-9-methyl-10, 10-dioxo-10λ^6-thia-9 azabicyclo[4.4.0]deca-1, 3, 5-trien-7-one
Formule brute	$C_{15}H_1N$ $_3O_4S$
Masse molaire	331, 346 g·mol^{-1}
Solubilité	23 mg/l dans l'eau à 22 °C
T° fusion	198 à 200 °C

III.4.2. Le tensioactif :

Le produits tensioactif utilisé et dont la propriété physico-chimique est résumée dans le tableau III.2 et appartient à la famille des tensioactif non-ionique.

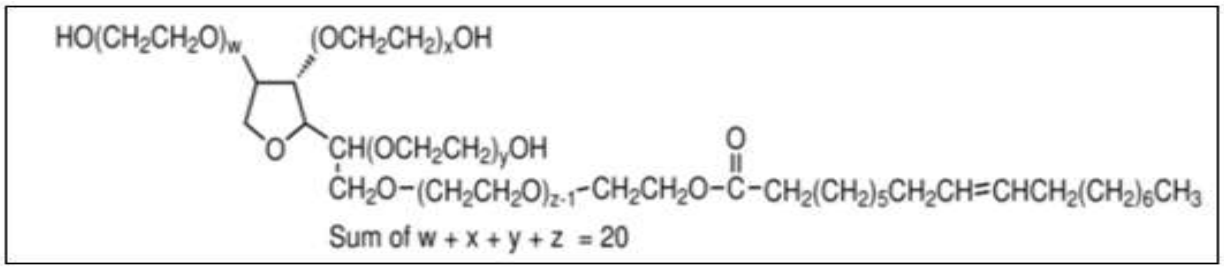


Figure III.2. La structure chimique du Tween 80.

Le Tween 80 est un tensioactif hydrophile appartenant à la famille des polysorbates. C'est un liquide visqueux de couleur jaune. Il est miscible à l'eau, l'éthanol, le méthanol, l'huile de lin, l'huile de maïs, l'ethylacétate et le toluène. Mais, il est non miscible aux huiles minérales.La composition du Tween 80 en acides gras est approximativement de 70% en acide oléique en plus d'autres acides gras tels que l'acide palmitique **[41]**.

Tableau III.2. Les propriétés physico-chimiques du Tween 80 **[42,43,44]**.

Produit	**Tween 80**
Synonyme(s)	Polysorbate 80, PEG (80) sorbitane Mono-oléate, polyoxyéthylenesorbitan mono-oléate.
Aspect	Liquidevisqueux
Masse moléculaire	~1310
Densitéspécifique	1,07 (25 °C)
CMC	13-15 mg/l
Viscosité	400-620 cps (25 °C)
HLB	15

III.4.3. Les polymères utilisés :

III.4.3.1.Le stabilisant : la gomme xanthane:

Le polymère viscosifiant et stabilisant utilisé est la gomme xanthane. Un bioploymère issue de la biotechnologie et obtenu à partir d'une source microbienne. La gomme xanthane est largement utilisée dans différents domaines en tant qu'agent épaississant ou stabilisant.

Tableau III.3. Les propriétés physico-chimiques de la gomme xanthane **[45].**

Produit	**Gomme xanthane**
Synonyme	E415, Keltrol.
Densité (g/cm3)	1,6 (25°C).
Caractère	Poudre jaunâtre ultra légère
Solubilité	Insoluble dansl'éthanol.
Viscosité	1200–1600 cP pour une solution concentrée à 1%.

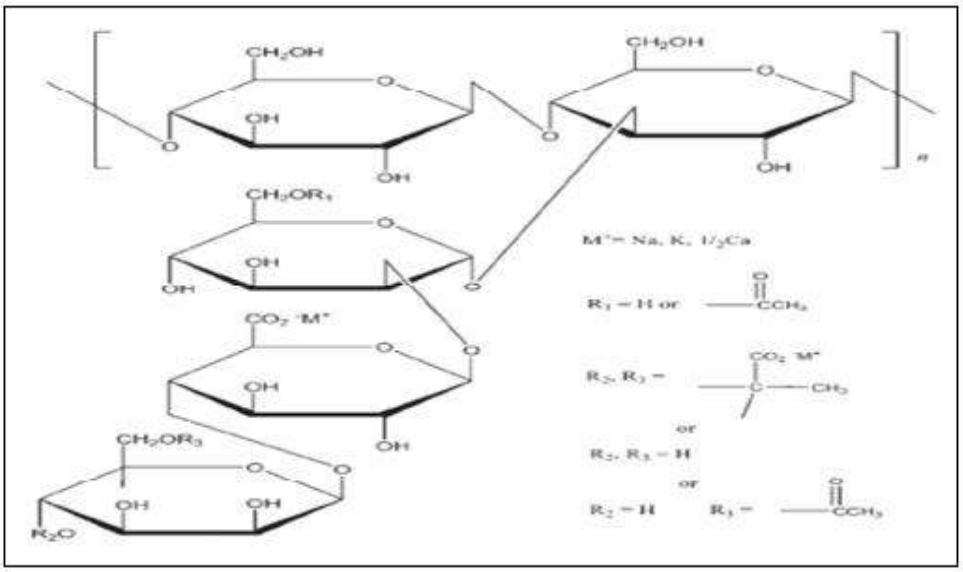


Figure III.3. Structure chimique de la gomme xanthane **[44].**

III.4.3.2. Le gélifiant : carbopol 934 : [45]

Le gélifiant utilisé est le carbopol934 , c'est un polymère dehaut poids moléculaire synthétique d'acide acryliquequi est un utilisé comme épaississent, dispersant, et émulsifiant dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques.

Tableau III.4. Les propriétés physico-chimiques du carbopol 934 **[45]**

Produit	**Carbopol 934**
Formule moléculaire	$C_{24}H_{31}NO_4$
Apparence	Poudre blanche
Viscosité, (mpa. s)	30500-39400
Pureté	98.0%
Point de fusion	54°C
pH	2.5-3.5

III.4.4. Le solvant : Propylène glycol

Le propylène glycol (PG) ou propane-1,2-diol appelé aussi 1,2-dihydroxypropane, méthyle glycol est un diol utilisé dans de nombreux usages Industriels et pharmaceutiques ou agro pharmaceutiques (solvant ou surfactant de pesticides), à faible dose comme additif alimentaire. Il est issu à faible coût de la carbochimie, et généralement de la pétrochimie.

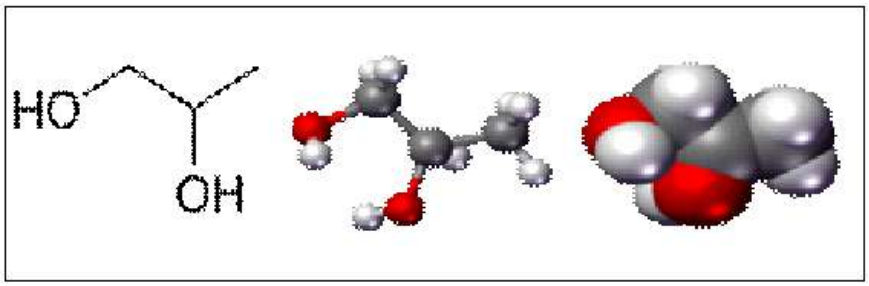


Figure III.4. Structure chimique de propylène glycol **[46]**

Le propylène-glycol est obtenu à partir de la réaction de l'oxyde de propylène avec l'eau pour former du mono propylène glycol (MPG), les réactions ultérieures produisant des di-(DPG), tri-(TPG) et autres propylène-glycols **[46].**

Tableau III.5. Les propriétés physico-chimiques du propylène glycol **[46].**

Produit	**Propylene glycol**
Synonymes	propane-1,2-diol, 1,2-dihydroxypropane, méthyl glycol
Formule brute	$C_3H_8O_2$
Masse molaire	76,0944 ± 0,0036 g/mol
misibilité	Soluble dans l'éther. Insoluble dans les huiles
Viscositédynamique	0,581 poise (20 °C)

III.4.5. Huile de nigelle:[47]

L'huilede graine de nigelle se compose d'éléments actifs ayant bon goût et produisant un effet miraculeux. Elle contient du phosphate, du fer, du phosphore, des carbohydrates, des essences qui forment l'essentiel de son pouvoir. Elle renferme des antibiotiques pouvant détruire tout virus, microbe ou bactérie, du carotène au pouvoir anticancéreux. Elle possède également un pouvoir à faciliter l'élimination d'urines; elle renferme des enzymes antiacides, des calmants mais aussi des éléments stimulants le développement de l'intelligence.

III.5. MODE OPERATOIRE [48]

III.5.1. Préparation du gel de carbopol :

-Peser une masse m de carbopol 934 (0.5g ou 1g).

- Introduire dans un bécher une quantité d'eau distillée suffisante pour avoir 100g de gel.

-Dissoudre le polymère dans cette eau sous agitation magnétique jusqu'à dissolution complète.

-Ajuster le pH entre 6.5 et 7.0 à l'aide d'une solution de NaOH (0.1 N).

-Laisser reposer toute la nuit au réfrigérateur.

III.5.2.Préparation des émulsions :

L'ensemble de la manipulation est réalisée à température ambiante.

1. Calculer les masses d'eau à peser pour préparer les phases aqueuses gélifiées.

2. Préparer dans des béchers, sous agitation modérée, pour chacun des 12 mélanges à chaque quantité des produits les deux phases séparément :

a) Pour la phase aqueuse :

- Dissoudre les différents quantités de gomme xanthane (q=0.5 ou 1g) dans des Volumes adéquats d'eau purifiée sous agitation magnétique à T=70°C.
- Laisser les préparations de la gomme au repos pendant 24h.
- Rajouter les quantités de propylène glycol (q=10g) et le tween 80 (1g) aux gels de xanthane préparés.

b) pour la phase huileuse :

- Disperser une quantité (q=1g) de principe actif (piroxicam) dans 15 ou 20ml d'huile de nigelle.
- Porter les deux phases à une température T=70°C au bain marie.

c) Emulsification :

-Ajouter la phase huileuse goutte à goutte à la phase aqueuse sous agitation magnétique.

-Maintenir sous agitation jusqu'à la température ambiante.

d) Préparation de l'émulgel :

- Mélange sous agitation mécanique de l'émulsion préparée et de la phase gélifiante de carbopol 934 préparée.
- Suivie d'une homogénéisation à l'ultraturraxe à une vitesse de 22000 tr/mn pendant 15 min à l'obtention des émulgels .

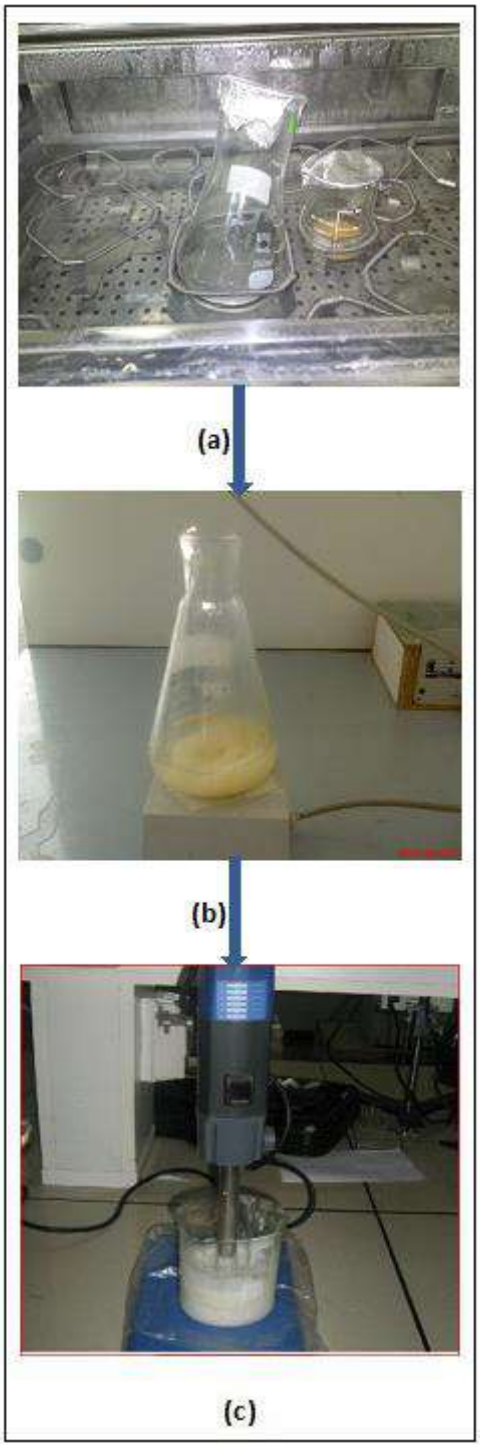


Figure III.5. Illustration des étapes de préparation des émulgels.

a(émulsification) ,b(homoginisation)

La composition exacte de tous les émulgels préparés est présentée dans le tableau III.6.

	EMG1	EMG2	EMG3	EMG4	EMG5	EMG6	EMG7	EMG8	EMG9	EMG10	EMG11	EMG12
Piroxicam (%) (m/v)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0.5
Huile de nigelle (%) (v/v)	15	15	15	15	15	15	20	20	20	20	20	20
Xanthane (%) (m/v)	0 ,5	0 ,5	0 ,5	1	1	1	0,5	0,5	0,5	1	1	1
Tween80 (%) (m/v)	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1
Carbopol (%) (m/v)	-	0,5	0,5	-	0,5	0,5	-	0,5	0,5	-	0,5	0,5
Propylène glycol	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Eau	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp

Tableau.III.6. : Matrice des compositions qualitatives et quantitatives des émulgels.

III.6. CARACTERISATION DES EMULGELS

III.6.1 Aspect visuel [49] :

L'aspect macroscopique des émulgels a été effectué par une simple observation visuelle des formulations : couleur, homogénéité, consistance.

III.6.2 Le PH [49]:

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique. Dans ce travail, le pH a été mesuré par immersion directe de la cellule de mesure dans un bêcher contenant la formulation.

III.6.3.Conductivité:

Pour connaitre la nature des émulsions formulées, leurs conductivités électriques ont été mesurées par immersion directe de la cellule de mesure dans un bêcher contenant la formulation.

III.6.4. Stabilité:

Après la préparation des émulgéls, on met des échantillons dans des tubes à essai, pour contrôler leur stabilité. Les émulsions instables sont identifiées par observation d'une séparation de phase.

Un test de stabilité accéléré a été fait par centrifugation à 500 tr/mn pandant 15 min à deux reprises successives **[49]**.

III.6.5. Examen microscopique:

Une goutte d'émulsion est disposée sur une lame et est recouverte d'une lamelle puis soumise au contrôle microscopique au grossissement (× 100).

III.6.6.Test étalement:

La méthode utilisée est celle des plateaux parallèles, qui est une technique très utilisée pour la quantification de l'étalement des formes semi-solides. Un gramme (1g) de chaque formulation est pressé entre deux plateaux en verre de dimension (20×20) et sur lesquels on ajoute un poids de 125g. Le diameter est alors mesuré après 1mn **[50]**

III.6.7. La viscosité

La viscosité apparente en fonction de la vitesse de rotation pour les formulations stables a été mesurée à différentes vitesses de rotation (5,10, 12, 20, 30, 50, 60, 100 et 200 rpm) en utilisant le mobile : SP.5. **[51]**.

III.6.8.Etude de libération:

L'étude de libération a été menée en plaçant 1g de chaque émulsion sur le compartiment donneur qui est séparé du milieu de libération (le tampon phosphate à pH 7.2) d'un papier filtre. 1 ml du milieu de libération est alors prélevé et remplacé par le même volume de milieu vierge toutes les 30mn durant 4h. Après dilution, lire la densité optique par UV-Vis.

III.7.CONCLUSION

Dans ce chapitre, on a présenté le matériel et les produits utilisés pour la préparation des émulgels désirés ainsi que la méthode de préparation suivie et les tests de caractérisation physico-chimique.

Les résultats des tests seront retrouvés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE IV :

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1.INTRODUCTION

Après l'étape de formulation, les émulgels préparés ont tous été soumis à des contrôles physico-chimiques, notamment, le pH, la conductivité, la viscosité, etc. Les résultats obtenus sont représentés dans ce quatrième chapitre en suivant l'ordre des contrôles entrepris (cf.Chapitre III) et sont suivi par des interprétations.

IV.2.ASPECT VISUEL

Les résultats du contrôle macroscopique des formulations obtenues sont résumés dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1. Résultats de l'observation visuelle des émulgels préparés.

	Aspect	**Couleur**	**Consistance**
EMG1	Crémeux, hétérogène	Jaune pâle	Crémeuse
EMG2	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG3	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG4	Crémeux, hétérogène	Jaune pâle	Crémeuse
EMG5	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG6	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG7	Crémeux, hétérogène	Jaune pâle	Crémeuse
EMG8	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG9	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG10	Crémeux, hétérogène	Jaune pâle	Crémeuse
EMG11	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse
EMG12	Crémeux homogène	Jaune claire	Crémeuse

Toutes les formulations exhibent un aspect crémeux et homogène à l'exception de celles qui ne contiennent ni carbopol ni tween 80, où le piroxicam ne s'est pas complètement solubilisé mais est resté en suspension, ce qui est compromettant pour la libération.Ce résultat nous mène à conclure, qu'il est nécessaire d'utiliser un solvant du piroxicam, où ce dernier sera solubilisé avant d'être incorporé dans la formulation.

IV.3.MESURE DU pH

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique. Le pH des formes topiques peut modifier celui de la peau, qui est de 5.5 pour une peau saine.

Le pH des émulgels préparés est compris entre 5.8 et 6.6.

Tableau IV.2. Résultats du pH des émulgels.

	EMG1	EMG2	EMG3	EMG4	EMG5	EMG6	EMG7	EMG8	EMG9	EMG10	EMG11	EMG12
pH	6,31	6.24	6.03	6.21	5.88	6.25	6,15	6.28	6.12	6,22	6.23	6.6

IV.4.MESURE DE LA CONDUCTIVITE

D'après les valeurs obtenues, on remarque que tous les émulgels préparés son de type hydrophiles. On remarque que la conductivité diminue lorsque la proportion de la phase huileuse augmente (EMG1 et EMG7) (EMG4 et EMG10).

Tableau IV.3. Résultats de mesure des conductivités des émulgels.

N°	**EMG1**	**EMG2**	**EMG3**	**EMG4**	**EMG5**	**EMG6**	**EMG7**	**EMG8**	**EMG9**	**EMG10**	**EMG11**	**EMG12**
Cond (mS/cm)	0.62	2.2	2.4	1.14	2.5	2.6	0.56	2.7	3	1.05	2.4	2.5

La présence du carbopol augmente également la conductivité (EMG1 et EMG2). Le tween 80 a aussi provoqué une légère augmentation de la conductivité (EMG2 et EMG3), ce qui est prévisible vue que le tween est un tensioactif hydrophile qui favorise la formation des émulsions Huile dans l'eau (H/E).

IV.5. EXAMEN DE LA STABILITE ACCELEREE PAR CENTRIFUGATION

Toutes les formulations soumises au test de centrifugation à une vitesse de 500 tr/min pondant 15 minutes à deux reprises sont restées stables. A l'exception des émulsions EMG1, EMG4 et EMG7, EMG10 dans lesquelles le principe actif ne s'est pas entièrement solubilisé et une partie est restée en suspension. Ce qui nous amène à conclure dans ces cas qu'il est nécessaire de rajouter un solvant pour la dissolution préalable du piroxicam avant de l'introduire dans l'émulsion.Parconséquents ces quatreémulsions ne seront pas retenues pour le reste des tests.

IV.6. EXAMEN MICROSCOPIQUE

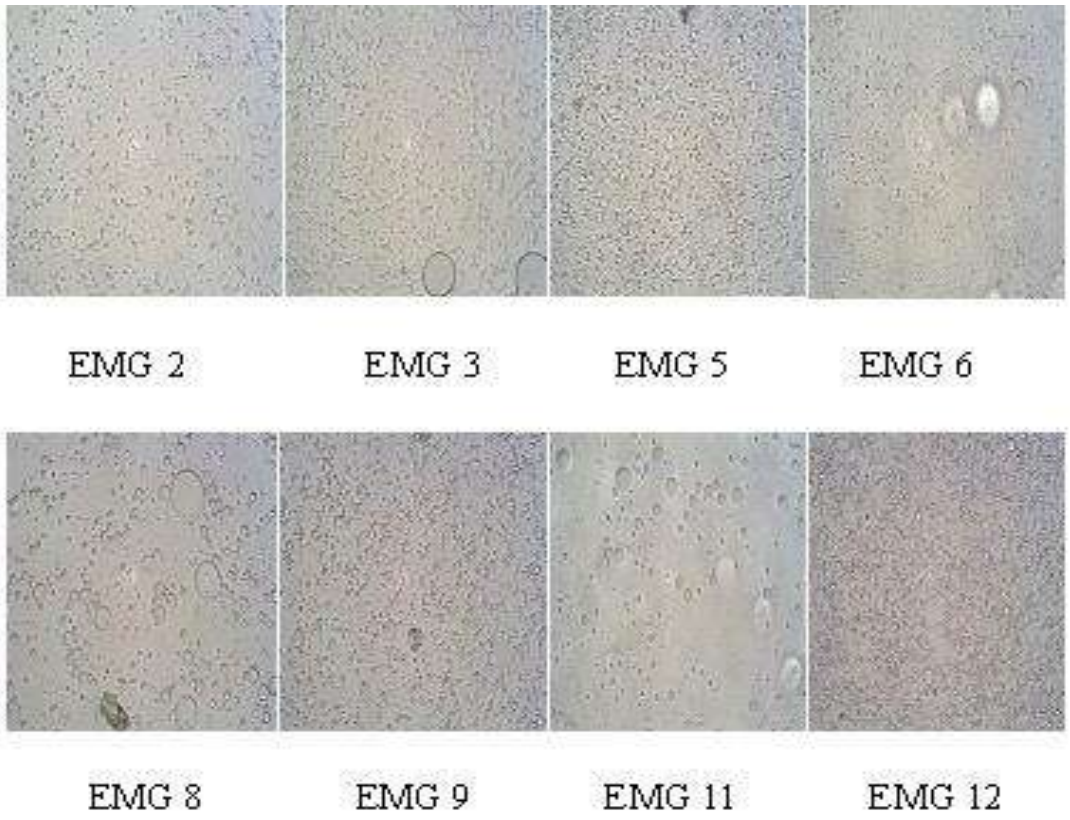


Figure IV.1. Les résultats des contrôles microscopiques.

L'analyse microscopique montre bien la présence des globules dispersés d'une façon hétérogène avec un nombre important et une granulométrie variable pour tous lesémulgels préparés.

On remarque que la présence de Tween 80 améliore significativement la granulométrie de l'émulgel.

IV.7. TEST D'ETALEMENT

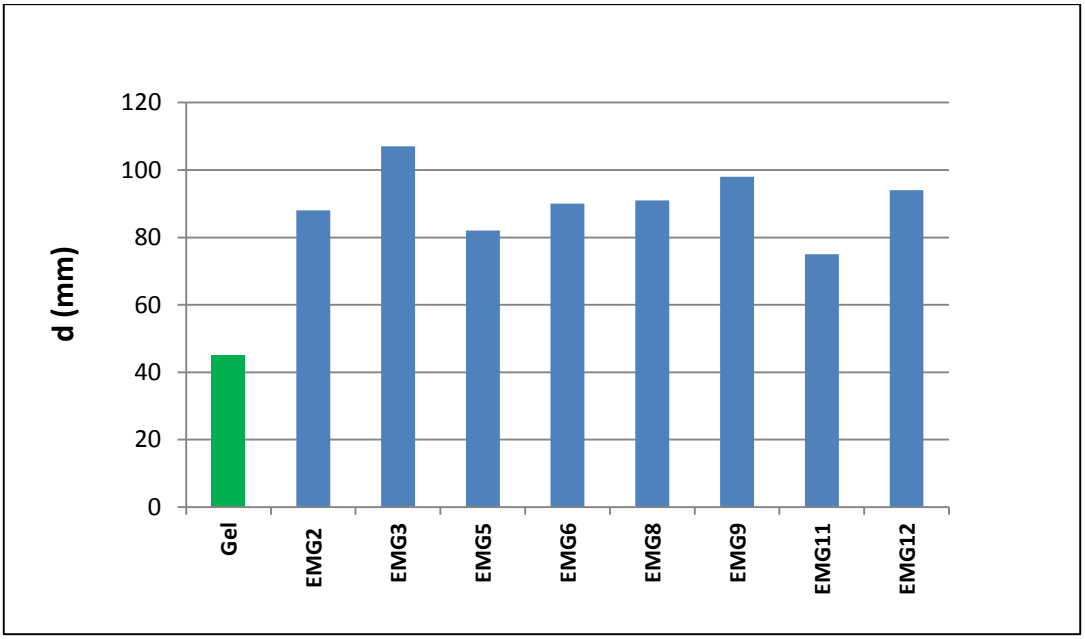


Figure IV.2.Résultats du test d'étalement.

On remarque que les valeurs des diamètres mesurés pendant le test d'étalement sont supérieures à la valeur de la référence. Les émulgels s'étalent donc mieux que le gel de piroxicam.

On remarque que le diamètre le plus petit est celui de l'émulgel EMG11, contenant 1% de xanthane et 20% en huile. Les émulgels contenant le tween présentent un diamètre supérieur à la formulation contenant uniquement du xanthane.

IV.8.ETUDE DE LA VISCOSITE

Les mesures ont été effectuées à température ambiante et à différentes vitesses de rotations

Ce test consiste à étudier la variation de la viscosité en fonction de la vitesse de rotation.

L'évolution de la viscosité pour toutes les formulations à la vitesse de 200 rpmest présentée dans la Figure IV.3 par un histogramme.

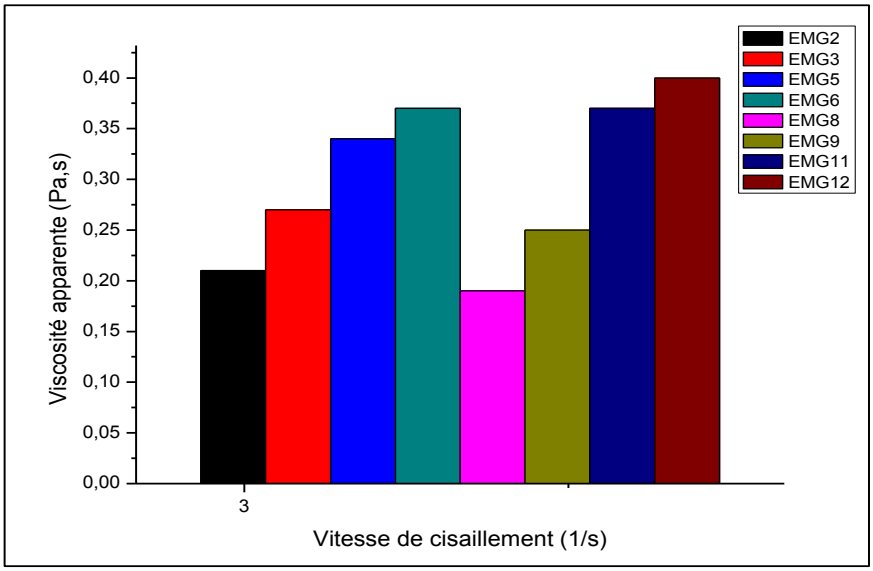


Figure IV.3. Résultats de la viscosité apparente à 200rpm.

Effet de la concentration en xanthane est le plus évident, on remarque que la viscosité des formulations augmente à 1% en xanthane et 20% en huile. L'effet de la fraction huileuse n'est pas très significatif.

- Effet du tween sur les formulations :

On remarque d'après les rhéogrammes que l'écoulement est de type rhéofluidifiant. On remarque également que le tween 80 augmente la viscosité des émulgels aux faibles vitesses de cisaillment mais les valeurs restent quand même proches (figure IV.4).

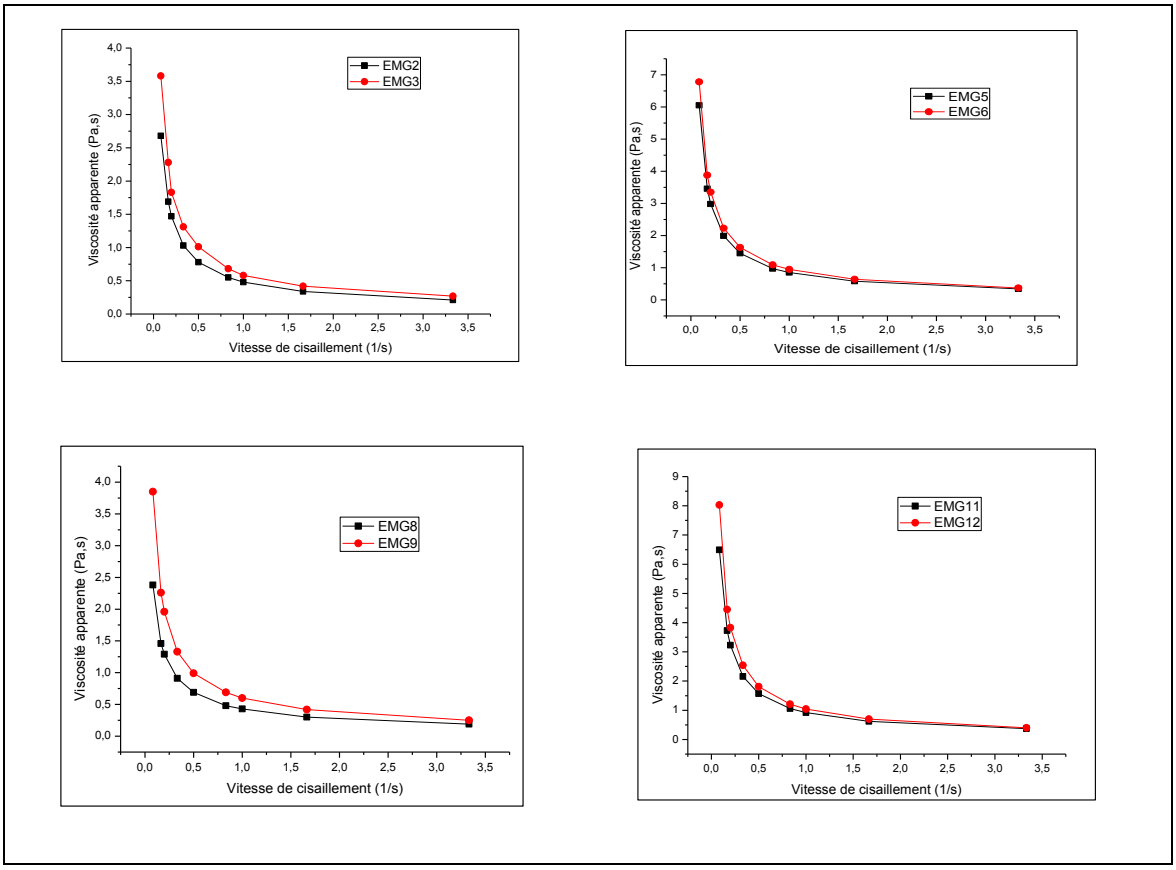


Figure IV.4. Effet du Tween 80 sur la viscosité des émulgels.

IV.9.ETUDE DE LIBERATION IN-VITRO

Au vu des profils de dissolution des formules étudiées, nous remarquons que les taux de principe actif (PA) cumulés qui sont libérés augmentent en fonction du temps selon une fonction non linéaire pour toutes les formules examinées.

Le gel présente un profil de libération plus rapide en fonction du temps par rapport aux émulgels étudiés. En effet on remarque que 50% du PA est libérée en 1,5 h de temps et une libération d'un taux de 10% du PA en moins de 30mn. Cette libérationrapide observée peut être interprétée comme étant le fait que lors de la diffusion du milieu de dissolution dans le gel, initialement à l'état vitreux, gonfle. La vitesse de gonflement progresse de l'extérieurvers le centre de la matrice du gel. Avec la relaxation macromoléculaire associée au gonflement, le principe actif est alors capable de diffuser facilement vers l'extérieur de la matrice formant le

gel. Ceci caractérise un début d'érosion où on constate une rapide libération du principe actif, atteignant des taux de 90% au bout de 4h de temps d'analyse.

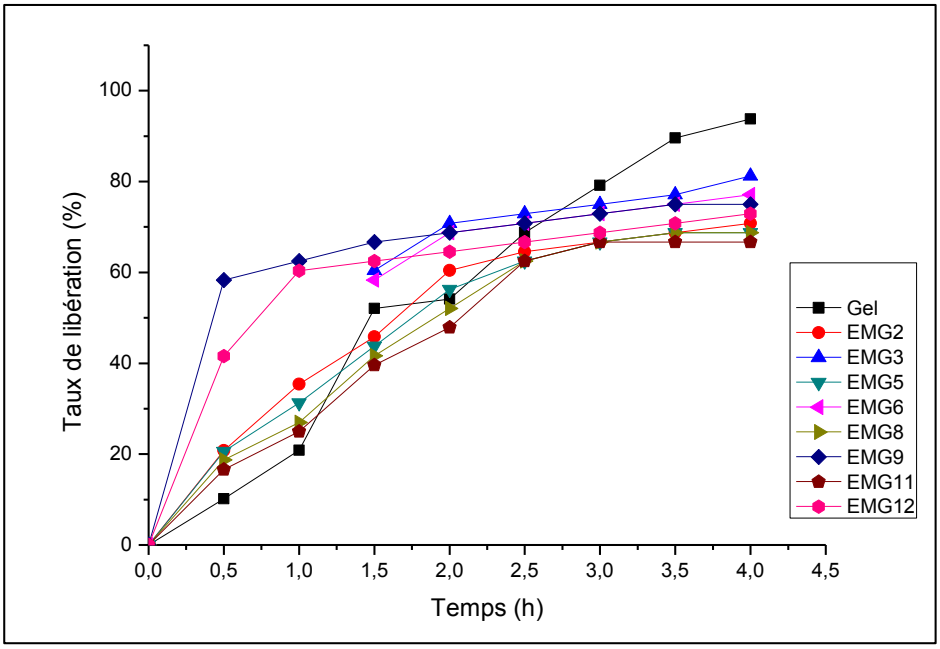


Figure IV.5. Profils de libération du piroxicam à partir des émulgels et dugel de référence.

Les profils de libération des émulgels sont différents en fonction de la concentration en phase huileuse, en agent gélifiant et en concentration en tensioactif (TA).

IV.9.1. Effet du Tween 80 sur la libération :

Au vudes résultats obtenu, on remarque que l'ajout du TA augmente la vitesse de libération du PA. Ceci est expliqué par le fait que le TA augmente la vitesse de dissolution du PA et modifie sa diffusion à travers la matrice hydrophile de l'émulgel en réduisant la tension interfaciale du système. Ceci est clairement apparent en comparent les taux de libération de 50% du PA des formules EMG2, EMG3, EMG5 et EMG6, EMG8, EMG9,EMG11, et EMG12 (figure IV.6).

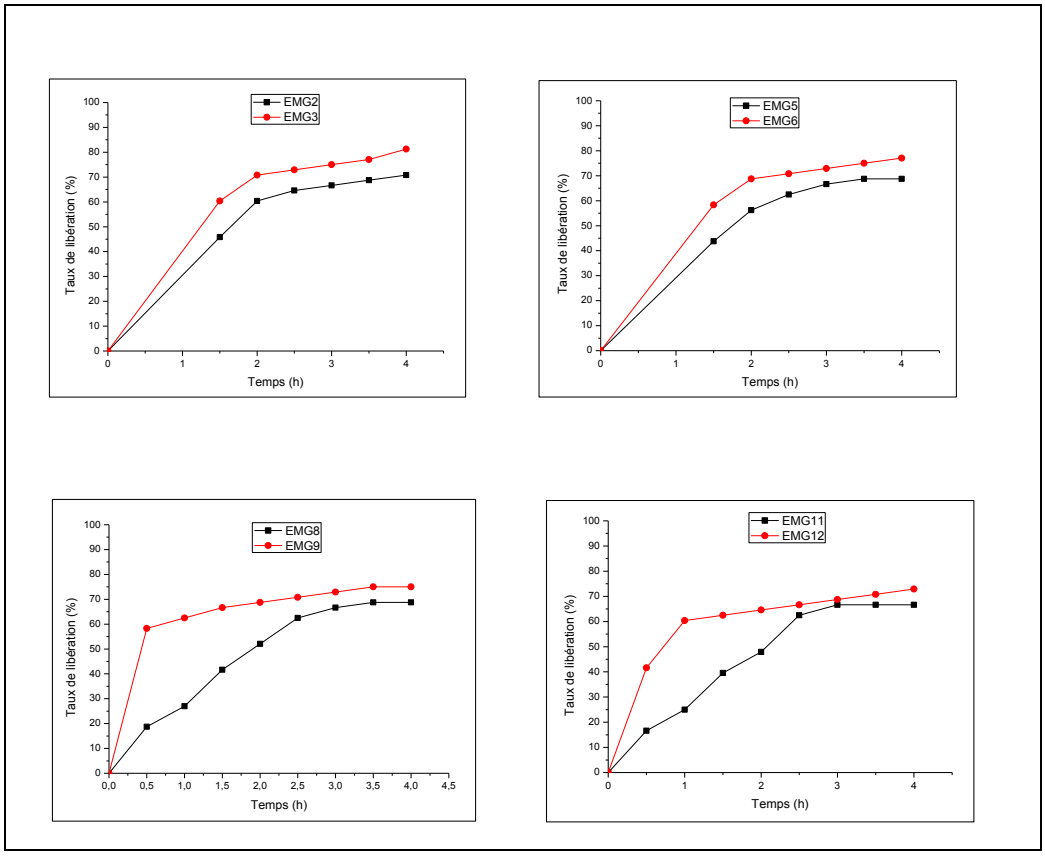


Figure IV.6. Effet de la présence du Tween 80 sur la libération du piroxicam à partir des émulgels.

IV.9.2.Effet de la fraction huileuse :

Selon les résultats obtenus lors des tests de libération du PA à partir des émulgel et en comparant les taux de PA libérés en fonction de la concentration en phase huileuse, on remarque que la concentration en huile de nigelle est un paramètre très influent sur la cinétique de libération du PA. En effet, on remarque que l'EMG8 à base de 20% d'huile de nigelle libère le PA plus lentement dans le temps en le comparant à l'EMG2 à base de 15% d'huile de nigelle. En effet en comparant les profils de dissolution des deux émulgels précédemment cités, on remarque que les taux de libération de 50% du PA est de 1.5h et 1.8h pour les EMG2 et EMG8 respectivement à des concentrations en agent gélifiant (Xanthane) constant de 0.5%. Ces résultats sont reproductifs en comparant les profils de dissolution des

émulgels EMG5 et EMG11. En effet, les taux de libération du PA sont plus lents pour l'EMG11 contenant 20% en phase huileuse comparativement aux taux de libération du PA de l'EMG5 contenant 15% de phase huileuse à des concentrations en agent gélifiant (Xanthane) constant de 1%.

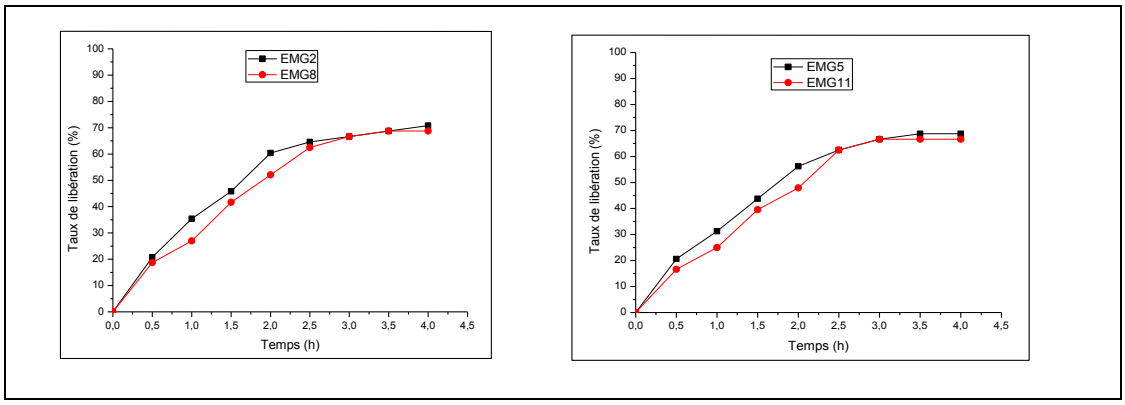


Figure IV.7. Effet de la composition en huile sur la libération du piroxicam.

IV.9.3.Effet de la composition en xanthane :

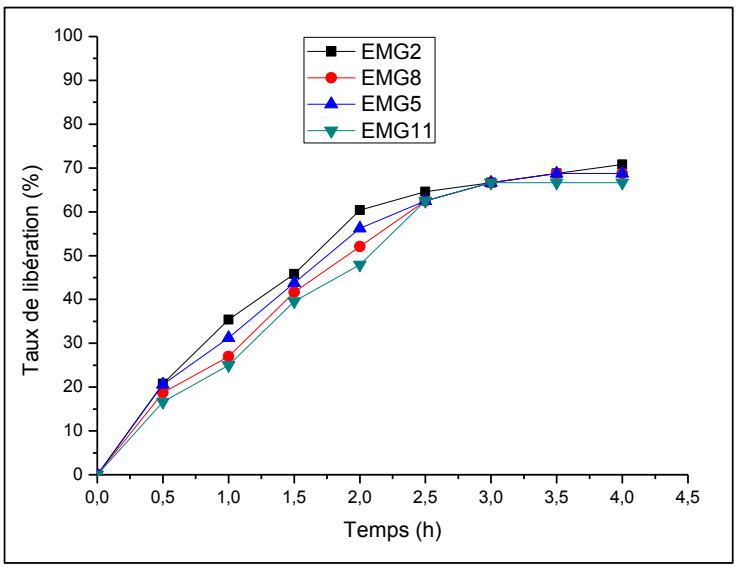


Figure IV.8. Effet de la composition en xanthane sur la libération du piroxicam.

On remarque que les résultats de la libération du PA à partir des émulgels sont fortement influencés par la concentration en agent gélifiant (xanthane). En effet, les résultats expérimentaux montrent des temps de libération de 50% du PA de 1.5h pour l'EMG2, et 1.75h pour l'EMG5 contenant respectivement 0.5% et 1% en xanthane contenant un taux d'huile de 15%. Ce temps de libération atteint 1.9h et 2.2h respectivement pour les émulgel EMG8 et EMG11contenant un taux d'huile de 20%. On en déduit que les temps de libération du principe actif augmentent en fonction de l'augmentation de la concentration en xanthane. Cela peut être interprété par le fait que le biopolymère contribue à l'accroissement de la rigidité de la structure des émulgels et augmente l'enchevêtrement des chaînes des polymères. Ceci augmente la capacité des émulgels à retenir le PA et à ralentir sa diffusion vers le milieu externe de dissolution.

IV.10.CONCLUSION

La formulation d'un émulgel totalementexempt de tensioactifs (le tween 80) qui contribuent à l'augumentation de la solubilité du piroxicam est impossible avec cette formule, il faut donc rajouter un solvant du principe actif.

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que les émulgels préparés peuvent être de très bons candidats pour l'administration du piroxicam par voie dermique.

CONCLUSION

GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans le cadre de ce projet de fin d'études, on s'est intéressé à la formulation d'une base semi-solide particulière qui est un émulgel dans le but d'une administration topique du piroxicam. Pour ce faire on s'est choisi de minimiser la teneur en substances chimiques et de privilégier des substances naturelles en utilisant l'huile de nigelle comme phase hydrophobe et un bio-polysaccharide en tant que stabilisant qui agit sur la viscosité de la phase externe de l'émulsion.

Notre travail expérimental s'est déroulé en deux phases principales la phase de formulation et la phase de caractérisation, à l'issue de laquelle nous aboutissons aux résultats et résolutions suivantes :

- Les formulations obtenues ont une consistance crémeuse de couleur jaune pâle ou clair.
- Tous les émulgels sont stables mis à part EMG1, EMG4, EMG7 et EMG10 qui ne contiennent pas de solvant du piroxicam et où ce dernier reste en suspension.

- L'étude de la viscosité a aboutie au traçage des courbes d'écoulements qui décrivent un comportement réhofluidifiant.Cela dit, l'effet des tensioactifs sur la viscosité, n'a pas pu être clairement définie avec une seule concentration. Il sera donc plus intéressant de faire varier les concentrations et pourquoi pas les types de tensioactifs, afin d'avoir des résultats plus concluants.

- L'étude de libération qui constitue le cœur de cette étude a montré que les émulgels formulés à base de xanthane permettent une libération moins rapide du principe actif. Cet effet est maximal avec l'émulgel EMG11 de tensioactif et contenant 20% en huile et 1% en xanthane.

Ce travail est loin d'être achevé et nécessite une étude plus approfondie pour mieuxmettre en évidence les phénomènes observés, comme l'amélioration de la solubilité du piroxicam en utilisant un solvant et minimiser l'utilisation des conservateurs tels que les parabens en ayant recours à d'autres alternatives telles que l'utilisation de biopolymères modifiés.
La composition de ces formulations pourrait également être optimisée en ayant recoursaux plans d'expériences.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] :[http://udsmed.ustrasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_ Pharmacologie_chapitre_22_Les_anti_inflammatoires_non_steroidiens_septembre_2005.pdf]

[2] : [Mr EL AYARI Abderrahman. Les systèmes de délivrance des médicaments au niveau cutané. Thèse N° :86. Université Mohammed V –Rabat– Faculté de médecine et de pharmacie. 2014].

[3]:Rieger MM. Emulsions. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, eds. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy .3rd ed. Philadelphia, PA: Lea andFebiger; 1986:502-533.

[4]:Abd El-Bary A, Shalaby S, Abd El-Aal S. Formulation and stability of chloramphenicol gel and emulgel. Bull Fac Pharm. 2001;39:89-99.

[5] :GIRGIS L., BROOKS P.
Nonsteroidal anti-inflammatorydrugs ; differential use in older patients.
Drugs and Aging 1994 ; 4 : 101-112.

[6] : Haymen Kamal Girgis. Anti-inflammatoires non stéroïdiens : une vieille classe innovante pour le traitement du traumatisme crânien?Human health and pathology.Université René Descartes- Paris V, 2012. French.<NNT: 2012PA05P627>**.**

[7] : Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006« Les anti-inflammatoires non stéroïdiens » - Dr Monassier - Mise à jour : janvier 2005.

[8]: DAY R.O., QUINN D.I., CONAGHAN P.G., TETT S.E. Adverse drug reactions and their measurement in the rheumatic diseases. J. Rheumatol. 1995; 22 : 983-988.

[9] : RAINSFORD K. Side effects of anti-inflammatory/analgesic drugs : renal, hepatic and other systems. TtPharmacol. Sc.1984; 5: 205-208 .

[10]: F. Pecker.*médecine/sciences 1998 ; 14 : 1009-16* .

[11]:5 - MENARD G., ALLAIN H., LE ROHO S., MOREL G., BENETON C.
Enquête d'un jour en officine sur la consommation d'antalgiques et d'antipyrétiques.
Thérapie 1993 ; 48 : 263-267..

[12]: Burke A, Smyth E, Fitzgerald G. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents. in The Pharmacological basis of therapeutics (ed. Gilman AG). New York :McGraw Hill, 2006;671-715.

[13] : Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De BlicJ, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. Eur J Dermatol 2008;18(5):561—5.

[14]: Woessner KM. Crossreacting drugs and chemicals. Clin RevAllergyImmunol2003;24:149-58

[15]: Schwarz JS, Weisspapir MR, Friedman DL (1995) Enhanced transdermal delivery of diazepam by submicrom emulsion (SME) creams. Pharm Res, 12: 687–692.

[16]:Flockart IR, Steel I, Kitchen G (1998) Nanoemulsions derived from lanolin show promising drug delivery properties. J PharmPharmacol, 50: 141.

[17]:[Soukrati.M, Préparations de docosanolnanoformulées pour usage topique., Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade deMaîtriseenSciences pharmaceutiques : option technologie pharmaceutique. , Université de Montréal., Avril, 2012.]

[18]: [Schaefer, H. and T.E. Redelmeier, Permeability properties of the stratum corneum in Skin Barrier: principles of percutaneous absorption. 1996: New York. p. 87-117.]

[19]: [Gut, J.P., Réponse de l'organisme à l'infection virale. Interférons in Virologie médicale Mammette A. 2002, Presses Universitaires de Lyon: Lyon. p. 69-96.]

[20] [Elias, P.M., Epidermal lipids, barrier function and desquamation. Journal of Investigative Dermatology, 1983. 80(1s): p. 44s-49s.]

[21]: [Kenneth, A.W., The structure and function of skin, in Dermatological and transdermal formulation. 2002, Marcel Dekker, INC: New York. p. 1-40.]

[22]: [Knorr, F., et al., Follicular transport route – Research progress and future perspectives. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009. 71(2): p. 173-180.].

[23]: [El Maghraby, G.M., B.W. Barry, and A.C. Williams, Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008. 34(4-5): p. 203-222.], [Sinico, C. and A.M. Fadda, Vesicular carriers for dermal drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery, 2009. 6(8): p. 813-825].

[24]: [Pope, L.E., et al., The anti-herpes simplex virus activity of n-docosanol includes inhibition of the viral entry process. Antiviral Research, 1998. 40(1-2): p. 85-94.]. [Pope, L.E., et al., Anti-herpes simplex virus activity of n-docosanol correlates with intracellular metabolic conversion of the drug. Journal of Lipid Research, 1996. 37(10): p. 2167-78.].

[25]: [Swathi.B, Kusuma.G, Kusuma. K,Praveen Kumar M, Emulgel as a topical drug delivery system. Int.j.rev.life.sci.,3(3),58-65,2013.].

[26]:Toubal. F, Ladzar. H ; contribution a l'étude du comportement d'un système biopolymère/tensioactif par utilisation de la méthode des plans d'expériences, P.F.E .U de Médéa. (2009/2010).

[27] :proksch e, brandnerjm, Jensen Jm. The skin: an indispensablebarrier.expdermatol. 17(12):1063–72. (2008).

[28] : Madison kc.barrier functions of the skin of the epidermis. J investdermatol. 121(2):231-41. (2003).

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

[30]:RangaPriya M*, Sellakumar V, Natarajan R and Mohan Kumar K Formulation and In-Vitro Evaluation of ciprofloxacinloaded Topical Emulgel international journal of pharmaceutical and chemical sciencesvol . Jan –Mar, (237-242) 1 (1). (2012).

[31] :Amselem S, Zwoznik E (1998) Enhanced skin penetration and site specificity of ketoprofen and diclorofenac formulated in submicron emulsion topical creams. Pharm Sci,Suppl: 65.

[32]:Mcgrathj.a, eadyr.a, pope F.M. rook's textbook of dermatology 7 the Ed Blackwell publishing. 3.1–3.6. (2004).

[33] : Latin American Journal of Pharmacy (formerly ActaFarmacéuticaBonaerense) Lat. Am. J. Pharm. Design and Evaluation of Novel Emulgel Containing Acyclovir for Herpes Simplex Keratitis Anil S dixit *, Narayanacharyulu& Harish nayari30 (5): 844-52. (2011).

[34]: Flockart IR, Steel I, Kitchen G (1998) Nanoemulsions derived from lanolin show promising drug delivery properties. J Pharm Pharmacol, 50: 141. Containing Acyclovir for Herpes Simplex Keratitis Anil S dixit *, Narayanacharyulu& Harish nayari30 (5): 844-52. (2011).

[35]: MI. Mohamed.optimizationof chlorphenesinemulgel formulation. The aaps journal2004; 6 (3) article 26. 6:1-7, 2004

[36]: Drug Development and Industrial Pharmacy, Optimized formulation for topical administration of Clotrimazole using Pemulen polymeric emulsifier, Mustafa Shahin1, Seham Abdel Hady2, Mohammed Hammad3, and Nahed Mortada4,37(5): 559–568. (2011).

[37]: Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery RachitKhullar *, Deepinder Kumar, Nimrata Seth, SeemaSaini Saudi.

[38]: [Kumar BandhuLathiyare, Preeti K. Suresh, Vishal Jain., Development and In Vitro Characterization of Piroxicam Loaded Emulgel for Topical Delivery.,Ijppr.Human; Vol. 2 (3): 18-32, 2015].

[39] : ActaPoloniaePharmaceutica n Drug Research, Vol. Formulation and evaluation of domperidone loaded mineral oil entrapped emulsion gel (moeg) buoyant beads inderbirsingh, pradeepkumar, harinderjitsingh, malvikagoyal and vikasrana, 68 No. 1 pp. 121n126. (2011).

[40]:AAPS pharmscitech, Novel Jojoba Oil-Based Emulsion Gel Formulations for Clotrimazole Delivery Mustafa Shahin, 1, 5 Seham Abdel Hady,2 Mohammed Hammad,3 and Nahed Mortada4, Vol. 12, No. 1, DOI: 10.1208/s12249-011-9583-4, (# 2011) March .(2011).

[41]: [N. K. Thakur et al.: Formulation and Characterization of Benzoyl Peroxide Gellified Emulsions ScientiaPharmaceutica. 80: 1045–1060. (2012).

[42]:rachitkhullar* et al emulgels: a surrogate approach for topically used hydrophobic drugs; ijpbs |Volume 1| Issue 3 |july- sept, International Journal of Pharmacy and Biological Sciences (ISSN: 2230-7605). 117-128. (2011).

[43]: article googlewikipedea.

[44] : The Merck Index, 11th ed., Entry #7559.

Www.nationalbiochem.com/pdf/.../MP6316%20PS.pd... (New York, NY: (1990).

[45]: http://french.alibaba.com/goods/Carbomer-934.html]

[46]: Data for Biochemical Research, 3rd ed., Dawson, R. M. C., et al., Oxford University Press, p. 289 (new york, NY: (1986).

[47] :http://tangerreiki.blogspot.com/2012/09/la-graine-de-nigelle-120.html.

[48] :Patel Chirag J, SatyanandTyagi, Anil Kumar Gupta, Prabhakar Sharma, Parimal M. Prajapati, Mrugendra B. Potdar. EMULGEL: A COMBINATION OF EMULSION AND GEL.*Journal of Drug Discovery and Therapeutics* 1 (6) 2013, 72-76].

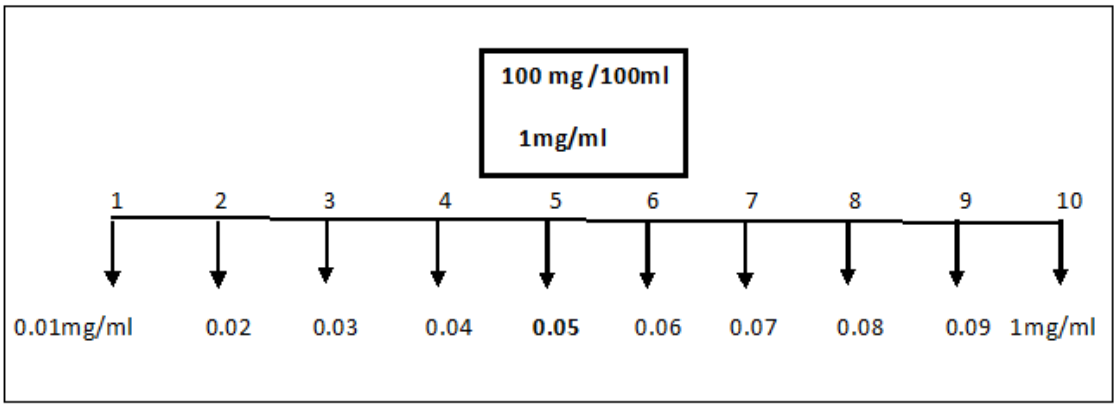
[49] : International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical SciencesVol 2, Issue 1, 2010 Smriti College of Pharmaceutical Education, 4/1 Pipliya Kumar Kakkad, Mayakheri road, Indore452010,India.

[50]: Eby G , Manju M , Formulation and evaluation of topical gel containing hair growth prometrers for the treatment of androgenic alopecia , bulletin of pharmaceutical research, 4(1) :1-8, (2014) .].

[51]:Simovic S, Milic-ASkrabic J, Vuleta G, Stupar M. Physicochemicalproperties of emulsion gels with different concentrations ofpolymeric emulsifier pemulen TR1-NF. Pharmazie. 1998;53(4):276–7.

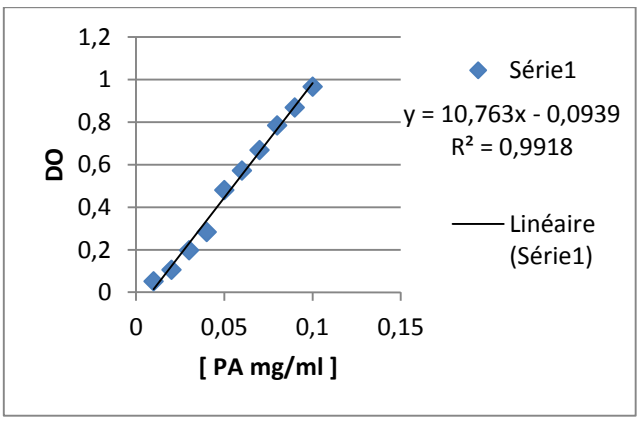
ANNEXE 1 : LA COURBE D'ETALONNAGE

-Préparation de la solution mère : 1mg/ml de PA dans le solvant.



- Echantillon 0.5mg/ 100 ⟹ 0.05 mg/ml
- **Les résultats obtenus** :

C	DO
0,01	0,052
0,02	0,106
0,03	0,198
0,04	0,283
0,05	**0,48**
0,06	0,573
0,07	0,668
0,08	0,785
0,09	0,869
0,1	0,967



ANNEXE 2 : RESULTATS DE LIBERATION DES FORMULATIONS.

- Les résultats des analyses par UV-Vis sont représentés dans les tableaux ci-après :

Temps	DO(EMG2)	DO(EMG3)	DO(EMG5)	DO(EMG6)	DO(EMG8)	DO(EMG9)	DO(EMG11)	DO(EMG12)
30min	0.1	0.035	0.099	0.034	0.09	0.28	0.08	0.2
1h	0.17	0.042	0.15	0.041	0.13	0.3	0.12	0.29
1h 30	0.22	0.29	0.21	0.28	0.2	0.32	0.19	0.3
2h	0.29	0.34	0.27	0.33	0.25	0.33	0.23	0.31
2h 30	0.31	0.35	0.3	0.34	0.3	0.34	0.3	0.32
3h	0.32	0.36	0.32	0.35	0.32	0.35	0.32	0.33
3h 30	0.33	0.37	0.33	0.36	0.33	0.36	0.32	0.34
4h	0.34	0.39	0.33	0.37	0.33	0.36	0.32	0.035

- Pour calculer la libération :

0.05 mg/ml [PA] ⟶ 0.48 ⟶ 100%

0.05 mg/ml [crème] ⟶ DO ⟶ **Libération**

Libération= (DO * 100)/0.48