

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou



Faculté des sciences
Département de chimie

Mémoire
Présentée pour obtenir le diplôme de
Master

Spécialité : Chimie
Option : Chimie pharmaceutique

Présenté par :

M^{elle} : Djadel Sonia

M^{elle} : Aitamar Karima

Thème

*Formulation d'une crème à base de
Piroxicam*

Soutenu le 17/09/2015, devant le jury composé de :

| | | | |
|-----|-------------------|--------------------|---------------|
| Mme | KICHOU Noura | MCB- UMMTO | Présidente |
| Mme | TOUZOUIRT Saida | MAA-UMMTO | Examinatrice |
| Mme | ABERBACHE Nefissa | Gérante EURL TSPPA | Promotrice |
| Mr | BENCHOULAK Mounir | MAA-UMMTO | Co- promoteur |

2014-2015

Remerciements

Nous remercions d'abord le bon dieu qui nous a aidés et qui nous a donné le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice Dr Aberbache et à notre Co-promoteur monsieur Benchoulak pour nous avoir fait confiance et pour nous avoir encouragés tout au long de ce projet.

Nos profondes gratitudees et nos plus vifs remerciements à tous ceux qui ont voulu accepter de juger notre modeste travail.

Nous réservons ici une place particulière pour remercier vivement nos familles pour leur affection et leur soutien continu. Et à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, nous ont aidés et encouragés à la réalisation de ce modeste travail. En bref, merci à tous et à toutes.

Karima et Sonia

A decorative border surrounds the page, featuring a large white flower with a black outline on the left, a green maple leaf at the top, and a white lily at the bottom right. The background is a light green, textured pattern.

Dédicaces

 Je dédie ce modeste travail :

 A mon père

 A ma mère

 A mes sœurs

 A mon frère

 A ma binôme Sonia

A tous mes autres proches

Et à tous mes amis

A tous mes camarades de la promotion 2015

Karima



Dédicaces

 Je dédie ce modeste travail :

 A Doria qu'elle repose en paix

 A mon père et ma mère

 A mes sœurs

 A mon frère, beau-frère et mon neveu Aylan

 A ma binôme Karima

A tous mes autres proches, oncle, tante, cousin et
cousine

A mes sœurs et amis de cœurs

A tous mes camarades de la promotion 2015

Sonia

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Signes et abréviations

Résumé

Introduction générale

Partie théorique

CHAPITRE I. GENERALITE SUR LA VOIE CUTANEE ET LES SYSTEME DISPERSEE

PARTIE I : Généralité sur la voie cutanée

| | |
|--|---|
| I. La voie cutanée | 1 |
| I.1. Définition de la voie cutanée | 1 |
| I.2. Avantage et inconvénient de la voie cutanée | 1 |
| I.3. Définition de la peau | 1 |
| I.3.2. Conséquences de la structure de la peau sur l'action des médicaments | 2 |
| I.4. Anatomie et propriétés du tissu cutané | 2 |
| I.5. Facteurs intervenant dans l'absorption cutanée | 4 |
| I.5.1. Facteurs biologiques | 4 |
| I.5.2. Facteurs physicochimiques des composants des systèmes médicamenteux | 4 |
| I.6. Métabolisme cutané des médicaments | 5 |
| Les préparations médicamenteuses à visée cutanée | 5 |
| 1.8. Les préparations semi-solides | 5 |
| PARTIE II : Les systèmes dispersés | |
| II. Les systèmes dispersés | 6 |
| II.1. Définition d'un système dispersés | 6 |
| II.2. Classification | 6 |
| II.2.1. Classification selon la phase dispersante | 6 |
| II.2.2 Classification selon la forme pharmaceutique | 7 |
| e. 1. Les différents types d'émulsion | 8 |
| e.1.1. Emulsion simple | 8 |
| Les émulsions Eau dans Huile (E / H) | 8 |
| Les émulsions Huile dans Eau (H/E) | 8 |
| Les microémulsions | 8 |
| e.1.2. Les émulsions multiples | 9 |
| e.2. Stabilisation de l'émulsion | 9 |
| e.2.1. Par le procédé chimiques | 9 |
| 1. Définition d'un tensioactifs | 9 |
| 2. Caractérisations physiques d'un tensioactifs: Balance Hydrophile Lipophile (HLB) .. | 9 |

| | |
|--|----|
| e.2.2. Par le procédé physique | 10 |
| e.3. Instabilité des émulsions | 10 |
| II .3. Propriétés chimiques des systèmes dispersés | 11 |
| II.4. Métastabilité des dispersions | 11 |

CHAPITRE II. GENERALITE SUR LES CREMES

| | |
|--|----|
| II.1. Définition | 12 |
| II.2 Classification | 12 |
| II.3. Formulation des crèmes | 12 |
| II.3.1. Matière première..... | 12 |
| II.3.2. Composition générales des crèmes..... | 12 |
| II.4. Fabrication des crèmes | 13 |
| a. Le procédé d'émulsification directe ou en phase directe | 13 |
| b. La technique d'inversion de phases | 13 |
| II.5. Contrôle qualité des crèmes..... | 14 |
| II.5.1 Le contrôle des matières premières | 14 |
| II.5.2 Le contrôle en cours de fabrication | 15 |
| II.5.3. Contrôle de produit fini | 16 |
| II.6. Indication pharmaceutique et cosmétologie | 16 |
| II.6.1. Indication pharmaceutique | 16 |
| II.6.2. Indication cosmétologie..... | 16 |

CHAPITRE III. Le piroxicame et les matières premières

| | |
|--|----|
| III. 1 Le principe actif | 17 |
| III.1.1 Définition d'un médicament antiinflammatoire AINS..... | 17 |
| III.1.2 Propriété des AINS..... | 17 |
| III.1.3. Classification des AINS | 17 |
| III.1.4. Les oxicams | 17 |
| III.1.5. Présentation du piroxicam | 18 |
| III 2. Excipient utilisés | 20 |
| III.2.1.Acide oleique..... | 20 |
| III.2.2 Tween | 20 |
| III.2.3. Lécithine de soja | 22 |

Partie Expérimentale

CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODE DE FORMULATION

| | |
|--|----|
| PARTIE I : Matières premières, réactif et matériels | |
| Introduction | 24 |
| I.1. Matières premières | 25 |
| I.1.1. Principe actif | 25 |
| I.1.2. Phase aqueuse | 25 |
| I.1.3. Phase huileuse | 25 |
| I.1.4. Tensioactifs | 26 |
| I.2.Réactifs | 26 |
| I.3. Matériels utilisés | 27 |

| | |
|--|----|
| I.3.1. Equipements de préparation..... | 28 |
| I.3.1.1. La verrerie..... | 28 |
| I.3.1.2. La balance..... | 28 |
| I.3.1.3. La plaque chauffante..... | 28 |
| I.3.1.4. Agitature à hélice..... | 28 |
| I.3.2. Equipements de controles..... | 29 |
| I.3.2.1. PH-mètre..... | 29 |
| I.3.2.2. Conductimètre..... | 29 |
| I.3.2.3. Viscosimètre..... | 29 |
| I.3.2.4. Microscope Photonique..... | 29 |
| Partie II: Méthodologie de préparation des essais préliminaires et de formulation | |
| Introduction..... | 30 |
| II.1.Présentation de l'étude..... | 31 |
| II.2.Les essais préliminaires..... | 32 |
| II.2.1. Méthode de formulation..... | 33 |
| II.2.1.1. Formule..... | 33 |
| II.2.1.2. Procédure de formulation..... | 37 |
| II.3. Les controles effectués sur les échantillons préparés..... | 37 |
| 1. Aspect visuel..... | 37 |
| 2. Dosage du piroxicam..... | 37 |
| 3. pH..... | 37 |
| 4. Conductivité..... | 37 |
| 5. Taux de clarification (Classe WINSOR)..... | 37 |
| 6. Viscosité..... | 38 |
| 7. Analyse granulométrique..... | 38 |
| Chapitre II : Présentation des résultats et leur discussion | |
| Introduction..... | 40 |
| II.Résultats et discussion..... | 41 |
| II.1. Résultats des controles sur le produit fini à t_0 | 41 |
| 1. Aspect visuel..... | 41 |
| 2. Dosage du piroxicam..... | 41 |
| 3. pH..... | 43 |
| 4. Conductivité..... | 43 |
| 5. Taux de clarification..... | 44 |
| 6. Viscosité..... | 44 |
| 7. Analyse granulométrique..... | 44 |
| II.2. Résultats des controles de suivi durant 4 semaines..... | 47 |
| 1. Aspect visuel..... | 47 |
| 3. Mesure de pH..... | 48 |
| 4. Mesure de la Conductivité..... | 49 |
| 5. Taux de clarification (Classe WINSOR)..... | 50 |
| 6. Viscosité..... | 51 |
| 7. Analyse granulométrique..... | 52 |

Conclusion générale

Références bibliographique

Glossaire

Liste des Figures

Figure 01 :L'Anatomie du tissu cutané

Figure 02 :Structure d'une émulsion phase dispersante – dispersée

Figure 03 :Structure amphiphile d'un tensioactif.

Figure 04 :Schématisation de globules d'émulsion stabilisés par des molécules de Tensioactifs

Figure 05 :Processus de déstabilisation d'une émulsion.

Figure 06 :Procédésde fabrication des crèmes

Figure 07 :Nom chimique et formule développée du Piroxicam [4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide.

Figure 08 :Synthèse du piroxicam

Figure 09 :Structure générale de la lécithine

Figure 10 :Les 4 types de systèmes selon Winsor.

Figure 11 : La typologie des systèmes eau/huile/surfactant

Figure 12 :Aspect des échantillons après 24 heures

Figure 13 :Spectre UV/VIS de témoin et le placebo

Figure 14 :Les formules instables sur Microscope photonique avec agrandissement X 40

Figure 15 :La taille des émulsions les plus stables sur un Microscope photonique avec un agrandissement X 40

Figure 16 :Aspect des échantillons après 24 heures (t_0), après 1 semaine (t_1) et après 4 semaines (t_4).

Figure 17 :La variation de pH au cours de temps

Figure 18 :Évolution de la conductivité électrique des formulations avec le temps

Figure 19 :Histogramme représentant le pourcentage de la hauteur de la phase claire sur la hauteur total de l'émulsion en fonction de temps

Figure 20 : Variation de la viscosité dynamique en mPa.s en fonction de temps

Figure 21 :Histogramme de variation moyenne des tailles des gouttelettes entre la 1^{ère} semaine et la 4^{ème} semaine

Figure 22 : Influence des coefficients sur le pH

Figure 23 : Influence des coefficients sur la conductivité

Figure 24 : Influence des coefficients sur le taux de clarification

Figure 25 : Influence des coefficients sur la viscosité

Figure 26: Influence des coefficients sur la taille des gouttelettes

Figure 27: Résumé des caractéristiques d'ajustement des réponses étudiées.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Rôle des parties constituant le tissu cutané

Tableau 02 : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante

Tableau 03 : Classification des AINS en plusieurs

Tableau 04 : Fiche technique du piroxicam

Tableau 05 : Les caractéristiques physico-chimiques de l'acide oléique

Tableau 06 : Les propriétés physico-chimiques

Tableau 07 : Fiche technique de lécithine de Soja

Tableau 08 : Les niveaux des facteurs retenus pour les essais de formulation des crèmes à base de piroxicam

Tableau 9 : La matrice d'expérience en variable codée

Tableau 10 : Plan d'expérience en variable réelles

Tableau 11 : Représente les deux autres formules préparées et leurs quantités (en g)

Tableau 12 : Plan d'expérience en variable réels et codées

Tableau 13 : Prises d'essais des échantillons

Tableau 14 : Les différents contrôles effectués à t_0

Tableau 15 : Variation de pH en fonction du temps pour les treize formulations à température ambiante.

Tableau 16 : Changement de la conductivité électrique ($\mu\text{s}/\text{cm}$) pour les treize formules en fonction du temps à température ambiante

Tableau 17 : pourcentage de la hauteur de la phase claire sur la hauteur totale de l'émulsion en fonction de temps pour les onze formulations à température ambiante.

Tableau 18 : Variation de la viscosité dynamique (mPa.s) des formulations en fonction du de temps à température ambiante

Tableau 19 : Variation des tailles des particules en μm des phases dispersées en fonction du temps

Tableau 20 : Plans composite avec les réponses étudiées

Tableau 21 : Effets des différents constituants sur les réponses étudiés

Tableau 22 : Solution renvoyée par l'optimiseur

Signes et abréviations

| | |
|---------------------------------|---|
| E / H | : Eau dans Huile |
| H / E | : Huile dans eau |
| nm | : nanomètre |
| µm | : micromètre |
| DO | : Densité Optique absorbance d'une substance chimique à une longueur. |
| λ | : Longueur d'onde sur UV/VIS |
| E / H / E | : Eau dans Huile dans Eau |
| H / E / H | : Huile dans Eau dans Huile |
| HIB | : Balance Hydrophilie Lipophilie |
| UFC / g | : Unité formant colonies par gramme |
| mPa.s | : milli Pascals seconde unité de la viscosité dynamique (ou cPcenti pousse) |
| µs.cm ⁻¹ | : Micro siemens par centimètre unité de la conductivité électrique |
| O : | : «oil » en anglais |
| W : | : «water» en anglaisλ |
| PA | : Principe Actif |
| pH | : Potentiel d'Hydrogène. |
| η | : viscosité du liquide |
| W/O | : Water/ Oil |
| O/W | : Oil/ water |
| X ₁ , X ₂ | : Facteurs |
| y : | : réponse de facteur |
| R ² | : Coefficient de détermination. |
| t ₀ | : temps initiale [h] |
| tr/min | : tour/min intensité d'homogénéisation et d'agitation |
| e _i | : erreur de l'expérience i |
| MPE | : Méthode des Plans d'Expériences |
| ten | : Tensioactif |

Résumé

Notre projet porte sur la préparation et l'étude de la stabilité d'une crème à base du piroxicam. Le but est de formuler une crème pour l'application cutanée et la stabilité physique de celle-ci.

Afin d'évaluer la stabilité de la crème et avoir une préparation optimale, la technique des plans d'expériences a été utilisée à l'aide du logiciel Modde 6 pour établir la matrice d'expériences, et déterminer les conditions optimales.

Deux facteurs ont été choisis pour la formulation de la crème ; le taux de la phase huileuse (15-30%) et la teneur des deux tensioactifs Tween 80 et Lécithine de soja (10- 20 %). En total onze formulations ont été effectuées et différentes réponses tels que PH, conductivité, taux de clarification, viscosité et analyse granulométrique ont été mesurés pendant 4 semaines afin d'évaluer la stabilité.

Parmi les onze préparations effectuées, huit formules étaient stables et la technique des plans d'expériences nous a aidés à trouver la préparation optimale.

Mots clé : crème, piroxicam, stabilité, facteurs, réponses, plan d'expérience.

Abstract

Our project focuses on the preparation and study of the stability of a piroxicam-based cream. The aim is prepared the cream for skin application and the physical stability.

To assess the stability of the cream and have an optimal preparation, the DOE (Operation of experimental designs) technique was used. The Modd 6 software was adopted to establish the matrix of experience, and determine optimal conditions.

Two factors have been chosen for the formulation of the cream; the rate of the oil phase (15-30%) and the content of the two surfactants (10- 20%). Altogether eleven formulations were performed and different responses such as pH, conductivity, clarification rate, viscosity and particle size analysis were measured for 4 weeks to assess stability.

Among the eleven preparations made, eight forms were stable and the technique of experiments helped us to find the optimal preparation.

Keywords: cream, piroxicam, stability, factors, responses, experimental design.

ملخص

يركز مشروعنا على إعداد ودراسة استقرار كريم القائم على بيروكسيكام. والهدف من ذلك هو صياغة كريم للاستخدام الجلد والاستقرار المادي منه.

لإنشاء مصفوفة من MODD 6 لتقييم استقرار كريم ولها إعداد الأمثل، تم استخدام تقنية زارة الطاقة مع البرنامج الخيرة، وتحديد الظروف المثلى.

وقد تم اختيار عاملين لصياغة كريم معدل مرحلة النفط (15-30 %) ومضمون وهما السطحي توين 80 و فول الصويا الليسيثين (10 - 20%). في مجموع الصيغ أحد عشر قدمت وتم قياس استجابات مختلفة مثل درجة الحموضة، والموصلية، ومعدل التوضيح، اللزوجة وتحليل حجم الجسيمات لمدة 4 أسابيع لتقييم الاستقرار.

من أحد عشر استعدادات، ثمانية منها الصيغ مستقرة والتصميم الفني من التجارب ساعدتنا في العثور على إعداد الأمثل

كلمات: كريم، بيروكسيكام، عوامل الاستقرار، والاستجابات، التصميم التجريبي

Introduction générale

Dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, la cosmétique, l'agroalimentaire et la chimie, les émulsions sont des formulations utilisées afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates. La connaissance des mécanismes de stabilisation des émulsions et le développement des nouvelles formulations sont alors d'une grande importance. Les études physico-chimiques permettent la caractérisation des propriétés des émulsions et de leurs excipients et principes actifs.

La stabilisation des émulsions peut être réalisée, entre autres, par des molécules de tensioactifs, ou bien par des particules colloïdales.

L'objectif de ce travail est d'étudier la possibilité d'utiliser les émulsions pour l'application cutanée et la stabilité physique de cette émulsion. L'application sur la peau, a bien évidemment, un grand intérêt dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Selon la nature du principe actif (son action et ses propriétés physico-chimiques), il est nécessaire de développer des émulsions permettant une absorption du principe actif dans les couches superficielles ou profondes de la peau.

Selon la consistance des émulsions, les formes galéniques correspondantes sont classées en émulsions cutanées (crème), émulsions per os (viscosité moyenne), émulsions parentérales (très fluides), etc...

De ce fait, nous avons formulé des émulsions (crèmes) à base de piroxicam, un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé dans le traitement d'une arthrose et la polyarthrite rhumatoïde et parfois de la douleur associée à l'inflammation. La formulation de ces crèmes est basée sur l'addition des excipients suivants : eau (phase aqueuse), l'acide oléique (phase huileuse), lécithine de soja et le tween80. Le logiciel Modde 6 © version 6 (2001), a été utilisé pour établir la matrice d'expériences et ce afin d'éviter le tâtonnement et de bien planifier les essais de formulation.

Pour des raisons de non faisabilité d'étudier la stabilité des préparations réalisées en fonction du temps (période des congés universitaires), on s'est contenté de caractériser tous les essais autant que produit fini et nous avons évalué quelques paramètres selon un schéma présenté dans durant quatre semaines par plusieurs testes tels que: le pH, la conductivité, la viscosité, taux de clarification, taille des gouttelettes et le sens des émulsions et le dosage du piroxicam.

Nous présentons ce travail en deux grandes parties:

La partie bibliographique est divisée en trois chapitres. Dans le Chapitre I, nous résumerons les principales notions générales sur la voie cutanée et les systèmes dispersés. Ensuite, dans le Chapitre II, des généralités sur la forme pharmaceutique crème, et dans le chapitre III nous avons parlé sur le piroxicam comme principe actif et les matières premières utilisés comme des excipients.

La partie expérimentale est présentée en deux chapitres. Le Chapitre I présente les différentes méthodes et appareils utilisés, ainsi que des notions générales sur la méthodologie de la recherche expérimentale. Le chapitre II présente l'interprétation des résultats obtenus.

Enfin, nous clôturons notre travail par une conclusion.

Partie théorique

Chapitre I

*Généralité sur la voie cutanée
et les systèmes dispersés*

I. La voie cutanée

I.1. Définition de la voie cutanée [1] :

La voie cutanée est une voie d'administration sans effraction du tissu. Elle a pour objectif de rechercher des actions telles que :

- + Une action locale, superficielle : *ex.* anesthésique locale...
- + Une action profonde : *ex.* action anti-inflammatoire...
- + Une action systémique ou générale : *ex.* action anti-angor

Son franchissement par des principes actifs est fonction de l'interaction entre la peau, barrière de protection très efficace, et ces derniers :

- + Nature et physico-chimie du PA: Masse moléculaire, hydrophilie, lipophilie, stabilité...
- + Formulation du médicament : Excipients lipophiles, hydrophiles, amphiphiles, promoteurs d'absorption
- + Nature et l'état de la peau : Localisation, âge, épaisseur (1 à 8 mm...), vascularisation...

I.2. Avantage et inconvénient de la voie cutanée [1] :

Avantages

- + Facilité d'utilisation ;
- + Action locale : PA au site d'action ;
- + Action à différents niveaux de profondeur et de structure ;
- + Action systémique possible (ex : patch à la nicotine).

Inconvénients

- + Pas adaptée à tous les PA;
- + Temps de latence ;
- + Fonction de l'état de la peau.

I.3. Définition de la peau [2]

La peau est l'organe le plus important de l'organisme, avec la surface environ 1,8 m² et un poids d'environ 4 kg pour un adulte de 70 kg. C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes. Structurellement et en relation avec son origine embryologique, la peau est divisée en deux régions très différentes : l'épiderme qui a une origine ectodermique et le derme d'origine mésodermique.

I.3.1. Conséquences de la structure de la peau sur l'action des médicaments [3]

- + Faible passage des PA
- + Temps de latence

- ✚ Fortes concentrations en PA des formes galéniques
- ✚ Risque de sensibilisation
- ✚ Effet réservoir de la couche cornée avec libération prolongée des principes actifs lipophiles.
- ✚ **I.4. Anatomie et propriétés du tissu cutané [1]**

a. Anatomie

Trois couches :

Épiderme

Derme

Hypoderme

Annexes :

Appareil pilo-sébacé

Glandes sudoripares

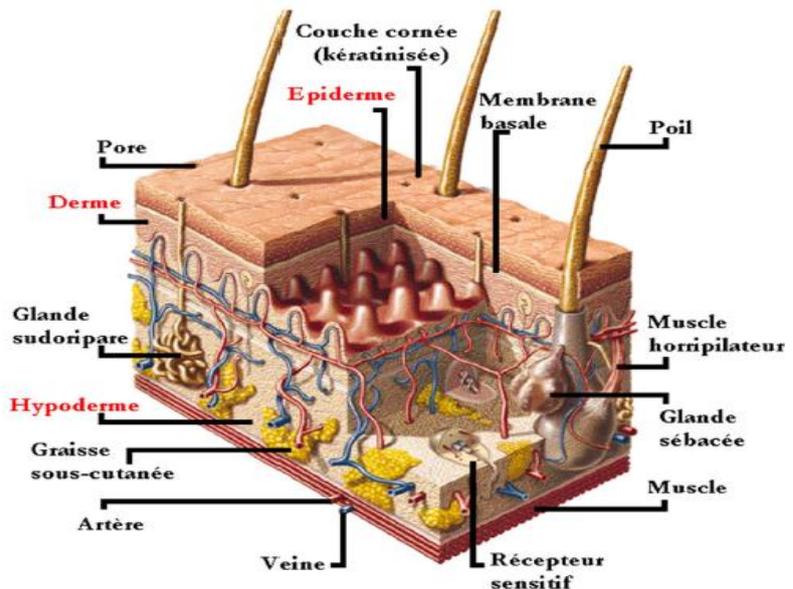


Figure 1 : l'Anatomie du tissu cutané [1]

b. physiologie du tissu cutané

Le tableau (1) présente l'ensemble des parties constituant le tissu cutané, ainsi que le rôle de chacun.

Tableau n° 1 : Rôle des parties constituant le tissu cutané [2] [4]

| | LOCALISATION | RÔLE |
|-------------------|--|---|
| L'épiderme | L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié et kératinisé en perpétuel renouvellement. Il se renouvelle en 28 jours. De sa surface au derme on retrouve 5 ou 6 couches, basées sur les propriétés des cellules. Le nombre de couches varie selon les localisations corporelles. La plupart des cellules épidermiques sont des kératinocytes qui sont formées par différenciation des cellules de la couche basale. | <ul style="list-style-type: none"> ✚ Est de protéger l'organisme de la perte en eau et des agressions externes diverses (UV, pollution, micro-organismes). ✚ La fonction barrière, est principalement assurée par la couche cornée (stratum corneum). ✚ Les lipides présents dans cette couche cornée forment un véritable ciment intercellulaire, essentiel pour réguler le passage de l'eau à travers la peau et maintenir l'hydratation cutanée. ✚ Notre peau est continuellement renouvelée à la différence de celle des reptiles qui muent : |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>l'épiderme est le siège de ce renouvellement cellulaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✚ N'étant pas irrigué par des vaisseaux sanguins, le derme lui apporte ses éléments nutritif. |
| Le derme | <p>Le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Son épaisseur est de 0,2 – 0,3 cm. Contrairement à l'épiderme le derme contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ✚ Rôle primordial dans la thermorégulation, et par sa vascularisation importante, dans la cicatrisation ✚ La résistance et la fermeté de la peau sont assurées par ses fibres de collagène (ou de soutien); ✚ l'élasticité et la souplesse de la peau sont assurées par les fibres d'élastine (ou élastiques). ✚ Il est 10 à 40 fois plus épais que l'épiderme. |
| L'hypoderme | <p>L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et constitue 15 à 20 % du poids corporel. C'est un réseau de cellules graisseuses (adipocytes) qui sont regroupées sous forme de lobules et attachées au derme par des fibres de collagène et d'élastine. On y trouve aussi des fibroblastes et des macrophages. Elle agit comme isolant thermique, protège contre les chocs et constitue aussi un réservoir énergétique.</p> | <ul style="list-style-type: none"> ✚ Rôle important dans la thermorégulation du fait du caractère isolant de la graisse ✚ Rôle de réserve énergétique ✚ protège l'organisme des chocs. Sa localisation est un caractère sexuel: <ul style="list-style-type: none"> ➤ chez l'homme ; il a tendance à s'accumuler au-dessus de la ceinture, au niveau du ventre et des épaules ➤ et chez la femme, en dessous de la ceinture au niveau des cuisses, des hanches et des fesses. |
| <p>Les annexes cutanées : Dans le derme et dans la partie supérieure de l'hypoderme se trouvent des annexes cutanées. Les annexes sont présentes sur tout le corps mais leur nombre varie beaucoup selon l'endroit.</p> | | |
| Les glandes sudoripares | constituées par un long tube qui s'enfonce dans l'épiderme en s'enroulant, | secrètent la sueur, indispensable à la constitution du film hydrolipidique, à la thermorégulation de l'organisme et à sa détoxification |
| Les Glandes sébacées | A chaque poil est annexée une glande sébacée | <ul style="list-style-type: none"> ✚ qui fabrique et excrète du sébum à la surface de la peau. ✚ le sébum participe avec la sueur à la composition du film hydrolipidique. |
| Le poil ou le cheveu | Le cheveu et le poil sont composés: | Chaque poil évolue pour son propre compte, |

| | | |
|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une partie invisible, la racine, entourée d'une gaine et respectivement ancrée dans l'hypoderme ou le derme, ▪ Une partie visible, la tige, biologiquement morte. ▪ Le poil dans sa gaine, le muscle arrecteur, la glande sébacée constituent le follicule pileux. | <p>indépendamment des autres ;</p> <p>Les poils sont plus abondants partout où la peau est en contact direct avec l'os, sans interposition musculaire.</p> |
|--|--|--|

I.5. Facteurs intervenant dans l'absorption cutanée [3]

I.5.1. Facteurs biologiques :

Variabilités anatomiques

- Région rétro-auriculaire : 2 fois plus perméable,
- Différences selon les régions expliquées par la variation de la composition du stratum corneum (lipides, hydratation) et par la densité des annexes pilo-sébacées.

Hydratation cutanée et occlusion :

- Perméabilité de la couche cornée est normalement hydratée à 10%, elle est 10 fois supérieure à celle du stratum corneum sec.
- L'augmentation de la teneur en eau du SC peut se faire par un apport externe ou par antidéshydratation (occlusion)

Age : âge et pathologie :

- Vieillesse cutané peu d'influence
- Peau de l'enfant plus perméable que chez l'adulte
- Dermatoses et autres processus inflammatoire augmentent la perméabilité.

I.5.2. Facteurs physicochimiques des composants des systèmes médicamenteux

- **La nature du principe actif** : Amphiphile,
- **Excipient**: l'affinité de la molécule pour la couche cornée, mais aussi pour son véhicule (= coefficient de partage véhicule/couche cornée).
- **Les promoteurs d'absorption chimiques** : (solvants, kératolytiques, surfactants) qui modifient les lipides du stratum corneum.
- **Les promoteurs d'absorption physiques** : à l'étude pour favoriser l'absorption de certaines molécules de haut poids moléculaire comme les polypeptides.

- **pH:** les molécules ionisables, les modifications du pH conditionnent la diffusion percutanée : la forme non dissociée, non ionisée, est plus diffusible.

I.6. Métabolisme cutané des médicaments [5]

Il existe dans l'épiderme et dans le derme des activités enzymatiques pouvant contribuer au métabolisme de certains médicaments, comme par exemple les œstrogènes et les corticoïdes.

Des réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et de conjugaison peuvent être observées dans l'épiderme.

Cependant la contribution du métabolisme cutané est modeste (moins de 5% du médicament absorbé en général) principalement en raison de la saturation rapide des enzymes cutanées qui sont exprimées à un niveau faible par la grande quantité de substance appliquée sur la peau.

1.7. Les préparations médicamenteuses à visée cutanée

- **Les solutions à usage externes :** sont des préparations administrées uniquement par voie cutanée contiennent des substances actives dissoute dans de l'eau ou de l'alcool à un degré faible, on peut citer comme exemple ; Dakin, Alcool [6].
- **les systèmes transdermiques:** ce sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimension variable, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs. Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer et diffuser un ou plusieurs principe actifs dans la circulation générale après passage de a barrière cutanée[1].

1.8. Les préparations semi-solides [1] :

Préparations semi-solides pour application cutanée, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de P.A.

- ✚ Elles sont également utilisées pour leur action émolliente ou protectrice.
- ✚ Elles présentent un aspect homogène.
- ✚ Les préparations destinés à être appliquées sur des plaies ouvertes importantes ou sur une peau gravement atteinte doivent être stériles.
- ✚ Elles sont constituées d'un excipient simple ou composé, dans lequel sont habituellement dissous ou dispersés un ou plusieurs principes actifs.
- ✚ Les principaux types de préparations semi-solides pour application cutanée

Exemples : gels, crèmes, pommades, lotions, les pâtes

II. Les systèmes dispersés [7]

On sait que la matière existe normalement sous l'une des trois formes classiques : solide, liquide ou gazeuse. Mais, il existe des états qui ne sont pas les formes les plus stables de la matière et qui ne constituent pas de nouvelles phases, mais bien plutôt un mode particulier de coexistence de phases. Ce sont les systèmes dispersés.

II.1. Définition d'un système dispersée [7]

Un système dispersé est formé d'au moins deux phases dont l'une est la phase dispersante : c'est un milieu continu parfois appelé extérieur. L'autre phase est la phase dispersée et elle est dite discontinue ou interne.

La dispersion d'une phase dans l'autre constitue un système thermodynamiquement instable, qui tend en fonction du temps à une séparation des phases. Ce phénomène est appelé instabilité des systèmes dispersions. Cette instabilité dépend de la nature des constituants du système dispersé, de leur concentration, ainsi que du procédé de fabrication.

II.2. Classification :

II.2.1 Classification selon la nature de la phase dispersante :

La classification selon la nature de la phase dispersante se fait comme suite :

Tableau 2 : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante [1]

| | | Milieu de dispersé | | |
|-------------------|---------|---|---|--|
| | | Solide | Liquide | Gaz |
| Milieu dispersant | Solide | Dispersion solide : - Plastique chargés - Verre - Transformation des matières plastiques | Emulsion solide : - Beurre - Margarine - Agro-alimentaire | Mousse solides : - Plastiques expansée (mousse polyuréthane) - Bâtiment - Ameublements |
| | Liquide | Suspension : - Encre - Fabrication des papiers - Fabrication des céramiques - Clarification des boissons | Emulsion colloïdal : - H/E, E/H et microémulsion - Lait - Crèmes cosmétique - Peinture - Extraction liquide/liquide | |
| | Gaz | Aérosols solides : - Fumées - Dépoussiérages | Aérosol liquide : - Brouillard - Cosmétique - Formulation de médicament et produits phytosanitaire | |

II.2.2 Classification selon la forme pharmaceutique [1]

Le classement se fait comme suit :

a. Les pommades

Les pommades sont des préparations de consistances molles, destinées à être appliquées sur la peau et sur la muqueuse. Ce sont des préparations composées d'un excipient simple ou complexe monophasé dans lequel peuvent être dissoutes ou dispersées des substances liquides ou solides.

Comme type de pommade on a : les pommades hydrophobes, pommades absorbant l'eau et les pommades hydrophiles.

b. Les pâtes

Les pâtes dermiques sont des pommades qui renferment une forte proportion de poudres. Ce sont des préparations semi-solides contenant de fortes proportions de poudres (> 50%) finement dispersées dans l'excipient.

Deux types de pâtes :

- ✚ Pâte lipophile ou hydrophobe : excipient = corps gras ou mélange de corps gras
- ✚ Pâte hydrophile : excipient à base d'eau + excipient miscible à l'eau

c. Les gels :

Les gels sont des pommades dont l'excipient est un gel aqueux. Ce sont des préparations constituées par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

Différents types de gels : hydrogels et les oléogels.

d. Les crèmes :

Les crèmes sont des pommades de consistances plus molles, composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Les crèmes ou émulsions épaissies sont des préparations multiphasiques. Elles sont en général constituées :

- d'une *phase lipophile* (huileuse...)
- d'une *phase hydrophile* (aqueuse...)

Pour stabiliser les deux phases, il est nécessaire d'ajouter un ou plusieurs *tensioactifs* et un agent épaississant ou viscosifiant

e. Emulsion [1]

Une émulsion est une dispersion d'un liquide A, sous la forme de fines gouttelettes ou globules de diamètre généralement $< 0,1 \mu\text{m}$ au sein d'un autre liquide B. Le liquide A est non miscible au liquide B.

Les gouttelettes ou les globules de A constituent la phase dispersée, interne ou discontinue. Le liquide B constitue la phase dispersante, externe ou continue.

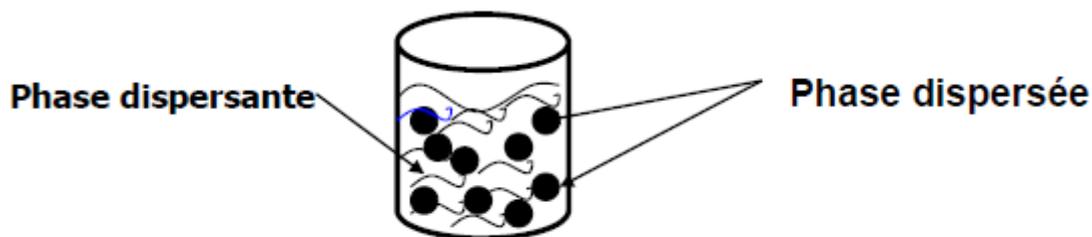


Figure 2 : Structure d'une émulsion phase dispersante – dispersée [1]

Les crèmes sont des émulsions épaissies applicables sur la peau

e.1. Les différents types d'émulsions

Il existe essentiellement deux types d'émulsions : les émulsions simples et les émulsions multiples.

e.1.1. Emulsion simple [8]

Il s'agit d'une dispersion de deux phases liquides non miscibles, semi-solides (crèmes) ou fluides (laits par exemple). Selon la nature chimique de l'émulsifiant, on distingue :

a- Les émulsions Eau dans Huile (E / H) :

Dans ce type d'émulsions, la taille des particules est d'environ 1 μm , l'huile est en phase externe et l'eau en phase interne.

b- Les émulsions Huile dans Eau (H / E) :

Elles sont les plus nombreuses. L'eau représente la phase externe et la taille des particules huileuses dispersées varie entre 1 μm et 100 μm . On y retrouve les laits et les crèmes hydratants qui, selon le caractère ionique ou non de l'émulsifiant, sont regroupés en :

- ✓ **Crèmes anioniques** : qui sont des préparations plus irritantes pour la peau et incompatibles avec les principes actifs cationiques ;
- ✓ **Crèmes ioniques** : compatibles avec tous les principes actifs et peu irritants pour la peau. Le pH de ces préparations est ajustable dans un intervalle plus large, comparativement aux crèmes anioniques.

c- Les microémulsions :

Ce sont des émulsions simples dans lesquelles les particules dispersées sont si fines qu'elles paraissent solubilisées dans la phase aqueuse. En effet, la taille des particules, qui est comprise entre 10 et 100 nanomètres (nm), confère une transparence aux préparations et une pénétration plus favorable des substances actives à travers la couche cornée de la peau.

e.1.2. Les émulsions multiples [8]

Il s'agit de dispersions dans l'eau d'une émulsion E / H (émulsion E / H /E) ou dans l'huile d'une émulsion H/E (émulsion H / E / H). Ces types d'émulsions offrent une meilleure protection des substances actives incorporées.

e-2. Stabilisation de l'émulsion

e.2.1. Par le procédé chimique, en présence de tensioactif(s) émulsionnant(s) : [9]

✚ Mécanisme de stabilisation :

1. **Définition d'un tensioactif:** molécule amphiphile constituée de deux parties : une queue lipophile et une tête hydrophile.

Grace à la structure amphiphile qui conduit les molécules de tensioactifs à s'organiser aux interfaces. Ex: deux liquides A et B non miscibles.

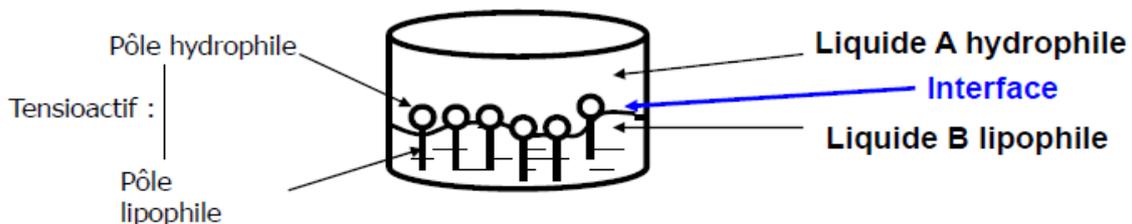


Figure 3 : structure amphiphile d'un tensioactif.



Figure 4 : Schématisation de globules d'émulsion stabilisés par des molécules de Tensioactifs

2. Caractéristiques physiques des tensioactifs : Balance Hydrophile Lipophile (HLB) [10]

La BHL ou HLB est une caractéristique physique qui indique pour chaque tensioactif l'importance de la partie hydrophile par rapport à la partie lipophile.

Par convention et avec des unités arbitraires on a :

- ✚ HLB > 7 tensioactif à tendance hydrophile.
- ✚ HLB < 7 tensioactif à tendance lipophile.

Un tensioactif à HLB élevée se mélange ou se dissout dans la phase hydrophile de l'émulsion.

Un tensioactif à HLB basse se mélange ou se dissout dans la phase lipophile de l'émulsion.

Les tensioactifs, utilisés entre autre pour stabiliser les émulsions, sont caractérisés par leur Balance Hydrophile –Lipophile (HLB) :

Une émulsion huile dans l'eau (H/E) nécessite un tensioactif de HLB élevée (HLB 9-17).

Une émulsion eau dans l'huile (E/H) nécessite un tensioactif de HLB faible (HLB 3-7).

Classification chimique des tensioactifs [1]

- ✚ *Tensioactifs anioniques* : la charge négative est portée par la partie la plus importante du tensioactif (chaîne laurylsulfate) : Ex. Laurylsulfate de sodium.
- ✚ *Tensioactifs cationiques* : la charge positive est portée par la partie la plus importante du tensioactif : Ex. Chlorure de benzalkonium.
- ✚ *Tensioactifs amphotères* : portent sur la même molécule une charge négative et une charge positive : Ex. les dérivés de la bétaine.
- ✚ *Tensioactifs non ioniques ou neutres* : les deux parties du tensioactif ne sont pas chargées. Les liaisons qui relient ces deux parties sont de deux types:
 - ✓ Liaison ESTER ou RCOOR' Ex. Esters de sorbitanepolyoxyéthylénés : polysorbates (Tween®).
 - ✓ Liaison ETHER ou ROR' : Ex. Ethers d'alcools aliphatiques et de PEG.

e.2.2. Par le procédé physique :

L'émulsion ne doit pas montrer de démixtion. Une démixtion peut être provoquée par la coalescence (on recueille de la phase dispersée) ou par un phénomène de crémage/sédimentation (la phase continue apparait mais la phase interne peut être redispersée). La stabilité physique inclut aussi une invariance du comportement rhéologique et de la granulométrie [9]

e-3. Instabilités des émulsions [11]

-*Le mûrissement d'Ostwald* : correspond à la diffusion de la phase dispersée des petites gouttes vers les gouttes les plus grosses.

- *Le crémage ou la sédimentation* : est lié à une séparation partielle ou généralisée des phases par différence de densité entre elles.

- *La floculation* : correspond à l'agrégation de gouttes sans rupture du film interfacial, provoquée par la présence de forces attractives.

- *La coalescence* : est due au rapprochement de gouttes par des forces d'interactions. Ici, le film interfacial se rompt pour donner naissance à une seule goutte. Ce phénomène se décompose en trois étapes : le rapprochement des deux gouttes, le drainage puis la rupture du film interfacial. La coalescence généralisée mène à une séparation des phases.

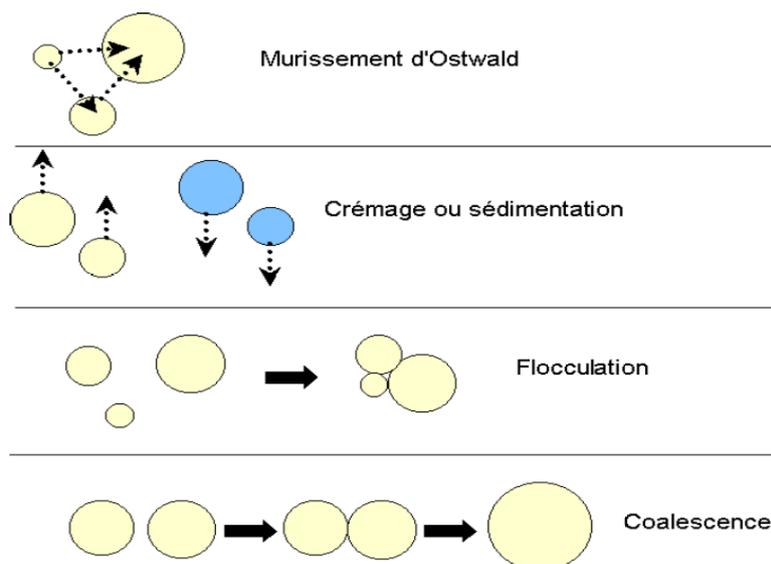


Figure 5: Processus de déstabilisation d'une émulsion [11]

II.3. Propriétés chimiques des systèmes dispersés [11]

D'un point de vue chimique, les dispersions sont caractérisées par les échanges et les réactions qui ont lieu entre les surfaces des particules et le milieu liquide qui les disperse.

Comme la surface développée est énorme, ces échanges ou réactions sont très efficaces. En pharmacie galénique, les applications principales sont la libération contrôlée d'un principe actif, et la capture d'un antigène par des particules dont la surface a été greffée avec les anticorps spécifiques.

II.4. Métastabilités des dispersions [12,13]

En général, les dispersions sont fondamentalement à l'état instable, parfois métastables, car l'entropie du mélange ne compense pas l'énergie de surface qui est élevée. Ces évolutions peuvent être dramatiquement accélérées par des modifications des conditions chimique (ajout d'ingrédients solubles) ou physiques (application de contraintes mécaniques, variations de température).

Certaines forces agissent dans les systèmes métastables :

- Existence de forces de surface répulsives pour s'opposer aux interactions de Van der Waals, attractives qui provoquent la rencontre des particules entre elles.
- Des réactions chimiques (ajout des tensioactifs d'interface) ou forces physiques (interactions dipolaires) pour l'effet de collage des surfaces.
- Tous les processus d'agrégation par lesquels la dispersion peut réduire l'énergie libre totale de ses interfaces sont thermodynamiquement favorables.

CHAPITRE II

Généralités sur les crèmes

II.1. Définition :

Les crèmes sont des préparations dermatologiques multiphasiques, comprenant au moins deux phases liquides non miscibles : une phase hydrophile ou aqueuse et une phase lipophile ou huileuse. Ce sont donc des émulsions, c'est-à-dire des systèmes dispersés dans lesquels une des deux phases liquides, appelée phase dispersée ou interne ou discontinue, est fragmentée en fines gouttelettes (1 à 100 micromètres (μm)) qui sont distribuées de façon homogène dans l'autre liquide (phase externe, continue ou dispersante) [14].

Comme tout système émulsionné, les crèmes doivent obligatoirement être stabilisées par des émulsionnants ou tensio-actifs ou surfactifs, qui sont des substances amphiphiles abaissant la tension interfaciale et l'énergie libre de surface.

II.2. Classification :

Les crèmes peuvent être classées, en fonction du type d'émulsion, de la nature chimique et du caractère ionique ou non de l'émulsionnant.

II.3. Formulation des crèmes [8]

II.3.1. Matière première :

Les matières premières fréquemment rencontrées dans les formulations des crèmes sont les solvants, les corps gras, les tensioactifs, les conservateurs antimicrobiens, les antioxydants, les agents viscosifiants, les aromatisants et les colorants. Toutes ces substances auxiliaires sont additionnées au (aux) principe(s) actif(s).

Pour être utilisées, elles doivent répondre à un certain nombre de critères tels que la propreté microbienne, l'absence d'impuretés chimiques nuisibles, la stabilité vis-à-vis de la lumière, de la chaleur, de l'oxydation par l'air et des caractéristiques physico-chimiques reproductibles.

II.3.2. Composition générale des crèmes [8]

La formulation de base des crèmes, quel qu'en soit leur complexité, est composée de :

- ✓ Facteurs de consistance (acide stéarique, alcool gras ou cires);
- ✓ Phase grasse (huiles végétales ou beurres): elle dépasse rarement 40 % du poids total de l'émulsion H/E/ y compris le facteur de consistance;
- ✓ tensioactifs dont le choix repose sur le type d'émulsion et le caractère chimique du principe actif. La concentration habituelle est de 10 à 15 % m/m pour les tensioactifs anioniques et 15 à 25 % m/m pour les non ioniques;
- ✓ Agents humectant (glycérol/ propylène glycol/ sorbitol): 5 à 10 % m/m;
- ✓ Agents conservateurs antimicrobiens (obligatoires);
- ✓ Agents conservateurs antioxydants (parfois);

- ✓ Agents viscosifiants dont l'utilisation dépend de la consistance de la préparation;
- ✓ Eau purifiée dont la quantité varie généralement entre 60 et 85 % m/m;
- ✓ Aromatisants (souvent);
- ✓ Colorants (parfois).

II.4. Fabrication des crèmes:[8]

Méthode d'émulsification :

Les procédés utilisés pour la fabrication des crèmes sont habituellement l'émulsification directe et la méthode d'inversion de phase.

a- Le procédé d'émulsification directe ou en phase directe :

Les différents constituants de la formulation sont pesés à l'aide d'une balance appropriée, bien équilibrée et préalablement calibrée. Les deux phases de l'émulsion sont ensuite constituées, suivant la solubilité des différents composants de la formulation :

- La phase huileuse comporte les différents corps gras (huiles, cires), les émulsionnants lipophiles, l'agent viscosifiant lipophile et les antioxydants lipophiles.
- La phase aqueuse contient l'eau purifiée, les agents humectant, les viscosifiants hydrosolubles, les émulsionnants hydrosolubles, les conservateurs antimicrobiens et les antioxydants hydrosolubles.

b- La technique d'inversion de phases :

Uniquement valable pour la réalisation des émulsions H/E, elle diffère de la méthode d'émulsification directe par le fait que les émulsionnants (lipophiles et /ou hydrophiles) se trouvent dans la phase huileuse et que la phase dispersante est ajoutée goutte à goutte à la phase dispersée.

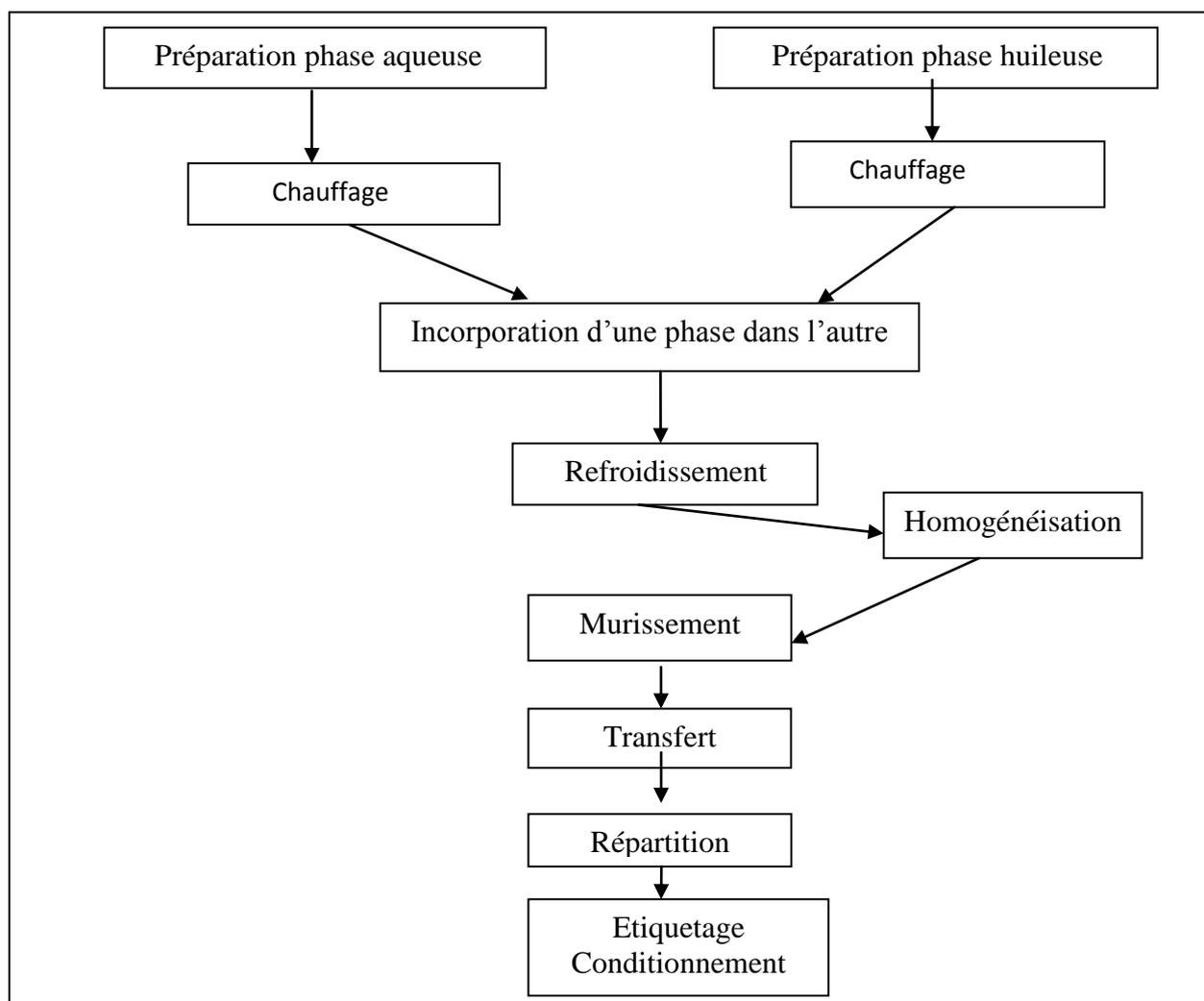


Figure 6 : procédés de formulation et contrôle en cours d'une crème [8]

II.5. Contrôle qualités des crèmes :

L'assurance de la qualité des crèmes, qui est très importante pour leur mise sur le marché et leur acceptation par le public, comporte à la fois les contrôles en cours de fabrication et les contrôles du produit fini.

La qualité de la production se base essentiellement sur la propreté des lieux de travail et du matériel utilisé, et sur le contrôle de la qualité des matières premières, des produits en cours de fabrication (produits intermédiaires) et des produits finis.

III.5.1 Le contrôle des matières premières : [8]

Il consiste, conformément au cahier de charge du demandeur :

- ✚ à vérifier la conformité de l'étiquetage, l'emballage et le conditionnement;

- ✚ à examiner les caractères organoleptiques tels que l'odeur, la couleur, le toucher, le goût;
- ✚ à déterminer les caractéristiques physiques: densité, viscosité, indice de réfraction, absorption des radiations ultraviolettes, point de fusion;
- ✚ à examiner les caractères chimiques: identifications et dosages au moyen de réactions chimiques colorées, de la chromatographie sur couche mince, en phase gazeuse ou liquide ; détermination des indices d'iode, d'hydroxyle, peroxyde, d'acide ; recherche des impuretés et des produits de dégradation, etc..
- ✚ à évaluer la qualité ou la propreté microbiologique.

III.5.2 Le contrôle en cours de fabrication :[8]

En plus de l'examen des caractéristiques organoleptiques (odeur, couleur, touché, goût), il consiste aussi à étudier les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques.

a- Les caractères physico-chimiques :

✚ Détermination du sens d'émulsion (H/E ou E/H) :

Elle est réalisée soit par la méthode par dilution (une émulsion ne peut être diluée que par sa phase externe), soit par la méthode utilisant des colorants solubles dans l'une des phases.

✚ -Contrôle de l'homogénéité:

Ce paramètre est étudié macroscopiquement ou grâce à la détermination, à l'aide d'un cytomètre de flux ou d'un microscope muni d'un oculaire micrométrique, de la distribution granulométrique de l'émulsion.

✚ -Détermination des propriétés rhéologiques :

La rhéologie est la science qui étudie l'écoulement des fluides et la déformation des corps.

✚ -Détermination du pH :

Elle est effectuée, grâce à des réactions colorées ou à l'utilisation de pH-mètres, directement sur l'émulsion ou après dilution (à environ 10 %) dans de l'eau distillée. Elle est importante parce que le **pH** influence la stabilité des émulsions, la tolérance cutanée des préparations et les incompatibilités entre les différents constituants.

b- Contrôle de la stabilité [14]

Les émulsions, soumises à une énergie libre de surface importante, à l'action de la pesanteur et des phénomènes électrostatiques, sont par nature des systèmes peu instables. Différentes formes d'instabilités interdépendantes peuvent en effet être observées avec les émulsions tel que La coalescence ; le crémage ou la sédimentation ; la floculation ; l'inversion de phase et le mûrissement.

Le contrôle de la stabilité des crèmes consistera donc à observer, à intervalles réguliers, l'évolution des caractères organoleptiques, physico-chimiques et microbiologiques ainsi que l'apparition des phénomènes d'instabilité.

c- Contrôle microbiologique [8]

Il est fondamental afin d'éviter l'altération ou l'intolérance après application des préparations cosmétiques. Il consiste en une recherche et une numération des germes bactériens et fongiques éventuellement présents dans la préparation et en une recherche de germes dits pathogènes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* et *Aspergillus niger*), qui ne doivent pas se retrouver dans les préparations dermatologiques.

III.5.3. Contrôle de produit fini :

En plus des contrôles organoleptiques, physico-chimiques et bactériologiques examinés plus haut, des contrôles de tolérance (innocuité) et d'efficacité (activité des préparations contenant des actifs ou principes spécifiques) peuvent également être réalisés sur le produit fini.

II.6. Indication pharmaceutique et cosmétologie :**II.6.1. Indication pharmaceutique [8]**

En pharmacie, les crèmes sont des véhicules (bases de formulation) destinés le plus souvent à l'administration des principes actifs par voie cutanée, en vue d'une action thérapeutique locale ou générale (systémique). A cause de leur double polarité (phase lipidique et phase aqueuse), de leurs propriétés intrinsèques, ces bases favorisent la pénétration percutanée des principes actifs et participent souvent à leurs activités, par effet synergique. Selon la composition des bases émulsionnées utilisées en pharmacie.

II.6.2. Indication cosmétologie

Les crèmes sont souvent rencontrés dans les produits de soins et d'hygiène corporels, les produits capillaires et les produits de maquillage.

Beaucoup de produits de soins du visage et du corps sont aussi des préparations crémeuses. A titre d'exemple, on peut citer les crèmes dites protectrices, hydratantes, les crèmes pour peaux grasses, sèches, très sèches, sénescents, les crèmes et laits antisolaires et «après soleil», certains masques, produits de gommage chimique, les bases de maquillage, etc.. [8].

CHAPITRE III

*Le piroxicam et les
matières premières*

III.1. Définition d'un médicament AINS

Ce sont des médicaments non narcotiques qui produisent un soulagement de la douleur et la baisse de la température élevée du corps. Etant donné que ces médicaments produisent également des effets anti-inflammatoires, ils sont connus en tant que médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En raison de l'importance des ulcères gastriques chez les patients qui prennent des doses anti-inflammatoires de l'AINS, des efforts considérables ont été consacrés à la prévention de cette complication ou de réduire sa gravité. Pour cela, nous citons la mise en forme galénique des AINS sous : émulsions, patchs, injectables, systèmes gastorésistants [15]

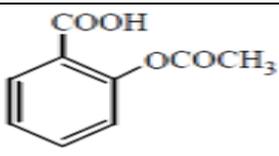
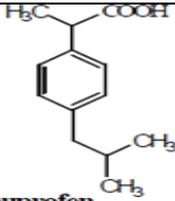
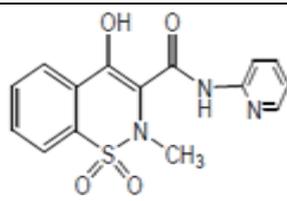
III.2. Propriétés des AINS [15]

- ✚ Légèrement analgésique
- ✚ antipyrétique
- ✚ anti-inflammatoire
- ✚ Action sur les sites de sous-corticales comme le thalamus et l'hypothalamus
- ✚ Aucune affinité pour les récepteurs de la morphine
- ✚ La tolérance et la dépendance ne se développent pas à ces médicaments chez les patients.

III.3. Classification des AINS

La classe des AINS présente plusieurs familles :

Tableau n° 3 : Classification des AINS en plusieurs [15]

| <i>Dérivés de l'acide salicylique</i> | <i>Dérivés d'acide propionique</i> | <i>Les oxicams</i> |
|---|---|---|
|  Aspirin |  Ibuprofen |  Piroxicam |
| Exp : Aspirine, salicylate de sodium et salicylate de methyl | Exp : ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen, naproxen | Exp: piroxicam, meloxicam |

II.1.4. Les Oxicams

Le terme «oxicam» a été adopté pour décrire la classe relativement nouvelle de l'acide énoïquecarboxamide de 4-hydroxy-1,2-benzothiazine avec les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

Le Piroxicam et le Meloxicam font partie de la famille des Oxicam, ils sont actuellement les AINS les plus couramment utilisés pour le traitement d'états inflammatoires

chez des patients souffrant de rhumatisme. Ces oxicams contiennent le noyau du 1,2-benzothiazine principalement substitué avec la fonction carboxamide en position 3. L'importance de 1,2-benzothiazines provient du fait que, depuis le moment de sa première synthèse par Braun en 1923, des milliers de ses dérivés ont été synthétisés et prouvés qu'ils sont biologiquement actifs comme analgésiques, antipyrétiques, hypoglycémiques, antihypertenseurs etc. [15]

II.1.5. Présentation du piroxicam

a. Structure du piroxicam :

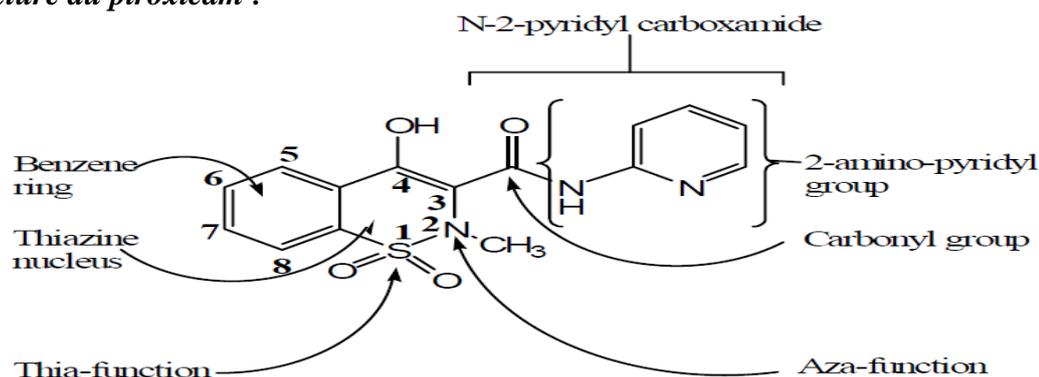


Figure n°7 : Nom chimique et formule développée du Piroxicam [4-Hydroxy-2-méthyl-N-(2-pyridyl)-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxyde [15]

b. Synthèse du piroxicam

Le précurseur méthyl 4-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle-1,1-dioxyde de carbone (4) a été synthétisé en réaction avec 2-aminopyridine dans du xylène pour produire le 4-hydroxy-2-méthyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxyde (piroxicam) (7)

Suivant ces étapes :

- ✚ Chauffer au reflux un mélange de méthyl 4-hydroxy-2-méthyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle-1,1-dioxyde de carbone (4) (67,3 g, 250 mmol.) et de 2-aminopyridine (28,3 g, 300 mmol.) dans 250 ml d'xylène, pendant une période de 12 heures dans un appareil Soxhlet de type Linde ayant A4 tamis moléculaires
- ✚ La moitié du xylène est ensuite chassée par distillation et le reste du contenu. On laisse reposer pendant une nuit à température ambiante.
- ✚ Les cristaux sont filtrés et recristallisés dans le dioxanne pour obtenir un solide cristallin blanc (50,5 g, 152,5 mmol.)

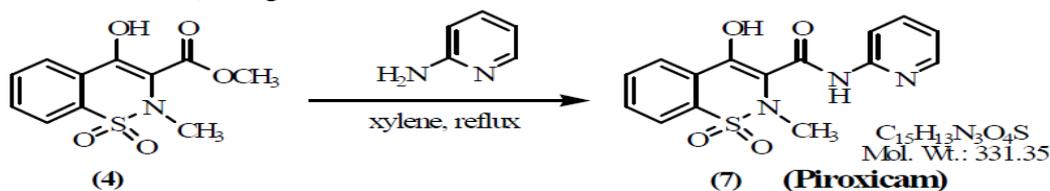


Figure 8 : synthèse du piroxicam [15]

c. Propriétés physico-chimiques du piroxicam

Le piroxicam est l'AINS de la famille des oxicams le plus utilisé et le plus étudié. Ses principales propriétés sont présentées dans le tableau n°4.

L'étendue de son étude a permis de justifier la bonne stabilité durant deux ans à la température de 40 °C, sa photostabilité, et sa présentation sous différentes formes galéniques (gels, comprimés, gélules, injectables, patches ...) et commercialisé sous les noms suivants : Brexidol®, Brexin®, Durapirox®, Felden®, Flexase®, Prixam®,...

Tableau n°4 : fiche technique du piroxicam [16,17]

| Propriétés chimiques | |
|--|---|
| Formule brute | : $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ |
| Masse molaire | : $331,346 \pm 0,02 \text{ g/mol}$ |
| pKa | : 6,3 |
| Apparence | : Propriétés physiques Poudre cristalline blanche, inodore et de saveur amère |
| T° fusion | : 198 à 200 °C |
| Solubilité | : $23 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$ eau à 22 °C |
| Insoluble | : Dans l'eau et le cyclohexane à 25 °C |
| Peu soluble | : Dans l'éther isopropylique et le toluène. |
| Soluble | : Dans les alcools aliphatiques à courte chaîne : méthanol, éthanol et isopropanol à 40°C |
| Pression de vapeur Saturante | $4,67 \times 10^{-15} \text{ mmHg}$ à 25 °C |
| Polymorphisme | cristallin et amorphe |
| Données pharmacocinétiques | |
| Métabolisme | 4 à 10 % rénale |
| Demi-vie d'élimination | 30 à 86 heures |
| Excrétion | 4 à 10 % rénale |
| Considérations thérapeutiques | |
| Classe thérapeutique AINS , analgésique et anti-inflammatoire | |

⇒ Le pKa du piroxicam est comparable aux pKa des AINS possédant dans leur structure une fonction acide carboxylique. Par conséquent, l'extraction du composé à partir des liquides biologiques par un solvant organique doit se faire en milieu acide, mais à des pH pas trop extrêmes, afin de ne pas rompre la liaison carboxamide.

II.2. Excipients utilisés

II.2.1. Acide oléique

a- Définition

L'acide oléique est un acide gras monoinsaturé. C'est le plus abondant des **acides gras** à chaîne longue dans notre organisme.

Sa formule chimique brute est $C_{18}H_{34}O_2$ (ou $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$). Son nom **IUPAC** est **Acide cis-9-octadécamonoénoïque**, et son nom court de lipide est 18:1 cis-9. [18].

Tableau 5 : Les caractéristiques physico-chimiques de l'acide oléique [19]

| Propriétés chimique | |
|----------------------------|---|
| Formule brute | $C_{18}H_{34}O_2$ (ou $CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7COOH$) |
| Propriétés physique | |
| Aspect | Liquide jaune pâle à brunâtre à forte odeur |
| Solubilité | insoluble dans l'eau |
| Point de fusion | 13,4 °C |
| Point d'ébullition | 360 °C |
| Densités | 0,8935 g·cm ⁻³ |
| HLB | 11 |

b- Utilisation et effets thérapeutique :

L'acide oléique diminue le taux sanguin de cholestérol LDL (mauvais cholestérol) et augmente celui de cholestérol HDL (bon cholestérol) [20]

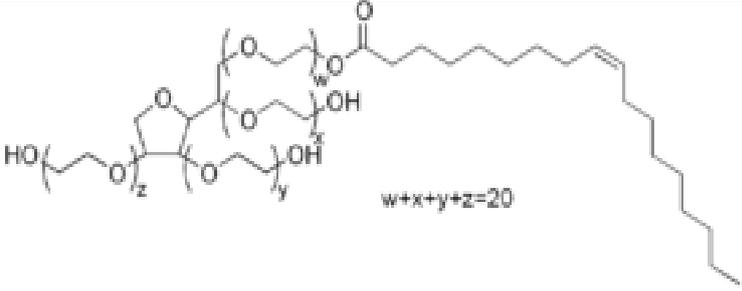
Il possède une propriété antifongique peut constituer une solution alternative valable aux agents antifongique dans la lutte contre les dermatoses mycosiques, réduire les risques de diabète de type 2 et de syndrome métabolique [21] [22]

II.2.2. Tween 80

a. Définition :

Tween 80 est un dérivé d'polyéthoxyléde sorbitan et d'acide oléique . Les hydrophiles grouper de ce composé sont les poly éther également connu sous le nom de groupes polyoxyéthylène, qui sont des polymères d' oxyde d'éthylène.[23].

Tableau n°6 : Les propriétés physico-chimique [24]

| | |
|---|---|
| Nom commerciale | Tween 80 |
| Nom chimique | Polyoxéthylénique (20) le monooléate de sorbitan |
| Phase | Liquide visqueux jaune d'or |
| Structure chimique |  |
| Masse molaire | 1310 g / mol |
| Formule chimique | C ₆₄ H ₂₆ O ₁₂₄ |
| Apparence | Ambre liquide visqueux de couleur jaune |
| Ph | 5-7 |
| Viscosité (25°C) | 300-500 mm ² /s |
| Point de fusion | Non disponible |
| Point d'ébullition | >100°C |
| Température d'inflammation | >180°C |
| Point d'éclair | > 149°C |
| Pression de vapeur | <1.33hPa |
| Densité (25°C) | 1.6 à 1.9 g / cm ³ , liquide huileux |
| HLB | 15 |
| Critical Micelle Concentration (CMC) | 0.012 mM (0.0016%) |
| Solubilité dans l'eau | Très soluble |
| Solubilité dans d'autres solvants | soluble dans l'éthanol, l'huile de coton, l'huile de maïs, l'acétate d'éthyle, le méthanol, le toluène |

b. Usages

- Utilisé comme agent tensioactif dans les savons et les produits cosmétiques, ou un agent solubilisant, .[25]
- Dans l'usage médical comme excipient qui est utilisé pour stabiliser des formulations aqueuses de médicaments pour la voie parentérale (IV,IM), .[26]
- En laboratoire, le polysorbate 80 est ajouté à certaines mycobactéries contiennent un type de lipase (enzyme qui décompose lipidiques molécules) .

II.2.3. Lécithine de soja**a. Définition**

La lécithine désigne uniquement les phosphatidylcholines, elle possède :

- un pôle hydrophile : la choline et le groupe phosphate ;
- une queue hydrophobe : les acides gras (ici, les acides palmitique et oléique).

Le groupe phosphate est chargé négativement, tandis que la choline est chargée positivement. La phosphatidylcholine est donc zwitterionique.

Étant à la fois hydrophile et lipophile, c'est un tensio-actif (émulsifiant), sa HLB peut varier entre 2 et 8 selon les acides gras de la queue hydrophobe [27]

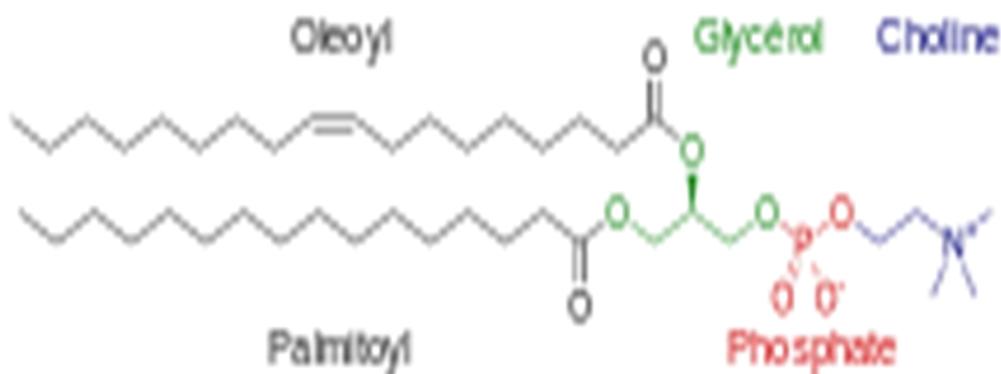


Figure n° 9 : Structure générale de la lécithine [27]

b. Caractéristiques physico-chimique [28]**Tableau n° 7:** Fiche technique de lécithine de Soja

| | |
|--|---------------------|
| Phosphatides (Matières insoluble dans l'acétone) | 96 % au minimum |
| Eau | 2% au maximum |
| Huile | 2% au maximum |
| PH | 6 à 7 |
| Impureté (Toluène) | 0.3 % au maximum |
| Indice d'acide | 35 au maximum |
| Indice de peroxyde | 5 au maximum |
| Métaux lourds | 1ppm au maximum |
| Plomb | 0.25 ppm au maximum |
| Arsenic | 0.2 ppm au maximum |

c. Utilisation [29]

- ✓ La lécithine de soja (E322) est utilisé comme émulsifiant dans l'industrie (alimentaire, peinture...) pour améliorer l'homogénéité des ingrédients.
- ✓ Le métabolisme des phosphatidylcholines fait l'objet de recherche médicale. Elles sont également utilisées en recherche fondamentale pour étudier les membranes cellulaires et les protéines membranaires.
- ✓ La lécithine de soja peut être utilisée pour créer une multitude d'émulsification, du type huile/eau ou air/eau.
- ✓ utilisée pour assurer un brassage homogène des produits et contribue à augmenter leur durée de conservation.

Partie Expérimentale

Chapitre I

Matériels et méthode de formulation

Partie I : Les matières premières, réactifs et matériels

I.1. Matières premières

| Matière première | Rôle dans la formule | Photo |
|------------------------------|--|--|
| Piroxicam | Principe actif AINS puissant |  |
| Huile = acide oléique | Phase dispersée Huileuse |  |
| L'eau déminéralisée | Phase aqueuse | |
| Tween 80 | agent de surfactant hydrophile qui sert à stabiliser les émulsions préparées HLB = 15 |  |
| Lécithine de soja | C'est un émulsifiant, il permet : -d'aérer des préparations en leur donnant un aspect d'écume. - de stabiliser des émulsions froides ou chaudes. |  |

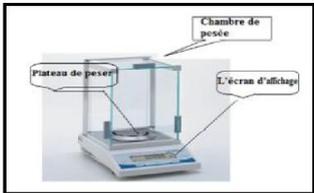
| | | |
|----------------------------|------------------------------|---|
| L'eau déminéralisée | Phase dispersante Aqueuse |  |
|----------------------------|------------------------------|---|

I.2. Les réactifs

| Matière première | Dosage à l'utilisation | Photo |
|-------------------------|-------------------------------|--|
| Étalon Piroxicam | Principe actif |  |
| Méthanol | diluant |  |

I.3. Matériels utilisés

1.3.1. Equipement de préparation

| | | |
|--------------------|--|---|
| La verrerie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Des béchers (20 ml et de 200 ml) ▪ La burette de 25ml ▪ Des tubes à essai avec des bouchons (50 ml) ▪ Des flacons (150 ml) ▪ Des verres de montre ▪ Des fioles jugées de 100 ml | |
| La balance |  | type SCALTEC avec une précision de $[\pm 0,1\text{mg}]$. |
| Agitateur à hélice |  | marque Heidolph de model (RZR 2021) , qui compose d'un axe au centre avec trois pales inclinées à leur extrémité. La vitesse de rotation de l'axe centrale est de 300 à 2000 tr/min. |
| Plaque chauffante |  | marque IKA THERM HCT |

I.3.2. Equipements de contrôle

| Equipement | Photos | Marques |
|------------------------------|--|--|
| pH-mètre |  | marque HANNA HI8314 |
| Conductimètre |  | WTW cond 1970 i |
| Viscosimètre |  | marque C HAAKE™ Un viscosimètre de type viscosimètre à Chute de Bille |
| Microscope photonique |  | De marque PHYWE 6812543 muni d'un oculaire avec une échelle micrométrique (10 / 0.25) + un appareil numérique |

| | | |
|-------------------------------------|--|---|
| Spectrophotomètre UV/vis |  | Bionate (3) Thermo scientifique 4458/01/FM/08 |
|-------------------------------------|--|---|

Les plans d'expériences sont utilisés dans les études industrielles en recherche-développement. Ils interviennent dans de nombreux domaines industriels.

On peut notamment citer [30]

- Industries chimiques, pétrochimiques et pharmaceutiques
- Industries mécaniques et automobiles
- Industries métallurgiques

Leur utilisation vise aux buts suivants :

- Détermination des facteurs clés dans la conception d'un nouveau produit ou d'un nouveau procédé
- Optimisation des réglages d'un procédé de fabrication ou d'un appareil de mesure
- Prédiction par modélisation du comportement d'un procédé

Les plans d'expériences s'inscrivent dans une démarche générale d'amélioration de la qualité.

II.1. Présentation de l'étude

Au but de formuler et d'étudier la stabilité d'une crème(émulsion épaisse) préparé à base de piroxicam , nous avons opté pour la MPE (méthode des plans d'expérience) basé sur la méthodologie des surfaces de réponse qui permette de connaître la valeur de la réponse en tout points de domaine expérimental avec une meilleur précision sur la modélisation des résultats.

On utilise la matrice d'expérience composite pour toute étude des surfaces des réponses qui nécessite toujours une réalisation des points au centre de domaine d'étude dans le but d'estimer la variabilité de la réponse (la variance expérimental) et de tester la validité du modèle mathématique postulé.

Une matrice composite comprend :

- ❖ Une matrice factorielle complète (2^k) à 2 niveaux (± 1).
2 indique le nombre de niveaux
K en exposant signifie qu'il ya k factures.

Au cours de note étude le nombre de facteurs (k) à étudier est égale à 2

$N_f = 2^2 = 4$ expériences

Le nombre d'essais à réaliser dans l'étude est calculé d'après la relation (1)

- ❖ Une matrice axiale dans les points sont disposés de manière symétrique à une distance α au centre de domaine, on ajoute ($2k$)= $2 \times 2 = 4$ expériences.
- ❖ Points au centre de domaine (N_0), on parle de matrice à face centré car les points au centre sont situés sur les faces du cube.

Le nombre total d'expérience à réaliser donner par la relation suivante :

$$N = N_f + N_\alpha + N_0 \dots \dots \dots (1)$$

N_f : 4 expériences (nombre d'expériences de la matrice factorielle)

N_α : 4 expériences (2 points par axe)

N_0 : 3 expériences (nombre de point au centre)

Durant notre étude nous avons suivi la méthodologie suivante

Description du produit ou du procédé [31]

- Définition des objectifs de l'étude
- Choix des réponses pour atteindre l'objectif puis les fixer.
- Etablir la liste des facteurs, leur domaine de variation et le domaine expérimental d'intérêt.
- Etablissement la stratégie
 - La matrice d'expérience
 - Le plan d'expérimentation
- Interprétation des résultats expérimentaux
- Décision (conclusion)

La construction du plan d'expérience est facilité par l'utilisation de logiciel spécifique, ce dernier consiste à répartir et ordonner les essais afin d'expliquer puis identifier les effets des

deux facteurs étudiés (% des deux phases huileuse et aqueuse, TA) sur la réponse (la stabilité d'une crème à base du piroxicam)

Dans notre étude nous avons utilisé le logiciel modde 6.

Chaque réponse étudiée peut être décrite par la fonction suivante :

$$Y = f(X_1, X_2) + e \dots \dots \dots (2)$$

Avec :

- Y** : La réponse étudiée
 - X₁ et X₂** : Les facteurs à varier qui sont respectivement les proportions des deux phases huileuses et aqueuses et % des tensio-actifs
 - e** : L'erreur expérimentale
- L'objectif est de chercher sur le plan (X₁, X₂) les meilleures réponses pour les propriétés étudiées.

Les tableaux N° 9 et N° 10 donnent respectivement la matrice d'expérience factorielle en variable codée (-1 correspond au niveau inférieur, 0 pour la valeur au centre et +1 pour le niveau supérieur) et le plan d'expérience en variables réelles.

II.2. les essais préliminaires

II.2.1 Méthode de formulation

II.2.1.1 Formule

On prépare 200 g d'émulsion de type H/E.

Les facteurs retenus, objet de notre étude, sont présentés dans le tableau n° 9

- Proportion de l'huile dans la formule
- Les proportions massiques du mélange des tensio-actifs (Tween 80, Lécithine de soja)

De ce fait, les proportions des constituants des émulsions (crèmes) préparées sont :

- Piroxicam0,25 g = 0,125 % $\left\{ \begin{array}{l} 200\text{g} \longrightarrow 100\% \\ 0,25\text{g} \xrightarrow{X\%} \end{array} \right\}$
- Phase huileuse15-30 %
- Mélange des Tensions actifs.....10- 20%
- Phase aqueuse70-85 %

Tableau n° 8 : Les niveaux des facteurs retenus pour les essais de formulation des crèmes à base de piroxicam

| Facteurs | -1 | +1 |
|--|----|----|
| Niveaux | | |
| Proportion de l'huile en % | 15 | 30 |
| % massique du mélange de tensio-actifs | 10 | 20 |

Les facteurs fixes

- La vitesse d'agitation à 1600 tr/min
- La température qui est la température ambiante
- La nature de la phase huileuse (Acide oléique)

Les essais sont planifiés en exploitant le modde 6, suivant les matrices d'expériences suivantes (codée et chiffrée):

Tableau n° 9: la matrice d'expérience en variable codée

| N° essais | X ₁ | X ₂ |
|-----------|----------------|----------------|
| 1 | -1 | -1 |
| 2 | 1 | -1 |
| 3 | -1 | 1 |
| 4 | 1 | 1 |
| 5 | -1 | 0 |
| 6 | 1 | 0 |
| 7 | 0 | -1 |
| 8 | 0 | 1 |
| 9 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 |
| 11 | 0 | 0 |

Tableau n° 10: Plan d'expérience en variable réelles

| N° essais | Les % de la phase Huileuse | % de la Phase aqueuse | Les % massique TA | Quantité (%) Tween 80 | Quantité (%) Lécithine de soja |
|-----------|----------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|--------------------------------|
| 1 | 15 | 85 | 10 | 7.5 | 2.5 |
| 2 | 30 | 70 | 10 | 7.5 | 2.5 |
| 3 | 15 | 85 | 20 | 15 | 5 |
| 4 | 30 | 70 | 20 | 15 | 5 |

| | | | | | |
|----|------|------|----|-------|------|
| 5 | 15 | 85 | 15 | 11.25 | 3.75 |
| 6 | 30 | 70 | 15 | 11.25 | 3.75 |
| 7 | 22.5 | 77.5 | 10 | 7.5 | 2.5 |
| 8 | 22.5 | 77.5 | 20 | 15 | 5 |
| 9 | 22.5 | 77.5 | 15 | 7.5 | 2.5 |
| 10 | 22.5 | 77.5 | 15 | 7.5 | 2.5 |
| 11 | 22.5 | 77.5 | 15 | 7.5 | 2.5 |

- Les quantités des tensioactifs ont été variées selon la méthode de HLB.
- Chaque émulsifiant a une valeur HLB spécifique ($HLB_{\text{Tween 80}} = 15$, $HLB_{\text{Lécithine de soja}} = 4$)

Partie II Méthodologie de préparation des essais préliminaires et de formulation

Parallèlement, nous avons préparé deux émulsions témoins (essai placebo sans PA et formule sans lécithine de soja pour évaluer l'influence de la lécithine de soja).

Pour leur formulation, nous avons opté à la formule quantitative du centre donnée par le logiciel Modde 6. Les deux formules sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau N°11 : représente les deux autres formules préparées et leurs quantités (en g) :

| | Acide oléique (huile) (g) | Lécithine de Soja (tensioactif) (g) | Piroxicam PA (g) | Tween 80 (tensioactif) (g) | Eau déminéralisé (g) |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|
| Sans principe actif (placebo) | 33,9 | 11.1 | 0 | 18,9 | 136.1 |
| Sans lécithine de Soja | 44.75 | 0 | 0.25 | 18 ,9 | 136.1 |

Remarque :

- ❖ On a effectué un essai préliminaire au début de notre travail a fin de terminer un intervalle adéquat pour la phase H/E et le mélange des deux tensioactifs.
- ❖ Les émulsions obtenu étais trop consistante les teste de contrôle n'ont pas étais effectuer pendant quatre semaine.

II.2.1.2. Procédure de formulation :

Nous avons suivie la méthode de préparation de nanoparticule selon l'article de référence, on a effectué quelque modification a savoir : [32]

- Changements des proportions des deux phases H /E et le mélange des tensioactifs
- Changement de réactif de l'éthyle oléate par l'acide oléique (possède les mêmes propriétés et le plus disponible au niveau de notre laboratoire.
- Changement de température de chauffage de 62 °C a 60°C et élimination de l'étape de refroidissement à 4°C

On a suivie la procédure suivante :

1ere étape : Préparation des deux phases (huileuse et aqueuse) :

Phase huileuse :

- Dissoudre environ 0.25 g de piroxicam dans l'acide oléique sous agitation magnétique.
- Ajouter la quantité correspondante de Lécithine de Soja dans ce mélange, toujours sous agitation
- l'ensemble est porté à une température de 60°C.

Phase aqueuse :

- Un tensioactif hydrophile (Tween 80) est introduit dans l'eau déminéralisée sous agitation mécanique jusqu'à dissolution complète
- le mélange est préchauffé à la même température de 60°C.

2eme étape : Emulsification et homogénéisation

- Procéder à l'émulsification par inversion de phases, c'est-à-dire introduire la phase interne (phase huileuse) dans la phase externe (phase aqueuse) sous agitation mécanique à une vitesse avoisinant les 1600 tr/min jusqu'à pendant 10 min.

Les émulsions préparées sont introduites dans des tubes en verre transparent, fermés hermétiquement (pour l'évaluation de l'aspect des émulsions en fonction du temps) et dans des flacons en verre pour leurs caractérisations.

Ces échantillons sont conservés à température ambiante dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

Les meilleures crèmes sont conditionnées dans des tubes en aluminium (fournis par Sidal Biotic El harrach).

Ces crèmes ont subi des contrôles qualité des produits finis (dosage, aspect, pH, viscosité, sens des émulsions, taux de clarification) et des contrôles d'évaluation de leur propriétés physiques en fonction du temps. Les résultats obtenus de ces caractérisations sont présentés dans le chapitre II de la présente partie expérimentale.

II.3. Les contrôles effectués sur les préparations:

1. Aspect visuel :

L'examen macroscopique des émulsions et l'évaluation de leur caractères organoleptique (couleur, consistance, odeur et toucher) sont en général d'une importance capitale, elle fait partie des testes importants qui indique la présence ou non d'un phénomène de déstabilisation de système.

2. Dosage :

Le dosage est effectuer a fin de déterminer la concentration molaire du piroxicam dans la solution considéré méthanol, ou ce qui est équivalents, la quantité de matière du piroxicam dans un volume déterminer de la solution.

3. PH :

La mesure du PH va nous renseigner sur la stabilité chimique de la préparation d'une crème, et toute dériver du PH est un signe de l'évolution de la composition chimique du système.

4. La conductivité :

Une mesure de la conductivité électrique permet en premier lieu de déterminer le sens de l'émulsion (crème). Une émulsion à conductivité élever implique que la phase dispersante est de l'eau donc une émulsion direct (Huile/Eau), tandis qu'une émulsion inverse (Eau/Huile) où la phase dispersante est l'huile présente une conductivité faible.

5. Taux de clarification :

Le taux de clarification est effectué selon La classification Winsor qui est une manière de classer les systèmes de microémulsions en fonction des phases présentes.

Les différents types de systèmes [33]

- Le type Winsor I : désigne un système biphasique, où une phase organique surnage sur une phase de type o/W où se trouve le surfactant, très majoritairement dissous dans l'eau.
- Le type Winsor II désigne un système biphasique, où une phase de type w/O, dans laquelle se trouve le surfactant, surnage sur une phase aqueuse. Le surfactant est très majoritairement dissous dans la phase organique.
- Le type Winsor III désigne un système triphasique dans lequel une phase intermédiaire riche en surfactant se forme entre les phases aqueuse et organique. Cette

microémulsion est formée de feuillettes de phase aqueuse et de phase organique intriqués, sans micelles ni phase continue prépondérante. Le type Winsor IV, enfin, peut être considéré comme un Winsor III sans excès de phase aqueuse ni de phase organique : c'est un système monophasique constitué d'une microémulsion.

6. La viscosité :

La viscosité est un facteur qui favorise la stabilité de l'émulsion (crème), elle dépend de la viscosité des deux liquides en présence.

La mesure de la viscosité et de son évolution dans le temps montre si l'émulsion est suffisamment visqueuse, ou coulable, ou facile à étaler, selon l'usage qui en sera fait.

7. Analyse granulométrique (taille de particule) :

La taille des particules est un paramètre important dans l'évolution de la stabilité de l'émulsion (crème), une augmentation de la taille de ces gouttelettes signifie une déstabilisation de système qui tend à un état floculé. La stabilité d'une émulsion est favorisée par un faible diamètre moyen des gouttelettes.

La détermination de la taille des particules s'effectue en plaçant une goutte de l'émulsion entre lame et lamelle et en estimant la taille des globules à l'aide d'un micromètre oculaire.

Chapitre II

Présentation des résultats et leur discussion

Les émulsions (crème) sont caractériser par un certain nombre de propriétés a fin d'évaluer la stabilité physique, pour cella nous avons effectué à l'issue de la période d'observation durant quatre semainesles effets des différentes caractéristique : aspect, PH, viscosité, conductivité électrique, taux de clarification et taille des particules.

II. Résultats et discussion

II.1. Résultats des contrôles sur le produit fini à t_0

1. Aspect :

La totalité des émulsions obtenue après 24heures (t_0) présentent un aspect jaunâtre a par la formule N° 3 qui présente un aspect de couleur plus foncer (couleur de lécithine de soja) nous avons conclu que cette différence de couleur étais due au changement de rapport de la phase H /E.



Figure 12 : Aspect des échantillons après 24 heures

D'après la figure n°12, les formulations 1, 2 et 7 présentent une instabilité donnant un phénomène de crémage, tandis que les autres formules 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11 montrent une stabilité de phase, pour la formule 8 son aspect étais trop visqueux et trop consistante toujours avec une couleur jaunâtre.

2. Dosage :

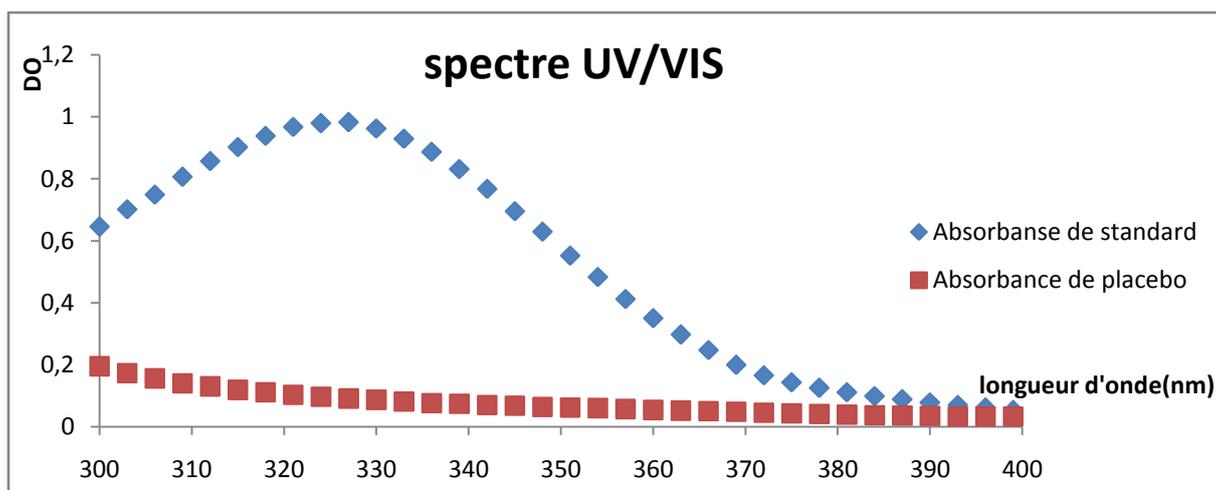
Nous avons effectué un dosage spectrophotométrie UV/VIS dans le principe de savoir l'absorbance du principe actif (piroxicam) dans la solution témoin (piroxicam + méthanol) et valeur de la longueur d'onde de chaque formules ainsi que celle du placebo (formulation sans piroxicam).

- La prise d'essai de piroxicam dans la solution témoin est de 62.19 mg (Cette valeur à été pris par rapport à la concentration massique du principe actifs dans les 100 ml).
- Les prises d'essai pour les échantillons préparés sont représentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau n° 13 : prises d'essais des échantillons

| N° de formule | Prise d'essai échantillon (g) |
|---------------|-------------------------------|
| 1 | 0,506 |
| 2 | 0,508 |
| 3 | 0,503 |
| 4 | 0,501 |
| 5 | 0,498 |
| 6 | 0,507 |
| 7 | 0,510 |
| 8 | 0,503 |
| 9 | 0,511 |
| 10 | 0,504 |
| 11 | 0,505 |

- La longueur d'onde a été fixé à 327 nm selon la valeur maximal de l'absorbance de la solution témoin 0.982.
- Le placebo s'absorbe à la même longueur d'onde mais a une absorbance très faible de 0.091

**Figure n° 13** : Spectre UV/VIS de témoin et le placebo**Intervalle de conformité pour les émulsions :**

Afin de déterminer l'intervalle de conformité il faut tout d'abord calculer la teneur pour chaque émulsion.

$$T \text{ g/100 g} = \frac{\text{PE STD} \times A \text{ ech}}{A \text{ STD} \times P \text{ ech}}$$

Avec:

PE STD: Prise d'essai standard

A ech : Absorbance échantillon

A STD : Absorbance standard

Peech : Prise d'essai échantillons

Le teneur en pourcentage est calculé comme suit :

$$T \% = \frac{Tg/100g \times 100}{0.125}$$

L'intervalle de conformité est de : [95%-105%].

PE STD = 62.19 mg

A STD = 0.982 (correspond à une longueur d'onde 327 nm)

| N° de formule | peech (mg) A ech (mg) | A ech | Aech-0,091 | Teneur g/100g | Teneur en % |
|---------------|-----------------------|-------|------------|---------------|-------------|
| 1 | 506 | 0,325 | 0,234 | 0,029 | 23,430 |
| 2 | 508 | 0,431 | 0,340 | 0,042 | 33,909 |
| 3 | 503 | 0,346 | 0,255 | 0,032 | 25,685 |
| 4 | 501 | 0,61 | 0,519 | 0,066 | 52,484 |
| 5 | 498 | 0,346 | 0,255 | 0,032 | 25,942 |
| 6 | 507 | 0,358 | 0,267 | 0,033 | 26,681 |
| 7 | 510 | 0,252 | 0,161 | 0,020 | 15,994 |
| 8 | 503 | 0,332 | 0,241 | 0,030 | 24,274 |
| 9 | 511 | 0,336 | 0,245 | 0,030 | 24,291 |
| 10 | 504 | 0,351 | 0,260 | 0,033 | 26,136 |
| 11 | 505 | 0,288 | 0,197 | 0,025 | 19,764 |

D'après les calculs de la T en % on a constaté que aucun formule n'a été conforme à cette intervalle.

3. Mesure du PH :

D'après les résultats obtenus après 24 heures (t_0), on a constaté que la valeur du PH des formulations 1, 2 sont presque neutre de 6,48 et 6,5, tandis que pour les autres formulations varie entre un intervalle de [5.16 - 5.66].

Concernant la formule 12 sans principe actif, elle a une valeur presque neutre comme 1 et 2, tandis que la formule 13 sans lécithine de soja sa valeur en PH est faible de 4.52

4. Mesure de la conductivité:

Nous avons remarqué une conductivité élevée pour la totalité des émulsions, leur valeurs varient [193.5- 564 μ s/cm] ce qui indique que la phase dispersante est l'eau donc le sens de l'émulsion est de type Huile/Eau, pas d'inversion de phase.

Pour la formulation 13 sans lécithine de soja on a relevé une conductivité très faible, on conclue à une inversion de phase E/H, ce qui signifie que la lécithine de soja est l'agent qui charge les préparations.

5. Taux de clarification :

Selon les classifications de WINSOR, les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

| N° de formules | Classe WINSOR |
|----------------|---------------|
| 1 | Type II |
| 2 | Type II |
| 3 | Type IV |
| 4 | Type IV |
| 5 | Type IV |
| 6 | Type IV |
| 7 | Type II |
| 8 | Type IV |
| 9 | Type IV |
| 10 | Type IV |
| 11 | Type IV |
| 12 | Type IV |
| 13 | Type II |

6. Mesure de la viscosité :

Les formules 1, 2, 7, 13 possèdent une viscosité faible d'un aspect coulable, tandis que les autres formulations montrent une viscosité très élevée (≥ 1000 mPa.s), on a déduit que l'augmentation de la viscosité était due au changement de teneur en TA et le rapport H/E.

7. Analyse granulométrique (Taille des particules) :

Nous avons constaté que la taille des particules obtenue après 24 heures (t_0) pour toutes les formulations ne dépasse pas 100 μm .

Les formules les plus stables sont celles qui présentent une taille très fine et celles instable 1, 2, 7, 13 légèrement élevée. Une distribution granulométrique des différentes formulations sont présentés sur les figures n° 14 et n° 15.

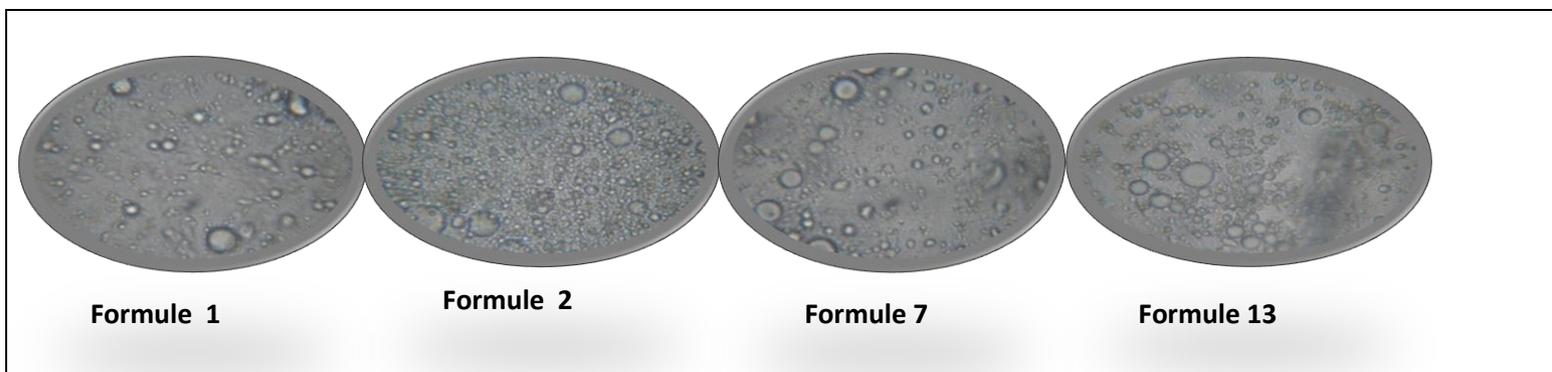


Figure n° 14 : Les formules instables sur Microscope photonique avec agrandissement X 40

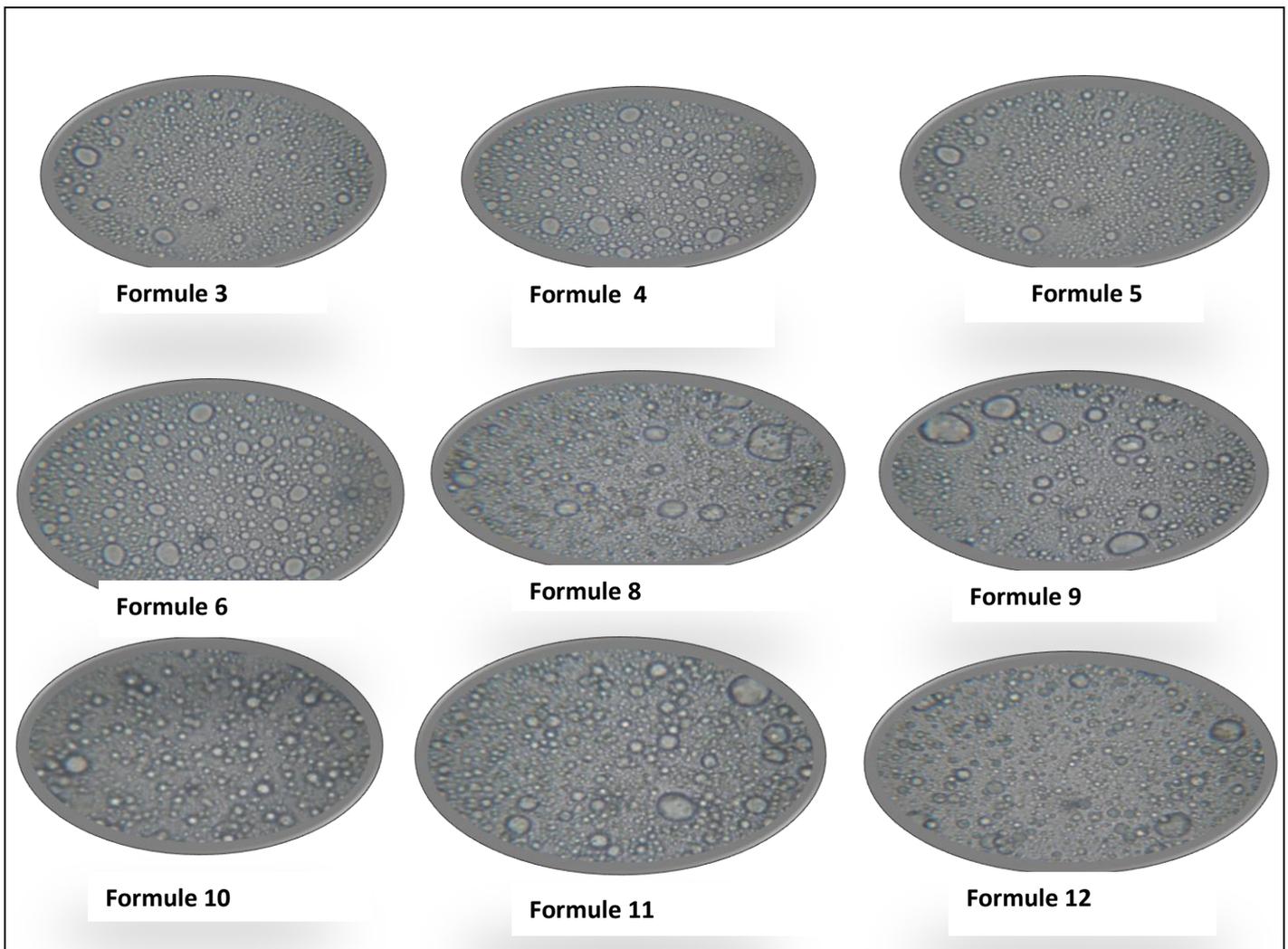


Figure n° 15 : La taille des émulsions les plus stables sur un Microscope photonique avec un agrandissement X 40.

Nous avons remarqué la présence de phénomène de floculation dans les deux essais instables 1 et 13, et un phénomène de coalescence pour les essais instables 2 et 7.

Pour les autres essais stables (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 et 12), on a constaté une bonne distribution et une meilleure séparation de gouttelettes.

Tableau n°14 : Les différents contrôles effectués à t_0

| N° de l'essai | Aspect | Taux de clarification | pH | t_0 | | | |
|---------------|-------------------------|-----------------------|------|--------------|-------------|------------------------------------|--------------------------|
| | | | | conductivité | viscosité | Taille des gouttelettes dispersées | Dosage du piroxicam (DO) |
| 1 | Crémage | 39.1 | 6.48 | 248 | 15.532 | 21 14 | 0.327 |
| 2 | Crémage | 4.7 | 6.5 | 239 | 34.769 | 28,57 14,28 | 0.432 |
| 3 | Stable, une seule phase | 0 | 5.66 | 253 | ≥ 1000 | 5,5 | 0.346 |
| 4 | Stable, une seule phase | 0 | 5.40 | 240 | ≥ 1000 | 5.71 | 0.407 |
| 5 | Stable, une seule phase | 0 | 5.30 | 218 | 550.477 | 7,14 | 0.346 |
| 6 | Stable, une seule phase | 0 | 5.21 | 255 | ≥ 1000 | 7,14 | 0.358 |
| 7 | Crémage | 8 | 5.25 | 253 | 40 | 28,57 14,28 7,14 | 0.313 |
| 8 | Stable, une seule phase | 0 | 5.16 | 194.1 | ≥ 1000 | 7,14 | 0.333 |
| 9 | Stable, une seule phase | 0 | 5.22 | 256 | ≥ 1000 | 7,14 | 0.336 |
| 10 | Stable, une seule phase | 0 | 5.42 | 273 | ≥ 1000 | 7,14 | 0.351 |
| 11 | Stable, une seule phase | 0 | 5.31 | 281 | > 1000 | 14,28 | 0.288 |
| 12 | Stable, une seule phase | 0 | 6.21 | 270 | 881.674 | 14,28 | 0.100 |
| 13 | crémage | 75.5 | 4.52 | 95.2 | 9.08 | 21 | 0.310 |

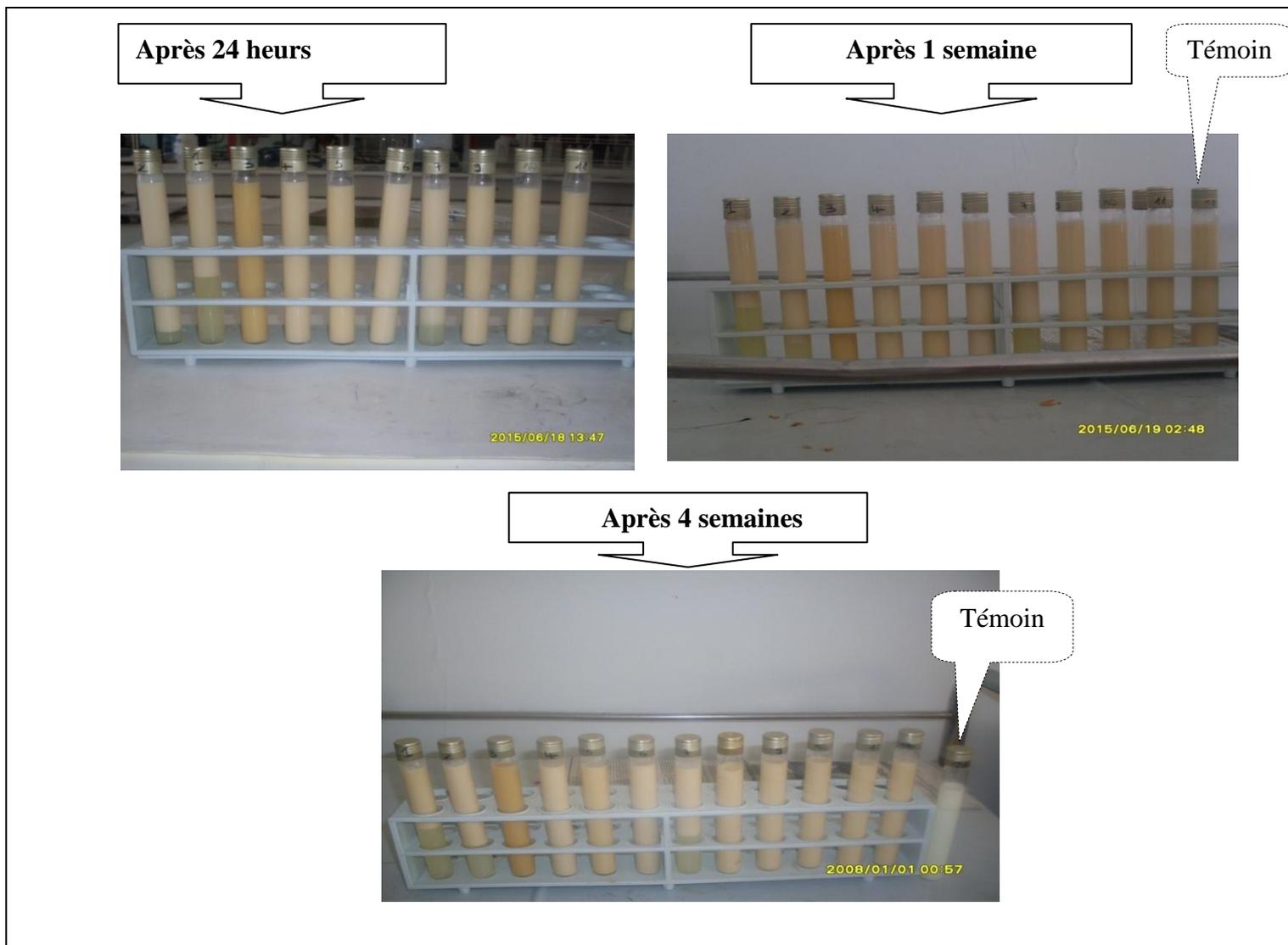
II.2. Résultats des contrôles de suivi de stabilité durant 4 semaines**1. Aspect :**

Figure n° 16 : Aspect des échantillons après 24 heures (t_0), après 1 semaine (t_1) et après 4 semaines (t_4).

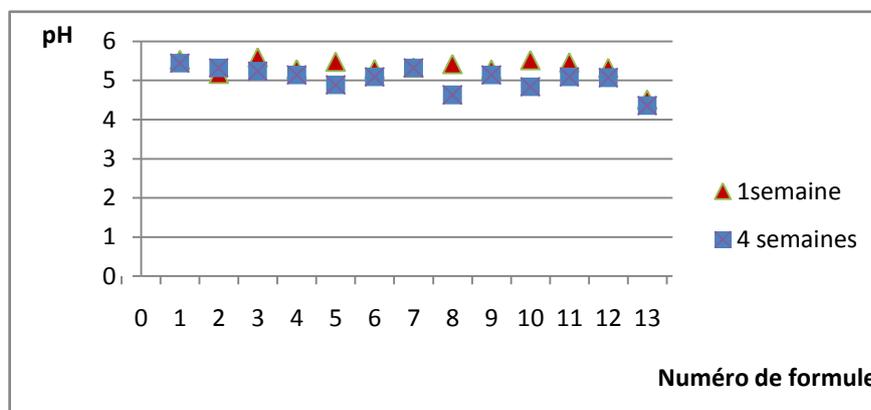
Nous avons constaté que la totalité des formulations ont gardée le même aspect (couleur et consistance) durant la durée d'observation allant de t_0 (24 heures), t_1 (1^{er} semaine) avec la formule 12 sans principe actif comme témoin à t_4 (4^{eme} semaines) avec un deuxième témoin formule 13 sans lécithine de soja.

La formulation N°13 (sans lécithine de soja) a une couleur blanchâtre ; de ce fait nous avons conclu que la couleur jaunâtre des autres formulations était due à la présence de lécithine de soja.

2. Mesure de PH :

Tableau n° 15: Variation de pH en fonction du temps pour les treize formulations à température ambiante.

| N° de formule | Temps | | | | |
|---------------|----------------------|-----------|------------|------------|------------|
| | T ₀ = 24h | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines | 4 semaines |
| 1 | 6.48 | 5.53 | 5.80 | 5.57 | 5.44 |
| 2 | 6.5 | 5.17 | 5.30 | 5.35 | 5.32 |
| 3 | 5.66 | 5.59 | 5.45 | 5.45 | 5.24 |
| 4 | 5.40 | 5.29 | 5.50 | 5.29 | 5.14 |
| 5 | 5.30 | 5.48 | 5.92 | 5.49 | 4.89 |
| 6 | 5.21 | 5.29 | 5.43 | 5.28 | 5.09 |
| 7 | 5.25 | 5.33 | 5.42 | 5.40 | 5.32 |
| 8 | 5.16 | 5.42 | 5.24 | 4.73 | 4.63 |
| 9 | 5.22 | 5.28 | 5.36 | 5.24 | 5.14 |
| 10 | 5.42 | 5.52 | 5.36 | 5.36 | 4.84 |
| 11 | 5.31 | 5.46 | 5.34 | 5.26 | 5.09 |
| 12 | 6.21 | 5.32 | 5.32 | 5.19 | 5.07 |
| 13 | 4.52 | 4.51 | 5.41 | 4.56 | 4.36 |

**Figure n°17 :** La variation de pH au cours de temps

En fonction du temps, toutes les formulations ont conservé leur pH au voisinage de 5. De ce fait, nous constatons que l'instabilité des trois émulsions (1, 2, 7) est indépendante du pH.

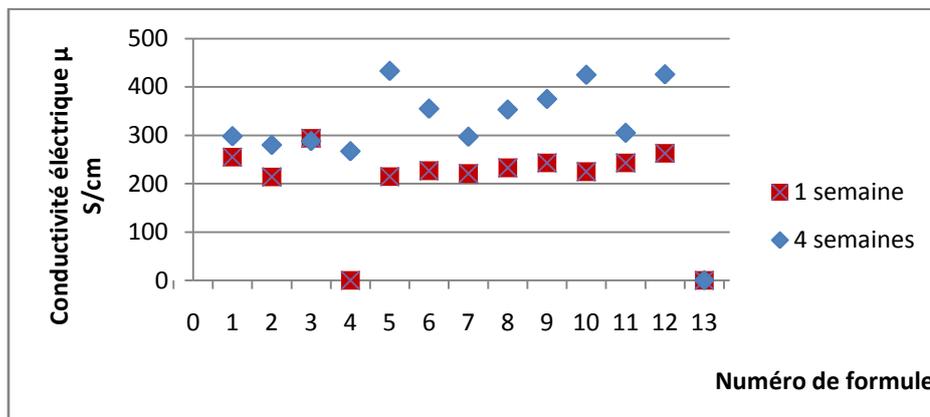
Pour les formulations témoins (12 et 13) leurs PH sont situé aux voisinages de 5.

L'instabilité des émulsions n'est pas la résultante de la dégradation de a phase huileuse en acide gras.

3. Mesure de la conductivité :

Tableau n° 16: Changement de la conductivité électrique ($\mu\text{s}/\text{cm}$) pour les treize formules en fonction du temps à température ambiante

| N° de formule | Temps | | | | |
|---------------|-------------------|-----------|------------|------------|------------|
| | $t_0= 24\text{h}$ | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines | 4 semaines |
| 1 | 248 | 255 | 219 | 258 | 298 |
| 2 | 239 | 214 | 221 | 253 | 280 |
| 3 | 253 | 294 | 564 | 452 | 288 |
| 4 | 240 | 196.2 | 193.5 | 236 | 267 |
| 5 | 218 | 215 | 227 | 291 | 433 |
| 6 | 255 | 227 | 221 | 285 | 355 |
| 7 | 253 | 221 | 236 | 261 | 297 |
| 8 | 194.1 | 233 | 292 | 339 | 353 |
| 9 | 256 | 243 | 255 | 309 | 375 |
| 10 | 273 | 225 | 238 | 291 | 425 |
| 11 | 281 | 243 | 238 | 268 | 305 |
| 12 | 270 | 263 | 263 | 296 | 426 |
| 13 | 95.2 | 81.7 | 81.7 | 55.1 | 38.8 |

**Figure n°18 :** Évolution de la conductivité électrique des formulations avec le temps

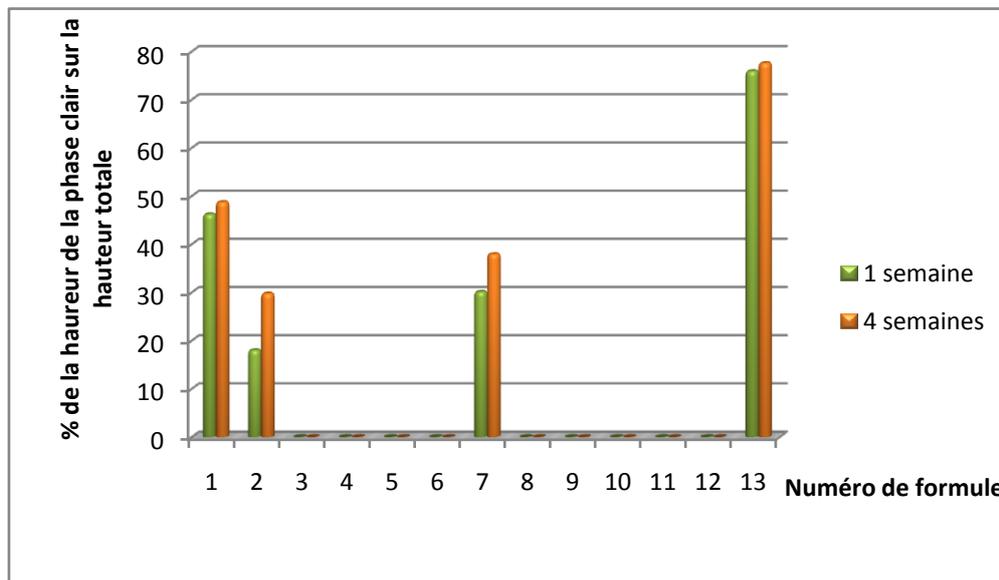
En fonction du temps, les variations de la conductivité sont presque faibles.

La conductivité de la formulation 13 est la plus faible, ce qui signifie que la lécithine de soja est l'agent qui charge les préparations.

4. Taux de clarification :

Tableau n° 17: Le pourcentage de la hauteur de la phase claire sur la hauteur totale de l'émulsion en fonction de temps pour les onze formulations à température ambiante.

| N° de formulation | Temps | | | | |
|-------------------|----------------------|-----------|------------|------------|------------|
| | T ₀ = 24h | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines | 4 semaines |
| 1 | 39,1 | 46,2 | 48,73 | 47,5 | 48,73 |
| 2 | 4,7 | 18 | 26,66 | 28,68 | 29,75 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 8 | 30,1 | 36,20 | 38,20 | 37,93 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 13 | 75,9 | 75,92 | 75,92 | 77,57 |

**Figure n°19:** Histogramme représentant le pourcentage de la hauteur de la phase claire sur la hauteur total de l'émulsion en fonction de temps

En fonction du temps, les préparations 1, 2 et 7 sont instables par phénomène de séparation des deux phases (partielle dans les premières 24 heures puis généralisée).

Les essais (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11) présentent une excellente stabilité d'aspect; pendant 4 semaines.

La formulation 12 (sans principe actif) présente aussi une excellente stabilité d'aspect, tandis que la formulation 13 (sans lécithine de soja) est instable par séparation de phase.

5. Mesure de la viscosité :

Tableau n° 18: Variation de la viscosité dynamique (mPa.s) des formulations en fonction du de temps à température ambiante.

| N° de formulation | Temps | | | | |
|-------------------|----------------------|-----------|------------|------------|------------|
| | T ₀ = 24h | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines | 4 semaines |
| 1 | 15,532 | 18,91 | 38,29 | 22,49 | 20,42 |
| 2 | 34,769 | 74,54 | 94,59 | 51,24 | 30,94 |
| 3 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 4 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 5 | 550.477 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 6 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | >1000 | ≥1000 |
| 7 | 40 | 62,864 | 61,14 | 3,47 | 19,74 |
| 8 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 9 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 10 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 11 | ≥1000 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 12 | 881.674 | ≥2000 | ≥1000 | ≥1000 | ≥1000 |
| 13 | 9,08 | 9,79 | 9,79 | 9,80 | 9,95 |

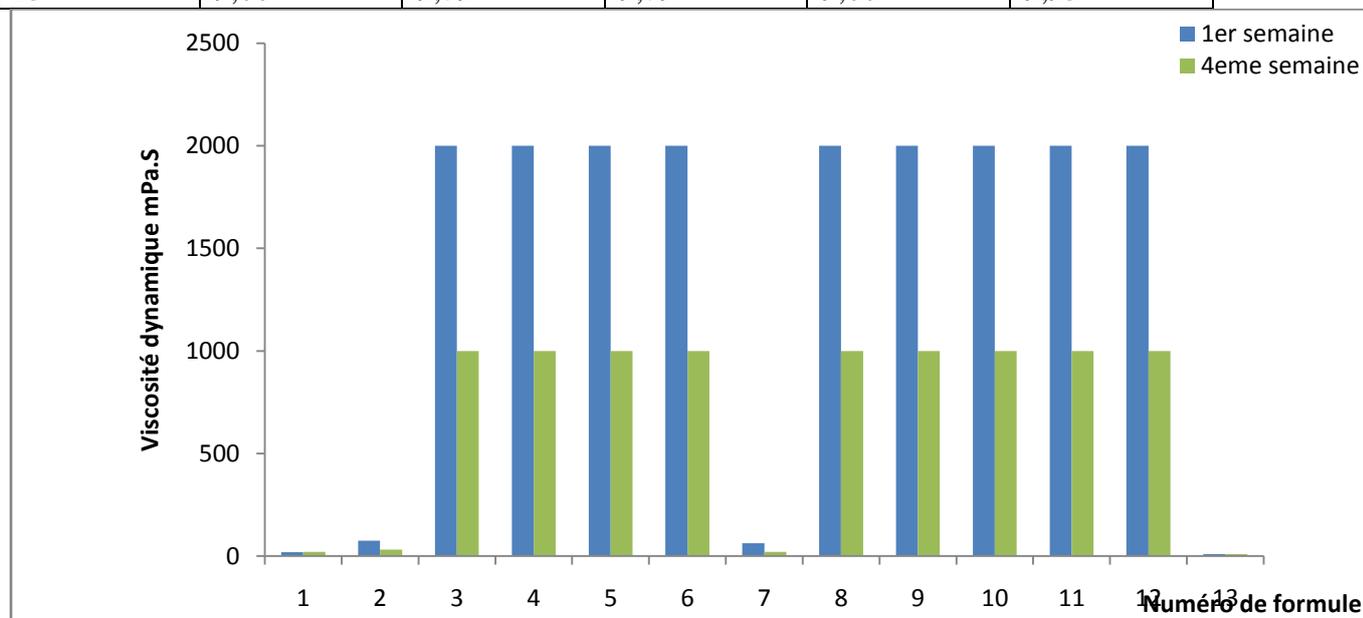


Figure n° 20: Variation de la viscosité dynamique en mPa.s en fonction de temps

Toutes les émulsions présentant une viscosité > 1000 mPa.s demeurent stables en fonction du temps. les préparations à viscosité faible sont instables.

6. Analyse granulométrique (taille des particules) :

Tableau n°19: Variation des tailles des particules en μm des phases dispersées en fonction du temps

| N° de formulation | Temps | | | | |
|-------------------|----------------------|-----------|--------------|--------------|------------|
| | T ₀ = 24h | 1 semaine | 2 semaines | 3 semaines | 4 semaines |
| 1 | 17,5 | 25 | 12,21 | 14 | 17,85 |
| 2 | 15 | 16 | 21,42 | 14,28 | 28,35 |
| 3 | 5,5 | 7,14 | 6,42 | 6,35 | 6,42 |
| 4 | 5,71 | 7,14 | 6,07 | 6 | 6,43 |
| 5 | 7,21 | 7,14 | 5,5 | 5 | 6,43 |
| 6 | 8 | 7,21 | 10,5 | 10 | 6 |
| 7 | 16,66 | 14 | 15 | 28,57 | 16,66 |
| 8 | 7,14 | 14,28 | 5,71 | 7,14 | 6,42 |
| 9 | 7,14 | 14,28 | 5,75 | 7 | 8,66 |
| 10 | 7,14 | 10,5 | 7,71 | 5,71 | 10,5 |
| 11 | 14,28 | 7,14 | 7,14 5,71 | 7,14 5,71 | 10,5 |
| 12 | 14,28 | 17,5 | 13 | 14,28 | 10,65 |
| 13 | 21 | 28,5 | 15,5 | 17,5 | 21,28 |

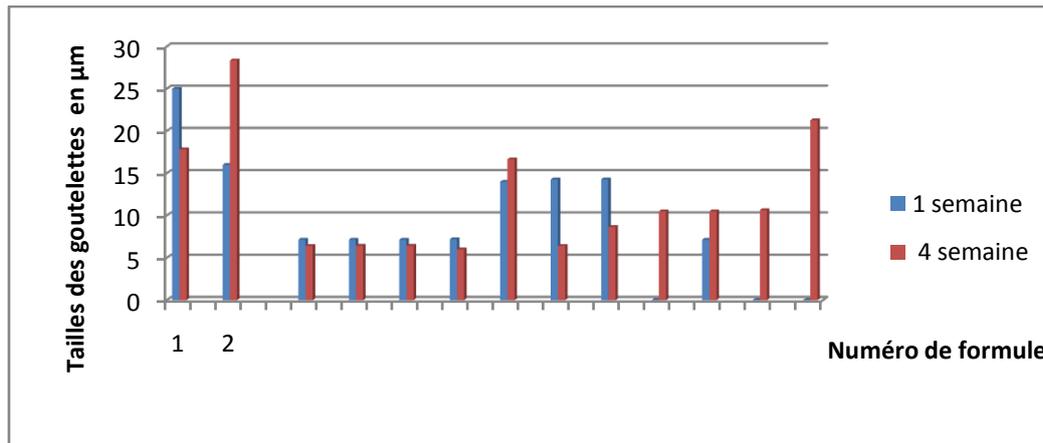


Figure n° 21: Histogramme de variation moyenne des tailles des gouttelettes entre la 1^{ère} semaine et la 4^{ème} semaine

D'après le tableau n°20 et la figure n° 22 nous remarquons que la taille des gouttelettes pour les émulsions (crèmes) stable (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 et 12) sont celle qui présentes une taille très fine par rapports à celles instables plus au mois élevé, et pour l'essai témoin n° 13 (sans tension actif) qui représente une instabilité avec taille de particule plus au mois élevé, donc on peut constater que l'absence ou la présence des tensioactifs avec des quantités faibles influent sur la taille des gouttelettes des émulsion et sur leurs stabilité.

Conclusion générale

Dans le présent travail, nous avons formulé et étudié la stabilité d'une crème pharmaceutique préparée à base de piroxicam durant une période d'un mois, qui se suit à une évaluation de la variation des différentes caractéristiques physico-chimiques.

La crème qui a été préparée est une émulsion de type H/E à la présence d'un principe actif liposoluble dissoute dans la phase huileuse dispersée, avec un effet thérapeutique anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Dans notre cas nous avons opté au choix des agents tensioactifs non anioniques sur la notion de balance hydrophile-lipophile (HLB) et la nature de l'huile utilisée tout en se basant sur les propriétés physico-chimiques du système dispersé, leur solubilité dans le piroxicam qui joue un rôle d'un principe actif dans le système à étudier et sur des études qui ont été faites auparavant.

Dans notre étude nous avons préparé plusieurs formulations avec différents facteurs et celles-ci nous permettent d'organiser les expériences à réaliser en produisant le maximum d'informations avec un nombre minimum d'essais.

Pour déterminer les facteurs qui influent sur la stabilité des échantillons préparés, nous avons étudié les effets des deux facteurs les proportions massiques des deux phases huileuse et aqueuse (H/E) et la concentration d'un mélange en tensioactifs (Tween 80 et lécithine de soja), ces facteurs ont été choisis d'après l'étude bibliographique qui indique que ces facteurs possèdent une influence sur la stabilité d'une crème ou émulsion.

Les crèmes (émulsions H/E ou E/H) sont des systèmes qui peuvent avoir des phénomènes naturels de déstabilisation (crémage, coalescence, clarification....) permettent d'agir sur un certain nombre de paramètres pour modérer ces phénomènes, dans notre cas, les onze échantillons préparés selon un plan d'expérience composite centrés ont été évalués par plusieurs propriétés durant une période d'un mois : la viscosité qu'elle doit être élevée, celle-ci varie selon les conditions de préparation, taille des gouttelettes qu'on sert toujours à les rendre faibles, pH, conductivité, taux de sédimentation et le dosage du piroxicam.

D'après l'étude qu'on a effectuée, nous avons obtenu presque la totalité des formulations stables (huit formules stables) durant 4 semaines de surveillance, et ces résultats permettent de constater que, les émulsions qui ont une meilleure stabilité sont celles de teneur moyennes en tensioactifs et une proportion plus au moins élevée des deux phases huileuse et aqueuse (le pourcentage de la phase aqueuse toujours supérieure à celle de la phase huileuse). Les faibles

tailles des gouttelettes sont obtenues grâce aux fortes concentrations des agents émulsifiants et à une bonne homogénéité.

En particulier, il serait intéressant d'évaluer de manière plus approfondie la stabilité des émulsions. Ceci permettrait par la même occasion de réaliser des expériences supplémentaires sur d'autres associations de surfactifs pour confirmer les méthodes employées et l'expérimentateur sert toujours à mieux orienter les essais et de choisir les conditions optimales pour arriver plus rapidement aux résultats désirés.

*Références
Bibliographiques*

- [1]. P. Denis, W. djewe, chapitre 7 Formes galénique administrées par voie cutanées, université Joseph Fourier de greonoble, année universitaire, 2010/2011.
- [2]. J. Frelichowska, Emulsions stabilisées par des particules solides études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée, Pharmaceutical sciences. Université Claude Bernard - Lyon I, French,2009.
- [3]. Y. Med Ali, Formes galéniques administrées par voie cutanée, Cours pharmacie Galénique, 3éme année pharmacie Année 2013-2014
- [4]. H.V.Tran, Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM, Université de Technologie de Compiègne, 2007, French.
- [5]. Collège des Enseignants en Dermatologie En France (CEDEF), Cours sémiologie – CEDEF, France (2011).
- [6]. D. Stora, Pharmacologie et thérapeutique validation des UE, livre sur internet 2eme édition, Edition lamarre, 2013.
- [7]. S. Slimani, A. Massinissa, Etude de la stabilité physique d'une émulsion à base d'huile de soja, Mémoire de master, 2012.
- [8]. M.TOÉ Siessina Lawaldlia Natacha Tchaida, ESSAIS DE MISES AU POINT DE FORMULATION DE CREMES ET LAITS CORPORELS A BASE DU BEURRE DE KARITE DU BURKINAFASO, thèse Grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat), 2003-2004
- [9]. M.CHABNI, ETUDE DE LA STABILITE PHYSIQUE DES SYSTEMES DISPERSES, THESE DE DOCTORAT, 2012.
- [10]. C. GAUVRIT, efficacité et sélectivité des herbicides, Institut national de la recherche agronomique, Paris (2003).
- [11]. J. ALLOUCHE, DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES METHODES POUR L'ELABORATION DEMULSIONS MULTIPLES EAU/HUILE/EAU, THESE DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE, Mars 2003.
- [12]. B. Cabane, C. Williams, <liquide, dispersion émulsion, gels> Ed Bellin,(2003).
- [13].The Sergi5.com Journal Vol.5 No.5 pp.55-555, 1998, Paris France.
- [14]. Dr. F. Sadeghipour, Gels-crèmes- pommade, Ecole pharmacie Genève- Lausanne (EPGL), Université de Genève.
- [15]. Waseeq Ahmad Siddiqui, Department of Chemistry, Synthesis of Piroxicam-related Heterocyclic Molecules and Evaluation of Their Biological Activities, GOVERNMENT COLLEGE UNIVERSITY LAHORE, Session (2003-2007).

- [16].S. Marie, M. CLEMENT – GUERCIA, LES INTOXICATIONS DES ANIMAUX DE COMPAGNIE PAR LES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN, THESE pour le DOCTORAT VETERINAIRE, ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT, année 2003.
- [17]. L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, Bruxelles année 1991.
- [18]. A. Garg, High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis, une synthèse publiée par *A.J. Clin Nutr*, en 2003)
- [19].Pr. A. Raisonnier, Structures Biologiques Objectifs prérequis pour Biochimie PCEM2, Biochimie métabolique et Régulations C1, Université Pierre et Marie Curie 2009 – 2010)
- [20]. INTERCHIMIE, FICHE TECHNIQUE, ACIDE OLEIQUE – PALMAC 750, COMPTOIR FRANÇAIS INTERCHIMIE, Mars 2015
- [21].PM. Kris- Etherton. AHA Science Advisory. Monoun saturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition Committee. *Circulation*. 1999
- [22]. D. Ouraïni, ,A. Agoumi, M. Ismaïli-Alaoui, K. Alaoui, Activité antifongique de l'acide oléique et des huiles essentielles de *Thymus saturejoides* L. et de *Mentha pulegium* L., comparée aux antifongiques dans les dermatoses mycosiques February 2007, Volume 5, Issue 1, pp 6-14
- [23]. M. Graca , J. HH Bongaerts, Jason R. Stokes , S. Granick , Friction, adsorption de polyoxyéthylène aqueuse (Tween) les tensioactifs au hydrophobic surfaces des surfaces hydrophobe ,*Journal of Colloid and Interface Science* 315 (2007) 662–670 *Journal des colloïdes et Interface Science* 315 (2007) .
- [24]. Les Fiches de Données de Sécurité - FDS VWR International- Selon la directive 91/155/ *Quick-FDS, Version* du: 16.08.2002).
- [25]. Pandémie H1N1 Guide de référence, (pH1N1) vaccin antigrippal rapide *Winnipeg Regional Health Authority* 2009.
- [26]. R.Carol, L. Keita, A.Duncan, SH. Okennedy, N. Soderholm, J. Rhodes, J. Campbell, "La translocation de la maladie de Crohn Escherichia coli dans les cellules M: effets de contraste de fibres végétales et des émulsionnants solubles" . *Gut* 59 (10), 1331-1339,2010.
- [27]. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN) (1978) Nomenclature of lipids (*Biochem. J.* ,171,21-35, 1976),
- [28]. [PDF] Fiche de la lécithine par ADM. Consulté le 7 décembre 2012.
- [29]. T. Gobley, « Sur la lécithine et la cérébrine », *Journal de Pharmacie et de Chimie*, vol. t20,166-161 ,103-98 .p,1874 .

[30]. Philippe TRIBOULET, NOTIONS DE BASES SUR LES PLANS D'EXPERIENCES, Lycée Niepce – Chalon sur Saône, 2008

[31]. GOUPY Jacques «Introduction aux Plans d'expériences».Dunod. Paris. 303 pages. (2001).

[32].J. Otarola, A. Guillermina Lista, B. Fernández Band, M. Garrido, Capillary electro phoresisto determine entrapment efficiency of anano structured lipid carrier loaded with piroxicam, Journal of Pharmaceutical Analysis. Analytical Chemistry Section, INQUISUR (UNS-CONICET), Argentina, May 2014.

[33]. https://fr.wikipedia.org/wiki/Type_Winsor

Glossaires

Absorption : Où les molécules restent à la surface. Ce phénomène est différent de l'adsorption où les molécules restent à la surface. Les molécules absorbées, quant à elles, entrent à l'intérieur de la phase (i.e. en profondeur dans le volume). L'absorption est donc la rétention d'une substance par une autre

Adsorption : A ne pas confondre avec l'absorption, est un phénomène de surface (où les molécules restent à la surface) par lequel des atomes ou des molécules de gaz ou de liquides (adsorbats) se fixent sur une surface solide (adsorbant) selon divers processus plus ou moins intenses comme les interactions de Van der Waals ou les interactions dipolaires

Biodisponibilité : définit par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède. La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale.

Crème : Consistance molle, peu épaisse, constituée d'une émulsion H/E ou E/H. Pénétration plus aisée dans les tissus cutanés.

Dispositif transdermique: Petit réservoir de PA fixé sur la peau, la membrane en contact avec la surface cutanée, libère progressivement le PA qui pénètre dans la circulation générale après diffusion à travers la peau.

Electrostatique : est une branche de la physique qui étudie les phénomènes créés par des charges électrique statique pour l'observateur.

Force de Van Der Waals : Une interaction électrique de faible intensité entre atomes, molécules, ou entre molécule est un cristal.

Hydrophile : un composé ayant une affinité pour l'eau et tendance à s'y dissoudre.

Hydrophobe : un composé qui n'interagit pas avec les molécules d'eau.

Kératolytiques : La plupart des cellules épidermiques sont des kératinocytes qui sont formés par différenciation des cellules de la couche basale

Molécule amphiphile : (C'est une espèce chimique (que se soit une molécule ou ion) qui présente un double affinité, à la fois hydrophile et lipophile (hydrophobe).

Plan d'expérience : Correspond à toutes les mesures d'organisation prises pour effectuer l'étude ; il comprend le schéma expérimental, définit de façon précise les méthodes, les

appareils utilisés, les modes opératoires, les produits, les jours de manipulation, les opérateurs....

Polymorphisme : Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à exister à l'état solide suivant diverses structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissous, à l'état fondu ou à l'état gazeux

Spéctrophotométrie UV/VIS : est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution. Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert.

Surface de réponse (MSR) : A pour but d'explorer les relations entre les variables dépendantes et indépendantes impliquées dans une expérience.

Système dispersé : nous comprenons tous les systèmes dans lesquels une phase est dispersée, sous la forme de particules ayant une taille typique de l'ordre du micromètre (10^{-6} μm), dans une autre avec laquelle elle est immiscible. On peut citer quelque exemple: les mousses liquides (dispersion d'un gaz dans un liquide) ou solides (dispersion d'un gaz dans un solide); les émulsions (dispersions d'un liquide dans un autre liquide) ; les suspensions solides (dispersion d'un solide dans un liquide) ; les aérosols (dispersions d'un liquide dans un gaz).

Stratum corneum : Elle dite aussi la couche cornée qui se trouve dans l'épiderme, est la couche la plus superficielle de la peau et son épaisseur est de 10 –20 μm . Elle est composée de cellules mortes, les cornéocytes, qui sont empilés sous forme de couches superposées. Elles sont enveloppées d'une couche protéique qui est particulièrement insoluble et très stable à cause du degré élevé de liaisons des protéines.