UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **:**

Master En Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Présenter Par :

- **Ahlem BEN AHMED NOURINE**
- **Asma BOUGUERROUMI**

Thème :

Formulation et évaluation des propriétés physico-chimiques d'un Emulgel à usage topique.

Soutenu publiquement le :... /…. /20.., Devant le jury composé de :

Dr. YAHOUM Madiha Melha	MCA	Présidente
Dr. REBOUH Samia	MCA	Examinatrice
Dr. LEFNAOUI Sonia	MCA	Promotrice
M^{lle} TOUMI Selma	enseignante vacataire	Co-promotrice

Année universitaire : 2020-2021

Remerciement :

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

En premier, on tient à remercier notre promotrice, ***Madame LEFNAOUI Sonia,***
Maitre de recherche à l'université de MEDEA, pour avoir accepté de prendre la responsabilité de nous guider et de diriger notre travail, pour tous les moyens mis à notre disposition, et ses précieux conseils qui ont permis l'accomplissement de ce travail.
Pour cela, nous lui témoignions nos sincères gratitudes et notre respect le plus profond.

On remercie chaleureusement la Co-promotrice ***Mlle S. TOUMI*** *pour son aide précieuse et son soutien tout au long de notre travail.*

Nos remerciements vont également à l'ensemble de l'équipe du laboratoire de biologie1 du Département de chimie, Faculté de sciences de L'Université Yahia FARES de MEDEA

Nous tenons à remercier les membres de jury ***Dr. M.M.Yahoum*** *et* ***Dr. Rebouh*** *d'avoir accepté de juger notre travail et de l'améliorer avec leurs remarques.*

Merci également à nos familles, nos amis et nos collègues qui nous ont été d'un soutien moral tout au long de ce travail
Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, trouvent ici l'expression de notre gratitude.

Dédicace :

C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que nous dédions ce modeste travail de fin d'étude à

Nos chers parents ; pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide et leur sacrifice.

Nous espérons qu'un jour, nous pourrons leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour nous, que Dieu leur prête bonheur et longue vie.

Nous dédions aussi ce travail à nos frères et sueurs, nos familles, nos amis,

, tous nos professeurs qui nous ont enseigné et à tous ceux qui nous sont chers.

الملخص

الهدف من هذا العمل هو تطوير مستحلبات هلامية تحتوي على العنصر النشط ديكلوفيناك الصوديوم، المثبت بصمغ الكزانتان ومشتقاته. خضعت المستحلبات الهلامية المركبة لسلسلة من الاختبارات لتوصيف الخصائص الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية الحيوية. تتميز المستحلبات الهلامية المركبة بمظهر كريمي متجانس ولزج مع لون أصفر باهت ودرجة حموضة محايدة (6.1-6.8)، وقابلية انتشار جيدة. عنوان الديكلوفيناك ضمن حدود القبول (98.47-99.92) ٪. يوفر التحليل المجهري للمستحضر المستقر بمشتقات الكزانتان أنظمة أحادية الانتشار ومستقرة بأحجام خلايا تتراوح من 17.36 ميكرومتر إلى 35.06 ميكرومتر, ان تشتت الخلايا في المستحضر القائم على الكزانتان ومتوسط حجم الخلية بين (39.9 ميكرومتر -55.31 ميكرومتر) هما سبب عدم استقرار المستحلبات الهلامية المدروسة. أظهرت الدراسة الصيدلانية الحيوية حركية الإطلاق التدريجي في وسطي الذوبان (1.2 و7.4). يكون إصدار الديكلوفيناك أسرع على مستوى المستحضرات المستندة إلى الكزانتان. أكدت النتائج التي تم الحصول عليها أن مشتقات الكزانتان لديها قوة استقرار أفضل من الكزانتان الأصلي.

الكلمات المفتاحية: صمغ الكزانثان، مشتقات صمغ الكزانثان، ديكلوفيناك الصوديوم، مستحلبات هلامية، التثبيت، حركية الإطلاق.

Résumé

L'objectif du présent travail est de développer des émulgels contenant le principe actif Diclofenac de sodium (DS), et stabilisés par la gomme xanthane (GX) et ses dérivés (GXR1 et GXR2). Les émulgels formulés ont été soumis à une série de tests pour la caractérisation physico-chimiques et biopharmaceutique. Les émulgels formulés présentent un aspect crémeux, homogène et visqueux avec une couleur jaune pâle, un pH neutre (6.1-6.8), et une bonne capacité à l'étalement. Le titre en DS est dans les limites d'acceptation (98.47-99.92)%. L'analyse microscopique des émulgels stabilisés avec les dérivés XGR1 et XGR2 offrent des systèmes monodispersés et stables avec des tailles de globules allant de 17.36µm à 35.06µm. La polydispersité des globules dans les émulgels à base de GX et une taille moyenne des globules entre (39.9 µm -55.31 µm) sont à l'origine de l'instabilité des émulgels étudiées. L'étude biopharmaceutique a monté une cinétique de libération progressive dans les deux milieux de dissolution (pH1.2 et pH7.4). La libération du principe actif est plus rapide au niveau des émulgels à base de GX. Les résultats obtenus ont permis de confirmé que les dérivés de GX (GXR1 et GXR2) ont un meilleur pouvoir stabilisant que la GX native.

Mots clés : Gomme xanthane, Dérivés de gomme xanthane, Diclofenac de sodium, émulgels, stabilisation, cinétique de libération.

Abstract :

The objective of this work is to develop emulgels containing the active ingredient sodium Diclofenac (DS), and stabilized by xanthan gum (XG) and its derivatives (XGR1 and XGR2). The formulated emulgels were subjected to a series of tests for physicochemical and biopharmaceutical characterization. The formulated emulgels have a creamy, homogeneous and viscous appearance with a pale yellow color, a neutral pH (6.1-6.8), and good spreadability. The drug content is within acceptance limits (98.47-99.92) %. Microscopic analysis of emulgels stabilized with XGR1 and XGR2 derivatives provide monodisperse and stable systems with particle sizes ranging from 17.36µm to 35.06µm. The polydispersity of the particle sizes in the XG-based emulgels and the average particle sizes between (39.9 µm - 55.31 µm) are the cause of the instability of the studied emulgels. The biopharmaceutical study showed progressive release kinetics in the two dissolution media (pH1.2 and pH7.4). The drug release is faster in XG-based emulgels. The obtained results made it possible to confirm that the XG derivatives (XGR1 and XGR2) have better stabilizing power than native XG.

Keywords : Xanthan gum, Xanthan gum derivatives, sodium diclofenac, emulgels, stabilization, release kinetics.

Liste des abréviations

DO	Densité optique
DS	Diclofenac de sodium
E/H	Eau dans l'huile
E/H/E ou W/O/W	Eau dans l'huile dans l'eau (water/ oil/water)
EM	Emulgel
FTIR	Fourier Transformed Infra Redspectroscopy
GX	Xanhane
GXR1 et GXR2	xanthane modifié
H/E	Huile dans l'eau
HPMC	Hydroxypropylméthyléthylcellulose
IR	Infra-rouge
L/H (O/W)	Huile dans eau (oil/water)
L/H/L	huile dans l'eau dans l'huile
PA	principe actif
UV	Ultra-violet
λ	Longueur d'onde

Liste des tableaux

Tableau	Désignation	Page
Tableau I.1.	Types d'émulsions simples	11
Tableau II.1.	Liste du principal matériel utilisé	32
Tableau II.2.	Caractéristiques des réactifs utilisés	33
Tableau II.3.	Liste des principaux excipients utilisés	34
Tableau II.4.	Propriétés physico-chimiques du Diclofénac de sodium DS	36
Tableau II.5.	Matrice d'expériences des émulgels formulés	41
Tableau 0.1.	Résultats de l'ajustement des courbes d'étalonnage du Diclofenac de sodium	54
Tableau 0.2.	Analyse granulométrique des émulgels (EM1-EM6)	59
Tableau 0.3.	Analyse granulométrique des émulgels (EM1-EM6)	59
Tableau III.4.	Résultats du test de stabilité par centrifugation des émulgels.	61
Le tableau III.5	Résultats du test d'étalement des émulgels	63

Liste des figures

Figure	Désignation	page
Figure I.1.	Les différentes couches de la peau	4
Figure I.2.	La fonction barrière de la peau	5
Figure I.3.	Régulation de la température	6
Figure I.4.	Composition principale d'une émulsion	9
Figure I.5.	Types d'émulsions simples	10
Figure I.6.	Différents types d'émulsions multiples	12
Figure I.7.	Schéma représentatif de bi-émulsion	12
Figure I.8.	Phénomènes d'instabilité des émulsions	13
Figure I.9.	Phénomènes de crémage et de sédimentation des émulsions	14
Figure I.10.	Phénomène de floculation	15
Figure I.11.	Représentation schématique d'un émulsifiant	16
Figure I.12.	Double couche éléctriques	18
Figure I.13.	Structure chimique des polysaccharides : (a) Gomme de Xanthane, (b) Sulfate de kératine, (c) Amidon, (d) Agar	20
Figure I.14.	Structure chimique : (a) Glycogène, (b) chitine	21
Figure I.15	Structure chimique de la gomme de xanthane.	22
Figure I.16.	Schéma de formation et structure d'un gel physique	26
Figure I.17.	Structure d'un gel chimique	27
Figure I.18.	Schéma général de formulation des émulgels	30
Figure II.1.	Transitions électroniques	38
FigureII.2.	Test de dissolution SOTAX.	46
Figure III.1.	Spectre FTIR représentant la transmittance en fonction du nombre d'onde du DS	48
Figure III.2.	Spectre FTIR représentant la transmittance en fonction du nombre d'onde du GX	48
Figure III.3.	Spectre FTIR représentant la transmittance en fonction du nombre d'onde pour GXR1 et GXR2	49
Figure III.4.	Spectre FTIR représentant la transmittance en fonction du nombre d'onde pour l'HPMC	50
Figure III.5.	Spectre FTIR représentant la transmittance en fonction du nombre d'onde pour : (a) Mélange (DS/GX), (b) Mélange (DS/GXR1), (c) Mélange (DS/GXR2), (d) Mélange (DS/HPMC).	51
Figure III.6.	Spectre d'adsorption UV des solutions de DS : (a) dans un milieu tampon pH 1.2, (b) dans un milieu tampon pH 7.4	53
Figure III.7.	Courbe d'étalonnage de DS dans l'UV à λ =276 nm : (a) dans un milieu tampon pH 1.2, (b) dans un milieu pH 7.4	54
Figure III.8.	Aspect macroscopique des émulgels formulés (EM1-EM6).	56
Figure III.9.	Microphages des émulgels : EM1 stabilisé par GX 1%, EM2 stabilisé par GX 0.75%	57
Figure III.10.	Microphages des émulgels : EM3 stabilisé par GXR1 1%, EM4 stabilisé par GXR1 0.75%	58
Figure III.11.	Microphages des émulgels : EM5 stabilisé par GXR2 1%, EM6 stabilisé par GXR2 0.75%	58

Figure III.12.	Résultats de pH des émulgels formulées (EM1-EM6).	60
Figure III.13.	Résultats de la conductivité électrique des émulgels formulés (EM1-EM6)	61
Figure III.14.	Les émulgels formulés (EM1-EM6) après un mois.	62
Figure III.15.	Test d'étalement d'un émulgel	63
Figure III. 16.	Cinétique de libération du DS à partir des émulgels (EM1-EM6) à pH 1.2	64
Figure III. 17.	Cinétique de libération du DS à partir des émulgels (EM1-EM6) à pH7.4	65

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale

Introduction générale 01

Synthèse bibliographique

Introduction 03

I.1. La peau 03

I.1.1. Les fonctions de la peau 05

I.1.2. Les formes topiques 06

I.1.2.1. Principaux objectifs de l'application topique 07

I.1.2.2. Complexité de la voie topique 07

I.1.2.3. Formulations utilisées dans l'application topique 08

I.2. Les émulsions 08

I.2.1. Définitions 09

I.2.2. Types d'émulsions 10

I.2.2.1. Emulsions simples 10

I.2.2.2. Emulsions multiples 11

I.2.2.3. Les bi-émulsions 12

I.2.3. Phénomène de déstabilisation d'une émulsion 13

I.2.3.1. crémage et sédimentation 13

I.2.3.2.Floculation et coalescence 15

I.2.3.3. Murissement d'Ostwald ou diffusion 15

I.2.3.4.Inversion de phase 16

I.2.4. Les tensio-actifs 16

I.2.5. Stabilisation des émulsions 17

Sommaire

I.2.5.1. Stabilisation rhéologique..... 17
I.2.5.2. Stabilisation stérique..... 17
I.2.5.3. La stabilisation électrostatique..... 18
I.2.5.4. Stabilisation électro stérique..... 18
I.3. Les polysaccharides..... 19
I.3.1. Classification des polysaccharides..... 19
I.3.1.1. Selon la structure..... 19
I.3.1.2. Selon l'origine..... 19
I.3.1.3. Selon leur fonction biologique..... 21
I.4. La gomme xanthane..... 22
I.4.1. Définition..... 22
I.5. Gels et Emulgels..... 24
I.5.1. Les gels..... 24
I.5.1.3. Classification des gels..... 25
I.5.2. Les émulgels..... 28
I.5.2.1. Formulation..... 29
I.7. Conclusion..... 31

Matériel et méthodes

Introduction..... 32
II.1. Matériel et produits..... 32
II.2. Caractérisation physico-chimique des matières premières 35
II.2.1. Identification par FTIR..... 35
II.3. Préformulation..... 35
II.3.1. Diclofenac de sodium (DS) 35
II.3.1.1.Caractéristiques du Diclofenac du sodium (DS) 36
II.3.1.2. Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR..... 37
II.3.1.3. Dosage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible..... 38
II.4. Formulation..... 40
II.4.1. Préparation de la phase aqueuse de biopolymère..... 40
II.4.2. Préparation de la phase huileuse..... 40
II.4.3. Préparation des émulsions..... 40
III.4.4. Formulation de l'émulgel..... 41
II.5. Caractérisation des émulgels..... 41

Sommaire

II.5.1. Examen macroscopique 42
II.5.2. L'imagerie microscopique et la granulométrie 42
II.5.3. Titre en principe actif 42
II.5.4. Détermination du pH 42
II.5.5. Détermination du sens d'émulsions 43
II.5.6. Test de stabilité des émulgels 44
II.5.7. Test d'étalement 44
II.5.8. Test de libération du principe actif à partir des émulgels 44
II.6. Conclusion 46

Résultats et discussions

III.1. Introduction 47
III.2. Résultats et discussions 47
III.2.1. Analyse infrarouge (FTIR) 47
III.2.1.1. Analyse FTIR du Diclofenac de Sodium (DS) 47
III.2.1.2. Analyse FTIR de la gomme Xanthane (GX) 48
III.2.1.3. Analyse FTIR des dérivés de la gomme Xanthane (GXR1, GXR2) 49
III.2.1.4. Analyse FTIR de l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC) 49
III.2.1.5. Etude de la compatibilité principe actif/excipient par FTIR 50
III.2.2. Dosage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible 52
III.2.2.1. Préparation des solutions tampons 52
III.2.2.2. Détermination de la longueur d'onde optimale 52
III.2.2.3. Détermination de la courbe d'étalonnage 53
III.2.3. Formulation des émulgels 55
III.2.4. Caractérisation des émulgels 55
III.2.4.1. L'aspect macroscopique 55
III.2.4.2. L'imagerie microscopique et la granulométrie 56
III.2.4.3. Titre en principe actif 59
III.2.4.4. Détermination du pH 60
III.2.4.5. Détermination du sens des émulsions 60
III.2.4.6. Test de Stabilité des émulgels 61
III.2.4.7. Stabilité en temps réel 62
III.2.4.8.Test d'étalement 62
II.2.4.9. Libération du principe actif à partir des émulgels 63

Sommaire

II.2.4.9.1. Cinétique de libération du DS dans le milieu pH 1.2 63
II.2.4.9.2. Cinétique de libération du DS dans le milieu pH7.4 64
II.3. Conclusion 65

Conclusion générale

Conclusion générale..... 67

Références bibliographiques

Introduction générale

Les Emulgels sont omniprésents dans les domaines de l'industrie pharmaceutique. Ils sont des émulsions, soit du type eau-dans-huile, soit huile-dans-eau, qui sont gélifiées par mélange avec un agent gélifiant **(1).**

L'émulgel possède la propriété à la fois du gel et des émulsions, il agit comme un système de libération à double contrôle **(2).** Les émulsions E/H sont utilisées plus largement pour les actions émollientes et pour le traitement des peaux sèches et des applications émollientes, tandis que les émulsions H/E sont les plus utiles dans les actes cosmétiques généraux en tant que bases de médicaments lavables à l'eau **(3) (4)**.

Lors de la formulation complexe des émulgels, l'étude des émulsions est primordiale pour assurer des produits stables possédant les propriétés requises du produit fini. La mise au point des formules optimales passe par le choix délicat et important de l'agent stabilisant des émulsions formant les émulgels.

Les biopolymères tels que les protéines et les polysaccharides sont des exemples de stabilisants et émulsifiants naturels utilisé dans la formulation d'émulsions grâce à leurs propriétés de surface et de gélification **(5)**. Quelques polysaccharides possèdent une activité de surface et sont alors capables de stabiliser les émulsions en s'adsorbant à l'interface entre les deux liquides **(6),** il s'agit de la stabilisation stérique. C'est le cas de la gomme xanthane (GX), qui épaissit la phase aqueuse externe de l'émulsion permettant de ralentir le rapprochement des gouttelettes lipidiques.

La gomme xanthane est un hétéro polysaccharide anionique ramifié, ayant des propriétés rhéologiques exceptionnelles et qui trouve des applications industrielles nombreuses et variées, principalement dans le secteur alimentaire, mais aussi dans les secteurs de la pharmacie, de la pétrochimie, des cosmétiques et des détergents **(7).**

La modification chimique des bio polymères hydrophiles par fixation de groupements hydrophobes leurs apporte un caractère amphiphile qui leurs confèrent de nouvelles propriétés physico-chimiques, liées d'une part à leur capacité d'auto-organisation en solution aqueuse et d'autre part à leurs propriétés d'adsorption aux interfaces séparant une phase liquide aqueuse d'une phase liquide nettement moins polaire **(8)**.

L'objectif de notre projet consiste en la formulation et caractérisation d'un émulgel à usage topique à base de Diclofénac de sodium (principe actif anti-inflammatoire). Ainsi, la mise au point d'un procédé de formulation permettant l'obtention d'un émulgel stable en utilisant une émulsion H/E stabilisé par un bio polymère, la gomme de xanthane modifiée sera réalisée.

Ce mémoire a donc été structuré en trois parties principales :

Introduction générale

Le premier chapitre porte sur une synthèse bibliographique réalisée au début de notre travail. Cette dernière a été nécessaire afin de maitriser les connaissances générales relatives aux émulsions, gels et émulgels, les polysaccharides ont également été abordés ainsi que l'intérêt de la modification chimique et son influence sur les propriétés structurales et fonctionnelles des polysaccharides.

Le deuxième chapitre décrit l'ensemble des techniques expérimentales ou sont présentés, le matériel et les méthodes utilisés pour la formulation et la caractérisation des émulgels.

Un troisième chapitre, comporte l'ensemble des résultats obtenus et leurs interprétations.

Enfin, une conclusion générale du travail est présentée, comportant une récapitulation des résultats pertinents présentés tout au long du mémoire et des perspectives de recherche.

Introduction

Le système de délivrance de médicament topique présente plusieurs avantages tels que la capacité de délivrer un médicament de manière plus sélective à un site spécifique et la prévention de l'incompatibilité associée au gastro-intestinal. De plus, les livraisons topiques en évitant le métabolisme de premier passage offrent une biodisponibilité accrue et une administration cohérente pendant une période prolongée.

Dans un système d'administration de médicament topique, le médicament atteint le site d'action via des diffusions hors du système d'administration et leur absorption prend la place de la peau.

La peau est un complexe cellulaire multifonctionnel qui joue un rôle de protection, de gérant d'échanges et régulateur d'équilibre interne / externe, en plus d'être un organe d'importance primordiale au sein du corps.

Vu la complexité de la peau, des formes pharmaceutiques spécialisées ont été mises à disposition appelés médicaments à usage topique, qui permettent la bonne libération et le bon comportement des principes actifs sur la structure de la peau.

Les Emulgels possèdent la propriété à la fois du gel et des émulsions, il agit comme un système idéal de libération de principe actif à travers la peau. Ainsi, Il peut être appliqué de manière appropriée sur la peau en raison de sa nature non grasse par rapport à d'autres formulations topiques telles que les pommades ou les crèmes.

Ce chapitre présente tous les concepts théoriques nécessaires avant de réaliser ce travail à commencer par la présentation de la peau et des formes topiques, des émulsions, gels et émulgels et des polysaccharides, et spécialement la gomme xanthane et ses dérivés utilisés lors de la formulation des émulgels.

I.1. La peau

La peau est l'organe le plus important du corps humain, elle représente environ 10 % de la masse corporelle et sa surface est en moyenne de 1,70 m^2 pour un adulte. Elle offre donc de multiples sites d'administration thérapeutiques pour des actions à la fois locales et systématiques **(9).**

La peau est constituée de trois couches superposées qui sont respectivement de l'extérieur vers l'intérieur **(10)**(**Figure I.1)**:

- *L'épiderme*, d'une épaisseur de 0,06 à 0,8 mm. Cet épithélium pavimenteux stratifié et complexe, est dépourvu de vaisseaux sanguins. Il se différencie en épiderme vivant et en couche cornée appelée aussi stratum *corneum*. **(10)**
- *Le derme*, d'une épaisseur de 3 à 5 mm, est composé essentiellement de fibres de collagènes enrobées dans un gel de mucopolysaccharides, ce qui en fait un tissu élastique de support. Il est riche en vaisseaux sanguins, en vaisseaux lymphatiques et en terminaisons nerveuses. **(10)**
- *L'hypoderme*, épais de plusieurs millimètres, est un tissu adipeux protecteur de l'organisme. **(10)**

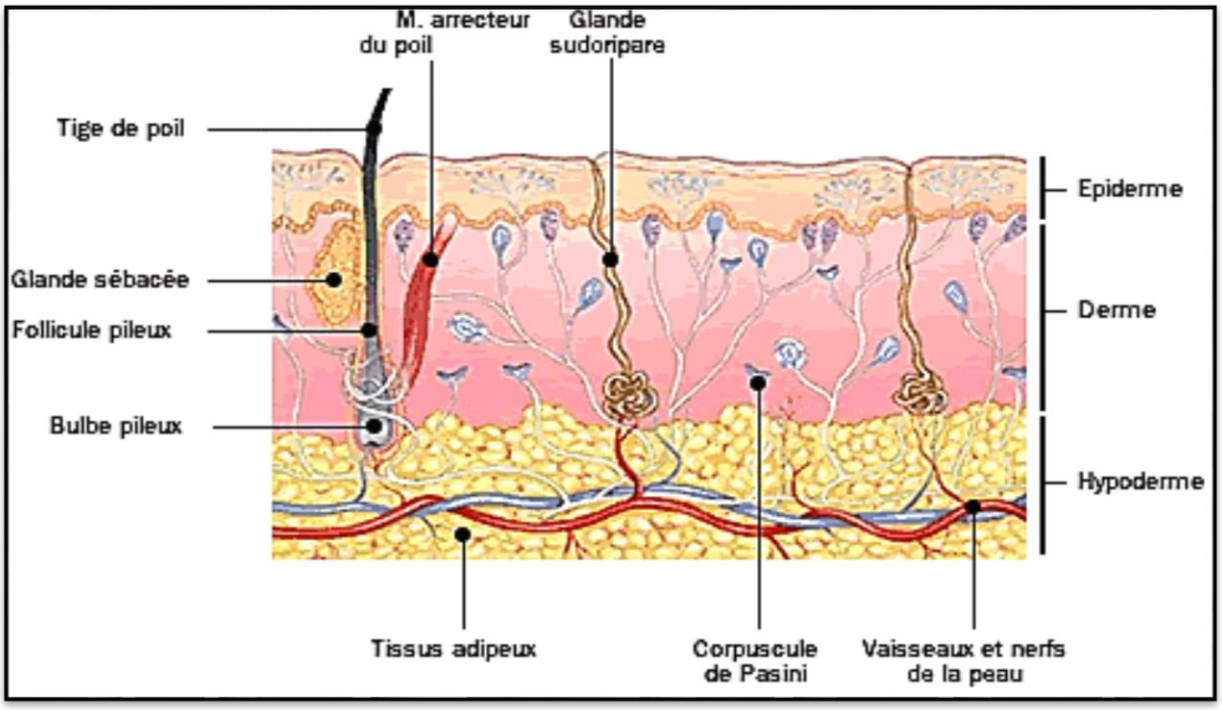


Figure I.1. Les différentes couches de la peau

I.1.1. Les fonctions de la peau :

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ses fonctions peuvent être divisées en 3 catégories majeures **(11)** :

- La fonction barrière,
- Le contrôle de la température
- La fonction de la réparation.

a) La fonction barrière : La peau joue assure une barrière efficace entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur, et protège les organes internes d'influences externes. Elle protège aussi contre les forces mécaniques **(Figure I.2) (11)**.

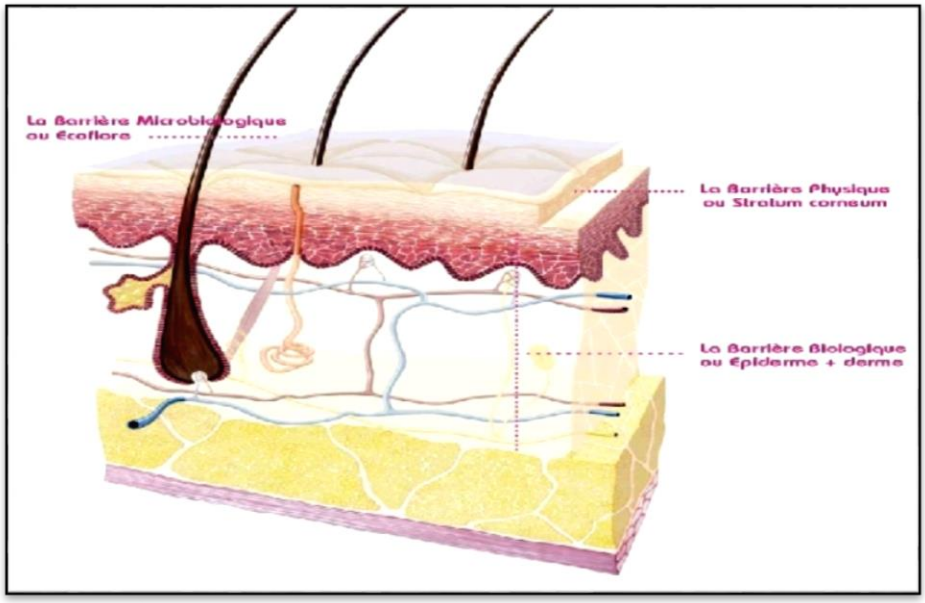


Figure I.2. La fonction barrière de la peau **(11)**

b) Le contrôle de la température : La peau joue un rôle essentiel dans la régulation de la température **(Figure I.3)**. Cette dernière est régulée par la transpiration et par le flux sanguin. Le flux sanguin 250-300 $cm^3.min^{-1}$ peut augmenter jusqu'à 6000-8000 $cm^3.min^{-1}$ en réponse à une élévation de la température **(Figure I.3) (11).**

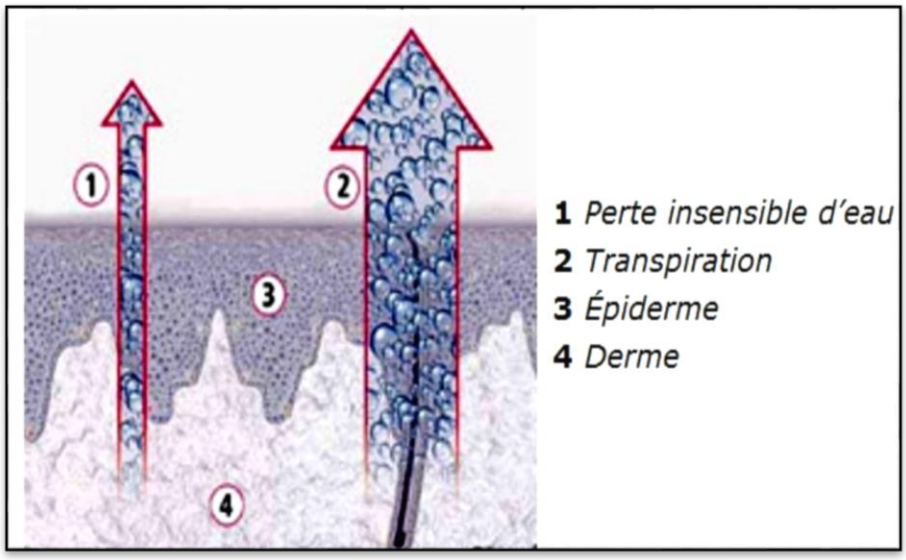


Figure I.3. Régulation de la température **(11).**

c) La protection contre les facteurs extérieurs et la réparation : La peau contient des structures qui confèrent la sensibilité au toucher (cellules de Merkel et noc récepteurs), l'immunité (cellules de Langerhans), la protection contre les radiations UV (mélanocytes), la réparation et le métabolisme **(11)**. Enfin, la peau est un organe vivant en continuelle régénération et réparation. Son renouvellement dure 28 jours. Il est continu et peut être accéléré en cas de blessures **(12)** .

I.1.2. Les formes topiques

Les formes topiques sont destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. De leur voie d'administration, vont dépendre leur consistance et leur formulation.

Nous allons nous intéresser essentiellement aux médicaments appliqués sur la peau. Ces derniers sont surtout utilisés pour leur action locale mais également pour leur action systématique **(10).**

I.1.2.1. Principaux objectifs de l'application topique

L'usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau dans plusieurs buts **(11)** :

- Obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux (par exemple des corticostéroïdes dans le cas de dermatite).
- Obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique (par exemple des patches de nicotine pour cesser de fumer, des patches contenant des dérivés ostrogéniques).
- Protéger la surface cutanée (par exemple antisolaires, désinfectants).

- Obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires).

I.1.2.2. Complexité de la voie topique

L'absorption percutanée est un terme assez général qui décrit le transport de substances de la surface de la peau vers les couches profondes de la peau, voire dans la circulation sanguine **(11).** Cela prend en compte plusieurs termes différents :

a) ***La pénétration :*** elle décrit l'entrée de la substance dans une couche ou structure particulière, par exemple dans la couche cornée.

b) ***La perméation :*** elle décrit la pénétration d'une couche vers une autre, qui est fonctionnellement et structuralement différente de la première couche.

c) ***La résorption :*** elle décrit le transport de la substance vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques ; dans la plupart des cas ce processus conduira la substance résorbée vers la circulation sanguine générale.

d) ***L'absorption :*** elle concerne l'ensemble des processus mentionnes ci-dessus, indiquant la quantité finale de la substance qui se retrouve dans la peau après son application.

I.1.2.3. Formulations utilisées dans l'application topique

La formulation à usage topique consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : solides (par exemple patches), semi-solides (par exemple sticks, pommades, crèmes) et liquides (par exemple lotions, laits et shampooings). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses **(14)**

Dans les formulations pour application topique, on peut incorporer des vecteurs de substances actives. Cela peut considérablement modifier la biodisponibilité d'un actif. On peut accélérer son passage à travers la peau, cibler une couche particulière ou favoriser un effet réservoir avec une libération modifiée.

Parmi les vecteurs de substances actives il existe les nanoparticules lipidiques solides **(15),** les liposomes **(16),** les émulsions multiples **(17) (18),** les cristaux liquides **(19)**, les microémulsions **(20)** , les micro- et nanoparticules polymériques **(21) (22).**

Le développement de formulations permettant d'obtenir l'absorption contrôlée et ciblée de substances actives est toujours d'un grand intérêt **(23)**. De plus, la voie topique, qui est la moins invasive, semble être la voie d'avenir pour l'administration de certains principes actifs, tels que des vaccins. Récemment il a été démontré que les immuno-modulateurs administrés sous forme des patches transdermiques ont été une formulation efficace pour l'immunisation contre le virus de la grippe H5N1chez les souris **(24).**

I.2. Les émulsions

Les émulsions font partie de notre vie de tous les jours, soit sous forme de produits consommables dans le domaine alimentaire (boissons, sauces), de la santé (crèmes, médicaments à libération prolongée) de l'hygiène (shampoings, lotions), des cosmétiques (crèmes démaquillantes), de l'utilitaire (peintures, détergents, bitumes), etc. Soit comme un intermédiaire pour l'obtention d'autres produits tels que les polymères, pour le transport d'hydrocarbures lourds pour la production d'énergie, les fluides d'usinages pour l'industrie métallurgique, l'extraction des principes actifs de plantes, entre autres **(11).**

Le plus paradoxal est que la fabrication des émulsions reste relativement empirique. En effet, il s'agit d'un des systèmes complexes les moins connus, ce qui est probablement dû à l'infinité de mécanismes qui interviennent pour leur production et leur conservation **(11).**

I.2.1. Définitions

Le terme émulsion vient probablement du latin *emalgere* qui signifie traire. Ce terme désigne aujourd'hui un système comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre, sous une forme plus ou moins stable **(25) (26).**

Une émulsion est souvent décrite comme une dispersion de gouttelettes de l'une des phases dans l'autre **(Figure I.4)**. On distingue donc :

- Le liquide sous forme de gouttelettes qui est qualifié de phase dispersée, phase discontinue ou phase interne.
- Le second liquide est appelé phase dispersante, phase continue ou phase externe.

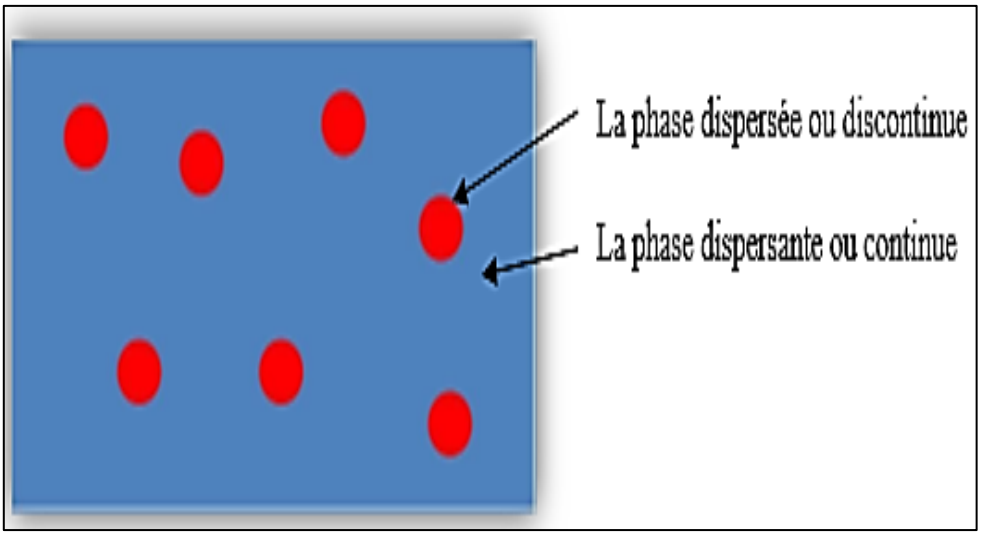


Figure I.4. Composition principale d'une émulsion

Pour qu'une émulsion soit stable (c'est-à-dire que l'état dispersé demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant ou émulsifiant. Son rôle est de stabiliser le système dispersé en inhibant les phénomènes de dégradations. Il existe plusieurs types d'émulsifiants, les plus utilisés dans la formulation sont des tensioactifs monomériques et des macromolécules. La stabilisation d'émulsions par des particules solides est aussi possible **(27)**. Dans notre cas, la gomme de xanthane et ses dérivées prendront un caractère amphiphile et jouent le rôle d'émulsifiant.

I.2.2. Types d'émulsions

Selon la nature de la phase dispersée et de la phase dispersante, on distingue plusieurs types d'émulsions :

I.2.2.1. Emulsions simples

Une émulsion simple est une dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide, les deux liquides étant non miscibles **(Figure I.5)**. On distingue deux types :

- Emulsion directe « huile dans l'eau » notée H/E. Dans ce cas le milieu dispersant est l'eau et l'huile est la phase dispersée.
- Emulsion inverse « eau dans l'huile » noté E/H. Pour la quelle la phase dispersée est l'eau.

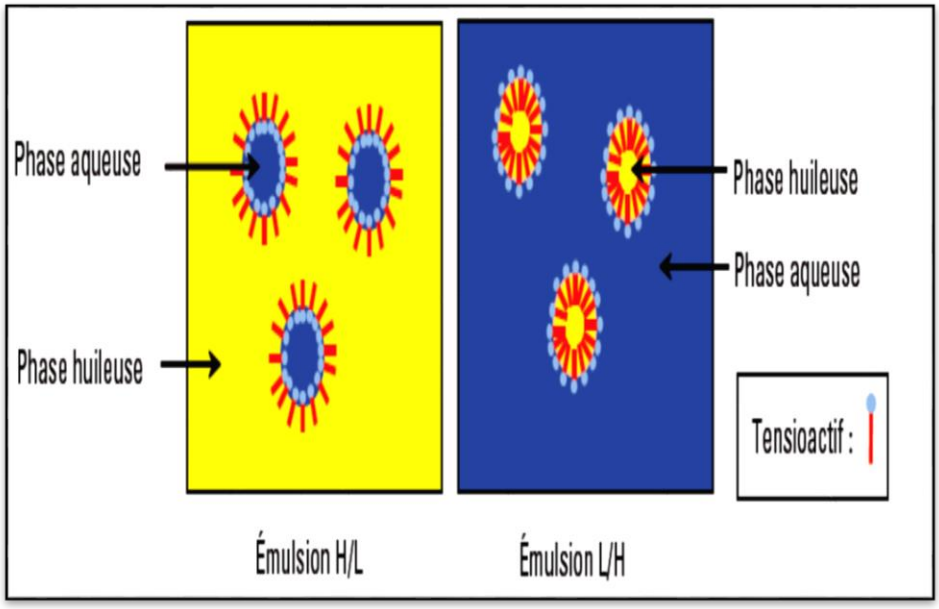


Figure I.5. Types d'émulsions simples

Plusieurs symboles peuvent être utilisés pour définir les émulsions simples, comme indiquer dans le **(tableau I.1).**

Tableau I.1. Types d'émulsions simples **(28)**

Sens de l'émulsion	Phase dispersée	Phase dispersante	Symbole
Émulsion huile dans eau (Huile /Eau ou Oïl/Water) Émulsion de type aqueux émulsion à eau externe	Lipophile	Hydrophile	L/H, O/W, H/E
Émulsion eau dans huile (Eau/Huile ou Water/Oïl) Émulsion de type huileux émulsion à huile externe	Hydrophile	Lipophile	H/L, W/O, E/H

I.2.2.2. Emulsions multiples

Il s'agit d'émulsions ou de dispersion d'une émulsion dans une phase dispersante **(Figure I.6)** (**28**).

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

Les émulsions multiples sont surtout utilisées en cosmétique. Leur formulation est plus complexe que celle des émulsions simples.

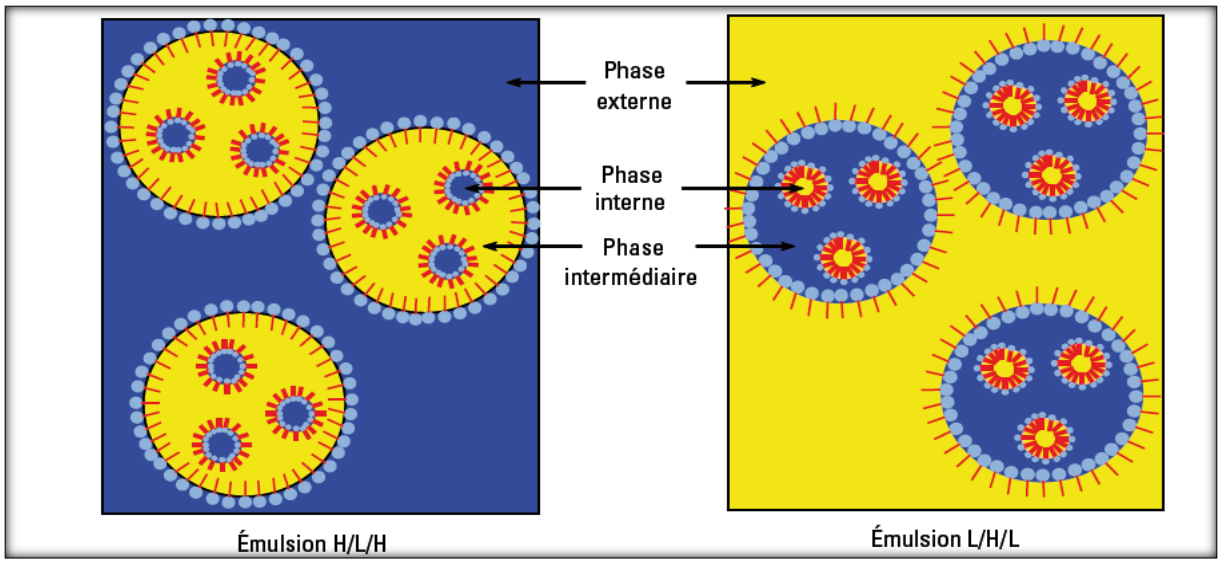


Figure I.6. Differents types d'émulsions multiples **(28)**

I.2.2.3. Les bi-émulsions

Ce sont des émulsions contenant deux différentes phases internes de gouttelettes, soit de même nature (mais de taille différente), soit de nature différente (quel que soit la taille) **(29)** (**Figure I.7)**

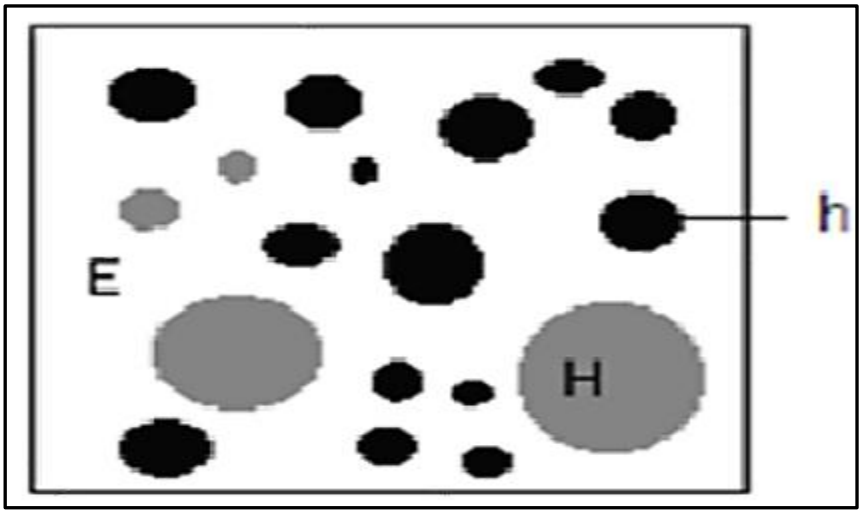


Figure I.7. Schéma représentatif de bi-émulsion **(28)**

I.2.3. Phénomène de déstabilisation d'une émulsion

Les émulsions sont des systèmes métastables qui peuvent se déstabiliser, on distingue six formes d'instabilité **(figure 1.8)** :

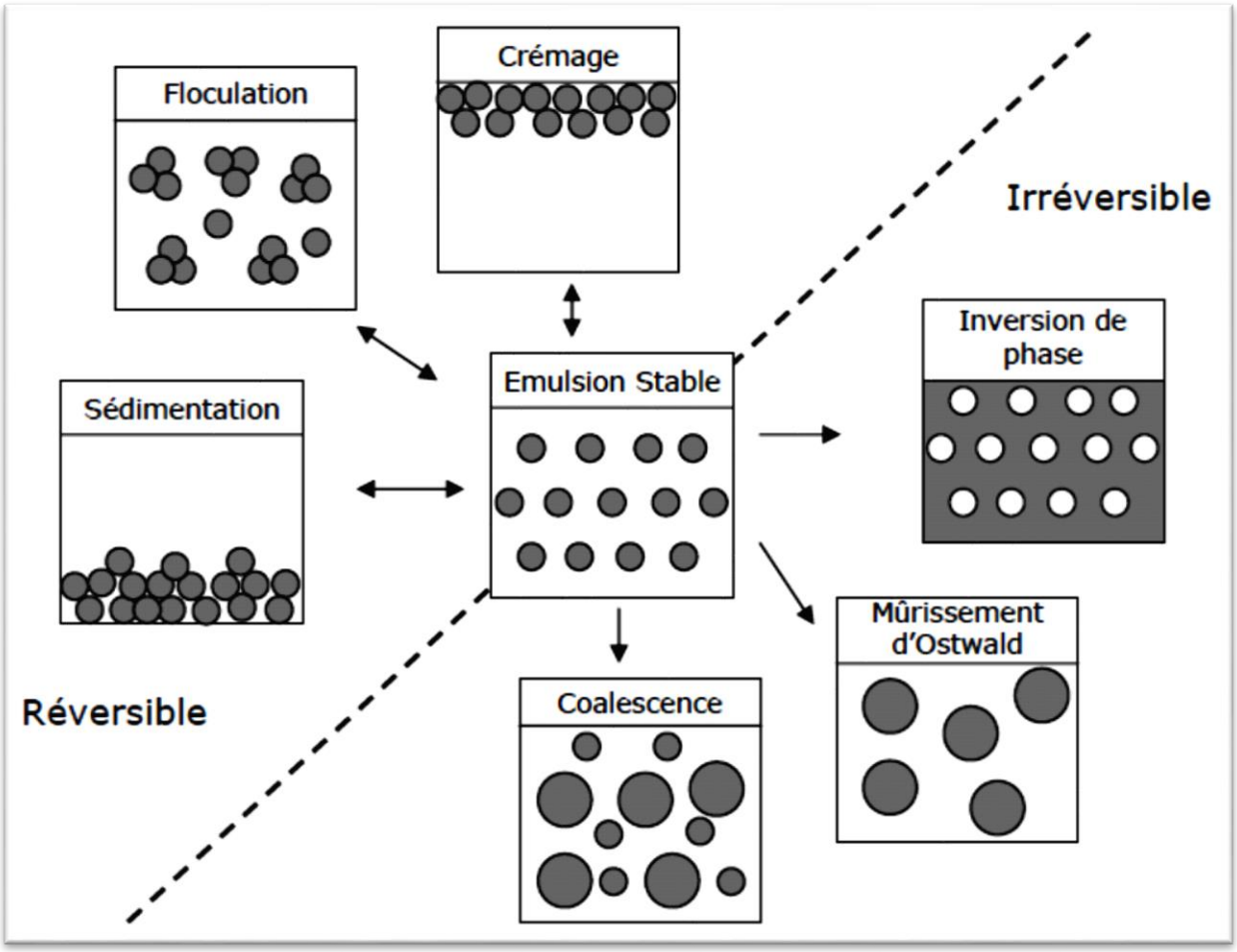


Figure I.8. Phénomènes d'instabilité des émulsions

I.2.3.1. crémage et sédimentation

Le crémage est une instabilité qui correspond au déplacement vertical des particules de la phase dispersée sous l'influence de la gravité **(Figure I.9).** Dans le cas des émulsions, ce déplacement se fait généralement vers le haut (crémage proprement dit). Lorsque les particules de la phase dispersée se rassemblent à la partie inférieure, ce phénomène est appelé sédimentation **(29) .**

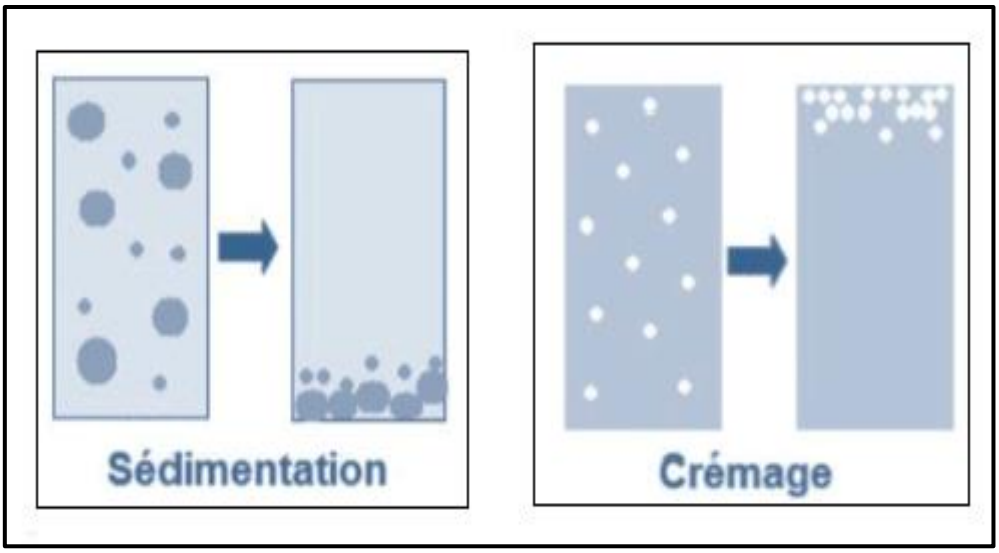


Figure I.9. Phénomènes de crémage et de sédimentation des émulsions **(28) .**

La vitesse de crémage ou de sédimentation d'une particule sphérique au sein d'un liquide newtonien est régie par la loi de Stocks :

$$V = \frac{2\,r2(d1-d2)\,g}{9\,n} \qquad \text{(I.1)}$$

V: vitesse de sédimentation ou de crémage

r: rayon de la particule

d_1: densité de la particule

d_2: densité de la phase dispersante

g: accélération de la pesanteur

n: viscosité de la phase dispersante

D'après la loi de Stocks, on peut diminuer l'importance du crémage en augmentant la viscosité de la phase dispersante, en diminuant la taille des globules dispersés et en réduisant la différence de densité entre les deux phases.

Le crémage est une forme d'instabilité des émulsions facilement réversible par une agitation suffisante.

I.2.3.2.Floculation et coalescence

a. La floculation : C'est une forme d'instabilité qui correspond à la formation, au sein de l'émulsion d'agrégats constitués par l'association d'un nombre plus au moins grand de particules de la phase dispersée **(28)**. Au cours de la floculation, les particules s'assemblent donc sous forme de flocons mais chacune d'entre elles conserve son individualité **(Figure I.10)**.

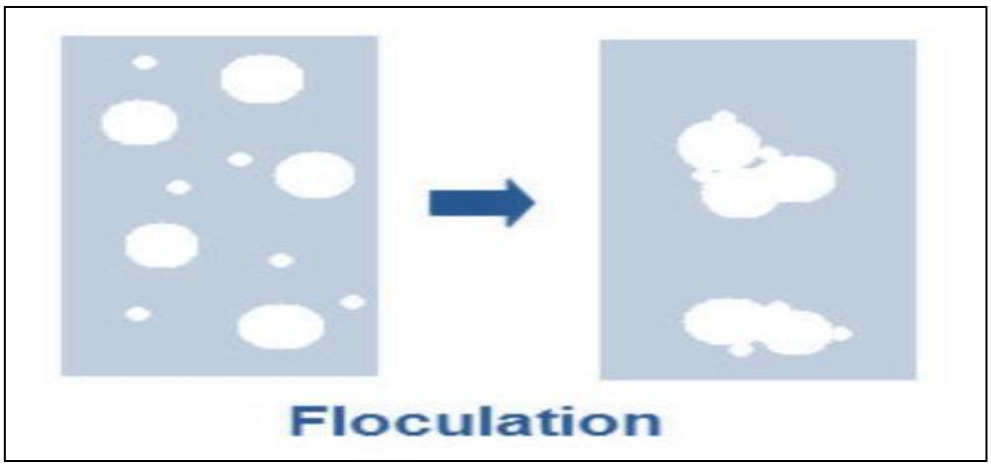


Figure I.10. Phénomène de floculation (28).

b. La coalescence : Forme d'instabilité qui correspond à la fusion complète de plusieurs globules préalablement floculés qui finissent par perdre leur individualité pour donner un seul et même globule. Contrairement au crémage et à la floculation, la coalescence est une forme d'instabilité toujours irréversible. A la limite, le phénomène de coalescence se traduit par la séparation complète de deux phases (l'émulsion se sépare en deux couches) **(30).**

I.2.3.3. Murissement d'Ostwald ou diffusion

Il existe toujours une stabilité partielle de la phase dispersée dans la phase continue. A l'issue de l'étape d'émulsification, la population de gouttelettes n'est pas homogène en taille. Il existe un flux de matière des petites vers les grosses gouttes, au travers de la phase continue. Les petites gouttes se vident au profit des grosses et la granulométrie se modifie puisque les classes de faible taille disparaissent. Ce phénomène irréversible continue le murissement d'Ostwald **(31).**

I.2.3.4.Inversion de phase

L'inversion de phase est un phénomène qui se traduit par un changement du sens de l'émulsion, c'est-à-dire la transformation d'une émulsion E/H en une H /E ou inversement. Elle peut être induite par :

- La proportion de phase dispersée.
- La température.

L'inversion de phase est aussi liée à d'autres facteurs tels que, la nature de la phase huileuse, la nature et la concentration des sels existant **(31).**

I.2.4. Les tensio-actifs

Pour que l'émulsion soit persistante (c'est-à-dire que l'état disperse demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant ou émulsifiant. Bien qu'il puisse aussi faciliter le phénomène de dispersion en abaissant la tension inter faciale, le rôle de l'agent émulsifiant est surtout de stabiliser le système dispersé en inhibant les phénomènes de dégradation.

Le tensioactif est indispensable lors du procédé d'émulsification, non seulement par son rôle de stabilisant mais aussi par le type de dispersion H/E ou E/H qu'il favorise (**32**).

Les émulsifiants, surfactants, molécules tensioactives, sont des molécules composées de deux pôles, l'un hydrophile, l'autre hydrophobe et sont souvent représentés comme sur la **(Figure I.11) (25).**

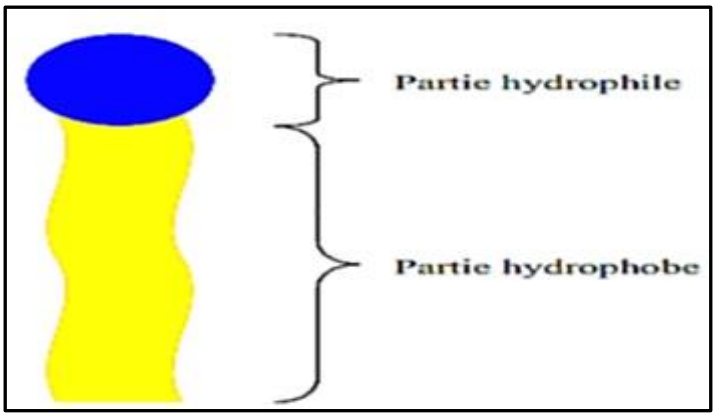


Figure I.11. Représentation schématique d'un émulsifiant

I.2.5. Stabilisation des émulsions

Une émulsion est un système qui n'est pas à l'équilibre thermodynamique, la stabilité des émulsions n'existe que parce que le formulateur est capable de ralentir ou d'inhiber les mécanismes physiques qui conduisent normalement à la démixtion des phases non miscibles.

On peut trouver quatre types de stabilisation : rhéologique, stérique, électrostatique et électro stérique **(33) :**

I.2.5.1. Stabilisation rhéologique

Il s'agit de l'incorporation d'additifs qui permettent d'augmenter la viscosité de la phase continue, tels que les polymères viscosifiants ou certains tensioactifs, de manière à ce que les gouttes dispersées soient moins mobiles et que la probabilité de choc diminue **(33).**

I.2.5.2. Stabilisation stérique

Cette méthode de stabilisation consiste à ajouter des macromolécules de type non-ionique, qui s'adsorbent a l'interface des gouttelettes, tels que les polymères amphiphiles. Ces couches macromoléculaires agissent en créant une barrière physique qui augmente la distance entre les gouttes. Ce phénomène peut être interprété de deux manières :

- La première théorie est due à un effet entropique, parce que les chaînes adsorbées se compriment, en réduisant leur volume, ce qui entraine une réduction de l'entropie et provoque la répulsion désirée.
- La deuxième porte sur une répulsion osmotique basée sur l'interpénétration des couches adsorbées. Il y a une augmentation de la concentration en segments polymères dans la région de recouvrement et une réduction de l'entropie configurationelle. En conséquence, la pression osmotique dans cette région augmente, ce qui tend à séparer les gouttes entre elles.

Ce type de stabilisation peut aussi se produire par l'ajout de particules solides comme le talc ou la nacre micronisée.

I.2.5.3. La stabilisation électrostatique

Dans un milieu aqueux, une particule acquiert une charge électrique en surface qui dépend de la structure de la particule, de la présence de groupements ionisables et/ou de l'adsorption sélective d'ions présents dans le milieu. Il apparaît alors une charge superficielle, positive ou négative selon le pH du milieu. Les ions avec une charge de signe opposé à celle de la particule (contre-ions) vont se concentrer autour de sa surface, tandis que les ions avec la charge de même signe (co-ions) seront repoussés vers l'extérieur. Loin de la surface, la concentration en ions positifs et négatifs est la même, ce qui induit un milieu électriquement neutre **(33).**

Cette distribution non homogène est appelée double couche électrique, et est représentée graphiquement sur **(Figure : I.12).**

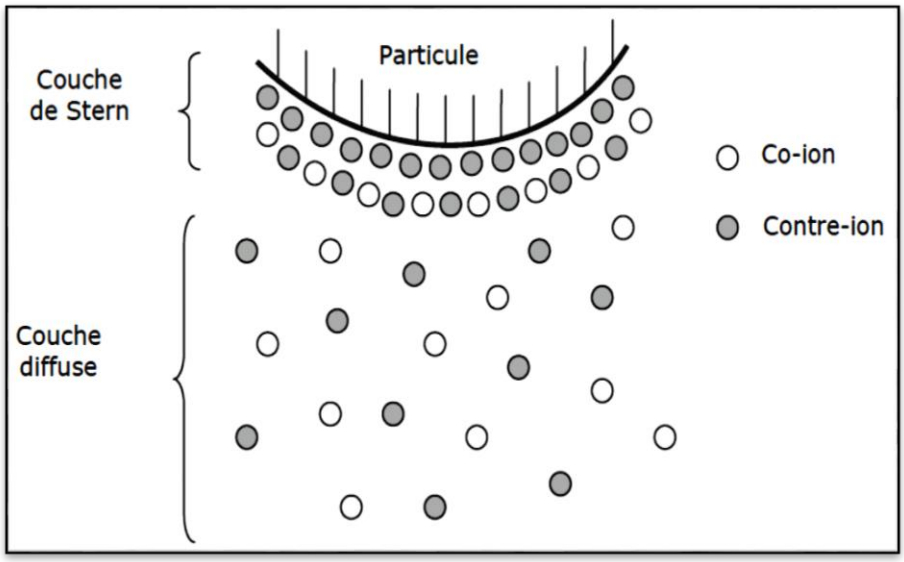


Figure : I.12. Double couche éléctriques

I.2.5.4. Stabilisation électro stérique

Il s'agit d'une combinaison des deux effets expliqués antérieurement, provoquée par des macromolécules présentant des groupements ioniques distribués dans la chaîne principale ou dans les ramifications. Ces molécules apportent un effet stérique (stabilisation à courte portée) et un effet électrostatique (stabilisation à longue portée) à la particule **(33).**

I.3. Les polysaccharides

Les polysaccharides, également nommés polyholosides sont des macromolécules constituées d'un nombre élevé d'unités mono-saccharidiques. Ils jouent des rôles primordiaux dans la mise en réserve de l'énergie et dans le maintien de l'intégrité structurale des organes **(34).**

I.3.1. Classification des polysaccharides

Les polysaccharides peuvent être classés selon : leur origine c'est-à-dire animal, végétal ou bactérien, leur structure, leur nature soit de réserve ou de structure

I.3.1.1. Selon la structure

La classification chimique permet de distinguer deux grands types de polysaccharides :

a. ***Les homopolysaccharides (Homoglycanes)*** résultant de la condensation d'un grand nombre de molécules d'un ose **(35).** Elles peuvent être classées en fonction de la nature de leur unité monosaccharides.

Par exemple, les glucanes sont des polymères de glucose et galactanes sont des polymères de galactose **(36).**

b. ***Les hétéropolysaccharides*** comportent, comme leur nom l'indique, plusieurs types d'oses et jouent un role important dans le tissu de soutien et la matrice extracellulaire de l'organisme. Ils sont constituent de longues chaines d'oses indépendantes ou liées à un noyau protéique **(37).**

I.3.1.2. Selon l'origine

Les polysaccharides proviennent principalement des végétaux comme il existe aussi des sources animales, algales et bactériennes.

Parmi les polysaccharides d'origine bactérienne et fongiques, on peut citer la gomme de xanthane et le sulfate de kératine. On distingue également les polysaccharides d'origine végétaux tel que l'amidon, ou encore les polysaccharides d'origine marine, extraits des algues tel que les agars **(Figure I.13)**.

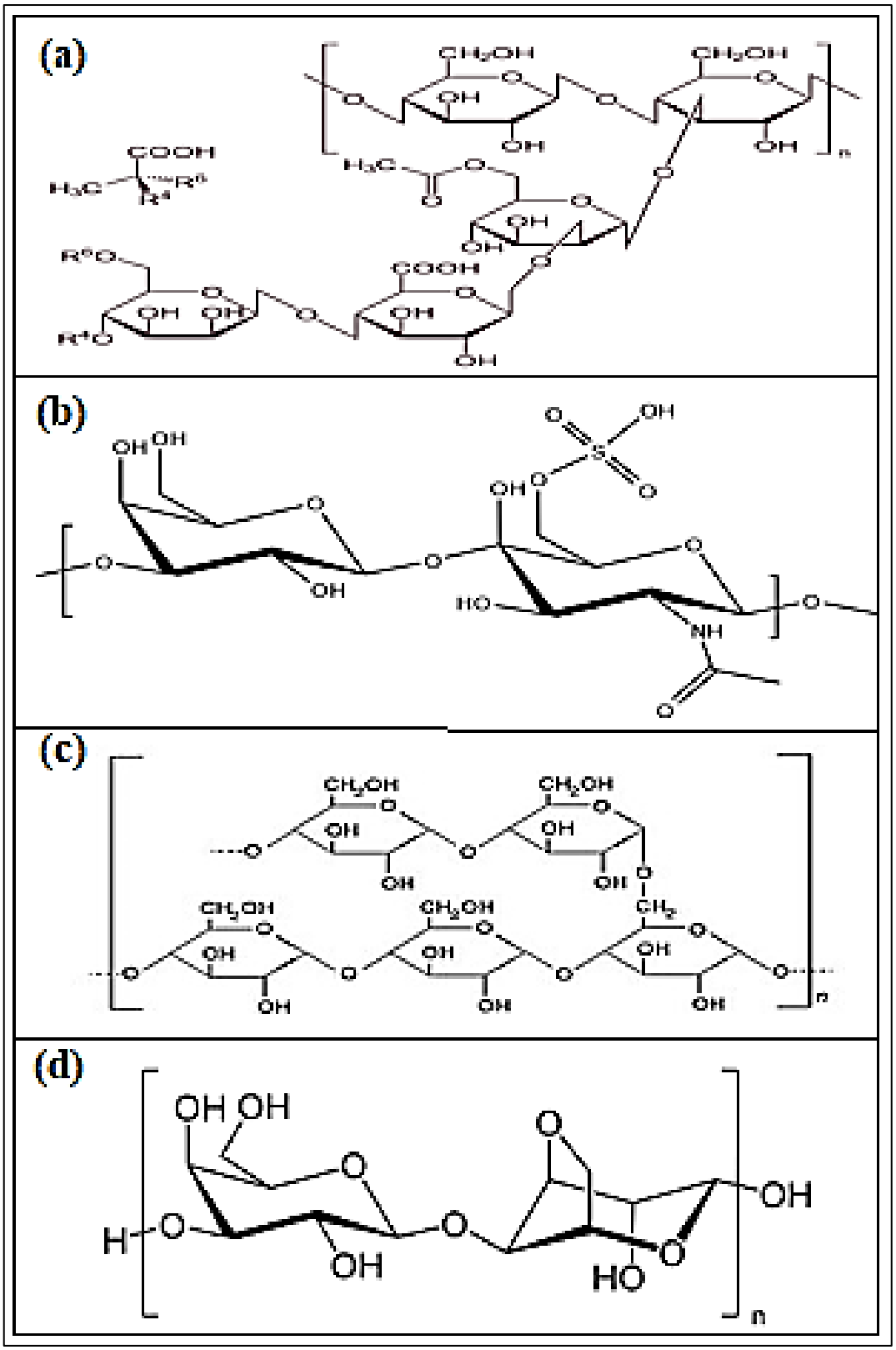


Figure I.13. Structure chimique des polysaccharides : **(a)** Gomme de Xanthane, **(b)** Sulfate de kératine, **(c)** Amidon, **(d)** Agar

I.3.1.3. Selon leur fonction biologique

Parmi les polysaccharides d'origine biologique on peut citer comme dans **(Figure I.14)** :

a. ***Les polysaccharides de réserve*** comme exemple le glycogène

b. ***Les polysaccharides de structure*** comme exemple la chitine.

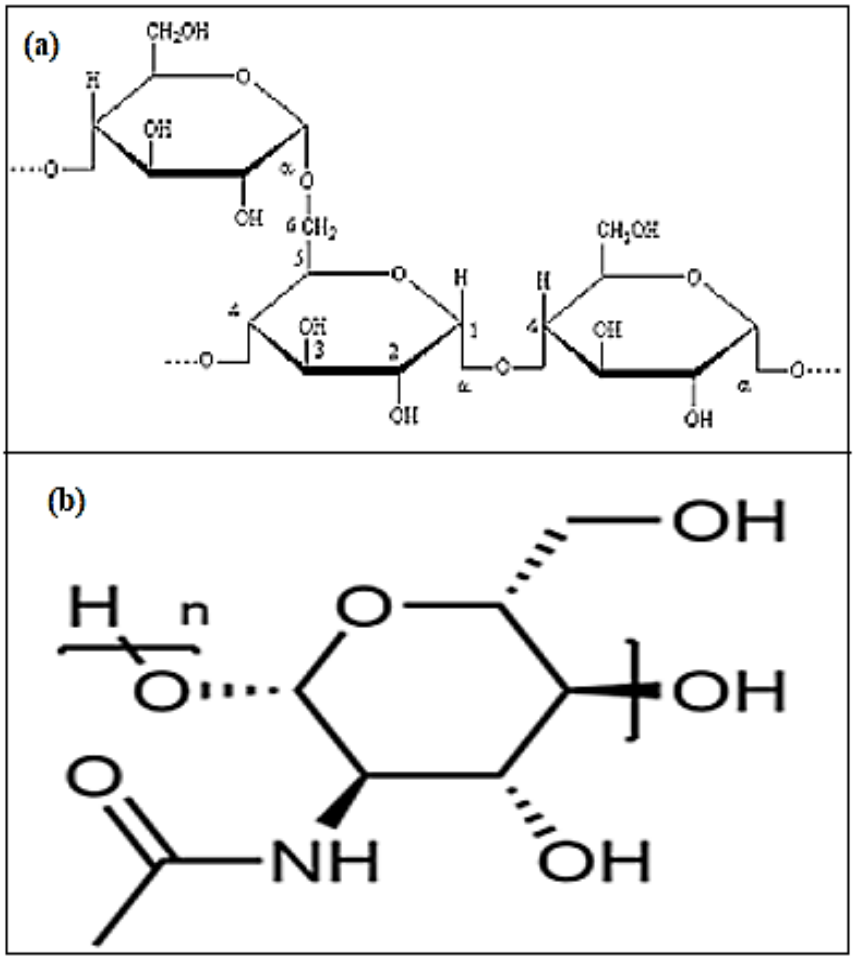


Figure I.14. Structure chimique : **(a)** Glycogène, **(b)** chitine

I.4. La gomme de xanthane

I.4.1. Définition

Le xanthane est un hétéropolysaccharide microbien obtenu par fermentation de sucre en présence de la bactérie *Xanthomonas campestris.* Cette gomme fut découverte à la fin des années 1950 par les scientifiques du département américain de l'Agriculture, lors d'un criblage visant à identifier des micro-organismes capables de produire des polymères hydrosolubles d'intérêt commercial **(38) (39).**

I.4.1. Structure chimique de la gomme de xanthane :

Le xanthane est un hétéropolysaccharide anionique constitué d'un squelette cellulosique linéaire de β-D-glucoses dont une unité sur deux est substituée en C3 par une chaine latérale tri saccharidique. Cette dernière comporte un α-D-mannose, un acide β-D-glucuronique et un β-D-mannose terminal **(40) (41) (Figure I.15).**

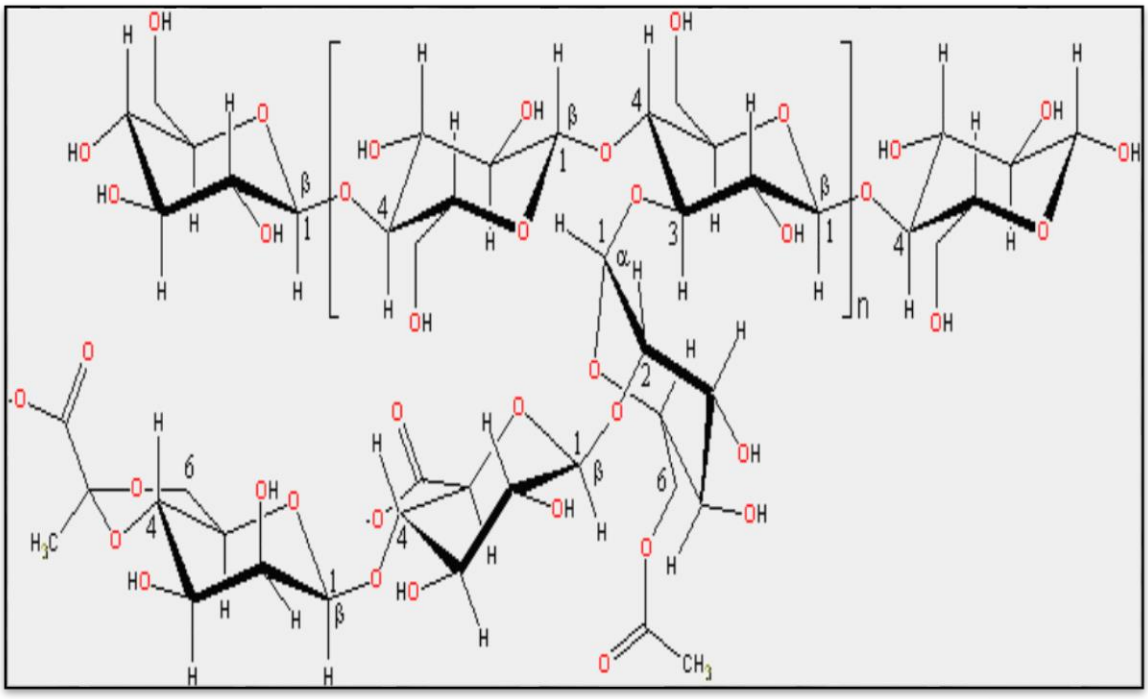


Figure I.15. Structure chimique de la gomme de xanthane.

Le xanthane comporte également des groupements acétate et pyruvate, situes respectivement sur le carbone 6 du mannose interne et sur les carbones 4 et 6 du mannose terminal. La proportion de ces groupements varie d'une gomme xanthane à une autre selon la nature de la souche bactérienne utilisée **(42) (43),** les conditions de fermentation **(44) (45) (46)** ou encore les traitements post- fermentation **(47).**

I.4.2. Les propriétés de la gomme de xanthane

Les solutions de la gomme de xanthane sont très pseudo-plastiques et ne présentent quasiment pas d'hystérésis. Cette pseudo-plasticité améliore les caractéristiques sensorielles (sensation en bouche, libération de saveur, etc.) du produit final et assure un haut degré de mélange, de pompage et d'écoulement.

Les solutions de gomme xanthane sont très stables aux changements de pH. Entre un pH de 1 à 13, la viscosité d'une solution est pratiquement constante. A un pH de 9 ou supérieur, le xanthane se desacétyle progressivement, mais cela a peu d'effet sur les propriétés de la solution.

La viscosité d'une solution aqueuse de gomme de xanthane est pratiquement indépendante de la température sur une fourchette assez large. La viscosité d'une solution de gomme xanthane ne se voit pratiquement pas affectée par la température depuis le point de congélation jusqu'au point d'ébullition de l'eau. Par conséquent, les propriétés rhéologiques des produits finaux restent stables indépendamment de s'ils sont stockés sous réfrigération, à température ambiante ou dans des endroits chauds.

La gomme de xanthane interagit de manière synergique avec les galactomannanes tels que la gomme de guar et la gomme de caroube, produisant une augmentation de la viscosité de la solution ; la viscosité observée est supérieure à la somme des viscosités de chacune des deux gommes. Dans le cas de la gomme de caroube, on observe une augmentation importante de la viscosité à de faibles concentrations et à mesure qu'augmente la concentration de gomme, un gel thermoréversible se forme. Cette synergie facilite l'utilisation de la gomme de xanthane dans de nombreuses applications telles que dans la crème glacée, le fromage à la crème pasteurisée, et aux produits à étaler, ainsi que dans une variété de desserts congelés.

La gomme de xanthane est résistante à la dégradation enzymatique par diverses enzymes, y compris la protéase, la cellulase, l'hémicellulase, la pectinase et l'amylase.

En plus de tout cela, le xanthane est un supplément diététique utile car il facilite le transit intestinal sans effets secondaires. La consommation de gomme de xanthane augmente l'apport quotidien en fibres en améliorant la fonctionnalité du système digestif.

I.4.2. Modification de la gomme xanthane

Le xanthane n'a pas de propriétés amphiphiles et ne peut donc pas s'adsorber à l'interface huile/eau d'une émulsion ce qui fait qu'elle est souvent utilisée en présence de surfactifs tels que le tween et le span. L'utilisation de tensioactifs de synthèse tant de nos jours très controversée, donc la tendance actuelle va vers le développement de nouveaux produits plurifonctionnels à base de biopolymères qui joueront à la fois le rôle d'émulsifiants et de viscosifiants limitant ainsi le recours aux produits synthétiques.

Dans notre présent travail, l'utilisation de dérivés modifié de la gomme xanthane, ayant des propriétés de surface sera utilisé pour la formulation et la stabilisation des émulgels étudiés.

I.5. Gels et Emulgels

I.5.1. Les gels

Les gels sont des systèmes dispersés à une ou deux phases, thermodynamiquement stables consistant soit en une suspension de petites particules inorganiques ou en de grosses molécules organiques interpénétrées par un liquide constituant un réseau tridimensionnel (gel à phase unique) **(49)** Ils sont en général transparents ou translucides.

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

La consistance est due à des agents gélifiants qui appartiennent généralement aux polymères **(50).**

I.5.1.2. Composition des gels

Généralement les composés formulant le gel son connu, mais la composition diffère selon les types des gélifiants. Les gélifiants les plus courants sont des macromolécules, d'origine biologique (polysaccharides et protéines) ou synthétiques (polyacrylates et polyacrylamides notamment) **(11)**.

Ces macromolécules sont gonflées par un liquide (le solvant), donc le gel a une pression osmotique. D'autre part, elles sont accrochées entre elles par des liens chimiques (donc permanents) ou physiques (permanents dans certaines conditions, temporaires dans d'autres). Ces connections entre macromolécules forment des chemins mécaniques qui traversent tout le système : par conséquent, le gel présente une résistance au cisaillement. Dans certains cas, les macromolécules n'ont entre elles que des interactions répulsives, et c'est leur enchevêtrement qui assure, aux temps d'utilisation, la résistance à l'écoulement **(11)**.

Il existe aussi des gélifiants formés par l'association de petites molécules qui étaient initialement dissoutes dans le liquide. Ces petites molécules peuvent être des amphiphiles, ou simplement des molécules qui forment des cristallites très anisotropes, ou encore des monomères qui réagissent entre eux pour former des polymères tridimensionnels. Les structures d'association croissent, s'enchevêtrent ou se connectent, et forment ainsi un réseau qui retient le liquide **(51).**

I.5.1.3. Classification des gels

Il existe plusieurs classifications des gels : selon leur origine tels que les gels naturels ou synthétiques, selon la matière contenue dans la matrice polymère tels que les hydrogels, selon le type de liaison de la matrice polymère tels que les gels chimiques ou physiques.

a.Les gels physiques : Tout processus physique qui favorise une association entre certains points des différentes chaines d'un polymère peut conduire à un gel **(52) (53).**

Dans le cas des gels physiques les connexions, appelées nœuds de réticulation, ne sont pas permanentes **(Figure I.16)**. Ce caractère transitoire vient du fait que leur énergie est finie et du même ordre de grandeur que l'agitation thermique. Le nombre et la « force » des nœuds de réticulation dépendent donc directement des états thermodynamiques et mécaniques du gel, et induit par ailleurs une réversibilité de la gélification, les associations se cassent et se reforment continuellement **(54) (55).**

Les nœuds de réticulation peuvent être de différentes natures :

- Interactions de type « association » : Interactions coulombiennes, dipôle/dipôle, liaisons H.
- Interactions de type « transition de phase » : Interactions de type colloïdales, zones cristallines ou vitreuses, enchevêtrements.

L'organisation microscopique du matériau est donc souvent très complexe, et le caractère transitoire de la réticulation influence considérablement l'ensemble de ses propriétés en créant une nouvelle échelle de temps, reliée au « temps de vie » des associations. Par rapport au temps caractéristique du réseau, le système se comportera donc comme un solide aux temps courts, et, inversement, comme un liquide aux temps longs **(55)**

La nature fournit un grand nombre d'exemples de gels physiques, le plus connu étant celui d'une solution aqueuse de gélatine, les gels des molécules biologiques, tels que les protéines et certains polysaccharides. Une autre classe importante de gels comprend des polyamides, polyesters, les polyuréthanes, et d'autres polymères poly condensés **(56)**

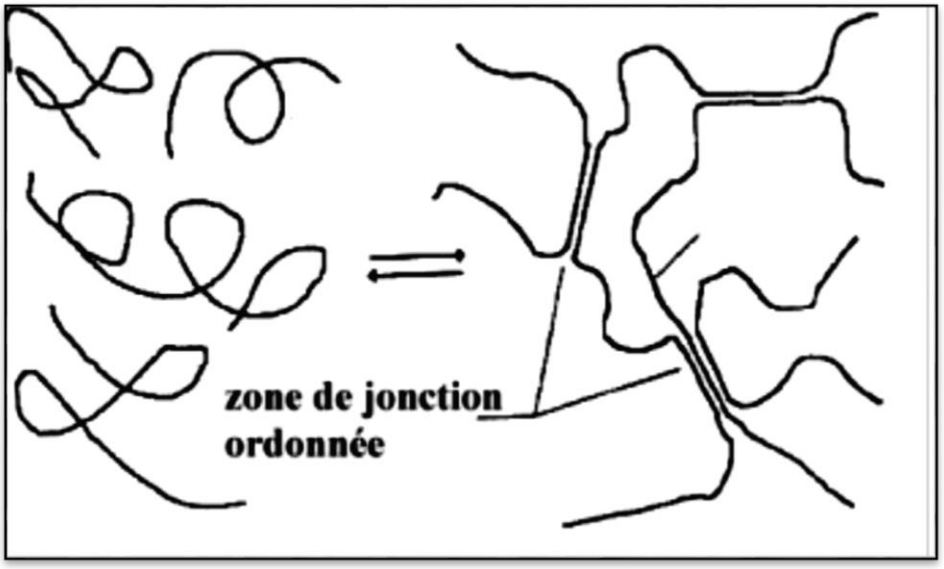


Figure I.16. Schéma de formation et structure d'un gel physique **(57)**

b. Les gels chimiques : Les gels chimiques sont constitués de chaînes polymères liées entre elles par des liaisons covalentes **(Figure I.17)**. Les nœuds de réticulation du réseau ont un caractère permanent et ne dépendent pas de facteurs extérieurs (température, pH, concentration, déformation mécanique…).

Il existe deux méthodes principales de préparation des gels. L'une consiste en une polymérisation multifonctionnelle, cette méthode de synthèse des gels chimiques est basée sur la condensation des unités multifonctionnelles. L'exemple typique est la réaction de condensation entre un trialcool et le diisocyanate où la réaction conduit à des chaînes réticulées, chaque trialcool devient un point de réticulation quand ces trois groupes fonctionnels réagissent **(53)** . L'autre en une polymérisation suivie d'une réticulation des chaînes polymères après leur formation, cette approche de la synthèse des gels chimiques est la polymérisation additive. Par exemple si un radical libre réagit avec un monomère vinyle il agit sur sa double liaison pour générer une chaîne linéaire. S'il existe dans la solution un dérivé di-vinyle, CH2 = CH-R -CH = CH2 , les deux doubles liaisons participeront à la construction de deux chaînes distinctes et - R - deviendra un pont de réticulation dans la structure **(53) (54)** . Du fait de l'existence de ces liaisons covalentes entre chaînes, les matériaux formés sont insolubles quel que soit le solvant, mais, selon leur compatibilité avec ce solvant, ils peuvent l'absorber en plus ou moins grande quantité **(58) (59)** et leur taux d'hydratation ou de gonflement dépendra fortement de la densité de leur réticulation **(55)**

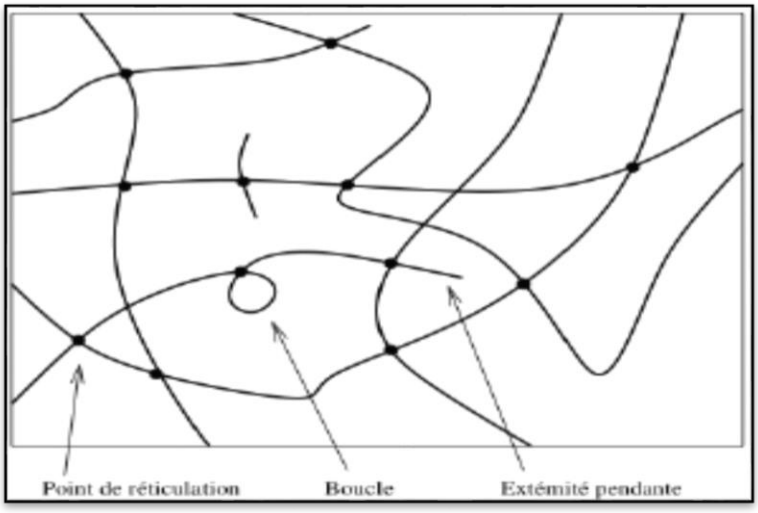


Figure I.17. Structure d'un gel chimique **(53)**

I.5.1.4. Les hydrogels

Hydrogels de polymères sont une classe particulière de gels dans lesquels une certaine quantité d'eau est retenue par une quantité généralement beaucoup plus faible (0,1 à 10 %) de polymères ayant formé un réseau tridimensionnel. Ces systèmes combinent à la fois les propriétés d'un liquide et d'un solide. On dit que ce sont des matériaux viscoélastiques. La principale caractéristique de l'hydrogel est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter en l'absence d'eau. Cette propriété est conditionnée par la nature des chaines du polymère et par leur densité d'enchevêtrement. Dépendant des interactions mises en jeu. Plusieurs hydrogels réagissent aux stimulants de leur environnement tel que la température, le pH, la concentration ionique, le champ électrique et la lumière. De nos jours les hydrogels de ce type sont d'intérêt important et forment une nouvelle classe de matériaux désignées par "biomatériaux intelligents" **(60).**

Ils sont à la base de nombreuses applications industrielles dans l'agro-alimentaire, le biomédical, les cosmétiques, l'industrie pharmaceutique… Ils interviennent par exemple dans l'enrobage de médicaments, comme matrice pour immobiliser des enzymes ou comme support chromatographique. De plus, ces systèmes ont des propriétés chimiques et physiques modulables **(61)** selon la structure moléculaire du polymère utilisé, la concentration, l'agent gélifiant… Le plus souvent, un hydrogel est formé par incorporation en milieu aqueux de polymères d'origine semi-synthétique (dérivés cellulosique), synthétique (alcool polyvinylique, polyvinylpyrrolidone…), ou naturelle tels que les gommes, les alginates ou les carraghénanes **(62)**

Les hydrogels possèdent plusieurs propriétés qui font d'eux des matrices idéales et fournissent des réseaux efficaces lors de la libération des principes actifs **(63).**

Dans notre travail on s'intéresse sur ce type de gel dont l'excipient est l'eau distillée et l'agent gélifiant est le HPMC.

I.5.2. Les émulgels

Les émulsions E/H et H/E sont largement utilisées vu leurs propriétés thérapeutiques et comme véhicule pour libérer divers médicaments dans la peau. Elles possèdent un certain degré d'élégance et peuvent être lavées facilement. Elles ont également une grande capacité pour pénétrer dans la peau. De plus, le galéniste peut contrôler la viscosité, l'apparence, et le degré de gras des émulsions cosmétiques ou dermatologiques.

Les émulsions H/E sont les plus utilisées dans le domaine pharmaceutique car elles sont plus faciles à laver, tandis que, les émulsions E/H sont utilisées plus largement pour le traitement des peaux sèches et pour les applications émollientes **(64)**

Les émulgels sont des émulsions, du type H/E ou E/H, qui sont gélifiées par mélange avec un agent gélifiant. Ils sont plus acceptés par le patient car ils possèdent les avantages des émulsions et des gels mentionnés précédemment. Par conséquent, ils ont été récemment utilisés comme véhicule pour libérer les différents principes actifs dans la peau **(65) (66).**

I.5.2.1. Formulation

Les systèmes Emulgels intéressent actuellement les scientifiques pharmaceutiques en raison de leur potentiel substantiel à agir comme véhicule d'administration de médicaments en incorporant une large gamme de molécules médicamenteuses. Il s'agit soit d'une émulsion de type eau dans l'huile, soit d'une huile dans l'eau, qui se gélifie en la mélangeant avec un gélifiant. L'incorporation de l'émulsion dans le gel en fait un système de libération à double contrôle et augmente également sa stabilité **(Figure I.18)**.

En raison du manque d'excipients insolubles et de l'excès de bases huileuses, il démontre une meilleure libération de médicament par rapport à un autre système d'administration de médicament topique. En raison du non-gras en raison de la présence de phase gel qui favorise une bonne observance du patient.

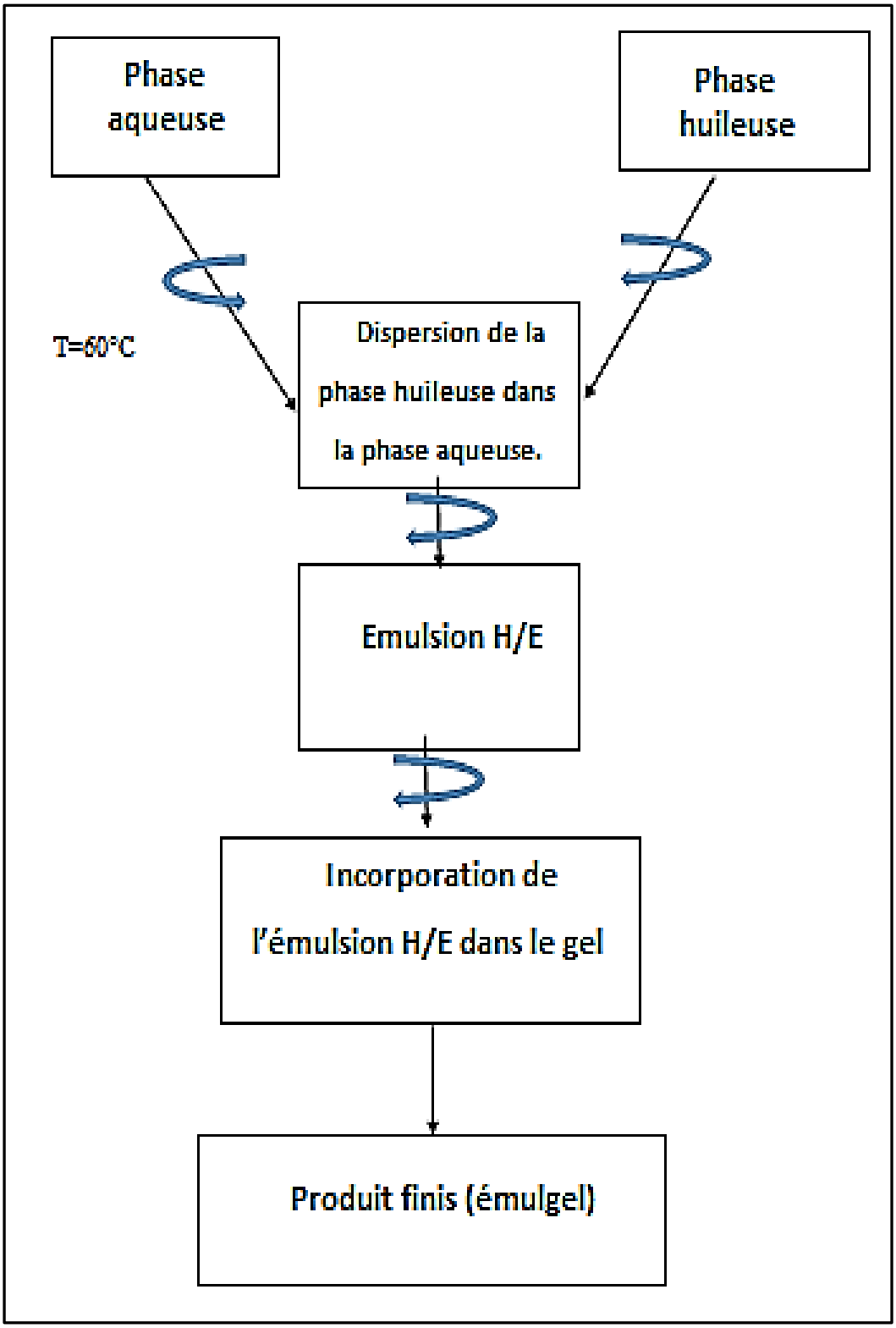


Figure I.18. Schéma général de formulation des émulgels

I.7. Conclusion

Ce chapitre relate une synthèse bibliographique de toutes les notions fondamentales utiles sur les formes topiques, les émulsions, les polysaccharides et gommes en passant par la gomme xanthane et ses dérivés ainsi que la formulation et caractérisation des émulgels.

Introduction

Ce chapitre est consacré à la formulation et la caractérisation des émulgels stabilisés par des polysaccharides, soit la gomme xanthane GX et ses dérivés GXR1 et GXR2. L'étude expérimentale a été réalisée principalement au laboratoire de la faculté des sciences.

L'objectif de cette partie expérimentale est la formulation, la caractérisation et l'étude de stabilité des émulgels de différentes compositions. Les émulgels contiennent du Diclofenac de sodium (DS), comme principe actif, un anti-inflammatoire non-stéroïdien.

Une variété de techniques de caractérisation a été utilisée dont la conductivité, la centrifugation, l'imagerie microscopique, l'analyse FTIR, et la spectroscopie UV-Vis.

II.1. Matériel et produits

Le tableau II.1. Résume l'ensemble des équipements utilisés dans ce travail.

Tableau II.1. Liste du principal matériel utilisé

Matériel	Modèle
Balance électrique	KERN (ALS 220-4N)
Plaque chauffante agitatrice	Heidolph (MR Hei-Standard)
Agitateur à hélice	EURO-ST 20
Homogénéiseur	ULTRA-TURRAX T25
Centrifugeuse	Hettich (EBA 20)
Conductimètre	Thermo Scientific ™ (ORION 3 STAR ™)
pH-mètre	HANNA instruments
Microscope optique	MICRO AUSTRIA
Rhéomètre	Anton Paar (MCR 302)
Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	Alpha-FTIR Bruker
Spectrophotomètre UV visible	Perkin Elmer
Dissolutest	Sotax AT 7 ID-Nr:16887

Le **tableau II.2** résume l'ensemble des réactifs utilisés dans ce présent travail.

Tableau II.2. Caractéristiques des réactifs utilisés

Produit	Formule	Masse molaire ($g.mol^{-1}$)	Fournisseur
Acide chlorhydrique	HCl	36,46	Reidel-de Haën
Chlorure de calcium	$CaCl_2$	99	Reidel-de Haën
Chlorure de potassium	KCl	99,5	Reidel-de Haën
Chlorure de sodium	NaCl	99,5	Scharlau
Disodium hydrogenophosphate dihydraté	$Na_2HPO_4.H_2O$	101	Reidel-de Haën
Hydroxyde de sodium	NaOH	98	Chem-Lab NV
Sodium dihydrogenophosphate dihydraté	$NaH_2PO_{4.2}H_2O$	98,5	Reidel-de Haën

Les principaux excipients utilisés pour la réalisation de nos expériences sont classés dans le **tableau II.3.**

Tableau II.3. Liste des principaux excipients utilisés

Produits	Caractéristiques
La phase huileuse : **Huile de nigelle à 20%**	**Couleur** : Limpide, couleur orange - brun (parfois verdâtre) **Odeur**: Épicée et forte **Texture** : Légèrement épaisse mais fluide **Goût** : Amer, prononcé
La phase aqueuse : Eau distillée	**Formule chimique :** H_2O. Elle est préparée par la distillation de l'eau potable.
Biopolymère stabilisant : Gomme xanthane et ses dérivés (GX/GXR1/GXR2)	▪ La *gomme xanthane* (E415) est largement utilisée pour son effet épaississant et stabilisant. ▪ La *gomme xanthane* (GX) forme une structure de gel dans l'eau ▪ Les dérivés GXR1 et GXR2 sont des dérivés de GX modifiés hydrophobiquement.
HPMC : agent gélifiant	▪ Hydroxypropylméthylcellulose ▪ poudre de couleur de blanc cassé léger à beige. ▪ C'est un éther de cellulose, inerte, viscoélastique
Glycérol : agent hydratant	▪ C'est le propane-1,2,3-triol, ▪ C'est un alcool de formule CH2OH—CHOH—CH_2OH ▪ Masse moléculaire : 92,11 g ▪ Point d'ébullition : 290 °C ▪ se présente sous la forme d'un liquide transparent, visqueux, incolore, inodore, au goût sucré. ▪ Le glycérol peut se dissoudre dans les solvants polaires grâce à ses trois groupes hydroxyles.

II.2. Caractérisation physico-chimique des matières premières

II.2.1. Identification par FTIR

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Red spectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires afin d'obtenir de nombreuses informations sur la conformation et les éventuelles interactions.

- **Mode opératoire :** Un échantillon de poudre (GX, GXR1, GXR2, DS, HMPC plus les mélanges (DS/GX), (DS/GXR1), (GXR2 /DS), (DS/HMPC) pour l'étude de la compatibilité) à analyser est disposé sur le carré en diamant et les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm −1, avec une résolution de 4 cm −1 et un nombre de scans égale à 10.

II.3. Préformulation

La pré-formulation est l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou biopolymères) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre. Le but de la pré-formulation est la préparation de l'étape de formulation.

Cette étape est considérée comme essentielle, elle doit être consacrée à une connaissance parfaite des matières premières utilisée (DS, GX et GXR1 et GXR2). Avant d'entreprendre la mise au point des émulgels, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du développement et guideront les choix ultérieurs. Ces études d'orientation sont particulièrement importantes lors du développement des formes galéniques particulières car la libération du PA est lié autant à des paramètres d'ordre physiologique qu'à des paramètres physico-chimiques prédéterminés.

II.3.1. Diclofenac de sodium (DS)

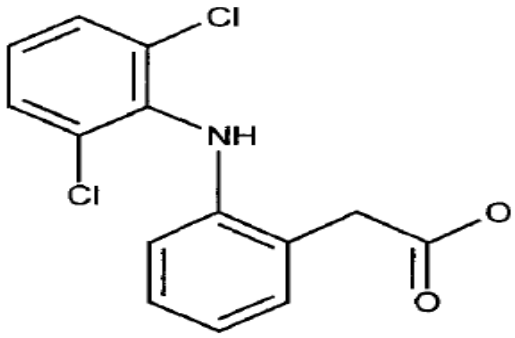
Le diclofénac est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique $C_{14}H_{11}NO_2$ **(61).** C'est un puissant inhibiteur de cyclo-oxygénase ayant des propriétés anti- inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques. La puissance inhibitrice du diclofénac vis a vis de la cyclo-oxygénase est supérieure à celle du naproxéne. Il est recommandé dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite chronique et l'arthrose, ainsi que dans le

traitement des douleurs aiguës musculo-squelettiques, il est souvent prescrit dans le traitement des maladies rhumatismales et utilisé comme analgésique. Le diclofénac est contre indiqué dans l'ulcère gastrique et chez les sujets allergiques sensibilisés par l'aspirine ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine synthase **(61).**

II.3.1.1.Caractéristiques du Diclofenac du sodium (DS)

Les caractéristiques physico-chimiques du DS utilisé sont données dans le tableau II.4.

Tableau II.4. Propriétés physico-chimiques du Diclofénac de sodium DS (**61**)

DCI	**Diclofénac de sodium**
IUPAC	[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl] acétate de sodium.
Formule chimique brute	C14H11Cl2NO2
pKa	4,0 ± 0,2 à 25°C dans l'eau
Formule chimique développée	
Masse molaire	318,1 g /mole
Point de fusion	280°c, avec décomposition
Solubilité pour une température de 15°C à 25°C	▪ Facilement soluble dans le méthanol (1 à 10 ml / 1g du Diclofénac) ▪ Soluble dans l'éthanol à 96% (10 à 30 ml / 1g du Diclofénac) ▪ Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du Diclofénac) ▪ Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du Diclofénac)
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

II.3.1.2. Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Red spectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

a) Principe : La spectroscopie IR est une technique d'analyse permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires afin d'obtenir de nombreuses informations sur la conformation et les éventuelles interactions. Dans le cas de molécules biologiques, elle permet de détecter des variations spectrales liées à différents constituants macromoléculaires comme les acides nucléiques, les lipides, les glucides ou encore les protéines présents dans le spécimen étudié, de façon qualitative et quantitative. Notons que seule une molécule ayant une variation de son moment dipolaire, peut être active en IR. La région infrarouge est localisée entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 µm à 1000 µm. Il comprend 3 zones : le proche infrarouge (0,8 à 2,5 µm soit 12500-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 µm soit 4000-400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 µm soit 400-10 cm^{-1}). Le spectre infrarouge représente l'absorbance « A » en fonction de la longueur d'onde « λ » qui est traditionnellement exprimée sous la forme du nombre d'onde « ν ». ν= 104 /λ en cm^{-1} Avec λ en µm. Les régions du proche IR et du lointain IR ont suscité un certain intérêt et ont été utilisé dans plusieurs études. Cependant, le moyen IR reste le plus adapté et le plus utilisé pour l'étude de la composition moléculaire d'un échantillon.

Le phénomène de réflexion est perturbé par l'existence d'une onde transversale appelée « onde évanescente » qui pénètre de quelques micromètres dans l'échantillon qui se trouve en contact avec le cristal dans lequel se produit la réflexion interne. Lorsque l'échantillon absorbe la lumière, une partie de l'énergie lumineuse est retenue par celui-ci et la réflexion totale est atténuée. Ce système permet d'analyser l'échantillon tel qu'il est sans conditionnement préalable.

b) Mode opératoire : Les spectres FTIR ont été obtenus en disposant directement les échantillons de poudre sur le dispositif en diamant. Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 8 cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 128.

II.2.1.3. Dosage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible

La spectrophotométrie UV-visible permet la mesure de la quantité de la lumière absorbée à chaque longueur d'onde des bandes ultraviolettes et visibles du spectre électromagnétique.

L'absorption de la lumière fait passer des électrons d'un niveau d'énergie plus bas, état stable (correspondant à une orbitale liante σ ou π ou non liante n) à un niveau d'énergie plus élevée au état excité (celui d'une orbitale anti-liante σ* ou π*) : on peut provoquer les passages : $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\tau \rightarrow \tau^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \tau^*$.

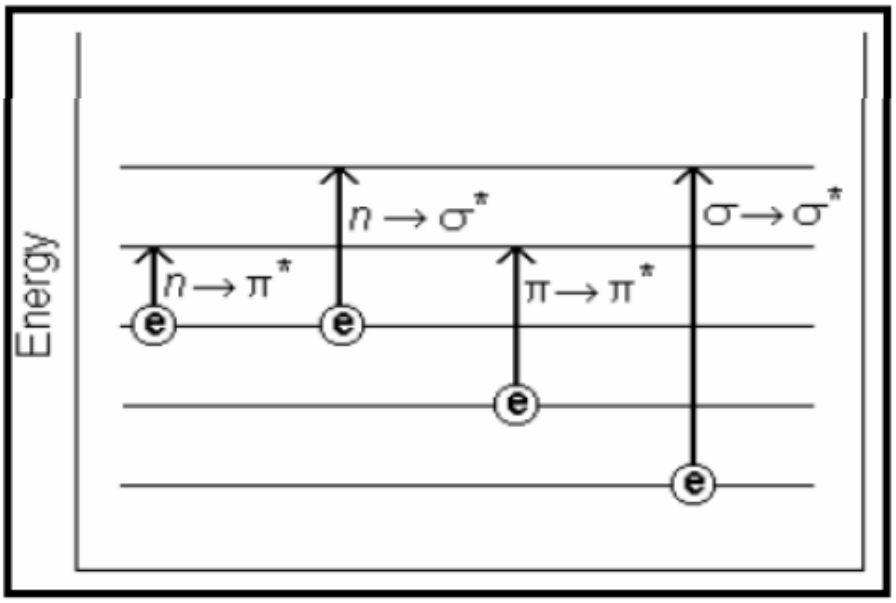


Figure II.1. Transitions électroniques

Cette technique sert à élucider la structure des molécules organiques en indiquant la présence ou l'absence de conjugaisons dans un échantillon donné, elle sert d'avantage à déterminer les concentrations inconnues.

- **L'absorption d'un rayonnement :** En langage spectroscopique, l'absorption est un phénomène au cours duquel, une espèce chimique dans un milieu transparent atténue sélectivement l'intensité du rayonnement électromagnétique incident à certaines fréquences, selon la théorie quantique, chaque particule élémentaire (atome, ion ou molécule) possède un ensemble unique d'état énergétique. L'état dont le niveau énergétique est le plus bas est l'état fondamental à la température ambiante, l'état fondamental prédomine. Lorsqu'un photon passe au voisinage d'une particule, il peut être absorbé si (et seulement si) l'énergie du photon est exactement égale à la différence d'énergie entre l'état fondamental et un des états d'énergie

plus élevées de la particule. Dans ces conditions, l'énergie du photon est transférée à l'atome, l'ion ou la molécule, qui passe à un état d'énergie plus élevée qu'on appelle un état excité.

Pour décrire commodément les propriétés absorbantes d'une espèce, on utilise son spectre d'absorption, c'est-à-dire un graphique d'une fonction de la longueur d'onde, de la fréquence ou du nombre d'onde. On emploie couramment deux termes pour mesurer l'atténuation des faisceaux : la transmittance et l'absorbance.

La transmittance T : la transmittance d'une solution et la fraction du rayonnement électromagnétique incident qui est transmise par un échantillon.

$$T = \frac{I}{I_0} \qquad \text{(II.1)}$$

I_0 : Intensité de la lumière incidente.

I : Intensité de la lumière transmise (I toujours inférieur de I_0).

T : Transmittance, souvent exprimée en %.

La loi de Beer-Lambert dit que l'absorption est proportionnelle à la concentration c du produit et à la longueur l du chemin optique. Elle est décrite dans l'équation.

$$A = \log\frac{I}{I_0} = \varepsilon \times l \times c \qquad \text{(II.2)}$$

Où $\boldsymbol{A}$ est l'absorbance ; $\boldsymbol{I_0}$ est l'intensité de la lumière incidente ; $\boldsymbol{I}$ est l'intensité de la lumière sortante ; $\boldsymbol{\varepsilon}$ est le coefficient d'extinction molaire en $L.mol^{-1}cm^{-1}$; $\boldsymbol{l}$ est le chemin optique en cm ; $\boldsymbol{c}$ est la concentration en $mol.L^{-1}$.

- **Détermination de la longueur d'onde optimale :** Un balayage dans le domaine UV-Vis a été effectué afin de déterminer la longueur d'onde optimale λmax, correspondant à l'absorption de la molécule DS dans différents milieux de dissolution. Pour la détermination de λmax, Les solution de DS sont préparées dans les solutions tampon à pH 1,2 et à pH 7,4, à une concentration de 0,1 $mg.mL^{-1}$.

➢ **Détermination de la courbe d'étalonnage :** Les courbes d'étalonnage sont réalisées dans deux solutions tampons différentes qui sont le tampon gastrique pH 1,2 et le tampon intestinal pH 7,4. Les deux courbes d'étalonnage sont réalisées comme suivant :

- Préparer une solution mère de DS (Principe actif) à 1mg/ml en solubilisant 10mg de DS dans 100ml de la solution tampon à pH 1,2 et solution tampon pH 7,4.
- Préparer des solutions de DS (principe actif) par dilution de la solution mère (0,1mg.mL^{-1}) pour obtenir une gamme de concentration allant de 0,006mg et 0,03 mg.mL^{-1}.
- Mesurer la densité optique (DO) pour chaque concentration à λ =276 nm.
- Tracer la courbe d'étalonnage représentant DO = f(c).

II.4. Formulation

II.4.1. Préparation de la phase aqueuse de biopolymère

Les solutions à base de GX, GXR1 et GXR2 ont été préparées à une température de 60°C par dispersion de la poudre du biopolymère dans de l'eau distillée à différentes concentrations **(Tableau II.4)**. Les solutions sont mises sous agitateur à hélice à une vitesse de 1000 tr/min afin de désagréger les gros grumeaux, pendant une heure. Puis, une agitation magnétique est maintenue de façon modérée pendant 24 heures pour assurer une solubilisation complète du biopolymère. La solution ainsi obtenue est laissée à température ambiante pendant une nuit pour le débullage. Par la suite on ajoute la quantité nécessaire de glycérol sous agitation pendant 1h.

II.4.1. Préparation de la phase huileuse

La phase huileuse est préparée par incorporation de 20 ml d'huile de nigelle dans un bêcher, qu'on porte à 60°C, sous agitation mécanique pendant 15min. On disperse 1g du principe actif Diclofenac de sodium, sous agitation pendant 1 heure.

II.4.2. Préparation des émulsions

La formulation des émulsions consiste à introduire simultanément, la phase aqueuse de chaque biopolymère (GX, GXR1 et GXR2) et la phase huileuse **(Tableau II.5)**. Dans tous les essais, les émulsions ont été agitées en utilisant l'homogénéiseur ultra-turrax à une vitesse de 13000 tr/min pendant 10 minutes à température ambiante. Le **tableau II.5** représente la planification des expériences.

III.4.3. Formulation de l'émulgel

Un gel à base d'HPMC est préparé par dissolution 1 g d'HPMC dans 30 ml d'eau distillée, sous agitation mécanique jusqu'à l'obtention d'un gel limpide et transparent. L'émulgel est obtenu par incorporation de l'émulsion H/E dans le gel sous agitation mécanique jusqu'à l'homogénéisation parfaite de chacune des formulations étudiées **(Tableau II.5)**.

Tableau II.5. Matrice d'expériences des émulgels formulés

Constituants (%)	EM1	EM2	EM3	EM4	EM5	EM 6
DS	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
GX	1.0	0.75	-	-	-	-
GXR1	-	-	1.0	0.75		
GXR2	-	-	-	-	1.0	0.75
Huile de nigelle	20.0	20	20	20	20	20
Glycérol	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
HPMC	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Eau distillée	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP

II.5. Caractérisation des émulgels

Les émulgels préparés ont été caractérisées en étudiant :

1. L'aspect macroscopique,
2. L'imagerie microscopique,
3. Le titre en principe actif
4. le pH des émulgels,
5. Le sens des émulsions
6. La stabilité des émulgels
7. Le test d'étalement
8. La libération in vitro du principe actif

II.5.1. Examen macroscopique

Le contrôle macroscopique s'effectue par examen visuel et concerne l'homogénéité et la couleur des émulgels préparés.

II.5.2. L'imagerie microscopique et la granulométrie

L'examen microscopique des émulgels préparés a été effectué directement après formulation. Pour une meilleure dispersion de gouttelettes, l'échantillon est placé entre une lame et une lamelle et une observation microscopique des gouttelettes d'huile dispersées dans la phase aqueuse de l'émulsion H/E est réalisée, avec un agrandissement de 100 fois. La taille des gouttelettes a été déterminée en utilisant un logiciel d'analyse d'image (imageJ®). Les données ont été exprimées en termes de distribution de la taille relative des gouttelettes.

II.5.3. Titre en principe actif

La teneur en principe actif (DS) dans les émulgels est calculée par dosage spectrophotométrique UV-Vis.

- **Mode opératoire**
  - Peser précisément 100mg de l'émulgels sur une balance analytique de précision.
  - Disperser la prise d'essai dans 100mL de solution tampon pH7.4, sous agitation magnétique à 1000tr.min^{-1} pendant quatre heures.
  - Filtrer la solution obtenue sur filtre en papier Whatman®.
  - La solution filtrée est analysée par spectrophotométrie UV-VIS à une longueur d'onde de 276nm.

II.5.4. Détermination du pH

Le pH des émulgels est déterminé sur une solution à 1% (p/v) de l'émulgel dans l'eau distillée, à température ambiante.

La mesure du pH est nécessaire, car sa valeur peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique. En effet, le pH de l'émulgel peut avoir une influence sur la stabilité physique d'un principe actif, ou modifier les caractéristiques rhéologiques, ou être responsable d'une incompatibilité entre excipients et substances médicamenteuses.

La mesure du pH des émulgels est réalisée à température ambiante. Le pH est mesurée à l'aide d'un pH mètre, en suivant le protocole suivant :

- ***Etalonnage de l'appareil :***
  1. Ajuster le potentiomètre température pour qu'il indique la valeur de la température ambiante.
  2. Plonger la sonde dans une solution de référence (solution tampon) de pH 7 et on règlera, à l'aide du potentiomètre tarage, l'affichage digital pour que celui-ci indique 7,00.
  3. Plonger ensuite la sonde dans une solution tampon de pH 4 (si on travaille en milieu acide) ou 9 (si on travaille en milieu basique) et régler, à l'aide du potentiomètre échelle, l'affichage digitale pour qu'il indique 4,00 (ou 9,00).

- ***Mesure du pH d'une solution*** :
  1. Rincer toujours la sonde à l'aide d'eau distillée, puis l'essuyer. Pour une bonne mesure de pH, la solution devra être agitée à l'aide d'un agitateur magnétique (assure l'homogénéité de la solution)
  2. Plonger la sonde dans la solution
  3. Lire la valeur du pH (faire attention à ce que l'agitateur magnétique de touche pas les électrodes, fragiles).
  4. Rincer et essuyer la sonde tout en mettant l'appareil en position repos.

II.5.5. Détermination du sens d'émulsions

La méthode adoptée pour déduire la nature des émulsions formulées est la mesure de la conductivité électrique.

La valeur de la conductivité a été déterminée à l'aide d'un conductimètre suivant le protocole suivant :

1. Etalonner le conductimètre à l'aide des solutions de référence.
2. Rincer toujours la sonde à l'aide d'eau distillée, puis l'essuyer.
3. plonger la sonde dans la solution préparée.
4. Lire la valeur de la conductivité.
5. Rincer et essuyer la sonde tout en mettant l'appareil en position de repos.

II.5.6. Test de stabilité des émulgels

Les émulsions préparées ont été soumises à une vitesse de centrifugation de 6000 tr/min pendant 5 minutes. Les essais de résistance à la centrifugation ont été faits dans des tubes à essai, en utilisant une centrifugeuse, à une vitesse de 6000 tr/min pendant 10 minutes.

II.5.7. Test d'étalement

La capacité d'étalement est définie comme la surface occupée par une quantité donnée d'échantillon soumise à une pression entre deux plaques en verre. L'étalement a été déterminé par le procédé décrit par Febrer et Clares-naveros **(13)**.

Une prise d'essai de 0.7 g de l'émulsion a été placée au centre d'une plaque en verre sur laquelle une seconde plaque en verre a été placée, sans glissement des plaques. Une force a été générée sur la plaque supérieure en ajoutant un poids de 500 g. Après 1 min, le poids a été retiré et le diamètre de l'échantillon (d) a été mesuré. Les résultats ont été exprimés en termes de surface d'étalement selon l'équation (II.3) :

$$S = d2 * \pi / 4 \qquad \textbf{(II.3)}$$

II.5.8. Test de libération du principe actif à partir des émulgels

L'étude de la libération est destinée à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques répondant aux normes de la pharmacopée **(67)**.

Les informations suivantes sont données pour chaque préparation qui est soumise à l'essai de dissolution in vitro :

- L'appareil à utiliser,
- La composition, le volume et la température du milieu de dissolution,
- La vitesse de rotation ou le débit du milieu de dissolution,
- L'intervalle de temps, la méthode et le volume d'échantillonnage de la solution à examiner ou les conditions d'enregistrement continu,
- La méthode d'analyse,
- La ou les quantités de principes actifs qui doivent se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. On optera pour l'appareil à panier pour la réalisation de nos essais, étant donné qu'il offre une meilleure libération du principe actif lors de sa diffusion à partir des capsules et ce dans toutes les directions.

Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.

Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution.

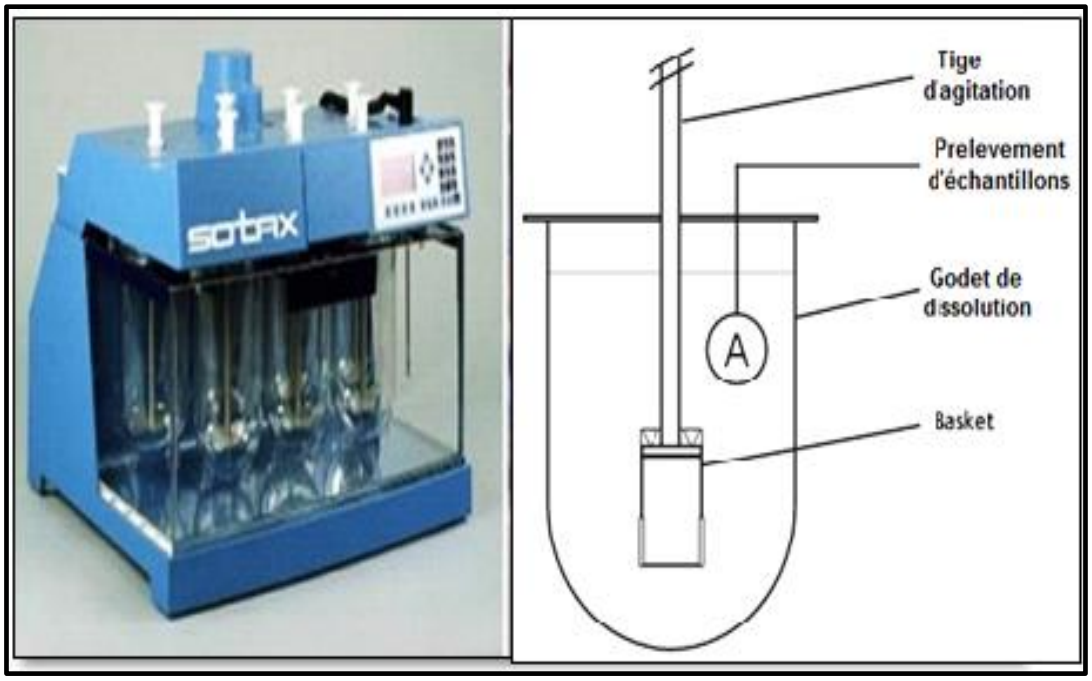
Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation à faible régime.

Il est préférable d'utiliser un appareil en verre qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai.

Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution traduisant la quantité de principe actif libérée en fonction du temps.

❖ ***Mode opératoire***

- Introduire dans le récipient du test de dissolution le volume de 900ml du milieu de dissolution étudié (Solution tampon pH1.2 ou Solution tampon pH7.4),
- Equilibrez l'appareil Dissolutest à la température 37±0.5°C,
- Introduire 1g de l'émulgel dans un sachet en polyéthylene dans le dispositif à panier muni d'agitateur,
- Mettre l'appareil en marche à 50 $tr.min^{-1}$ pendant 3heures,
- Procédez à des prélèvements de 02 mL d'échantillons à des intervalles de temps régulier,
- Effectuer le dosage sur chacun des échantillons prélevés, par spectroscopie UV-VIS à 276nm,
- La dissolution des émulgels est réalisée pendant 1 heure 30 min dans le milieu de dissolution pH 1.2 (milieu gastrique), et pendant 03 heures dans le milieu de dissolution pH 7.4 (milieu intestinale).



FigureII.2. Test de dissolution SOTAX.

II.6. Conclusion

Dans ce présent chapitre, une description de l'ensemble des procédés de préformulation et de formulation des émulgels a été réalisée, ainsi que toutes les méthodes de caractérisation physicochimiques, et biopharmaceutique ont été décrites et détaillées. L'évaluation et l'interprétation des résultats obtenus seront détaillé dans le chapitre suivant.

III.1. Introduction

Dans le chapitre précèdent, on a décrit toutes les méthodes appliquées lors de l'étude expérimentale. Ce présent chapitre est consacré aux résultats obtenus ainsi que toutes les interprétations.

A cet effet, une étude de préformulation a été réalisée par l'identification des différents composés de l'émulgel par spectroscopie FTIR. Par la suite, des émulgels ont été préparés à l'aide de GX et ses dérivés (GXR1 et GXR2). Des examens microscopiques et des essais de stabilité ont été réalisé afin d'évaluer la capacité de GX et des dérivés à stabiliser les systèmes dispersés (émulgels). Enfin, une étude biopharmaceutique a été effectuée afin d'évaluer la cinétique de libération du principe actif (DS) à partir des émulgels préparés, et ce dans différents milieux de dissolution (pH 1.2 et pH 7.4).

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Analyse infrarouge (FTIR)

L'analyse FTIR a été menée le principe actif Diclofénac de Sodium (DS), ainsi que sur les excipients composants l'émulgels à savoir : la gomme de xanthane (GX), et ses dérivés GXR1, GXR2, et l'HPMC.

III.2.1.1. Analyse FTIR du Diclofenac de Sodium (DS)

L'analyse du spectre FTIR du principe actif (DS) **(Figure III. 1)** montre l'apparition d'une bande à 3388,45 cm^{-1} correspondants aux étirements des amines secondaires NH, le pic à 3072,76 cm^{-1} correspondants à l'étirement symétrique de CH aromatique. On remarque également un pic à 1573,63 cm^{-1} dû au C = O de la fonction carboxyle, le pic à 1506 cm^{-1} correspondant à C = C (aromatique) et enfin le pic à 747,35 cm^{-1} indiquant l'étirement C-Cl **(13).**

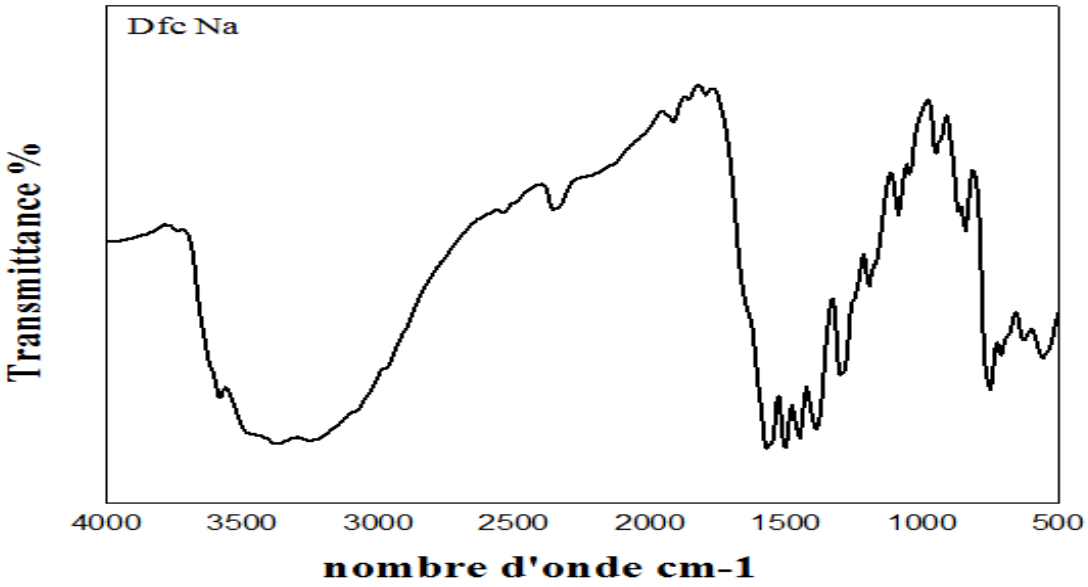


Figure III.1. Spectre FTIR représentant
la transmittance en fonction du nombre d'ondes du DS.

III.2.1.2. Analyse FTIR de la gomme Xanthane (GX)

Pour la gomme xanthane **(Figure III.2)**, on observe l'apparition des pics caractéristiques, notamment à 1022.36 cm^{-1} de la fonction éther, 1248.13 cm^{-1} de la fonction acétal, 1407 cm^{-1}de la fonction carboxyle, 1602.13cm^{-1}des carbonyles ainsi que le pic à 1718.53 cm^{-1}caractéristique de la fonction ester CH_2OCOCH_3 du groupement acétyle. Les pics à 2800 et 3315 cm^{-1} correspondant respectivement aux liaisons -CH_2 et –OH **(67)**.

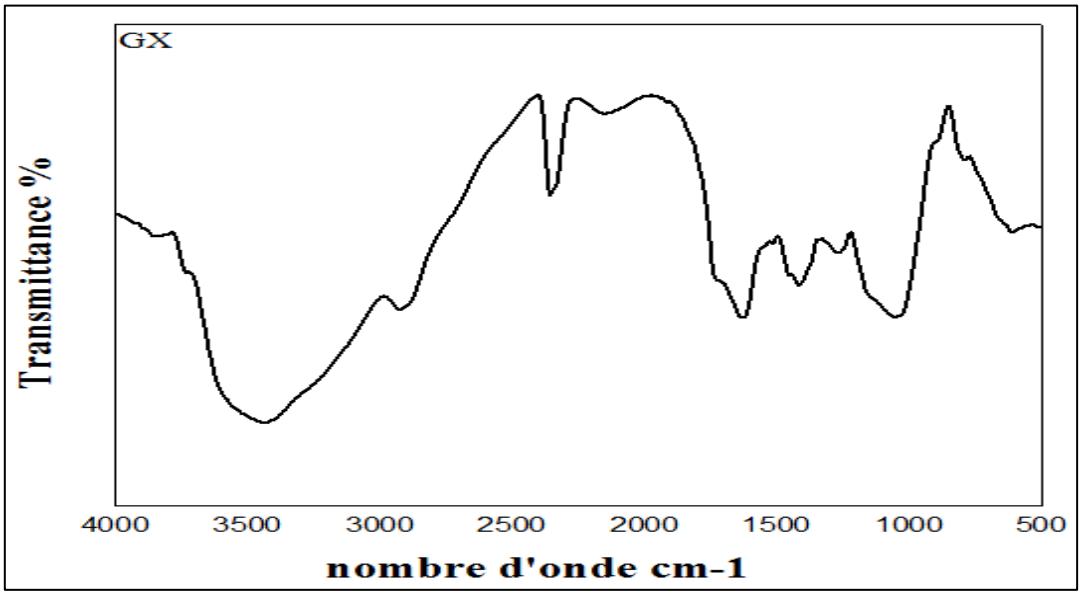


Figure III.2. Spectre FTIR représentant
la transmittance en fonction du nombre d'ondes du GX.

III.2.1.3. Analyse FTIR des dérivés de la gomme de Xanthane (GXR1, GXR2)

La **figure III.3** représente des spectres infrarouges en transmittance de GXR1 et GXR2 et montre une différence claire entre le spectre de GX des dérivés (GXR1, GXR2).

On remarque en premier, la disparition du pic à 1718 cm^{-1} sur les spectres des deux dérivés due à la désacétylation causée par le traitement basique de modification.

On observe également sur ces mêmes spectres, l'apparition de nouvelles bandes symétriques à 2847.08 et 2915.69 cm-1 correspondant au CH_3 et CH_2 **(67)**.

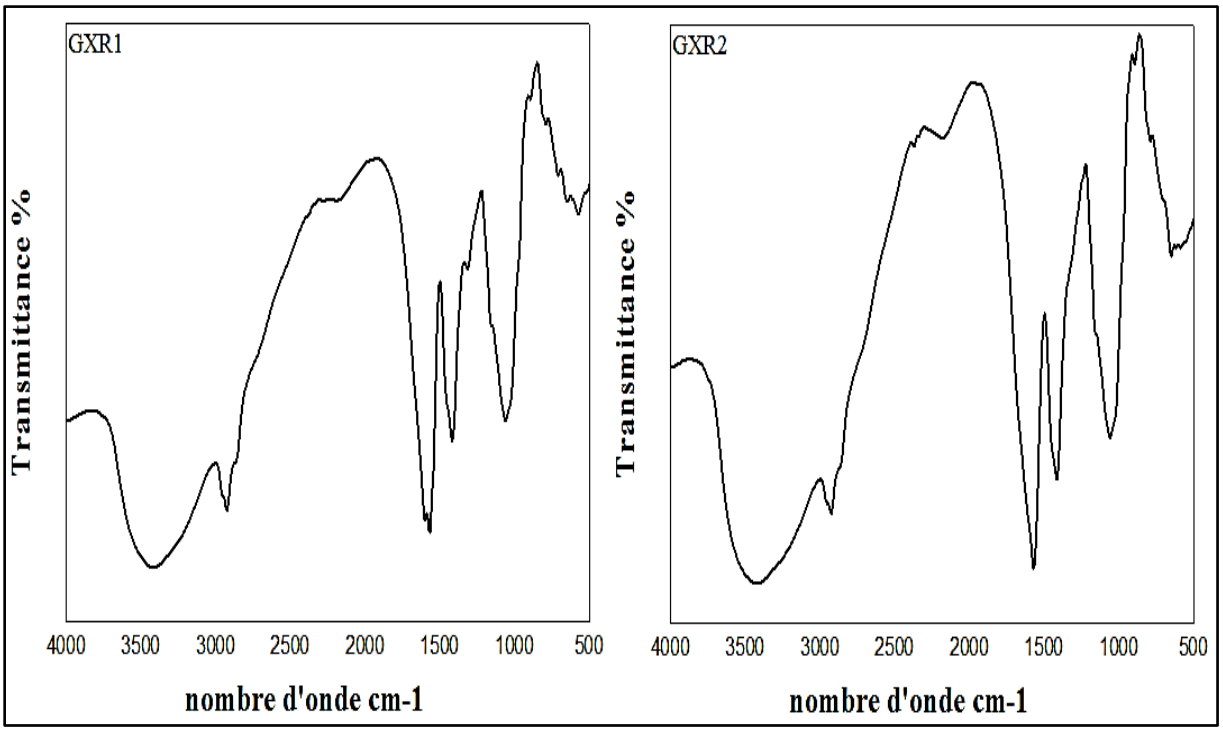


Figure III.3. Spectre FTIR représentant
la transmittance en fonction du nombre d'ondes pour GXR1 et GXR2.

III.2.1.4. Analyse FTIR de l'hydroxypropylméthyl cellulose (HPMC)

Le spectre FTIR de l'HPMC est présenté dans la **Figure III .4**. Le large pic observé dans la région à partir de 3 474 cm^{-1} correspond aux vibrations d'étirement –OH. Les pics observés à 1618 cm^{-1} et 1564 cm^{-1} indiquent la liaison C – O du cycle pyranose cyclique à six carbones de l'HPMC **(69)**.

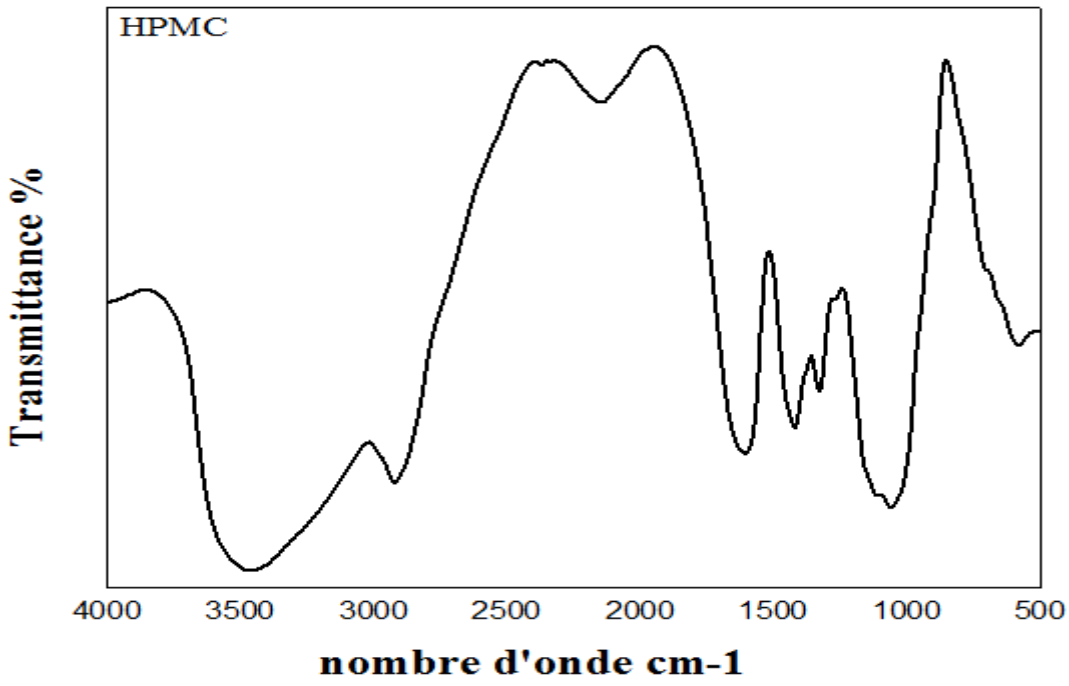


Figure III.4. Spectre FTIR représentant
la transmittance en fonction du nombre d'ondes pour l'HPMC.

III.2.1.5. Etude de la compatibilité principe actif/excipient par FTIR

La **figure III.5 (a, b, c, d)** représente les spectres FTIR des mélanges de polymères (GX, GXR1, GXR2 et HPMC) avec le principe actif DS.

Les résultats de l'analyse ont indiqué clairement que le principe actif (DS) et les excipients étudiés étaient compatibles et aucune modification des positions des pics principaux du DS n'a été détectée après que le principe actif a été mélangé avec les polymères.

Par conséquent, aucune interaction physique ou chimique ne s'est produite entre la molécule médicamenteuse et les polymères, confirmant ainsi leurs compatibilités.

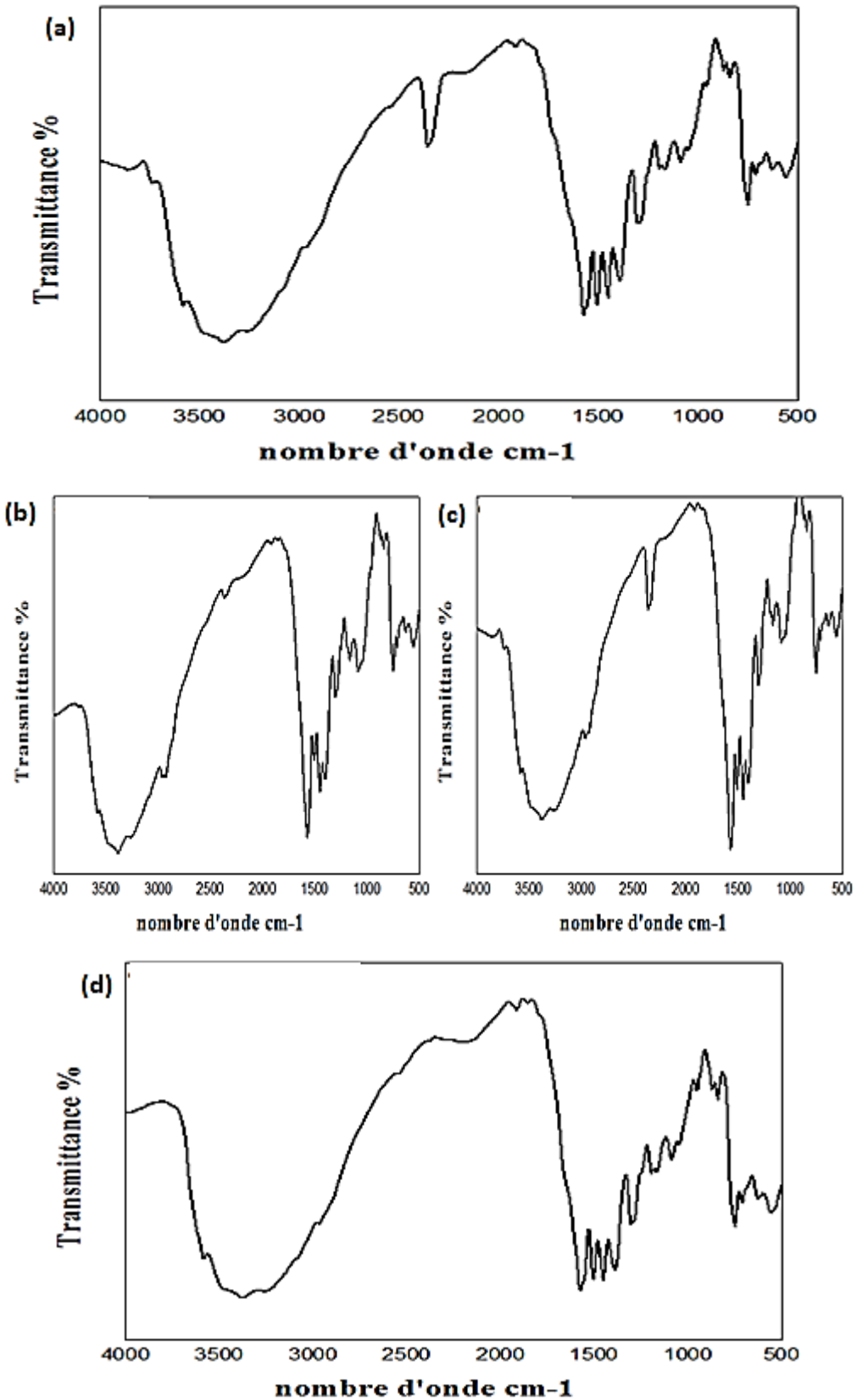


Figure III.5. Spectre FTIR représentant la transmittance en fonction du nombre d'ondes

Pour : **(a)** Mélange (DS/ GX), **(b)** Mélange (DS/GXR1),

(c) Mélange (DS/ GXR2), **(d)** Mélange (DS/ HPMC).

III.2.2. Dosage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible

Afin d'évaluer la teneur en principe actif dans les formulations étudiées, une mise au point de la méthode de dosage du DS par spectroscopie UV-Visible a été réalisée. Pour cela, il est nécessaire de déterminer la longueur d'onde optimale et la détermination des courbes d'étalonnage dans différents milieux, à savoir dans les solutions tampon à pH 1.2 et à pH 7.4.

III.2.2.1. Préparation des solutions tampons

- **Préparation de la solution tampon pH=1.2 à base de KCl 0.2M et HCl 0.2M :**25ml de la solution de chlorure de potassium à 0.2 M sont mélangées avec 42.5ml de la solution d'acide chlorhydrique à 0.2M, puis on complète à l'eau distillée jusqu'à 200 ml. On ajuste le pH avec une solution d'acide chlorhydrique à 0.2M jusqu'à la valeur de 1.2 **(70)**.

- **Préparation de solution tampon pH 7.4 *:*** Dissoudre2.3156 g de sodium dihydrogeno phosphate anhydre et 4.3582 g de disodium hydrogenophosphate anhydre dans 800 ml d'eau distillée. Compléter le volume à 1000ml à l'aide d'eau distillée. Le pH de la solution finale est ajusté avec une solution d'acide phosphorique ou une solution de NaOH à 0.1M **(70)**.

III.2.2.2. Détermination de la longueur d'onde optimale

Un balayage dans le domaine UV-Vis a été effectué afin de déterminer la longueur d'onde optimale λmax, correspondant à l'absorption de la molécule DS dans différents milieu de dissolution. Pour la détermination de λmax, les solutions de DS sont préparées dans les solutions tampon à pH 1,2 et à pH 7,4, à une concentration de 0,1 $mg.ml^{-1}$. Les résultats montrent des pic d'absorptions maximums définis à une longueur d'onde λmax= 276 nm **(Figure III.6)**.

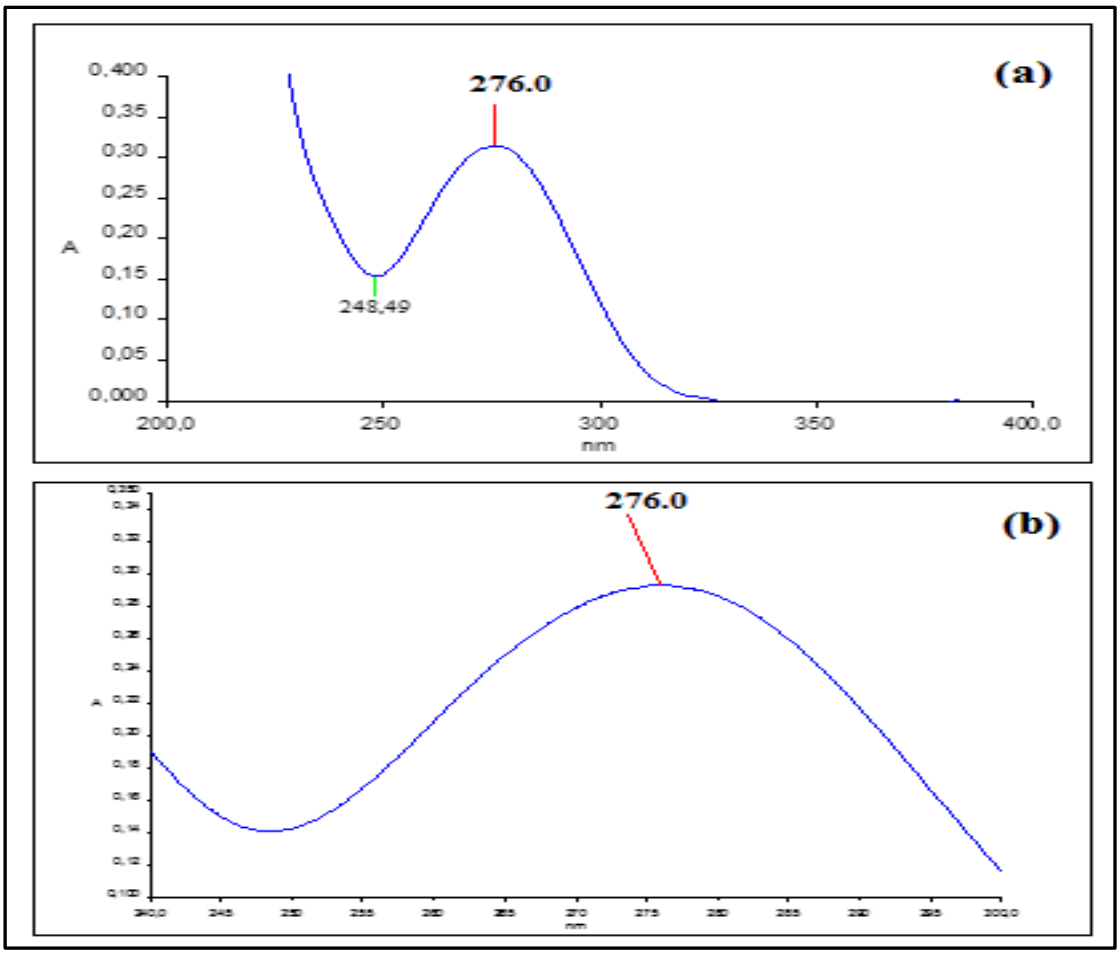


Figure 0.6. Spectres d'absorption UV des solutions de DS :

(a) dans un milieu tampon pH1.2, **(b)** dans un milieu tampon pH7.4.

III.2.2.3. Détermination de la courbe d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage sont réalisées dans deux solutions tampons différentes (Tampon pH 1.2 et Tampon pH 7.4). Les résultats sont représentés dans la **figure III.7**.

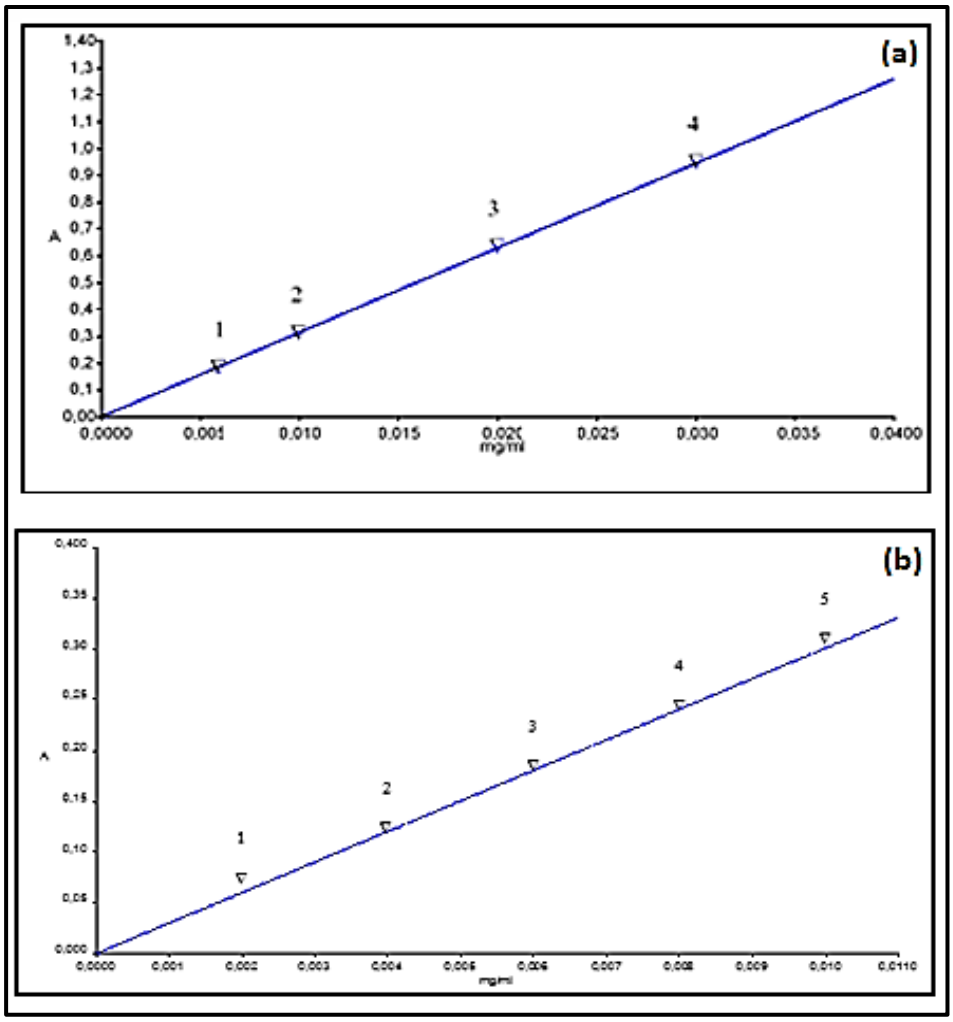


Figure III.7. Courbe d'étalonnage de DS dans l'UV à λ =276 nm:
(a) dans un milieu tampon pH1.2, **(b)** dans un milieu tampon pH7.4

Les droites d'étalonnage et les coefficients de corrélation obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 0.1. Résultats de l'ajustement des courbes
D'étalonnage du Diclofenac de sodium

Milieux de dissolution	Longueur d'onde optimale (nm)	Equation de la droite d'étalonnage	Coefficients de corrélation R^2
Milieu Tampon pH 1.2	276	y=0,1 x+0,005	0,999
Milieu Tampon pH 7.4	276	y=0,1 x+0,010	0,998

Selon les résultats présentés dans le **tableau III.1**, on remarque que les coefficients de corrélation sont supérieurs à 0,99, ce qui représente une bonne linéarité selon la loi de Beer-Lambert. Cela nous indique que la méthode de dosage du Diclofenac de sodium par spectrométrie UV/Visible est adéquate pour notre étude.

III.2.3. Formulation des émulgels

La préparation d'émulgel requiert l'utilisation de méthodes d'homogénéisation permettant de fournir l'énergie nécessaire au système pour créer de nouvelles interfaces phase dispersée / phase continue. La stabilisation de ses nouvelles interfaces créées lors de l'homogénéisation devra être assurée par la gomme de xanthane et ses dérivés. Ainsi, les émulsions formées sont soumises à de fortes contraintes mécaniques pour diminuer la taille et la distribution en taille des goulettes jusqu'à atteindre une taille d'équilibre : cette étape est l'étape d'émulsification

La préparation des émulgels s'est déroulée d'abord, par le mélange sous agitation mécanique de l'émulsion préparée (contenant 20% d'huile de nigelle) et de la phase gélifiante, suivi, d'une homogénéisation avec un homogénéiseur ultraturrax. Ce procédé de formulation conduit à l'obtention des émulgels étudiés et de constater l'effet du xanthane et ses dérivés sur la stabilité des émulsions.

III.2.4. Caractérisation des émulgels

III.2.4.1. L'aspect macroscopique

Les émulgels préparées présentent tous un aspect crémeux, homogène et plus au moins visqueux avec une couleur jaune pâle (**Figure III.8**).

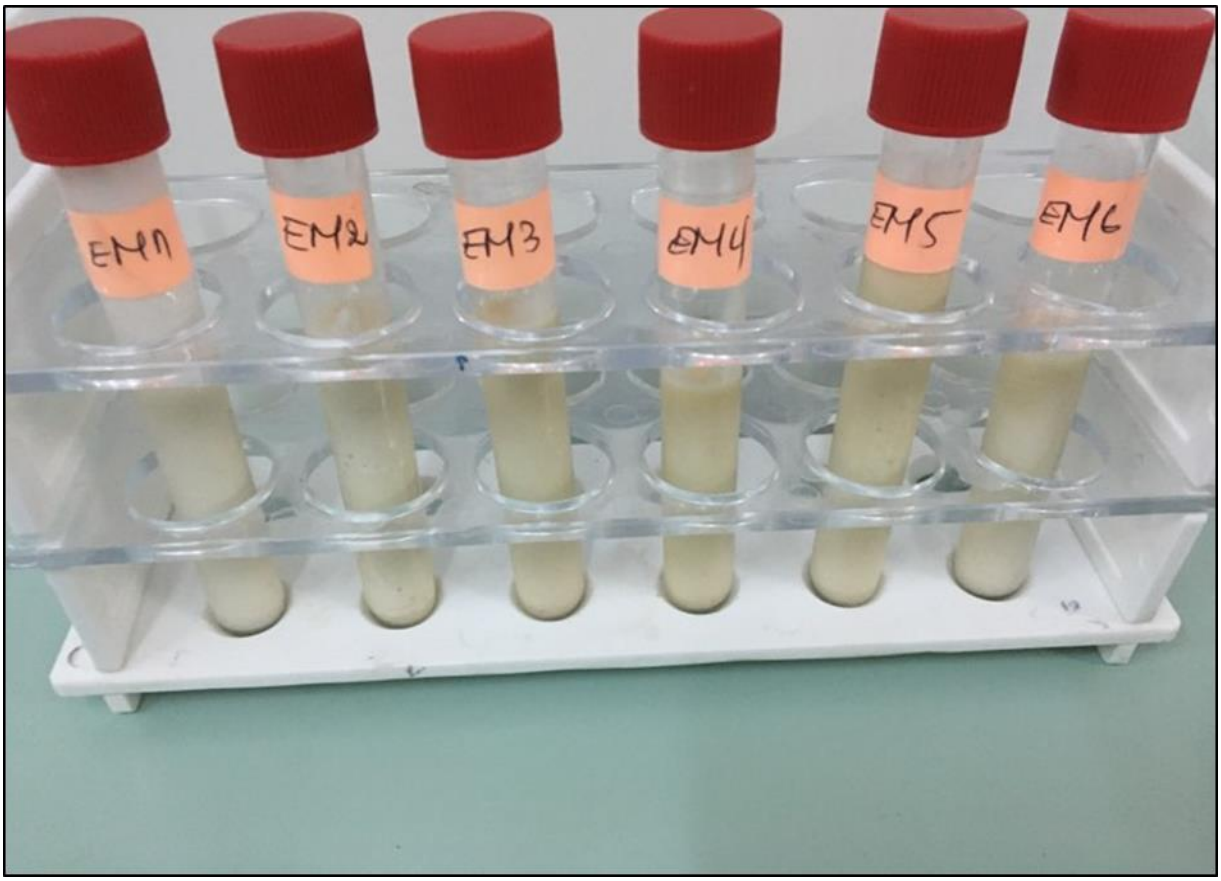


Figure III.8. Aspect macroscopique des émulgels formulés (EM1-EM6).

III.2.4.2. L'imagerie microscopique et la granulométrie

L'analyse microscopique des émulgels formulés a été effectuée. Les résultats préliminaires indique que les émulgels à base des dérivés GXR1 (EM3, EM4) et GXR2 (EM 5, EM6) présentent de meilleurs aspects microscopiques que les émulgels stabilisées par GX (EM1, EM2).

La **figure III.9** présente les résultats de l'étude microscopique des émulgels préparées à base de GX. À 1% de GX (EM1), l'émulgel a une distribution de tailles caractérisée par de grosses et de petites gouttelettes. Cette polydispersité provoque des instabilités dans les systèmes dispersés à long terme à savoir l'apparition de phénomène de coalescence.

L'analyse des résultats des diamètres moyens des globules obtenus pour l'émulgel EM1 indique des diamètres moyens des globules de 39.9 μm.

L'émulgel préparée avec une concentration de 0.75 % de GX (EM2) présente des gouttelettes de tailles différentes (polydispersité) formants des petits amas les uns avec les autres (floculation). L'analyse de la distribution granulométrique indique des diamètres moyens des globules de 55.31 µm.

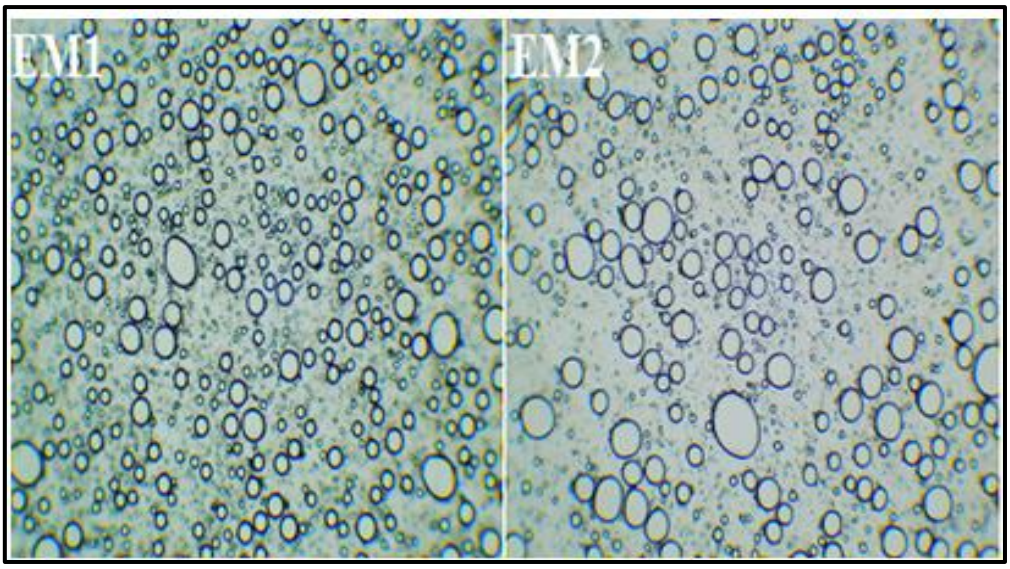


Figure III.9. Micrographes des émulgels :
EM1 stabilisé par GX 1 %, **EM2** stabilisé par GX 0.75%.

Les résultats de l'analyse microscopique des émulgels à base de GXR1 (EM3 et EM4) sont montrés dans la **figure III.10** et indiquent que l'émulgel préparée avec une concentration de 1% de GXR1 (EM3) a montré que les globules d'huile présentent une structure sphérique régulière et sont dispersés de manière homogène. Il est remarquable qu'il y a une bonne dispersion des particules dans la phase continue. Ceci indique que le système est mono dispersé. On observe également une diminution de la taille des gouttelettes par rapport aux autres formules avec une dispersion totalement défloculée, et un diamètre de 17.36 µm des gouttelettes. Ceci peut expliquer la plus grande stabilité de cet émulgel (EM3), comparativement aux autres émulgels étudiées. L'émulgel contenant 0.75% de GXR1 (EM4) montre une augmentation de la taille des gouttelettes (23.34µm), en comparant avec (EM3) et une absence de coalescence.

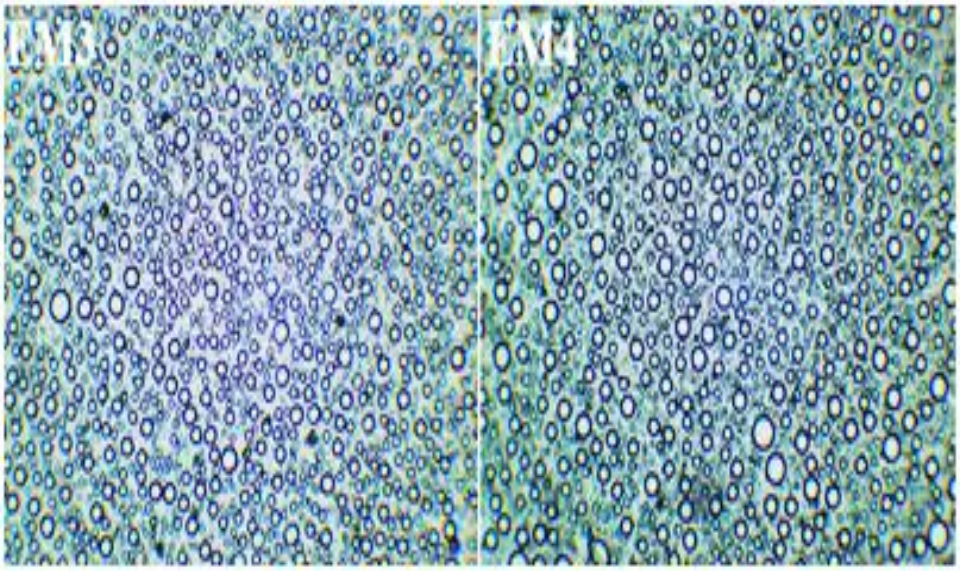


Figure III.10. Micrographes des émulgels :
EM3 stabilisé par (GXR1) 1 %, **EM4** stabilisé par (GXR1) 0.75%.

La formule EM5 préparée à base de GXR2 (1%) présente une population monodispersée d'un diamètre moyen de 22.84 µm avec une importante distance entre les globules en comparaison avec la formule EM6 formulée avec le même dérivé mais avec une concentration de 0.75% dont le diamètre moyen des globules est de l'ordre de 35.06 µm.

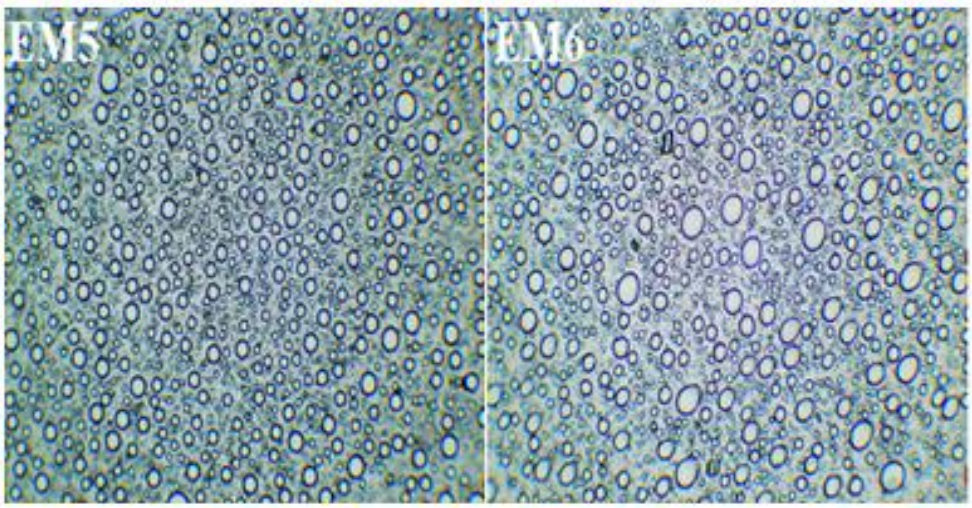


Figure III.11. Micrographes des émulgels :
EM5 stabilisée par (GXR2) 1 %, EM6 stabilisée par (GXR2) 0.75%.

Les résultats de l'analyse granulométrique effectués sur les émulgels étudiés sont résumés dans le **tableau III.2.**

Les résultats de la microscopie ont permis de faire les constatations suivantes :

- La polydispersité des globules constatés peut être à l'origine d'instabilité des émulgels étudiées.
- La taille des globules varie d'un émulgel à l'autre en fonction du type et de la concentration du biopolymère utilisé.
- Les émulgels étudiées tendent vers une monodispersité avec l'augmentation de la concentration en biopolymères.
- Les dérivés de GX offrent un pouvoir stabilisant des émulgels meilleur que le GX natif.

Tableau III.2. Analyse granulométrique des émulgels (EM1-EM6)

Formulation	EM 1	EM 2	EM 3	EM 4	EM 5	EM 6
diamètre moyen des globules (µm)	39.9	55.31	17.36	23.34	22.84	35.06
Dispersion	Poly dispersée	Poly dispersée	Mono dispersée	Mono dispersée	Mono dispersée	Mono Dispersée

III.2.4.3. Titre en principe actif

Le titre en principe actif a été réalisé selon un dosage spectroscopique UV à une longueur d'onde de 276nm. Les résultats sont représentés dans le **tableau III.3.** Les limites sont de (90-110)% du déclaré **(70).** Selon les résultats obtenus, on constate que les émulgels sont conformes du point de vue teneur en principe actif DS.

Tableau III.3. Analyse granulométrique des émulgels (EM1-EM6)

Formulation	EM 1	EM 2	EM 3	EM 4	EM 5	EM 6
Titre en DS (%)	99.92	99.24	99.74	98.94	98.47	99.47

III.2.4.4. Détermination du pH

Les résultats de la mesure de pH des émulgels formulées sont illustrés dans la **figure III.12.** Les valeurs de pH des émulsions étudiés varient entre 6.1 et 6.8. La neutralité des valeurs de pH des émulsions étudiées indique que les formulations peuvent être préconisées pour des applications cutanées sans aucun risque d'irritation de la peau.

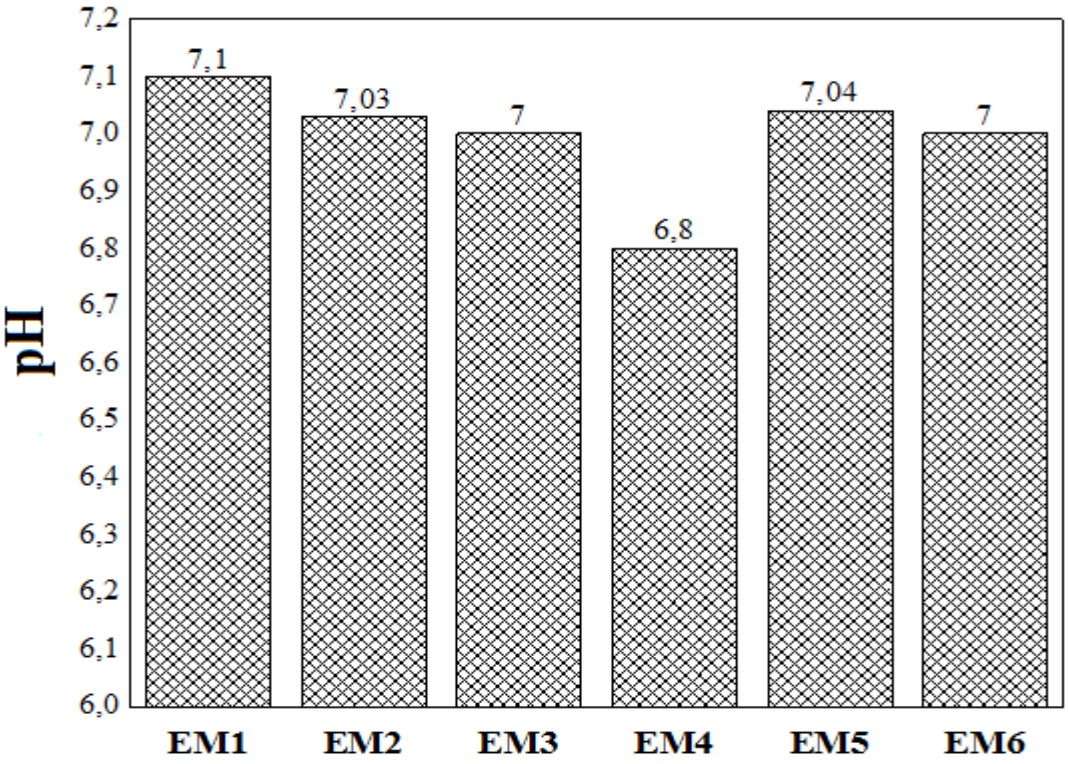


Figure III.12. Résultats de pH des émulgels formulés (EM1-EM6).

III.2.4.5. Détermination du sens des émulsions

La méthode adoptée pour déduire la nature des émulgels formulés est la mesure de la conductivité électrique. Les résultats de l'étude conductimétrique sont représentés dans la **figure III.13**.

Les résultats montrent des valeurs de conductivités électriques élevées dans toutes les formulations et différentes de la valeur nulle. Ces résultats indiquent que la phase continue est une phase aqueuse et la phase dispersée est une phase huileuse. Ainsi, cela confirme que les formulations sont à base émulsions de type H/E.

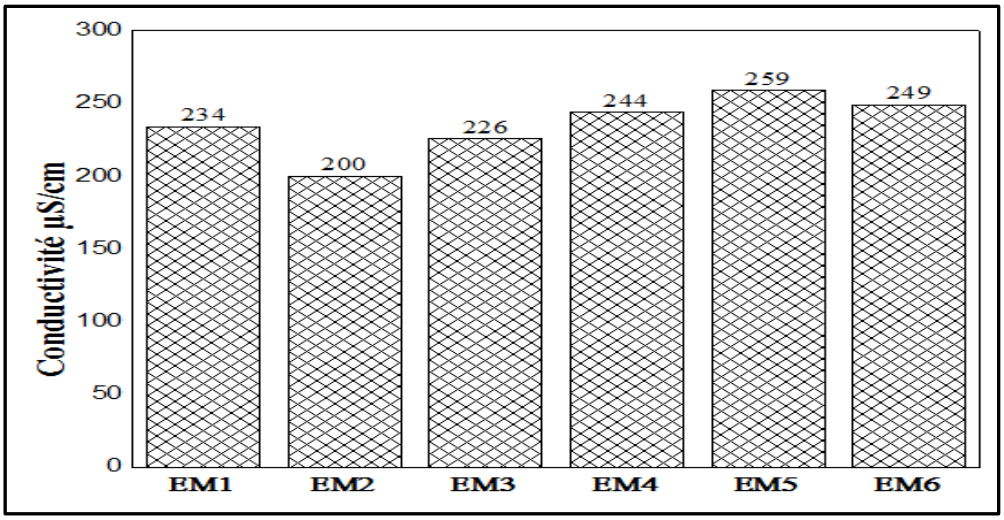


Figure III.13. Résultats de la conductivité électrique
Des émulgels formulés (EM1-EM6)

III.2.4.6. Test de Stabilité des émulgels

Afin d'apprécier l'effet stabilisant des GXR1et GXR2 par rapport à GX, on a choisi d'utiliser la méthode de centrifugation qui est une méthode rapide et efficace.

Le **tableau III.4** résume les résultats obtenus pour les émulsions stabilisées par les différents polysaccharides étudiés. On voit donc clairement que les émulgels à base de GXR1 et GXR2 présentent une stabilité plus importante que celles des émulsions stabilisées par GX.

Tableau III.4. Résultats du test de stabilité par centrifugation des émulgels.

Formulations	Temps (mn)					
	5	10	15	20	25	30
EM1	++	+	+	+	+	-
EM2	++	+	+	+	-	-
EM3	++	++	++	++	++	++
EM4	++	++	++	++	++	+
EM5	++	++	++	+	+	++
EM6	++	+	+	+	+	+

(+) : Stables, (-) : Instable, (--) : Séparation de phase.

III.2.4.7. Stabilité en temps réel

Après les résultats du test de centrifugation, les émulgels stabilisées par le dérivé GXR1 (EM3 et EM4) et les émulgels stabilisées par le dérivé GXR2 (EM5 et EM6) ont été retenues pour le reste de l'étude de stabilité en temps réel vue que les émulsions stabilisées par le GX natif ont présenté un phénomène de coalescence et par la suite une séparation de phase une semaine après leur préparation.

A ce jour, les résultats obtenus n'ont montré aucune instabilité sur le plan macroscopique. Il est donc visible que les nouveaux dérivés ont un effet stabilisant appréciable en comparaison au GX natif.

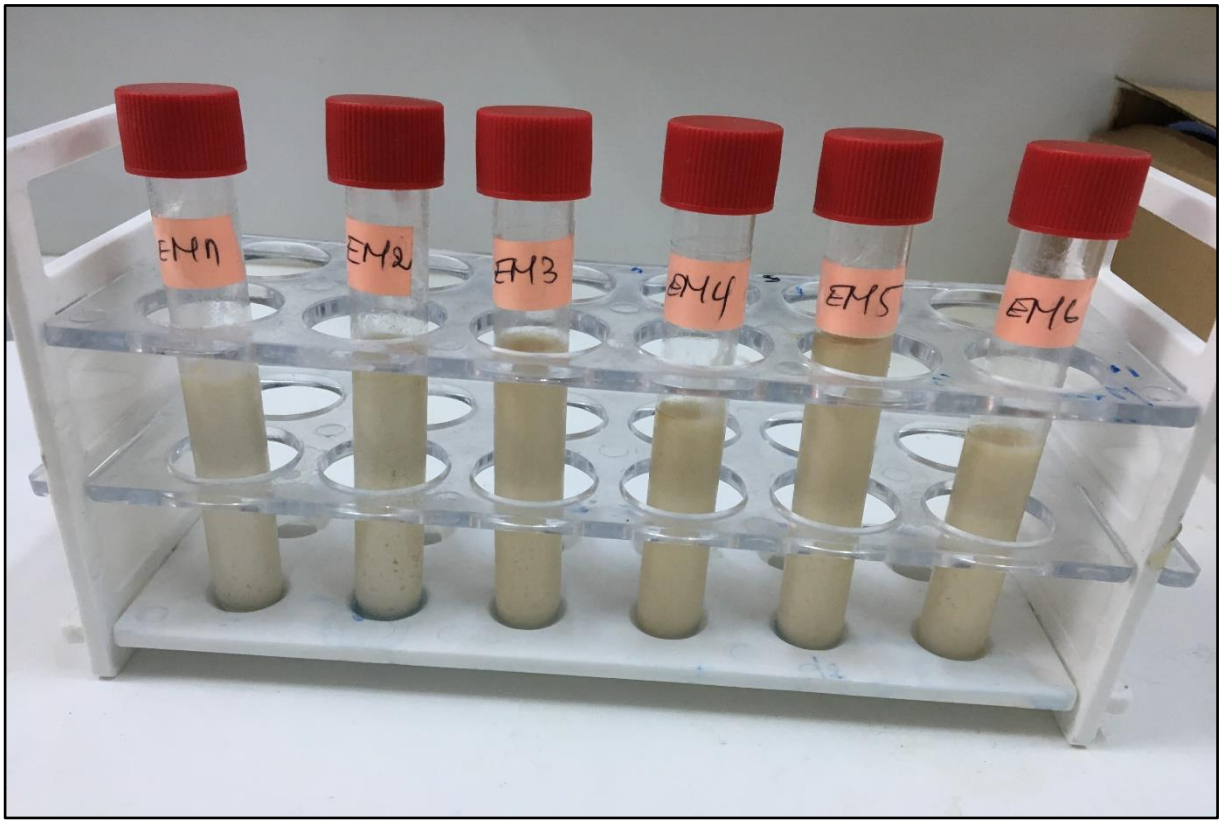


Figure III.14. Les émulgels formulés (EM1-EM6) après un mois.

III.2.4.8.Test d'étalement

Le **tableau III.15** indique les résultats du test d'étalement exprimés en unité de surface. Ces résultats montrent que les émulgels présentent une bonne capacité à l'étalement, ce qui est un paramètre très important pour assurer une bonne adhésion et une meilleure libération du principe actif lors de l'application des émulgels sur la peau **(Figure III.15)**.

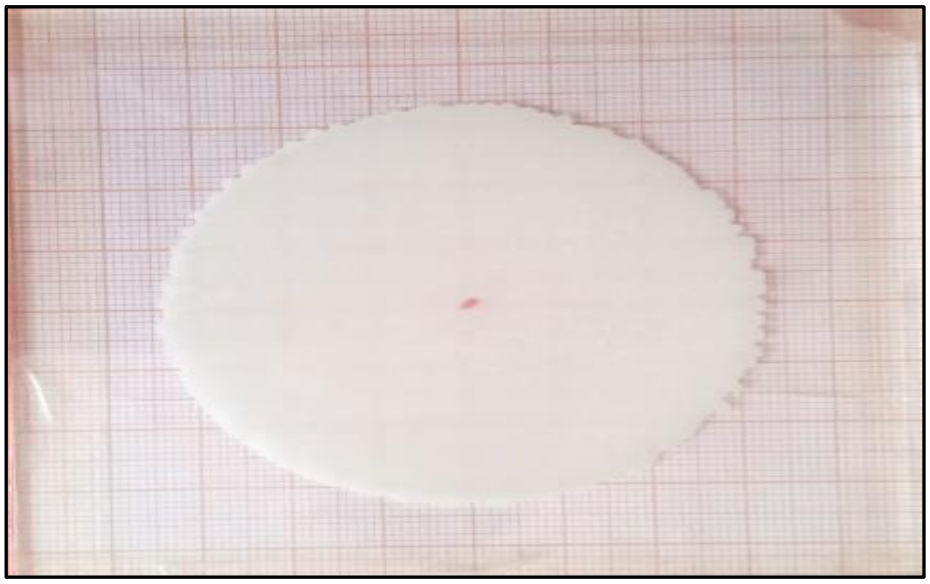


Figure III.15. Test d'étalement d'un émulgel

Le tableau III.5. Résultats du test d'étalement des émulgels

Formulations	Diamètre (cm)	Surface d'étalement (cm^2)
EM1	6.7	35.23
EM2	7.2	40.69
EM3	7.3	41.83
EM4	7.5	44.15
EM5	7.2	40.69
EM6	7.6	45.34

II.2.4.9. Libération du principe actif à partir des émulgels

L'étude in vitro de la cinétique de libération du principe actif DS à partir des émulgels étudiés (EM1-EM6) a été réalisée dans deux milieux différents simulant le milieu gastrique (pH 1.2) et le milieu intestinal (pH 7.4)

II.2.4.9.1. Cinétique de libération du DS dans le milieu pH 1.2

La **figure III.16** représente la cinétique de dissolution in vitro des émulgels dans le milieu gastrique simulé pH 1.2. Les profils de dissolution montrent une augmentation des taux de DS libéré en fonction du temps selon une fonction non linéaire, pour tous les émulgels jusqu' atteindre 100%, a des temps allant de 60mn à 90mn.

On observe que les taux de libération du DS sont plus rapides dans les formules à base de GX (EM1-EM2) avec une valeur de 35% au bout de 15mn alors que ce taux diminue pour les formules contenant les dérivés GXR1 et GXR2. En effet, les taux de libération du DS sont respectivement de 100% au bout de 90mn pour les formules à base des dérivés de GX (EM3-EM4) alors que ce taux est atteint au bout de 60mn uniquement pour les formules à base de GX (EM5 et EM6).

Ces résultats indiquent que les émulgels contenant les dérivés de GX sont plus résistants à la libération du DS par rapport aux émulgels contenant la GX. Ce qui est probablement dû à la stabilité des systèmes dispersés à base des dérivés de GX.

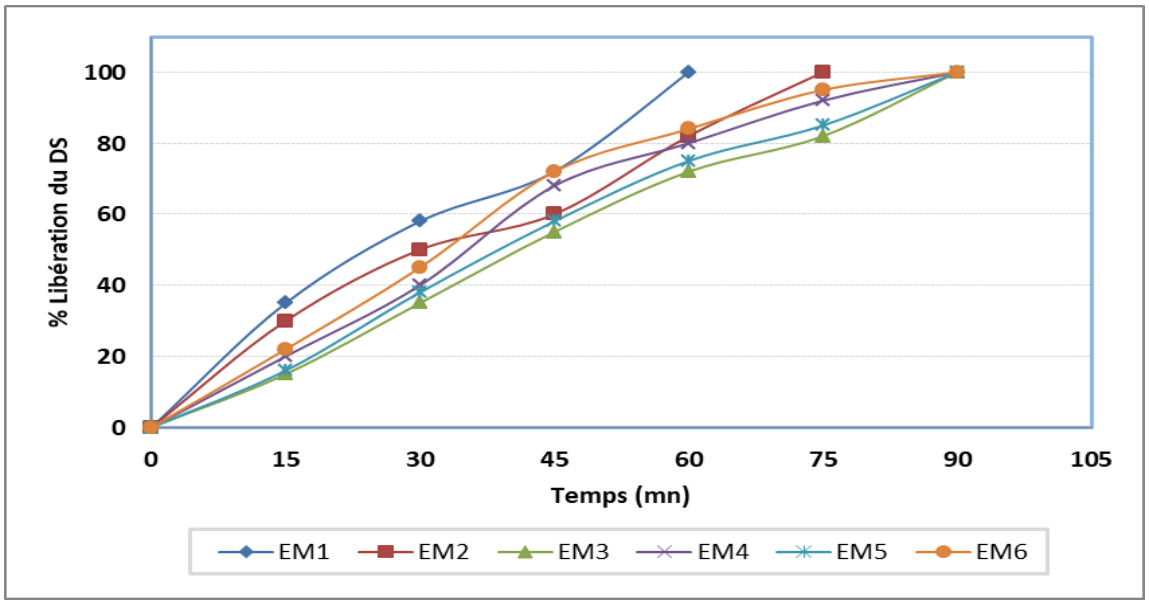


Figure III. 16. Cinétique de libération du DS à partir des émulgels (EM1-EM6) à pH 1.2

II.2.4.9.2. Cinétique de libération du DS dans le milieu pH 7.4

La **figure III.17** représente la cinétique de dissolution in vitro des émulgels (EM1-EM6) dans le milieu intestinal simulé pH7.4. Les profils de dissolution montrent une libération progressive et continue de DS en fonction du temps pour tous les émulgels étudiés.

On remarque que les taux maximums de libération du DS atteignent un taux de libération totale et complète (100%) pour toutes les formules étudiées et cela à différents temps de dissolution allant de 105 mn à 150 mn.

Les émulgels à base des dérivés de GX offre une libération plus lente (EM3-EM6) que la libération du DS à partir des émulgels à base de GX (EM1-EM2). Cela indique que la stabilité des globules formant les émulgels contribue à la libération progressive du principe actif.

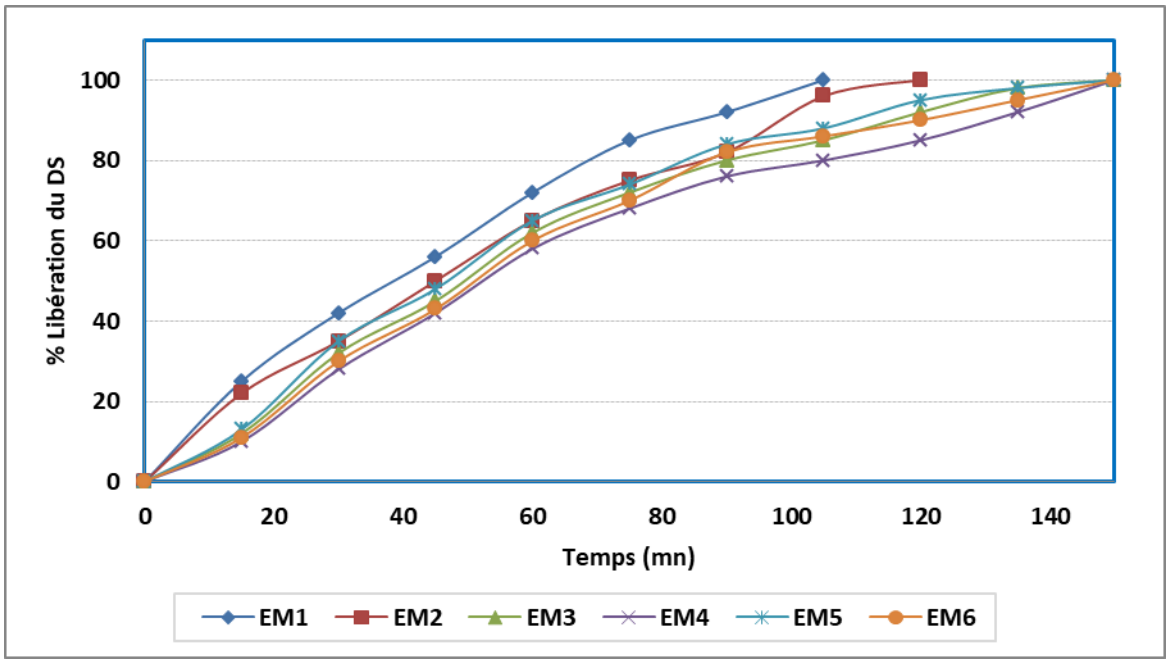


Figure III. 17. Cinétique de libération du DS à partir des émulgels (EM1-EM6) à pH7.4

III.3. Conclusion

Lors de ce présent travail, une étude de préformulation et de formulation d'émulgels, stabilisé par la gomme xanthane et ses dérivés a été réalisé. L'étude de préformulation a permis de vérifier la compatibilité du principe actif DS et les biopolymères utilisés lors de la formulation. La formulation de six émulgels avec différentes proportions en biopolymères a été réalisée avec succès. La caractérisation physicochimique et biopharmaceutiques des émulgels a permis de confirmé que les dérivés de GX ont un meilleur pouvoir stabilisant que la GX native. En effet, les émulgels obtenus avec les dérivés GXR1 et GXR2 offrent des systèmes monodispersés et stables. L'étude biopharmaceutique a monté une cinétique de libération progressive dans les deux milieux de dissolution (pH 1.2 et pH 7.4).

Conclusion générale

La formulation complexe des émulgels requis l'étude des émulsions pour assurer des produits stables possédant les propriétés indispensables du produit fini. La mise au point des formules optimales passe par le choix délicat et important de l'agent stabilisant des émulsions formant les émulgels.

Tout au long de ce présent travail, nous nous sommes fixés l'objectif de la formulation d'émulgels à base de Diclofenac de sodium, stabilisé par des biopolymères natif (GX) et ses dérivés GXR1 et GXR2.

L'étude de préformulation a permis de vérifier la compatibilité du principe actif DS et les biopolymères utilisés lors de la formulation.

La formulation de six émulgels avec différentes proportions en biopolymères a été réalisée avec succès. Des caractérisations physicochimiques et biopharmaceutiques des émulgels formulés ont permis d'évaluer les propriétés de stabilisation de la GX et ses dérivés.

L'ensemble des émulgels formulés présentent un aspect crémeux, homogène et visqueux avec une couleur jaune pâle, un pH neutre (6.1 - 6.8), et une bonne capacité à l'étalement. Le titre en DS varie entre (98.47-99.92)% et les titres sont dans les limites d'acceptation (90-110)%.

L'analyse microscopique des émulgels obtenus avec les dérivés GXR1 et GXR2 a montré des systèmes monodispersés et stables. Ainsi, les émulgels à base des dérivés de GX (GXR1 et GXR2) offrent des systèmes monodispersés avec des tailles de globules allant de 17.36µm à 35.06µm. Par contre, les résultats ont permis de constater une polydispersité des globules dans les émulgels à base de GX et une taille moyenne des globules entre (39.9 µm -55.31 µm), qui sont à l'origine d'instabilité des émulgels étudiées.

L'étude biopharmaceutique a monté une cinétique de libération progressive dans les deux milieux de dissolution (pH1.2 et pH7.4). La libération du DS est plus rapide au niveau des émulgels à base de GX.

La caractérisation physicochimique et biopharmaceutiques des émulgels a permis de confirmé que les dérivés de GX ont un meilleur pouvoir stabilisant que la GX native.

Ce travail est loin d'être achevé et mérite d'être soumis à des études plus approfondies surtout sur le plan physico-chimique et biopharmaceutique, en utilisant des techniques d'analyse performantes telles que : la DSC, la Sec-Mals, la microscopie électronique à balayage, etc…

Références bibliographiques

[1]. MI. Mohamed, *« Optimization of chlorphenesin emulgel formulation ».* AAPS J : s.n., 2004 6:26.

[2]. A. Ain, P. Deveda, N. Vyas, J. Chauhan. *« Développement d'un gel à base d'émulsion antifongique pour une infection fongique topique ».* S. 1. : IJPRD, 2011, 2. pp. 18-25.

[3]. TA. Elbayoumi, VP. Torchilin. *«Liposomes for targeted delivery of antithrombotic drugs». Expert Opin. Drug Deliv.* 2008, 5. pp. 1185–1198.

[4]. A. Alexander, S. Dwivedi, T.K. Ajazuddin, TK. Giri, S. Saraf, DK.Tripathi. *«Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery ». J. Control. Release* 2012; 164. pp. 26–40.

[5]. A. Steinbuchel. *« biopolymers :General aspects and special applications ». s.l. : Wiley-VCH,* 2003.

[6]. C.A. Patterson. *« polysaccharides for bowlhealth ». s.l. : The pathfinders reseaurch and management,* aout 2008.

[7]. C.A. Patterson, D. Ph, G.PA. *« Polysaccharides (d'origine végétale) Pour la santé de l'intestin ». Agriculture et Agroalimentaire, Canada,* 2008.

[8]. M.L.L.Shahi. *thèse « effets combinés des paramètres de formulation et de procédé pour la conduite de l'opération de foisonnelent en continu d'une émulsion alimentaire », université Blaise Pascal. France : s.n,* 2006.

[9]. K.A, Walters. *« Drug Delivery-Topical and transdermal routes » In: Encyclopedia of pharmaceutical Technology.* 2002. pp. 945-957.

[10]. A. Feurtet . *Thèse: « Des formes topiques classiques aux formes transdermiques: Formulation et procédé ». Grenoble France : université Joseph FOURIER* . 2006.

[11]. A. Akrour, S.N. Gasmi. *Thèse: « l'optimisation de la formulation d'un gel à base d'ibuprofène ». s.l. : Université Yahia FARES MEDEA.* 2011.

[12]. A. Melissopoulos, C. Levacher « *La peau : structure et physiologie. Tec & Doc Lavoisier ». s.l. : Médicales internationales,* 1998.

[13]. S. Edavalath, K. Shivanand, K. Prakasam, B. P. Rao, et G. Divakar. *« Formulation development and optimization of controlled porosity osmotic pump tablets of diclofenac sodium », Int J Pharm Sci.* 2011. pp. 80-87. Vol. 03.

[14]. N. Zerrouk, P. Arnaud. *« Formes pharmaceutiques topiques ». s.l. : Ann Derrmatol,* 2007.

[15]. C. Charcosset, A. El-Harati , H. Fessi. *« Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor ». s.l. : J Control Release,* 2005. pp. 112-120. 108.

[16]. G. Betz, A. Aeppli, N. Menshutina, H. Leuenberger. *« In vivo comparison of various liposome formulations for cosmetic application ». s.l. : Int J Pharm,* 2005. pp. 44-54. 296.

[17]. L. Ferreira. *« Emulsions multiples H/L/H et simples L/H et H/L. Etude comparative pour l'approche de la voie topique ». Thèse Université Paris-Sud,* No. 370. 1994.

[18]. G.M. Tedajo, S. Bouttier, J. Fourniat, JL. Grossiord, JP. Marty, M. Seiller. *« Realease of antiseptics from the aqueous compartments of a w/o/w multiple emulsion ». s.l. : J pharm,* 2005. pp. 63-72. 288.

[19]. J.P. Caquet, T. Bernoud. *« Les cristaux liquides dans les cosmétiques ». s.l. : Parf comset Aroms,* 1990. pp. 77-84. 91.

[20]. F. Fevrier, M.F. Bobin, C. Lafforgue, M.C. Martini. *« Advences in mivroemulsion and transepidermal transport of tyrosine ». s.l. : STP Pharma Sci,* 1991. pp. 60-63. 1.

[21]. R. Alvarez-Román, G. Barre, R.H. Guy, H. Fessi. *« Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection ». s.l. : Eur J Pharm Biopharm ,* 2001. pp. 191-195. 52.

[22]. J. Lekki, Z. Stachura,W. Dabros, J. Stachura, F. Menzel, T. Reinert, T. Butz, J. Pallon, E. Gontier, M.D. Ynsa, P. Moretto, Z. Kertesz, Z. Szikszai, A.Z. Kiss. *« On the follicular pathway of percutaneous uptake of nanoparticles: Ion microscopy and autoradiography studies ». s.l. : Nuclear Instr Meth Phys Res B,* 2007. pp. 174-177. 260.

[23]. G. Marti-Mestres, JP. Mestres, J. Bres, S.Martin, J. Ramos, L. Vian. *« The "in vitro" percutaneous penetration of three antioxidant compounds ». s.l. : Int J Pharm,* 2007. pp. 139-144. 331.

[24]. *SN.* Garg, M. Hoelscher, JA.Belser, C. Wang , L. Jayashankar , Z. Guo, RH. Durland , J.M. Katz, S. Sambhara. *« Needle-free skin patch delivery of a vaccine for a potentially*

pandemic influenza virus provides protection against lethal challenge in mice ». s.l. : Clin Vaccine Immunol, 2007. pp. 926-928. 14.

[25]. M. Rosen, M. Rosen et L.T. Kunjappu. *« Surfactants, and Interfacial Phenomena, Wiley ».* 2004.

[26]. J. Brian. *« Phénomène d'interface, agent de surface », Publication de l'IFP. s.l. : Publication de l'IFP,* 1989.

[27]. C. Solans, P. Izquierdo, J. Nolla, N. Azemar, M.J. Garcia-Celma. *« Current Opinion in Colloid and Interface Science ».* 2005. p. 110.

[28]. N.M. Babi. *« Thèse: études des propriétés émulsifiantes de tensioactifs anioniques pour une application en cosmétique ». s.l. : Univ Mouloud Mammeri Tizi Ouzou,* 2016.

[29]. R. Denine. *« Cours de Pharmacie Galénique ». Office des Publications Universitaires.* octobre 2008.

[30]. B. Cabane. *« Formulation des émulsions ». s.l. [éd.] J2. s.l. : Téhnique de l'ingénieur,* 2003. p. 185.

[31]. P. Brochette. *« Emulsication: élaboration et étude des émulsions ». s.l. : téchnique de l'ingenieur,* 1999. Vol. J 2150.

[32]. F. Quentin, P. Gallet, M. Guillolon, B. Quintard. *« Biochimie en 83 fiches ». Dunod, Paris : s.n,* 2011. p. 152.

[33]. L. Salager. *« Formulation concept for the emulsion maker In: Pharmaceutical Emulsions and suspensions, Nielloud F, Marti-Mestres Géd, Chapitre 2 ». marcel Dekker, New york: s.n : s.n.* 2000. pp. 18-72.

[34]. S. Sinquin et C. Colliec-jouault. *« Les polysaccharides marines et leurs application dans le domaine de la santé ».* 2014. pp. 2964-2970. Vol. 50 (9).

[35]. J. Bruneton. *« Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales ». lavoisier. s.l. : 4eme ed.* p. 40.

[36]. G.D. Voet et J.Voet. *« Biochimie. s.l. : Hermam Editeurs des sciences et des arts ».* 1998. p. 75.

[37]. B. Sablonnière avec des enseignants de médecine et collègue national des facultés. *« Biochimie et biologie moléculaire ». s.l. : s.l. : Omniscience,* 2006. pp. 78-79.

[38]. V.J. Morris. *« Bacterial polysaccharides. In Food Polysaccharides and their applications », second edition, Stephen, A.M ;Phillips, G. O. s.l. : Taylor & Francis Goup, LLC.* 2006. pp. 413-443.

[39]. K. Born, V. Langendorff, P. Boulenguer. *« Xanthan In polysaccharides I: polysaccharides from prokaryotes », Vandamme. S; Steinbuchel, A. s.l. : Wiley-VCH : E .J ; de Baets,* 2002. pp. 259-269. Vol. 5.

[40]. P. Jansson, L. Kenne, et B. Lindberg. *« Structure of the extracellular polysaccharide from Xanthomonas campestri ». s.l. : s.l. : Carbohydrate Research 45*,1975. pp. 275-282.

[41]. L.D. Melton, L. Mindt et D.A. Rees. *« Covalent structure of the extracellular polysaccharide from Xanthomonas campestris: evidence from partial hydrolysis studies ». s.l. : SI: Carbohydrate Research 46,* 1976. pp. 245-257.

[42]. L. Torres et al. *« Viscous behavior of xanthan aqueous solutions from a variant strain of Xanthomonas campestri ». s.l. : Journal of Fermentation and Bioengineering,* 1993. pp. 58-64. 75.

[43]. K. Shatwell et al. *« The influence of acetyl and pyruvate substituents on the helix coil transition behaviour of xanthan ». s.l. : s.l.: Carbohydrate Research,* 1990. pp. 87-103. 26.

[44]. F. Garcia-Ochoa et al. *« Xanthan gum: production, recovery, and properties ». s.l. : 18. s.l. : Biotechnology Advances,* 2000. pp. 549-579.

[45]. M. Papagianni et al. M. Liakopoulou-Kyriakides. *« Xanthan production by Xanthomonas Campestri in batch cultures ». s.l. : 37. s.l. : Process Biochemistry,* 2001. pp. 73-80.

[46]. C.D. Borges et al. *« The influence of thermal treatment and operational conditions on xanthan produced by X ». Arboricola pv pruni strain 106. 75. s.l. : Carbohydrate Polymers.* 2009. pp. 262-268.

[47]. G. Hublik, G. *« Xanthan. Polymer Science A: Comprehensive Review ».* 2012. pp. 221-229. 10.

[48]. C.M. Ofner, C.M. Klec-Gelotte. *« Gels and jellis » In: Encyclopedia of pharmaceutical technology.* 2002. pp. 1327-1334.

[49]. C. Valenta, B.A. Auner.*« The use of polymers for dermal and transdermal delivery ». In: European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 58 (2).* 2004. pp. 279-289.

[50]. B.Cabane, S. Hemon. *« Liquides: Solutions, Dispersions, Emulsions, Gels ». s.l. : Collection, Echelle,* 2004.

[51]. Y. Bar-Cohen. *« Electroactive polymer (EAP) actuators as artificial muscles-reality potential and challenges ». s.l. : SPIE Press.* 2001.

[52]. Y. Osada, J.P. Gong. *« Polymer gels », Journal of macromolecular science Part C Polymer reviews 44.* 2004. pp. 87–112.

[53]. P.J. Flory. *« Principles of polymer chemistry ». s.l. : Cornell University Press: Ithaca, NY.* 1953.

[54]. G. Miquelard-Garnier. *« Synthèse et propriétés mécaniques d'hydrogels polyélectrolytes modifiés par des groupements hydrophobes ». s.l. : Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie.* 2007.

[55]. P.G. Gennes. *« Scaling concepts in polymer physics ». s.l. : Cornell University Press: Ithaca, NY,* 1979.

[56]. D. Durand. *« Les réseaux macromoléculaires et les gels ». [éd.] Groupe français d'étude et d'application des polymères, chap 5 polymères.* 1990. pp. 121-182.

[57]. B. Cabane, S. Hénon. *« Liquide Solution dispersion, émulsion, gels ». Berlin : s.n : s.n.,* 2003.

[58]. S. Wu, H. Li, JP. Chen. *« Modeling investigation of volume variation kinetics of fast response hydrogels ». s.l. : Journal of macromolecular science Part C-Polymer reviews 44.* 2004. pp. 113-130.

[59]. Ameur, Najla Ben. *« Synthèse et Caractérisation des Hydrogels Obtenus par réticulation de la polyéthylèneimine linéaire ». s.l. : Université de Fribourg, Département de chimie.* 2004.

[60]. R. Rodriguez, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro. *« Cationic cellulose hydrogels : kinetics of the cross-linking process and characterization as pH- / ion-sensitive drug delivery systems ». 86. s.l. : Journal of Controlled Release.* 2003. pp. 253–265.

[61]. S.B. Ross-Murphy. *« Formation, structure and properties of physical networks, In: Step to,R.F.ed. Polymer networks: principles of their formation, structure and properties ». London : Blackie Academic and professional,* 1998. pp. 289-315.

[62]. F. Simonet, C. Garnier, J.L. Doublier. *« Partition of proteins in the aqueous guar/dextran two- phase system ». 14. s.l. : Food hydrocolloids.* 2000. pp. 591-600.

[63]. M.M. Rieger. *« Emulsions. In: Lachman L, Lieberman HA, Ka. Emulsions. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL eds. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd ed ». Philadelphia, PA: Lea and Febiger : s.n.* pp. 502-533.

[64]. A. Abd El-Bary, S. Shalaby, S. Abd El-Aal. *« Formulation and stability of chloramphenicol gel and emulgel ». Bull Fac Pharm.* 2001. pp. 89-99. 39.

[65]. Y.E. Hamza, A.M. Molokhia, I.I. Soliman, F.H. Ahmed, N.A. Soliman. *« Formulation and evaluation of topical preparations containing phenol and local vesicants » s.l. : Az J Pharm Sci,* 2002. pp. 412-432. 29.

[66]. Y. Cohen, C. Jacquot. *« Abréges phamacologie ». s.l. : 5eme edition,* 2001. pp. 326-327.

[67]. M. M. Yahoum, N. Moulai-Mostefa, et D. Le Cerf. *« Synthesis, physicochemical, structural and rheological characterizations of carboxymethyl xanthan derivatives » Carbohydr. Polym.* [éd.] 154. 2016. pp. 267-275.

[68]. S. Toumi, M. M. Yahoum, S. Lefnaoui, et A. Hadjsadok. « *Synthesis, characterization and potential application of hydrophobically modified carrageenan derivatives as pharmaceutical excipients », Carbohydr. Polym.* Janv. 2021. p. 116997. Vol. 251.

[69]. S. Weerd, G. Kazarian et J. vander. *« Simultaneous FTIR spectroscopic imaging and visible photography to monitor tablet dissolution and drug release ». Pharm,Res.* 2008. pp. 853-860. Vol. 25. 4.

[70]. *La pharmacopée européenne 8 eme edition* vol 1, 2. janvier 2014.