REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de technologie
Département de Génie des procédés et Environnement

Thèse de Doctorat en Sciences
En génie des procédés
Option : Génie des procédés

Présentée par :
Madiha Malha YAHOUM

THÈME

FORMULATION ET CARACTERISATION DE FLUIDES A STRUCTURE COMPLEXE : APPLICATION AUX DISPERSIONS.

Devant le jury composé de :

Krea Mohamed	PR	Univ-Médéa	Président
Daoud Kamel	PR	USTHB	Examinateur
Hadjsadok Abdelkader	MCA	Univ-Blida	Examinateur
Moulai-Mostefa Nadji	PR	Univ-Médéa	Directeur de thèse
Lefnaoui Sonia	MCA	Univ-Médéa	Invitée

Année universitaire 2016/2017.

ملخص

تمت صياغة هلا□يا□ □جمدة باستعمال الكزنتان كعا□ل استقرار واستخدا□ها كوسيلة لتحرير المادة الفعالة المضادة للالتهابا□ (بيروكسيكام) عن طريق الجلد. بداية, أظهر□ التحاليل أن الهلا□يا□ بقيت□ستقرة خلال سنة كا□لة والتحرير □نظم للبيروكسيكام خلال الوقت وخاصة بالنسبة للهلام المتكون□ن الهيدروكسيبروبيل سيليلوز بنسبة 3٪، □سب آلية تحرير غير طبيعية و□ختلفة عن آلية فيك. □ن أجل تحسين قابليته للذوبان، خضع الكزنتان إلى عملية الأثيرة□رفوق بمجموعة□ن التحاليل الفيزيائية والكيميائية واختبار الانسيابية. أكد التحليل بمطياف الأشعة تحت الحمراء والتحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي تمام عملية الأثيرة ، وأظهر تحليل الانسيابية وجود اثنين□ن الهياكل المعقدة داخل المشتقا□ الجديدة و التي تخضع لقوانين□ختلفة (كروس وهرشل بلكلي). وقد استخدم الكاربوكسيميثيل كزنتان المتحصل عليه بعد ذلك عوض الكزنتان لصياغة هلا□يا□. بعد□ر□لة التحاليل الفيزيائية التي أظهر□ أن للكاربوكسيميثيل كزنتان خواص □ماثلة للكزنتان ، أجريت دراسا□ التحرير وأظهر□ أن الهلا□يا□ الجديدة تسمح بتحرير أسرع و أفضل للبيروكسيكام □ن خلال الجلد. وقد أظهر□ الدراسة التي أجريت على المصفوفا□ المحتوية على الكاربوكسيميثيل كزنتان أنه يمكن اعتبار هذه البوليمرا□ كسوا غا□□ناسبة لصياغة الأقراص المقاو□ة للحمو □ة وأقراص التحرير الممدد.

كلمات□بحث: صمغ الكزنتان، هلا□يا□□جمدة، هلا□يا□□ائية، سكريا□ ،□صفوفا□□ائية

RESUME

Des émulgels stabilisés avec du xanthane ont été formulés et utilisés comme véhicule pour la libération dermique d'un principe actif anti-inflammatoire (piroxicam : PX). La caractérisation des formulations a d'abord montré une excellente stabilité des émulgels durant une année et une libération régulière du PX en fonction du temps surtout pour les emulgels contenant 3% en HPMC, selon un mécanisme de libération de type anormal, non-fickien. Dans le but d'améliorer sa solubilité, la gomme xanthane, a été modifiée par éthérification et soumise à des tests de caractérisation physico-chimiques et rhéologique. L'analyse FTIR et H-RMN, ont confirmé la modification, l'analyse rhéologique a démontré la présence de deux structures complexes au sein du xanthane modifié, répondant à des modèles rhéologiques différents (Cross et Hershel bulkley). Le carboxymethyl xanthane (CMX) obtenu a par la suite, été utilisé à la place du xanthane natif pour la formulation d'émugels. Après une phase de caractérisation physico-chimique ayant démontré une stabilité comparable des préparations à base de CMX, une étude de libération et de diffusion ont été entreprises. Les résultats ont montré que les émulgels à base de CMX4, permettent une meilleure libération et une diffusion optimale du piroxicam à travers la peau. Les matrices hyrophiles formulées à base de CMX ont montré que, ces polymères peuvent être considérés comme des excipients de choix pour la formulation de comprimés gastrorésistants et les comprimés à libération prolongée.

Mots clés : Gomme xanthane, emulgels, hydrogels, polysaccharides, matrices hydrophiles.

ABSTRACT

Xanthan stabilized emulgels were formulated and used as vehicles for a dermal administration of an anti-inflammatory active ingredient (Piroxicam:PX). The characterization of the formulations first showed excellent stability of the emulgels during one year and a regular release of the PX as a function of time, especially for the emulgels containing 3% of HPMC according to an abnormal, non-fickian type release mechanism. In order to improve its solubility, the xanthan gum has been modified by etherification and subjected to physico-chemical and rheological characterization tests. The FTIR and H-NMR analysis confirmed the modification and the rheological analysis demonstrated the presence of two complex structures within the modified xanthan that obey to different rheological models (Cross and Hershel bulkley). The carboxymethyl xanthane (CMX) obtained were subsequently used in place of native xanthan for the formulation of emugels. After a phase of physico-chemical characterization having demonstrated a comparable stability of the preparations based on CMX, a study of release and diffusion was undertaken. The results showed that emulgels based on CMX4, allow a better release and an optimal diffusion of piroxicam through the skin. The hydrophilic matrices formulated with CMX showed that these polymers are suitable excipients for the formulation of gastroresistant and prolonged release tablets.

Key words: Xanthan gum, emulgels, hydrogels, polysaccharides, hydrophilic matrices.

« Soignez-vous avec la graine de nigelle,

c'est un remède contre tous

les maux à l'exception de la mort ».

Le prophète Mahomet

(Que la prière et le salut d'Allah soient sur lui)

Je dédie cette thèse à mes parents, à mon époux, à Sonia, à ma famille et ma belle-famille et à tous ceux que j'aime pour leur aide, leur soutien, leurs encouragements tout au long de mes études, c'est à eux que je dois ce travail.

SOMMAIRE

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Symboles et abréviations

INTRODUCTION GENERALE……. 1

CHAPITRE I : ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE
I.1.INTORDUCTION……. 5
I.2. PHYSICO-CHIMIE DES DISPERSIONS…….. 5
I.2.1. Définition et classification ……. 5
I.2.2.Dispersions liquides ou émulsions…….. 7
I.2.2.1.Définition…….. 7
I.2.2.2.Types d'émulsions……. 8
I.2.2.3.Classes d'émulsions……... 9
I.2.2.4. Phénomènes d'instabilités des émulsions …… 9
I.2.2.5. Méthodes de stabilisation des émulsions ……. 11
I.2.2.6.Formulation des émulsions …….. 13
I.2.2.7.Caractérisation des émulsions…… 15
I.3. EMULGELS……. 17
I.3.1. Généralités sur les gels et hydrogels…….. 17
I.3.2. Gels chimiques et gels physiques …….. 19
I.3.3. Emulgels…….. 20
I.3.3.1.Généralités sur les émulgels…….. 20
I.3.3.2.Considérations de formulation des émulgels …… 22
I.3.3.3.Caractérisation des émulgels……. 23
I.4. SYSTEMES A LIBERATION MODIFIEE A PARTIR D'HYDROGELS SOUS FORME DE MATRICES HYDROPHILE…… 25
I.4.1. Généralités……. 25
I.4.2. Systèmes matriciels…… 26
I.4.2.1. Matrices inertes……... 27
I.4.2.2.Matrices érodables…… 28
I.4.2.3. Matrices hydrophiles …….. 28
I.4.2.4. Matrices hydrophiles à base de polysaccharides …… 29
I.5. POLYSACCHARIDES …….. 30
I.5.1.Concepts généraux ……... 30
I.5.2. Classification des polysaccharides……... 30

I.5.3. Polysaccharides microbiens……. 31
I.5.3.1.Généralités …… 31
I.5.3.2. Gomme xanthane …… 32
I.5.3.3.Différents régimes de concentration……. 34
I.5.3.4. Rhéologie des solutions de xanthane…… 35
I.5.3.5.Quelques applications de la gomme xanthane……... 36
I.6.POLYSACCHARIDES MODIFIES…….. 37
I.6.1. Généralités…… 37
1.6.2. Ethérification des polysaccharides…….. 38
1.6.3. Xanthane carboxymethylé……... 40
I.6.3.1.Applications du carboxymethyl-xanthane…….. 41
I.6.3.2.Caractérisation physico-chimique…….. 41
I.7. CONCLUSION……... 41

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1.INTRODUCTION ……. 43
II.2. MATÉRIELS……. 43
II.2.1. Matières premières…….. 43
II.2.1.1. Principe actif…… 43
II.2.1.2. Excipients……. 44
II.2.1.3.Réactifs ……. 47
II.2.2. Appareillage et consommables……... 47
II.3. METHODES……. 48
II.3.1. Formulation d'émulgels à base d'huile de nigelle …… 48
II.3.1.1. Formulation et caractérisation des émulsions d'huile de Nigelle……. 48
II.3.1.2. Préparation de la phase gélifiée……. 50
II.3.2.Préparation et caractérisation des émulsions stabilisées par du xanthane……. 50
II.3.3.Formulation des émulgels de piroxicam…….…….. 52
II.4.MODIFICATION CHIMIQUE DU XANTHANE PAR ETHERIFICATION…… 54
II.4.1. Protocole de carboxymethylation de la gomme xanthane…… 54
II.4.2. Caractérisation de la carboxymethyl xanthane…… 54
II.4.2.1.Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR) ……. 54
II.4.2.2. Analyse H^1-RMN…….. 54
II.4.2.3.Degré de substitution……. 55
II.4.2.4.Détermination de la masse moléculaire moyenne…….. 55
II.4.2.5.Diffraction des rayons X…… 57
II.4.2.6.Etude rhéologique……. 57
II.4.2.7.Controle des paramètres physico-chimiques……. 58
II.4.2.8.Microscopie électronique à balayage (MEB) …… 58
II.5. Formulation et caractérisation d'émulgels à base de xanthane modifié……. 59
II.6.Préparation d'hydrogels de xanthane modifié sous forme de matrices hydrophiles….. 60
II.6.1.Préparation des mélanges intermédiaires…….. 60
II.6.2. Préparation et caractérisation des matrices…… 63
II.7. CONCLUSION……. 67

CHAPITRE III : FORMULATION D'EMULGELS DE PIROXICAM A BASE DE XANTHANE NATIF

III.1. INTRODUCTION…….. 68
III.2. ETAPE DE PREFORMULATION……. 68
III.2.1. Paramètres physico-chimiques de l'huile de nigelle …… 68
III.2.2.HLB requise de l'huile de nigelle ……. 69
III.2.2.1.Examen macroscopique……. 69
III.2.2.2.Conductivité…… 69
III.2.2.3.Stabilité…….. 71
III.2.2.4.Examen microscopique ……. 71
III.2.3. Formulation de la base émulgels ……. 72
III.2.3.1. Effet de la concentration en gomme xanthane sur la qualité des émulsions gélifiées……. 72
III.2.3.2. Formulation d'émulsions stabilisées par du xanthane …… 74
III.3. ETAPE DE FORMULATION……. 80
III.3.1. Interactions piroxicam/polymères……. 80
III.3.2. Formulation des émulgels …… 80
III.3.2.1. Aspect macroscopique et microscopique ……. 80
III.3.2.2. pH ……. 81
III.3.2.3. Stabilité accélérée……. 81
III.3.2.4. Teneur en piroxicam…… 81
III.3.2.5.Viscosité …… 81
III.3.2.6. Tests d'étalement……... 82
III.3.2.7. Stabilité prolongée……. 83
III.3.2.8. Etude de libération in vitro ……... 83
III.4.CONCLUSION …… 88

CHAPITRE IV : MODIFICATION DE LA GOMME XANTHANE ET SON APPLICATION AUX EMULGELS HYDROPHILES A BASE CARBOXYMETHYL XANTHANE

IV.1. INTRODUCTION……... 89
IV.2.RESULTATS D'ANALYSE INFRAROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER (FTIR) ……. 89
IV.3.RESULTATS D'ANALYSE PAR SPECTROSCOPIE A RESONNANCE MAGNETIQUE ET NUCLEAIRE DU PROTON H-RMN……..... 90
IV.4.MESURE DU PH, CONDUCTIVITE ET ANALYSE UV-VIS…… 91
IV.5. DETERMINATION DE LA MASSE MOLECULAIRE VISCOSIMETRIQUE ET DU DEGRE DE SUBSTITUTION (DS) ……..... 92
IV.6.MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYGE ……... 93
IV.7.DIFFRACTION DES RAYONS X(DRX) …….. 93
IV.8. RHEOLOGIE ……. 94
IV.8.1.Courbes découlement …… 94
IV.8.3.Test de viscoélasticité linéaire …….. 99

IV.8.3.Etude de viscoélasticité dynamique……... 101
IV.9.FORMULATION D'EMULGELS DE CARBOXYMETHYMXANTHANE…… 103
IV.9.1.Caractérisation physico-chimique……. 103
IV.9.2. Etude de Libération…….. 103
IV.9.3.Etude de diffusion……. 105
IV.10.CONCLUSION …….. 107

CHAPITRE V : FORMULATION D'HYDROGELS SOUS FORME DE MATRICES HYDROPHILES

V.I.INTRODUCTION…….. 108
V.2. CARACTERISATION DES MELANGES INTERMEDIAIRES……... 108
V.2.1. Propriétés d'écoulement des CMX ……. 108
V.2.2. Angle de repos des mélanges intermédiaires…… 109
V.2.3. Dosage du principe actif par HPLC……. 109
V.3.CARACTERISATION DES COMPRIMES…….. 110
V.3.1. Aspect des comprimés……. 110
V.3.2. Contrôle pharmaco-technique …… 110
V.3.3. Spécificité de la méthode spectrophotométrique d'absorption dans l'UV……. 111
V.4. INTERPRETATION DES PROFILS DE LIBERATION…… 112
V.4.1.Libération dans le milieu gastrique (pH 1.2)…… 112
V.4.2. Libération dans le milieu intestinal (pH6.8) …… 114
V.5.CONCLUSION…… 116
CONCLUSION GENERALE……. 117
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
ANNEXES
PUBLICATION INTERNATIONALE

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I : ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

Tableau I.1. Différentes formulations pharmaceutiques à base d'émulgels…… 22
Tableau I.2. Exemples de polysaccharides d'origine microbienne……. 31
Tableau I.3. Quelques polysaccharides modifiés par éthérification avec un halogénure d'alkyle…….. 40

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES.

Tableau II.1. Liste des produits chimiques utilisés…….. 47
Tableau II.2. Quantités de tensioactifs utilisés en fonction des valeurs de HLB…… 48
Tableau II.3. Pourcentage massique des deux tensioactifs correspondant à chaque valeur de HLB……... 49
Tableau II.4. Composition massique des émulgels d'huile de nigelle…… 50
Tableau II.5. Matrice de composition massique des émulsions stabilisées par la gomme xanthane native……. 51
Tableau II.6. Matrice des émulgels de piroxicam à base de xanthane natif……... 52
Tableau II.7. Fractions massiques d'acide monochloroacétique……. 54
Tableau II.8. Matrice de formulation des émulgels à base de CMX…….. 59
Tableau II.9. Composition massique des matrices hydrophiles à base de GX et de CMX…….. 61
Tableau II.10. Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos……. 62
Tableau II.11. Ecarts limites en fonction du poids moyen des comprimés……. 64

CHAPITRE III : FORMULATION D'EMULGELS DE PIROXICAM A BASE DE XANTHANE NATIF.

Tableau III.1. Les résultats des propriétés organoleptiques et physico-chimiques de l'huile de nigelle……... 69
Tableau III.2. Résultats de mesure de conductivité pour les différentes émulsions obtenues…… 70
Tableau III.3. Résultats de mesure du pH et de la conductivité……. 75
Tableau III.4. Résultats du test de stabilité après centrifugation…… 75
Tableau III.5. Stabilité sur le long terme des émulsions à base de xanthane…….. 79
Tableau III.6.Résultats d'analyse de la teneur en piroxicam des émulgels à base de xanthane…… 81
Tableau III.7. Ajustement des profils de dissolution aux modèles étudiés…… 85

CHAPITRE IV : MODIFICATION DE LA GOMME XANTHANE ET SON APPLICATION AUX EMULGELS.

Tableau IV.1. Résultats d'analyse UV-Visible…… 92
Tableau IV.2. Paramètres du modèle de puissance…….. 97
Tableau IV.3. Paramètres du modèle d'Herschel-Bulkley ……. 98
Tableau IV.4. Paramètres du modèle Cross …… 99
Tableau IV.5. Valeurs de contraintes critiques de GX et des CMX……. 101
Tableau IV. 6. Fréquences critiques des CMX…….. 103
Tableau IV. 7. Ajustement des profils de dissolution au modèle de Korsmeyer-Peppas……... 105
Tableau IV.8. Résultats des paramètres de diffusion des émulgels étudiés……. 107

CHAPITRE V : FORMULATION D'HYDROGELS SOUS FORME DE MATRICES HYDROPHILES A BASE CARBOXYMETHYL XANTHANE

Tableau V.1. Résultats des tests pharmaco-techniques sur GX et CMX……. 108
Tableau V.2. Angle de repos des formules à base de xanthane natif et modifié…….. 109
Tableau V.3. Résultats de dosage des mélanges intermédiaires…….. 110
Tableau V.4. Paramètres pharmaco-techniques des matrices de Piroxicam…… 111
Tableau V.5.Différences des DO entre matrices placebo et matrices PA dans les deux milieux…… 111

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I : ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

Figure I.1 Diagramme ternaire des différents types de systèmes dispersés…… 6
Figure I.2 Classes principales de tensioactifs……. 7
Figure I.3 Représentation schématique de la formation d'une émulsion à partir de deux liquides non miscibles**(a)**. Représentation schématique des deux types d'émulsions les plus couramment utilisées, indirecte (H/E) et directe (E/H) **(b)**…….. 8
Figure I.4 Processus de déstabilisation d'une émulsion……... 9
Figure I.5 Représentation schématique des différents mécanismes de stabilisationpour une émulsion H/E. a : TA monomériques, b : particules solides, c : chaînes polymériques…….. 12
Figure I.6 Double couche électrique…….. 13
Figure I.7 Schéma de formation d'un gel réversible…….. 19
Figure I.8 Schéma de formation d'un gel permanent……. 19
Figure I.9 Procédé de préparation des émulgels…… 23
Figure I.10 Schéma d'une cellule de diffusion de Franz…….. 25
Figure I.11 Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte……. 27
Figure I.12 Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)…… 28
Figure I.13 Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile……... 29
Figure I.14 Différentes classes de polysaccharides suivant leur origine……... 31
Figure I.15 Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane…… 33
Figure I.16 Régimes de concentrations des polymères…….. 35
Figure I.17 Ecoulement d'une solution de polymère sous l'effet d'un cisaillement 36
Figure I.18 Différentes réaction d'éthérification (a, b, c) et estérification (d, e, f) des polysaccharides……... 38
Figure I.19 Réaction d'éthérification des polysaccharides avec les halogénures d'alkyle RX…… 39

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

Figure II.1 Formule développée du Piroxicam……. 43
Figure II.2 Structure chimique de l'hyperomellose…….. 46
Figure II.3 Viscosimètre capillaire (Ubbelohde)……. 56
Figure II.4 Photo du rhéomètre utilisé pour l'étude rhéologique……. 57
Figure II.5 Photographie du Microscope Électronique à Balayage type JEOL JSM-6360…….. 58
Figure II.6 Dispositif du test de mesure l'angle de repos des poudres…… 61
Figure II.7 Schéma de fabrication des matrices hydrophiles de pioxicam…… 63

CHAPITRE III : FORMULATION D'EMULGELS DE PIROXICAM A BASE DE XANTHANE NATIF.

Figure III.1 Taux de crémage en fonction du temps pour les émulsions d'HN à différentes HLB (2.5%)…… 70
Figure III.2 Micrographes des formulations F1 (teneur en TA=2.5%)(×40)……... 71
Figure III.3 Micrographes des formulations F2 (teneur en TA=5%) (×40)……. 71
Figure III.4 Micrographes des formulations F3 (teneur en TA=10%) (×40)…… 72
Figure.III.5 Aspect microscopique des émulgels en présence de tensioactifs (×40). 73
Figure III.6 Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de rotation des Emulgels……... 73
Figure III.7 Aspect macroscopique des émulsions au jour J1…….. 74
Figure III.8 Aspect microscopique des différentes émulsions stabilisées par la gomme xanthane (J2) (×40)…… 76
Figure III.9 Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de rotation pour les émulsions à base de xanthane……... 77
Figure III.10 Aspect des émulgels à base de 0.5% en xanthane après 12 mois…….. 78
Figure III.11 Evolution de la conductivité des émulsions de xanthane pendant 12 mois…….. 78
Figure III.12 Aspect microscopique des émulsions stabilisées par 0.5% en xanthane après 12 mois (×40)…….. 79
Figure III.13 Micrographes des émulgels formulés à base des matrices GX/CP934… 80
Figure III.14 Variation de la viscosité apparente des émulgels en fonction de la vitesse de rotation……. 82
Figure III.15 Résultats du test d'étalement des émulgels de piroxicam à base xanthane…… 82
Figure III.16 Profils de libération du piroxicam à partir des matrices GX/CP934 (A) et GX/HPMC (B)……. 84
Figure III.17 Variation des valeurs du paramètre m de peppas et shahin (A) et de la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (B) des différents émulgels étudiés……... 86
Figure III.18 Taux de libération de 10%, 50% et 90% du principe actif à partir des différents émulgels étudiés……... 87

CHAPITRE IV : MODIFICATION DE LA GOMME XANTHANE ET SON APPLICATION AUX EMULGELS

Figure IV.1 Spectres FTIR du xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6)…… 90
Figure IV.2. Spectres H-RMN du xanthane natif (A) et de ses dérivés CMX2 (B), CMX4 (C) et CMX6 (D)…… 91
Figure IV.3. Variation de la masse moléculaire du xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6) avec le degré de substitution DS…. 92
Figure IV.4 Résultats de l'analyse morphologique des poudres de gomme xanthane native (GX) et de ses dérivés (CMX) par microscopie électronique à balayage : A (×1000), B (×2000)…… 93
Figure IV.5 Diffractogrammes de la gomme xanthane native (GX) et modifiée (CMX2, CMX4 et CMX6)…….. 94

Figure IV.6 Représentation schématique du caractère amorphe de la gomme xanthane native (a) et semi-cristallin des CMX (b)…….. 94
Figure IV.7 Courbes d'écoulement du xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6)…….. 96
Figure IV.8 Variation des coefficients G' et G'' en fonction de la déformation pour le xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6)……. 100
Figure IV.9 Variation des coefficients G' et G'' en fonction de la fréquence pour le xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6)……. 102
Figure IV.10 Profils de libération du piroxicam à partir des matrices CMX/HPMC… 104
Figure IV.11 Profils de diffusion du piroxicam à partir des émulgels de GX et de CMX……. 105

CHAPITRE V: FORMULATION D'HYDROGELS SOUS FORME DE MATRICES HYDROPHILESA BASE DE CARBOXYMETHYL XANTHANE

Figure V.1 Image représentant les comprimés obtenus…… 110
Figure V.2 Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 1.2 pour les concentrations en polymères : (a) 10%, (b) 20%, (c) 30%, (d) 40%..... 112
Figure V.3 Variation de la valeur da la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (pH1.2)…… 113
Figure V.4 Variation du temps de libération de 10% de piroxicam en milieu gastrique……... 113
Figure V.5 Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 6.8 pour les concentrations en polymères : (a) 10%, (b) 20%, (c) 30%, (d) 40%..... 114
Figure V.6 Variation de la valeur da la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (pH6.8)…… 115
Figure V.7 Variation du temps de libération de 10%,50% et 90% de piroxicam en milieu intestinal……... 116

SYMBOLES ET ABBREVIATIONS

SYMBOLES

C : concentration massique du soluté [g/L]

$\mathbf{C_{st}}$: concentration final du standard de référence [mg/ml]

$\mathbf{C_{ech}}$: concentration final de l'échantillon [mg/ml]

$\boldsymbol{C_{HCl}}$: concentration de HCl [mol.L^{-1}]

D : coefficient de diffusion [$cm^2.s^{-1}$]

DS : degré de substitution

Di : coefficient de diffusion initial [$cm^2.s^{-1}$]

***Dm* :** coefficient de diffusion moyen [$cm^2.s^{-1}$]

Df : coefficient de diffusion final [cm2.s-1]

F : terme de la contribution par diffusion de Fick du modèle développé par Peppas et Sahlin

Kp : coefficient de perméabilité [$cm.min^{-1}$]

Mw : masse moléculaire moyenne [$g.mol^{-1}$

Mt : quantité cumulée de principe actif libérée à l'instant t [g]

M∞ : quantité cumulée de principe actif libérée au temps infini (ce qui doit être égale à la valeur de principe actif incorporé dans la matrice à l'instant t = 0) [g]

Qt/Q∞ : fraction du médicament libérée

R : terme de la contribution de la relaxation (transport case-II), du modèle développé par Peppas et Sahlin

T : titre en principe actif dosé [%]

V : volume de HCl utilisé pour le titrage de l'échantillon de CMX [ml]

Vb: volume de HCl utilisé pour le titrage de l'essai à blanc du CMX [ml]

V10 : volume de poudre après 10 tassements [ml]

V500 : volume de poudre après 500 tassements [ml]

$\boldsymbol{J_{ss}}$: flux à l'équilibre [µg.cm-2.min-1]

k : constante de la cinétique de libération de la loi de Korsmeyer-Peppas

$\boldsymbol{k_0}$: constante de la cinétique de libération de la loi d'ordre zéro

$\boldsymbol{k_H}$: constante de la cinétique de libération de la loi d'Higuchi

$\boldsymbol{k_1}$ *:* constante relative au phénomène de diffusion

$\boldsymbol{k_2}$ *:* constante relative au phénomène de relaxation

m : constante du modèle développé par Peppas et Sahlin

n : exposant qui dépend du mécanisme de libération et de gonflement

t: temps [min]

tr: temps de latence [min]

[η]: viscosité intrinsèque [$L.g^{-1}$]

η_{red} : viscosité réduite [$L.g^{-1}$]

η_{sp} : viscosité spécifique

ABBREVIATIONS

CI : Indice de Carr (indice de compressibilité)

CMX : Carboxyméthyl xanthane

DRX : Diffraction aux Rayons X

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance

HR : Rapport de Hausner

GX : Gomme xanthane.

MCA : Acide Monochloroacétique

MEB : Microscopie Electronique à Balayage

PA : Principe Actif

PBS : solution tampon phosphate (de l'anglais : phosphate buffer solution)

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

INTRODUCTION GENERALE

Les fluides complexes sont caractérisés par l'existence d'une structure d'échelle intermédiaire entre la taille moléculaire et celle de l'échantillon. C'est à cette structure mésoscopique que ces fluides doivent leurs propriétés d'écoulement particulières. Les fluides complexes (émulsions, microémulsions, mousses, suspensions) se rencontrent dans de nombreux secteurs industriels tels que l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire ou pétrolière.

Parce qu'elles présentent des intérêts multiples, les émulsions sont omniprésentes dans les produits agroalimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques : elles permettent d'associer des matières premières hydrophiles et lipophiles, d'intégrer dans un même produit des molécules chimiquement ou physiquement incompatibles et d'obtenir des propriétés originales telles que la viscosité et l'onctuosité. Ce sont des systèmes thermodynamiquement instables, qui sont donc sujet à une déstabilisation qui se traduit par un état final de séparation de phases (Tadros *et* Vincent, 1983 ; Tadros, 2009) et leur commercialisation ne peut se faire sans adaptations techniques tel que l'ajout d'agents tensioactifs. Le principal rôle de ces derniers est d'abaisser la tension interfaciale entre les deux liquides non miscibles donnant lieu à la formation de gouttelettes de plus petite taille sous agitation mécanique et formant un film protecteur autour de ces gouttelettes pour limiter leur agrégation. Les agents émulsifiants et stabilisants les plus couramment utilisés dans les industries pharmaceutique et cosmétique sont des produits de synthèse chimique. Ces tensioactifs synthétiques étant potentiellement irritants (Secchi, 2008), il serait donc plus judicieux de les substituer par d'autres molécules naturelles afin de développer des émulsions pharmaceutiques et cosmétiques qui s'inscrivent dans la tendance actuelle de produits naturels et biodégradables. Les deux stratégies les plus étudiées actuellement sont la stabilisation des émulsions à l'aide de particules solides ou bien à l'aide de biopolymères. C'est cette deuxième approche qu'on s'est choisi de développer dans ce travail.

Les biopolymères tels que les protéines et les polysaccharides sont des exemples d'émulsifiants et stabilisants naturels couramment utilisés dans la formulation d'émulsions alimentaires pour contrôler la structure, la texture et la stabilité des produits grâce, entre autres, à leur propriétés de surface et de gélification. Les polysaccharides sont pour la plupart des polymères hydrophiles. Ils sont utilisés dans la formulation des émulsions pour leur propriété stabilisante, en augmentant la viscosité de la phase continue aqueuse (Dickinson, 2009) ou en la gélifiant (Weiss *et al*., 2005 ; Benna-Zayani *et al*., 2008).

C'est le cas de la gomme xanthane (GX), qui épaissit la phase aqueuse externe de l'émulsion et est alors capable de ralentir le rapprochement des gouttelettes lipidiques (Sun *et al*., 2007). Dès son introduction sur le marché, la gomme xanthane a présenté un vif intérêt dans des domaines aussi variés que l'alimentaire, la chimie et la récupération assistée du pétrole (Linton, 1991). Il s'agit d'un hétéropolysaccharide anionique ramifié, produit par une bactérie à Gram (-), *Xanthomonas Compestris,* 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. La gomme xanthane n'est pas un produit nouveau dans le monde des biotechnologies. Sa commercialisation a commencé dans les années 60 et fut le deuxième polysaccharide d'origine microbienne à être commercialisé après le dextrane (Kang *et* Pettit, 1993).

Le xanthane est un bioplymère très utilisé dans différents secteurs industriels tels que l'agroalimentaire et le pharmaceutique. En tant qu'excipient, il est utilisé comme agent de suspension dans les dispersions (Junyaprasert *et* Manwiwattanakul, 2008) ou dans les comprimés à libération prolongée (Talukdar *et al*., 1998; Lu *et al*., 1991; Dhopeshwarkar *et* Zatz, 1993; Billa *et al*., 2000). Le xanthane peut également être utilisé dans les formes ophtalmiques (Hoepfner *et al*., 2002 ; Ceulemans *et al*., 2002) vaginales (Vermani *et al*., 2002) ou topiques (Pople *et* Singh, 2006; Chen *et al*., 2006) pour augmenter la bioadhésion ou encore comme un agent cryoprotecteur dans les lyophilisats (Corveleyn *et* Remon, 1999; Patel *et al*., 2001).

La gomme xanthane est un polysaccharide difficilement soluble surtout lorsqu'il est employé à de fortes concentrations (Su *et al*., 2003). Sa dispersion dans l'eau donne naissance à des grumeaux appelés yeux de poissons (Sandford *et al*., 1981). Ce phénomène est attribué à la mauvaise hydratation des particules de xanthane qui résulte en la formation d'une couche de gel à la surface externe des particules ce qui empêche la pénétration de l'eau et leur dissolution (Su *et al*., 2003). Afin de dépasser ces limitations, la modification chimique de ce polymère naturel s'avère donc nécessaire afin d'améliorer sa solubilité et d'élargir ses domaines d'applications en développant de nouvelles fonctions (Rana *et al*., 2011).

Parmi les méthodes de modification des bioplymères, la carboxymethylation est l'une des techniques les plus utilisées, car c'est une technique simple et économique vue qu'elle ne requiert que peu de produits chimiques (Biswal *et* Singh, 2004). L'éthérification de la gomme xanthane a précédemment fait l'objet de plusieurs travaux ayant procédé par différentes méthodes et conditions opératoires. A commencer par Munish *et al.* (2012) et Siddhartha *et* Biswanath (2014) qui ont opéré en milieu homogène (eau comme solvant) et qui ont varié la concentration en NaOH et en acide monochloroacétique, le temps de réaction et la température. Mendes *et al*., (2012) quant à lui, opéra en milieu hétérogène et utilisa un mélange eau-alcool isoprpopylique à des rapports variables pour obtenir des dérivés de xanthane carboxyméthylés avec des degrés de substitution différents et a fixé le temps de la réaction à (4h) et la température à (50°C). Dans le présent travail, le protocole suivi est semblable à celui de Mendes *et al*., (2012), pour ce qui est du temps et de la température réactionnels sauf que le solvant utilisé dans ce cas est l'éthanol.

L'objectif de la présente thèse est de mettre au point des systèmes allégés ou exempts de produits de synthèse tels que les tensioactifs en utilisant le xanthane natif et modifié. Pour ce faire, ce manuscrit a été partagé en cinq chapitres :

Dans le chapitre I, intitulé éléments de bibliographie, sont présentées de façon détaillée les notions essentielles ayant servi à la compréhension et à la mise au point des systèmes développés, notamment les émulsions, les hydrogles et la combinaison des deux qui donne les émulgels. Une étude détaillée a par la suite été consacrée à la gomme xanthane, qui est le polysaccharide utilisé dans cette étude.

Le chapitre II, regroupe l'ensemble des produits et matériel utilisé, ainsi que les protocoles suivis pour la préparation et la caractérisation des émulgels à base de xanthane natif, suivie de la modification chimique de la xanthane et son application aux émulgels et enfin la mise au point d'hydrogels sous forme de matrice hydrophile pour la libération modifiée du piroxicam à base de xanthane et de ses dérivés.

Le chapitre III est consacré aux résultats de la caractérisation des émulgels de piroxicam, en passant par la présentation des caractéristiques de l'huile utilisée (huile de nigelle) et les résultats de contrôle des émulsions stabilisées uniquement par la gomme xanthane qui ont servi par la suite à la formulation des émulgels.

Le chapitre IV, résume tous les résultats des tests de caractérisation des polymères modifiés et des émulgels formulés à base de ces dérivés.

Enfin, les résultats de caractérisation des matrices hydrophiles font quant à eux l'objet du cinquième et dernier chapitre dans lequel on retrouve tous les résultats des caractérisations physico-chimique et pharmaco-technique des comprimés développés, ainsi que la partie modélisation des profils de libération du piroxicam à partir des matrices de xanthane natif et modifié.

CHAPITRE I
ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

I.1. INTORDUCTION

Les fluides complexes forment une catégorie de matériaux dotés de propriétés particulières, que leur confère leur structure interne de taille mésoscopique. Cette microstructure (entre la taille des molécules qui le constituent et celle du récipient qui le contient) permet de situer le fluide complexe, entre un fluide simple purement visqueux tel que l'eau et un solide purement élastique (Larson, 1999). Dans une émulsion, par exemple, cette échelle de longueur mésoscopique est simplement le diamètre des gouttelettes d'huile.

La catégorie des fluides complexes comprend un très grand nombre de matériaux de la vie courante, mais également de produits finis ou intermédiaires d'une grande majorité d'industries de procédés, telles que l'industrie des polymères synthétiques, les industries agroalimentaires, cosmétiques et pharmaceutiques, l'industrie pétrolière, celle du papier et du bâtiment. Ces systèmes sont généralement des systèmes multiphasiques, opaques et concentrés, utilisés ou formés dans des conditions opératoires délicates ou extrêmes (haute pression, haute ou basse température, haute salinité ou haute dureté de l'eau, etc.). Ils appartiennent à deux grandes familles, celle des systèmes macromoléculaires complexes et celle des suspensions de particules concentrées dont les émulsions et les mousses (Fall, 2008). Les systèmes moléculaires sont des systèmes de taille microscopique construits à partir d'interactions moléculaires fortes (cristaux liquides, micelles) ou de véritables liaisons chimiques (polymères). Les suspensions ou dispersions concentrées de particules sont constituées d'une phase généralement solide (particules) dispersée dans une autre, qui elle est liquide. Les émulsions, qui feront ultérieurement l'objet d'une étude détaillée dans le présent chapitre, sont un cas particulier où les deux phases, de consistance différente, sont liquides (dispersions liquide/liquide).

Dans ce premier chapitre, nous abordons tout d'abord une étude générale sur les émulsions (classification, propriétés, caractérisation) et des notions fondamentales sur les gels. Les polysaccharides seront ensuite présentés suivis d'une étude détaillée sur le polymère utilisé dans cette étude (gomme xanthane) ; il s'ensuit une étude sur les émulgels et enfin, les matrices hydrophiles à base de polysaccharides qui seront passées en revue.

I.2. PHYSICO-CHIMIE DES DISPERSIONS

I.2.1. Définitions et classification

Une dispersion est un système généralement constitué d'au moins deux phases dont l'une, la phase dispersée (généralement la partie minoritaire) est dispersée dans l'autre phase (partie majoritaire) dite dispersante ou phase continue.

Il existe plusieurs types de dispersions qui appartiennent à différentes classes. Parmi les méthodes de classification des systèmes dispersés, la plus simple est celle qui permet de rattacher ces systèmes aux phases solide, liquide et gazeuse (Figure I.1). C'est-à-dire la classification selon la nature de la phase dispersante.

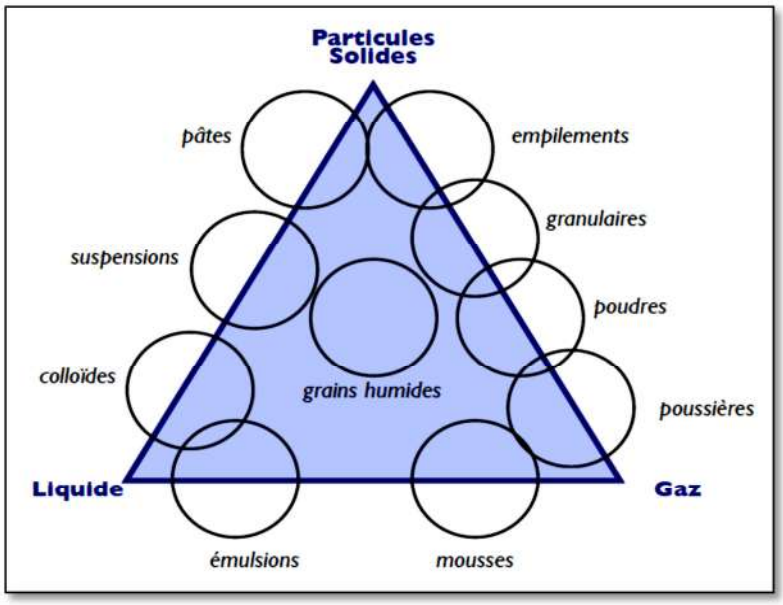


Figure I.1 Diagramme ternaire des différents types de systèmes dispersés.

Dans les gaz

- Lorsque la phase dispersée est un liquide, ce sont ***les nuages, les fumées, les brouillards.***
- Lorsque la phase dispersée est un solide, ce sont ***les aérosols***.

Dans les solides

- Lorsque la phase dispersée est un gaz, ce sont ***les mousses solides*** comme la mousse isolante.
- Lorsque la phase dispersée est un liquide ce sont ***les émulsions solides*** comme la crème glacée et l'asphalte.
- Lorsque la phase dispersée est un solide, ce sont des ***dispersions solides***. Exemple : plusieurs alliages.

Dans les liquides

- Lorsque la phase dispersée est un gaz, ce sont les ***mousses liquides*** comme la mousse des extincteurs.

- Lorsque la phase dispersée est un liquide ce sont ***les émulsions*** comme le lait et la vinaigrette.
- Lorsque la phase dispersée est un solide, ce sont ***les sols***. Exemple : certains types de peinture, les encres…

I.2.2. Dispersions liquides ou émulsions

I.2.2.1. Définitions

Une émulsion est, selon la définition courante, une dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide, les deux liquides étant non miscibles (Doumeix, 2011):

- Le liquide sous forme de gouttelettes est qualifié de phase dispersée, phase discontinue ou phase interne ;
- L'autre liquide est appelé phase dispersante, phase continue ou phase externe.

Les deux phases non miscibles de l'émulsion n'ont pas la même solubilité. L'une est hydrophobe ou lipophile. On parle couramment de phase huileuse (H) ou lipophile (L). L'autre est hydrophile (H). On parle aussi de phase aqueuse notée (E) (Doumeix, 2011).

Les émulsions sont thermodynamiquement instables ; cependant leur stabilité peut être prolongée de quelques heures à plusieurs années grâce à un troisième composant doté de propriétés de surface appelé très souvent tensioactif ou encore surfactant. Une molécule tensioactive se définit par la présence conjointe d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe, qui lui donnent son caractère amphiphile. C'est l'antagonisme de cette structure qui lui confère ses propriétés particulières. Dans la littérature, on rencontre diverses structures de tensioactifs, variant notamment selon la nature de la partie hydrophile qui peut être cationique, anionique, zwitterionique ou non ionique. La partie hydrophobe, quant à elle, est le plus souvent sous forme d'une chaîne aliphatique de longueur variable, ramifiée ou non (Figure I.2).

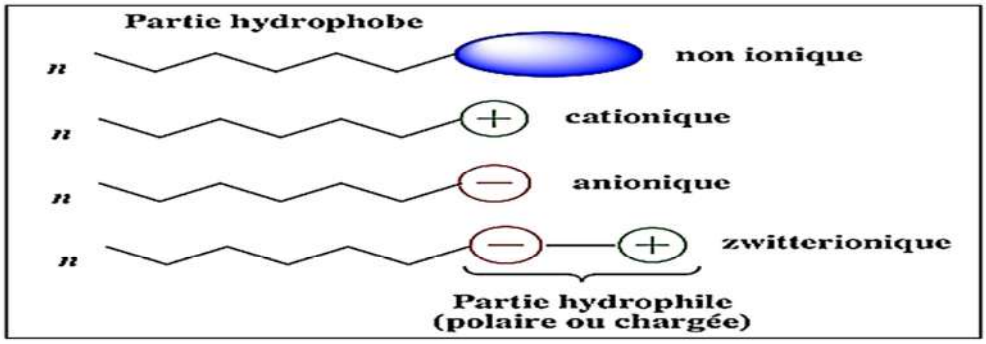


Figure I.2 Classes principales de tensioactifs.

I.2.2.2. Types d'émulsions

On définit deux types d'émulsions selon la nature de la phase dispersée et continue : les émulsions directes appelées « huile dans eau » ou « lipophile/hydrophile » notées H/E ou L/H lorsque l'huile constitue la phase dispersée et les émulsions indirectes ou inverses appelées « eau dans huile » et notées E/H ou H/L lorsque l'huile constitue la phase continue (Figure I.3).

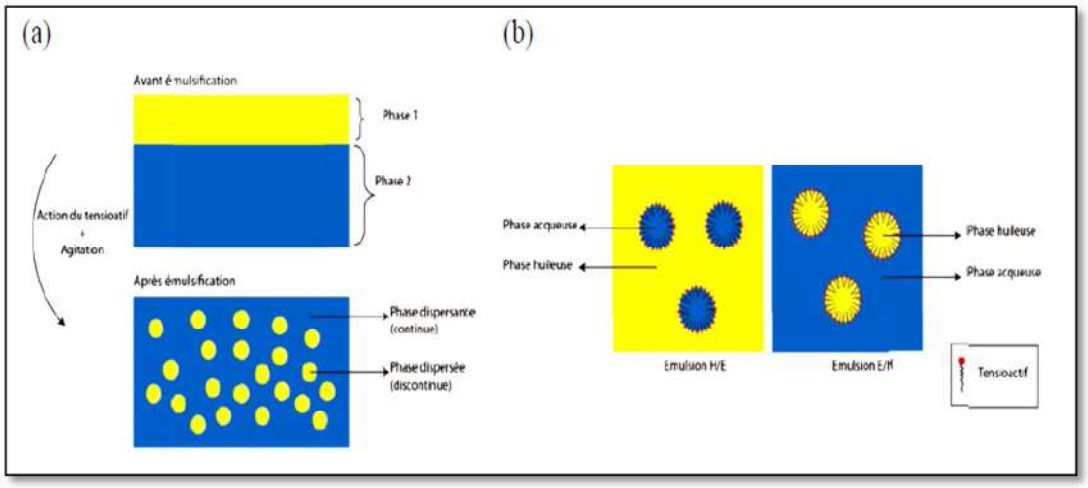


Figure I.3 (a) Représentation schématique de la formation d'une émulsion à partir de deux liquides non miscibles. **(b)** Représentation schématique des deux types d'émulsions les plus couramment utilisées, indirecte (H/E) et directe (E/H).

On peut également trouver des émulsions multiples H/E/H ou E/H/E. Il s'agit d'émulsions ou de dispersions d'une émulsion dans une phase dispersante :

- la dispersion d'une émulsion H/L dans une phase aqueuse (H) donne une émulsion H/L/H (ou E/H/E ou W/O/W) ;

- à l'inverse, la dispersion d'une émulsion L/H dans une phase huileuse (L) donne une émulsion L/H/L.

Ces deux exemples correspondent au cas le plus simple d'émulsions multiples ou émulsions doubles. Les sphères formées par la phase intermédiaire sont généralement qualifiées de globules, dispersés dans la phase externe, et les sphères de la phase interne sont appelées gouttelettes (Doumeix, 2011). Ce type d'émulsion permet de protéger un principe actif contenu dans l'eau interne ou l'huile interne ou, plus généralement, de séparer des ingrédients solubles mais ne devant pas être en contact dans la même phase. Les émulsions multiples sont surtout utilisées en pharmacie et en cosmétique. Leur formulation est plus complexe que celle des émulsions simples.

I.2.2.3. Classes d'émulsions

Suivant la taille des globules, les émulsions se divisent en plusieurs classes :

- Macroémulsions : Ce sont des émulsions classiques dont le diamètre moyen des gouttelettes est supérieur ou égal au micromètre. Selon Salager et al. (2000), la taille des gouttes peut être comprise entre 0.5 et 500 µm.

- Nano/mini émulsions : Ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, constitués de gouttelettes de tailles comprises entre 20 et 200 nm (Solans et al., 2005). En raison de la taille des gouttelettes, les nanoémulsions sont transparentes ou translucides à l'œil nu et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nanoémulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétiques, comme la microfluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation énergétique, comme l'inversion de phase. L'avantage des miniémulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution.

- Microémulsions : Ce terme est utilisé aujourd'hui pour désigner un système monophasique dans lequel un tensioactif particulièrement performant rend possible la coexistence, à l'échelle quasi moléculaire, des phases eau et huile. Contrairement aux (macro ou nano) émulsions, elles sont thermodynamiquement stables.

I.2.2.4. Phénomènes d'instabilités des émulsions

On peut distinguer plusieurs processus de déstabilisation des émulsions, qui sont représentés par la Figure I.4.

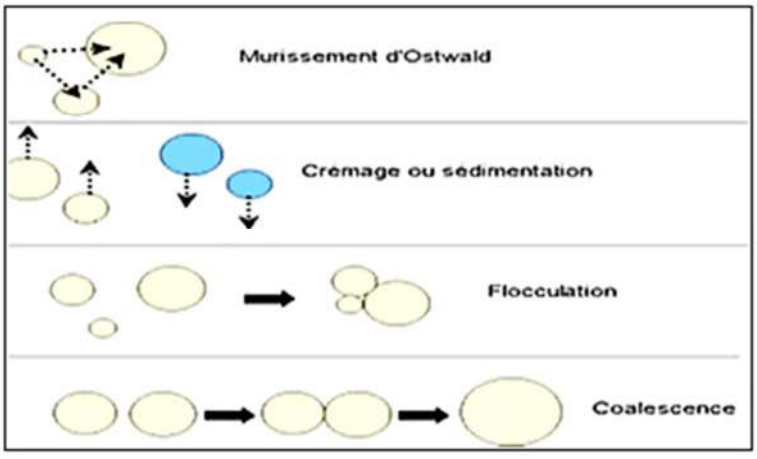


Figure I.4 Processus de déstabilisation d'une émulsion (Salager et al., 2000)

a/ Sédimentation et crémage

Ce mécanisme résulte de la différence de densité entre la phase dispersée et la phase continue. On parle de crémage quand il s'agit d'une ascension de la phase dispersée et de sédimentation quand la phase dispersée chute. C'est un phénomène réversible, l'interface existe toujours, il suffit d'agiter pour revenir à l'émulsion**.** Pour limiter ce phénomène, on a plusieurs possibilités : i) réduire la taille des gouttes de la phase dispersée, ii) ajouter un agent viscosifiant et, iii) diminuer la différence de densité entre les deux phases.

b/ Floculation

Ce mécanisme résulte de l'agrégation des gouttelettes due aux interactions attractives. L'énergie d'interaction entre les particules est due à la somme des forces de répulsions électrostatiques et au potentiel d'attraction de type Van der Waals. Ce phénomène peut être réversible lorsque l'attraction est peu énergétique mais irréversible lorsqu'elle est très énergétique. Pour éviter ce phénomène, il faut éviter le crémage et la sédimentation (car ces phénomènes mettent les gouttes en contact) et, augmenter les répulsions stériques et électrostatiques (en utilisant des tensioactifs ioniques par exemple).

c/ Coalescence

Ce mécanisme, irréversible, résulte de la rupture du film interfacial entre les gouttes de la phase dispersée. Deux ou plusieurs gouttes fusionnent pour former une goutte plus grosse. L'aire interfaciale devient de plus en plus petite et la phase dispersée démixe, à terme on revient donc au système biphasique initial. Pour éviter ce phénomène, il faut prévenir la floculation et, renforcer la résistance du film par le choix du tensioactif.

d/ Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire

Le mûrissement d'Ostwald est un phénomène irréversible qui a lieu lorsqu'il existe une solubilité partielle de la phase dispersée dans la phase continue. A l'issue de l'étape d'émulsification, un flux de matière des petites gouttelettes vers les grosses a lieu, au travers de la phase continue. Les petites gouttes se vident au profit des grosses, ce qui résulte en la modification de la granulométrie. Ce phénomène peut être évité par : i) mono-dispersion de la population de gouttelettes, ii) diminution de la solubilité en ajoutant du sel dans une émulsion E/H ou un soluté apolaire de masse molaire élevée pour une émulsion H/E et, iii) utilisation de tensioactifs faisant barrière à la diffusion de molécules de la phase dispersée.

e/ Inversion de phases

L'inversion de phases, 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 aussi liée à plusieurs facteurs tels que, la température, la nature de la phase huileuse, la nature et la concentration des sels existant, la proportion de phase dispersée.

I.2.2.5. Méthodes de 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 en ayant recours à l'une des méthodes de stabilisation ci-après (Salager et al., 2000):

a/ Stabilisation par des particules

Les particules solides de tailles inférieures à quelques centaines de nanomètres peuvent, dans certains cas, stabiliser des émulsions (Figure I.5-b) qui sont alors appelées émulsions de Pickering (Pickering, 1907). Le mécanisme de stabilisation vient de leur adsorption interfaciale et des interactions interparticulaires. La présence des particules solides à la surface des gouttes assure une stabilisation stérique empêchant leur coalescence. La présence de particules dans la phase continue peut également entraîner la formation d'un réseau tridimensionnel réduisant ainsi les possibilités de migration des globules. Plusieurs types de particules solides (métalliques, minérales et organiques) peuvent être utilisés, tels que, le dioxyde de titane, l'oxyde de fer, les hydroxydes métalliques, les silices, les argiles, le carbonate de calcium et les latex de polystyrène (Aveyard et al., 2003 ; Wang et Hobbie, 2003).

b/ 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 (Figure I.5-c), de manière à ce que les gouttes dispersées soient moins mobiles et que la probabilité de choc diminue (Salager et al., 2000).

c/ Stabilisation stérique

Cette méthode de stabilisation consiste à ajouter des macromolécules de type non ionique, qui s'adsorbent à 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 entraîne une réduction de l'entropie et provoque la répulsion désirée.

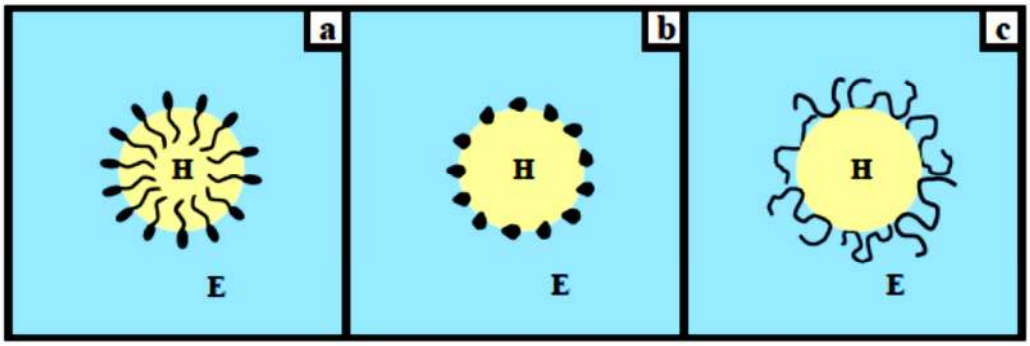


Figure I.5 Représentation schématique des différents mécanismes de stabilisation pour une émulsion H/E. a : TA monomériques, b : particules solides, c : chaînes polymériques (Myers, 1999)

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 (Salager et al., 2000).

d/ 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 (Salager et al., 2000). Cette distribution non homogène est appelée double couche électrique, et est représentée graphiquement sur la Figure I.6.

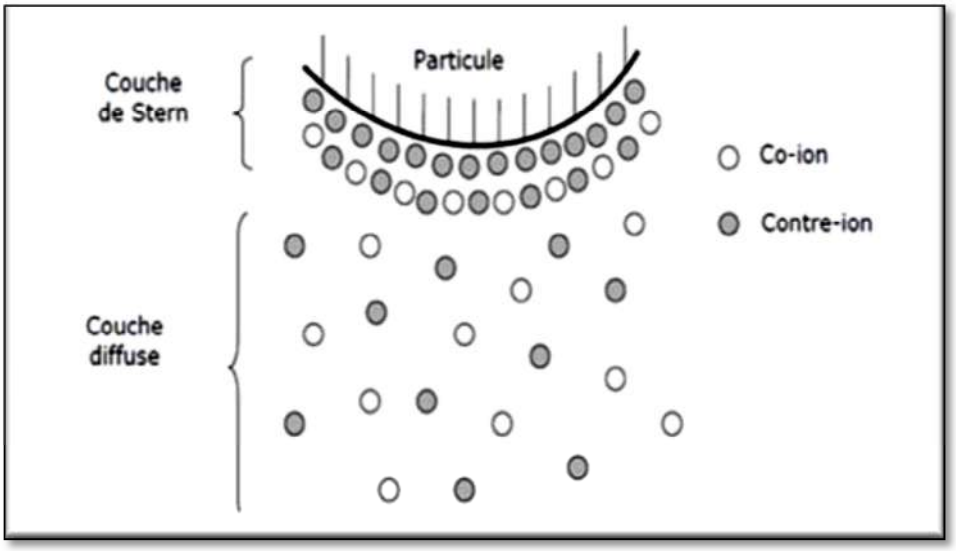


Figure I.6 Double couche électrique

Lorsque deux particules chargées se rapprochent, chacune avec sa charge ionique, l'interpénétration des doubles couches électriques va générer un potentiel de répulsion électrostatique. Il faut noter que l'ajout de sel au système fait augmenter la force ionique, ce qui restreint la double couche en réduisant la portée de la répulsion, ce qui peut générer des effets d'agrégation (Salager et al., 2000).

La présence d'espèces adsorbées chargées comme dans les tensioactifs ioniques, peut évidemment produire le même effet, en générant une zone de charge nette non nulle près de l'interface et la répulsion correspondante.

e/ Stabilisation électrostérique

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 (Salager et al., 2000).

I.2.2.6. Formulation des émulsions

1. Variables de composition et variables de formulation physico-chimique

La formulation des émulsions se ramène au choix des valeurs de deux types de variables : les variables de composition et les variables physico-chimiques.

On appelle variable de composition les proportions relatives des constituants principaux du système : tensioactif, eau, huile. On appelle variables de formulation physico-chimiques tous les paramètres physiques (température, pression) ou chimiques (nature des constituants principaux et des additifs, proportion des additifs) susceptibles d'influer sur le système**.**

2. Concept de HLB

Pour formuler des émulsions stables, la méthode HLB (ou méthode de Griffin) est très utilisée. La méthode HLB est basée sur la classification des tensioactifs par hydrophilie croissante et sur l'utilisation de règles simples de calcul des propriétés des mélanges de tensioactifs. La zone interfaciale est le lieu d'interactions moléculaires dont les deux plus importantes sont : l'interaction pôle lipophile-phase grasse Eco et, l'interaction pôle hydrophile-phase polaire E_{CW}.

La méthode HLB simplifie ces interactions et ne s'intéresse qu'à la contribution du tensioactif, c'est-à-dire ne prend en compte que l'importance relative du pôle hydrophile et du pôle hydrophobe le constituant (Griffin, 1949). La méthode HLB est donc basée sur cette compensation entre hydrophilie et lipophilie et associe à chaque tensioactif le rapport de la masse du pôle hydrophile sur la masse totale.

La valeur de HLB se calcule en première approximation par la relation linéaire suivante (Griffin, 1949):

$$HLB = \frac{E+P}{5} \qquad \text{(I.1)}$$

Où E est le pourcentage en masse des motifs éthoxy et, P le pourcentage en masse de polyol.

Lorsque la chaîne polyéthoxylée est la seule partie hydrophile, la formule se simplifie :

$$HLB = \frac{E}{S} \qquad \text{(I.2)}$$

Pour les esters d'acides gras, la HLB est donnée par l'équation :

$$HLB = 20\left(\frac{1-S}{A}\right) \qquad \text{(I.3)}$$

Où S est l'indice de saponification de l'ester et, A l'indice d'acide de l'acide gras.

Une échelle de valeurs de HLB de 0 à 20 a ainsi été définie.

- ✓ Dans le cas d'émulsions de type eau dans l'huile, on utilise des tensioactifs de faible HLB (HLB < 7).
- ✓ Pour des émulsions de type huile dans l'eau, on choisit des tensioactifs de plus forte HLB (HLB ≥7).

La méthode HLB repose sur deux principes : la notion de valeur HLB optimale et la notion de type chimique. Pour augmenter l'intérêt pratique du HLB, une seconde notion est introduite pour décrire la nature de la phase huileuse : la HLB requise. La HLB requise est la HLB du tensioactif qui permet d'obtenir l'émulsion la plus stable pour un système donné.

Pour estimer la HLB requise, on prépare plusieurs systèmes avec les mêmes phases aqueuses et huileuses mais différents tensioactifs. On réalise un balayage de HLB, et la HLB requise correspond à la stabilité maximale.

Bien que très utile et très simple, la méthode HLB souffre de lacunes importantes. En attribuant une valeur unique à chaque tensioactif, on néglige l'effet des autres constituants de la formulation sur les interactions dans la zone interfaciale (salinité de la phase aqueuse ou présence d'alcool), et l'on ne prend absolument pas en compte l'effet de la température. Cette méthode est destinée à optimiser la stabilité de l'émulsion et ne travaille pas sur l'émulsification. Des méthodes complémentaires relatives au procédé d'émulsification peuvent être utilisées en plus de la méthode HLB pour encore améliorer la stabilité de l'émulsion (Griffin., 1949).

I.2.2.7. Caractérisation des émulsions

1/ Type de dispersion

En général, le type d'une émulsion qui se forme (H/E ou E/H), dépend à la fois de la formulation et du procédé et, en particulier, du mode opératoire. Celui-ci fixe l'ordre d'introduction des constituants, les températures à respecter, les types d'agitations, les vitesses et les temps d'agitation. Le mode opératoire est un élément essentiel : avec les mêmes ingrédients, deux modes opératoires différents peuvent aboutir à deux émulsions radicalement différentes (Griffin, 1949).

En discontinu, la position de l'agitateur et la vitesse d'agitation pouvaient déterminer le type de dispersion créée E/H ou H/E. De plus, le protocole d'incorporation, spécialement la dynamique d'introduction de deuxième phase, joue un rôle primordial sur la taille des gouttes et leur distribution.

La nature de la phase externe, et par conséquent le type d'émulsion, peuvent être détectés par différentes techniques, notamment par des expériences de dispersion d'un petit volume d'émulsion dans une phase aqueuse ou huileuse. Par exemple, si l'échantillon prélevé est dispersible dans l'eau (ou dans l'huile), l'émulsion est de type H/E (ou E/H).

La nature de la phase externe peut aussi être déterminée par des mesures de conductivité. En effet, dans la majorité des cas, l'eau, contrairement à l'huile, contient un électrolyte. La

conductivité de la phase aqueuse est donc 100 à 1000 fois plus élevée que celle de l'huile. La valeur de la conductivité d'une émulsion dépendant de sa phase externe, il est donc relativement facile de déterminer si l'émulsion est de type E/H ou de type H/E. La phase externe peut avoir aussi une importance capitale dans l'interprétation des phénomènes observés pour les émulsions, notamment pour détecter l'inversion de phase au cours d'un procédé d'émulsification (Winsor, 1950).

La conductivité k_{em} d'une émulsion H/E est directement liée à la conductivité et à la fraction volumique de la phase aqueuse continue (K_{ext} et *fw*). Ainsi, en première approximation on peut utiliser la relation linéaire suivante :

$$k_{em} = fw.k_{ext} \quad \text{(I.4)}$$

2/ Concentration en phase dispersée

Le taux de rétention Φ (ou la fraction volumique de phase dispersée) caractérise les proportions des phases que contient l'émulsion.

Il est défini à partir des volumes des phases dispersée et continue, respectivement $\boldsymbol{v_d}$ et $\boldsymbol{v_c}$, par la relation (I.5):

$$\phi = \boldsymbol{v_d}/(\boldsymbol{v_d}+\boldsymbol{v_c}) \quad \text{(I.5)}$$

Le taux de rétention maximum varie en fonction de la nature du surfactant, la température, la salinité, la nature des phases huileuse et aqueuse, … et des paramètres de procédé (agitateur, protocole, matériaux utilisés).

Une augmentation de la concentration en phase dispersée résulte en une rapide augmentation de la viscosité de l'émulsion qui est directement due aux interactions entre les gouttes. Cet aspect favorise le phénomène de coalescence en augmentant la probabilité de rencontre entre les gouttes.

3/ Diamètre moyen des gouttes

Généralement, dans une émulsion, les gouttelettes de phase dispersée n'ont pas une taille unique, mais elles suivent plutôt une distribution de taille.

Le diamètre moyen des gouttes dans une dispersion est souvent donné par le diamètre moyen de Sauter d_{32} défini par:

$$d_{32}=\sum_{j=1}^{n} \frac{n_i d_i^3}{n_i d_i^2} \quad \text{(I.6)}$$

La valeur du diamètre de Sauter résulte de l'équilibre entre les phénomènes de rupture, liés à la turbulence locale au voisinage du mobile d'agitation, et les phénomènes de coalescence dans les zones périphériques de turbulence et de cisaillement moyen.

La taille moyenne et la distribution des gouttelettes sont d'une importance capitale pour évaluer la qualité de l'émulsion en termes de viscosité et de stabilité.

4/ Aire interfaciale

La combinaison du diamètre moyen de Sauter avec le taux de rétention, définit l'aire interfaciale par unité de volume, suivant la relation (I.7) :

$$\alpha = \frac{6\Phi}{d_{32}} \qquad \text{(I.7)}$$

L'aire interfaciale par unité de volume constitue une caractéristique importante de l'émulsion puisque c'est à l'interface entre les deux phases immiscibles qu'est adsorbé le tensioactif ou l'espèce stabilisante.

5/ Rhéologie

Le comportement rhéologique d'une émulsion est souvent complexe en raison de l'influence de nombreux paramètres inhérents à la structure (tailles et organisation des gouttes) ou aux composés chimiques utilisés. De nombreux modèles existent dans la littérature, reliant la viscosité d'une émulsion à ses caractéristiques, mais ils sont pour la plupart de nature empirique et limités à des cas bien précis.

I.3. EMULGELS

I.3.1. Généralités sur les gels et hydrogels

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 retenu. Ils peuvent ainsi être obtenus à l'aide de tensioactifs, d'émulsions, de suspensions ou de polymères (Becher, 1977).

Les gels topiques, en particulier les hydrogels, sont utilisés dans un grand nombre de domaines médicaux (anesthésiques, hormones, anti-inflammatoires, dermocorticoïdes…).

On distingue les gels lipophiles (oléogels) et des gels hydrophiles (hydrogels).

De plus, selon le mode de solvatation, on différenciera les gélifiants (formation d'un véritable réseau) et les épaississants (macromolécules dont le poids moléculaire "gêne" le déplacement de l'eau).

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

- les carbomères (environ 50% des gels), ce sont des polymères synthétiques d'acides acryliques de masse moléculaire élevée, réticulés avec des éthers polyacényliques de sucre ou de polyalcools (Carbopol, Synthalen…) ;
- les dérivés de cellulose (environ 30%) sont des gélifiants d'hémisynthèse, obtenus par traitement avec des acides minéraux de l'α-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose…) ;
- les macrogols (environ 10%), mélanges de polymères de formule générale H-(OCH2-CH2)$_n$-OH, n représentant le nombre d'unités oxyéthylène.

Un polymère forme un réseau dans un gel s'il a une affinité avec le solvant en contact. C'est ainsi, que le réseau du polymère peut s'entourer avec les molécules de solvant. Ce réseau occupera un plus grand volume, ou, en d'autres termes, le solvant forme un réseau gonflé. Le réseau du polymère absorbe le solvant sans être dissous.

- ✓ quand le solvant absorbé est aqueux, ce sont des hydrogels.
- ✓ quand le solvant absorbé est huileux, ce sont des lipogels.

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

La classification des hydrogels peut se faire selon différents critères, tels que :

• la source du polymère : hydrogel naturel ou synthétique.

• la nature de la réticulation : hydrogel chimique ou physique.

• la nature du réseau polymérique : réseau homopolymérique ou copolymérique, réseau de polymères enchevêtrés.

• la charge de l'hydrogel.

• leur durée de vie dans l'organisme : hydrogel dégradable ou non-dégradable.

• les propriétés physiques : hydrogel conventionnel ou "intelligent".

Selon les interactions qui existent au sein du milieu, on classe les réseaux de macromolécules en deux principales catégories: les gels non-permanents ou réversibles et les gels permanents ou irréversibles. D'autres part, les hydrogels peuvent avoir différentes formes physiques, comme par exemple :

• un solide mou (ex. lentilles de contact).

• une poudre comprimée (ex. pilules ou capsules pour ingestion orale).

• des microparticules (ex. vecteurs bioadhésifs ou traitement des plaies).

I.3.2. Gels physiques et gels chimiques

Pour les gels physiques ou non-permanents, les nœuds de réticulation sont des associations intermoléculaires dues à des liaisons faibles et réversibles (énergie de liaisons comprise entre 1 et 40 kJ.mol^{-1}) tels que des liaisons hydrogène (ex : H-O···H), des interactions électrostatiques de type Van der Waals, des ponts ioniques (ex : COO^{-}···Na···-OOC). Ces liaisons conduisent à la formation de zones de jonction (Figure I.7) ayant une structure plus ou moins ordonnée.

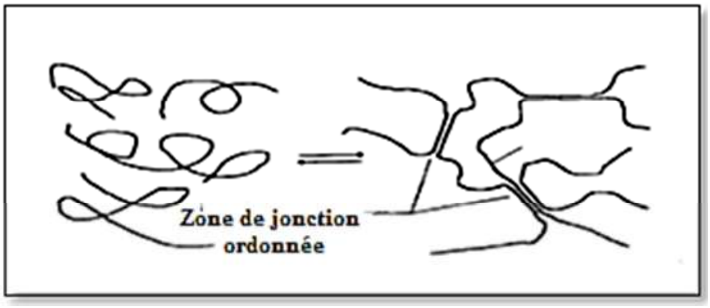
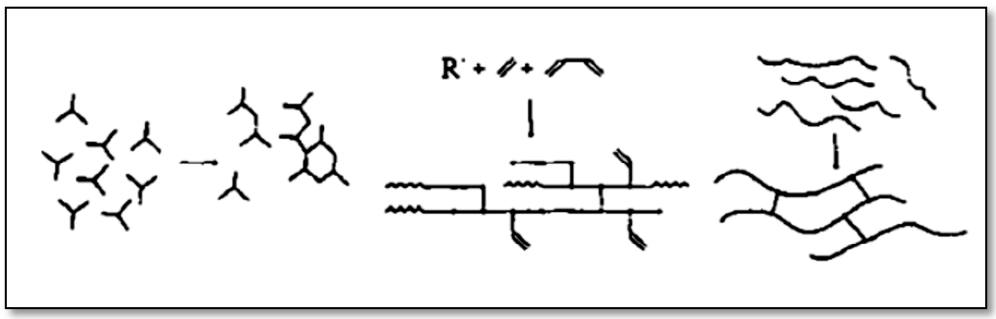


Figure I.7 Schéma de formation d'un gel réversible

Les gels chimiques ou permanents sont formés de liaisons covalentes (énergie de liaison comprise entre 150 et 900 kJ.mol^{-1}) entre chaînes linéaires préexistantes ou entre des unités de monomères dont certaines au moins ont une fonctionnalité supérieure à deux (polycondensation) ou encore par polymérisation en chaîne de monomères dont les groupes de réactifs sont des doubles liaisons. Ces trois cas sont représentés sur la Figure I.8.



(a) Polycondensation (b) Polymérisation en chaîne (c) Vulcanisation

Figure I.8 Schéma de formation d'un gel permanent

Les méthodes de synthèse des hydrogels physiques consistent en :

- la variation de la température d'une solution (ex. agarose ou gélatine dans l'eau).

- la variation du pH du milieu pour former un gel par liaisons hydrogènes entre deux polymères en solution aqueuse.

- le mélange de solutions d'un polyanion et d'un polycation pour former un gel sous forme de coacervat complexe.

- la gélification d'une solution de polyélectrolyte avec un ion multivalent de charge opposée.

Pour les hydrogels chimiques, elles consistent en :

- la réticulation de polymères solides ou en solution par :

- la radiation (ex. irradiation de PEG dans l'eau)

- la réticulation chimique (ex. traitement du collagène avec du glutaraldehyde)

- la copolymerisation d'un monomère par un agent réticulant en solution.

- la polymérisation d'un monomère dans un polymère solide différent pour former un réseau interpénétré (ex. acrylonitrile + amidon)

- la conversion chimique d'un polymère hydrophobe en hydrogel (ex. hydrolyse partielle de poly(acétate de vinyl) PVAc en alcool polyvinylique PVA).

I.3.3. Emulgels

I.3.3.1. Généralités sur les émulgels

Il existe une grande variété de formes galéniques qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes (Langevin., 1986, Scriven., 1976) : solides (patches), liquides (lotions, laits et shampooings) et semi-solides (pommades, crèmes, émulgels).

Lorsqu'on combine une émulsion avec un gel, on aboutit à une nouvelle forme dispersée qu'on appelle émulgel. En effet, l'incorporation d'un polymère gélifiant au sein de la phase externe de l'émulsion convertit celle-ci en émulsion gélifiée ou émulgel (Swathi et al., 2013). Les émulgels, sont des véhicules utilisés dans les formes topiques et percutanées pour l'administration des actifs médicamenteux, l'emploi de cette forme dispersée offre le double avantage des émulsions et des gels (Proksch et al., 2008; Madison, 2003).

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

Les émulgels sont des véhicules utilisés dans les formes topiques et percutanées pour l'administration des actifs médicamenteux, l'emploi de cette forme dispersée offre le double avantage des émulsions et des gels (Ranga Priya et al., 2012).

Les émulgels ont gagné en popularité grâce à leurs avantages variés (Anil et al., 2011):

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

Bien que les émulgels soient dotés de beaucoup d'avantages, ils sont quand même loin d'être idéaux. Parmi les inconvénients qu'ils présentent:

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

Outre les applications en cosmétique, différents types d'actifs ont été préparés sous forme d'émulgels, on cite les anti-inflammatoires comme le diclofénac et l'acide méfénamique, les

antifongiques comme l'itraconazole, clotrimazole, les antibiotiques les antiviraux, antiémétiques.

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

Classes pharmaco-thérapeutiques	Molécules actives
Antifongiques	Clotrimazole (Shahin et al., 2011)
Antibiotiques	Ciprofloxacine (Ranga et al., 2012)
AINS	Acide méfénamique (Khullar et al., 2012)
Antiémétiques	Dompéridone (Inderbir et al., 2011)
Antiviral	Acyclovir (Anil et al., 2011)

I.3.3.2. Considérations de formulation des émulgels

Les défis dans la formulation des émulgels sont (Mcgrath *et al*,. 2004):

- Choisir des Systèmes qui soient, non-toxiques, non irritants, non comédogènes et non sensibilisants.
- Formuler un produit exhibant un aspect esthétique et élégant.
- Préparer une formulation physiologiquement compatible (biocompatible).

Le choix des matières premières pour la préparation d'un produit est d'une importance primordiale et conditionne l'obtention d'un produit de bonne qualité. Dans ce but, les additifs utilisés doivent satisfaire certains critères et posséder les propriétés idéales suivantes :

- Ils doivent être non toxiques.
- Ils doivent être disponibles dans le commerce en qualité acceptable.
- Leur coût doit être accessible.
- Ils doivent être physiquement et chimiquement stables par eux -mêmes et en combinaison avec des médicaments et d'autres composants (Mcgrath et al., 2004).

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

La méthode la plus courante de préparation des émulgels est la méthode indirecte où l'on prépare séparément l'émulsion et la dispersion du gélifiant comme le montre clairement le schéma de la Figure I.9. La substance active peut être incorporée aussi bien dans la phase aqueuse ou dans la phase huileuse en fonction de sa solubilité. Dans certains cas, le pH doit être ajusté :



Figure I.9 Procédé de préparation des émulgels (Shahin et al., 2011)

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

I.3.3.3. Caractérisation des emulgels

- Contrôles macroscopiques

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

- Contrôles microscopiques

L'analyse microscopique a pour buts le contrôle de l'homogénéité, le suivi de la stabilité en fonction du temps (absence de coalescence) et la détermination de la distribution et des tailles des globules. Les appareils utilisés sont les microscopes optiques ou électroniques.

- Mesures viscosimétriques

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

- Tests d'étalement

L'étalement est déterminé à l'aide d'un appareil composé d'un bloc en bois, qui est doté d'une poulie à une extrémité. Une lame de verre de masse connue est fixée sur ce bloc. Un excès du produit étudié (environ 2 g) est placé sur la lame fixée sur le bloc immobile. L'Emulgel est alors pris en sandwich entre ces deux lames de verre. Un poids de 1 kg est placé sur la partie supérieure des deux lames pendant 5 minutes pour éliminer l'air et pour fournir un film uniforme entre les lames. L'excédent de l'Emulgel est retiré des bords. La plaque supérieure est ensuite soumise à un poids de 80 g. Al' aide d'une ficelle attachée à l'hameçon et le temps (en secondes) requis par la glissière supérieure pour couvrir une distance de 7,5 cm est enregistré. Un intervalle plus court indique un meilleur pouvoir d'étalement (Kumar et al., 2015). Le pouvoir d'étalement peut donc être calculé par :

$$S=m .l /t \quad (I.8)$$

Où S est l'étalement, m est le poids attaché au bloc supérieur, l est la longueur des lames et t, le temps pris pour séparer les deux lames complètement l'une de l'autre.

- Indice de Gonflement

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

$$(SW)\%= [W_T-W_0] /W_0.100 \quad (I.9)$$

Où (SW) % est le pourcentage de gonflement à l'équilibre, Wt est le poids de l'émulgel aprés un temps t, Wo est le poids initial de l'émulgel au temps zéro.

- Uniformité de teneur

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

- Tests d'irritation cutanée (patch test)

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

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

- Etude de libération *in-vitro* et *in-vivo*

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

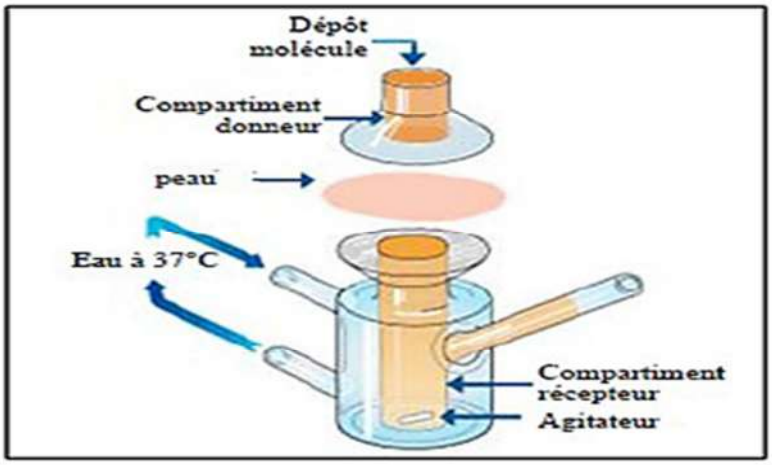


Figure I.10 Schéma d'une cellule de diffusion de Franz

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

I.4. SYSTEMES A LIBERATION MODIFIEE A PARTIR D'HYDROGELS SOUS FORME DE MATRICES HYDROPHILES

I.4.1. Généralités

Jusqu'aux années 60, la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active. La forme pharmaceutique n'était alors considérée que comme une simple présentation de cette

dernière et personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament.

C'est Wagner, en1960, qui le premier, passant en revue les différentes formes pharmaceutiques, a précisé pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de l'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament. Ceci a conduit à la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et enfin des formes à disponibilité modifiée (Dalton et al., 2007).

Pour qu'il y ait l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant à une fourchette de concentrations située entre limite inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante, et une limite supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité (Le Hir et al., 2009 ; Uchizono, 2006).

Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle. Selon la Pharmacopée Européenne (**2010**), on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le temps de la libération de la ou des substances actives. ». Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle.

Les formes à libération modifiée, forment une grande famille (Langer et Peppas, 1981), notamment les comprimés gastrorésistants, les systèmes à libération contrôlée par diffusion (système réservoir, système matriciel), le système à gonflement, les formes à libération ciblée, les systèmes bioadhésifs et les systèmes matriciels (matrices inertes, matrices hydrophiles et matrices érodables).

I.4.2. Systèmes matriciels

Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament. Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce qui constitue une source d'effets indésirables (Denine, 2008). Les systèmes matriciels présentent les avantages suivants : (Martin et Sinko, 2006 ; Lachman et al., 1990) :

- ✓ Fabrication aisée
- ✓ Efficaces et moins chers.
- ✓ Peuvent être utilisé pour l'administration de composes à haut poids moléculaire
- ✓ Assurent une libération prolongée du principe actif et évitent les pics plasmatiques.
- ✓ Améliorent l'observance du patient et améliorent l'efficacité du traitement.
- ✓ Réduisent les risquent de toxicité
- ✓ Assurent la stabilité du principe actif et le protègent de l'hydrolyse ou d'une quelconque dégradation au niveau du tractus gastrointestinal.
- ✓ Minimisent les effets secondaires et les risques de toxicité chronique.
- ✓ Améliorent la biodisponibilité du médicament.

Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

- ➢ Les matrices inertes.
- ➢ Les matrices érodables.
- ➢ Les matrices hydrophiles.

I.4.2.1. Matrices inertes

Les matrices inertes, sont des matrices insolubles, formées par une agglomération de particules polymériques insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non toxiques, et non digestibles. Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles**.**

Selon la nature de l'excipient, on distingue:

• Les matrices minérales: composées d'un excipient minéral.

• Les matrices plastiques: composées d'un polymère thermoplastique (Levacher, 2006).

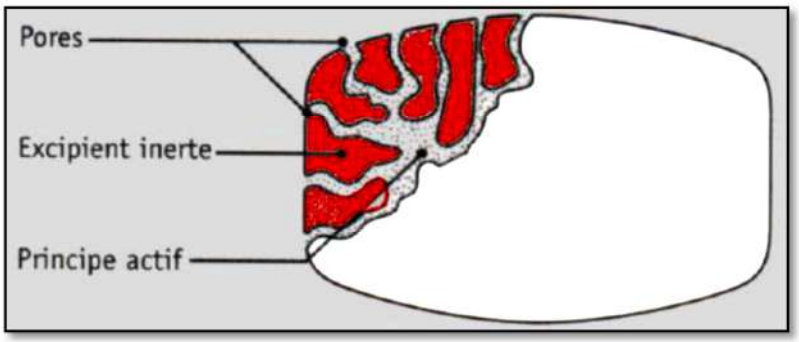


Figure I.11 Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

Grâce à leur structure poreuse (Figure I.11), les matrices insolubles assurent une libération prolongée, qui se produit d'abord par pénétration du fluide environnant par capillarité à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le support, suivi d'une dissolution directe du principe actif dans le liquide présent dans le réseau de canalicules entre les particules polymériques, et enfin la diffusion du soluté vers l'extérieur à travers le réseau poreux.

I.4.2.2. Matrices érodables

Les principes actifs qui se dissolvent lentement peuvent constituer un système à action prolongée. Cependant lorsqu'un principe actif présente une vitesse de dissolution rapide, il est possible d'intégrer ce dernier dans un comprimé matriciel dont l'excipient principal va se dissoudre ou s'éroder lentement au contact des fluides biologiques. La vitesse de libération du principe actif étant alors liée à la vitesse de dégradation de l'excipient. La Figure I.12 représente la libération du principe actif à partir d'une matrice érodable.

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinale sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue les matrices lipidiques ou hydrophobesc et les matrices polymériques.

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice. Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif (Levacher, 2006, Lefèvre, 2015).

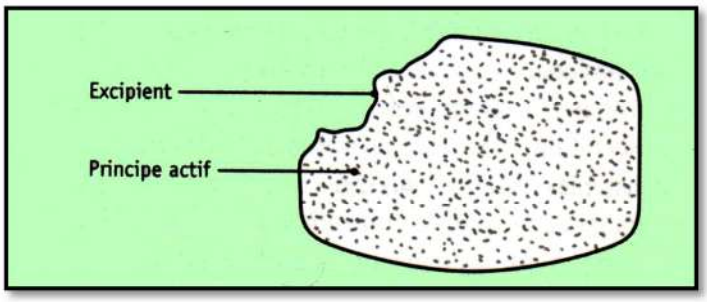


Figure I.12 Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)

I.4.2.3. Matrices hydrophiles

Les comprimés à matrices hydrophiles sont des formes à libération contrôlée et sont constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables (Veyres et al., 2010).

Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes. Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif.

Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices hydrophiles. Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé.

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée qui s'oppose à la libération rapide du principe actif (Levacher, 2006 ; Lefèvre, 2015). La Figure I.13 présente le mécanisme de libération du principe actif à travers une matrice hydrophile.

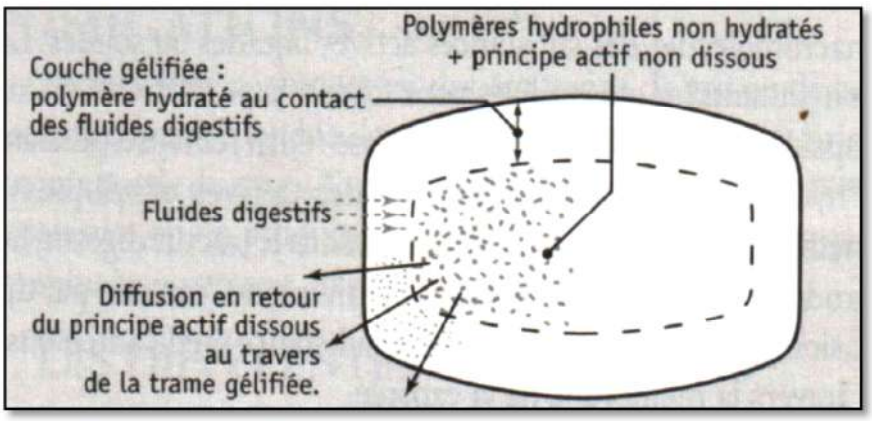


Figure I.13 Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile

I.4.2.4. Matrices hydrophiles à base de polysaccharides

Les polysaccharidiques sont très utilisés dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments, aussi bien sous forme naturelles ou modifiée.

On cite comme exemples, les éthers de cellulose, tels que l'HPMC et la CMCNa, les amidons thermiquement modifiés comme l'amidon prégélatinisé, le chitosane ou encore les gommes telles que la Gomme Guar et la gomme xanthane (Melia, 1991 ; Park et al., 1993).

I.5. POLYSACCHARIDES

I.5. 1. Concepts généraux

Un polymère est une macromolécule qui se compose d'unités répétitives appelées monomères, lorsque les monomères sont identiques on parle d'homopolymères mais au contraire, lorsqu'au moins deux unités monomériques sont différentes il s'agit plutôt de copolymères. Ces unités sont reliées entre elles par des liaisons covalentes. Il existe deux grandes classes de polymères : les naturels et les synthétiques. Mais dans l'industrie pharmaceutique, le choix se porte le plus souvent sur les biopolymères et ce parce qu'ils présentent les avantages d'être économiques, disponibles, non-toxiques et souvent même biocompatibles et bio- résorbables (Satturwar et al., 2003 ; Kulkarni et al., 2012).

Les polysaccharides constituent une famille très importante de molécules polymériques appelés aussi glycanes, polyosides, polyholosides ou sucres complexes. Ils font partie de la famille des glucides ou en langage courant des sucres. Ce sont des sucres complexes, formés d'un grand nombre (jusqu'à 500) de molécules simples, soit de même nature chimique (homopolysaccharide), soit de plusieurs types de sucres simples liés ensemble (hétéroplysaccharides).

I.5.2 Classification des polysaccharides

Comme tous les polymères, les polysaccharides peuvent être classés selon plusieurs critères, notamment : leur charge, leur structure ou encore leur origine (Rohit et al., 2014).

1. Selon leur charge on compte (Figure I.14):

- ✓ Les polysaccharides anioniques : Gomme arabique et pectine.
- ✓ Les polysaccharides cationiques : Chitosane.
- ✓ Les polysaccharides non-ioniques : Cellulose.

2. Selon leur structure :

- ✓ Linéaire : Amylase, pectine…
- ✓ Ramifiées, à courte chaine (Gomme guar…), et à longue chaine (Gomme karaya…)

3. Selon leur origine :

- ✓ Marine (Extrait d'algues): Alginates, agar, carragheenans.
- ✓ Animale: chitine et chitosane.
- ✓ Végétale: Amidon et cellulose.
- ✓ Microbienne (Bactéries ou champignons): Glycane, pullulane, dextrane, xanthane.

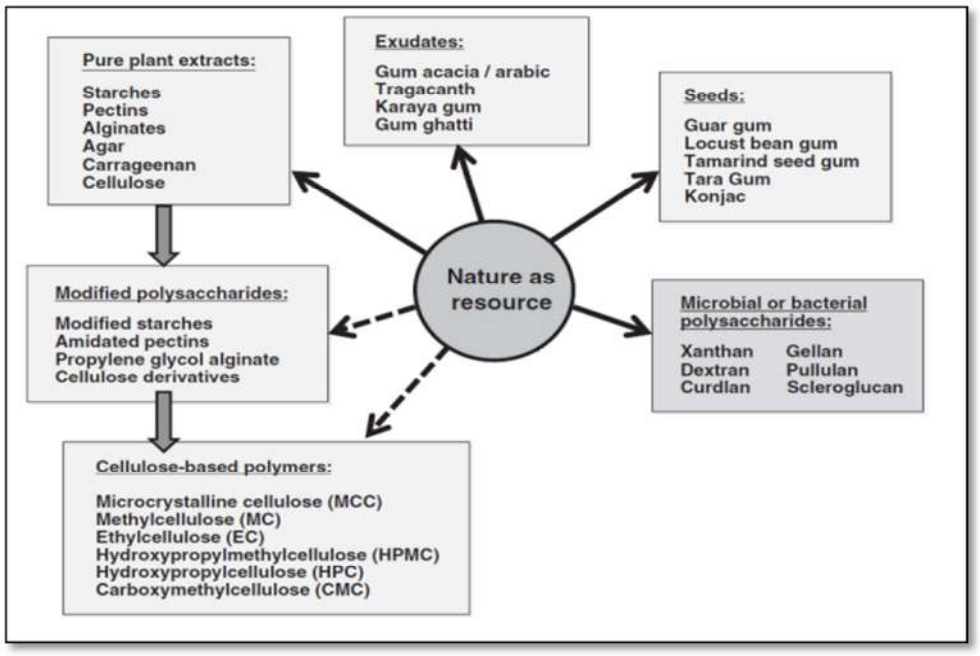


Figure I.14 Différentes classes de polysaccharides suivant leur origine (Rohit et al., 2014).

I.5.3. Polysaccharides microbiens

I.5.3.1. Généralités

Les polysaccharides microbiens sont des polysaccharides produits par des microorganismes. Comme ils sont majoritairement excrétés, on les désigne usuellement par le nom d'exopolysaccharides. Les exopolysaccharides peuvent être physiquement liés à la cellule (capsule) ou excrétés sous forme diffuse dans le milieu (« slime ») (Kennedy and Bradshaw, 1984).

Tableau I. 2 Exemples de polysaccharides d'origine microbienne

Polysaccharides	Souches productrices	Producteurs
Curdlan	*Agrobacterium sp* *Alcaligenes faecalis*	Takeda
Dextrane	*Leucocnostoc mesenteroides* *Leucocnostoc dextranicum*	Bayer, Henkel
Gellane méthylane	*Sphingomonas paucimobilis* *Methylophilus sp*	Kelko, British petroleum.
Wellane	*Alcaligenes sp*	Kelko
Xanthane	*Xanthomonas campestris*	Kelko, Rhodia.

On les classe souvent en 4 catégories (Sutherland, 1993):

1. le dextrane et le lévane produits par plusieurs espèces de bactéries,
2. les homopolysaccharides autres que le dextrane et le lévane,
3. les hétéropolysaccharides constitués d'unités répétées, de composition constante,
4. les hétéropolysaccharides de structure irrégulière.

La production de polysaccharides par voie microbienne présente de nombreux avantages (Sutherland, 1983) :

- disponibilité des matières premières,
- contrôle aisé du procédé,
- flexibilité du choix des sites de production,
- reproductibilité des propriétés et de la pureté,
- insensibilité aux conditions climatiques et aux pollutions.

Les inconvénients majeurs des polysaccharides microbiens concernent leur développement à l'échelle industrielle notamment :

- Le changement d'échelle 'scale up' difficile ou la difficulté à extrapoler des résultats obtenus au laboratoire vers la production industrielle.
- La grande viscosité du milieu, qui rend délicates l'aération et l'agitation, rendant ainsi le procédé plus coûteux du fait que la demande d'énergie augmente.

I.5.3.2. Gomme xanthane

La gomme xanthane est un exopolysaccharide anionique, produit par les bactéries *Xanthomonas campestris* (Sutherland, 1990) du genre *Xanthomonas sp,* qui sont des bactéries strictement aérobies, phytopathogènes, à Gram négatif et en forme de petits bâtonnets (cocobacilles de taille moyenne : 0,7-1,8 µm) (Holt *et al*., 1994). Il est possible de résumer la biosynthèse du xanthane en 5 grandes étapes (Katzen *et al*., 1998):

1. conversion des sucres simples en précurseurs activés,
2. assemblage en une sous unité pentasaccharidique fixée à la membrane interne par un transporteur polyprénol phosphate (lipide isoprénique),
3. addition des groupements pyruvate et acétate,
4. polymérisation des unités pentasaccharidiques,
5. et enfin, excrétion du polymère.

Afin d'obtenir la GX sous la forme d'une poudre, une succession d'étapes est nécessaire : précipitation avec de l'alcool isopropylique, séchage, broyage et purification.

La structure primaire de la gomme xanthane est constituée d'un enchaînement d'unités pentasaccharidiques. Chaque unité contient du D-glucose, du D-mannose et du D-glucuronate au rapport molaire de 2:2:1, et des quantités variables d'acétate et de pyruvate qui dépendent de la souche et des conditions de culture. La structure de base de la macromolécule correspond à celle de la cellulose (liaison (β 1 ~4) entre les monomères de D-glucose) avec une chaîne latérale trisaccharidique tous les deux résidus de glucose (Figure I. 15). Cette chaîne est constituée de 2 résidus D-mannose et d'un résidu D-glucuronate. Le groupement acétyle est fixé sur le C6 du mannose voisin de la chaîne cellulosique et le groupement pyruvyle est lié sous la forme acétal avec les C4 et C6 du mannose terminal (McNeely et Kang, 1973 ; Lawson et Sutherland, 1978).

Le poids moléculaire de la gomme xanthane varie entre 1 et 5x 10^6 g/mol, en fonction des techniques d'analyse et des conditions de culture (Kang et Pettit, 1993). D'une condition de culture à une autre, le poids moléculaire est différent et le nombre d'unités pentasaccharidiques peut varier entre 2000 et 4500. Un contrôle très strict des conditions de fermentation tels que l'aération, l'agitation, la quantité d'oxygène absorbée, le pH, ou encore la température, permet de garantir une bonne reproductibilité (Simon, 2001). Une limitation en oxygène ou une augmentation de température peuvent entraîner une diminution linéaire du poids moléculaire (Herbst et coll., 1988 ; Flores et coll., 1994) A titre d'exemple, des molécules de xanthane produites à 25°C présentent un poids moléculaire moyen supérieur à celui de molécules produites à plus hautes températures (Casas et coll., 2000). Mais dans tous les cas, la composition de l'unité pentasaccharidique en D-glucose, en D-mannose et en D-glucuronate reste inchangée pour une souche donnée.

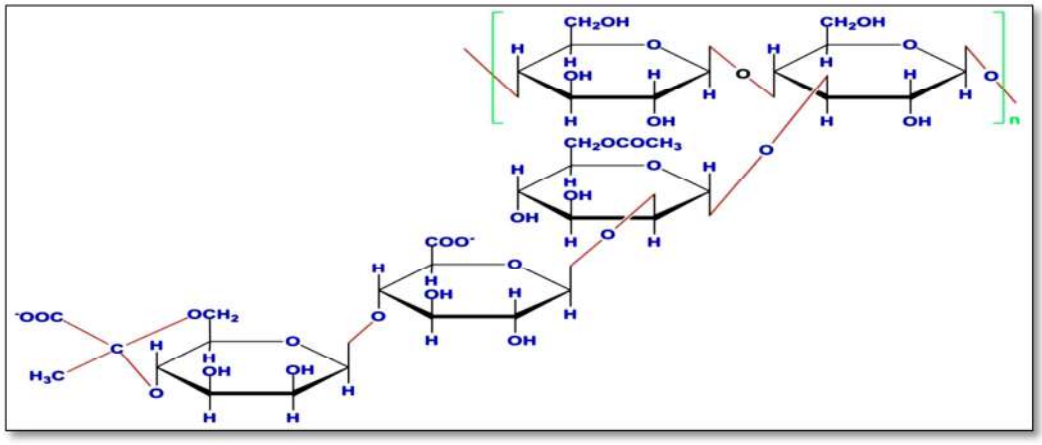


Figure I. 15 Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane

Selon Moorhouse *et al.* (1977), la conformation du xanthane cristallin est en hélice quintuple, que le pas est de 4,7 nm et que les macromolécules de GX adoptent la même conformation en solution aqueuse: hélicoïdale ordonnée. Cette structure peut subir une transition ordre-désordre, provoquée par une élévation de la température au-delà de la température de transition (Tm ~ 55 °C pour 1 % m/m de GX) ou par de faibles forces ioniques (< 10^{-3} M NaCl) (Morris, 1990 ; Sutherland, 1990) et conduira à la formation d'une chaîne flexible et désordonnée entraînant une diminution de la masse molaire et de la viscosité des solutions (Dentini *et al.*, 1984 ; Paoletti *et al.*, 1983 ; Lecourtier *et al.*, 1986 ; Rochefort et Middleman, 1987). Tm dépend de nombreux facteurs tels que la masse molaire, le contenu en pyruvate et acétate, la force ionique, etc. Elle augmente linéairement avec le logarithme de la force ionique totale (Kitamura *et al.*, 1991). La stabilité thermique peut donc être améliorée par de faibles quantités d'électrolytes qui réduisent les répulsions électrostatiques entre les anions carboxyliques.

I.5.3.3. Différents régimes de concentration

L'organisation du xanthane en solution à l'échelle moléculaire est liée à plusieurs facteurs notamment : la température, la force ionique, les substituants, la concentration en polymère.

La concentration en polymère gouverne plus particulièrement l'organisation supramoléculaire. A l'état dilué, les macromolécules peuvent être considérées comme des cylindres indépendants semi-rigides « worm-like chains ». Au fur et à mesure que la concentration en polymère augmente, les macromolécules remplissent l'espace sans toutefois pénétrer le volume hydrodynamique « exclu » de leurs proches voisines. A partir d'une certaine concentration c^* (appelée concentration de recouvrement), les chaînes s'enchevêtrent et commencent à former un réseau tridimensionnel. Ce domaine de concentration est appelé «régime semi-dilué» et commence pour le xanthane à des valeurs très faibles : de 150 à 400 ppm selon les masses moléculaires, pour des concentrations en NaCl inférieures à 0,1 M.

Le passage au régime concentré, qui marque la fin du régime semi-dilué, n'est pas toujours observable. Il a été mis en évidence entre 0,6 et 0,8 % pour le xanthane, mais cette concentration seuil (notée c^{**}) varie selon la technique de mesure utilisée et aussi selon l'histoire thermique de l'échantillon. Des comportements de type gel « faible » apparaissent dès ces concentrations. Les interactions mises en jeu dans ces gels sont de faible énergie, à courte distance, réversibles. Elles sont de type « physique » (par opposition aux gels« chimiques », liés de façon covalente) : liaisons hydrogène, interactions de Van der Waals,

liaisons électrostatiques attractives, répulsions entre sites ionisés du polymère, effets hydrophobes.

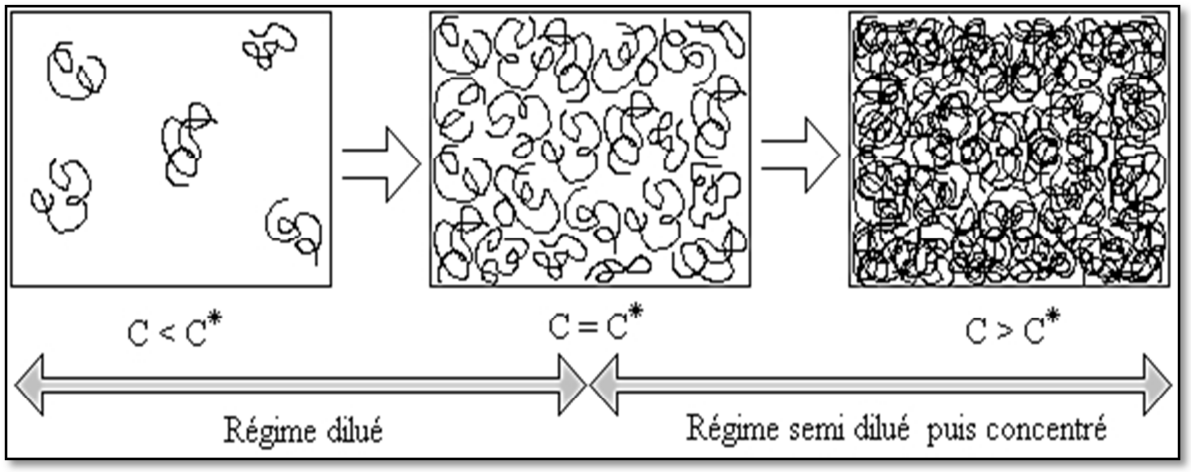


Figure I.16 Régimes de concentrations des polymères

I.5.3.4. Rhéologie des solutions de gomme xanthane

Les connaissances actuelles sur la structure et la conformation de la gomme de xanthane expliquent beaucoup de ses propriétés uniques en solution. Lorsque le cisaillement augmente, la viscosité est progressivement réduite. Suite à la suppression du cisaillement, la viscosité initiale est récupérée presque instantanément (Oviatt and Brant, 1993). La gomme a des propriétés épaississantes dès les basses concentrations (0,1 %) et est efficace à 0,5 % comme agent stabilisant (Simon, 2001 ; Baeza et al., 2005). Les propriétés rhéologiques de la GX en solution montrent un seuil d'écoulement et une viscosité élevée des solutions à de faibles taux de cisaillement. Pour des taux de cisaillement élevés, la viscosité diminue donnant lieu à un comportement rhéofluidifiant. Ce caractère rhéologique est expliqué au départ par un enchevêtrement des bâtonnets rigides de GX formant un réseau par des interactions ioniques et hydrogène imposant ainsi une viscosité élevée au repos. Les bâtonnets qui emprisonnent l'eau ne peuvent pivoter et donnent un aspect de pseudogel au liquide (Simon, 2001). Lorsque la contrainte de cisaillement minimale nécessaire pour obtenir un début d'écoulement est atteinte, cela correspond au seuil d'écoulement de la solution. Les molécules s'orientent alors dans le sens du cisaillement (Figure I.17), diminuant ainsi la viscosité de la solution (Doublier, 1993).

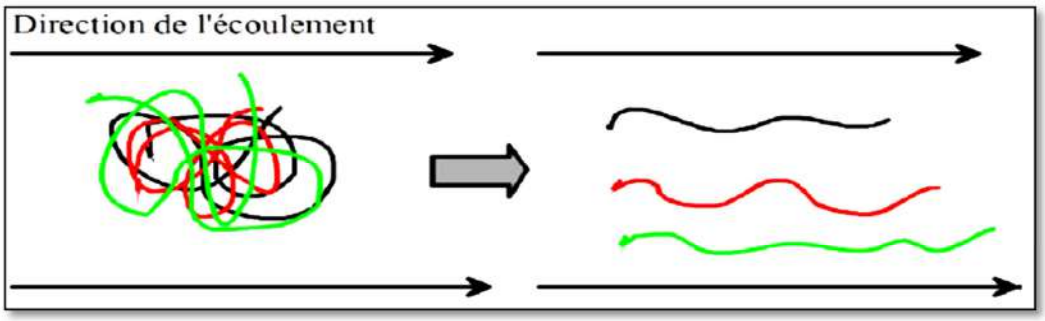


Figure I.17 Ecoulement d'une solution de polymère sous l'effet d'un cisaillement

L'effet des sels sur la viscosité d'une solution de gomme xanthane dépend de sa concentration. A des concentrations inférieures à 0.25%, les sels monovalents, tels que le NaCl, baissent légèrement la viscosité. A des concentrations supérieures, la viscosité augmente en fonction de la concentration en sels, mais au-delà d'une concentration en sel > 0.1%, un plateau est atteint et donc il serait inutile d'utiliser de plus fortes concentrations en sel. Par ailleurs, la viscosité de la gomme xanthane n'est que peu influençable par le pH. Le xanthane est généralement stable à des pH compris entre 2 et 12. Cela dépend aussi de la concentration. Pour de faibles concentrations, on voit la viscosité diminuer au-delà d'un certain pH.

La gomme xanthane est facilement soluble dans les solutions acides telles que des solutions d'acide acétique à 5%, et d'acide phosphorique à 25%.

I.5.3.5. Quelques applications de la gomme xanthane

Les propriétés physicochimiques du xanthane en font un produit très utilisé. En plus de sa principale caractéristique de modifier les propriétés rhéologiques des solutions aqueuses (Sutherland and Ellwood, 1979), la gomme xanthane se caractérise par :

- Une bonne dissolution dans l'eau chaude et l'eau froide,
- Une viscosité élevée à faible cisaillement, même à faible concentration,
- Une viscosité constante et indépendante du pH (pour des pH compris entre 1 et 1l) et de la température (jusqu'à 120°C),
- Une pseudoplasticité et thixotropie,
- La récupération instantanée de la viscosité après l'application d'un cisaillement,
- La compatibilité avec un grand nombre de substances,
- La synergie avec des polysaccharides végétaux comme les galactomannanes de guar.

Les industries chimiques, pétrochimiques, alimentaires et pharmaceutiques sont les principaux utilisateurs (Yalpani and Sandford, 1987). Les qualités exceptionnelles, décrites ci-dessus, rendent le xanthane irremplaçable pour certaines applications alimentaires. Il favorise la libération rapide des arômes, offre une bonne impression gustative, est neutre en goût et est compatible avec d'autres ingrédients (protéines, lipides et polysaccharides) (Morris, 1987). En effet, environ 60% du xanthane produit est de qualité alimentaire (Sutherland, 1993) et le marché continue de progresser, notamment aux Etats-Unis, où les habitudes alimentaires entraînent le développement de la gomme xanthane. Le marché de la cosmétique contribue lui aussi fortement à l'essor de la gomme qui constitue un ingrédient de base dans la formulation des gels douches, des crèmes et des pâtes dentifrices garantissant l'obtention de produits avec une texture satisfaisante. Le Xanthane a en particulier remplacé des gommes d'arbres de récolte compliquée et de quantités limitées dans des utilisations nombreuses. Il maintient en suspension dans les liquides des produits de petite taille ou mêmes des molécules ou particules microscopiques insolubles ce qui revient à dire qu'il stabilise les émulsions et tous les mélanges difficiles parce qu'ils connaissent une sédimentation (mélanges de minéraux et sels, vitamines.). Comme le Xanthane est en plus très visqueux, il remplace les ingrédients plus chers comme les oeufs comme liant. Il est encore plus visqueux en présence de Guar mais gélifie avec la tara, la caroube ou le Konjac (50% :50%) (Linton., 1991).

I.6. POLYSACCHARIDES MODIFIES

I.6.1. Généralités

Les biopolymères sous leur forme native offrent de multiples possibilités d'utilisation, mais présentent quand même l'inconvénient de ne pas pouvoir satisfaire tous les besoins du formulateur dans tous les domaines, ce qui conduit souvent les chimistes à une alternative très intéressante pour pallier à cet inconvénient et qui est la modification ou la fonctionnalisation de ces biopolymères. La fonctionnalisation permettra non-seulement de doter ces polymères de nouvelles propriétés et d'élargir leurs domaines d'utilisations mais aussi de limiter le recours à certains produits synthétiques nocifs pour le consommateur et l'environnement. Il existe plusieurs méthodes ou stratégies permettant la modification des bioplymères en fonction des objectifs à atteindre et des fonctions présentes dans la molécule du polymère. Dans le cas des polysaccharides, on s'intéresse le plus souvent aux fonctions alcools car c'est les fonctions majoritairement présentes dans la structure du polysaccharide, étant donné que c'est une chaine glucidique. D'où le fait de recourir très couramment à des réactions d'estérification et d'éthérification en utilisant différentes méthodes et réactifs (Figure I.18)

(Modi., 2000). Dans le reste du manuscrit nous nous intéresserons uniquement aux réactions d'éthérification.

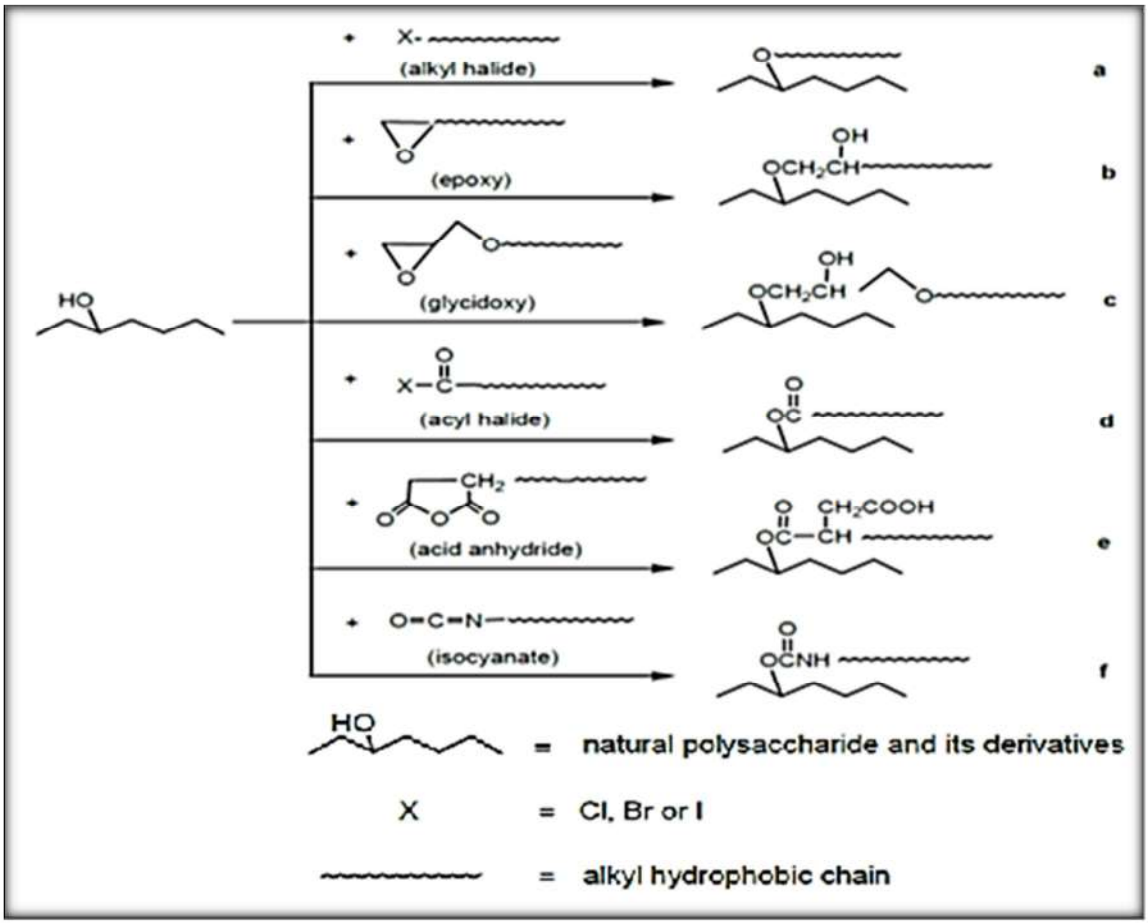


Figure I.18 Différentes réaction d'éthérification (a, b, c) et estérification (d, e, f) des polysaccharides

1.6.2. Etherification des polysaccharides

Les réactions d'éthérification des polysaccharides ont lieu majoritairement selon deux stratégies :

- **Réaction avec un époxyde alkylique**

Les dérivés d'époxyde sont les intermédiaires les plus utilisés pour la synthèse de polysaccharides hydrophobiquement modifiés par l'intermédiaire de réactions d'éthérification. Deux catégories de produits sont le plus souvent utilisés : l'époxyde alkylique ou un éther glycidylalkylique. D'une façon générale, le polysaccharide est d'abord mélangé à une base forte, telle que NaOH, KOH, NaH, ou hydroxyde de tetrabutylammonium (TBAOH), sous atmosphère d'azote et l'agent d'éthérification (époxyde alkylique ou éther

glycidyliquealkylique) est plus tard ajouté au milieu de réaction. Pratiquement, la présence d'un catalyseur est nécessaire pour que l'addition nucléophile ait lieu.

- **Réaction avec un halogénure d'alkyle**

Cette réaction permet la préparation facile d'une variété de biomatériaux ayant des propriétés intéressantes (Creuzet *et al.*, 2006 ; Finelli *et al.*, 2009). Les réactifs d'éthérification habituellement utilisés pour la modification sont des halogénures d'alkyl (RX) (Figure I.19).

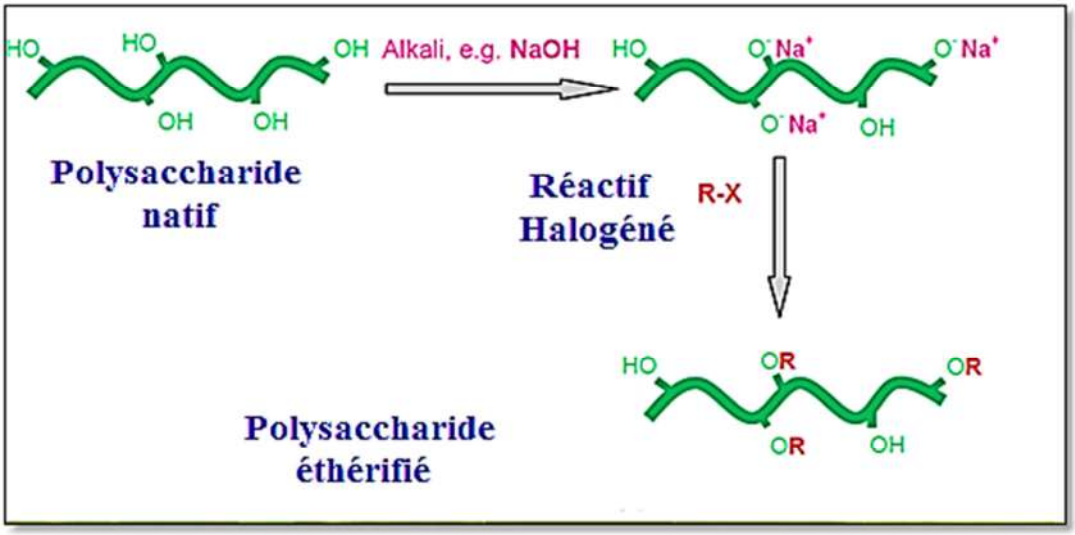


Figure I.19 Réaction d'éthérification des polysaccharides avec les halogénures d'alkyle R-X

D'une façon générale, le polysaccharide est d'abord mélangé avec une base forte, par exemple, hydroxyde de sodium aqueux, plus tard, l'alcoolate formé est mis à réagir avec l'halogénure, pour former les éthers alkyliques. Cette stratégie a été appliquée sur divers polysaccharides comprenant la cellulose et dérivés (cellulose hydroxyéthylique (HEC), cellulose carboxyméthylique (CMC) (Blasutto *et al.*, 1995), cellulose hydroxypropylique (HPC). Cette réaction est aussi connue sous le nom de réaction de Williamson et dont le mécanisme est celui d'une réaction de substitution nucléophile.

Dans le Tableau I.3 sont présentés quelques exemples de modification des polysaccharides par éthérification avec les conditions de modification ainsi que les solvants utilisés qui varient d'un polymère à un autre.

Tableau I.3. Quelques polysaccharides modifiés par éthérification avec un halogénure d'alkyle.

Polysaccharide	Réactif	Conditions réactionnelles	Références
Cellulose	$CH_3(CH_2)_n CH_2Br$. n=6-16	DMSO. NaOH ou NaH. 22°C. 15-92h	(Landoll. L. M. 1990)
CMC	$CH_3(CH_2)_nCH_2Br$. n=20	50% (wt) (Alcool tertio-butylique/eau). LiOH ou NaOH (pH=11.4~14).Avec ou sans TMAC 90°C. 3h	(Sau., 2008)
HEC	$CH_3(CH_2)_7CHCH(CH_2)_8$ Cl	DMAc. 24h	(Mendes et al., 2010)

I.6.3. Xanthane carboxymethylé

Un des dérivés les plus importants de la gomme xanthane est le carboxymethyl xanthane (CMX), obtenu à partir d'une réaction d'éthérification (synthèse de williamson) entre l'acide monochloroactéique et les groupements hydroxyde de la gomme xanthane (Silva *et al*., 2004).

Comme pour la gomme guar (Honghong et al., 2012), le kappa- carrageenan (Leong *et al*., 2011) et la gomme kondagogu (Kumar et Munish, 2012) l'éthérification de la gomme xanthane se produit en deux étapes. Une première étape dite d'alcalisation est l'étape durant laquelle une activation des fonctions OH a lieu par la formation d'ions alcoolates (Eq I.10).

$$\mathbf{GX\text{-}OH + NaOH \rightarrow GX\text{-}ONa + H_2O} \qquad \text{(I.10)}$$

La seconde étape consiste en une réaction entre l'alcoolate et l'acide monochloroacétique (AMCA) et la formation de la carboxymethyl xanthane (Eq I.11) :

$$\mathbf{GX\text{-}ONa + Cl\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}ONa \rightarrow GX\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}COONa + NaCl} \qquad \text{(I.11)}$$

La synthèse du carboxymethyl xanthane a été réalisée en suivant différents protocoles en variant le type de solvant utilisé, la température et le temps de la réaction.

Rajat *et al*. (2010) et Munish *et al*. (2012) ont opéré en milieu homogène, où le xanthane natif a d'abord été dispersé dans une solution d'NaOH à 45% et laissé sous agitation pendant 30mn à basse température (15-18°C). Ensuite, 10ml d'une solution d'acide monochloroacétique a été ajoutée, et la température augmentée à 70°C. Cette réaction a duré 30mn. Maiti *et al*. (2007) ont également procédé de la sorte, mais à une température de 60°C et la réaction a duré une heure.

I.6.3.1.Applications du carboxymethyl-xanthane

Les CMX sont principalement utilisés pour moduler la libération de certains principes actifs, notamment sous forme de matrices hydrophiles ou de microparticules. Des matrices hydrophiles de prednisolone (Siddhartha et Biswanath., 2014) et de diclofenanc (Munish *et al*., 2012) ont été préparées à base de CMX. Munish *et al*. (2012) ont trouvé que la libération du diclofenac à partir des matrices de CMX était plus rapide qu'à partir des matrices à base de xanthane.

Maiti *et al*. (2007) et Menedes *et al* (2012) ont respectivement utilisé les microparticules formulée avec la CMX pour l'encapsulation l'albumine bovine (BSA) et de cellules chondrocytes vivantes. Selon Rajat *et al*. (2010), la microencapsulation de l'ibuprofène dans des particules de CMX permet de limiter la libération de l'ibuprofène en milieu acide et que les CMX assurent un effet gastrorésistant.

I.6.3.2. Caractérisation physico-chimique

Pour la caractérisation des polysaccharides modifiés, il est souvent nécessaire de recourir à plusieurs méthodes d'analyse physico-chimiques qui permettent non-seulement de confirmer la modification mais aussi de comprendre le comportement de ces nouveaux produits afin de mieux adapter leur utilisation. Parmi les techniques les plus utilisées on retrouve la Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR) (Rajat et al., 2010, Siddhartha et Biswanath., 2014, Munish *et al*., 2012), Résonance magnétique nucléaire (H^1-RMN et C-RMN) (Siddhartha et Biswanath., 2014), la SEC-Mals, la Diffraction de rayons X (DRX) (Munish et al., 2012), la Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) (Rajat et al., 2010, Siddhartha et Biswanath., 2014), la Microscopie électronique à balayage (MEB) (Munish *et al*., 2012).

I.7. CONCLUSION

Ce chapitre relate une synthèse bibliographique de toutes les notions fondamentales utiles sur les systèmes à base de biopolymères.

La facilité avec laquelle on peut fabriquer une émulsion masque la complexité des phénomènes mis en jeu. Les émulsions sont utilisées comme véhicules pour administrer divers médicaments à la peau. Au cours des dernières années, il y a eu un véritable regain d'intérêt pour les biopolymères et surtout les polysaccharides qui trouvent des applications dans presque tous les domaines, particulièrement en pharmacie où ils servent à stabiliser les émulsions ou encore à la fabrication de certaines formes nouvelles tels que les émulgels ou les

matrices hydrophiles à base d'hydrogels pour la libération prolongée de certains actifs médicamenteux.

Les formes orales à libération modifiée, telles que les matrices hydrophiles permettent d'éviter les problèmes d'irritation de la muqueuse et de la dégradation de certains principes actifs grâce à une libération continue qui résulte en la diminution du nombre de prises. Ce qui augmente le confort du patient et son observance au traitement.

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

II.1. INTRODUCTION

Ce chapitre, est consacré à la présentation détaillée de tous les produits utilisés dans les différentes parties expérimentales, ainsi que toutes les étapes et les modes opératoires suivis pour les préparations des émulsions, des émulgels et des matrices hydrophiles à base de xanthane et de xanthane modifié. Sans bien sûr, oublier de décrire les protocoles des différents tests de caractérisation analytiques, physico-chimiques et pharmaco-techniques employés.

La plus grande partie du travail a été réalisée au niveau du Laboratoire Matériaux et Environnement (LME) sis à l'université de Médéa et une autre partie au niveau du Laboratoire Saidal de Médéa. Les analyses physico-chimiques, notamment la H-RMN et la DRX ont été réalisées au niveau du Laboratoire d'Analyse des Biopolymères à l'université d'Oran. Quant à l'analyse rhéologique, elle a été réalisée au niveau du Laboratoire d'Analyse Fonctionnelle des Procédés Chimiques de l'université Saad Dahleb de Blida.

II.2. MATÉRIEL

II.2.1. Matières premières

II.2.1.1. Principe actif

Le principe actif utilisé est le piroxicam (PX) (1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3 carboxamide) ; c'est un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) appartenant à la famille des oxicams. Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou légèrement jaune. Sa structure chimique est illustrée sur la figure II.1.

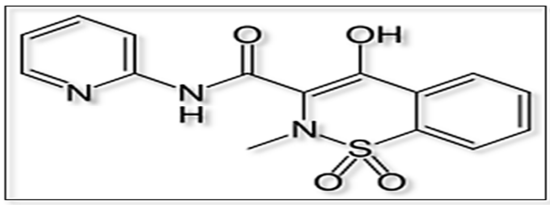


Figure II.1 Formule développée du Piroxicam.

Le piroxicam utilisé dans cette étude a été soumis à des tests d'identification en suivant les spécifications de la pharmacopée (USP 38, 2016). Ces tests ont été effectués au niveau des laboratoires Saidal de Médéa. Il a l'aspect d'une poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

II.2.1.2. Excipients

a/ Phase organique

La phase organique utilisée est l'huile de nigelle ; c'est une huile végétale extraite à partir des graines d'une plante nommée *Nigella sativa,* du latin nigellus "noirâtre". Les petites graines aromatiques sont communément connues sous le nom de cumin noire, "black seed" en anglais, "Habbat el baraka ou encore El habbah sawda" dans les pays arabes et "Sinoudj" en Algérie (Ghedira, 2006). Les graines de nigelle contiennent entre 37,9-39,2% d'huile fixe. D'après Ramdan *et* Mörsel (2002), cette huile est essentiellement constituée de lipides neutres (96,1%-97,2%), de lipides polaires (3%) et de phospholipides (0,32-1,05%). L'analyse des phospholipides (PL) par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), a permis d'identifier principalement sept constituants; phosphatidyl choline (46% des PL), phosphatidyl éthanolamine (25%), phosphatidyl sérine (12%), phosphatidyl inositol (9,56%), lysophosphatidyl choline (4,23%), phosphatidyl glycérol (1,51%) et lysophosphatidyl éthanolamine (1,2%). Une étude complémentaire sur les glycolipides de Nigella sativa a permis de séparer et d'identifier six composés, dont le plus abondant est le digalactosyl diacyl glycérol qui forme 55,6% des glycolipides totaux (Ramadan *et* Mörsel, 2003). L'analyse phytochimique de deux variétés des graines Nigella sativa (provenant d'Iran et de Tunisie) a montré que le principal acide gras insaturé est l'acide linoléique suivi par l'acide oléique, alors que l'acide gras saturé majoritaire est l'acide palmitique. La présence d'autres acides gras; myristoleique, palmitoleique, margarique, arachidique, eicosenoique, behénique, lignocérique a été également détectée (Nickavar *et al*., 2003, Cheikh-Rouhou *et al*., 2007). L'huile de nigelle est également très riche en stérols (17,41-42,66% de la matière insaponifiable), dont le β-sitostérol est le plus abondant (44-54%), suivi par le stigmastérol (16.57–20.92%), Δ7-stigmasterol, Δ7-avenasterol et le cholestérol qui sont également détectés mais à des taux plus faibles. L'huile de nigelle utilisée dans cette étude est de marque 'Abu el Kassim' achetée dans un supermarché en Algérie.

b/ Tensioactifs

Deux tensioactifs non ioniques ont été utilisés, il s'agit du Tween 80 et du Span 80, tous deux ont été obtenus de chez Sigma Aldrich (Allemagne).

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

palmitique. Son HLB est d'environ 15 et sa concentration micellaire critique (CMC) est de l'ordre de 13-15 mg/L.

Le Span 80 est un tensioactif hydrophobe appartenant à la famille des sorbitanes. C'est un solide de couleur crème. Il est soluble dans les huiles et les solvants organiques. Mais, il est dispersible dans l'eau. Son HLB est de 4.3.

c/ Gomme xanthane

La gomme xanthane est un polyoside anionique de masse moléculaire élevée produit par fermentation de glucides par *xanthomonas campestris*. Il se compose d'une chaine principale constituée d'unités D-glucose liées par des ponts glycosidiques β (1→ 4). Une unité anhydroglucose sur 2 porte une chaine latérale triosidique constituées d'un résidu acide glucuronique compris entre 2 unités mannose. La plupart des unités terminales contiennent un groupement pyruvate et l'unité mannose adjacente à la chaine principale peut être acétylée en C-6**.** Sa masse moléculaire relative est voisine de $1x10^6$. Elle existe sous la forme de sel sodique, potassique ou calcique. La gomme xanthane (GX) utilisée dans cette étude est sous forme sodique et a été fournie par Rhodia. Elle présente une monographie répondant à la pharmacopée américaine (USP 38, 2016).

d/ Carbopol 934

Le carbopol 934 est l'un des polymères gélifiants utilisé dans cette étude. C'est un polymère synthétique d'acide acrylique, de haut poids moléculaire. Il est essentiellement utilisé comme gélifiant, épaississement, dispersant, et émulsifiant dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques. Le carbopol 934 utilisé dans cette étude a été fourni par Sigma Aldrich (Allemagne).

e/ Hydroxypropylméthylcellulose

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est une cellulose partiellement O-méthylée et O-(2-hydroxypropylée) comme le montre la Figure II.2. On la trouve sous forme pulvérulente ou sous forme de granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation. Pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène, l'hypromellose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale. L'HPMC est préparée par éthérification à partir d'une forme purifiée de l'alphacellulose issue de la pulpe de bois rendue réactive par un traitement à la soude caustique qui conduit à une

cellulose alcaline réactive ; cette dernière en présence du chlorométhane et l'oxyde de propylène à température élevée sera convertie en HPMC.

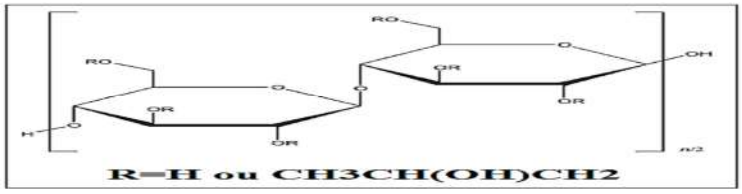


Figure II.2 Structure chimique de l'hyperomellose.

f/ Propylène glycol

Le propylène glycol (PG) ou propane-1,2-diol appelé aussi 1,2-dihydroxypropane, méthyle glycol est obtenu à partir de la réaction de l'oxyde de propylène avec l'eau pour former du mono propylène glycol (MPG), les réactions ultérieures produisant des di-(DPG), tri-(TPG) et autres propylène-glycols (Dawson, 1986)**.** C'est donc un diol utilisé dans de nombreux domaines Industriels et pharmaceutiques ou agro pharmaceutiques (solvant ou surfactant de pesticides). A faible dose, il est utilisé comme additif alimentaire. Le propylène glycol interagit avec la couche cornée et améliore donc la pénétration de certains actifs médicamenteux (Cheong *et* Choi, 2003, Gao *et* Singh, 1998, Santoyo *et al.*, 1995).

g/ Alcool benzylique

L'alcool benzylique est un excipient utilisé en tant que conservateur à des concentrations de 1-2% ou de solvant à des concentrations supérieurs à 5% (Raymond *et al*., 2009). La formule chimique de l'alcool benzylique (AB) est C_7H_8O de masse molaire 108.14 g/mol. Il se présente sous forme de liquide visqueux, incolore dégageant une odeur caractéristique. L'alcool benzylique utilisé a été fourni par Sigma aldrich.

h/ Lactose Monohydraté

Le lactose monohydrate présente une monographie à la Pharmacopée Européenne (PE 8.1, 2016) ; il a été fourni gracieusement par Saidal-Médéa.

i/ Stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium utilisé est de marque Axopharma. Il présente une monographie à la Pharmacopée Européenne. C'est est un composé du magnésium et d'un mélange d'acides organiques solide, principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables, d'origine animale ou végétale. Il est sous forme de

poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher; il a été fourni gracieusement par Saidal-Médéa.

II.2.1.3.Réactifs

Les produits chimiques utilisés dans cette étude sont listés dans le Tableau **II.1.**

Tableau II.1. Liste des produits chimiques utilisés

Nom du produit	Nom du fournisseur
Acétonitrile	Sigma-Aldrich
Acide Phosphorique	Panreac
Acide monochloroacétique	Fluka
Chlorure de Potassium	Sigma-Aldrich
HCl	Sigma-Aldrich
NaOH	Sigma-Aldrich
Phosphate Monopotassique	V.W.R. Chemicals(Merk)

II.2.2. Appareillages et consommables

Pour la pesée, une balance de précision de marque Denner instrument ou Mettler Toledo MS2204S (précision de 10^{-4}) a été utilisée. Pour la préparation des émulsions, un homogénéisateur Ultra-turrax de type IKA®T18 basic a été utilisé. Le chauffage et l'agitateur magnétique ont été réalisés à l'aide d'un agitateur Heidolph, MR Hei-standard.

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH mètre de marque Hanna PH209, la conductivité a été mesurée à l'aide d'un conductimètre de marque Hanna HI8600 et l'indice de réfraction avec un réfractomètre de type Novex Hollande. Un duromètre de type Sotax et un dissolutest de marque Sotax At7 ont été employés pour la caractérisation des dispersions.

Pour les analyses physicochimiques, un spectrophotomètre d'absorption UV-Vis de type Lambda 25 Perkin Elmer et un spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge de type (Shimadzu, Japan) ont été utilisés. La chromatographie en phase liquide à haute performance a été réalisé à l'aide d'un appareil de type Waters 2695. La microscopie optique a été effectuée à l'aide d'un microscope Olympus et la microscopie électronique à balayage à l'aide d'un appareil de type JEOL JSM-6360. La diffraction de rayons X a été réalisé à l'aide d'un DRX de type Brüker (Allemagne). La spectrométrie à résonnance magnétique et nucléaire du proton H-RMN a été réalisée à l'aide d'un appareil de type Brüker (Allemagne).

Pour les essais réhologiques, un viscosimètre de type HAAKE Visco-Tester (VT5) et, un rhéomètre de type Physica MCR 302 (Anton Paar) ont été employés.

II.3. METHODES

II.3.1. Formulation d'émulgels à base d'huile de nigelle

II.3.1.1. Formulation et caractérisation des émulsions d'huile de nigelle

Les propriétés organoleptiques (odeur, couleur, aspect), physiques (densité, indice de réfraction) et chimiques (indice d'acide, indice de saponification, indice d'ester) de l'huile de nigelle ont d'abord été déterminés en suivant les modes opératoires décrits par le recueil de normes de l'académie française de normalisation pour les huiles végétales (Afnor, 2000).

Tous les protocoles ainsi que les formules de calculs sont donnés en Annexe A1.

Tableau II.2. Quantités de tensioactifs utilisés en fonction des valeurs de HLB.

		F1 : 2.5%	F2 : 5%	F4 : 10%
7	TW80	0.625	1.25	2.5
	SP80	1.875	3.75	7.5
8	TW80	0.875	1.75	3.5
	SP80	1.625	3.25	6.5
9	TW80	1.125	2.25	4.5
	SP80	1.375	2.75	5.5
10	TW80	1.375	2.75	5.5
	SP80	1.125	2.25	4.5
11	TW80	1.625	3.25	6.5
	SP80	0.875	1.75	3.5
12	TW80	1.875	3.75	7.5
	SP80	0.625	1.25	2.5

La HLB_r de l'huile de nigelle a été déterminée en suivant la méthode de Shahin *et al.* (2011) avec quelques modifications, où la concentration totale en tensioactifs a été variée.

Après avoir déterminé les quantités exactes correspondant à chaque valeur de HLB (Tableaux II.2 et II.3), on introduit dans un bécher la phase aqueuse ou hydrophile (H) contenant le tensioactif (Tween®80, HLB 15) dissous dans l'eau et la phase grasse ou lipophile (L) composée de l'huile de nigelle et du tensioactif lipophile (Span®80, HLB 4.3) dans un autre bécher, puis ces deux phases ont été chauffées à la température de 60 °C dans

un bain marie. Ensuite, on a procédé à une émulsification primaire par l'incorporation graduelle de la phase (L) dans la phase (H), sous agitation magnétique (1300 tr/mn) et enfin, à une homogénéisation avec un Ultra-turrax à la vitesse de 10000 tr/mn pendant 5 mn (Shahin *et al*., 2011). Les quantités de tensioactifs utilisés pour chaque préparation dépendent de la HLB et de la concentration totale en tensioactifs.

Pour des valeurs de HLB qui varient entre (7 et 12), les quantités de TA correspondantes sont calculées à partir des Eq.II.1, Eq.II.2 et Eq.II.3 (Griffin, 1949) :

$$HLB_{rqu} = x\,HLB_1 + (x-1)HLB_2 \quad \text{(II.1)}$$

$$x_{TA} = \frac{HLB_{huile} - HLB_{hydrophile}}{HLB_{hyrophobe} - HLB_{hydrophile}} \quad \text{(II.2)}$$

$$x_{TA} = \frac{HLB_h - HLB_2}{HLB_1 - HLB_2} \quad \text{(II.3)}$$

Avec : $HLB_2 < HLB_1$ et $HLB_h \geq HLB_2$

Tableau II.3. Pourcentage massique des deux tensioactifs correspondant à chaque valeur de HLB.

HLB (mélange)	Composition (m/m)
7	75% Span® 80 + 25 % Tween® 80
8	65% Span® 80 + 35 % Tween® 80
9	55% Span® 80 + 45 % Tween® 80
10	45 % Span® 80 + 55% Tween® 80
11	35 % Span® 80 + 65% Tween® 80
12	25% Span® 80 + 75% Tween® 80

Pour la caractérisation des émulions, on a utilisé plusieurs tests :

- Stabilité

Après la préparation des émulsions, on met des échantillons dans des tubes à essai, pour contrôler leur stabilité pendant 28 jours qui a été quantifiée par le calcul de l'indice de crémage selon l'Eq.II.4:

$$IC = \frac{Hs}{H0} \times 100 \quad \text{(II.4)}$$

Où **IC** : indice de crémage, $\mathbf{H_s}$: hauteur du serum en mm, $\mathbf{H_0}$: hauteur initiale de l'émulsion en mm.

Un test de stabilité accélérée par centrifugation à 2000 tr/mn a également été réalisé pour toutes les émulsions (Shahin *et al*., 2011).

- Sens de l'émulsion

Pour connaitre la nature des émulsions formulées, leurs conductivités électriques ont été mesurées à l'aide d'un conductimètre.

- Contrôle microscopique

La morphologie des émulsions préparées a été déterminée en utilisant un microscope optique après 24h de leur préparation.

II.3.1.2. Préparation de la phase gélifiée

Pour la formulation, la gomme xanthane a été choisie comme phase gélifiée. Les gels ont été préparés par simples dispersions sous agitation mécanique des quantités de xanthane choisies dans le volume requis d'eau distillée (0.5 et 1% en masse de xanthane) à T= 60°C jusqu'à dissolution totale. Ces gels ont été ensuite laissés au repos pendant 24 h avant d'être utilisés. La préparation des émulgels s'est déroulée d'abord, par le mélange sous agitation mécanique de l'émulsion préparée (contenant 20% (m/m) d'huile de nigelle et une quantité de TA correspondant à la HLBr) et de la phase gélifiante à un rapport massique égal à 1, suivi, d'une homogénéisation avec l'ultraturrax. Ce qui conduit à l'obtention des émulgels EMG1 et EMG2 correspondant respectivement à 0.5 et 1% en GX. D'autres émulgels EMG3 et EMG4 contenant 0.5% en xanthane ont également été formulés afin de constater l'effet du xanthane sur la stabilité des émulsions en dehors de leur HLBr.

Le tableau II.4 résume les compositions de toutes les formulations réalisées.

Tableau II.4. Composition massique des émulgels d'huile de nigelle.

Constituants	EMG1	EMG2	EMG3	EMG4
HN	20%	20%	20%	20%
SP60	1.75%	1.75%	1.75%	-
TW80	0.75%	0.75%	-	0.75%
GX	0.5%	1%	0.5%	0.5%
Eau	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp

II.3.2. Préparation et caractérisation des émulsions stabilisées par du xanthane

A l'issue de l'étude précédente, le xanthane a été choisi comme agent stabilisant pour des émulsions exemptes de tensioactifs qui serviront par la suite pour la préparation d'émulgels de piroxicam.

Le piroxicam est un principe actif difficilement soluble dans l'eau et nécessite souvent l'emploi de co-solvants qui sont pour la plupart des solvants chimiques. Il serait donc judicieux dans ces cas, d'opter pour une formule allégée en produits chimiques qui serait éventuellement moins irritante et donc mieux tolérée par une plus grande population de patients, en limitant le risque d'allergies.

La première étape a donc été de formuler des émulsions stabilisées uniquement avec de la gomme xanthane en variant les concentrations massiques en huile de nigelle (5, 10, 15 et 20 %) et en xanthane (0.5, 0.75 et 1%).

La phase aqueuse a été préparée par dispersion de la quantité spécifiée de la gomme de xanthane dans de l'eau distillée jusqu'à la solubilisation totale et les solutions ainsi obtenues ont été stockées à température ambiante pendant 24 h pour une meilleure hydratation. La phase huileuse est constituée uniquement d'huile de nigelle à différentes fractions (Tableau II.5). Ensuite, les deux phases huileuse et aqueuse ont été chauffées dans un bain marie à une température de 60 ± 1 °C. La phase huileuse a été ensuite ajoutée goutte à goutte à la phase aqueuse, sous agitation magnétique vigoureuse 1300 tr/mn, jusqu'à refroidissement à température ambiante.

La dernière étape est l'homogénéisation de l'émulsion primaire en utilisant un homogénéisateur Ultraturrax à 22000 tr/mn pendant 5 mn. À une fraction d'huile de 20%, les émulsions contenant, du Tween 80 et Span 80 ont été préparés en suivant les mêmes étapes.

Tableau II.5. Matrice de composition massique des émulsions stabilisées par la gomme xanthane native.

	EM1	EM2	EM3	EM4	EM5	EM6	EM7	EM8	EM9	EM10	EM11	EM12
H.N (%)	5	10	15	20	5	10	15	20	5	10	15	20
G.X (%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.75	0.75	0.75	0.75	1	1	1	1
Eau (%)	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp

Les douze (12) émulsions obtenues (cf. Tableau II. 5) ont toutes été soumises aux contrôles de l'aspect macroscopique, de la conductivité et du pH suivis du contrôle microscopique et de la mesure de la viscosité ainsi que d'une étude de stabilité.

Le pH des émulsions a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre où, 1g d'émulsion a été dilué dans 99g d'eau (Patel et al., 2013). Le pH a donc été mesuré après 2h.

La stabilité des émulsions a été évaluée à l'aide de deux méthodes:

- Stabilité accélérée par centrifugation 24 h après la préparation où 5ml de chaque émulsion ont été introduits dans des tubes de centrifugeuses et soumis, à la vitesse de 3000 tr/min pendant 60 mn.
- Stabilité sur le long terme pendant 1 an. Où l'aspect visuel, le pH, la conductivité, l'aspect microscopique et la viscosité étaient d'abord contrôlés toutes les semaines pour le premier mois et tous les trois mois par la suite.

La viscosité apparente des formulations stables a été mesurée à différentes vitesses de rotation (5,10, 12, 20, 30, 50, 60, 100 et 200 tr/mn).

II.3.3. Formulation et caractérisation des émulgels de piroxicam

Pour l'étude de la compatibilité du principe actif (PX) avec les différents polymères, une analyse par FTIR a été réalisée sur les différents systèmes (PX/GX, PX/CP934 et PX/HPMC).

Les compositions des différentes formulations d'émulgels en utilisant les trois polymères (GX, CP934 et HPMC) sont rassemblées dans le Tableau II.6.

Tableau II.6. Matrice des émulgels de piroxicam à base de xanthane natif.

	EMG1	**EMG2**	**EMG3**	**EMG4**	**EMG5**	**EMG6**	**EMG7**	**EMG8**	**EMG9**	**EMG10**
PX	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
P.G	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
A.B	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
G.X	0.75%	0.75%	1%	1%	0.75%	1%	0.75%	1%	0.75%	1%
CB934	0.5%	1%	0.5%	1%	-	-	-	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	1%	1%	2%	2%	3%	3%
Eau	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp

Les émulgels préparés ont également été soumis au contrôle visuel (couleur, homogénéité, consistance), à la stabilité accélérée par centrifugation (6000 tr/mn, 30mn), au contrôle du pH et de la viscosité (Patel *et al*., 2013) et à un examen macroscopique. Il est également utile de souligner qu'en plus de la teneur en piroxicam, ces mêmes paramètres ont servi à l'évaluation de la stabilité des émulgels, durant toute la période de conservation de 12 mois, à la température ambiante. En plus de tous ces tests, le test d'étalement et l'étude de la libération in-vitro du piroxicam ont été réalisés.

Le test de dissolution in-vitro des gels est réalisé dans un dissolutest muni de basket où on introduit les hydrogels préalablement mis à l'intérieur de sachets en polypropylène non tissés

et pesés. Le milieu de dissolution, (PBS, pH7.4) est introduit dans chaque godet de l'appareil porté à 37 ± 0.5°C et mis sous agitation (50 tr/min). A des intervalles de temps réguliers, des prélèvements du milieu de dissolution (2ml) sont effectués et filtrés (0.45 µm). Le volume prélevé est remplacé par un milieu frais pour maintenir le volume constant pendant tout le test de dissolution. L'échantillon prélevé est analysé par spectroscopie UV-VIS à λ_{max} = 352 nm (Kumar et al., 2015) pour déterminer les taux de principe actif libérés par les gels testés.

Pour le milieu de dissolution étudié, on a préparé une solution tampon (PBS, pH 7.4). Pour cela, on a fait dissoudre 2.3156 g de sodium dihydrogèno phosphate anhydre et 4.3582 g de disodium hydrogénophosphate anhydre, dans 800 ml d'eau distillée. On a complété 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 (BP 5, 2007).

La cinétique de libération du piroxicam a été analysé selon l'équation d'Higuchi (Eq.II.5) ; Korsmeyer-Peppas (Ranga et al., 2012) (Eq.II.6) et Peppas et Sahlin (Shaikh et al , 2015) (Eq.II.7).

$$Q/Q\infty = K_H . t^{(1/2)} \quad \text{(II.5)}$$

$$Q/Q\infty = K . t^{n} \quad \text{(II.6)}$$

$$Q/Q\infty = k_1.t^{m}+k_2.t^{2m} \quad \text{(II.7)}$$

Où $Qt/Q\infty$ est la fraction du médicament libérée ; K_H, et K sont les constantes cinétiques ; k_1 est la constante relative aux phénomènes de diffusion et k_2 est la constante relative aux phénomènes de relaxation, m est l'exposant de diffusion, n est l'exposant qui dépend du mécanisme de libération et de gonflement. La valeur de $n=0.5$ indique une libération fickienne, si $0.5< n < 1.0$ indique une libération anormale non fickienne (présence des deux phénomènes diffusion/relaxation), et quand la valeur de $n=1.0$ indique le transport de case II (relaxation, érosion) de libération du principe actif.

Dans le modèle de Peppas et Sahlin, le premier terme représente la diffusion Fickiene (F) et le second terme la contribution (R) de relaxation. Le rapport de ces deux contributions peut être calculé par l'équation II.8 (Shaikh *et al*, 2015) :

$$R/F= k_2.t^{m}/k_1 \quad \text{(II.8)}$$

II.4. Modification chimique du xanthane par éthérification

II.4.1. Protocole de carboxymethylation de la gomme xanthane

La Carboxyméthylation de la gomme xanthane (GX) a eu lieu en suivant les protocols décrits par Leong *et al*., (2011), Lefnaoui *et* Moulai-Mostefa (2015), où 5 g de xanthane ont été dispersés dans 100 ml d'éthanol sous agitation magnétique qui a été maintenue pendant 40 min à température ambiante. Ensuite, 5 ml d'une solution de NaOH à 16 N ont été introduits dans la dispersion précédente à raison de 1 ml toutes les 15 min. Puis, la quantité nécessaire de réactif (l'acide monochloroacétique : AMCA) correspondant aux rapports molaires polymère/ réactif (**R = 2, 4 et 6)** a été rajoutée graduellement au mélange réactionnel (Tableau II.7). Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à une température de 50 °C pendant 04 heures et le produit obtenu sous forme de suspension dans le milieu réactionnel a été récupéré par filtration sous vide puis lavé 02 fois avec un mélange hydroalcoolique composé de 80% d'éthanol et neutralisé (avec l'acide acétique). Enfin, le produit a été séché à 70 °C pendant 24 h et pulvérisé dans un mortier.

Tableau II.7: Fractions massiques d'acide monochloroacétique.

	CMX2	CMX4	CMX6
R	2	4	6
qMCAA (g)/5g of XG	1.013	2.026	3.040

II.4.2. Caractérisation de la carboxymethyl xanthane

II.4.2.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR)

Des pastilles de KBr contenant 1% d'échantillon ont été préparées et soumises à une analyse par IR entre 500cm^{-1} et 4000cm^{-1}, à l'aide d'un spectrophotomètre de marque (Shimadzu, Japan). Les spectres IR de xanthane natif, CMX2, CMX4 et CMX6 à la résolution de 4cm^{-1} après 10 scans ont alors été enregistrés.

II.4.2.2. Analyse H^1-RMN

Une quantité de GX (ou de CMX) a été dissoute dans du D_2O (0,6 mg / ml) à 25 ° C puis soumise à l'analyse H^1-RMN dans un spectromètre RMN 300 MHz (Brüker) dans la gamme des déplacements chimiques de 0-10 ppm (Siddhartha *et* Biswanath, 2014). Les spectres obtenus ont ensuite été analysés et interprétés.

II.4.2.3. Degré de substitution

La valeur du DS de chaque échantillon a été calculée après un titrage potentiométrique (Lihong et al. (2011) et Lefnaoui et Moulai-Mostefa (2015). Une prise d'essai de 0,2g de CMX a été dissoute dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (50 ml) à 0.1mol/L et titrée avec de l'hydroxyde de sodium à 0,1mol /L. Le DS est déterminée sur les lots obtenus après la réaction de carboxyméthylation et un essai est effectué sur le xanthane natif. Pour chaque titrage, un dosage à blanc est réalisé.

La valeur du DS est calculée selon les équations :

$$DS = \frac{933.A}{1000-80A} \quad \text{(II.9)}$$

$$A = \frac{(V_2-V_1)_{NaOH} \cdot C_{NaOH}}{m_{CMx}} \quad \text{(II.10)}$$

Où $\mathbf{V_2}$ est le volume de NaOH consommé par le titrage du blanc (ml), $\mathbf{V_1}$ est le volume de NaOH consommé par le titrage des échantillons, (ml). $\mathbf{C_{NaOH}}$ est la concentration de NaOH (mg/ml), **m** ; la prise d'essai du CMX utilisée (mg).

II.4.2.4. Détermination de la masse moléculaire moyenne

La détermination expérimentale de la viscosité constitue actuellement l'une des techniques les plus répandues en chimie macromoléculaire. Les données expérimentales sont, de plus, très rapidement exploitables. La mise en solution d'un échantillon de polymère s'accompagne, en effet, d'un accroissement très important de la viscosité du solvant, même lorsque le soluté se trouve en faible quantité, la viscosité ainsi obtenue permet de caractériser le polymère en solution.

La viscosité intrinsèque [η] correspond au cas idéal où les molécules de soluté sont indépendantes les unes des autres ; cela se produit pour des solutions très diluées.

Pour accéder à la valeur de la viscosité intrinsèque, on détermine ainsi graphiquement la limite vers laquelle tend la viscosité réduite lorsque la concentration *C* tend vers zéro :

$$[\eta] = \lim_{c\to 0} \eta_{red} \quad \text{(II.11)}$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} \quad \text{(II.12)}$$

Et la viscosité spécifique est déterminée par la formule suivante :

$$\eta_{sp} = \frac{t-t_0}{t_0} \quad \text{(II.13)}$$

Où [η] est la viscosité intrinsèque (l/g), η_{sp} est la viscosité spécifique, t et t_0 sont les temps d'écoulement de la solution et du solvant respectivement (s) et, C'est la concentration du soluté (g/l).

La mesure manuelle du temps d'écoulement en utilisant un viscosimètre capillaire (le plus utilisé est celui dénommé Ubbelohde) est suffisante pour déterminer la viscosité d'une solution.

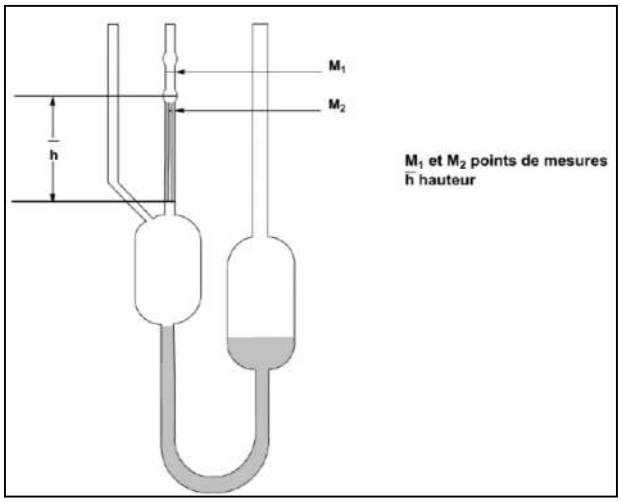


Figure II.3 Viscosimètre à tube capillaire (Ubbelohde)

La viscosité intrinsèque est une fonction du poids moléculaire du polymère en solution, du solvant, du polymère et de la température. Si les mesures s'effectuent à température constante en utilisant un solvant spécifique à un polymère particulier alors on peut relier quantitativement la masse moléculaire du polymère à ces mesures.

La mesure de la viscosité permet de calculer la masse molaire de polymère, en utilisant la relation de Mark- Houwink :

$$[\eta] = K\,M^{a} \qquad \text{(II.14)}$$

Où *K* et *a* sont les constantes caractéristiques du couple polymère-solvant à une température donnée, et leurs valeurs sont en général limitées. La valeur de a est située entre ($0.5 \leq a \leq 0.8$). Elle augmente avec le pouvoir de solvatation du solvant choisi.

Le protocole suivi est semblable à celui suivi par Masuelli, 2014, pour la gomme xanthane à l'aide d'un viscosimètre capillaire de type Ubelhood à la température de 25 ± 0.1°C.

Une solution mère a d'abord été préparée, où une quantité de 0.27g de polymère (XG ou CMXG) a été dissoute dans 200mL d'une solution saline contenant 0.01M d'NaCl. Deux solutions différentes de chaque polymère (XG, CMX2, CMX4 et CMX6) ont été ensuite préparées à partir de cette solution mère, à des concentrations de 0.1 et 0.075% (p/p) (Siddhartha et Biswanath., 2014).

La masse molaire moyenne a donc été obtenue à partir l'équation empirique de Mark-Houwink (II.14) avec k = 2.79 10^{-3}cm^3/g et *a* = 1.2754 à 25°C (Tinland et Rinaudo., 1989).

II.4.2.5. Diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse des solides, classiquement utilisée pour l'identification des phases cristallines présentes dans un matériau. L'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière donne naissance à une émission dans toutes les directions d'un rayonnement de même longueur d'onde et de phase cohérente.

Pour la présente étude un diffractomètre de marque (D8 Advance, Brüker) a été utilisé. La méthode consiste à soumettre les échantillons de GX et CMX à un faisceau de rayons X monochromatique et à recueillir le spectre de diffraction qu'ils émettent.

Les échantillons sont d'abord séchés pendant 1 heure dans une étuve à 50°C. Puis broyés et tamisés. Puis, une pastille de chaque échantillon a été préparée et mise sur le plateau de l'équipement afin de subir un bombardement aux rayons X. Le spectre de diffraction a donc été recueilli et enregistré (2ϑ compris entre 10-90°).

II.4.2.6. Etude rhéologique

L'étude rhéologique a été réalisée à l'aide d'un rhéomètre de géométrie plat-plat (25 cm de diamètre, 1mm gap) de la marque (Anton Paar).



Figure II.4 Photo du rhéomètre utilisé pour l'étude rhéologique.

Des solutions à 0.75% et 1% de gomme xanthane native et modifiée (GX, CMX2 CMX4 et CMX6) ont été préparées et soumises aux tests rhéologiques suivants à la température de 25°C : i) Détermination des courbes d'écoulement par la variation de la viscosité apparente (η_{app}) en fonction de la vitesse de cisaillement ($\dot{\gamma}$) dans l'intervalle compris entre 10^{-3} (s^{-1}) à 10^{3} (s^{-1}) ; ii) Test de viscoélasticité à fréquence constante (1Hz) dans l'intervalle de taux de cisaillement (γ) compris entre 10^{-1} (%) et 10^{-3} (%) ; iii) Détermination des diagrammes mécaniques qui représentent la variation des coefficients (**G') et (G''**) en fonction de la

fréquence (10^{-2} -10^{2} rad/s) à un taux de cisaillement constant (**γ**) et dont la valeur a été déterminée à partir du test de viscoélasticité.

II.4.2.7. Contrôle des paramètres physico-chimiques

Des solutions de 1% (p/p) en polymère (GX et CMX) ont été préparées et laissée au repos pendant 24h. Ces solutions ont été par la suite soumises à des mesures de pH et de conductivité. La longueur d'onde maximale d'absorption dans l'UV-Vis a également été déterminée.

II.4.2.8. Microscopie électronique de balayage (MEB)

La microscopie électronique à balayage est une technique d'observation de la matière utilisant un faisceau d'électrons après avoir mis l'échantillon sous vide. Les électrons primaires, issus du canon à électron, frappent la surface de l'échantillon et sont diffusés.

Dans un microscope électronique à balayage, l'image est obtenue séquentiellement point par point en déplaçant le faisceau d'électrons primaires sur la surface de l'échantillon. Des images tridimensionnelles de la surface des échantillons sont alors produites, avec une résolution pouvant atteindre quelques nm.

Le microscope électronique à balayage utilisé dans le présent travail est de type JEOL JSM-6360. Après séchage, chaque poudre est disposée sur un support de forme cylindrique dont la surface plane est dotée d'un ruban adhésif conducteur permettant à la fois de fixer la quantité de poudre utilisée et d'assurer la conduction de l'ensemble au contact du faisceau électronique. Les différents supports sont fixés sur un port échantillon et déposés sur le plateau mobile du microscope.



Figure II.5 Photographie du Microscope Électronique à Balayage type JEOL JSM-6360.

II.5. Formulation et caractérisation d'émulgels à base de xanthane modifié

Des solutions de xanthane modifiées et d'HPMC ont été préparées et laissées 24H au repos avant d'être utilisées pour la formulation des émulgels en suivant les étapes du mode opératoire décrit dans la partie II.3.2. La composition des six émulgels obtenus est résumée dans le tableau II.8 ci-dessous, où la concentration des différents dérivés est variable (0.75% et 1%) mais la concentration du gélifiant (l'HPMC) a été fixée à 3%.

Tableau II.8. Matrice de formulation des émulgels à base de CMX.

	EMGX1	EMGX2	EMGX3	EMGX4	EMGX5	EMGX6
PX	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
PG	10%	10%	10%	10%	10%	10%
AB	5%	5%	5%	5%	5%	5%
CMX2	0.75%	1%	-	-	-	-
CMX4	-	-	0.75%	1%	-	-
CMX6	-	-	-	-	0.75%	1%
HPMC	3%	3%	3%	3%	3%	3%
Eau	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp

Les émulgels ainsi formulés ont été soumis à une série d'analyses :

- Contrôles physico-chimiques

Tous les émulgels préparés ont subi les contrôles physico-chimiques suivants : Aspect visuel, pH, stabilité, aspect microscopique, étalement et viscosité (cf.partie.II.3.4)

- Contrôles biopharmaceutiques

Le test de libération in-vitro a été effectué dans un milieu pH 7.4 pour tous les émulgels. Le mode opératoire suivi a été décrit précédemment dans la partie II.3.4.

L'étude de la diffusion permet d'évaluer les constantes de diffusion de la forme galénique étudiée à savoir les émulgels à base de Piroxicam.

Au cours de la présente étude, la peau abdominale de rat de laboratoire albinos (de la lignée *wistar*) excisée a été utilisée comme une membrane de diffusion en la plaçant soigneusement entre le compartiment donneur et le compartiment récepteur de la cellule de diffusion. La peau utilisée, issue de chirurgie abdominale de rat blanc est congelée à -20C°, jusqu'au jour de l'étude. Le jour de l'expérimentation, la peau est décongelée et coupée longitudinalement à une épaisseur d'environ 300 µm (> 200 µm) à l'aide d'un

dermatome électrique. Des échantillons de peau de 2 cm^2 sont ensuite découpés en vue de leur mise en place sur les cellules. L'échantillon de peau ainsi prélevé comprend l'ensemble de l'épiderme (environ 20 à 40 µm d'épaisseur) et une partie du derme.

La cellule de diffusion utilisée pour l'étude est une cellule de Franz de diffusion verticale en verre (PermeGear, cellules SES Franz, Analyse Systeme, GmbH, Allemagne). Elle se compose de deux compartiments, donneur et récepteur. Le fragment de peau préparé est placé horizontalement de part et d'autre de ces compartiments, le derme côté récepteur et l'épiderme, contenant le *stratum corneum*, côté donneur. Le compartiment donneur, en verre avec une surface de peau de 2 cm^2 reçoit les formulations à étudier. Le compartiment récepteur de volume de 15 ml contient le milieu récepteur dont la fonction est de solubiliser les composés ayant diffusé à travers la peau. Le milieu récepteur est une solution aqueuse de tampon phosphate PBS pH7.4. Le jour de l'expérimentation, les explants de peau sont placés sur les cellules de diffusion. Les cellules sont thermostatées à 32°C ±1°C.

Des prélèvements sont effectués par l'orifice de prélèvement situé au niveau du compartiment récepteur à des intervalles de temps réguliers pendant 5 heures. Le volume prélevé est remplacé par une solution PBS pH7.4 fraiche. Le volume prélevé est dosé par spectrophotométrie UV à λ_{max} = 352 nm pour déterminer les taux de principe actif libérés par les émulgels testés.

II.6. Préparation d'hydrogels de xanthane modifié sous forme de matrices hydrophiles

II.6.1. Préparation et caractérisation des mélanges intermédiaires

Douze mélanges contenant 6.66% de piroxicam ont été préparés en utilisant, du xanthane natif (GX) ou modifié (CMX2, CMX4, CMX6), à des concentrations de 10, 20 et 40 %, du stéarate de magnésium (5 %) comme lubrifiant et du lactose monohydrate en tant que diluant.

Les compositions massiques exactes pour 100 g de chaque mélange de poudre sont fournies dans le tableau II. 9 ci-après.

Tableau II.9. Composition massique des matrices hydrophiles à base de GX et de CMX.

	F1	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**F6**	**F7**	**F8**	**F9**	**F10**	**F11**	**F12**
PX	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66	6.66
GX	10	20	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMX2	-	-	-	10	20	40	-	-	-	-	-	-
CMX4	-	-	-	-	-	-	10	20	40	-	-	-
CMX6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	20	40
S.Mg	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
L.M	78.34	68.34	48.34	78.34	68.34	48.34	78.34	68.34	48.34	78.34	68.34	48.34
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Les formulations réalisées ont été soumises à une série d'analyses :

- Angle de repos

La mesure de l'angle de repos est une caractéristique des poudres qui renseigne sur leur aptitude à l'écoulement avant compression. L'angle de repos, souvent noté α, a été mesuré en utilisant le dispositif de la Figure II.6 respectant les conditions suivantes (diamètre d'entonnoir = 10 cm, longueur du tube d'entonnoir = 5 cm).

Le calcul de l'angle de repos se fait selon la formule suivante (PE8., 2016):

$$tg\alpha = \frac{H}{0.5 \times D} \qquad \text{(II.15)}$$

Où **H** =3 cm et **D** est la distance du cône occupé par la poudre (voir figure II.6).

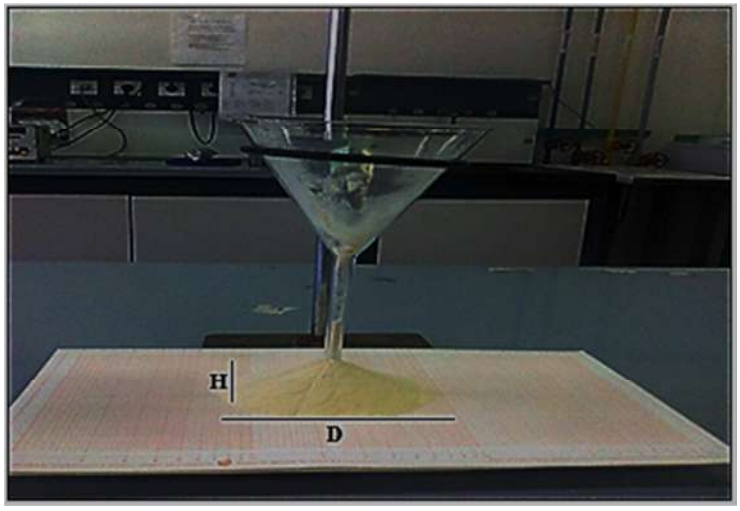


Figure II.6 Dispositif du test de mesure de l'angle de repos des poudres

Le Tableau II.10 représente l'aptitude à l'écoulement basé sur l'angle de repos (PE8., 2016)**.**

Tableau II.10. Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos.

Aptitude à l'écoulement	Angles de repos (°)
Excellente	25 – 30
Bonne	31 – 35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36 – 40
Passable (risque de blocage)	41- 45
Médiocre (facilitation nécessaire par agitation ou vibration)	46 – 55
Très médiocre	56 - 65
Extrêmement médiocre	> 66

- Tassement

L'essai du volume apparent est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes et les densités apparentes de 100 grammes de poudre avant et après tassement et permettant ainsi de déterminer l'aptitude au tassement. L'essai est réalisé selon la Pharmacopée Européenne 8ème édition (PE8., 2016), en utilisant 50 g de poudre versé dans un cylindre de 500 ml placé sur un dispositif de vibration.

Les paramètres suivants peuvent donc être déterminés : $\mathbf{V_0}$ le Volume occupé par la poudre avant tassement (ml), $\mathbf{V_{10}}$ le Volume occupé par la poudre après 10 vibrations (ml), $\mathbf{V_{500}}$ le volume occupé par la poudre après 500 vibrations (ml), $\mathbf{(V_{10} - V_{500})}$ le Volume apparent (ml). La densité apparente (avant tassement) : m / V_0 (g/ml) avec m : masse initial égale à 50g. La densité apparente (après tassement) : m / V_{500} (g/ml) et enfin la densité relative qui est le rapport entre la densité apparente (avant tassement) et la densité apparente (après tassement).

- Dosage du principe actif par HPLC

La conformité de dosage des mélanges signifie l'homogénéité de la poudre. Ce test a été réalisé par chromatographie liquide à haute performance sur les douze mélanges poudreux obtenus à partir d'un mélange des différents excipients avec le principe actif. La Colonne utilisée pour l'analyse est une C18 en acier inoxydable, d'une longueur de 25 mm et d'un diamètre intérieur de 4.6 mm, remplie de gel de silice Octadécylsilylé et la phase mobile est constituée d'un mélange de 30 volumes d'Acétonitrile R et 70 volumes d'une solution de Phosphate Monopotassique R à 6,81 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'Acide Phosphorique R. La phase mobile est injectée avec un débit de 1 ml /min (USP., 2016).

La solution à examiner a été préparée (Peser 75 mg du mélange de ces derniers, les dissoudre dans l'Acétonitrile R (Réactif) en chauffant légèrement si nécessaire et compléter à 50 ml avec le même solvant).

Une Solution témoin a également été préparée en dissolvant 10 mg de Piroxicam SCR (Substance Chimique de Référence) dans 50 ml de l'Actéonitrile R.

Le titre des mélanges Titre ($_{mél}$) est calculé par la formule suivante:

$$\text{Titre}_{(mél)}\ \% = \frac{\text{Aire Ech}}{\text{Aire Std}} \cdot \frac{[C]\text{Std}}{[C]\text{Ech}} \cdot P_{\text{Standard}} \qquad \text{(II.16)}$$

Où **Aire $_{Ech}$** et **Aire $_{Std}$** sont respectivement l'Aire de l'échantillon et du standard , **[C] $_{Std}$**, la concentration du standard et **[C] $_{Ech}$** est la concentration d'échantillon. **$P_{standard}$** est la puissance du standard qui est égale à 99.37% dans le cas présent.

Le dosage du PA est déclaré **conforme** si la teneur individuelle de principe actif de chaque mélange est comprise entre 95 % et 105 %.

II.6.2. Préparation et caractérisation des matrices

La préparation des matrices sous forme de comprimés de 300 mg a été réalisée par compression directe à l'aide d'une comprimeuse rotative de type ERWEKA. Les étapes suivies sont décrites par le schéma de fabrication de la Figure II.7.

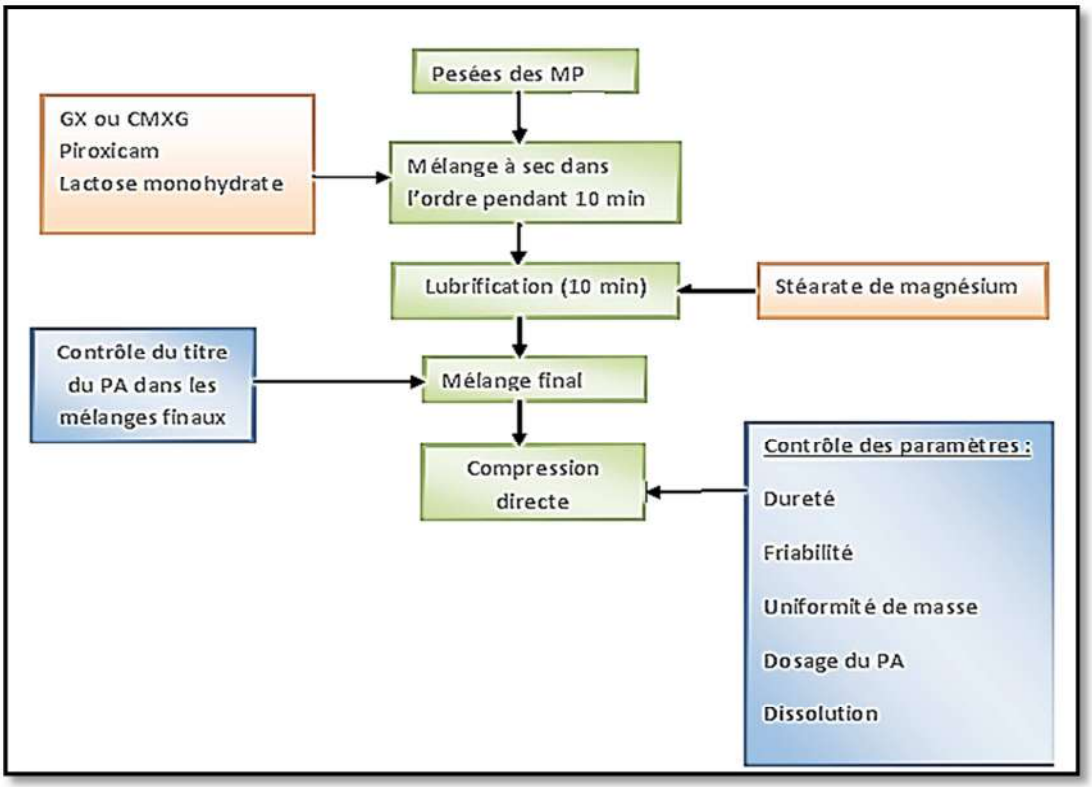


Figure II.7 Schéma de fabrication des matrices hydrophiles de pioxicam.

Les différentes matrices formulées ont été soumises à une série d'analyses :

- Uniformité de masse

L'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot (Le Hir., 2001, PE8., 2016).

L'essai est réalisé sur dix comprimés pesés individuellement en déterminant le poids moyen et l'écart limite. Les spécifications sont décrites dans la pharmacopée américaine (USP38., 2016) et donnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II.11. Ecarts limites en fonction du poids moyen des comprimés**.**

Poids moyen des comprimés (mg)	$m \leq 130$	$130 < m < 324$	$m \geq 324$
Ecarts limites (%)	10	7.5	5

La masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui de 7,5 % écart limite qui correspond au poids théorique 300 mg situé dans l'intervalle $130 < m < 324$ indiqué dans le tableau ci-dessus , mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (Le Hir., 2001, PE8., 2016).

- Dosage du principe actif par HPLC

Le dosage des comprimés est calculé par rapport au titre obtenu dans les mélanges finaux et le poids moyen des comprimés (PE8., 2016). Le titre des comprimés Titre $_{(Cp)}$ est calculé par les formules suivantes:

$$\text{Titre}_{(Cp)}\ (\text{mg/Cp}) = \frac{\text{Titre (mél)} * \text{PM}}{100} \qquad \text{(II.17)}$$

$$\text{Titre}\ (\%) = \frac{\text{Titre (Cp)}}{20} * 100 \qquad \text{(II.18)}$$

Le dosage du PA est déclaré **conforme** si la teneur individuelle de principe actif de chaque comprimé est comprise entre 90 % et 110 % (PE8., 2016).

- Friabilité

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimé permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante et d'apprécier la perte de masse de

ces comprimés sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions (Le Hir., 2001 ; USP., 2016 ; PE8., 2016**).** Ce test est réalisé avec un friabilimètre qui est un tambour rotatif, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés pesés avant et après l'essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne (PE8., 2016). L'appareil est réglé à 100 rotations pendant 4 min (25 tr/min).

Le pourcentage est calculé par la formule suivante:

$$\text{Friabilité } (\%) = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100 \qquad \text{(II.19)}$$

Où : $\mathbf{P_0}$**,** $\mathbf{P_1}$, représentent respectivement le poids des 10 comprimés avant et après le test.

La perte de masse maximale considérée comme acceptable est de 1 pour cent de la masse des comprimés soumis à l'essai (USP., 2016 **;** PE8., 2016**).**

- Dureté (Résistance à la rupture des comprimés)

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leur manipulation ou d'étapes de production ultérieures (Le Hir., 2001 ; USP., 2016 ; PE8., 2016**).**

La détermination de la dureté d'un comprimé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement. L'appareille est constitué de deux mâchoires l'une se déplaçant vers l'autre et dont la surface plane de chacune d'elles est perpendiculaire au sens du déplacement. L'essai s'effectue en plaçant le comprimé entre les mâchoires et l'orienter suivant la direction d'application de la force.

- Test de dissolution

Le test de dissolution in vitro des comprimés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent. Ce test permet de s'assurer, qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré**.** La dissolution du ou des PA dans un milieu spécifique,

est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés à partir du milieu choisis à des intervalles de temps différents (Wehrlé., 2007).

Les milieux choisis sont : i) Milieu à pH = 1,2 par simulation au milieu gastrique ; ii) Milieu à pH = 6,8 par simulation au milieu intestinal.

Pour la préparation du milieu tampon pH 1.2, deux litres d'une solution de chlorure de Potassium à 0.2 M a été préparée dans une fiole en verre de 2 L et mise sous agitation. Le pH de la solution obtenue (pH = 5.7) est ajusté par une solution de HCl (1.2 M) afin d'avoir un pH souhaité de 1.2 (USP38, 2016).

Pour la préparation du milieu tampon pH 6.87, on a dissout 1.2, une masse de 54.44 g de KH_2PO_4 (Phosphate de Potassium Monobasique) dans 2L d'eau distillée et laissée sous agitation. Le pH de la solution obtenue (pH = 4.7) est ajusté par une solution de NaOH (0.2 M) afin d'avoir un pH souhaité de 6.8.

L'étude de dissolution in vitro a été réalisée selon la méthode décrite par la pharmacopée USP (USP38, 2016). L'appareil utilisé est un dissolutest de type Dissolution tester DT 620, ERWEKA. La méthode de paniers (Baskets) rotatifs a été utilisée pour étudier la libération du principe actif à partir des comprimés à 37°C ± 0,5 ° C et à une vitesse de rotation de 50 tours par minute. Ce dispositif permet une diffusion du principe actif par chaque face des comprimés et évite une éventuelle adhésion des comprimés au fonds des godets de dissolution après leur contact avec les milieux de dissolution. Des prélèvements d'échantillons de 5 ml sont prélevés à des intervalles de temps régulier et le volume prélevé est remplacé par le même volume de milieu frais. Les échantillons sont filtrés à travers un papier filtre de 0.45µm (filtre Whatman) et analysés après dilution par spectrophotométrie UV à λ_{max} = 335 nm pour le milieu pH 1.2 et λ_{max} = 353 nm pour le milieu pH 6.8.

Les longueurs d'onde maximales d'absorption du principe actif (Piroxicam) pour les deux milieux de pH 1.2 et pH 6.8 sont d'abord déterminées par balayage dans l'Uv-vis, entre 250 et 450 nm, puis la courbe d'étalonnage du piroxicam a été déterminée dans les deux milieux de dissolution.

Pour évaluer la spécificité de la méthode UV-Visible utilisés dans le calcul du taux de dissolution, un placebo qui contient tous les excipients de la matrice à l'exception du PA doit être analysé pour confirmer qu'aucun des excipients n'absorbe dans la longueur d'onde spécifique au PA.

II.7. CONCLUSION

Dans ce deuxième chapitre ont été décrit tous les modes opératoires suivis et les techniques de caractérisation utilisées lors des quatre étapes expérimentales principales de la présente thèse.

Les résultats de la première partie, concernant les émulgels à base de xanthane natif, seront retrouvés dans le chapitre III. Quant à la partie modification chimique du xanthane et son application aux émulgels, c'est dans le chapitre IV que sont exposés tous les résultats. Le chapitre V comporte les résultats de caractérisation des hydrogels à base de xanthane modifié.

CHAPITRE III

FORMULATION D'EMULGELS DE PIROXICAM A BASE DE XANTHANE NATIF

III.1. INTRODUCTION

De nos jours, les tensioactifs font l'objet de sujets à controverse dans la communauté scientifique car, ils sont soupçonné de causer certaines maladies et de présenter des risques d'allergies ou d'irritation cutanée (Stephanets *et al*., 2001 ; Yuan *et al*., 2014). Ce qui fait que la tendance actuelle penche vers l'emploi de matières premières peu toxiques et moins irritantes tels que les biopolymères.

Le présent chapitre regroupe les résultats des différentes étapes qui ont conduit à la formulation d'émulgels à base d'huile de nigelle, exempts de tensioactifs et qui sont stabilisés uniquement par la gomme xanthane. Ces émulgels seront par la suite destinées à l'administration d'un principe actif (piroxicam). Le piroxicam est un composé difficilement soluble dans l'eau et nécessite souvent l'emploi de co-solvants ou de solvants organiques tels que l'éthanol et le méthanol. Ce principe actif est donc un candidat idéal pour les émulgels formulés. Où le tween 80 a été remplacé par l'alcool benzylique qui va jouer le double rôle de solvant et de conservateur en association avec l'huile de nigelle qui présente également un effet antibactérien important (Rathee *et al*., 1982).

III.2. ETAPES DE PREFORMULATION

III.2.1. Paramètres physico-chimiques de l'huile de nigelle

Les résultats de mesure et de détermination des paramètres physico-chimiques de l'huile de nigelle sont résumés dans le tableau III.1. D'après ces résultats, on remarque que l'huile d'origine algérienne présente un pH légèrement supérieur à celui de l'huile d'importation, mais sont tous les deux proches de la neutralité. Les valeurs des indices de réfraction des deux huiles sont proches de celles décrites dans la littérature pour l'huile de nigelle (Khoddami *et al*., 2011) ou pour d'autres huiles végétales telles que l'huile d'olive (Ibrahim Hassan Abdalla *et a*l., 2014) ou l'huile des graines de citrouille (Gohari *et al*., 2011).Le faible indice de réfraction de l'HN indique sa faible réfraction de la lumière ce qui pourrait favoriser son utilisation dans les produits dermiques.

Pour les constantes chimiques, l'indice d'acide qui donne une idée sur le taux d'acides libres est relativement élevée, mais reste inférieur à celui de l'huile d'importation. Selon Meftah *et al.* (2014), un niveau d'acidité libre élevé peut être dû au stockage inadéquat des graines avant la trituration par l'action des lipases sur les triglycérides de l'huile provoquant l'augmentation de sa teneur en acides gras libres. Cela peut aussi être dû aux mauvaises conditions de stockage de l'huile (hydrolyse des esters) durant sa conservation (Kanko., 2004).

A l'exception de l'indice d'acide, qui est très élevé pour les deux huiles étudiées, les constantes physiques de l'huile de nigelle algérienne ne s'écartent pas totalement de celles de l'huile importée d'Arabie-saoudite et sont en accord avec les normes (AFNOR., 2000).

Tableau III.1. Les résultats des propriétés organoleptiques et physico-chimiques de l'huile de nigelle

Paramètres physico-chimiques	HN- Algérienne	HN- d'importation
Aspect	Fluide, limpide	Fluide, limpide
Couleur	Jaune ombré	Jaune ombré
Odeur	Aromatique	Aromatique
pH	6.84±0.01	6.58±0.005
Densité	0.896±0.002	0.884±0.004
Indice de réfraction	1.472±0.001	1.471±0.002
Indice d'acide (mg KOH/g)	25.242±0.15	28.608±0.10
Indice de saponification (mg KOH/g)	168.240±0.105	182.27±0.198
Indice d'ester ($I_e=I_S-I_a$) (mg KOH/g)	142,998±0.033	153.662±0.010

III.2.2. HLB requise de l'huile de nigelle

Pour la détermination de la HLB requise de l'Huile de nigelle, des émulsions contenant des concentrations variables en tween 80 et en span 80 à des proportions qui correspondent à des HLB requises comprises entre 7 et 12 ont été préparées et caractérisées. Les résultats de caractérisation des ces émulsions sont présentés ci-après :

III.2.2.1. Examen macroscopique

Les émulsions préparées sont de couleur jaune clair et présentent un aspect laiteux et homogène avec une consistante visqueuse.

III.2.2.2. Conductivité

Les valeurs des conductivités des émulsions obtenues sont regroupées dans le tableau III.2. Au vue de ces valeurs de conductivité élevées, on conclut que ces émulsions sont des émulsions directes de type H/E (Le Hir., 2001). On remarque également que la conductivité

augmente en fonction de la concentration en tensioactifs et diminue en fonction de la HLBr et prend des valeurs maximales à la HLBr égale à 7.

Tableau III.2. Résultats de mesure de conductivité pour les différentes émulsions obtenues.

HLB		7	8	9	10	11	12
Conductivité (µS/cm)	F1	151	120	138	116	111	98
	F2	201	125	137	173	154	106
	F3	293	274	272	257	254	191

III.2.2.3. Stabilité

1. **Stabilité à la centrifugation :** Les tubes de centrifugation ont été soumis à un contrôle visuel, après centrifugation à 2000 tr /mn pendant 10 mn. Toutes les émulsions ont montré soit un crémage (HLB 8 et HLB9) soit une séparation de phase (HLB10, 11, 12) à l'exception de l'émulsion à HLB 7 qui est restée stable.
2. **Stabilité pendant 28 jours :** Les émulsions à HLB (8, 9, 10,11 et 12) ont présenté un crémage ou une séparation de phase quelques heures ou moins d'une semaine après leur préparation. L'émulsion d'HLB 7, quant à elle est restée stable au-delà de 28J pour toutes les concentrations en tensioactifs (Figure III.1).

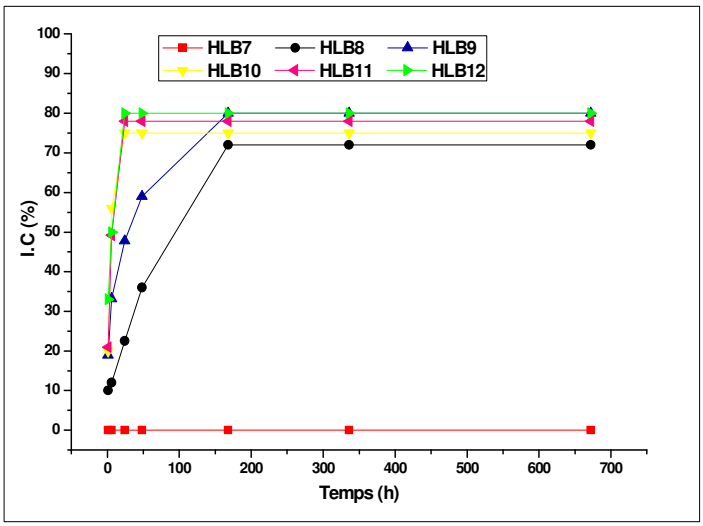


Figure III.1 Taux de crémage en fonction du temps pour les émulsions d'HN à différentes HLB (2.5%)

III.2.2.4.Examen microscopique

L'analyse microscopique montre que les émulsions ayant une HLB égale à 7 sont plus fines que les autres émulsions, où les globules d'huile sont plus gros. Ce résultat confirme à son tour que la HLB 7 correspond bien à la HLBr de l'huile de nigelle. Plus la concentration en tensioactifs augmente, plus la finesse de l'émulsion est améliorée (Figure III.2, III.3 et III.4).

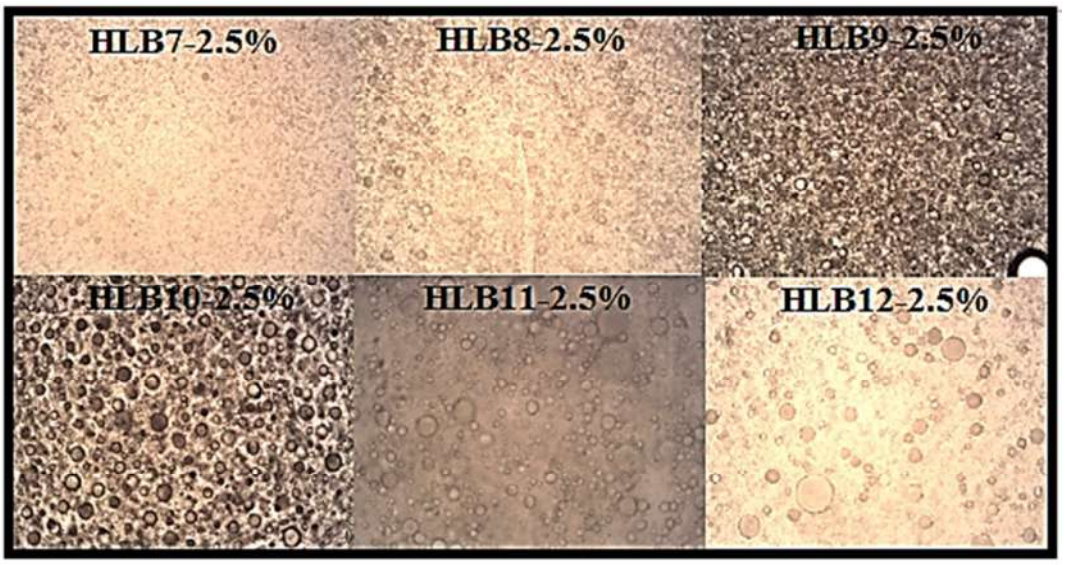


Figure III.2 Micrographes des formulations F1 (teneur en TA=2.5%)(×40).

En somme, d'après les résultats obtenus, notamment, la conductivité, la stabilité et la microscopie, on peut conclure que la HLBr de l'huile de nigelle est de 7.

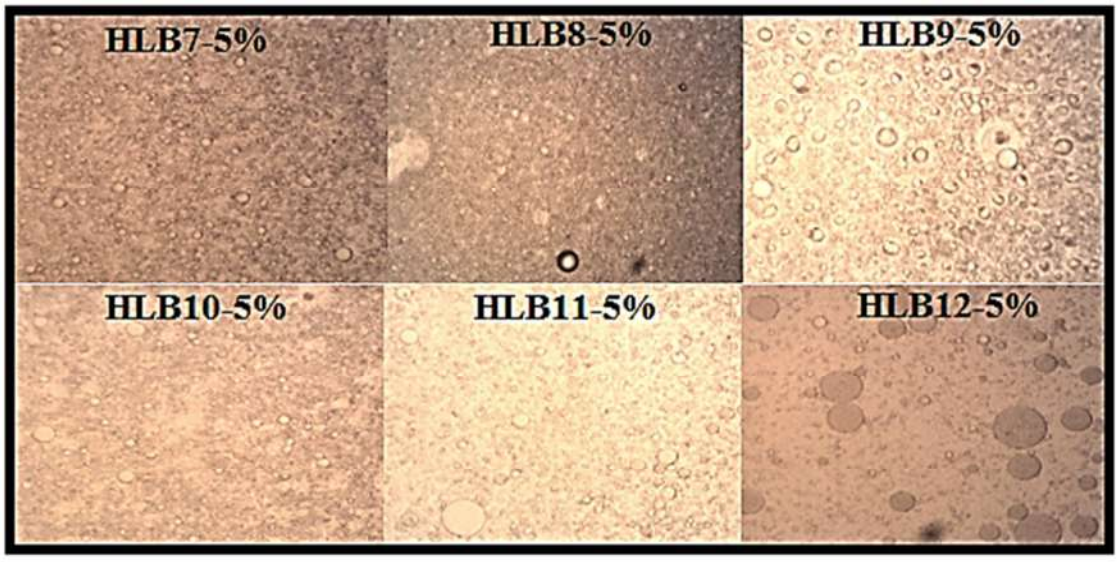


Figure III.3 Micrographes des formulations F2 (teneur en TA=5%) (×40).

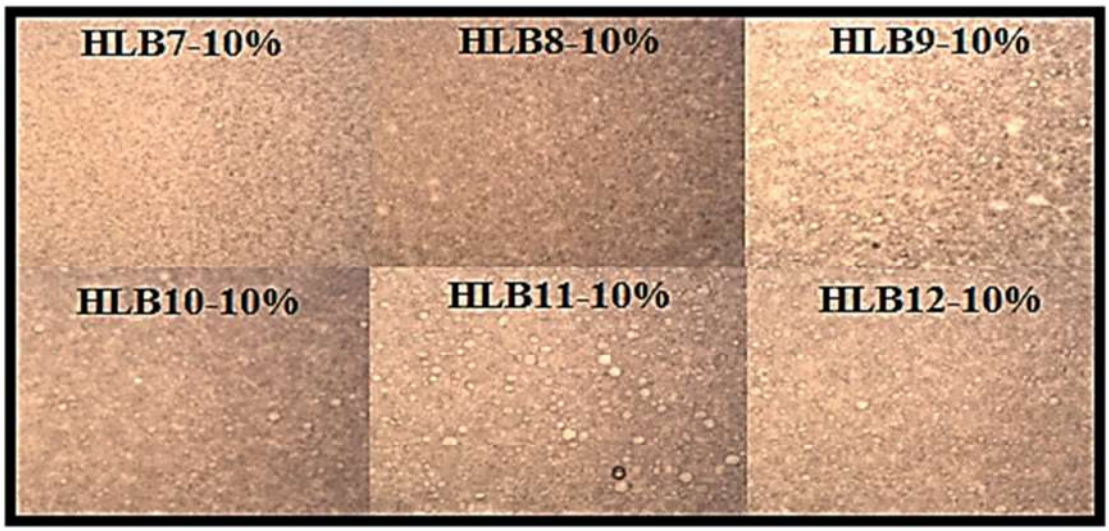


Figure III.4 Micrographes des formulations F3 (teneur en TA=10%) (×40).

III.2.3. Formulation de la base émulgels

A partir de l'étape précédente, la formulation de l'émulsion se fera en utilisant une quantité de tensioactifs à la concentration de 2.5% à des fractions massiques correspondant à la HLBr de l'huile de nigelle (HLB7).

III.2.3.1. Effet de la concentration en gomme xanthane sur la qualité des émulsions gélifiées

1/ Observation Visuelle

L'examen macroscopique à l'œil nu a montré que les émulsions préparées à la HLBr ou en dehors de la HLBr, présentent une couleur blanchâtre (avec des reflets jaunes clairs), une odeur agréable caractéristique de l'huile de nigelle et un aspect visqueux et homogène.

2/ Mesure du pH

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique. En effet, il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel. Les valeurs de pH de tous les émulgels préparés sont comprises entre 6.8 et 7.2. Ces valeurs se situent dans la limite tolérée par la peau (Eby *et al*., 2014).

3/ Examen microscopique des Emulgels

La figure III.5 représente les micrographes des émulgels formulés, on remarque que les préparations contenant les émulsions en dehors de la HLBr, affichent un aspect microscopique

comparable à celui des émulsions EMG1 et EMG2, contenant les émulsions à la HLBr. D'après ces résultats, on peut conclure que la gomme xanthane joue un rôle stabilisant très important.

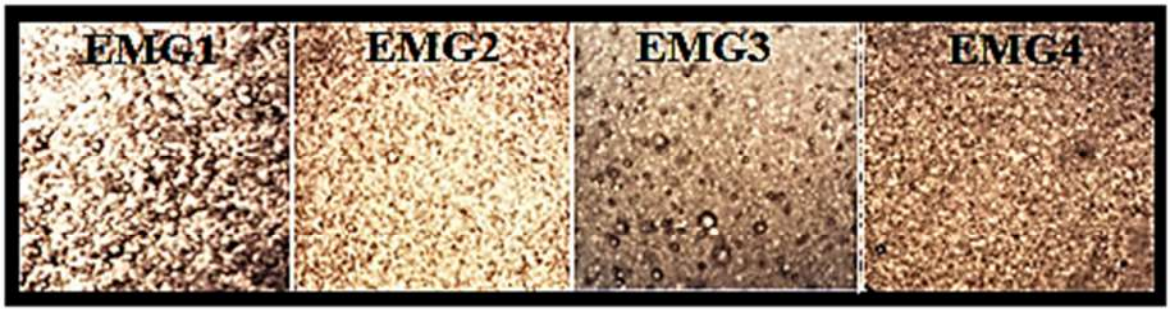


Figure.III.5 Aspect microscopique des émulgels en présence de tensioactifs (×40).

4/ Mesures viscosimétriques

Les mesures ont été effectuées à température ambiante et à différentes vitesses de rotation. L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de rotation pour toutes les formulations est présentée dans la Figure III.6.

Les résultats obtenus montrent que la viscosité des émulgels diminue en fonction de la vitesse. De ce fait, nous pouvons conclure que les émulsions obtenues sont des fluides non-newtonien ayant un comportement pseudo-plastique de type rhéofluidifiant (Yehia *et al.*, 2011).

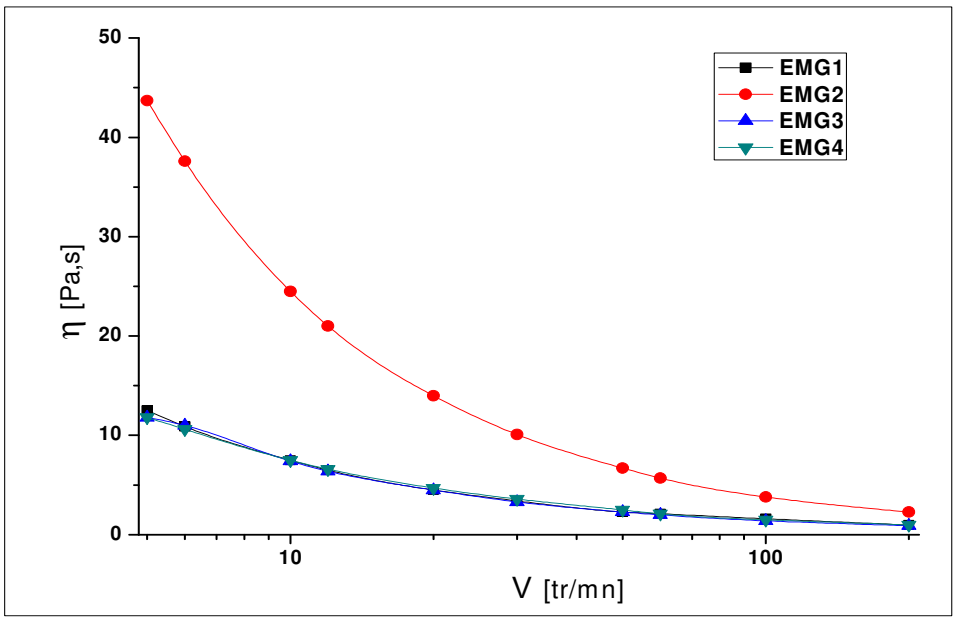


Figure III.6 Variation de la viscosité des Emulgels en fonction de la vitesse de rotation.

On observe clairement que la concentration en xanthane influe sur la viscosité, où plus la concentration de GX augmente plus la viscosité augmente, contrairement aux tensioactifs dont la présence influence peu les valeurs de viscosité.

III.2.3.2. Formulation d'émulsions stabilisées par du xanthane

D'après les résultats obtenus lors de l'étape précédente, qui ont démontré l'effet stabilisant de la gomme xanthane, ce polysaccharide est retenu pour la formulation d'émulsions exemptes de tensioactifs, qui serviront par la suite de base pour la préparation d'émulgels destinés à l'administration dermique du piroxicam.

1/ Aspect Macroscopique

Le contrôle de l'aspect visuel des émulsions immédiatement après leur préparation a révélé que les formulations présentent une couleur jaune pâle et un aspect fluide et homogène avec absence de grumeaux (Figure III.7).

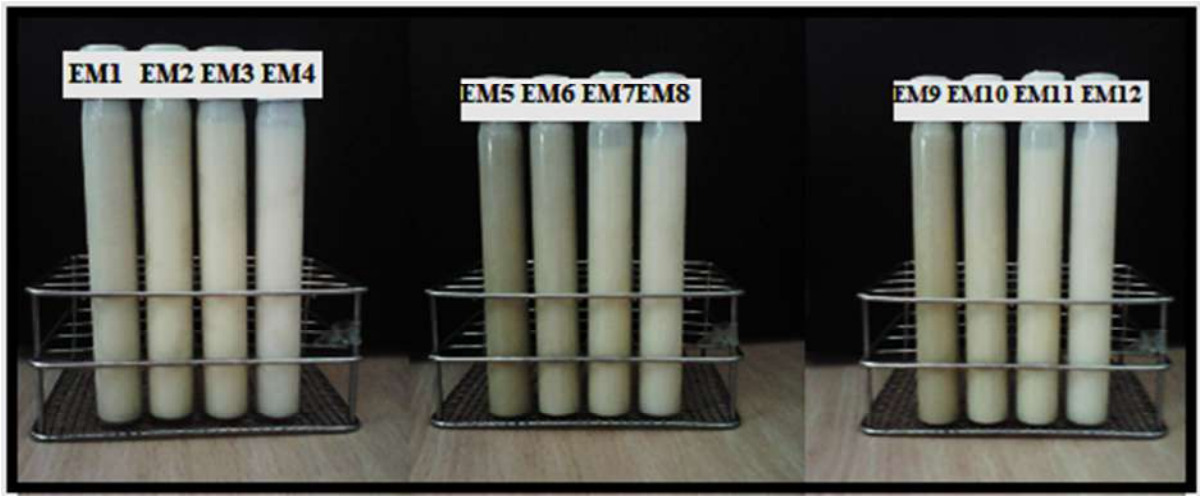


Figure III.7 Aspect macroscopique des émulsions au jour J1.

2/ pH et conductivité

Le tableau III.3, résume les résultats de contrôle du pH et de la conductivité 24H après la préparation.

Les émulsions présentent des pH légèrement acides compris entre 4.4 et 5.55. Ces valeurs de pH restent tout à fait acceptables dans le cadre d'une utilisation topique puisqu'elles sont bien comprises entre 4.0 et 7.0 (Lambers *et al*., 2006).

Tableau III.3. Résultats de mesure du pH et de la conductivité.

Emulsions	EM1	EM2	EM3	EM4	EM5	EM6	EM7	EM8	EM9	EM10	EM11	EM12
pH	4.7	5.03	5.16	5.43	4.55	4.8	5.15	5.32	4.4	4.58	5.23	5.38
Conductivité (µS/cm)	714	667	623	568	876	811	763	742	1276	1211	1140	1050

Les valeurs de conductivité élevées, montrent que toutes les émulsions préparées sont des émulsions directes, c'est-à-dire, de type huile dans l'eau. On remarque également que la conductivité diminue en fonction de la fraction huileuse et augmente en fonction de la concentration en xanthane.

3/ Stabilité

Les résultats de la stabilité en fonction du temps sont présentés dans le Tableau III.4. La vitesse de centrifugation choisie est de 3000 rpm pendant 60mn.

Tableau III.4. Résultats du test de stabilité après centrifugation

	Après 10mn	Après 20mn	Après 30mn	Après 40mn	Après 50mn	Après 60mn
EM1	S	S	S	S	S	S
EM2	S	S	S	S	S	I
EM3	S	S	S	I	I	I
EM4	S	S	S	I	I	I
EM5	S	S	S	S	S	S
EM6	S	S	S	S	S	S
EM7	S	S	S	S	S	I
EM8	S	S	S	S	S	I
EM9	S	S	S	S	S	S
EM10	S	S	S	S	S	S
EM11	S	S	S	S	S	S
EM12	S	S	S	S	S	S

On remarque clairement que les émulsions contenant 1% en xanthane sont restées stables et n'ont montré aucune forme d'instabilité durant toute la durée du test, contrairement aux

émulsions contenant 0.5% en GX (EM1, EM2 et EM3), qui sont restées stables pendant 30mn et celles contenant 0.75% de GX (EM7 et EM8) qui ont montrés un léger crémage après une heure de centrifugation.

4/ Microscopie

Les résultats de l'analyse microscopique (Figure III.8), montrent que la distribution de tailles est certes hétérogène mais les globules d'huile sont bien dispersées, ces résultats sont comparables aux résultats de microscopie obtenues lors de l'étape précédente en présence de tensioactifs.

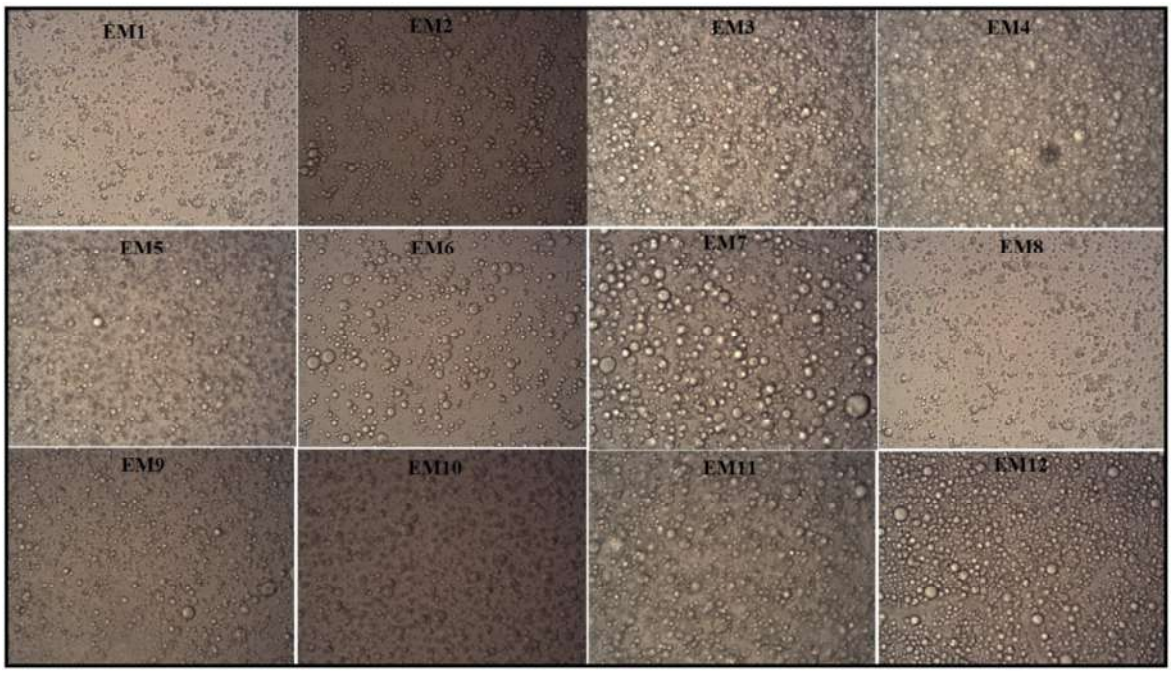


Figure III.8 Aspect microscopique des différentes émulsions stabilisées par la gomme xanthane (J2) (×40)

L'effet de la gomme xanthane améliore la dispersion des globules huileux grâce à son rôle épaississant et viscosifiant. En augmentant la viscosité de la phase aqueuse, GX empêche ainsi les gouttelettes huileuses de se rapprocher.

5/ Viscosité

La variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement est représentée sur la figure III.9. Les courbes obtenues sont caractéristiques des fluides rhéofluidifiants où la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement (Yehia *et al.*, 2011). On

remarque également que plus la concentration en xanthane augmente et plus la viscosité augmente. L'enchevêtrement des chaines polymériques est plus important et ceci contribue à la stabilité de l'émulsion en freinant la mobilité des gouttelettes d'huile par un renforcement du film polymérique interfacial.

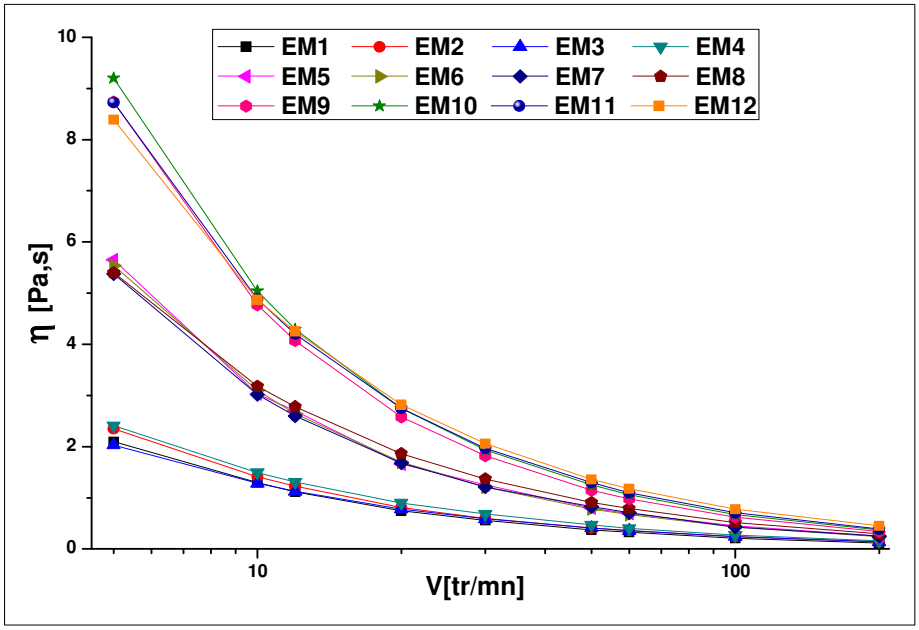


Figure III.9 Variation de la viscosité apparente en fonction de la vitesse de rotation pour les émulsions à base de xanthane.

6/ Stabilité prolongée

La stabilité prolongée des émulsions a été étudiée pour une durée de 12mois avec des contrôles réguliers de leur aspect macroscopique, de conductivité de microscopie et de viscosité.

Le contrôle de l'aspect macroscopique qui consiste en un contrôle visuel (Figure III.10) a montré un changement notable à partir de 9 mois pour les émulsions stabilisés à base de 0.5% en xanthane.

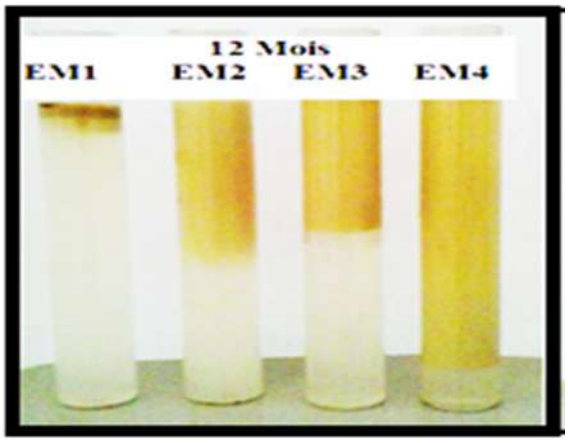


Figure III.10 Aspect des émulgels à base de 0.5% en xanthane après 12 mois

Les résultats de mesure de la conductivité confortent les résultats du contrôle visuel, où on remarque un début de variation pour les émulsions EM1, EM2, EM3 et EM4 à partir du sixième mois de stockage.

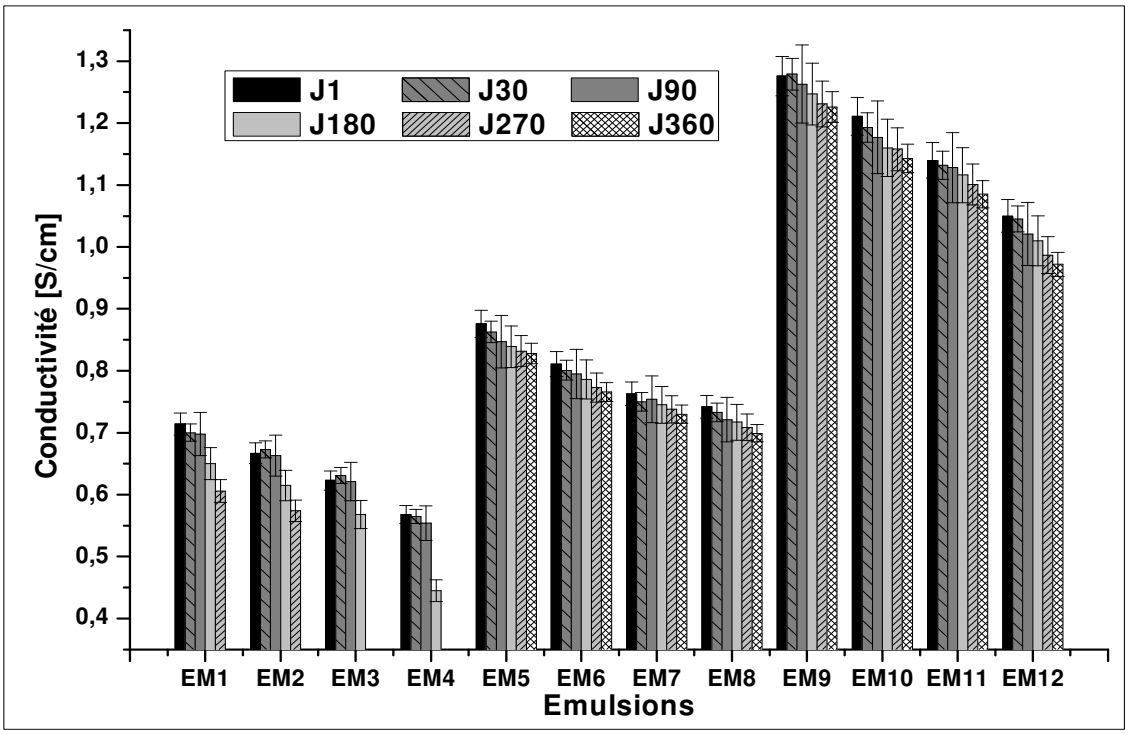


Figure III.11 Evolution de la conductivité des émulsions de xanthane pendant 12 mois

Les résultats des contrôles microscopiques n'ont montré aucun changement à l'exception des émulsions stabilisées par 0.5% en xanthane (Figure III.12) où un changement de taille de globules est observé pour EMG1et EMG2 et une coalescence pour EMG3 et EMG4 après une

durée de 6 mois de stockage à température ambiante. Les résultats de contrôle de la viscosité n'ont montrés que des changements minimes en fonction du temps pour toutes les émulsions.

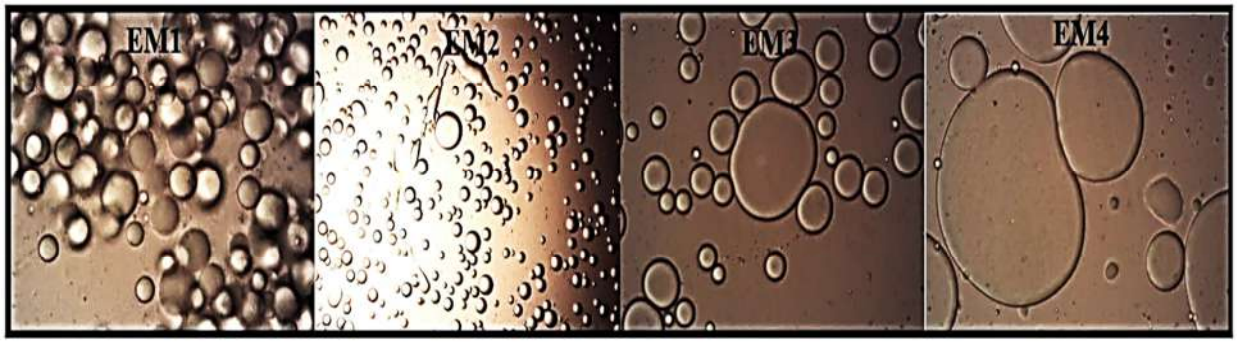


Figure III.12 Aspect microscopique des émulsions stabilisées par 0.5% en xanthane après 12 mois (×40).

Ces résultats concordent avec les résultats du contrôle macroscopique résumés dans le tableau III.5.

Tableau III.5. Stabilité sur le long terme des émulsions à base de xanthane.

J/M	J1	J7	J15	J21	J30	3 M	6 M	9 M	12 M
EM1	S	S	S	S	S	S	S	C	SP
EM2	S	S	S	S	S	S	S	C	SP
EM3	S	S	S	S	S	S	S	C	SP
EM4	S	S	S	S	S	S	S	C	SP
EM5	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM6	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM7	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM8	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM9	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM10	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM11	S	S	S	S	S	S	S	S	S
EM12	S	S	S	S	S	S	S	S	S

S :Stable, **C** : Crémage, **SP** : Séparation de phase.

III.3. ETAPES DE FORMULATION

III.3.1. Interactions piroxicam/polymères

Une analyse FTIR des mélanges piroxicam/polymères a été entreprise et les résultats n'ont montré aucune interaction entre le piroxicam et les polymères utilisés qui peuvent donc être considérés inertes vis-à-vis du piroxicam. Ces polymères peuvent donc être utilisés en tant qu'excipients pour la formulation d'un véhicule pour l'administration de ce principe actif, sous forme d'émulgel.

III.3.2. Formulation des émulgels

III.3.2.1. Aspect macroscopique et microscopique

Les émulgels préparés présentent un aspect crémeux et homogène. Ils sont tous de couleur blanche avec des reflets jaunâtres. A l'exception des formulations **EMG5** et **EMG6** (contenant 1% en HPMC), ils présentent tous une consistance visqueuse.

L'analyse microscopique, a également montré que les globules d'huile au sein des préparations présentent une structure sphérique régulière et sont dispersés de manière homogène. Les micrographes n'ont pas révélés non-plus la présence de particules solides. D'après ces résultats, on peut constater que les émulgels obtenus sont conformes (Eby et al., 2014).

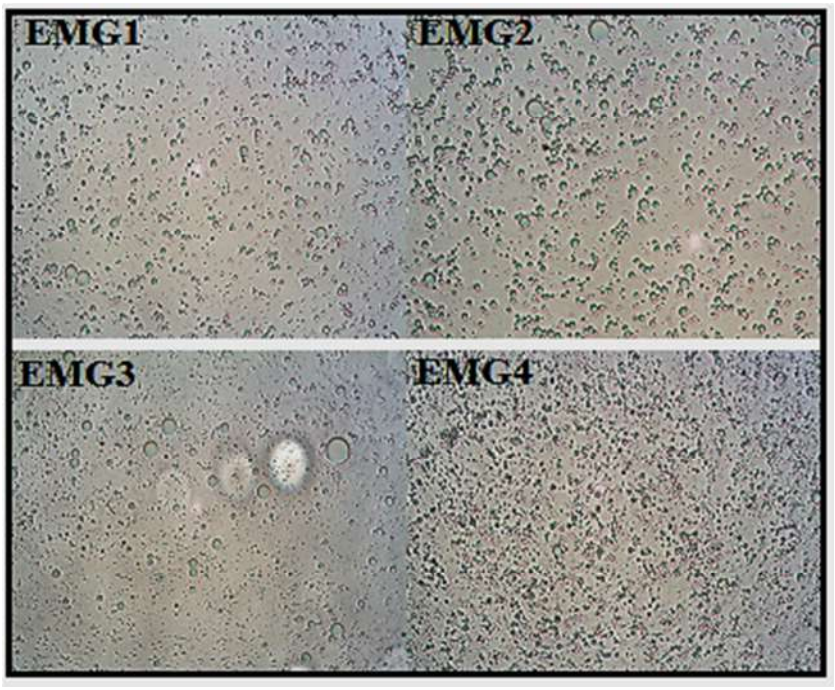


Figure III.13 Micrographes des émulgels formulés à base des matrices GX/CP934.

III.3.2.2. pH

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique (Patel *et al.*, 2013).

Toutes les formulations présentent un pH neutre compris entre 6.2 et 7.5. Les préparations présentent donc un pH compatible avec celui de la peau. A ce pH le risque d'irritation est évité (Eby *et al.*, 2014, Kumar *et al.*, 2015).

III.3.2.3. Stabilité accélérée

La stabilité pendant 30mn à 6000tr/mn (la vitesse a été doublée pour les émulgels) pour les émulgels a donné des résultats très satisfaisants, car aucune séparation de phase ou crémage n'a été observé à l'exception des EMG5 et EMG6 qui ont montré un léger crémage respectivement après 25mn et 30mn de centrifugation.

III.3.2.4. Teneur en piroxicam

Les résultats des tests de teneur en piroxicam sont présentés dans le tableau III.6. D'après ces résultats on conclut que le test de teneur est conforme aux exigencs de la pharmacopée étant donné que les valeurs sont comprises entre 95% et 105%.

Tableau III.6.Résultats d'analyse de la teneur en piroxicam des émulgels à base de xanthane.

Formulations	EMG1	EMG2	EMG3	EMG4	EMG5	EMG6	EMG7	EMG8	EMG9	EMG10
Titre [%] (p/p)	97.2 ± 1.98	99.5 ± 2.17	99.3 ± 2.02	98.9 ± 1.97	99.1 ± 1.97	98.7 ± 1.98	97.5 ± 2.11	99.1 ± 2.02	99.3 ± 1.98	98.4 ± 2.08

III.3.2.5. Viscosité

Les courbes d'écoulement des émulgels sont représentées par la figure III.14. On observe que la viscosité diminue avec la vitesse de cisaillement, cela signifie que les émulgels exhibent un comportement rhéofluidifiant (Yehia *et al.*, 2011). On observe également que la viscosité augmente avec la concentration en xanthane et en polymères gélifiants et que les émulgels préparés à base de carbopol 934 sont nettement plus visqueux que ceux préparés à base d'HPMC.

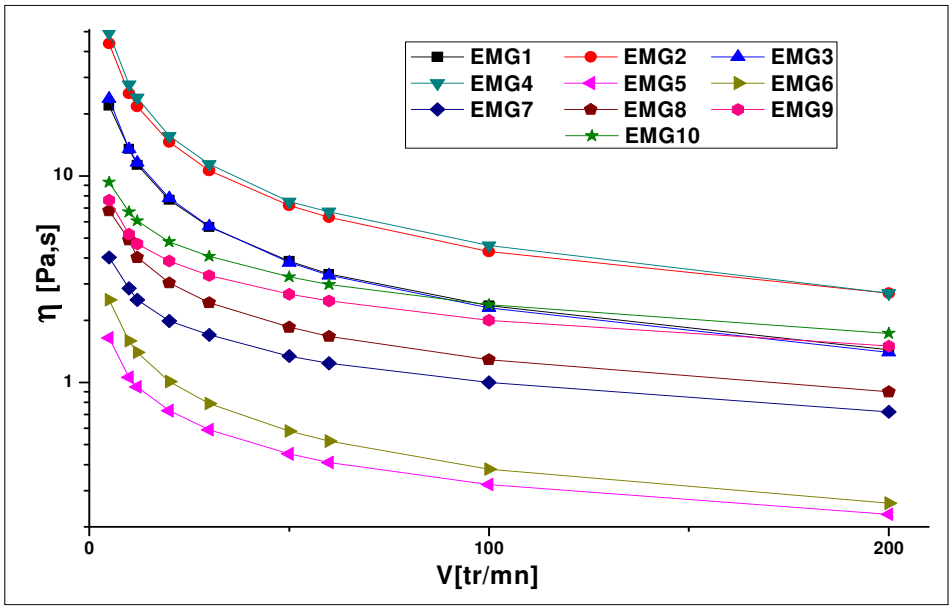


Figure III.14 Variation de la viscosité apparente des émulgels en fonction de la vitesse de rotation.

III.3.2.6. Tests d'étalement

En comparaison avec la forme commercialisée du piroxicam disponible sur le marché sous forme de gel, on constate que les émulgels à base de xanthane et d'HPMC s'étalent beaucoup mieux que le gel (Figure III.15), ceci est due à la présence d'huile dans le système qui joue le rôle de lubrifiant et facilite ainsi l'étalement (Eby *et al*., 2014).

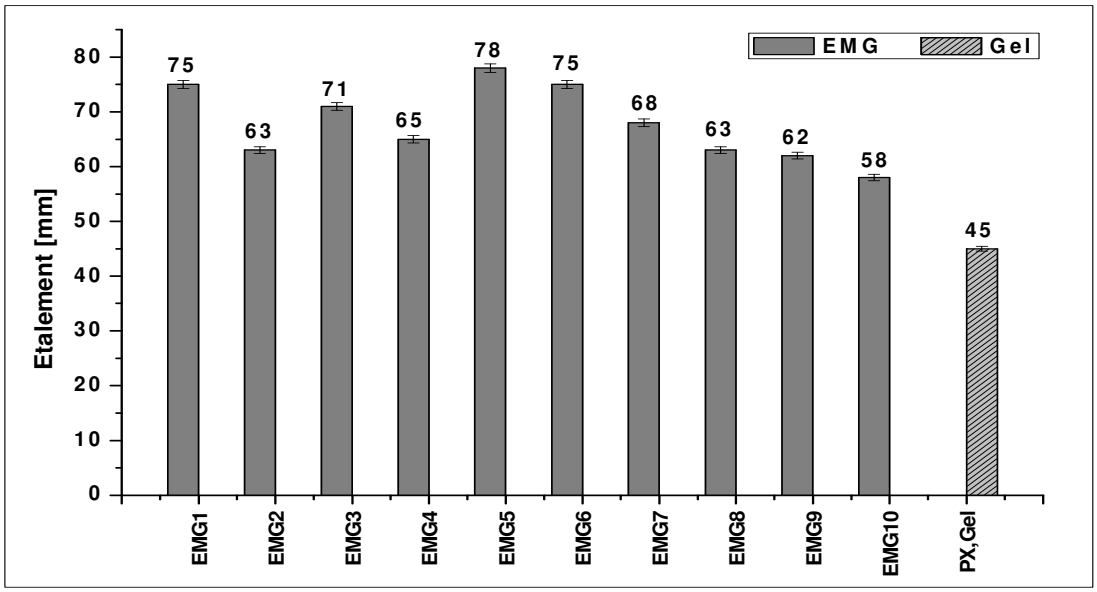


Figure III.15 Résultats du test d'étalement des émulgels de piroxicam à base xanthane.

Les valeurs restent tout de même trop élevée, car un étalement très important peut provoquer un effet inverse de déperdition du principe actif et diminue ainsi ses chances d'absorption tout en limitant son efficacité (Alka *et al*., 2002, Kostenbauder et Martin 1954). C'est donc les émugels à base d'HPMC qui présentent un étalement optimal comparable à celui de l'émulgel commercial de référence, le diclofenac emulgel qui présente la valeur de 65mm.

III.3.2.7. Stabilité prolongée

Les émulgels ont été conservés à température ambiante pendant 12 mois et des contrôles de leur aspect, leur pH ainsi que du titre et de la microscopie, ont été entrepris toutes les semaines au premier mois puis tous les 3 mois.

Les contrôles visuels et les mesure du pH ainsi que de la microscopie durant toute la durée de conservation, n'ont montré aucune modification significative de ces paramètres.

Le contrôle visuel n'a révélé aucun changement de couleur, ni aucune forme d'instabilité tel qu'un crémage ou une séparation de phase. Les émulgels ont conservé leur aspect crémeux et homogène.

III.3.2.8. Etude de libération in vitro

Toutes les formulations ont été soumises à des tests de dissolution in vitro. Les profils de dissolution obtenus sont représentés dans les Figures III.16. L'influence du type et de la concentration des polymères utilisés lors de la formulation a été jugé cruciale dans la régulation de la libération du PA.

Au vu de ces profils de dissolution, on constate que les taux de libération du Piroxicam à partir des émulgels formulés diminuent avec l'augmentation de la concentration en xanthane et en polymère gélifiant. Cependant, on remarque que les taux de libération du PX à partir des émulgels de la matrice GX/CP934 (Figure III.16.A), sont plus élevés en les comparant aux taux de PX libérés par les émulgels de la matrice GX/HPMC (Figure III.16.B).

On constate une libération plus lente dans le temps à partir des émulgels à base d'HPMC, cela indique des profils de libération prolongée du PX. Ce phénomène est probablement le résultat d'un effet de synergie entre la gomme xanthane et l'HPMC, induit par un enchevêtrement des chaines des deux macromolécules formant les réseaux polymériques hydrophiles composant les émulgels étudiés. L'enchevêtrement important des chaines de la gomme xanthane et de l'HPMC forme un réseau polymérique physique piégeant ainsi le PX à

l'intérieur des mailles des deux polymères associés. Cela conduit à une rétention plus importante du PX au sein des émulgels, avant sa libération vers le milieu extérieur.

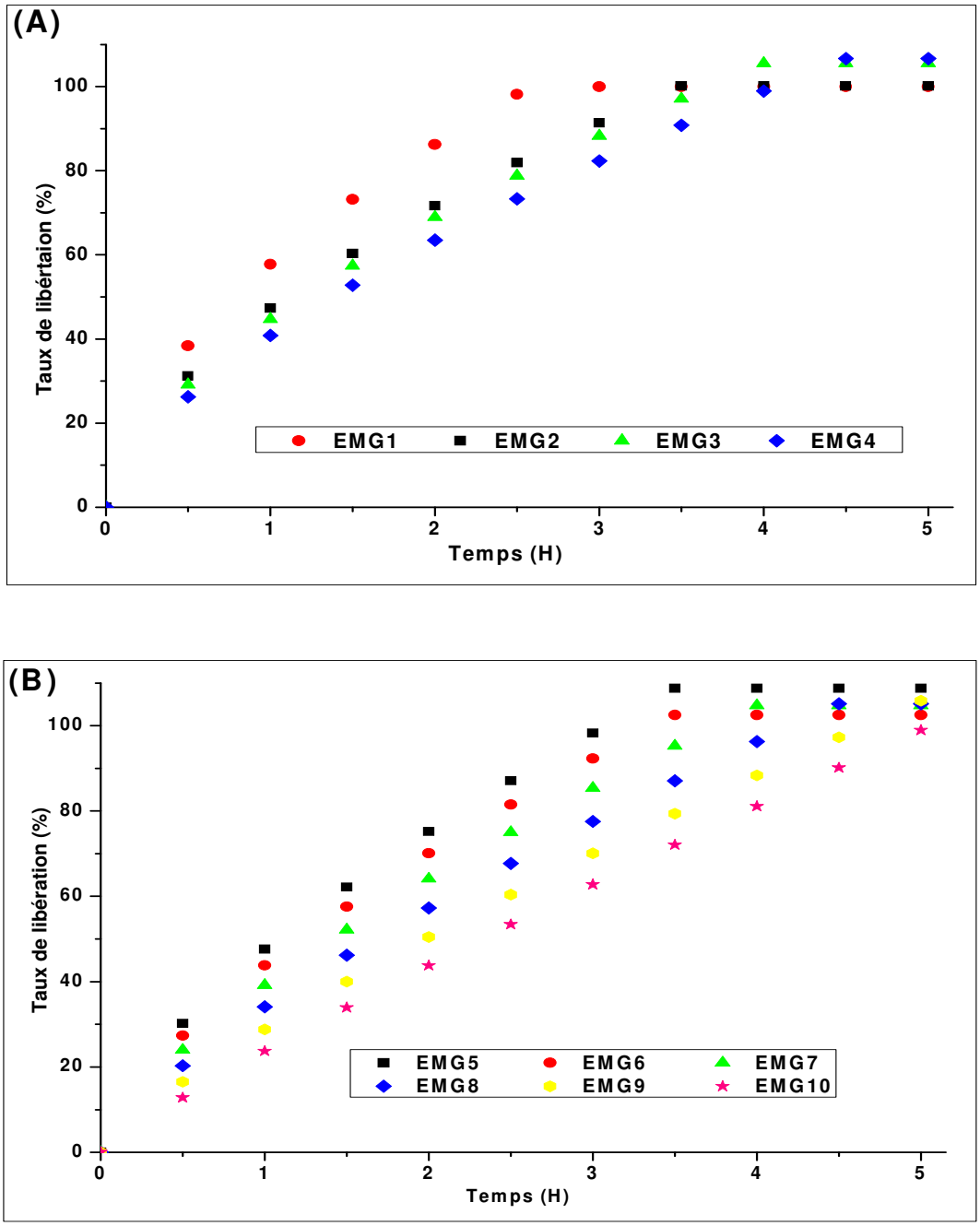


Figure III.16 Profils de libération du piroxicam à partir des matrices GX/CP934 (A) et GX/HPMC (B).

Les résultats de l'ajustement des profils de dissolution des émulgels aux modèles de Peppas et Sahlin, d'Higuchi et de Korsmeyer-Peppas, sont résumés dans le Tableau III.7.

Tableau III.7. Ajustement des profils de dissolution aux models étudiés.

Modèles et Paramètres	Formulations									
	Carbomer 934				HPMC					
	EMG 1	EMG 2	EMG 3	EMG 4	EMG 5	EMG 6	EMG 7	EMG 8	EMG 9	EMG 10
Peppas et Sahlin										
$k_1(h^{-1})$	59.49	47.47	44.99	40.71	47.43	43.73	39.11	34.05	28.81	23.64
$k_2(h^{-1})$	-1.72	-0.17	-0.25	0.071	0.19	0.019	0.085	0.055	0.013	0.026
m	0.60	0.60	0.62	0.64	0.65	0.68	0.70	0.75	0.81	0.89
R^2	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
Higuchi										
$K_H(h^{-1/2})$	60.26	51.41	50.19	47.39	54.50	50.94	48.07	44.72	41.68	37.78
R^2	0.994	0.990	0.993	0.986	0.978	0.972	0.964	0.951	0.929	0.902
Korsmeyer-Peppas										
$K_k(h^{-n})$	57.70	47.30	44.75	40.78	47.62	43.75	39.19	34.09	28.82	23.65
n	0.58	0.60	0.62	0.64	0.66	0.68	0.709	0.75	0.81	0.89
R^2	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.998	0.998	0.997	0.998

D'après les valeurs de m (Modèle de Peppas et Sahhin) et n (Modèle de Korsmeyer-Peppas), qui sont supérieure à 0.5, on peut conclure que le mécanisme de diffusion est de type non-fickien (Shaikh *et al.*, 2015). Ces résultats sont semblable aux résultats trouvés par (Kumar *et al.*, 2015) pour le PX à partir d'un émulgel de méthyl cellulose et (Ranga *et al.*, 2012), pour la libération de la Ciprofloxacin à partir d'un système de CP934. D'autres études confirment également ces résultats, ainsi, la libération du PX à partir de systèmes à base de CP934, et CP 940 étaient de type Case II, avec des valeurs de n proches de 1 (Dignesh *et al.*, 2012).

On remarque également que la valeur de m et n (Figure III.17), augmente en fonction de la concentration en xanthane et en polymère gélifiant, contrairement aux constantes k_1 (Peppas et sahlin), K_H et K_k, qui diminuent, ce qui démontre que la cinétique de libération du PX est plus prolongée à partir des systèmes GX/HPMC.

Étant donné que les systèmes présentent une diffusion anormale, la libération ne dépend pas du gradient en principe actif, mais plutôt de la structure du système polymérique (Shaikh *et al.*, 2015), alors l'effet observé est probablement le résultat d'une interpénétration des chaines polymériques qui augmente la rigidité du réseau et permet ainsi de prolonger la libération du principe actif.

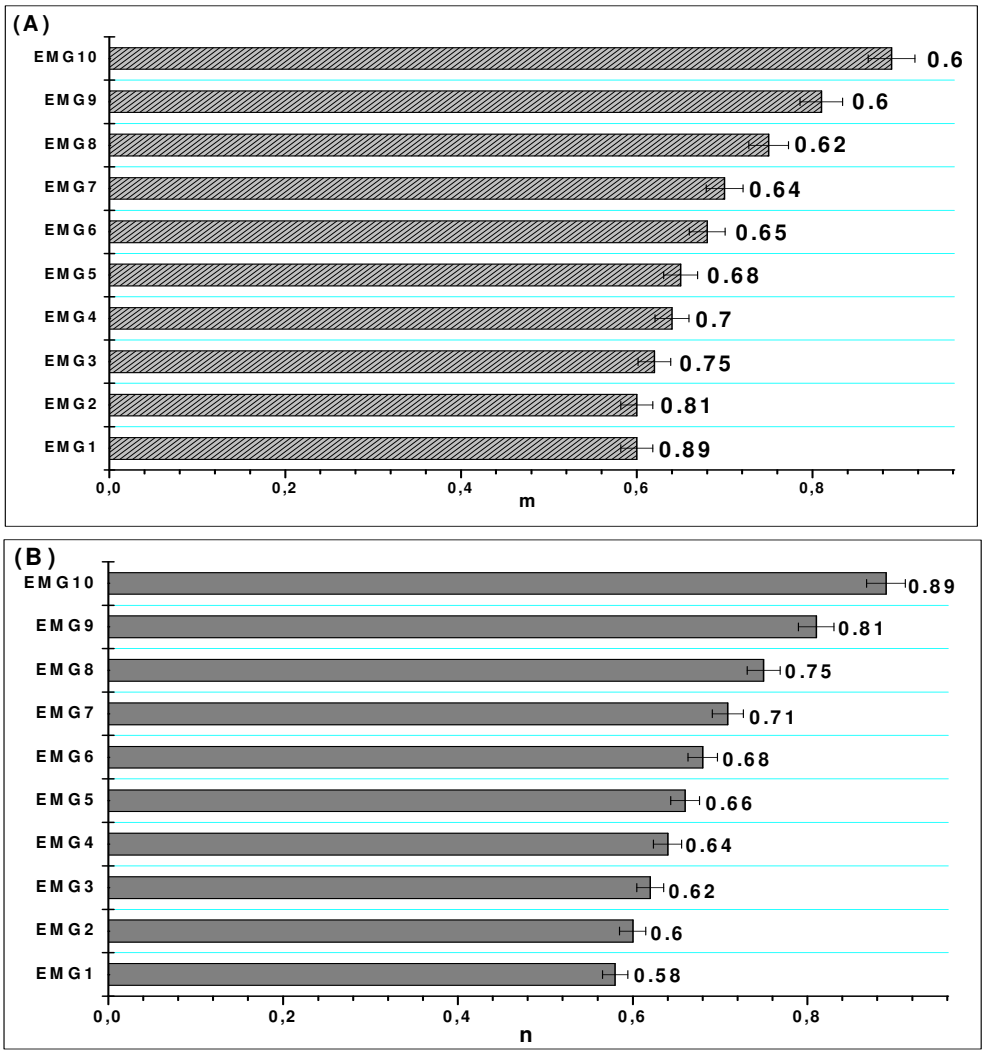


Figure III.17 Variation des valeurs du paramètre m de peppas et shahin (A) et de la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (B) des différents émulgels étudiés.

Dans le cas du modèle de peppas et sahlin, on remarque que k_2 est nettement inférieure à k_1, ce qui montre que le mécanisme de libération est essentiellement diffusif pour tous les émulgels. Pour les émulgels à base de carbomer 934, on voit que k_2 présente des valeurs négatives (EMG1, EMG2, EMG3) nettement inférieures à celles des émulgels à base d'HPMC.

Les valeurs des coefficients de corrélation, donnent une idée sur le modèle qui représente au mieux le profil de libération d'un principe actif à partir d'un système donné. Dans le cas présent, si l'on commence par le modèle de peppas et sahlin, on remarque que R^2 prennent des valeurs de 0.999 pour tous les émulgels. Quant au modèle d'Hugushi on voit, que les émulgels à base de carbomer présentent des valeurs supérieures à celles des valeurs présentés par les émulgels d'HPMC. Enfin, pour le modèle de Korsmeyer-Peppas, on voit que les R^2 sont compris entre 0.997 et 0.999 pour l'ensemble des formulations.

D'après ces résultats, on conclut que les émulgels à base de carbomer répondent mieux au modèle de Korsmeyer-Peppas, et non pas au modèle de peppas et salin.

On conclut également que les émulgels à base d'HPMC répondent aussi bien au modèle Korsmeyer-Peppas, qu'au modèle de Peppas et Sahlin, en tenant compte des valeurs de m et n qui sont totalement identiques et de R^2.

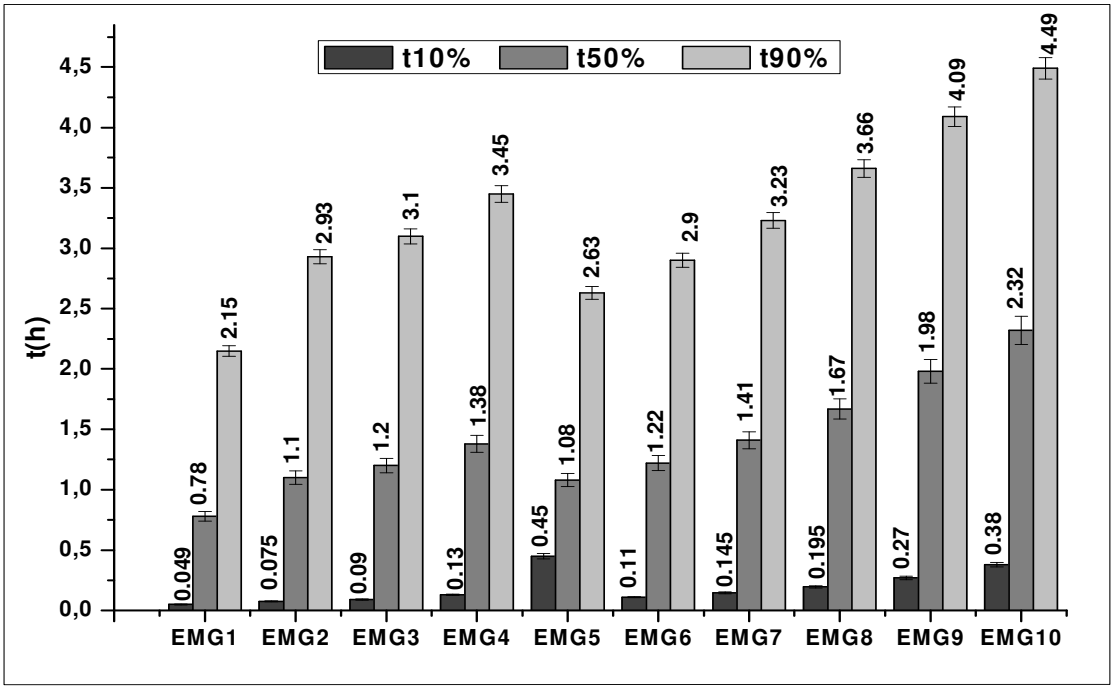


Figure III.18 Taux de libération de 10%, 50% et 90% du principe actif
À partir des différents émulgels étudiés.

La détermination des temps (t_{10}, t_{50} et t_{90}) qui représentent respectivement les temps correspondant à la libération de 10% ,50% et 90% du principe actif a également été effectuée. Les résultats présentés sur la figure III.18, confirment les constatations précédentes, où, l'on remarque clairement que les systèmes à base d'HPMC et particulièrement EMG9 et EMG10 présentent des temps supérieurs à ceux des systèmes de carbopol 934. On peut donc conclure que les émulgels formulés à base du système GX/HPMC, permettent une libération mieux contrôlée du piroxicam.

III.4. CONCLUSION

Dans le présent chapitre, ont été présentés, la totalité des résultats de caractérisation des différents systèmes formulés à base de xanthane natif.

Les résultats de caractérisation de l'huile de nigelle, ont révélé que l'huile de nigelle algérienne est conforme aux normes et que son HLBr est de 7. Les émulgels préparés à partir de cette huile végétale, à la HLBr et en dehors de la HLBr, en présence de xanthane ont montré des caractéristiques comparables. Ceci a conduit à la formulation d'émulgels où le xanthane a remplacé les tensioactifs.

Des matrices à base de GX/CP934 et GX/HPMC ont alors été mises au point et ont été utilisé en tant que véhicules pour l'administration dermique d'un anti-inflammatoire. Les résultats de l'étude de la libération ont montré que le système GX/HPMC permettait une libération prolongée du piroxicam. La modélisation des profils de libération a révélé que les systèmes GX/CP934 répondent aux modèles de Kosermeyer-Peppas et que le système GX/HPMC, répondait au modèle de Kosermeyer-Peppas et de Peppas et Sahlin.

Enfin, d'après ces résultats, c'est les émulgels EMG9 et EMG10 qui sont considérés comme étant optimums pour la libération prolongée du principe actif Piroxicam.

CHAPITRE IV
MODIFICATION DE LA GOMME XANTHANE ET SON APPLICATION AUX EMULGELS

IV.1. INTRODUCTION

Afin d'améliorer la solubilité de la gomme xanthane, on a procédé à sa modification par éthérification avec de l'acide monochloroacétique (MCA). Les différents dérivés obtenus, notamment, CMX2, CMX4 et CMX6, ont d'abord été caractérisés puis utilisés comme agents stabilisants à la place du xanthane natif dans les émulgels.

Dans ce quatrième chapitre, une première partie est consacrée à la présentation et la discussion des résultats des tests de contrôles physico-chimiques et rhéologiques ayant été effectuée sur les dérivés de xanthane carboxymethylés. A commencer par la spectroscopie infrarouge (FTIR) et la résonnance magnétique et nucléaire du proton (H-RMN) suivies par la diffraction des rayons-X, la microscopie électronique à balayage (MEB) et l'analyse rhéologique approfondie. La deuxième partie, résume les résultats de l'étude de stabilité des nouveaux émulgels formulés à base de CMX et leur effet sur la libération et la diffusion du piroxicam.

IV.2. RESULTATS D'ANALYSE PAR FT-IR

Les spectres infrarouges de la GX et des CMXG sont présentés dans la figure IV.1. Dans le spectre de GX native, des bandes caractéristiques d'absorption sont observés à 1062,81, 1411.94, 1629,9 et 1732.13 cm^{-1} correspondant respectivement à l'élongation de la fonction éther C-O-C (Munish *et al*., 2012), les liaisons C-H des groupements méthyle (Xu *et al*. 2010; Lihong *et al*, 2011), et les vibrations asymétrique de COO^- et élongations des CO des esters d'alkyle (Charito *et al*, 2012;Munish *et al*, 2012; Siddhartha et Biswanath, 2014). Le pic caractéristique à 3464.27 cm^{-1} est attribué à l'élongation des groupements hydroxyles OH. Des résultats similaires ont été obtenus par Munish *et al*. (2012) et Siddhartha et Biswanath (2014) pour la GX native.

Dans les spectres de la carboxymethyl xanthane (CMX), de nouveaux pics sont apparus à 1109.11 cm^{-1} pour CMX2 et 1103.32 cm^{-1} pour CMX4 et CMX6. Ces pics peuvent être attribués à l'étirement de la fonction éther supplémentaire -C-O-C formée par la carboxyméthylation. Des pics sont également apparus à 1330.93 cm^{-1} et sont attribués aux étirements des fonctions -CO du groupement O-carboxyméthyl tel que rapporté par Siddhartha et Biswanath (2014), ou le cisaillement des $-CH_2$ dans le groupement carboxyméthyle. Les pics à 1386.86 cm^{-1} pour CMX2 et CMX4 et à 1392.65 cm^{-1} pour CMX6 peuvent être attribués aux fonctions OH dans la bande plane des groupes carboxyméthyle (Brian, 1999, Jaguar 2004).

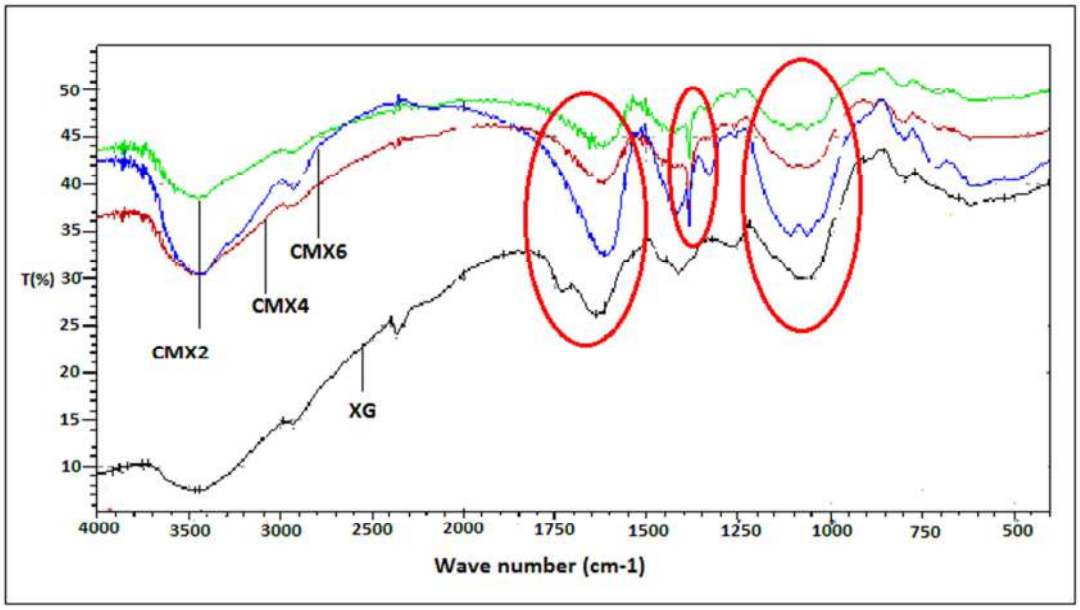


Figure IV.1 Spectres FTIR du xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6)

Une observation particulière a été relevée en ce qui concerne l'intensité des pics correspondant aux fonctions OH- de la chaîne glycosidique, qui a diminué en raison de la substitution de ces groupes OH, contrairement à l'intensité des pics à 1600 cm^{-1} caractéristiques des groupements COO- qui a augmenté, en raison de l'augmentation progressive des fonctions COOH. L'intensité des pics à 1330 et 1386 cm^{-1} a aussi augmenté avec R, ce résultat peut être expliqué par l'augmentation du degré de substitution. Les conditions réactionnelles et particulièrement le traitement alcalin de la GX qui a provoqué sa désacétylation dont résulte la disparition du pic à 1732.13 cm^{-1} dans les spectres de CMX. Ce résultat a également été rapporté par Kumer et Munish (2012) pour la gomme kondagogu et Siddhartha et Biswanath (2014), Mendes et al. (2012) et Munish et al. (2012) pour la GX. D'après ces résultats l'éthérification de la GX a pu être confirmée.

IV.3. RESULTATS D'ANALYSE PAR SPECTROSCOPIE A RESONNANCE MAGNETIQUE ET NUCLEAIRE DU PROTON H-RMN

L'analyse H^1-RMN a de nouveau confirmé la carboxyméthylation de xanthane native (Figure. IV.2). Dans les spectres de GX, en plus du pic à 4,6 ppm attribué au proton du D_2O, deux pics apparents sont également observés à 1,803 et 3,21 ppm, respectivement dues à la présence de groupes acétyle (Faria et al., 2011) et de groupements CH_2 alcooliques (Siddhartha et Biswanath, 2014). Ces pics sont apparus à 1.776 et 3.21 ppm dans les spectres

des CMX. Pour la CMX2, un nouveau pic est apparu à 3.798 ppm. Cependant, pour CMX4 et CMX6, deux nouveaux pics sont apparus à 3.798 et 3.806 ppm qui correspondent respectivement au proton de méthylène dans CH_2OCH_2 et dans CH_2COOH (Siddhartha et Biswanath, 2014).

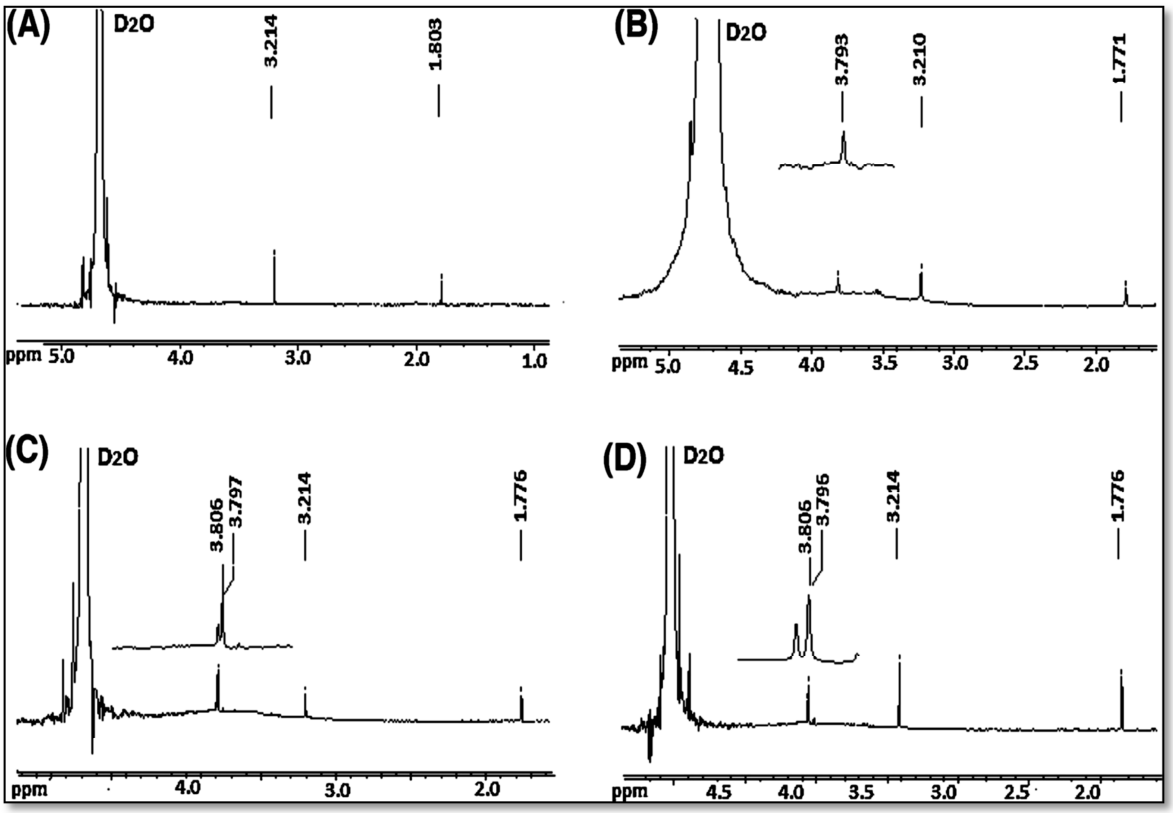


Figure IV.2 Spectres H-RMN du xanthane natif (A) et de ses dérivés CMX2 (B), CMX4 (C) et CMX6 (D).

IV.4. MESURE DU PH, CONDUCTIVITE ET ANALYSE UV-VIS

Les résultats de mesure du pH des solutions de xanthane natif (GX) et de xanthane modifié (CMX) ont montrés que le pH des dérivés carboxyméthylés du xanthane diminue en fonction du degré de substitution. Cet effet est certainement due au greffage de nouveaux groupements (-COOH) acides. Contrairement au pH, la conductivité augmente, avec le degré de substitution grâce la présence des nouveaux groupements ($-COO^-$) polaires. Quant à la longueur d'onde d'absorption, on remarque qu'elle diffère peu d'un dérivé à un autre et que la valeur est très proche de celle du xanthane. Ce résultat contribue également à confirmer que la carboxymethylation du xanthane n'a pas détérioré ou dénaturé la structure du polymère.

Tableau IV.1. Résultats d'analyse UV-Visible.

Polymères	GX	CMX2	CMX4	CMX6
pH	7,8	7.01	6.37	5.85
Conductivité (mS/cm)	0.659	2,35	4,16	4,50
λ_{max} (nm)	290	288	288	284

IV.5. DETERMINATION DE LA MASSE MOLECULAIRE VISCOSIMETRIQUE ET DU DEGRE DE SUBSTITUTION (DS)

Les masses moléculaires des dérivés CMX diminuent en fonction du degré de substitution (DS) qui varie entre 0,5 et 3 et est directement proportionnelle à R comme illustré sur la figure. IV.3. Ceci est dû à l'effet conjugué de NaOH et de l'AMCA et leur effet abrasif, se traduisant par un clivage des liaisons chimiques qui assurent la longueur de la chaîne de xanthane. Ces résultats expliquent l'augmentation de la solubilité des CMX où plus la masse moléculaire diminue plus l'encombrement stérique baisse. Ainsi, les groupes OH deviennent facilement accessibles aux molécules d'eau, ce qui entraîne une meilleure hydratation et une solubilité plus rapide.

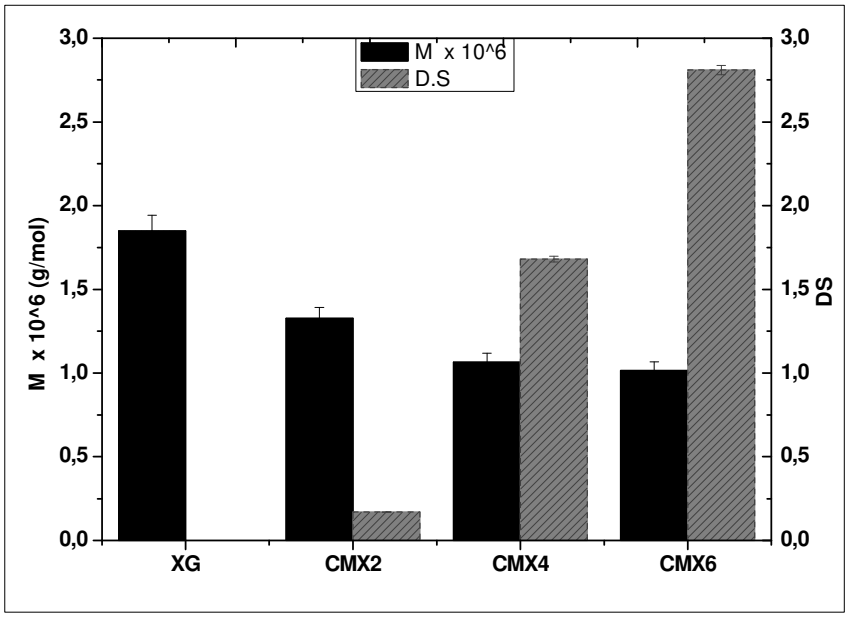


Figure IV.3 Variation de la masse moléculaire du xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6) avec le degré de substitution DS.

IV.5. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE A BALAYGE

Les résultats d'analyse par microscopie électronique à balayage a montré que les grains de GX et des CMX présentent une morphologie polyédrique (Figure IV.4.A), mais la surface des grains de CMX est un peu plus rugueuse (Figure IV.4.B), ce résultat est similaire à celui trouvé par Kumar et Munish (2012) pour la gomme kondagogu. Aussi faut-il souligner que la taille des grains de CMX est réduite sous l'effet de la carboxymethylation, ce qui explique en partie la facilité d'hydratation des grains, cependant l'effet sur la granulométrie semble être assez minime, ce qui prouve que la carboxymethylation n'est pas dénaturante.

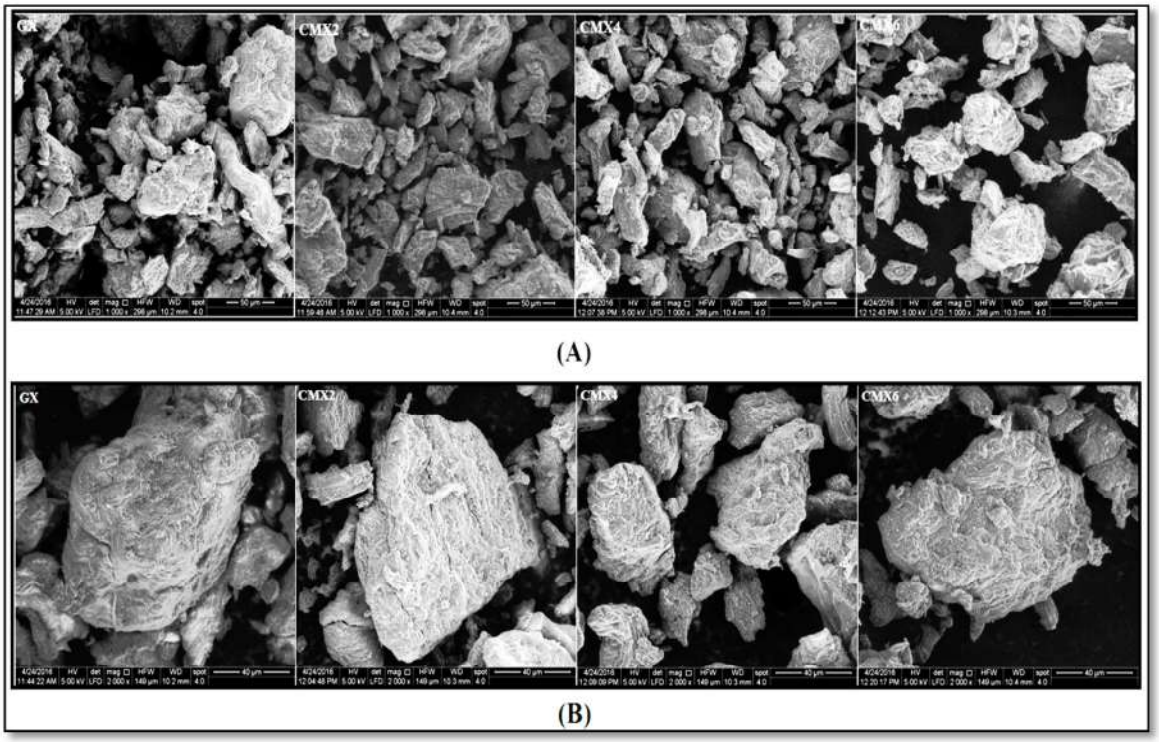


Figure IV.4 Résultats de l'analyse morphologique des poudres de gomme xanthane native (GX) et de ses dérivés (CMX) par microscopie électronique à balayage : A (×1000), B (×2000)

IV.7. DIFFRACTION DES RAYONS X (DRX)

Les diagrammes de diffraction des rayons X (Figure IV.5) de la gomme xanthane et de ses dérivés éthérifiés montrent clairement les caractéristiques amorphes de la gomme xanthane native (GX) et de CMX2 et la cristallinité partielle du CMX4 et CMX6 avec l'apparition des pics caractéristiques aux valeurs de 2ϑ égal à 32 ° et 46,5 °. Ces résultats sont conformes à ceux obtenus par Siddhartha et Biswanath (2014), précisément, les pics caractéristiques aux valeurs de 2ϑ égale à 31,68 ° et 45,42 °. Ces caractéristiques peuvent être représentées pour la

gomme xanthane par la figure IV.6. (a) et pour ses dérivés semi-cristallins par la figure IV.6.(b) (Attwood et Florence., 2008).

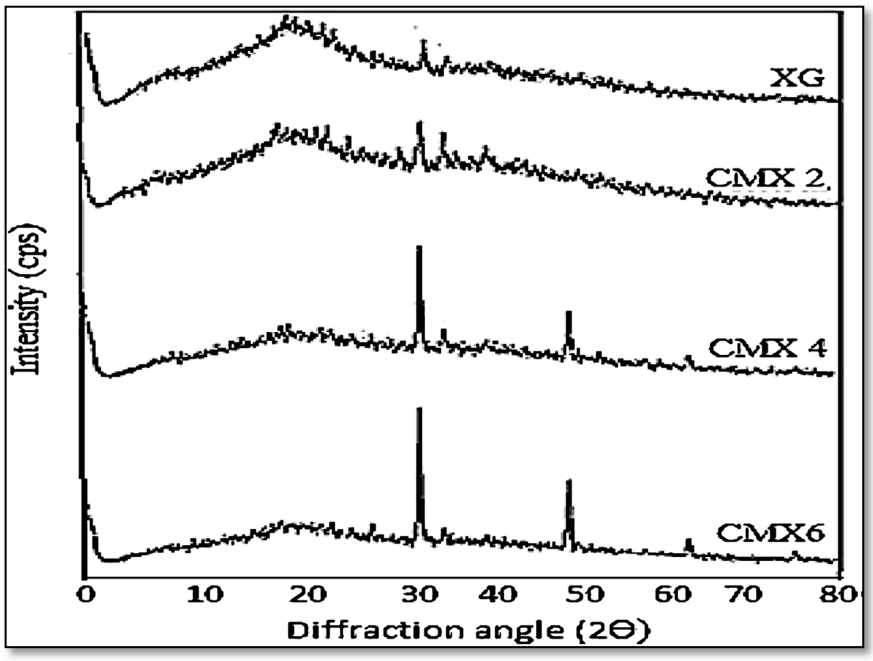


Figure IV.5 Diffractogrammes de la gomme xanthane native (GX) et modifiée (CMX2, CMX4 et CMX6.

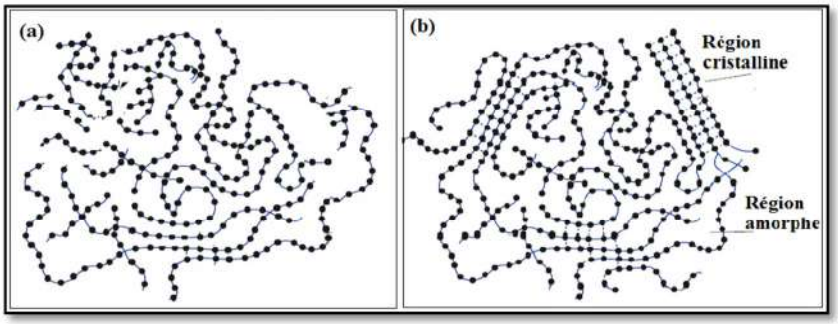


Figure IV.6 Représentation schématique du caractère amorphe de la gomme xanthane native (a) et semi-cristallin des CMX (b).

IV.8. RHEOLOGIE

IV.8.1. Courbes découlement

Les courbes d'écoulement de GX et de ses dérivés (CMX) sont illustrés sur la figure IV.7, qui montre clairement que ces polymères GX et CMX présentent un comportement rhéofluidifiant, du fait que la viscosité diminue avec l'augmentation du taux de cisaillement. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Zhang *et al.* (1996) et Siddhartha et

Biswanath (2014). On a également observé que la viscosité des dérivés CMX est beaucoup plus faible que celle de la GX native, en particulier à des vitesses de cisaillement élevées; cependant, l'effet du DS sur la viscosité est plus ou moins faible. En outre, l'aspect des courbes d'écoulement des CMX est différent des courbes d'écoulement de la GX. Pour GX, deux régions sont observées: **la région I**, aux faibles taux de cisaillement, correspondant au plateau newtonien, et **la région II**, décrivant l'écoulement rhéofluidifiant.

Pour les CMX, les courbes d'écoulement présentent trois régions. Dans la première un comportement rhéofluidifiant est observé avec l'absence de plateau newtonien, caractéristique d'un fluide à contrainte seuil. La deuxième région, qui est située à des taux de cisaillement intermédiaires, présente un petit plateau pseudo-newtonien ou d'équilibre est suivie de la troisième région, décrivant à nouveau la manifestation du caractère d'écoulement rhéofluidifiant. Ces résultats peuvent avoir deux explications: i) la première possibilité stipule que cet effet est dû à la présence de deux populations de particules, l'une constituée de particules plus au moins petites appartenant à la xanthane modifiée et l'autre population se compose d'une fraction résiduelle de xanthane non-modifié, de telle sorte que la première région correspond à l'écoulement du polymère modifié vue que les chaines de polymères soient moins agrégées et sont plus vite déstructurées que celles de la gomme xanthane qui sont beaucoup plus enchevêtrées; ii) La deuxième spéculation, est la présence de faibles associations hydrophobes inter et intramoléculaires, dues à la présence des nouveaux fragments $-CH_2-$ sur le groupement carboxymethyl ($-CH_2-COO^-$).

La première région décrit le flux résultant du phénomène de déstructuration initiée par la rupture des liaisons intermoléculaires, où le mode d'interaction prédominant est intermoléculaire (English *at al*., 1997), tandis que la deuxième région correspond à la rupture des liaisons intramoléculaires qui présentent une certaine résistance, exprimée ici par la présence du plateau d'équilibre. Ballard *et al*., (1988) ont attribué cet effet aux polymères associatifs, et ont postulé que de telles interactions intra-intermoléculaires sont responsables de l'apparition d'une région caractéristiques d'un écoulement rhéoépaississant (lorsque les interactions sont très fortes) ou l'apparition du plateau newtonien à une contrainte de cisaillement intermédiaire, comme c'est le cas ici.

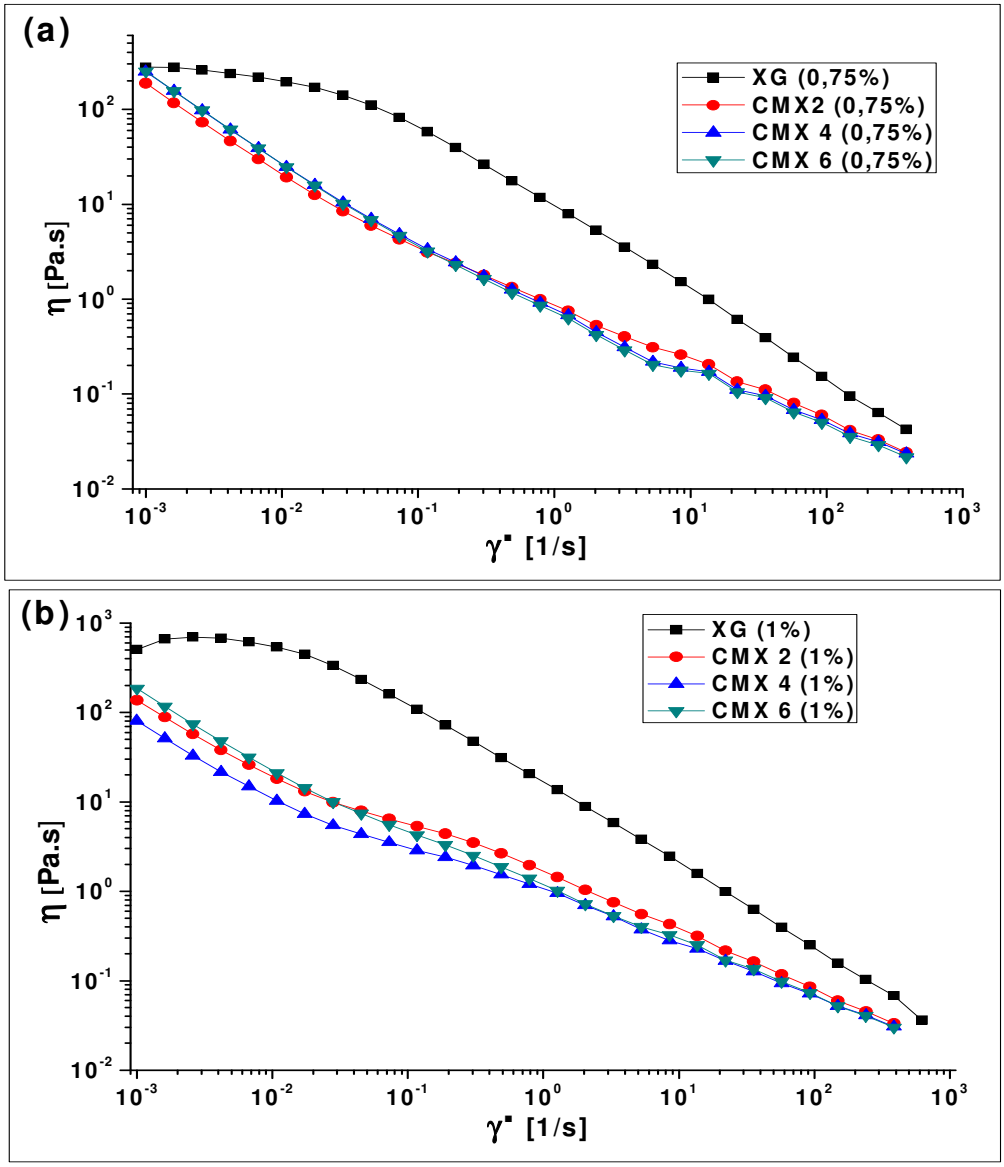


Figure IV.7 Courbes d'écoulement du xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6).

Pour la modélisation des comportements rhéologiques le modèle d'Ostwald-de Waele (OW), la loi de puissance (Eq.IV.1), le modèle d'Herschel-Bulkley (HB) (Eq.IV.2) et le mdèle de Cross (Rodd *et al.*, 2000) (Eq.IV.8) ont été utilisés.

$$\eta = K * (\gamma \cdot)^{(n-1)} \qquad \text{(IV.1)}$$

$$\eta = \left(\frac{\tau 0}{\gamma.}\right) + K * (\gamma \cdot)^{(n-1)} \qquad \text{(IV.2)}$$

$$\frac{\eta - \eta_\infty}{\eta_0 - \eta_\infty} = \frac{1}{1 + K * \gamma^{\cdot n}} \qquad \text{(IV.3)}$$

Où $\boldsymbol{\tau_0}$ est la contrainte seuil (Pa), **K** est le facteur de consistance, **n** est l'indice d'écoulement, et $\boldsymbol{\eta_0}$ et $\boldsymbol{\eta_\infty}$ représentent, respectivement, les viscosités apparentes à

cisaillement nul et infinis (Pa.s). La valeur de n est comprise entre 0 et 1 pour les fluides rhéofluidifiants.

Les paramètres rhéologiques obtenus pour GX et pour les CMX en utilisant la loi de puissance, Herschel-Bulkley et le modèle Cross sont résumés respectivement dans les tableaux IV.2, IV.3 et IV.4. Les résultats ont confirmé la modification des propriétés rhéologiques de GX et la coexistence de deux comportements différents dans le cas des CMX, où il est clairement visible que, la première structure de CMX, n'obéit pas aux modèles auxquels obéissent la deuxième structure et GX. Il a également été démontré que les CMX présentent principalement deux régions, RI et RII-III, ayant des comportements différents.

Tableau IV.2. Paramètres du modèle de puissance.

Concentrations	0.75%			1%		
Parameters	K	n	R^2	K	n	R^2
XG	36.3542 ± 0.3786	0.6792 ± 0.0013	0.9435	95.5382 ± 0.4000	0.6942 ± 0.0060	0.8545
CMX2-RI	0.2352 ± 0.0060	0.0332 ± 0.0001	0.9996	0.3601 ± 0.0001	0.1418 ± 0.0008	0.9968
CMX4-RI	0.2882 ± 0.0001	0.0210 ± 0.0004	0.9998	0.1823 ± 0.0003	0.1207 ± 0.0002	0.9969
CMX6-RI	0.2867 ± 0.0008	0.0197 ± 0.0003	0.9999	0.2955 ± 0.0004	0.0682 ± 0.0005	0.9990
CMX2-RII-III	0.7879 ± 0.0081	0.4506 ± 0.0089	0.9935	1.6666 ± 0.0449	0.3474 ± 0.0039	0.9984
CMX4-RII-III	0.5574 ± 0.0093	0.4919 ± 0.0080	0.9864	1.0397 ± 0.0589	0.4235 ± 0.0079	0.9985
CMX6-RII-III	0.5164 ± 0.0030	0.4983 ± 0.0027	0.9827	1.1868 ± 0.02424	0.3611 ± 0.0160	0.9992

Les tableaux IV.2 et IV.3 montrent que la première région répond à la fois à la loi de puissance et au modèle d'HB; cependant, les coefficients de corrélation sont plus élevés lorsque le modèle d'HB est utilisé, ce qui confirme qu'il s'agit là du comportement d'un fluide à seuil. Le profil de la deuxième région est similaire à celui de GX; le comportement dans cette région obéit au modèle Cross (tableau IV.4). Ces observations sont en accord avec

ceux obtenus par Xu *et al*. (2013) et Papagiannopoulos *et al*. (2016), qui ont constaté que les courbes d'écoulement rhéologiques des solutions de xanthane obéissent au modèle Cross.

Ceci implique que la deuxième structure de dérivés CMX se comporte comme des fluides pseudo-plastiques, et suggère l'existence de deux régions newtoniennes, l'une à des taux de cisaillement très faibles et l'autre à des taux de cisaillement très élevées, où la viscosité apparente est très faible et correspond à la rupture complète des liaisons intermoléculaires. Les valeurs des paramètres indiquent également que le comportement rhéofluidifiant est accentué dans le cas des CMX, qui affichent des valeurs de facteur de consistance nettement inférieurs à GX et des valeurs plus élevées de n.

Tableau IV.3. Paramètres du modèle d' Herschel-Bulkley.

Concentrations	0.75%				1%			
Paramètres	τ_0	K	n	R^2	τ_0	K	n	R^2
CMX2-RI	0.1840 ± 0.0010	0.9251 ± 0.0030	0.8145 ± 0.0018	0.9999	0.1268 ± 0.0032	2.7012 ± 0.0207	0.8067 ± 0.0015	0.9999
CMX4-RI	0.2467 ± 0.0027	0.7294 ± 0.0016	0.8015 ± 0.0016	0.9999	0.1477 ± 0.0014	1.9568 ± 0.0109	0.8136 ± 00028	0.9980
CMX6-RI	0,2476 ± 0,0027	0.6203 ± 0.0004	0.7792 ± 0.0010	1.0000	0.1791 ± 0.0027	1.8652 ± 0.0075	0.8206 ± 0.0003	0.9989

Tableau IV.4. Paramètres du modèle de Cross.

Concentrations	0.75%					1%				
Paramètres	η_∞ (Pa.s)	η_0(Pa.s)	λ (s^m)	m	R^2	η_∞ (Pa.s)	η_0(Pa.s)	λ (s^m)	m	R^2
XG	0.0060 ± 0.0005	296.5500 ± 0.3866	41.8520 ± 0.1500	0.7660 ± 0.0003	0.999	0.0090 ± 0.0002	649.8370 ± 0.0661	31.5860 ± 0.0028	0.7470 ± 0.0011	0.982
CMX2-RII-III	0.0060 ± 0.0004	1.4190 ± 0.0101	0.8940 ± 0.0107	0.8810 ± 0.0500	0.997	0.0650 ± 0.0001	11.4990 ± 0.0035	10.0680 ± 0.0798	0.8220 ± 0.0001	0.999
CMX4-RII-III	0.0020 ± 0.0003	0.2850 ± 0.0036	0.0660 ± 0.0004	0.8340 ± 0.0241	0.986	0.0490 ± 0.0002	9.8690 ± 0.0088	8.2140 ± 0.0671	0.7660 ± 0.0031	0.999
CMX6-RII-III	0.0010 ± 0.0003	0.2610 ± 0.0010	0.0610 ± 0.0051	0.8420 ± 0.0026	0.984	0.0210 ± 0.0018	5.6230 ± 0.5678	7.0851 ± 0.0425	0.7480 ± 0.0030	0.999

IV.8.3.Test de viscoélasticité linéaire

Il est clairement illustré que le module d'élasticité de GX est supérieur à celui des dérivés de CMX et diminue avec l'augmentation de DS (Figure IV.8). Pour GX, les résultats sont similaires à ceux trouvés par Ki-Won *et al*. (2006), où une région linéaire est observée dans l'intervalle de 0,1 à 10% d'amplitude de déformation, dans laquelle les deux modules (G 'et G ") sont globalement constants (zone de plateau). Les CMX montrent aussi des régions de plateau, qui sont décalées vers des valeurs de déformation inférieures.

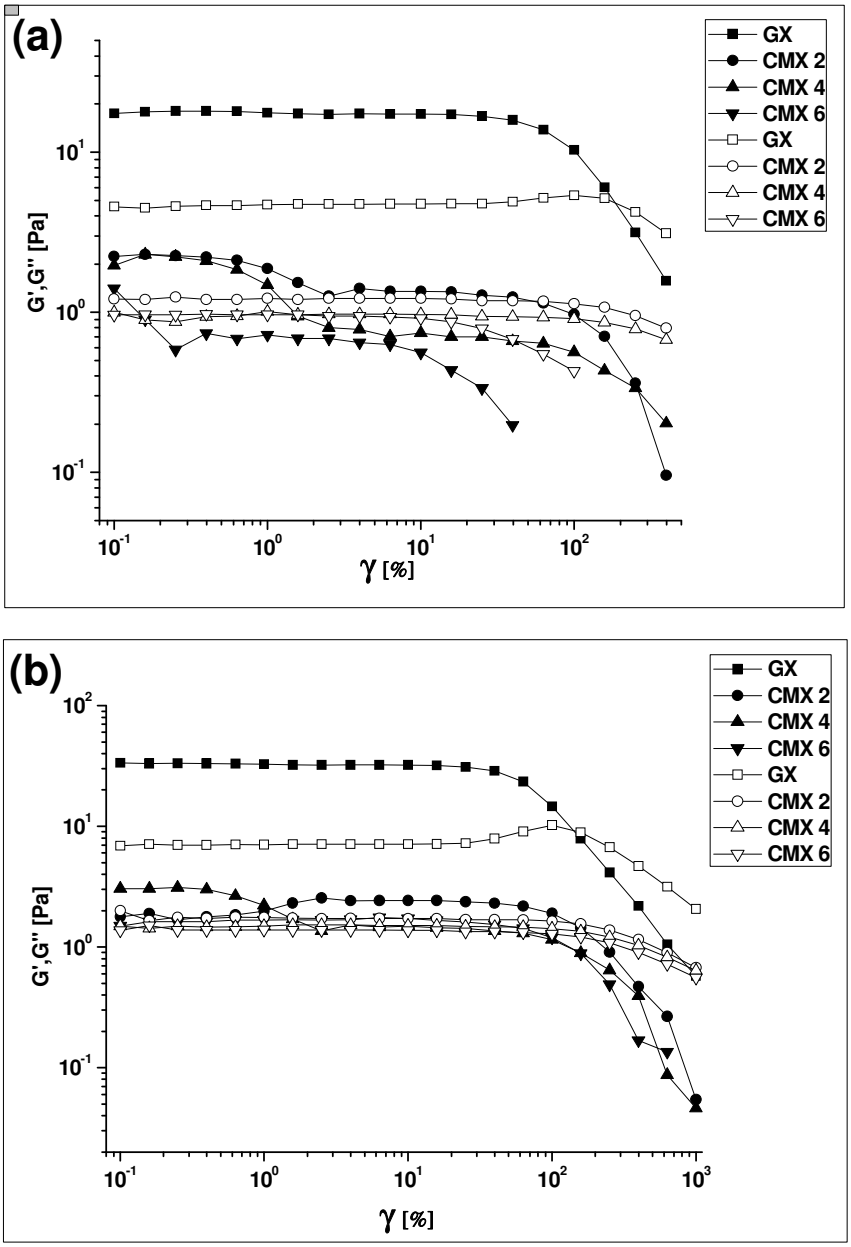


Figure IV.8 Variation des coefficients G' et G'' en fonction de la déformation pour le xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6).

Le Tableau IV.5 résume les résultats des points de gel (G '= G ") correspondant à chaque polymère (GX et CMX). On remarque que les valeurs critiques de la contrainte de cisaillement (τ_c) augmentent avec la concentration en polymère et diminuent avec DS, ce qui peut être dû à une interruption des interactions entre chaînes polymériques avec l'augmentation des contraintes, favorisant ainsi le phénomène de déstructuration (Grillet *et al.*, 2012).

Tableau IV.5. Valeurs de contraintes critiques de GX et des CMX.

Polymères	XG		CMX2		CMX4		CMX6	
Concentration	0.75	1.00	0.75	1.00	0.75	1.00	0.75	1.00
τc [Pa]	12.37 ± 0.12	18.55 ± 0.20	0.88 ± 0.001	3.04 ± 0.03	0.0200 ± 0.002	3.04 ± 0.03	0.02 ± 0.002	1.49 ± 0.01
G' [Pa]	5.24 ± 0.05	9.38 ± 0.10	1.17 ± 0.01	1.59 ± 0.01	0.97 ± 0.01	1.58 ± 0.01	0.97 ± 0.01	1.31 ± 0.01

IV.8.3.Etude de viscoélasticité dynamique

Pour une meilleure compréhension de la structure interne de GX natif et modifié, des tests de viscoélasticité en régime dynamique ont été effectués dans la région linéaire à déformation constante. La figure IV.8 représente la variation du module de conservation (G') et du module perte (G '') de GX et des CMX en fonction de la fréquence (ω) pour deux concentrations en polymère : 0,75% en masse (Figure. IV.9-a) et 1% en masse (Figure. IV.9-b). Au vu des résultats, on constate que les valeurs de G 'et G '' du xanthane natif (GX) sont nettement supérieures à celles des CMX. Cependant, pour les dérivés modifiés, on observe de petites variations dans les deux modules avec le DS, contrairement à GX où G' et G'' sont presque identiques pour les deux concentrations de polymère. Dans le cas des CMX, on observe que les solutions de polymères à une concentration de 1% présentent des valeurs plus élevées des deux modules que ceux obtenus à une concentration de 0,75%.

Les spectres mécaniques des solutions de gomme xanthane (GX), montrent que le module de conservation G' est supérieur au module de perte G'', et que les deux modules varient peu avec la fréquence et la concentration en polymère. Cette constatation indique un comportement typiquement élastique, généralement caractéristique des gels faibles « weak gels » (Clark et Ross-Murphy, 1987; Lili *et al*, 2013).

Pour les CMX, on distingue deux régions: la première se situe à des valeurs de fréquences élevées et correspond au comportement solide où G'> G'' et la deuxième région correspond à un comportement liquide visqueux où G''> G'. Ces deux régions sont séparées par un point de croisement correspondant à la fréquence critique (ω_c) et au temps de relaxation ($t_R = 2\pi / \omega_c$) qui est le temps nécessaire à la relaxation des chaines polymériques.

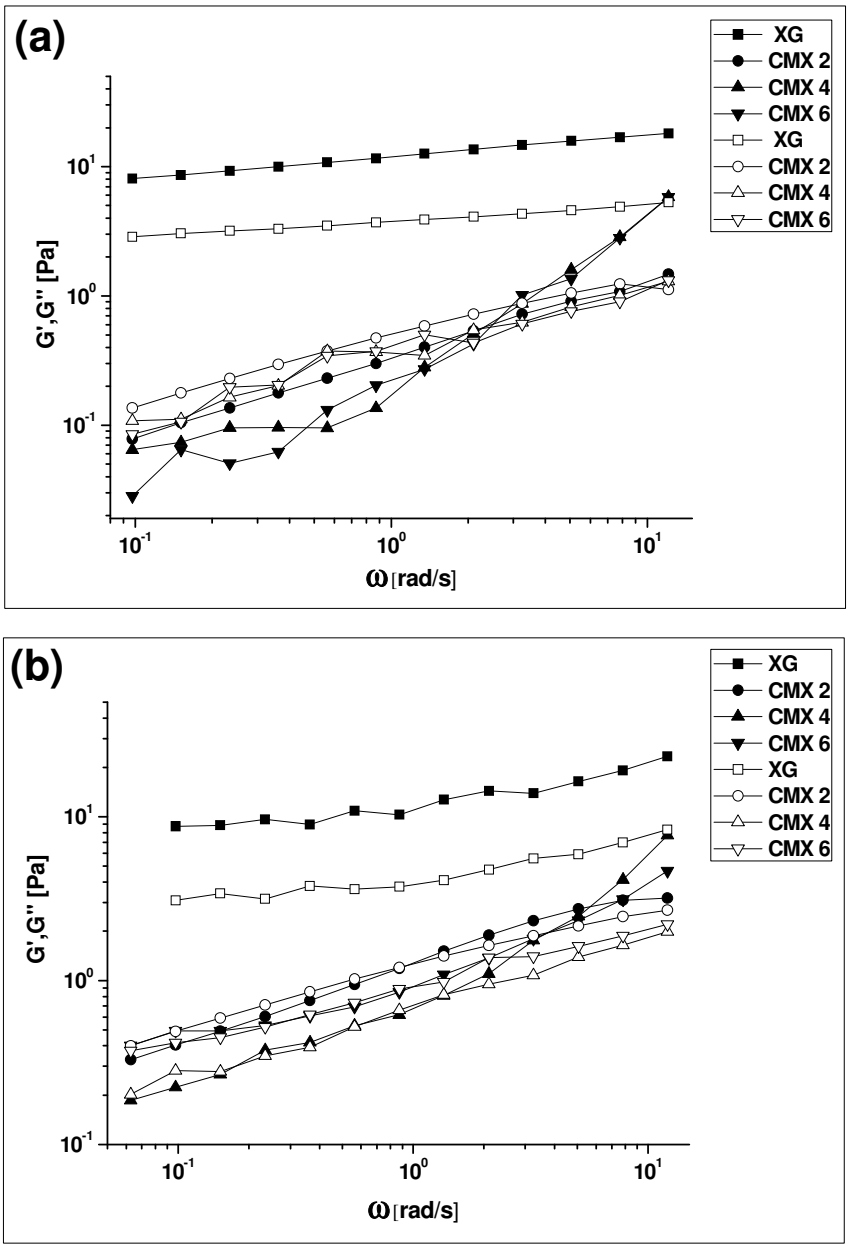


Figure IV.9 Variation des coefficients G' et G'' en fonction de la fréquence pour le xanthane natif (GX) et de ses dérivés (CMX2, CMX4 et CMX6).

Les valeurs des temps de relaxation sont regroupés dans le tableau IV.6, où t_R diminue avec l'augmentation du DS. Ceci est une conséquence des groupes carboxyméthyle croissants qui augmentent le caractère ionique de la xanthane et favorisent la répulsion coulombienne inter chaines du squelette, réduisant ainsi les enchevêtrements. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Kobayashi *et al.* (2002), pour carboxyméthyl konjac glucomannane à différentes valeurs de DS.

Tableau IV. 6. Fréquences critiques des CMX.

Concentrati	0.75%			1.00%		
CMXG	CMX2	CMX4	CMX6	CMX2	CMX4	CMX6
ω_c [rad/s]	1.08 ±	2.2±0.02	2.10±0.02	0.87±0.	1.36±0.	2.09±0.0
t_R [s]	6.00 ±	3.00±0.03	3.00±0.03	7.00±0.	5.00±0.	3.00±0.0
G' [Pa]	1.21 ±	0.540±0.0	0.430±0.0	1.19±0.	0.84±0.	1.41±0.0

IV.9. FORMULATION D'EMULGELS DE CARBOXYMETHYL XANTHANE

IV.9.1.Caractérisation physico-chimique

Les émulgels préparés sont tous de couleur blanche avec des reflets jaunes et présentent un aspect visqueux et homogène avec absence de grumeaux ou de dépôts de principe actif. Ils dégagent aussi une odeur agréable, caractéristique de l'huile de nigelle.

Le pH de tous les émulgels préparés est compris entre 6.35 et 6.32. Ces valeurs sont situées dans les limites tolérables par la peau et peuvent être utilisés sans risque d'irritation (Wesley et Mrs. Rajashree., 2015).

Les résultats de la stabilité par centrifugation à 6000 tr/min sont semblables à ceux obtenus avec la xanthane native et sont tous stables à l'exception de l'émulgel à base de CMX6 à 0.75% qui présente un léger crémage après 25 min.

La stabilité des émulgels sur le long terme (après une année) n'a révélé aucun signe d'instabilité visible à l'œil nue tel qu'un crémage, une séparation de phase, l'apparition de grumeaux ou d'un changement de couleur. Le test d'uniformité de teneur a été effectué sur tous les émulgels à base de cmx et les valeurs comprises entre 94.99 et 98.02 %, sont donc considérées conformes. Le contrôle de la viscosité n'a également montré que de légères variations. D'après ces résultats, on peut déduire que l'effet de la carboxymethylxanthane sur la stabilité des émulgels est comparable à celui du xanthane natif.

IV.9.2. Etude de Libération

La figure IV.10, représente les profils de libération des émulgels à base de CMX et de xanthane natif.

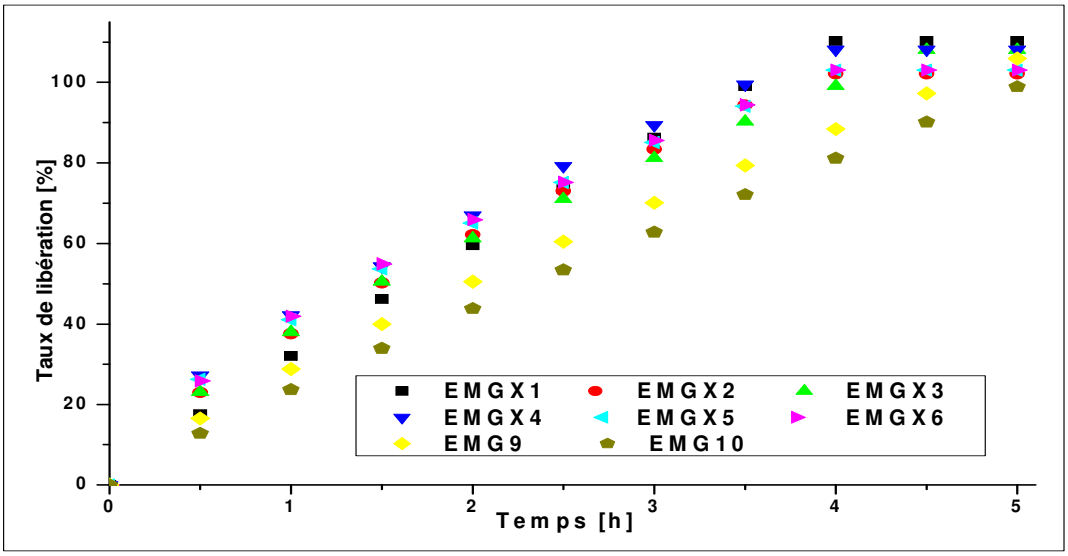


Figure IV.10 Profils de libération du piroxicam à partir des matrices CMX/HPMC.

Les résultats montrent que les cinétiques de libération obtenues pour les émulgels de CMX sont confondues, contrairement à celles du xanthane natif où l'on voit clairement l'effet de la concentration en xanthane sur la libération. Les émulgels de CMX, permettent une libération régulière en fonction du temps, avec absence de burst effect, même si leur vitesse de libération est supérieure à celle du xanthane. Les émulgels de xanthane natif, permettent une libération plus lente que les émulgels de CMX. Le mécanisme de libération des principes actifs à partir de ces systèmes est régi par la diffusion. La phase interne des émulgels agit comme un réservoir pour les composés actifs, qui libère lentement le médicament dans la phase externe et pourra enfin pénétrer à travers la peau à la fois par pénétration intercellulaire et intracellulaire.

Afin de mieux distinguer les effets de la concentration en CMX et du degré de substitution sur la libération, on a procédé à l'ajustement des profils de libération au modèle de Korsmeyer Peppas. D'après les résultats de la modélisation (tableau IV.7), on déduit que le mécanisme de libération est de type diffusif anormal avec des valeurs de (n) supérieures à 0.5. Ces résultats indiquent que le mécanisme de libération résulte à la fois du phénomène de diffusion et de relaxation des chaines. La libération du piroxicam à partir des matrices CMX/HPMC dépend alors du taux d'hydratation du polymère suivie de la diffusion du principe actif à travers les mailles du réseau (Mohammed et Khedr, 2003). Le caractère hydrophile des CMX qui est plus important que celui de GX, fait que la libération à partir de ces systèmes soit un peu plus rapide qu'à partir des systèmes GX/HPMC. Le temps de libération est maximal pour l'EMG3 (CMX4, 0.75% massique).

Tableau IV. 7. Ajustement des profils de dissolution au model de Korsmeyer-Peppas

Model et Paramètres	FORMULATIONS							
	EMGX1	EMGX2	EMGX3	EMGX4	EMGX5	EMGX6	EMG9	EMG10
Korsmeyer-Peppas								
$K_k(h^{-n})$	32.31	37.63	37.76	42.07	41.11	41.71	28.82	23.65
n	0.89	0.72	0.7	0.68	0.66	0.65	0.81	0.89
R^2	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.997	0.998
t_{90}% (h)	3.16	3.35	3.45	3.05	3.27	3.26	4.07	4.48

IV.9.3.Etude de diffusion

La diffusion est un paramètre permettant de prévoir la pénétration du principe actif à travers la barrière hydrolipidique de la peau. Si le principe actif ne diffuse pas à travers la peau, son absorption est alors rendue impossible et son efficacité devient médiocre.

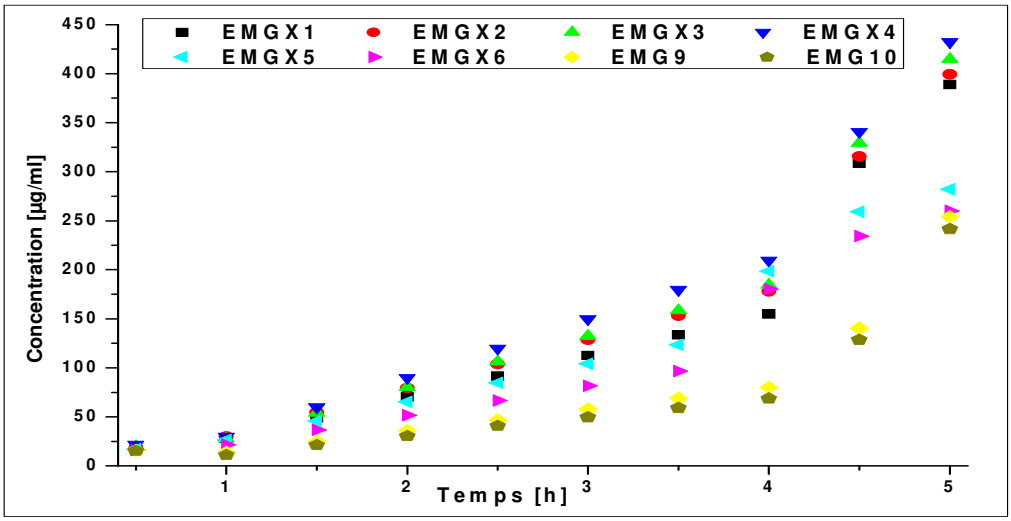


Figure IV.11. Profils de diffusion du piroxicam à partir des émulgels de GX et de CMX.

D'après les courbes de diffusion, on remarque que la diffusion du piroxicam augmente avec le temps et que les émulgels EMGX3 et EMGX4 présentent des valeurs maximales.

Des résultats expérimentaux obtenus lors des tests de diffusion, on calcule le coefficient de diffusion (D), le coefficient de perméabilité (Kp) et le temps de latence (tr).

- ***Le coefficient de diffusion (D):*** Le coefficient de diffusion (*D*) exprime la mobilité d'une substance à travers la couche de la membrane. Il est calculé à partir de l'équation

(IV.4). Ce sont les propriétés physico-chimiques de la molécule elle-même qui influencent cette vitesse. La composition de la formulation a également une influence importante sur la valeur du coefficient de diffusion.

$$D = Q^2\pi/4C_0^2t \quad \text{(IV.4)}$$

Où **D** est le coefficient de diffusion [$cm^2.h^{-1}$], **Q** est la quantité de médicament libérée par unité de surface [$\mu g.cm^{-2}$], $\mathbf{C_0}$ est la concentration initiale du PA dans la forme galénique étudiées [$\mu g.cm^{-3}$], et **t** est le temps écoulé depuis le début de l'expérience de libération [h].

- Le coefficient de perméabilité (Kp) : Le coefficient de perméabilité (*Kp*) exprime une vitesse de perméation. Il permet d'établir le bilan d'une expérience d'absorption. Sa valeur est influencée par des paramètres de formulation et des caractéristiques de la membrane :

$$K_p = J_{ss}/C_0 \quad \text{(IV.5)}$$

Où Kp est le coefficient de perméabilité [$cm.min^{-1}$], C_0 est la concentration initiale du PA dans la forme galénique étudiées [$\mu g.cm^{-3}$], J_{ss} est le flux à l'équilibre [$\mu g.cm^{-2}.h^{-1}$].

- ***Le flux à l'équilibre (J_{ss})*** : Il est déterminé à partir de la pente de la partie linéaire de la droite de la cinétique d'absorption (Q=f(t)). Il représente le flux à l'équilibre. Typiquement, le flux à l'équilibre est déterminé à partir des données des expériences *in vitro* dans lesquelles la concentration dans le compartiment donneur est maintenue constante (conditions de la dose infinie) et le liquide récepteur garantit des conditions ou la concentration de la substance est égale à zéro, ou très faible.

- Le temps de latence ou le temps de rétention du perméat (t_r) : La partie linéaire de la de la droite de la cinétique d'absorption peut être extrapolée à l'axe de temps. Cela permet de déterminer le temps de rétention ou « lag-time », lequel selon la deuxième loi de diffusion de Fick peut être mathématiquement exprimé par :

$$t_r = h^2/6D \quad \text{(IV.6)}$$

Où tr est le temps de latence [h], *D est* le coefficient de diffusion [$cm^2.h^{-1}$] et, *h* l'épaisseur de la membrane [cm].

Dans le but d'étudier les résultats obtenus lors des tests de dissolution et de diffusion des hydrogels formulés, les calculs du flux, du coefficient de diffusion **D**, du coefficient de perméabilité **Kp,** et du temps de latence **tr,** sont résumés dans le tableau IV.8.

Au vus des résultats, on remarque que les émulgels de CMX présentent des paramètres de diffusion supérieurs à celle de la gomme xanthane. On remarque également que la diffusion

est maximale avec les émulgels de CMX4. Ceci peut s'expliquer comme suit : la viscosité de la gomme xanthane étant supérieure à celle des CMX, cela va contribuer à freiner la diffusion du principe actif à travers la maille polymérique qui est plus enchevêtrée.

Pour les CMX, on remarque que plus le DS augmente plus la diffusion augmente. Car, plus le DS augmente plus la viscosité diminue et le principe diffuse mieux. Avec le CMX4 la diffusion est optimale, les dimensions des mailles du réseau polymérique formé étant plus grandes que les dimensions des molécules de médicament. Avec la CMX6, l'effet de la viscosité l'emporte et résulte plutôt en un temps de rétention plus faible, les maille de réseau étant moins denses, une plus grande quantité de principe actif est relarguée et la saturation est rapidement atteinte. Compte tenu de la taille de la molécule de piroxicam (probablement très petite par rapport à la taille de la maille) et l'absence d'interactions entre le piroxicam et les chaînes de CMX, la diffusion plus lente dans les gels par rapport à l'eau peut probablement être attribuée à l'encombrement stérique et à la viscosité importante de ces milieux (Vachoud *et al*., 2001).

Tableau .IV.8.Résultats des paramètres de diffusion des émulgels étudiés.

Paramètres	FORMULATIONS							
	EMXG1	EMXG2	EMXG3	EMXG4	EMXG5	EMXG6	EMG9	EMG10
Jss ($\mu g/cm^2.h$)	42.23	49.28	52.24	59.92	38.78	29.98	22.12	19.15
tr (h)	0.33	0.39	0.46	0.5	0.31	0.27	0.37	0.407
$D.10^{-5}(cm^2/h)$	0.95	1.001	1.08	1.17	0.5	0.43	0.41	0.37
$Kp.10^{-3}$ (cm/h)	0.84	0.86	1.04	1.2	0.78	0.6	0.44	0.38

IV.10.CONCLUSION

La modification chimique du xanthane a permis d'obtenir de nouveaux dérivés avec de nouvelles propriétés. Les résultats de la caractérisation ont montré que la carboxymethylation du xanthane a permis d'améliorer la solubilité du xanthane sans modifier pour autant ses propriétés stabilisantes. L'étude de libération a montré que le mécanisme de diffusion à partir des émulgels de CMX est de type anormal et non-fickien et l'étude de diffusion a montré que les émulgels formulés à base de CMX4 assurent une meilleure diffusion du piroxicam.

CHAPITRE V

FORMULATION D'HYDROGELS SOUS FORME DE MATRICES HYDROPHILES A BASE CARBOXYMETHYL XANTHANE

V.I. INTRODUCTION

Les hydrogels sont des matériaux avec une structure tridimensionnelle formée par des polymères hydrophiles qui présentent la capacité d'incorporer d'importantes quantités d'eau ou de solutions aqueuses. L'objectif de cette étude est de formuler des hydrogels à base de xanthane natif et modifié, afin de les utiliser comme matrices pour la libération prolongée du piroxicam. L'effet de la concentration et du degré de substitution des CMX sur les caractéristiques des comprimés et sur la libération du principe actif ont été étudié dans les milieux gastrique et intestinal simulés. Les profils de libération ont également été ajustés à différents modèles cinétiques, notamment ceux de Korsmeyer-Peppas, de Higushi et celui de Peppas et sahlin.

Ce sixième chapitre résume tous les résultats obtenus après les caractérisations pharmaco-techniques des matrices hydrophiles et les résultats de modélisation des profils de libération du piroxicam (PX).

V.2. CARACTERISATION DES MELANGES INTERMEDIAIRES

V.2.1. Propriétés d'écoulement des CMX

Les résultats de caractérisation pharmaco-technique des poudres de xanthane modifié sont rassemblés dans le Tableau V.1.

Tableau V.1 : Résultats des tests pharmaco-techniques sur GX et CMX.

Type GX / Tests	GX	CMX2	CMX4	CMX6
Angle de repos (°)	infini	29.74	33.98	35.21
Tests de tassement				
V_0 (ml)	86	82	80	74
V_{10} (ml)	74	72	60	60
V_{500} (ml	58	68	52	54
(V_{10}-V_{500}) (ml)	16	4	6	8
Densité apparente				
Avant tassement	0.581	0.609	0.625	0.675
Après tassement	0.862	0.735	0.925	0.961
RH	1.483	1.207	1.480	1.423
IC (%)	32.6	17.1	32.4	29.7
Densité relative	0.674	0.828	0.675	0.702

On remarque que l'angle de repos pour les CMX est inférieur à celui de GX, contrairement aux densités apparentes et absolues, où l'on remarque que les CMX affichent des valeurs supérieures à celles de GX.

En effet, le calcul des indices de compressibilité (IC) des formules indique des valeurs comprises entre 20 et 35, traduisant un écoulement moyen, alors que les formules ayant des valeurs d'IC situés dans l'intervalle de 15 à 20 présentent un bon écoulement. Le rapport d'Hausner variant entre 1.2 et 1.5, montre une cohésion acceptable pour toutes les formules étudiées.

V.2.2. Angle de repos des mélanges intermédiaires

D'après le Tableau V.2, on constate que l'aptitude à l'écoulement des mélange à 10 % et à 20% de xanthane natif, CMX2, CMX4 et CMX6 est médiocre où les valeurs de **α** sont situées entre 46° et 55°. Ceci s'explique par la présence d'un pourcentage élevée de lactose qui est trop hygroscopique. Par contre à la concentration de 40%, toutes les formules à base de xanthane natif ou modifié présentent de bonnes caractéristiques d'écoulement avec des valeurs de α situées entre 31 et 36°. Donc, on déduit que l'aptitude à l'écoulement est bonne à assez bonne et qu'aucune facilitation n'est nécessaire à effectuer au moment de la compression.

Tableau V.2. Angle de repos des formules à base de xanthane natif et modifié.

	Angle de repos (α)		
Formules	F10%	F20%	F40%
GX	53,13	45,97	33,98
CMX2	51,34	45,0	32,55
CMX4	51,34	44,06	32,55
CMX6	52,52	45,97	30,46

V.2.3. Dosage du principe actif par HPLC

Les résultats d'analyse de la teneur en piroxicam réalisée par HPLC (cf .Annexe A3), sur les différents mélanges à base de xanthane natif et modifié (10, 20, 40%) sont tous compris entre 95 et 105% et sont donc situés dans les limites conformes à la pharmacopée (PE8., 2016).

Tableau V.3. Résultats de dosage des mélanges intermédiaires

	Titre ($_M$) (%)			
Concentrations	GX	CMX2	CMX4	CMX6
10%	101.96±0.3	100±0.1	103.15±0.3	99.39±0.1
20%	98.19±0.2	100.75±0.4	103.6±0.2	96.84±0.0
40%	100.75±0.0	100.75±0.1	103.45±0.0	100.45±0.0

V.3.CARACTERISATION DES COMPRIMES

V.3.1. Aspect des comprimés

La compression directe des mélanges de poudres, correspondant aux différentes formulations à base de xanthane natif et modifié a donné des comprimés sécables à surface lisse, présentant une couleur blanche pour les matrices à base de GX et jaune pâle à jaune clair pour les comprimés de CMX comme le montre la Figure V.1, où les comprimés sont disposés de façon à distinguer le contraste de couleur entre les différentes matrices.



Figure V.1 Images représentant les comprimés obtenus.

V.3.2. Contrôle pharmaco-technique

Le Tableau V.4 regroupe les résultats des caractérisations pharmaco-techniques des comprimés. Pour la teneur en principe actif**,** le dosage est déclaré **conforme,** car la teneur individuelle de principe actif de chaque comprimé est comprise entre 90 et 110 %**.**

Pour l'uniformité de masse, la masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peut s'écarter de 7.5% de la masse moyenne, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (PE8., 2016, USP, 2016, Le Hir., 2001). Les résultats peuvent donc être déclarés conformes. Les résultats des tests de friabilité et de dureté sont

tous les deux conformes, dans la mesure où les valeurs obtenues sont comprises dans les limites décrites par les pharmacopées.

Tableau V.4. Paramètres pharmaco-techniques des matrices de Piroxicam.

	Poids moyens (mg)	Titre (Cp) (%)	Friabilité (%)	Dureté (N)
F1	302.99±3,67	102,86±0.0	0.59±0.01	98,7±1,94
F2	302.35±4,51	98,86±0.2	0.62±0.00	99,2±1,93
F3	299.53±3,76	100,49±0.2	0.60±002	99.3±2,05
F4	300.87±3,27	100.18±0.4	0.23±0.04	96,9±1,58
F5	301.60±4,01	101.35±0.1	0.56±0.01	97,4±1.50
F6	300.52±2,23	101.07±0.3	0.21±0.01	96.6±1,92
F7	300.84±3,10	103.33±0.1	0.82±0.005	98,2±2,50
F8	302.23±3,42	99.96±0.1	0.60±0.02	98.0±3,36
F9	301.87±2,99	99.64±0.1	0.74±0.03	98,6±2,75
F10	301.25±3,08	99.71±0.1	0.8±0.01	97,1±1,60
F11	301.26±2,65	97.18±0.1	0.51±0.01	98,6±1,22
F12	301.35±3,11	100.8±0.2	0.57±0.02	97,4±1,80

V.3.3. Spécificité de la méthode spectrophotométrique d'absorption dans l'UV

Le Tableau V.5 présente les résultats des densités optiques (DO) de l'étude comparative entre la matrice placebo et la matrice qui contient le principe actif (PA) tout en fixant la longueur d'onde déjà déterminées dans la courbe d'étalonnage.

Les valeurs des DO obtenues dans les placebos sont négligeables par rapport à ceux obtenus dans les échantillons contenant le PA, ce qui prouve qu'aucun constituant de la matrice n'absorbe dans cette longueur d'onde et que cette dernière est spécifique au PA.

Tableau V.5. Différences des DO entre matrices placebo et matrices PA dans les deux milieux

pH	1.2 (λ_{max}=335)		6.8 (λ_{max}=353)	
	DO $_{Placebo}$	DO $_{Echantillon}$	DO $_{Placebo}$	DO $_{Echantillon}$
F1	0,0618	0,1653	0,0378	0,1026
F5	0,0106	0,3134	0,0654	0,5556
F9	0,086	0,4259	0,047	0,4104
F12	0,069	0,6140	0,0615	0,3070

V.4. INTERPRETATION DES PROFILS DE LIBERATION

V.4.1. Libération dans le milieu gastrique (pH 1.2)

La Figure V.2 représente les profils de libération du piroxicam à partir des matrices formulées à base de xanthane natif et modifié, dans le milieu gastrique (pH 1.2).

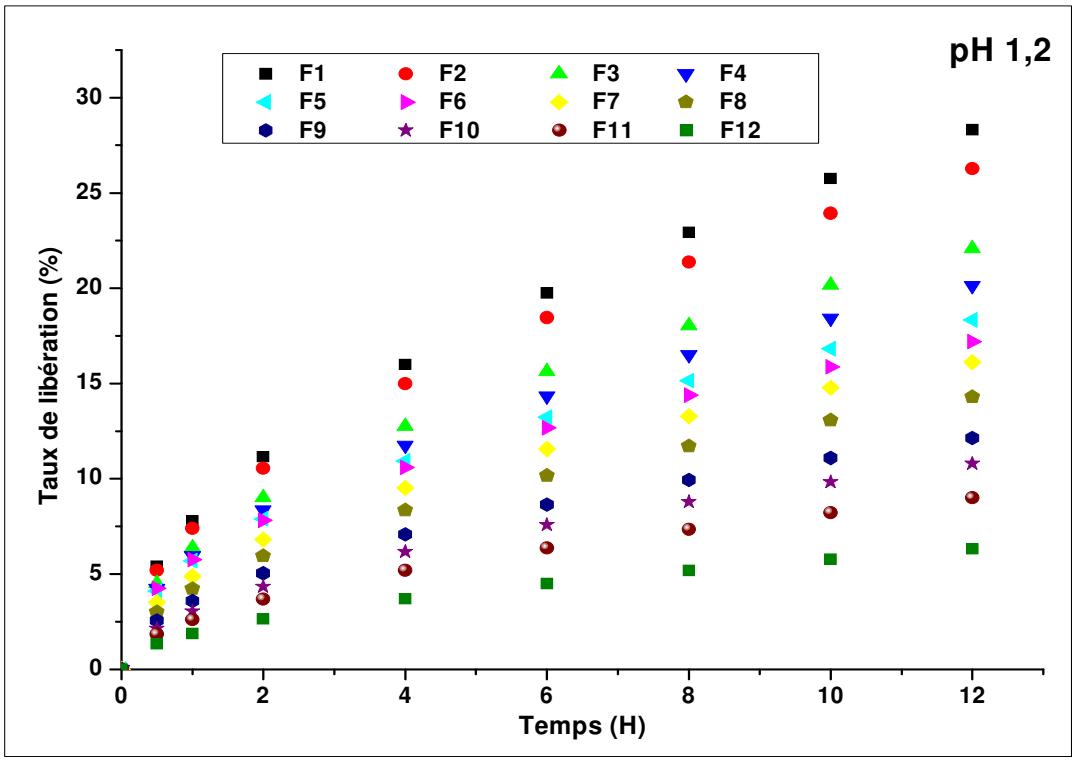


Figure V.2 Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 1.2.

On observe que le taux de piroxicam libéré en fonction du temps varie selon une cinétique non-linéaire et que la libération diminue lorsque la concentration en polymère augmente. Cet effet s'explique par l'augmentation de la viscosité de la couche de gel formée avec l'augmentation de la fraction en polymère, entravant ainsi la diffusion du PX (Praveen *et al.*, 2008). Ces résultats montrent également que la libération du piroxicam à partir des matrices de CMX est nettement plus lente qu'à partir des matrices de GX. Plus le degré de substitution augmente plus l'acidité augmente, et l'effet prolongé est accentué. Les CMX se trouvent partiellement ionisés en milieu acide et rendent difficile l'hydratation de la matrice, ce qui se traduit par un ralentissement de la cinétique de libération.

L'ajustement de ces profils au modèle de Korsmeyer-Peppas, a permis de déterminer le mécanisme de libération du PX à partir des matrices hydrophiles.

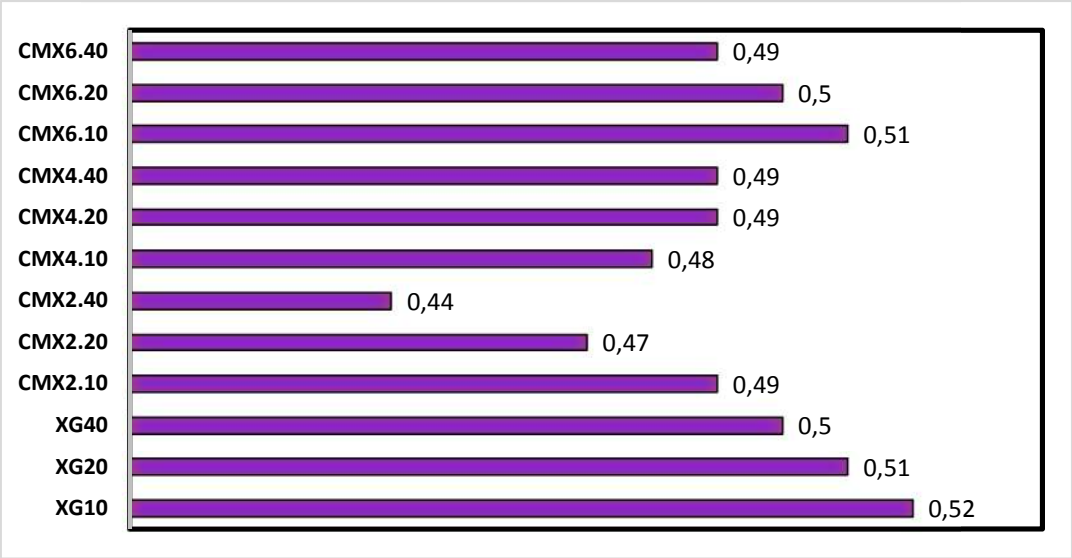


Figure V.3 Variation de la valeur da la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (pH1.2)

Les valeurs de n, proches de 0.5, indiquent que le mécanisme de libération est de type diffusif fickien (Figure V.3).

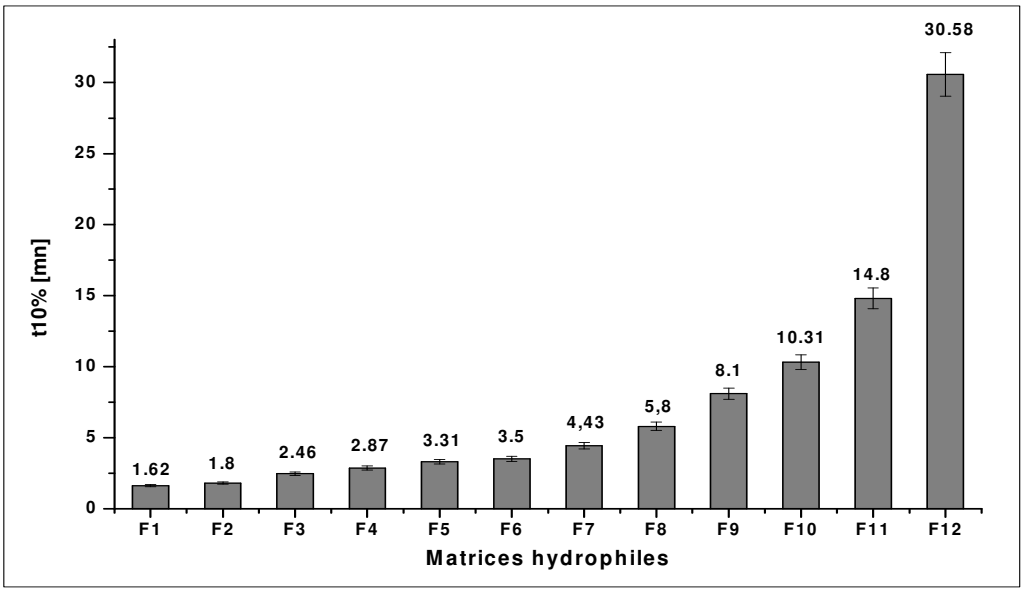


Figure V.4 Variation du temps de libération de 10% de piroxicam en milieu gastrique

La Figure V.4 représente la variation du temps de libération de 10% en piroxicam en milieu acide ; on remarque que le t_{10} des CMX est supérieur au t_{10} de GX et augmente avec DS. On observe également que plus la concentration en polymère augmente plus le t_{10}

augmente. Lorsque la concentration en polymère augmente, la matrice devient plus dense et rend ainsi la pénétration de l'eau à l'intérieur plus difficile. Ce qui freine la libération du piroxicam et retarde sa libération.

V.4.2. Libération dans le milieu intestinal (pH6.8)

La Figure V.5 représente la cinétique de libération de PA en fonction du temps dans le milieu intestinal (pH 6,8).

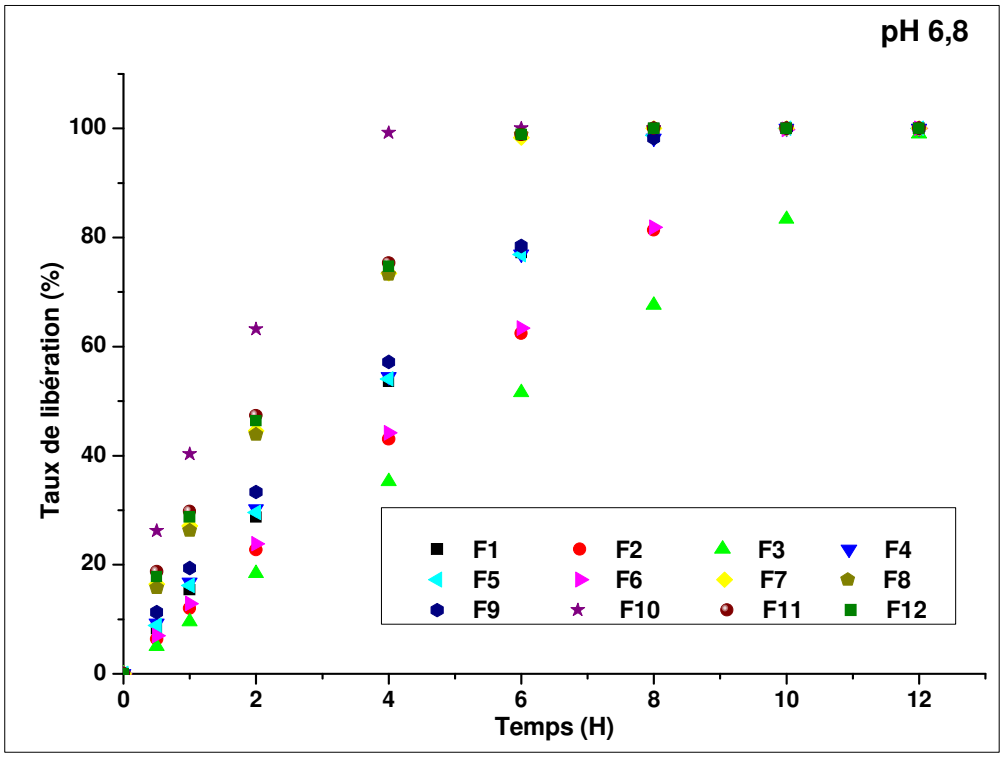


Figure V.5 Pourcentage de libération du piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 6.8.

Contrairement aux profils de libération en milieu acide gastrique, en milieu intestinal, c'est plutôt les matrices à base de CMX qui libérèrent plus vite le piroxicam. Etant plus acides que le xanthane et moins visqueux, ils s'y trouvent plus ionisés et s'hydratent plus facilement que les matrices à base xanthane. Cet effet est également due au poids moléculaire des CMX qui est inférieur à celui de la gomme xanthane et baisse avec le DS (Praveen et al., 2008).

L'ajustement des profils de libération au modèle de Korsmeyer-Peppas, a donné les valeurs de n>0.5, indiquant que le mécanisme de libération est de type anormal et non-fickien et ne dépend donc pas du gradient en principe actif mais plutôt de la structure du système (Figure

V.6). Pour la gomme xanthane, n est supérieur à 0.89, ce qui montre que le mécanisme de diffusion est de type super case II, régi uniquement par l'érosion (Kar *et al*., 2009, Siddhartha & Biswanath., 2014). Pour les CMX, on remarque que 0.5<n< 0.89, donc la diffusion dépend de la diffusion et de la relaxation des chaines ; la formulation F6 dont n=0.89, est de type case II et dépend uniquement de la relaxation des chaines. Ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par Munish *et al*. (2012) pour le diclofenac et par Siddhartha et Biswanath. (2014) pour la Prednisolone.

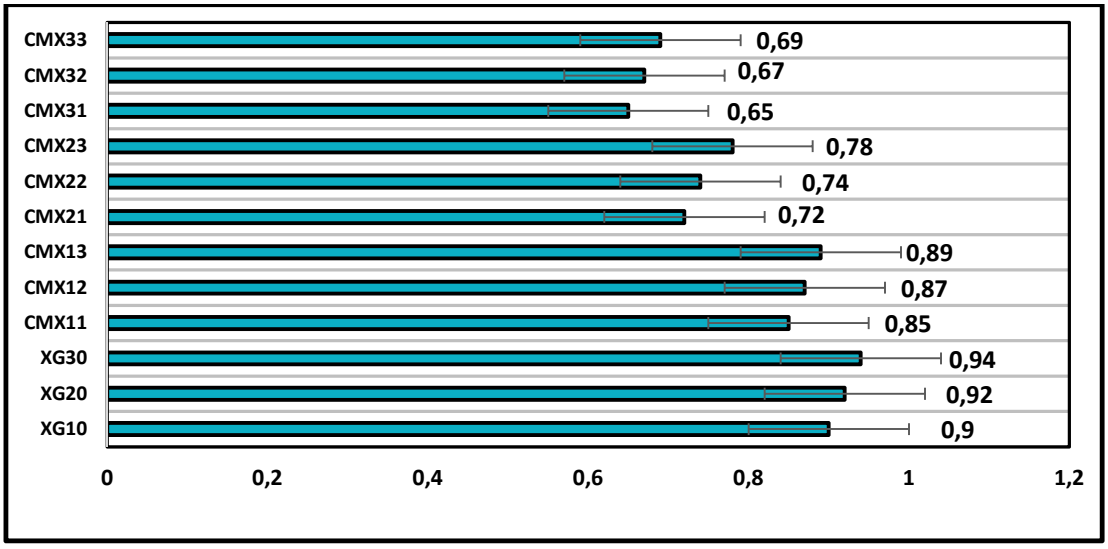


Figure V.6 Variation de la valeur da la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (pH6.8)

L'effet de la concentration en polymère sur la vitesse de libération est clairement démontré sur la Figure V.7. On remarque, que plus la concentration augmente plus le temps de libération augmente pour tous les polymères.

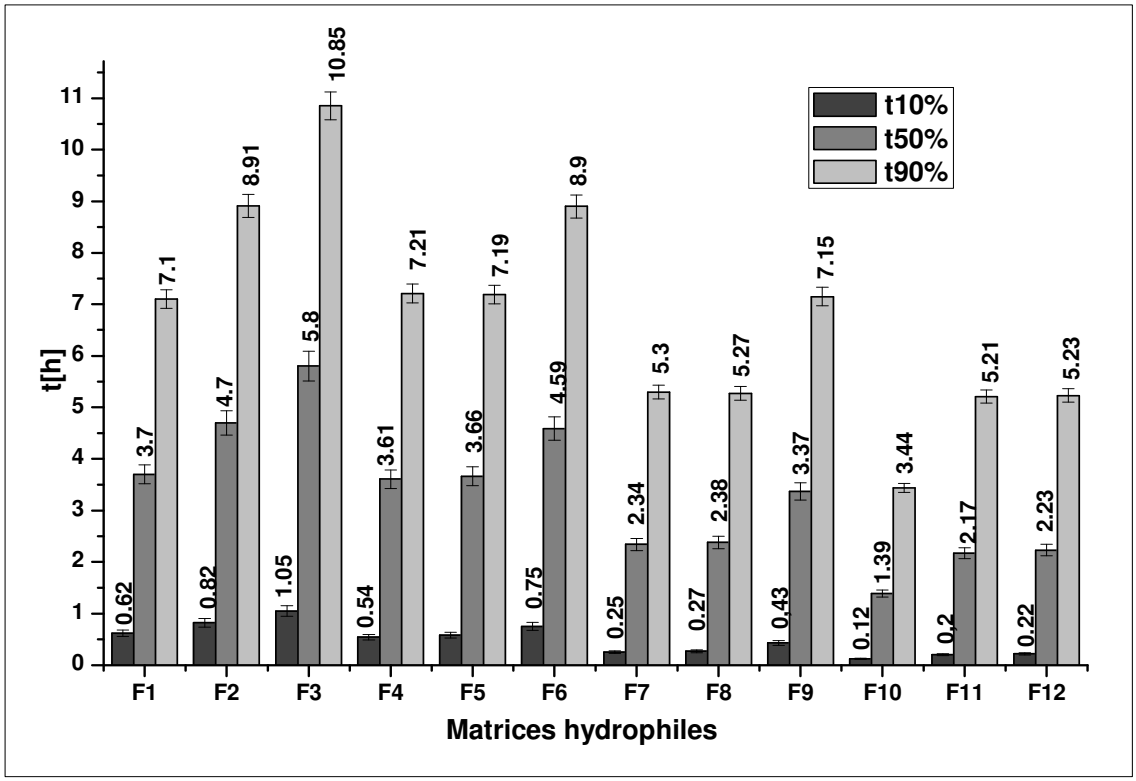


Figure V.7 Variation du temps de libération de 10%,50% et 90% de piroxicam en milieu intestinal.

Au premier contact avec l'eau ou les fluides digestifs, une très petite fraction de la substance active peut être rapidement dissoute. Puis l'hydratation et la gélification progressives entraînent la formation d'une couche polymérique visqueuse qui va peu à peu augmenter et former une matrice à partir de laquelle la substance médicamenteuse est libérée par diffusion après dissolution dans la masse gélifiée. Le processus et la vitesse de la libération dépendent des caractéristiques physico-chimiques du comprimé et du PA, de la nature du polymère (gomme Xanthane natif et modifiée) et de sa concentration.

V.5. CONCLUSION

En conclusion, l'objectif initial de formuler des comprimés à libération prolongée de piroxicam , par compression directe qui est une technologie simple et usuelle a été atteint.

Le carboxymethyl xanthane semble être un excipient de choix pour la libération prolongée de piroxciam en plus d'assurer un effet gastrorésisant. Les résultats de la modélisation ont montré que le mécanisme de diffusion à partir du milieu acide était de type fickien, contrairement au mécanisme de type anormal non-fickien en milieu 6.8.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était de développer et de caractériser des systèmes dispersés à base de biopolymères, afin de les utiliser comme véhicules pour l'administration d'un principe actif par voie dermique sous forme d'émulgel et par voie orale sous forme de matrices hydrophiles.

La partie expérimentale dédiée à ce travail est subdivisée en trois grandes parties. Une première partie a été consacrée à la mise au point d'un émulgel à base d'une huile végétale naturelle (huile de nigelle) et de la gomme xanthane (GX). Les constantes physico-chimiques de l'huile de nigelle (pH, indice d'acide, indice de saponification) ainsi que son HLB requise ont d'abord été déterminés et les résultats ont révélé que l'huile de nigelle algérienne est conforme aux normes et que son HLBr est de 7. Après caractérisation, l'huile a servi à la formulation d'émulgels à base de xanthane. Les préparations ainsi obtenues ont été à leur tour contrôlées par différentes méthodes, notamment la pH-métrie, la conductimétrie, la stabilité et la microscopie. Les émulgels préparés à partir de cette huile végétale, à la HLBr et en dehors de la HLBr, en présence de xanthane ont montré des caractéristiques comparables. Une autre étape a été consacrée à la mise au point et à l'étude de stabilité d'émulsions exemptes de tensioactifs et stabilisées uniquement avec du xanthane ont présenté une stabilité prolongée très intéressante. En effet, les émulsions contenant 0.75 et 1% en xanthane étaient les plus stables. Ces émulsions ont servi par la suite au développement de nouveaux émulgels en utilisant comme agents gélifiants de l'hydroxypropylcellulose (HPMC) et le carbopol 934 (CB934) à différentes concentrations. Des matrices à base de GX/CP934 et GX/HPMC ont alors été mises au point et ont été utilisées en tant que véhicules pour l'administration dermique d'un anti-inflammatoire (piroxicam). L'étude de libération a montré que le système GX/HPMC permettait une libération prolongée du piroxicam. La modélisation des profils de libération cinétique a révélé que les systèmes GX/CP934 répondent aux modèles de Kosermeyer-Peppas et que le système GX/HPMC répondait au modèle de Kosermeyer-Peppas et de Peppas et Sahlin. Enfin, d'après ces résultats, c'est les émulgels EMG9 et EMG10 qui sont considérés comme étant optimums pour la libération prolongée du piroxicam.

Le xanthane est certes un très bon stabilisant, mais présente l'inconvénient d'être difficilement soluble au-delà de la concentration de 0.5%. C'est pourquoi, il est indispensable d'augmenter sa solubilité. Pour cela, sa modification chimique à froid peut lui conférer de nouvelles propriétés, et en particulier une amélioration substantielle de sa solubilité. Cette modification a été réalisée en procédant à une réaction de carboxyméthylation du xanthane.

Trois dérivés ont été alors synthétisés et soumis à différents tests analytiques. La première étape fut l'analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR) et par résonnance magnétique et nucléaire (H^1-RMN) à l'issue de laquelle la modification du xanthane natif a été confirmée. Cette étape a été suivie par la détermination du degré de substitution et du poids moléculaire dont les résultats ont montré que le poids moléculaire des dérivés obtenus (CMX2, CMX4 et CMX6) est inversement proportionnel au degré de substitution. Par contre, la solubilité des dérivés augmente avec le degré de substitution (DS). D'autres paramètres tels que le pH, la conductivité, le point de fusion et la longueur d'onde maximale ont été mesurés. L'étude rhéologique a révélé le caractère rhéofluidifiant du xanthane natif et des dérivés modifiés. Cependant, les dérivés présentent deux régions séparées par une région transitoire et répondant à des modèles rhéologiques différents.

Des émulgels de piroxicam à base de CMX ont été formulés et ont montré des caractéristiques analogues à celles des préparations stabilisées avec du xanthane natif. L'effet de la concentration et du degré de substitution sur la stabilité, la libération et la diffusion du principe actif ont été étudiés. Les résultats ont montré que tous les émulgels sont stables et que la libération du principe actif à partir des émulgels de CMX était un peu plus rapide qu'à partir des matrices de xanthane. L'ajustement des profils cinétiques a révélé que le mécanisme de diffusion à partir de ces systèmes est de type non-fickien anormal. L'étude de diffusion a montré que les émulgels à base de CMX4 permettent une diffusion optimale du pirocxicam, contrairement aux CMX6 qui ont montré des coefficients de diffusion proches des coefficients de diffusion à partir des émulgels de xanthane natif.

La dernière étape de cette étude a été consacrée à la formulation de matrices hydrophiles qui forment des hydrogels après contact avec les fluides corporels. Les tests pharmaco-techniques sur les poudres et sur les comprimés ont donné des résultats conformes avec les spécifications des pharmacopées européenne et américaine. L'étude de libération a quant à elle montré que la libération est plus rapide en milieu intestinal qu'en milieu stomacal pour les CMX, et a également montré que les CMX, en plus de permettre une libération prolongée du piroxicam pouvaient être considérés comme des excipients de choix pour la formulation des comprimés gastrorésistants. Les résultats de la modélisation ont montré que le mécanisme de diffusion à partir du milieu acide était de type fickien, contrairement au mécanisme de type anormal non-fickien en milieu 6.8.

Il faut noter que ce travail est loin d'être achevé, plusieurs perspectives de recherches peuvent être proposées pour l'approfondir et le compléter, notamment :

- ✓ une étude rhéologique approfondie et des mesures de zêtamétrie ou de granulométrie sur les émulgels développés afin de mieux analyser leur structure ainsi que le mécanisme de stabilisation.
- ✓ une amélioration des caractéristiques physico-chimiques et pharmaco-techniques des nouveaux systèmes développés afin de les utiliser comme véhicules à d'autres principes actifs.
- ✓ une étude de l'effet stabilisant du carboxymethylxanthane avec d'autres polysaccharides ou protéines.
- ✓ la modification du xanthane par d'autres méthodes de synthèse afin d'améliorer son effet stabilisant pour les émulsions.
- ✓ le test de nouveaux systèmes tels que des microparticules ou nanoparticules à base de carboxymethyl xanthane.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFNOR. (2000). Recueil de normes : les huiles essentielles. Tome 2. Monographies relatives aux huiles essentielles. AFNOR, Paris. p.661-663.

Alford, N M et Patrick, J. S. (2006).Martin's Physical pharmacy and pharmaceutical sciences. (6). Edition Wolters Kluwer/ Lippincott Williams et Wilkins, Philadelphia.

Alka, G., Deepika, A., Sanjay, G et Anil, K.S. (2002). Spreading of Semisolid Formulations: An Update. Pharmaceutical Technology . 84-105.

Anil, S.D, Narayana, C et Harish, N. (2011). Design and Evaluation of Novel Emulgel Containing Acyclovir for Herpes Simplex Keratitis. Latin American Journal of Pharmacy Lat. Am. J. Pharm. 30 (5), 844-52.

Attwood, D et Florence, A.T. (2008). Physical pharmacy. Pharmaceutical Press . UK.

Aveyard, R., Binks, B.P et Clint, J.H. (2003). Emulsions stabilized solely by colloidal particles. Adv. Colloid Interface Sci. 100, 503-546.

Baeza, R., Carrera, S.C., Pilosof, A.M.R et Patino, J.M.R. (2005). Interactions of polysaccharides with ù-Lactoglobulin adsorbed films at the air-water interface. Food Hydrocolloids. 19, 239-248.

Ballard, M.J., Buscall, R., et Waite, F.A. (1988). The theory of shear thickening polymer solutions. Polymer. 29, 1287-1293.

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

Becher, P. (1988). Microemulsions and Related Systems: Formulation, Solvency, and Physical Properties (Surfactant Science Series, Vol. 30). Edition M. Bourrel and R. S. Schechter.

Billa, N., Kah-Hay, Y., Mohamed Ali A.K., et Alias O. (2000). Gamma scintigraphic study of the gastrointestinal transit and in vivo dissolution of a controlled release diclofenac sodium formulation in xanthan gum matrices. Int. J. Pharm. 201, 109-120.

Biswal, D.R., et Singh, R.P. (2004). Characterization of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer. Carbohydr. Polym. 57, 379-387.

Biyani, D et Toshniwal, V. (2011). Formulation Development And Evaluation Of Transdermal Drug Delivery System Of A Prokinetic Agent- Itopride Hydrochloride. Int J. Res Pharm Sci. 2(3), 467-472.

Boppana, R., Kulkarni, R.V., Setty, C.M., Kalyane, N.V,. (2010). Carboxymethylcellulose-aluminium hydrogel microbeads for prolonged release of simvastatin. Acta Pharma. Sci. 52, 137-143.

Brian, S. (1998). Infrared spectral interpretation: a systematic approach. CRC Press, USA.

British Pharmacopeia, 5éme édition, 2007.

Cadmus, M.C., Knutson, C.A., Lagoda, A.A., Pittsley, J.E et Burton, K.A. (1978). Synthetic media for production of quality xanthan gum in 201 fermentors. Biotechnol. Bioeng. 20, 1003-1014.

Casas, J.A. et Garcia-Ochoa, F. (1999). Viscosity of solutions of xanthan/locust bean gum mixtures. J. Sci. Food Agric. 79, 25-31.

Casas, J.A., Santos, V.E et Garcia-Ochoa, F. (2000). Xanthan gum production under several operational conditions : molecular structure and rheological properties. Enzyme Microb. Technol.26, 282-291.

Ceulemans, J., Vinckier, I et Ludwig, A. (2002). The use of xanthan gum in an ophthalmic liquid dosage form: rheological characterization of the interaction with mucin. J. Pharm. Sci. 91(4), 1117-1127.

Charito, T.A., Naotsugu, N., Aristea, B et Alumanda, D.R. (2012). Synthesis and characterization of carboxymethyl derivatives of kappa-carrageenan. Carbohydr. Polym. 87, 1810-1816.

Cheikh-Rouhou, S., Besbes, S., Hentati, B., Blecker, C., Deroanne, C et Attia, H. (2007). Nigella sativa L. chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. Food Chemistry. 101, 673-681.

Chen, H., Chang, X., Du, D., Li, J., Xu, H., et Yang, X. (2006). Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. Int. J. Pharm. 315 (1-2), 52-58.

Cheong, H.A et Choi, H.K. (2003).Effect of ethanolamine salts and enhancers on the percutaneous absorption of piroxicam from a pressure sensitive adhesive matrix. Eur. J. Pharm. Sci.18, 149-153.

Clark, A.H et Ross-Murphy, S.B. (1987). Structural and mechanical properties of biopolymer gels. Adv. Polym. Sci. 83, 57-192.

Cohen, Y. (1995). Initiation à la connaissance du médicament (2). Édition, Masson, Paris, p.172.

Corveleyn, S., et Remon J.P. (1999). Stability of freeze-dried tablets at different relative humidities. Drug Dev. Ind. Pharm. 25(9), 1005-1013.

Dalton, J.T et Yates, C.R. (2007). Bioavailability of Drugs and Bioequivalence, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (3). p. 164-175.

Davidson, I.W. (1978). Production of polysaccharide by Xanthomonas campestris in continuous culture.FEMS Microbiol. Letters. 3, 347-349.

Dawson, R. M. C. (1986).Data for Biochemical Research (3). Edition Oxford University Press, new york, NY. p.289.

Denine, R. (2008).Cours de pharmacie galénique, OPU, Alger, p.233.

Dentini, M., Crescenzi, V et Blasi, D. (1984). Conformational Properties of Xanthan Derivatives in Dilute Aqueous Solution. International Journal of Biological Macromolecules. 6, 93-98.

Dhopeshwarkar, V., et Zatz J.L. (1993). Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 999-1017.

Doublier, J.L. (1993). Rhéologie des Polyosides en Milieu Aqueux: Solutions, Gels et Mélanges. Cahier Scientifique. Conférence présentée au Congrès IFTEC, la Haye.

Doumeix, O. (2011). Opérations unitaires en génie biologique: les émulsions (1). Collection : biologie technique. Edition :CRDP d'Aquitaine, France. 10-98.

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

El Maghraby, G.M., Barry, B.W et Williams A.C. (2008). Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 34(4-5), 203-2 22.

El-Houssieny, BM et Hamouda, HM. (2010). Formulation and evaluation of clotrimazole from pluronic F127 gels. Drug Discov Therap. 4, 33-43.

Elias, P.M. (1983). Epidermal lipids, barrier function and desquamation. Journal of Investigative Dermatology. 80(1), 44-49.

English, R.J., Gulati, H.S., Jenkins, R.D., et Khan S.A. (1997). Solution rheology of hydrophobically –modified alkali soluble associative polymer. J. Rheol. 41, 427-444.

Fall.A. (2008). Rhéophysique des fluides complexes : Ecoulement et Blocage de suspensions concentrées. PhD thesis, Université Paris 7.

Faria, S., de Oliveira Petkowicz, C.L., Lemos de Morais, S.A., Hernandez Terrones, M.G., de Resende, M.M., França, F.P., et Cardoso V.L. (2011). Characterization of xanthan gum produced from sugar cane broth. Carbohydr. Polym. 86 (2), 469-476.

Flores, F., Torres, L.G. et Galindo, E. (1994). Effect of the dissolved oxygen tension during cultivation of Xanthomonas campestris on the production and quality of xanthan gum. J.Biotechnol. 34 , 164-173.

Gao, S et Singh, J. (1998). Effect of oleic acid/ethanol and oleic acid/ propylene glycol on the in vitro percutaneous absorption of 5-fluorouracil and tamoxifen and the macroscopic barrier property of porcine epidermis. Int. J. Pharm.165, 45-55.

Ghedira, K. (2006). La nigelle cultivée : Nigella sativa L. (Ranunculaceae). Phytothérapie.4, 1-7.

Gohari, A.A., Farhoosh, R et Haddad, K.M.H. (2011). Chemical Composition and Physicochemical Properties of Pumpkin Seeds (Cucurbita pepo Subsp. pepo Var. Styriaka)Grown. Iran. J. Agr. Sci. Tech. 13, 1053-1063.

Griffin, W.C. (1949). Classification of surface active agents by HLB. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1, 311.

Grillet, A.M., Wyatt, N.B., et Gloe L.M. (2012). Rheology. Polymer gel rheology and adhesion. Edition Juan De Vicente In Tech Europe, Croatia. p. 59-81.

Lachman, L., Lieberman, HA et Joseph, L K. (1990). The theory and practice of Industrial pharmacy (3). Edition Verghesh publishing house. p. 346.

Mammette, A. (2002). Virologie médicale. Presses Universitaires de Lyon: Lyon. p. 69-96.

Harnish, P., Dhrupesh, R.P., Upendra, P., Tushar, B et Mayur, S. (2011). Matrix Type Drug Delivery System: A Review. JPSBR. 1 (3), 143-151.

Herbst, H., Peters, H.U., Shu, I.S., Schumpe, A. et Deckwer W.D. (1988). Monitoring xanthan quality during fermentation by size exclusion chromatography. Biotechnol. Tech. 2, 101-104.

Hoepfner, E.M., Herbert, H.P., Reng, A., et Schmidt, P.C. (2002). Encyclopedia of excipients for pharmaceuticals, cosmetics and related areas (5). Edition Aulendorf: Edito Cantor Verlag, p.1690.

Hoffman, A. S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. Advanced Drug Delivery Reviews. 54(1), 3– 12.

Ibrahim, H.A.I., Khaddor, M., Boussab, A., El Garrouj, D et Souhial, B. (2014). Physical and Chemical Characteristics of Olive Oils from Cooperatives for Olive Growers in the North of Morocco. International Journal of Basic & Applied Sciences (IJBAS-IJENS). 14(02) , 4-11.

Inderbir, S., Pradeep, K., Harinderjit, S., Malvika, G et Vikas, R.(2011). Formulation and evaluation of domperidone loaded mineral oil entrapped emulsion gel (moeg) buoyant beads. Acta Poloniae Pharmaceutica Acta Pol Pharm.68(1), 121-126.

Jag, M. (2004). Organic spectroscopy: principles and applications (2). Edition Alpha Science, UK. p.53.

Junyaprasert, V.B., et Manwiwattanakul G. (2008). Release profile comparison and stability of diltiazem-resin microcapsules in sustained release suspensions. Int. J. Pharm. 352(1-2), 81-91.

Kang, K.S. et Pettit, D.J. (1993). Xanthan, gellan, wellan, and rhamsan. In: Industrial Gums, 3rd ed., Whistler R.L. and Bemiller J.N. Eds., USA, 341-397.

Kanko, C., Sawaliho, B.E., Kone, S., Koukoua, G et N'guessan, Y.T. (2004). Étude des propriétés physico-chimiques des huiles essentielles de Lippia multiflora, Cymbopogon citratus, Cymbopogon nardus, Cymbopogon giganteus. Comptes rendus Chimie. 7, 1039-1042.

Kar, R.K., Mohapatra, S et Barik, B.B. (2009). Design and characterization of controlled release matrix tablets of zidovudine. Asian journal of pharmaceutical and clinical research. 2(2), 54-61.

Katzen, F., Ferreiro, D.U., Oddo, C.G., lelmini, M.V., Becker, A., Pühler, A et Lelpi L. (1998).Xanthomonas campestris pv. Campestris gum mutants: effect on xanthan biosynthesis and plant virulence.J. Bacteriol. 180, 1607-1617.

Kennedy, J.F. et Bradshaw, I.J. (1984). Production, properties and applications ofxanthan. Prog.Ind. Microbiol. 19, 319-371.

Khoddami, A., Ghazali, H.M., Yassoralipour, A., Ramakrishnan, Y et Ganjloo, A. (2011). Physicochemical Characteristics of Nigella Seed (Nigella sativa L.) Oil as Affected by Different Extraction Methods. J Am Oil Chem Soc. 88, 533–540.

Khullar, R., Kumar, D., Nimrata, S et Seema, S. (2012) Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery. Saudi Pharmaceutical Journal. 20(1), 63–67.

Kitamura, S., Takeo, K., Kuge, T., Stokke, B. (1991). Thermally Induced Conformational Transition of Double-stranded Xanthan in Aqueous Salt Solutions. Biopolymers. 31, 1243-1255.

Ki-Won, S., Hoa-Youn, K., et Gap-Shik, C. (2006). Rheology of concentrated xanthan gum solutions: Oscillatory shear flow behavior. Korea-Australia Rheol. J. 18(2), 67-81.

Knorr, F., Lademann, J., Patzelt, A., Sterry, W., Blume-Peytavi, U et Vogt A.(2009).Follicular transport route – Research progress and future perspectives. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 71(2), 173-180.

Kobayashi, S., Tsujihata, S., Hibi, N., et Tsukamoto, Y. (2002). Preparation and rheological characterization of carboxymethyl konjac glucomannan. Food hydrocolloid. 16 (4), 289-294.

Kostenbauder, H.B et Martin, A.N. (1954).A Rheological Study of Some Pharmaceutical Semisolids. J. Am. Pharm. Soc. 43, 401–407.

Kulkarni, V.S., Butte, K.D et Rathod, S.S. (2012).Natural Polymers – A Comprehensive Review. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 3 (4), 1597-1613.

Kumar, B L., Preeti, K. S et Vishal, J. (2015). Development and In Vitro Characterization of Piroxicam Loaded Emulgel for Topical Delivery., Ijppr.Human. 2 (3), 18-32.

Kumar, A et Munish A. (2012). Carboxymethyl gum kondagogu: Synthesis, characterization and evaluation as mucoadhesive polymer. Carbohydr. Polym. 90, 637-643.

Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H et Finkel, P. (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. Int J Cosmet Sci. 28(5), 359-70.

Langer, R et Peppas, N.A. (1981). Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. Biomaterials. 2, 201-214.

Langevin, D. (1986). Microemulsion and Liquid Crystal. Mol. Cryst. Liq. Cryst. 138,259-305

Larson, R. G. (1999).The Structure and Rheology of Complex Fluids Oxford University Press.

Lawrence, K., Fung, W et Saltzman, M. (1997).Polymeric implants for cancer chemotherapy. Drug Delivery Reviews. 26, 209-233.

Lawson, C.J. et Sutherland, I.W. (1978). Polysaccharides. Primary Products of Metabolism. Edition Rose A.H., London, UK. p. 327-392.

Le Hir, A. (2001). Pharmacie galénique: bonne pratique de fabrication des médicaments (8). Edition Masson, France.

Le HIR, A., Chaumeil, J.C et Brossard, D. (2009). Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Edition MASSON: PARIS.p. 275-288.

Lecourtier, J., Chauveteau, G et Muller, G. (1986). Salt-induced Extension and Dissociation of Native Double-Stranded Xanthan. International Journal of Biological Macromolecules. 8, 306-310.

Lefnaoui, S., et Moulai-Mostefa N. (2015). Polyelectrolyte complex based on carboxymethyl-kappa-carrageenan and Eudragit RL 30D as prospective carriers for sustained drug delivery. Chem. Eng. Res. Des. 97, 165-174.

Leong, K.H., Chung, L.Y., Noordin, M.I., Mohamad, K., Nishikawa, M., et Onuki, Y. (2011). Carboxymethylation of kappa-carrageenan for intestinal-targeted delivery of bioactive macromolecules. Carbohydr. Polym. 83, 1507-1515.

Levacher, E. (2006). Méthodes générales d'analyse des formes solides (2). Edition IMT (Instituts des Matières et des Technologies), France.

Lihong, F., Libo, W., Song, G., Penghui, W., Mingjia, L., Weiguo, X. (2011). Synthesis, characterization and properties of carboxymethyl kappa carrageenan. Carbohydr. Polym. 86 (3), 1167-1174.

Lili, W., Furong, Z., Qun, Y et Danian, L. (2013). Rheological properties of modified xanthan and their influence on printing performances on cotton with reactive dyes in screen printing. Cellulose. 20, 2125-2135.

Linton, J.D. (1991). Microbial polysaccharides. Biomaterials. Edition Byron D, Basingstoke, U.K. p.217-261.

Lu, M.F., Woodward, L., et Borokin, S. (1991). Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. Drug Dev. Ind. Pharm. 17, 1987-2004.

Madison, KC. (2003). Barrier function of the skin of the epidermis., J Invest Dermatol.121(2),231-41.

Masuelli, M.A. (2014). Mark-Houwink parameters for aqueous-soluble polymers and biopolymers at various temperatures. J. Polym. Biopolym. Phys. Chem. 2 (2), 37-43.

Mcgrath, J.A., Eady, R.A et Pope, F.M. (2004). Rook's textbook of dermatology (7). Edition Blackwell publishing.

McNeely, W.B. et Kang K.S. (1973). Xanthan and other biosynthetic gums. In: Industrial Gums, Whistler R.L. and Bemiller lN. Eds., New York, USA. 473-497.

Meftah, H., Latrache, H., Hamadi, F., Hanine, H., Zahir, H et El louali, M. (2014). Comparison of the physico-chemical characteristics of the olive oil coming from different zones in Tadla Azilal area (Morocco). J. Mater. Environ. Sci. 5 (2) 641-646.

Melia, CD. (1991). HydrophiIic matrix sustained release systems based on polysaccharide caniers, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 395-421.

Mendes, A.C., Erkan, T.B., Rui, C.P., Helena, S.A., et Rui, L.R. (2012). Encapsulation and survival of a chondrocyte cell line within xanthan gum derivative. Macromol. Biosci. 12(3), 350-359.

Mohammed, FA et Khedr, H (2003). Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of the Buccal Bioadhesive Properties of Slow-Release Tablets Containing Miconazole Nitrate. Drug Dev Ind Pharm. 29, 321-337.

Moorhouse, R., Walkinshaw, M.D et Arnott S. (1977). Xanthan Gum-Molecular, Conformation and Interactions. In: Extracellular Microbial Polysaccharides, Symposium Series American Chemical Society, Washington, D.C. 45, 90-102.

Morris, V.J. (1987). Organoleptic properties of food polysaccharides in thickened systems. In:Industrial polysaccharides: genetic engineering, structure/property relations and applications. Edition Yalpani M., Amsterdam, NL.p. 225-238.

Morris, V.J. (1990). Science, structure and applications of microbial polysaccharides. In: Gums and Stabilizers for the Food Industry (5). Edition Phillips, G.O., Williams, P.A., Wedlock, D.J, Oxford University: IRL Press. p. 315-328.

Munish, A., Ashok, K et Kuldeep, S. (2012). Synthesis, characterization and in- vitro release behavior of carboxymethyl xanthan. Int. J. Biol. Macromol. 51, 1086-1090.

Mustafa, S., Seham, A.H., Mohammed, H et Nahed, M. (2011). Novel Jojoba Oil-Based Emulsion Gel Formulations for Clotrimazole Delivery. AAPS pharmscitech. 12, 1.

Myers, D. (1999). Surfaces, Interfaces and Colloids principles and applications (2). Edition Wiley J., Sons . USA. p. 257.

Neugebauer, J. M. (1990). Detergents: An overview. Methods Enzymol. 182, 247.

Nickavar, B., Mojaba, F., Javidniab, K., Amolia, M.A.R. (2003).Chemical composition of the fixed and volatile oils of Nigella sativa L. from Iran. Journal of biosciences. 58, 9-10.

Oviatt, H.W et Brant, D., (1993). A Thermal treatment of semi-dilute xanthan solutions yields weak gels with properties resembling hyaluronic acid. Int. J. of Biol. Macromol. 15, 3–10.

Paoletti, S., Cesaro, A et Delben F. (1983). Thermally induced conformational transition of xanthan polyelectrolyte. Carbohydrate Research. 123, 173-178.

Papagiannopoulos, A., Sotiropoulos, K., et Pispas, S. (2016). Particle tracking microrheology of the power-law viscoelasticity of xanthan solutions. Food Hydrocolloid. 6, 201-210.

Park, K., Shalaby, S.W. et Park, H. (1993). Biodegradable hydrogel for drug delivery, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA.

Patel, C.J., Satyanand, T, Anil, K.G., Prabhakar, S., Parimal, M.P et Mrugendra, B.P. (2013). Emulgel: a combination of emulsion and gel.Journal of Drug Discovery and Therapeutics. 1 (6), 72-76.

Patel, N., Craddock B.L., Staniforth J.N., Tobyn M et Welham, M. (2001). Spray-dried insulin particles retain biological activity in rapid in-vitro assay. J. Pharm. Pharmacol. 53(10), 1415-1418.

Peters, H.U., Suh, I.S., Schumpe, A. et Deckwer, W.D. (1993). The pyruvate content of xanthan polysaccharide produced under oxygen limitation. Biotechnol. Lett. 15, 565-566.

Pharmacopée Européenne. Edition 6, (2010). DEQM, Editor., Conseil de l'Europe (Strasbourg).

Pharmacopée Européenne. Edition 8.1. 2016.

Pickering, S.U. (1907) Emulsions. J. Chem. Soc. 91, 2001-2021.

Pope, L.E., et al. (1998).The anti-herpes simplex virus activity of n-docosanol includes inhibition of the viral entry process. Antiviral Research. 40(1-2): p. 85-94.

Pople, P.V et Singh, K.K. (2006). Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. AAPS Pharm. Sci. Tech. 7(4), 91.

Proksch, E., Brandner , JM et Jensen JM. (2008). The skin: an indispensable barrier. Exp Dermatol. 17(12), 63–72.

Ramadan, M.F et Mörsel, J.T. (2002). Characterization of phospholipid composition of black cumin (Nigella sativa L.) seed oil. Nahrung Food. 46, 240-244.

Rana, V., Rai, P., Tiwary, A.K., Singh, R.S., Kennedy, J.F et Knill, C.J. (2011). Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. Carbohydr. Polym. 83, 1031-1047.

Ranga, P.M., Sellakumar, V., Natarajan, R et Mohan, K.K. (2012). Formulation and In-Vitro Evaluation of ciprofloxacin loaded Topical Emulgel international journal of pharmaceutical and chemical sciencesvol . 1 (1), 237-242.

Rashmi, M., Arora, S.C et Rajesh, M., (2014). Tamarind seed polysaccharide and its modifications-versatile pharmaceutical excipients-A review. Int. J. Pharm. Tech. Res. 6(2), 412-420.

Rathee, P.S., Mishra S.H et Kaushal R.(1982).Antimicrobial activity of essential oil, fixed oil and unsaponified matter of Nigella sativa L.Indian J. Pharmac. 44, 8-10.

Raymond C.R, Paul J.S, Walter G.C et Marian E.F. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients., 6ème édition,the Pharmaceutical Press., USA,.

Rocherfort, W.E et Middleman, S. (1987). Rheology of Xanthan Gum: Salt, Temperature, and Strain Effects in Oscillatory and Steady Shear Experiments. The Society of Rheology. 31(4), 337-369.

Rodd, A.B., Dunstan, D.E., et Boger, D.V. (2000). Characterisation of xanthan gum solutions using dynamic light scattering and rheology. Carbohydr. Polym. 42, 159-174.

Rohit, R.B., Riyaz, A.M et Osmani, A.M. (2014). Review on Natural Polysaccharide Based Particulate Drug Delivery Systems: An Inimitable Tactic in Novel Drug DeliverySystems. International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research. 5(4), 138-155.

Salager, J.L. (2000). Pharmaceutical emulsions and suspensions. Nieulloud F,Marti-Mistres G,Niew york. p.19-72.

Sandford, P.A., Baird, J et Cottrell, I.W. (1981). Xanthan gum with improved dispersibility. Solution properties of polysaccharides, Washington, DC: American Chemical Society. p. 31-38.

Santoyo, S., Arellano, A., Ygartua, P et Martín, C. (1995).Penetration enhancer effects on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam though rat skin. Int. J. Pharm. 117, 219-224.

Satturwar, P.M., Fulzele, S.V et Dorle, A.K. (2003). Biodegradation and in vivo biocompatibility of rosin: A natural film-forming polymer. AAPS Pharm. Sci. Tech. 4, 1-6.

Scriven, S. (1976). Equilibrium bicontinuous structures. Nature. 263, 123.

Secchi, G. (2008). Role of protein in cosmetics. Clinics in Dermatology. 26, 321-325.

Shah, S et Rabbani, M. (2006) Study of percutaneous absorption of Diclofenac Diethylamine in the presence of Cetrimide through Hairless Rabbit Skin, J. Res (Sci). 17(1), 45-51.

Shahin, M., Abdel Hady, S., Hammad, M et Mortada, N. (2011). Development of stable o/w emulsions of three different oils. International Journal of Pharmaceutical Studies and Research (IJPSR). 2(2), 45-51.

Shaikh, H.K., Kshirsagar, R. V et Patil S. G. (2015).Mathematical models for drug release characterization: a review .World journal of pharmaceutical research .4(04), 324-338.

Shu, C.H. et Yang, S.T. (1990). Effects oftemperature on cell growth and xanthan production in batch cultures ofXanthomonas campestris. Biotechnol. Bioeng. 35, 454-468.

Siddhartha, M et Biswanath, S.A. (2014). Ca-carboxymethyl xanthan gum mini-matrices: Swelling, erosion and their impact on drug release mechanism. Int. J. Biol. Macromol. 68, 78-85.

Silva, D.A., Paula, C.M.R., de. Feitosa, P.A.J., Brito, C.F.A., de. Maciel, S.J et Paula, C.B.H. (2004). Carboxymethylation of cashew tree exudates polysaccharide. Carbohydr. Polym. 58, 163-171.

Simon, J.L. (2001). Gomme xanthane : agent viscosifiant et stabilisant. Techniques de l'Ingénieur, traité Agroalimentaire. F 4300. p.8.

Sinico, C. and A.M. Fadda. (2009). Vesicular carriers for dermal drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery. 6(8), 813-825.

Solans, C., Izquierdo, P., Nolla, J., Azemar, N et Garcia-Celma, M.J.(2005). Nano-emulsions. Current Opinion''. Colloid and Interface Science. 10, 102-110.

Stepanets, O.V., Solov'eva, G.Y., Mikhailova, A.M et Kulapin, A.I. (2001).Rapid Determination of Anionic Surfactants in Seawater under Shipboard Conditions J.Analy. Chem. 56, 290.

Su, L., Ji, W.K., Lan, W.Z et Dong, X.Q. (2003). Chemical modification of xanthan gum to increase dissolution rate. Carbohydr. Polym. 53, 497-499.

Suh, I.S., Herbst, H., Schumpe, A. et Deckwer W.-D. (1990). The molecular weight of xanthan polysaccharide produced under oxygen limitation. Biotechnol. Lett. 12, 201-206.

Sutherland, I.W. (1983). Extracellular polysaccharides. Biotechnology : a comprehensive treatise. Edition Rehm R.I. et Reed G, Weinhem, NL. p. 531-574.

Sutherland, I.W. (1990). Biotechnology of Microbial Exopolysaccharides. Cambridge University Press. Melbourne.

Sutherland, I.W. (1993). Xanthan. In: Xanthomonas. Edition Swing lG et Civerolo E.L., London,UK. p.363-388.

Sutherland, I.W. et Ellwood, D.C. (1979). Microbial exopolysaccharides : industrial polymers of CUITent and future potential. In: Microbial technology: current state, future prospects. Edition Bull AT., Ellwood D.C. et Ratledge C, Cambridge, UK. p.107-150.

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

Tait, M.I., Sutherland, I.W. et Clarke-Sturman, A.J. (1986). Effect of growth conditions on the production, composition and viscosity of Xanthomonas campestris exopolysaccharide. J. Gen.Microbiol. 132, 1483-1492.

Tako, M. (1991). Synergetic interaction between deacylated xanthan and galactomannan. J.Carbohyd. Chem. 10, 619-633.

Tako, M et Nakamura, S. (1987). Rheological properties of Ca Salt of xanthan in aqueous media.Agric. Biol. Chem. 11, 2919-2923.

Talukdar, M., Van der Mooter, G et Augustijus, P. (1998). In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. Int. J. Pharm. 169, 105-113.

Tardos, T. F et Vincent, B. (1983). Emulsion stability. P. Becher (ed.). Encyclopedia of emulsion technology (Vol1). Marcel Dekker, Inc., New York, USA. Technomic publication, Pennsylvania. p. 129-285.

Thakur, N. K., Bharti, P., Mahant, S et Rao R. (2012).Formulation and Characterization of Benzoyl Peroxide Gellified Emulsions. Scientia Pharmaceutica. 80, 1045–1060.

Tinland, B., et Rinaudo, M. (1989). Dependence of the stiffness of the xanthan chain on the external salt concentration. Macromolecules. 22, 1863-1865.

Uchizono, J.A. (2006). Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems. Design of Controlled Release Drug Delivery Systems, Mc Graw Hill. p. 1-39.

USP 38 NF30, U.S.P Editor 2016.

Vachoud, L., Zydowicz, N et Domard, A. (2001). Sorption and desorption studies on chitin gels. Int. J. Biol. Macromol. 28, 93-101.

Vermani, K., Garg, S., et Zaneveld, L.J. (2002). Assemblies for in vitro measurement of bioadhesive strength and retention characteristics in simulated vaginal environment. Drug Dev. Ind. Pharm. 28(9), 1133-1146.

Veyres, N., Ispas-Szabo, P., Mateescu, M.A et Alex, A. (2010).Libération contrôlée: quand les polymères font preuve d'intelligence, Chimiste et Innovation. 25, 4-23.

Wang, H et Hobbie, E.K. (2003). Amphiphobic carbon nanotubes as macroemulsions surfactants. Langmuir. 19, 3091-3093.

Wehrlé, P. (2007). Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Edition Maloine, France.

Wesley, Z.D et Rajashree, G.(2015). Formulation, Design, Development and Evaluation of Emulgel For Topical Delivery of Meloxicam in The Treatment of Rheumatoid Arthritis. Indo American Journal of Pharm Research.5(03), 1271-1279.

Xu, L., Xu, G., Liu, T., Chen, Y., & Gong, H. (2013). The comparison of rheological properties of aqueous welan gum and xanthan gum solutions, Carbohydr. Polym. 92, 516-522.

Xu, T., Xin, M., Li, M., Huang, H., et Zhou, S. (2010). Synthesis, characteristic and antibacterial activity of N, N, N-trimethyl chitosan and its carboxymethyl derivatives. Carbohydr. Polym. 81, 931-936.

Yalpani, M. et Sandford, P.A. (1987). Commercial polysaccharides: recent trends and developments. Industrial polysaccharides: genetic engineering, structure/property relations and applications. Yalpani M. Ed, Amsterdam, NL. 311-335.

Yehia, I. K., Abeer, H. K et Entidhar J. M. (2011).Preparation and Evaluation of Physical and, Rheological Properties of Clotrimazole Emulgel. Iraqi J Pharm Sci. 20(2), 19.

Yuan, C.L, Xu, Z.Z., Fan, M.X., Liu, H.Y., Xie, H.Y et Zhu, T. (2014). Study on characteristics and harm of surfactants .J of Chem and Pharm Research. 6(7), 2233-2237.

Zhang, X., Liu, X., Gu, D., Zhou, W., Xie, T., et Mo, Y. (1996). Rheological models for xanthan gum. J. Food Eng. 21, 203-209.

ANNEXES

Annexe 1 : Détermination des paramètres physico-chimiques de l'huile de nigelle.

1/ Densité :

La densité relative d'une substance est le rapport entre la masse d'un certain volume de cette substance à 20°C à la masse d'un volume égal d'eau à la même température.

- **Matériel**
  - Pycnomètre ;
  - Balance analytique.

- **Calcul**

$$\mathbf{d_{20}} = \frac{\mathbf{m_1 - m}}{\mathbf{m_2 - m}} \qquad (\mathbf{1})$$

m_1 : Poids du pycnomètre avec l'huile essentielle (g);
m_2 : Poids du pycnomètre avec l'eau distillée (g) ;
m : Poids du pycnomètre vide (g).

2/ Indice de réfraction :

L'indice de réfraction d'une huile est le rapport entre le sinus de l'angle d'incidence et le sinus de l'angle de réfraction d'un rayon lumineux de longueur d'onde déterminée, passant de l'air dans l'HE maintenue à température constante.

- **Matériel**
  - Réfractomètre
- **Mode opératoire**
  - Placer l'huile à l'aide d'une pipette dans la cellule de mesure jusqu'au trait de signal ;
  - Refermer le couvercle pendant 15 secondes (temps nécessaire pour que l'appareil soit stabilisé à 20°C) ;
  - Régler avec les deux boutons, jusqu'à la localisation du trait signal au centre de la cellule.
- **Calcul des résultats**

L'indice de réfraction n_D^T, à la température de référence T=20°C est également donné par la formule suivante :

$$\mathbf{n_D^T = n_D^{T'} + 0.0004(T' - T)} \qquad \mathbf{(2)}$$

Avec :

$\mathbf{T'}$: Température de l'expérience (25°C).

3/ Indice d'acide :

L'indice d'Acide I_A est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1g de substance.

- **Matériel**
  - Fiole de 100 ml ;
  - Burette ;
  - Balance analytique.

- **Réactifs**
  - Alcool ;
  - Ether oxyde ;
  - Hydroxyde de potassium 0,1 M ;
  - Phénolphtaléine.

- **Mode opératoire**

Peser une masse m=1g de l'HN et la dissoudre dans 50ml d'un mélange à volumes égaux d'alcool et d'éther. Le solvant doit être neutralisé au préalable par l'hydroxyde de potassium 0,1M en présence de 0,5ml de solution de Phénophtaléine. Après dissolution, on titre par l'hydroxyde de potassium 0,1M. Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste pendant 15s au moins (on note n ml d'Hydroxyde de Potassium 0,1M).

- **Calcul des résultats**

L'indice d'acide est calculé par la relation suivante :

$$\mathbf{I_A = \frac{5,61 \times n}{m}} \qquad (3)$$

Avec :

5.61 : Equivalent de KOH ;

n : Volume de KOH;

m : masse de l'échantillon.

4/ Indice de saponification

Annexe 1 : Détermination des paramètres physico-chimiques de l'huile de nigelle.

L'indice de saponification I_S est le nombre qui exprime en milligramme la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres et à la saponification des esters présents dans 1g de la substance.

- **Matériel**
  - Fiole 250 ml ;
  - Réfrigérant à reflux ;
  - Billes de verre ;
  - Bain marie.

- **Réactifs**
  - Hydroxyde de Potassium 0,5M Alcoolique ;
  - Phénolphtaléine ;
  - Acide Chlorhydrique 0,5M.

- **Mode opératoire**
  - Dans une fiole de 250ml de verre borosilicaté munie d'un réfrigérant à reflux, on introduit la prise d'essai (m=1g) d'huile essentielle
  - On ajoute 25,0ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5M et quelques billes de verre.
  - On adapte le réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 30min.
  - On ajoute 1ml de solution de phénophtaléine et on titre immédiatement par l'acide chlorhydrique 0,5M (n_1 ml d'Acide Chlorhydrique 0,5M).
  - On effectue un essai à blanc dans les mêmes conditions (n_2 ml d'Acide Chlorhydrique 0,5M).

- **Calcul des résultats**

L'indice de saponification est calculé par la relation suivante :

$$\mathbf{I_S = \frac{28,05 \times (n_2 - n_1)}{m}} \qquad (4)$$

Avec :

$\mathbf{n_1}$: Volume d'HCl nécessaire à la neutralisation de l'échantillon ;

$\mathbf{n_2}$: Volume d'HCl nécessaire à la neutralisation du blanc ;

$\mathbf{m}$: Masse de l'échantillon.

A2.1. Dans le milieu 1.2 :

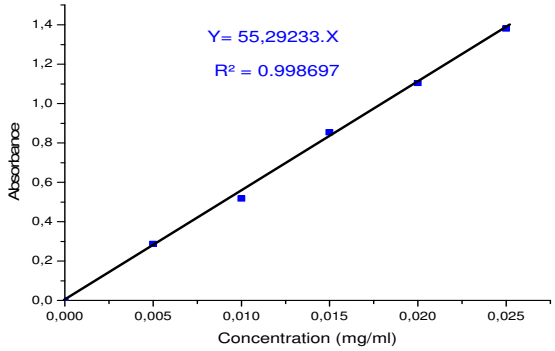


Figure A2.1. Courbe d'étalonnage de Piroxicam à pH =1.2 (335nm)

A2.2. Dans le milieu 6.8 :

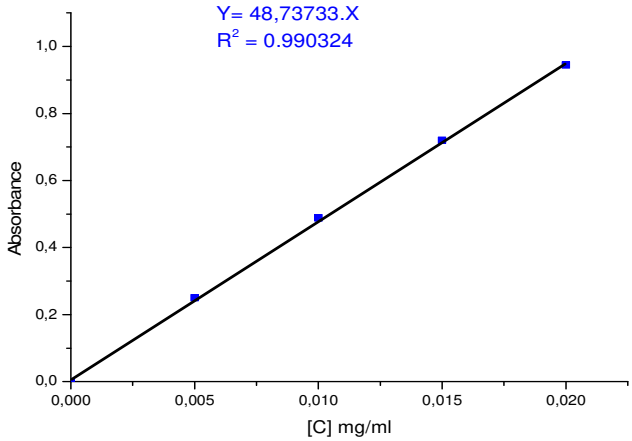


Figure A2.2. Courbe d'étalonnage du Piroxicam à pH = 6.8 (353nm).

A2.3. Dans le milieu 7.4 :

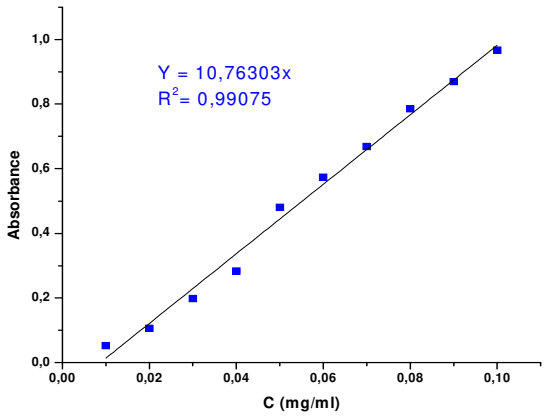


Figure A2.3. Courbe d'étalonnage du Piroxicam à pH = 7.4 (352nm).