

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE
MEMOIRE DE MASTER
SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

**Optimisation de la composition d'un gel pharmaceutique
par étude rhéologique**

Présenté par : **SIDALI Lilia**

Soutenu publiquement, le 27 /06 /2018, *devant le Jury composé de :*

AHMED ZAÏD	Toudert	Professeur	ENP	PRESIDENT
TOUZOUIRT	Saida	MCB	UMMTO	ENCADREUR
KESSAL	Fetta	MAHU	UMMTO	EXAMINATEUR
KHALDI	Nassima	MAA	UMMTO	EXAMINATEUR

DEDICACES

*À l'âme de ma très chère mère,
A mon père, frères, sœurs et proches,
A mes meilleurs amis que j'aime profondément,
Ce travail n'aurait pas vu le jour sans votre soutien et vos encouragements.*

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, je remercie Dieu qui m'a aidé et m'a donné la patience et le courage durant ces années d'étude.

La construction de ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention de certaines personnes. Qu'elles trouvent ici l'expression de mes plus sincères remerciements pour leurs précieux conseils.

La première personne que je tiens à remercier est mon encadreur Mlle. TOUZOUIRT Saida, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port.

Mes remerciements vont également au Pr. AHMED ZAID Toudert de l'école nationale polytechnique – El Harrach pour son accueil, sa confiance, et l'aide qu'il m'a apportée pour l'accomplissement de mon travail.

Nos remerciements s'adressent également aux membres du jury, qui ont accepté d'examiner ce travail.

Je tiens à remercier Mr. BELAMRI Rachid, ingénieur en chimie et en biologie et fournisseur privé de produits chimiques à Kouba, de m'avoir épargné quelques complications avec la générosité et la gentillesse dont il a fait preuve.

Je remercie Mr. AOUABED Ali, ainsi que Mr. HADJSADOK Professeur et MCA à l'université Saad Dahleb – Blida de m'avoir permis d'effectuer mon étude rhéologique au sein du Laboratoire d'Analyse Fonctionnelle des Procédés Chimiques de l'université Saad Dahleb – Blida.

Je remercie particulièrement Mme BELHADJI Lynda pour son aide et ses précieux conseils, ainsi que tous les membres du Laboratoire d'Analyse Fonctionnelle des Procédés Chimiques de l'Université Saad Dahleb de Blida plus précisément Mlle MOKDAD, Mme EZZEROUG et Mlle FOUZIA.

J'adresse ma reconnaissance à Mme. LAMARI épouse NOUREDDINE Lynda, professeur à l'Ecole Normale Supérieure – Kouba, qui m'a permis d'effectuer mon étude microbiologique au sein du Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens.

J'exprime toute ma reconnaissance et gratitude à l'administration et à l'ensemble du corps enseignant de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou pour leurs efforts à nous garantir la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours encouragée au cours de mon cursus et pendant la réalisation de ce mémoire.

Résumé

L'objectif de notre travail est de formuler un gel pharmaceutique à base d'acide salicylique à 1% en utilisant la méthode des plans d'expériences, et ce afin de trouver les proportions convenables qui assureraient la stabilité de notre produit qui sera évaluée par étude rhéologique, L'étude est complétée par une évaluation de l'activité antibactérienne vis-à-vis de trois souches bactériennes: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa et une levure : Candida albicans. Les résultats ont montré une bonne stabilité avec 2,55% de carbopol934 et 0,4% d'HEC, notamment, une activité antibactérienne vis-à-vis de Staphylococcus aureus.

Mots clés : gel, acide salicylique, plans d'expériences, étude rhéologique, activité antibactérienne.

Abstract

The aim of our work is to formulate a 1% salicylic acid pharmaceutical gel using experimental design method, in order to find the appropriate proportions, which would ensure the stability of our product. This technique will be evaluated by rheological study. In addition, the study is completed by an evaluation of antibacterial activity against three bacterial strains Viz.: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa and a yeast: Candida albicans. The results showed good stability with 2.55% carbopol934 and 0.4% HEC, namely, antibacterial activity against Staphylococcus aureus.

Keywords: gel, salicylic acid, experimental design, rheological study, antibacterial activity.

ملخص

الهدف من عملنا هو تصميم هلام صيدلي بحامض الساليسيليك بنسبة 1% باستخدام منهجية خطط الخبرات من اجل ايجاد النسب المناسبة التي تضمن استقرار منتجنا الذي سيتم تقييمه من خلال دراسة ريولوجية. بالإضافة الى دراسة للنشاط المضاد للبكتيريا على ثلاث سلالات بكتيرية و خميرة. اظهرت النتائج استقرارا جيدا مع 2.55% من الكربوبول934 و 0,4% من الادغوكسي اثيل سيلولوز. تأثير مضاد للجراثيم ضد بكتيرية الستافيلوكوكوس اوربوس .
كلمات مفتاحية : تصميم, هلام, حامض الساليسيليك, خطط الخبرات, دراسة ريولوجية, تأثير مضاد للجراثيم.

Glossaire

Aerogel : matériau semblable à un gel où le composant liquide est remplacé par du gaz.

Agent chélatant : Substance chimique qui a la propriété de fixer durablement des ions positifs pour former un complexe soluble.

Agent humectant : substance hygroscopique utilisée pour absorber l'humidité.

Algorithme d'optimisation : sert à déterminer le jeu de paramètres d'entrée d'une fonction donnant à cette fonction la valeur maximale ou minimale.

ANOVA : analysis of variance, est un modèle statistique utilisé pour comparer les moyennes d'échantillons.

Candida albicans : de la famille des Saccharomycetaceae, c'est l'espèce de levure la plus importante et la plus connue du genre Candida, vivant à l'état naturel dans les muqueuses de l'être humain. On le retrouve dans 80 % de la population, et il n'entraîne habituellement aucune maladie ou symptôme en particulier.

Colloïdes, solutions colloïdales : sont des mélanges (liquide, gel) qui contiennent, en suspension, des particules. Ces particules, ou objets colloïdaux, ont une taille supérieure aux molécules qui les constituent (taille supramoléculaire) mais suffisamment petite pour que le mélange demeure homogène.

Contrainte critique : Dans le cas du comportement (visco) plastique, l'écoulement n'a lieu qu'au-delà d'une certaine valeur de contrainte à appliquer sur le fluide, Cette contrainte est appelée contrainte critique ou contrainte seuil.

Contrainte de cisaillement : contrainte mécanique appliquée de manière parallèle ou tangentielle à une face d'un matériau, par opposition aux contraintes normales qui sont appliquées de manière perpendiculaire. C'est le rapport d'une force à une surface. Elle possède donc la dimension d'une pression.

Corrélation : Relation existant entre deux notions.

Craquellement : formation de nombreuses fentes, à la surface, qui dessinent des polygones.

Degré de liberté : désigne le nombre de variables aléatoires qui ne peuvent être déterminées ou fixées par une équation.

Glossaire

Equilibre dynamique : dans lequel une réaction réversible se produit.

Escherichia coli : Également appelée colibacille et abrégée en E. coli de la famille des Enterobacteriaceae, c'est une bactérie intestinale (Gram négatif) des Mammifères, très commune chez l'être humain.

Facteur : paramètre d'entrée d'un système (variable d'entrée) est appelé facteur X. ce facteur est une cause possible de variation de la réponse Y.

Fluide thixotrope : fluide renfermant des inclusions solides (béton, sable + eau...) et qui ont la particularité de voir leurs propriétés d'écoulement varier avec le temps.

Force de Van Der Waals : interaction de faible intensité entre atomes, ou molécule.

Force répulsive : Force en vertu de laquelle certains corps se repoussent mutuellement.

Gram: Les bactéries à Gram positif ou négatif sont mises en évidence par une technique de coloration appelée coloration de Gram. Cette technique de coloration, qui permet de classer les bactéries dans deux catégories générales, repose sur les caractéristiques membranaires et de paroi de la bactérie.

Hydrocolloïde : Des macromolécules hydrosolubles qui, en solution aqueuse, gênent la mobilité de l'eau et déterminent ainsi le comportement rhéologique du produit.

Hygroscopique : substance qui a tendance à absorber l'humidité de l'air, par absorption ou par adsorption.

Inoculum : échantillonnage de micro-organismesensemencé dans un milieu de culture.

Inspide : n'a aucune saveur, aucun goût.

Interaction coulombienne : force de l'interaction électrique entre deux particules chargées électriquement.

Liaison de coordination : ou liaison dative, liaison covalente entre deux atomes pour lesquels les deux électrons partagés dans la liaison proviennent du même atome.

Liaisons physiques : interactions de faibles intensités entre atomes ou molécules créant des liens physiques entre eux.

Glossaire

Liquide plastique idéal (fluide de Bingham) : modèle théorique de milieu viscoplastique qui correspond à un comportement de solide parfait sous faibles contraintes, et à un comportement de fluide visqueux au-delà d'une contrainte-seuil.

Milieu Mueller-Hinton : gélose riche pour la réalisation de l'antibiogramme standard.

Milieu Sabouraud : gélose et milieu d'isolement des Fungi (moisissures et levures).

Mouvement laminaire : mode d'écoulement d'un fluide où l'ensemble du fluide s'écoule plus ou moins dans la même direction.

Photo dimérisation : opération d'addition de deux éléments pour constituer un dimère par addition de lumière.

Plasma : fluide constitué de particules ionisées correspondant à un quatrième état de la matière.

Plastique fluidifiant : diminution irréversible de la viscosité dynamique.

Procédé sol-gel : permet la production de matériaux vitreux, éventuellement microporeux à macroporeux par polymérisation sans recourir à la fusion.

Propriété laxative : accélère le transit intestinal.

Pseudomonas aeruginosa : bactérie de la famille des Pseudomonadales, autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, bacille du pus bleu ou pyo, est une bactérie gram-négative du genre Pseudomonas qui dans certains cas peut être pathogène.

Réponse : La réponse Y (variable de sortie) correspond à un paramètre de sortie d'un système étudié.

Réticulation : Transformation d'un polymère linéaire en polymère tridimensionnel par création de liaisons transversales.

Rhéopaississant : inverse à la rhéofluidification, est assez rare. La viscosité augmente lorsque le taux de cisaillement augmente.

Rhéofluidifiant : ou pseudoplastique, désigne le fait que la viscosité dynamique diminue lorsque le taux de cisaillement augmente, le produit devient plus fluide.

Glossaire

Stabilisant : additif qui aide à préserver la structure et l'état physico-chimique des préparations.

Staphylococcus aureus : de la famille Staphylococcaceae, c'est l'espèce la plus pathogène du genre Staphylococcus. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et, dans certains cas extrêmes, d'infections potentiellement mortelles.

Tampons pH : solution qui maintient approximativement le même pH malgré l'addition de petites quantités d'un acide ou d'une base

Test de Fisher : Un test d'hypothèse statistique qui permet de tester l'égalité de deux variances en faisant le rapport des deux variances et en vérifiant que ce rapport ne dépasse pas une certaine valeur théorique que l'on cherche dans la table de Fisher.

Valeur-p : parfois aussi appelée p-value, est la probabilité d'obtenir la même valeur (ou une valeur encore plus extrême) du test si l'hypothèse nulle était vraie.

Variance : indique de quelle manière la série statistique ou la variable aléatoire se disperse autour de sa moyenne.

Viscoélastique linéaire : comportement d'un matériau intermédiaire entre celui d'un solide élastique idéal et celui d'un liquide visqueux newtonien, leur déformation augmente linéairement avec le temps lorsqu'ils sont soumis à une contrainte.

Viscoplastique : matière qui possède le comportement d'un solide plastique et d'un fluide visqueux à la fois où l'écoulement serait dépendant de certains paramètres.

Viscosité : ensemble des phénomènes de résistance à l'écoulement se produisant dans la masse d'une matière, pour un écoulement uniforme et sans turbulence.

Vortex : mouvement tourbillonnaire de fluide ou de particules.

Xerogel : matériau à réseau macromoléculaire d'oxydes, vitreux, fabriqué par le procédé sol-gel.

Symboles et Abréviations

VDW : Force de Van Der Waals

pH : potentiel hydrogène

PA : principe actif

HEC : hydroxyéthyl cellulose

E. coli : Escherichia coli

Pa.s : pascal * seconde

Cm²/s : Cm² par seconde

Y : réponse étudiée

x₁, x₂ : niveaux des deux facteurs 1 et 2

a₀, a₁, a₂ : coefficients du modèle

tr/min : tour par minute

T° : température

S⁻¹ : 1/seconde

Hz : Hertz

Tour/s : tour par seconde

V1 : vitesse de cisaillement (s⁻¹)

V2 : viscosité du gel (Pa.s)

b : viscosité à l'infini (Pa.s)

η : viscosité du gel (Pa.s)

c : $\eta_0 - \eta_\infty$ (Pa.s)

γ : contrainte de cisaillement (s⁻¹)

μl : microlitre

R²aju : coefficient de détermination ajusté

Fcrit : F- critique

Fobs : F –observé

DDL : degré de liberté

Liste des figures

Figure 1. Courbes d'écoulement des gels formulés.....	20
Figure 2. Pelote de macromolécules enchevêtrées (A) et macromolécules sous cisaillement orientées dispersées (B).....	21
Figure 3. Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la viscosité à l'état initial.	23
Figure 4 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la viscosité à l'état infini.	24
Figure 5. Histogramme de l'influence des facteurs sur la viscosité à l'état initial.	25
Figure 6. Histogramme de l'influence des facteurs sur la viscosité à l'état infini.....	26
Figure 7. Evolution des résidus pour la viscosité à l'état initial.	28
Figure 8. Evolution des résidus pour la viscosité à l'état infini.....	29
Figure 9. Courbe d'écoulement de la formule optimale et du produit fini.	32
Figure 10. Courbe représentative de viscoélasticité du produit fini.	33
Figure 11. Effet antibactérien positif	34
Figure 12. Effet antibactérien négatif.	35

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des gels.	2
Tableau 2. Agents gélifiants usuellement utilisés.	5
Tableau 3. Méthodes de préparations des gels.	7
Tableau 4. Composants des gels.....	13
Tableau 5. Matériel de laboratoire.....	13
Tableau 6. souches bactériennes et levure utilisées.....	14
Tableau 7. Facteurs étudiés et leurs niveaux exprimés en valeurs codées (-1 pour le niveau inférieur, +1 pour le niveau supérieur) et en valeurs réelles.....	15
Tableau 8. Matrice d'expériences et résultats enregistrés.	22
Tableau 9. Analyse de la variance pour la viscosité à l'état initial.	27
Tableau 10. Analyse de la variance pour la viscosité à l'état infini.	27
Tableau 11. Valeurs de R^2 et Q^2 de la viscosité à l'état initial.	30
Tableau 12. Valeurs de R^2 et Q^2 de la viscosité à l'état final.	30
Tableau 13. Propriétés désirées pour la formule.	31
Tableau 14. Solutions renvoyées par le logiciel Modde 6.....	31
Tableau 15. résultats enregistrés pour la formule optimale.....	32
Tableau 16. Composition du produit fini.	32
Tableau 17. Résultats enregistrés pour le produit fini.....	33
Tableau 18. Résultats de l'analyse antibactérienne.....	34
Tableau 19. Table de Fisher-Snedecor ($\alpha= 5\%$).....	annexe 1

Table des matières

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale.....1

Synthèse bibliographique

1. Gel..... 2

1.1. Définition 2

1.2. Classification des gels..... 2

1.3. Composition..... 3

1.4. Voies d'administration des gels 3

1.5. Usages des gels 3

1.6. Caractéristiques et stabilité des gels 4

2. Formulation et caractérisation 4

2.1 Gélifiant 4

2.1.1 Carbopol934 6

2.1.2 Hydroxyéthyl cellulose..... 6

2.2 Procédés de formulation des gels..... 6

2.3 Caractérisation des gels 8

2.3.1 Etude des paramètres physico-chimiques..... 8

2.3.2 Mesure de la viscosité..... 8

2.3.3 Etude rhéologique..... 8

2.3.3.1 Types d'écoulement des fluides..... 9

2.3.3.1.1 Fluides sans contrainte critique 9

2.3.3.1.2 Fluides avec contrainte critique..... 9

2.3.3.1.3 Fluides thixotrope..... 9

Table des matières

2.3.3.1.4 Fluides viscoélastiques	9
2.3.3.2 Rhéologie des produits semi-solides.....	9
2.3.4 Analyse antibactérienne.....	10
3. Optimisation	10
3.1 Définition.....	10
3.2 Plan de surface de réponse.....	10
3.3 Types de plans de surface de réponse.....	11
3.3.1 Plan composite centré.....	11
3.3.2 Plans de Box-Behnken	11
3.3.3 Plans de Doehlert.....	12
3.4 Intérêt de l'optimisation	12

Etude pratique

Matériel et méthodes

1. Matériel et produits.....	13
1.1 Produits chimiques.....	13
1.2 Matériel de laboratoire.....	13
1.3 Souches bactériennes et levure	14
2. Méthodes.....	14
2.1 Méthodologie des plans d'expériences	14
2.1.1 Choix des facteurs	14
2.1.2 Choix du plan d'expériences	15
2.1.3 Choix des réponses	15
2.1.4 Construction du plan composite centré	15
2.2 Procédé de formulation.....	16
2.3 Etude rhéologique	16
2.3.1 Test d'écoulement.....	16
2.3.2 Viscoélasticité :	17

Table des matières

2.3.3	Modélisation des courbes	17
2.4	Incorporation du PA.....	18
2.5	Analyse microbiologique du produit fini.....	18
2.5.1	Préparation de l'inoculum	18
2.5.2	Préparation du milieu de culture.....	18

Résultats et interprétations

1.	Etude des paramètres physico-chimiques.....	20
2.	Etude rhéologique des formulations de gels	20
3.	Validation du modèle	22
3.1	Adéquation du modèle	22
3.1.1	Viscosité à l'état initial	22
3.1.2	Viscosité à l'état infini.....	23
3.2	Facteurs significatifs :	24
3.2.1	Viscosité à l'état initial	24
3.2.2	Viscosité à l'état infini.....	25
3.3	Analyse de la variance	26
3.3.1	Viscosité à l'état initial	26
3.3.2	Viscosité à l'état infini.....	27
3.4	Etude des résidus	28
3.4.1	Viscosité à l'état initial	28
3.4.2	Viscosité à l'état infini.....	28
4.	Modélisation à l'aide du logiciel Modde.6.....	29
4.1	Viscosité à l'état initial	29
4.2	Viscosité à l'état infini	30
5.	Optimisation de la formule.....	30
6.	Etude rhéologique du produit fini	32
6.1	Courbe d'écoulement.....	32
6.2	Viscoélasticité.....	33
7.	Analyse microbiologique du produit fini	34

Table des matières

Conclusion générale.....36

Bibliographie

Annexes

Introduction générale

Dans le domaine pharmaceutique, les formes semi-solides pour application topique peuvent se présenter sous forme de gel, de crème, de pommade ou de pâte.

Les gels pour application cutanée ont fait l'objet de plusieurs études, qui ont montré leur grande efficacité locale. En plus de l'efficacité, l'intérêt porté aux gels est justifié par le fait qu'ils présentent de rares effets indésirables dû à la faible quantité de médicament qui passe dans le sang. Par conséquent, le risque d'effets indésirables est faible comparé à celui d'un médicament similaire présenté sous une autre forme (comprimé ou gélule).

Le carbopol 934 est un gélifiant à large utilisation dans le domaine pharmaceutique malgré son importante contrainte critique, qui influe sur la libération du principe actif lors de l'application cutanée des gels. Pour remédier à cela, il est combiné à l'hydroxyéthyl cellulose.

L'acide salicylique est connu pour ses propriétés antiseptiques, mais c'est un composant très instable en milieu aqueux. Son pH acide rend son incorporation délicate car il risque de casser les gels à base de Carbopol.

Deux objectifs principaux sont tracés pour ce travail :

- Trouver les proportions des agents gélifiants idéales pour une stabilité optimale du gel.
- Définir le protocole adéquat pour incorporer l'acide salicylique sans perdre la texture du gel.

Le présent document est organisé en deux grandes parties :

- La première est consacrée à la synthèse bibliographique.
- La deuxième est consacrée à la partie expérimentale du travail, et qui se présente en deux chapitres :
 - Matériel et méthodes utilisés pour formuler et caractériser le gel.
 - Résultats expérimentaux : exploitation et interprétation.

Enfin, une conclusion générale qui nous rappellera les principaux résultats obtenus et les perspectives.

Synthèse bibliographique

Synthèse bibliographique

1. Gel

1.1. Définition

Le gel est un état de la matière. Il s'agit généralement d'une solution ou d'une suspension colloïdale qui subit une transformation physique ou chimique conduisant à un état semi-solide tout en conservant une grande partie du solvant à l'intérieur de sa structure. [1]

Les gels sont doux et humides, ils ressemblent à des matériaux solides mais ils sont capables de subir de grandes déformations, ce qui est en contraste avec la plupart des matériaux industriels, tels que les métaux, les céramiques et les matières plastiques qui sont secs et durs.[1]

1.2. Classification des gels

Les gels peuvent être classés selon plusieurs critères, le tableau 1 regroupe les différentes classes des gels.

Tableau 1. Classification des gels. [1]

Classification générale	Milieu de gonflement	Liquide	Hydrogel (eau), Organogel (solvant organique) ; Lyogel (solvant huileux) ; Alcoogel (alcool)
		Gaz	Xerogel ; Aérogel (air)
		Solide	Polymère - Gel polymère
	Polymère de constitution	Gel naturel	Gel de protéine ; Gel de polysaccharide
		Gel synthétique	Gel de polymère organique Gel de polymère inorganique
		Gel hybride	Polysaccharide, et polymère synthétique Polymère de protéine, et gel synthétique
Réticulation	Liaison covalente	-----	
	Interaction moléculaire	Interaction Coulombienne Liaison hydrogène Liaison de coordination	
Gels physiques et gels chimiques	Gels physiques	Tout processus physique qui favorise une association entre certains points des différentes chaînes d'un polymère peut conduire à un gel. Les connexions, appelées nœuds de réticulation ne sont pas permanentes.	
	Gels chimiques	Ils sont constitués de chaînes polymères liées entre elles par des liaisons covalentes. Les nœuds de réticulation du réseau ont un caractère permanent et ne dépendent pas de facteurs extérieurs.	
Microgels et macrogels	Microgels	Constitués de particules de gel qui gonflent dans le bon solvant.	
	Macrogels	Gels avec des tailles de pores plus grandes que celles des gels de polymère gonflés d'une manière homogène mais plus petites que la taille des pores dans une mousse de polymère	

Synthèse bibliographique

1.3. Composition

Les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. [2]

La quantité d'agent gélifiant varie, entre autre, selon la fonction principale du gel : un gel lubrifiant contiendra par exemple moins d'agents gélifiants qu'un gel dermatologique.

Ils contiennent aussi au moins un principe actif dissout ou dispersé dans cette phase, et peuvent aussi contenir des agents humectants afin de retenir l'eau et éviter le craquellement des gels tels que le propylène glycol, le glycérol ou le sorbitol, des tampons pH, des agents de conservation, des agents chélatants, des parfums et des colorants. [3]

Les gels lipophiles (oléogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol ou du propylèneglycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium. [2]

1.4. Voies d'administration des gels

Les gels permettent un contact prolongé avec la surface qu'ils couvrent. C'est pour cette raison, qu'ils sont utilisés par différentes voies d'administration telles que la voie cutanée (grandes zones pileuses et cuir chevelu), la voie vaginale, la voie ophtalmique et la voie parentérale.

Dans ce dernier cas, on parle de gels injectables. Ces gels sont destinés à être administrés grâce à un dispositif médical d'injection tel qu'une seringue. Ils sont utilisés en médecine esthétique, en orthopédie, en ophtalmologie.

1.5. Usages des gels

L'utilisation des gels est assez répandue, notre travail ici est limité aux domaines pharmaceutiques et cosmétique seulement. [4]

Les gels sont utilisés en tant que systèmes de libération pour une administration par voie orale sous la forme de gels proprement dits, ou de gélules de gélatine; pour les médicaments topiques appliqués directement sur la peau, les muqueuses ou les yeux; et pour les formes à action prolongée de médicaments injectés par voie intramusculaire ou implantés dans le corps. [4]

Synthèse bibliographique

En cosmétique, les gels ont été utilisés dans une grande variété de produits, y compris les shampooings, les produits de parfumerie, les dentifrices et les préparations pour les soins de la peau et des cheveux.

1.6. Caractéristiques et stabilité des gels

L'inclusion d'un agent gélifiant dans une formulation liquide devrait fournir une matrice solide qui peut être cassée facilement lorsqu'elle est soumise aux forces de cisaillement. Ces forces de cisaillement peuvent être générées en secouant une bouteille ou en serrant un tube, ou pendant une application topique. [4]

Le gel présente un faible changement de viscosité sous les variations de température d'utilisation et de stockage normales, cela minimise les changements inacceptables dans les caractéristiques du produit. [4]

De nombreux gels, en particulier ceux de nature polysaccharidique, sont sensibles à la dégradation microbienne. L'incorporation d'un agent de conservation approprié devrait prévenir la contamination et la perte subséquente des caractéristiques du gel en raison de l'attaque microbienne. [4]

Les caractéristiques du gel doivent correspondre à l'utilisation prévue. Un gel topique ne doit pas être collant. Une concentration trop élevée d'agent gélifiant ou l'utilisation d'un poids moléculaire excessif peuvent produire un gel difficile à distribuer ou à appliquer. Un gel ophtalmique doit être stérile. Les consommateurs ont tendance à préférer le produit en gel avec une grande clarté optique. Le but est de produire un produit gel stable et économique convenant parfaitement à l'usage auquel il est destiné. [4]

2. Formulation et caractérisation

2.1 Gélifiants

Idéalement, les agents gélifiants utilisés en pharmaceutique et en cosmétique doivent être inertes, sans danger et ne réagissant pas avec les autres composants de la formulation. [4]

Les agents gélifiants usuellement utilisés en formulations pharmaceutiques sont regroupés en dérivés ioniques (anioniques et cationiques), et dérivés non ioniques

Le tableau 2 montre les différents gélifiants usuellement utilisés, leurs caractéristiques ainsi que leur type.

Synthèse bibliographique

Tableau 2. Agents gélifiants usuellement utilisés. [5]

Agent gélifiant	Caractéristiques	Type	
Carbopols	<ul style="list-style-type: none"> - Poudre blanche - Odeur acétique - Insoluble dans l'eau - Forme colloïdal après dispersion dans l'eau - Hygroscopique - Stabilisant 	Dérivés	anioniques
Alginate (de Sodium, de Calcium)	<ul style="list-style-type: none"> - Poudre blanche - Inodore et sans saveur - Très soluble dans l'eau - Synthétisé à partir de l'acide alginique - Extrait d'algues brunes 	Dérivé	anionique
Cellulose (carboxyméthylcellulose sodique)	<ul style="list-style-type: none"> - Poudre blanche - Soluble dans l'eau 	Dérivés	anioniques
Chitosane	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait de la coquille des crustacés 	Dérivé	cationique
Gomme Agar gar	<ul style="list-style-type: none"> - Très puissant gélifiant - propriétés laxatives - N'est pas digéré dans l'estomac et les intestins 	Dérivés	non ioniques
Gomme Xanthane	<ul style="list-style-type: none"> - Poudre blanchâtre inodore et insipide - Polyoside ramifié - Stable en milieu acide - Soluble dans l'eau - Insoluble dans l'alcool 	Dérivés	non ioniques
Celluloses (hydroxyéthylcellulose)	<ul style="list-style-type: none"> - Substance colloïdal - Possibilité d'être combiné à un autre polymère hydrosoluble non ionique - Emprisonnement de l'eau - Mauvaise dispersion 		

Synthèse bibliographique

2.1.1 Carbopol934

Le Carbopol 934 est un carbomère très utilisé dans le domaine pharmaceutique, produit à partir du monomère d'acide acrylique. Dispersées dans l'eau, les macromolécules se déploient graduellement jusqu'à atteindre plusieurs fois leur volume initial après neutralisation avec de l'hydroxyde de sodium (NaOH). Le gonflement des structures polymériques donne naissance à des microgels et c'est le contact entre ces microgels qui est responsable des propriétés gélifiantes du carbopol, il présente en milieu aqueux un caractère non newtonien (rhéofluidifiant, viscoélastique...) [6]

Sous forme de gel, le carbopol est un fluide à seuil, la structure interne du carbopol rend difficile tout mouvement au sein du matériau, il ne peut se déformer que s'il est soumis à une contrainte supérieure à une valeur seuil allant jusqu'à 82 Pa. [7]

La valeur importante de la contrainte seuil des gels à base de carbopol implique une grande influence sur les propriétés rhéologiques de ces derniers, ce qui conduit à une faible libération du principe actif. [8]

2.1.2 Hydroxyéthyl cellulose

L'hydroxyéthyl cellulose (HEC) est une substance colloïdale non ionique de la famille des éthers de la cellulose, elle peut être utilisée pour plusieurs fonctions, entre autre comme épaississant colloïdal dans la formulation des gels. [9]

Le taux de libération du principe actif dans un gel est principalement lié à ses paramètres rhéologiques, en effet la viscosité des formulations joue un rôle important dans le contrôle de la libération du médicament, les formulations à base d'HEC présentent une meilleure libération du PA pour l'administration topique. [8]

2.2 Procédés de formulation des gels

L'état de gel est un état dans lequel une grande quantité de solvant est placée entre les réseaux de polymère qui sont formés par réticulation. Ainsi formuler un gel consiste à obtenir une structure polymérique réticulée.

La structure réticulée peut être formée par des liaisons covalentes ou par des liaisons physiques interchaines. Il existe des méthodes pour réaliser la réticulation des polymères pendant ou après la polymérisation. [1]

Synthèse bibliographique

Tableau 3. Méthodes de préparations des gels. [1]

Préparation des gels par liaisons covalentes		Réalisation de réticulation pendant la polymérisation	
Préparation des gels par liaisons covalentes	Réticulation des chaînes de polymère déjà formées	Polymérisation thermique	Par addition de la chaleur : polymérisation du vinyle
		Polymérisation catalytique	Cas des peroxydes qui provoquent une réaction d'oxydoréduction.
		Photo-polymérisation	Polymérisation et réticulation effectués par l'intermédiaire d'une lumière.
		Polymérisation par radiation	Monomères vinyliques polymérisés par les rayonnements Gamma.
		Polymérisation par plasma	Dans le plasma à basse température par l'irradiation de lumière.
		Electro-polymérisation	monomères vinyliques polymérisés par électrolyse
Préparation des gels par des liaisons physiques intermoléculaires	Polymères synthétiques	Réactions chimiques	Certains polymères avec des groupements réactifs sont réticulés par des groupements correspondants
		Photo-réticulation	Réaction de photo-addition, suivie d'une photodimérisation.
		Réticulation par radiation	Polymère réticulé par un rayonnement à l'état solide suivi d'un gonflement avec un solvant approprié. Ou une solution de polymère irradiée et gélifiée.
		Réticulation par plasma	Réticulation avec les espèces actives d'un gaz inerte.
		Réticulation par des liaisons hydrogènes	Le polyvinyle alcool (PVA) se gélifie en microcristaux qui sont formés par des liaisons hydrogène entre les points de réticulation
	Polymères naturels et biologiques	Réticulation par des liaisons statiques	Le mélange de polyélectrolytes avec des charges différentes mène à des congrégations moléculaires via des interactions statiques et deviennent des points de liaisons pour former des gels.
		Réticulation par des liaisons de coordinations	Gels au caractère thermoréversible. Ils deviennent sol à haute température.
		Réticulation par des liaisons de Van Der Waals	Via les forces de VDW ces gels sont généralement troubles et hétérogènes, leurs propriétés changent avec la composition des monomères, la température et la composition de solvant.
		Réticulation par des liaisons hydrogènes	Les polysaccharides qui sont réticulés par des liaisons hydrogène comprennent l'amidon, l'agar, carraghénane, ils sont très utilisés dans l'industrie pharmaceutique.
		Réticulation par des liaisons de coordinations	Les hydrocolloïdes tels que le sel de l'acide alginique, la pectine, et le mannane Konyak deviennent des gels avec l'addition d'ions métalliques divalents.
		Réticulation par des liaisons hydrophobes	Structure de réticulation unique pour les hydrogels.

2.3 Caractérisation des gels

2.3.1 Etude des paramètres physico-chimiques

- Aspect
- Couleur
- pH

2.3.2 Mesure de la viscosité

La viscosité sert à mesurer la résistance d'un fluide à l'écoulement. Plus la viscosité est élevée, plus le fluide s'écoule lentement. [10]

Les coefficients de viscosité sont des grandeurs physiques qui jouent un rôle essentiel en rhéologie. Leur connaissance suffit parfois à caractériser de façon précise le comportement rhéologique du matériau. [11]

On définit différents coefficients de viscosité :

- Viscosité dynamique ou apparente (Pa.s)
- Viscosité cinématique (cm^2/s)
- Viscosité relative, spécifique, intrinsèque

La viscosité est mesurée en utilisant un viscosimètre, mais peut être obtenue par l'étude rhéologique qui nous renseigne sur plusieurs paramètres à la fois entre autre la viscosité du fluide.

2.3.3 Etude rhéologique

La rhéologie est une discipline qui traite de l'écoulement, des déformations des matériaux sous l'action de contraintes en fonction de leur vitesse de cisaillement et de leur variation au cours du temps. [11]

Elle joue un rôle très important dans les procédés puisqu'elle fournit une caractérisation complète et précise de la structure étudiée, elle permet des corrélations et des interprétations moléculaires ainsi qu'une identification et un suivi de stabilité. [5]

Le mouvement laminaire de cisaillement est un mouvement au cours duquel le matériau présente une structure en lamelles, en couches adjacentes, la déformation du matériau s'effectue par un glissement relatif des différentes couches les unes sur les autres sans transfert de matière entre les couches. [11]

2.3.3.1 Types d'écoulement des fluides

Il existe plusieurs classes :

2.3.3.1.1 Fluides sans contrainte critique

Ce comportement regroupe les fluides aux comportements rhéofluidifiants et aux comportements rhéoépaississants.

Les fluides rhéofluidifiants (ou pseudoplastiques) ont une viscosité qui diminue avec l'augmentation de la contrainte de cisaillement. Tandis que les fluides rhéoépaississants ont une viscosité qui augmente avec l'augmentation de la contrainte de cisaillement. [12]

2.3.3.1.2 Fluides avec contrainte critique

Concerne les fluides viscoplastiques. Le comportement plastique de ces fluides se traduit par l'existence d'une contrainte de cisaillement seuil en dessous de laquelle l'écoulement n'est pas favorisé. [12]

Il existe deux types de liquides plastiques :

- Liquide plastique idéal (fluide de Bingham)
- Liquide non idéal avec un comportement plastique fluidifiant.

2.3.3.1.3 Fluides thixotrope

A une vitesse de cisaillement constante les fluides thixotrope ont une viscosité qui diminue avec le temps, ce phénomène est réversible. [12]

Ce comportement concerne les corps fluidifiants et les corps plastiques.

2.3.3.1.4 Fluides viscoélastiques

Ces fluides peuvent avoir les deux comportements visqueux et élastique à la fois.

2.3.3.2 Rhéologie des produits semi-solides

La mesure du seuil d'écoulement des produits semi-solides est très importante en formulation pharmaceutique. [5]

Les tests les plus utilisés dans la caractérisation des propriétés rhéologiques des produits semi-solides sont :

- L'étude de l'écoulement de matériaux non-newtoniens (pour déterminer le seuil d'écoulement, ou le comportement rhéofluidifiant ou le comportement thixotrope)
- Le balayage en déformation (pour déterminer la gamme viscoélastique linéaire et la déformation critique afin de définir le degré de stabilité du produit)

2.3.4 Analyse antibactérienne

L'étude consiste à évaluer l'activité antibactérienne d'un produit sur des souches de bactéries, à mettre en évidence son pouvoir antibactérien vis-à-vis des souches bactériennes testées par méthode de diffusion sur milieu gélosé pour permettre de déterminer les zones d'inhibition de la prolifération bactérienne. [13]

3. Optimisation

3.1 Définition

L'optimisation est une procédure indispensable qui se présente comme un ensemble homogène d'outils et de méthodes algèbro-statistiques visant à établir et à analyser les relations existant entre les grandeurs étudiées (réponses) et leurs sources de variations supposées (facteurs). Cette analyse peut être qualitative afin de déterminer des facteurs influents, ou bien quantitative pour établir les variations des réponses en fonction des facteurs significatifs. [14]

L'opération de modélisation est toujours fondamentale. Elle est opérée à l'issue de séries de simulations définies par les plans d'expériences afin de rechercher les conditions optimales d'une expérience. [14]

Pour mener à bien une optimisation, plusieurs éléments sont indispensables et conditionnent les résultats trouvés :

- Définir les paramètres.
- Choisir la fonction réponse.
- Algorithme d'optimisation.
- Modèle.

Tous ces éléments conduisent à une réponse qui est l'optimum, qui est supposé être la meilleure combinaison possible. [15]

3.2 Plan de surface de réponse

Un plan de surface de réponse est un ensemble de techniques de plan d'expériences qui permettent de mieux comprendre et d'optimiser une réponse. [16]

La méthodologie du plan de surface de réponse est souvent utilisée pour mettre au point des modèles suite à la détermination de facteurs importants à l'aide de plans de criblage ou de plans factoriels. [16]

Synthèse bibliographique

Ces plans utilisent des modèles polynomiaux du second degré et permettent de modéliser une courbure dans la réponse qui s'avère utile de plusieurs manières :

- Pour comprendre ou mapper une zone d'une surface de réponse. Les équations de surface de réponse modélisent l'influence des changements de variables d'entrée sur une réponse présentant un intérêt.
- Pour rechercher les niveaux de variables qui optimisent une réponse.
- Pour sélectionner les conditions d'utilisation conformément aux spécifications. [16]

3.3 Types de plans de surface de réponse

Les plus importants plans de surface de réponse sont : [16]

3.3.1 Plan composite centré

Les plans composites centrés se prêtent bien au déroulement séquentiel d'une étude. La première partie de l'étude est un plan factoriel complet ou fractionnaire complété par des points au centre. Si les tests de validation sont positifs, l'étude s'achève, s'ils sont négatifs, on entreprend des essais supplémentaires pour établir un modèle du second degré.

Les essais supplémentaires sont représentés par des points d'expériences situés sur les axes de coordonnées et par de nouveaux points centraux, ces points là sont appelés les points en étoile.

Les plans composites présentent donc trois parties : [16]

- Le plan factoriel : c'est un plan factoriel complet ou fractionnaire à deux niveaux par facteurs. Les points expérimentaux sont aux sommets du domaine d'étude.
- Le plan en étoile : les points du plan en étoile sont sur les axes et ils sont, en général, tous situés à la même distance du centre du domaine d'étude.
- Les points au centre du domaine d'étude : On prévoit toujours des points expérimentaux situés au centre du domaine d'étude, et cela aussi bien pour les plans factoriels que pour les plans en étoile afin d'étudier la répétabilité et avoir une idée sur l'erreur.

3.3.2 Plans de Box-Behnken

Box et Behnken ont proposé en 1960 ces plans qui permettent d'établir directement des modèles du second degré, ils ne contiennent pas un plan factoriel fractionnaire ou un plan factoriel imbriqué, ce qui les rend inappropriés pour les expériences séquentielles. Tous les facteurs ont trois niveaux : -1 , 0 et $+1$. Ces plans sont faciles à mettre en œuvre et possèdent la propriété de séquentialité.

Synthèse bibliographique

On peut entreprendre l'étude des k premiers facteurs en se réservant la possibilité d'en ajouter de nouveaux sans perdre les résultats des essais déjà effectués.

Ces plans possèdent des combinaisons de traitement qui sont situées aux points centraux des bords de l'espace expérimental et qui requièrent au moins trois facteurs continus. [16]

Les plans Box-Behnken permettent une estimation efficace des coefficients de premier et de second ordre à des coûts bas comparés aux plans composites centrés pour un même nombre de facteurs. [16]

3.3.3 Plans de Doehlert

Les points d'expériences des plans proposés par David H. Doehlert en 1970 remplissent de manière uniforme l'espace expérimental. Pour deux facteurs, les points expérimentaux sont situés aux sommets d'un hexagone régulier et il y a un point au centre. Ayant sept points expérimentaux, ce plan permet de calculer au moins sept inconnus, donc sept coefficients. Comme les points expérimentaux sont régulièrement répartis dans l'espace expérimental, il sera facile d'étendre le plan vers n'importe quelle direction de l'espace en ajoutant des points qui seront, eux aussi, régulièrement répartis.

Les plans de Doehlert permettent aussi d'introduire de nouveaux facteurs sans la perte des premiers résultats.

3.4 Intérêt de l'optimisation

De nos jours l'optimisation s'impose dans toutes les études afin de mieux organiser les expériences, en ne faisant que les expériences qui nous apporteront le maximum d'information tout en réduisant les coûts.

L'optimisation sert à : [16]

- Arriver rapidement aux meilleurs résultats possibles,
- Eviter de réaliser des expériences inutiles,
- Obtenir la meilleure précision possible sur les résultats,
- Permettre d'avancer à coup sûr,
- Etablir la modélisation du phénomène étudié,
- Découvrir la solution optimale.

Matériel et méthodes

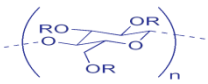
Matériels et méthodes

1. Matériel produits

1.1 Produits chimiques

Les composants utilisés pour la formulation des gels étudiés sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4. Composants des gels.

Composant	Formule	Caractéristiques	Rôle
Acide salicylique	$C_7H_6O_3$	Poudre blanche, agent antiseptique, soluble dans l'éthanol	Principe actif
Carbopol 934	$[CH_2CHCOOH]_n$	Polymère pelucheux, blanc, dispersible dans l'eau, modérément acide	Agent gélifiant
Hydroxyéthyl cellulose		Polymère hydrosoluble non ionique, jaunâtre	Agent gélifiant
Ethanol	C_2H_5OH	volatil, inflammable	Solvant du PA
Hydroxyde de sodium à 10%	NaOH	Pastilles blanches solubles dans l'eau	Agent neutralisant

1.2 Matériel de laboratoire

Le matériel utilisé pour la formulation et la caractérisation des gels est décrit dans le tableau 5.

Tableau 5. Matériel de laboratoire

Verrerie	Equipement	Matériel de microbiologie
- Becher 250ml en verre	- Balance analytique type SCALTEC	- Autoclave
- Burette		- Incubateur
- Verre de montre	- Mélangeur type Heidolph	- Bec bunsen
- Spatule	- Papier pH	- Boites de pétri stériles de 90mm
- Pissette	- Rhéomètre plan-plan type Anton Paar	- Emporte-pièce
- Flacons de conservation		- Pince stérile
		- Micropipette
		- Vortex
		- Milieu MUELLER-HINTON pour les bactéries.
		- Milieu SABOURAUD pour la levure (<i>Candida albicans</i>)

1.3 Souches bactériennes et levure

Pour effectuer le test antibactérien, nous avons utilisé des souches de référence (tableau 6) fournies par le Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens de l'école Normale Supérieure de Kouba.

Tableau 6. souches bactériennes et levure utilisées.

Souche	Gram	Référence
Staphylococcus aureus	Gram +	MRSA 639c
E. Coli	Gram -	E52
Pseudomonas aeruginosa	Gram -	IPA1
Candida albicans	-	M3

2. Méthodes

2.1 Méthodologie des plans d'expériences

Dans le domaine de la formulation, les méthodes d'optimisation sont toujours sujettes à un développement perpétuel visant à obtenir la formule la plus parfaite avec un nombre d'essais réduit.

Afin d'obtenir un gel avec les propriétés désirées, nous avons suivi une approche méthodologique en se basant sur les techniques des plans d'expériences.

La génération de la matrice d'expériences a été faite à l'aide du logiciel Modde 6.

2.1.1 Choix des facteurs

La stabilité d'une formulation pharmaceutique dépend de plusieurs facteurs tels que la composition, conditions de conservation et de préparation.

Les ingrédients composants le gel, essentiellement les proportions d'agents gélifiants mises en jeu conditionnent sa stabilité et ses propriétés finales.

Le carbopol934 est un polymère et un agent gélifiant par excellence, insoluble dans l'eau et forme un colloïdal une fois dispersé dedans, mais il possède une contrainte critique seuil allant jusqu'à 82 Pa qui rend l'application cutanée difficile. [7, 8]. Pour remédier à cela, il est combiné à l'hydroxyéthyl cellulose qui est un dérivé de la cellulose et un épaississant très utilisé. L'hydroxyéthyl cellulose sous forme de gel présente des propriétés rhéologiques qui favorisent la libération du principe actif. [8]

Matériels et méthodes

Ces deux composants ont une influence sur la stabilité du gel, de ce fait, ils seront les facteurs variables de notre formulation.

Tableau 7. Facteurs étudiés et leurs niveaux exprimés en valeurs codées (-1 pour le niveau inférieur, +1 pour le niveau supérieur) et en valeurs réelles.

Facteur	Niveau (-1)	Niveau (0)	Niveau (+1)
Carbopol934 (%)	1,5	2,75	4
HEC (%)	0,15	0,275	0,4

Le choix des niveaux des facteurs est basé sur une étude antérieure qui exige un rapport de 80/20% (carbopol934/HEC) pour une meilleure stabilité. [5]

2.1.2 Choix du plan d'expériences

Nous avons choisi d'utiliser le plan composite centré. Ce plan permet de générer des surfaces en utilisant un plan factoriel auquel s'ajoute des points au centre et des points axiaux. [16]

2.1.3 Choix des réponses

La stabilité du gel dépend de sa viscosité et de son écoulement.

Nous avons étudié la viscosité et l'écoulement en fonction de la vitesse de cisaillement soumise sur les gels.

2.1.4 Construction du plan composite centré

Dans notre étude nous allons varier le pourcentage du Carbopol934 et l'hydroxyéthyl cellulose, donc le nombre de facteurs variables (k) = 2, et le nombre total des essais à réaliser se compose des essais du plan factoriel (2^k) auxquels sont ajoutés trois points au centre, et deux points axiaux pour chaque facteur qui forment le plan en étoile qui se trouve hors domaine.

$$2^k + 3 + 2*2 = 11 \text{ essais } \dots\dots(1)$$

Les plans de surfaces de réponse permettent d'établir des modèles mathématiques du second degré, et sont utilisés pour les variables continues. [15]

$$Y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 + a_{11}x_1^2 + a_{22}x_2^2 + e \dots\dots(2)$$

Y : la réponse étudiée

x_1, x_2 : niveaux des deux facteurs 1 et 2

a_0, a_1, a_2 : coefficients du modèle

2.2 Procédé de formulation

Disperser lentement sous agitation le carbopol934 et l'hydroxyéthyl cellulose dans de l'eau distillée en utilisant un mélangeur à une vitesse comprise 670 – 830 (tr/min).

Pour que la dispersion soit optimale, elle doit se faire à T° ambiante, ensuite diminuer l'agitation entre 400 – 480 (tr/min) pendant 15 à 20min. [5]

La dispersion obtenue aura un pH acide entre 3 - 3,5, on doit alors effectuer une neutralisation pour éviter toute séparation de phase du carbopol934. [5]

La neutralisation se fait avec une solution de NaOH à 10% jusqu'à pH entre 6,2 - 6,8.

2.3 Etude rhéologique

L'étude rhéologique est réalisée à l'aide d'un rhéomètre de marque Anton Paar MCR302 piloté par le logiciel Rheosolve US 200 du Laboratoire d'Analyse Fonctionnelle des Procédés Chimiques de l'Université Saad Dahleb – Blida.

La géométrie utilisée est Plan-Plan, avec un diamètre de 25mm et un entrefer de 1mm. Toutes les mesures ont été réalisées à une température de 20°C.

Toutes les analyses ont été effectuées après 24h de leur formulation.

L'étude de la courbe d'écoulement a été réalisée pour les 11 formules de la matrice. Le test de la viscoélasticité a été réalisé uniquement pour le produit fini, le module élastique (de conservation) G' et le module de perte G'' ont été déterminés.

2.3.1 Test d'écoulement

L'objectif de ce test est de caractériser le comportement rhéologique des essais de la matrice d'expériences.

Tout fluide possède sa propre courbe d'écoulement et un modèle rhéologique auquel il obéit.

Pour l'obtention des courbes d'écoulement, on fait varier la vitesse de cisaillement par pas logarithmique de 0,0001 à 1000 s⁻¹, avec un nombre de point de mesure de 30, et un temps de mesure pour chaque point suffisamment long pour atteindre l'état d'équilibre, auquel la

viscosité enregistre un palier se traduisant par un équilibre dynamique des deux cinétiques antagonistes de déstructuration – restructuration.

2.3.2 Viscoélasticité :

La viscoélasticité est la caractéristique la plus importante des produits semi-solides tels que les gels, elle traduit un comportement intermédiaire entre le comportement d'un solide élastique et celui d'un fluide visqueux. [6]

Les propriétés viscoélastiques linéaires et dynamiques ont été déterminées par des essais de balayage de déformation à une fréquence de 1 Hz, dans une plage de déformation 0,001-1000%.

La valeur de G' est une mesure de l'énergie de déformation stockée dans l'échantillon pendant le cisaillement, elle représente le comportement élastique. Alors que la valeur de G'' est une mesure de l'énergie de déformation utilisée dans le matériau pendant le cisaillement, et perdue par la suite. Cette énergie est employée pendant le processus de changement de structure. Ainsi, G'' représente le comportement visqueux. [17]

Un gel est considéré stable si le module de conservation G' est supérieur au module de perte G'' sous l'effet d'une contrainte croissante, jusqu'à atteindre le point d'intersection des deux courbes appelé « point gel » à partir duquel les deux modules s'inversent indiquant une prédominance liquide. [18]

2.3.3 Modélisation des courbes

Pour le traitement de modélisation des courbes d'écoulement, nous avons privilégié l'utilisation du logiciel STATISTICA qui offre une multitude de technique de méthodes d'optimisation non linéaires se basant sur un calcul itératif Quasi-Newtonien. [19]

Nous avons utilisé le modèle de **Cross** dont l'équation est la suivante :

$$V_2 = b + c / (1 + (k * V_1)^n) \dots \dots (3)$$

Avec :

V1 : Vitesse de cisaillement (s^{-1})

V2 : Viscosité du gel (Pa·s)

b : Viscosité à l'état infini (Pa·s)

c : Viscosité à l'état zéro – viscosité à l'état infini (Pa·s)

k, n : constantes propres au fluide

2.4 Incorporation du PA

L'introduction de l'acide salicylique dans le gel conduit au cassage de ce dernier, notre technique d'incorporation consiste à : [5]

- Saupoudrer lentement sous agitation le carbopol934 et l'hydroxyéthyl cellulose dans de l'eau distillée en utilisant un mélangeur à une vitesse comprise entre 670 – 830 (tr/min) à T° ambiante, ensuite diminuer l'agitation à 400 – 480 (tr/min) pendant 15 à 20min.
- Solubiliser le principe actif (acide salicylique) dans de l'éthanol.
- Neutraliser la solution de PA avec la solution d'hydroxyde de sodium à 10%, puis l'introduire dans la solution d'agents gélifiants.
- Neutraliser le mélange final avec la solution d'hydroxyde de sodium à 10% jusqu'à un pH 6,2 - 6,8.

2.5 Analyse microbiologique du produit fini

L'analyse microbiologique du produit fini a été effectuée au Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens de l'école Normale supérieure de Kouba.

Nous avons procédé par la méthode des puits pour évaluer l'activité antibactérienne de notre gel.

Le milieu de gélose est stérilisé dans l'autoclave puis mis au bain marie afin d'éviter sa gélification avant son utilisation.

2.5.1 Préparation de l'inoculum

Préparation des suspensions troubles : on prélève 3 à 5 colonies bien isolées et identiques d'une culture jeune de 18 h pour les bactéries, et de 48 h pour la levure, qu'on introduit ensuite dans 5 ml d'eau physiologique stérile, et on agite au Vortex. [5]

Cette suspension doit être utilisée dans les 15 min suivant sa préparation.

2.5.2 Préparation du milieu de culture

On prélève, à l'aide d'une micropipette, 100 µl de la suspension qu'on introduit dans un flacon contenant 100 ml d'un milieu de gélose fondu à 12 g/l d'agar agar, on agite soigneusement, puis, on fait couler dans des boîtes de pétri (20 ml/boîte) qu'on laisse ensuite solidifier sur la paillasse. [5]

Une fois le milieu solidifié, on réalise, à l'aide d'un emporte-pièce stérile, des puits d'un diamètre de 10 mm dans lesquels une quantité du gel est introduite.

Matériels et méthodes

Après introduction du gel dans tous les puits, on garde les boites à 4 °C dans un réfrigérateur pendant 2 h, de manière à inhiber momentanément la croissance des microorganismes tout en permettant la diffusion du gel.

On incube ensuite les boites de pétri à 37 °C pendant 24 h pour les bactéries, et à 25 °C pendant 48 h pour la levure dans une étuve.

On mesure à la fin les diamètres d'inhibition de la prolifération bactérienne.

Résultats et interprétations

Résultats et interprétations

1. Etude des paramètres physico-chimiques

- **Aspect** : tous les gels de la matrice sont transparents et lisses au toucher.
- **pH** : compris entre 6,2 – 6,8

2. Etude rhéologique des formulations de gels

Courbes d'écoulement

La figure 1 représente les courbes d'écoulement en termes de viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement des onze formulations de gels étudiées. Le comportement des gels est globalement non newtonien, vu la variation affichée de la viscosité. Toutefois, il apparaît clairement la présence de deux zones distinctes : une zone au comportement newtonien dans la gamme de cisaillement $< 0,01 \text{ s}^{-1}$ et une deuxième zone rhéofluidifiante s'étalant jusqu'à une valeur de cisaillement de 1000 s^{-1} .

D'après ces rhéogrammes, les gels formulés ont un comportement rhéofluidifiant qui répond au modèle de Cross. Les réponses choisies pour l'optimisation à savoir la viscosité au repos ou état initial (η_0) et la viscosité à l'infini (η_∞) sont déterminées à partir de l'équation de Cross.

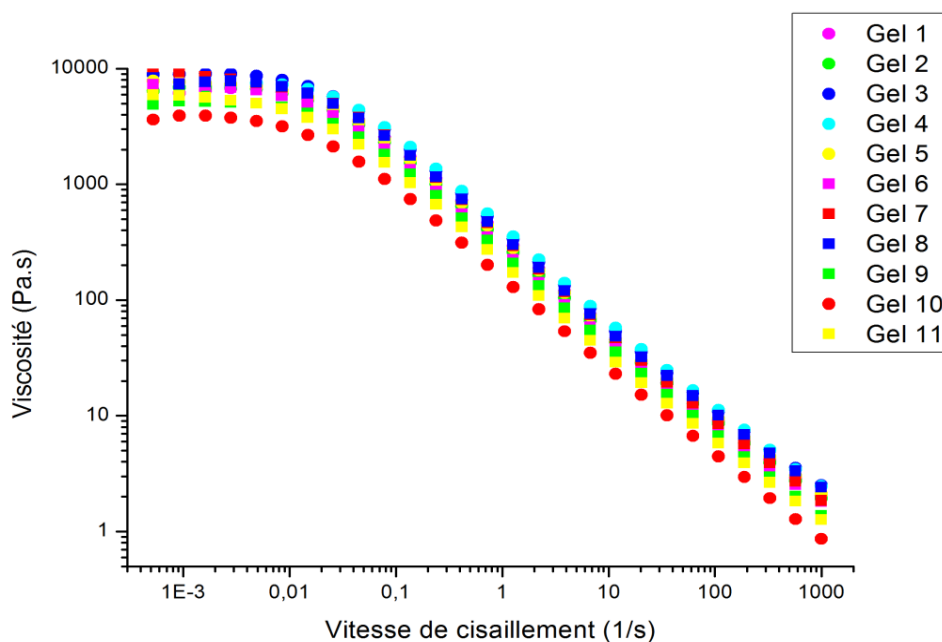


Figure 1. Courbes d'écoulement des gels formulés

Résultats et interprétations

Dans la première zone la résultante de la déstructuration et de la réorganisation partielle des macromolécules est alors nulle et par conséquent, la structure ne subit aucun changement significatif qui puisse générer une modification de la résistance à l'écoulement. De ce fait, la viscosité augmente et diminue en même temps et donc reste stable et devient constante. C'est la viscosité pour le taux de cisaillement nul η_0 .

Dans la deuxième zone, l'augmentation de la vitesse de déformation de cisaillement met en jeu des forces répulsives de cisaillement plus importantes que l'attraction, en conséquence, l'étalement et la dispersion des macromolécules dominent leur enchevêtrement. En conséquence le fluide aura un comportement rhéofluidifiant, $\eta_0 = f(\dot{\gamma})$

Il est facile d'imaginer que dans une solution de polymère, en absence de sollicitation mécanique, c'est-à-dire au repos, les macromolécules s'enchevêtrent très souvent entre elles pour obtenir des pelotes de macromolécules (figure 2 - A). [6]

Lorsque le gel (la solution polymérique) est sous sollicitation, ces pelotes (ou agrégats) résistent fortement à l'écoulement si bien que la viscosité apparente mesurée est très élevée. Toutefois, en augmentant d'avantage l'intensité de la contrainte de cisaillement, et donc la vitesse de déformation, les molécules deviennent plus petites et orientées suivant la direction de cisaillement, et enregistrent une dispersion au niveau de leur structure (figure 2 - B), ce qui diminue la quantité d'eau piégée à l'intérieur du réseau si bien que leur résistance à l'écoulement s'affaiblit d'où la diminution de la viscosité apparente. [6]

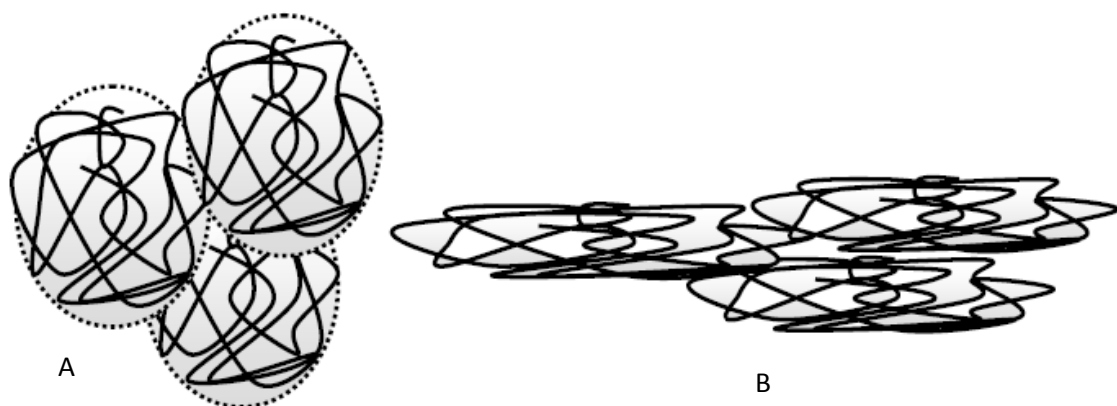


Figure 2. Pelote de macromolécules enchevêtrées (A) et macromolécules sous cisaillement orientées dispersées (B) [6]

Résultats et interprétations

Le tableau 8 donne les résultats des mesures rhéologiques après 24h de la formulation des gels.

Tableau 8. Matrice d'expériences et résultats enregistrés.

Gel n°	Carbopol 934 % massique	HEC % massique	η_{∞} (Pa.s)	η_0 (Pa.s)
1	1,5	0,15	0,657925	6340,24793
2	4	0,15	1,48192	8962,26192
3	1,5	0,4	0,621085	5830,74109
4	4	0,4	1,33438	9390,94438
5	0,9825	0,275	0,305165	4427,31517
6	4,5175	0,275	1,6162	9350,9362
7	2,75	0,09825	1,0993	7610,0993
8	2,75	0,45175	0,881002	10333,981
9	2,75	0,275	1,21618	8397,95618
10	2,75	0,275	1,10739	7792,87739
11	2,75	0,275	1,24275	7557,49275

3. Validation du modèle

Il faut en premier lieu vérifier l'adéquation du modèle mathématique, ensuite analyser les coefficients du modèle, ce qui nous permettra de définir les facteurs et les interactions significatifs pour pouvoir écrire l'équation du modèle. Enfin on procède à l'analyse de la variance pour valider le modèle, et ceci pour les quatre réponses étudiées.

3.1 Adéquation du modèle

La qualité du modèle polynomial adapté est appréciée par le coefficient de détermination multiple (R^2). Pour avoir un bon ajustement, R^2 doit être supérieur à 0,8. [20]

3.1.1 Viscosité à l'état initial

Les valeurs élevées des coefficients de la viscosité à l'état initial ($R^2 = 0,910$; $R^2 \text{ Adj.} = 0,820$) indiquent une excellente qualité descriptive du modèle, ce qui est bien illustré sur la figure 3. Tous les points se rapprochent de la diagonale, ce qui permet de conclure que les valeurs expérimentales sont proches des valeurs théoriques.

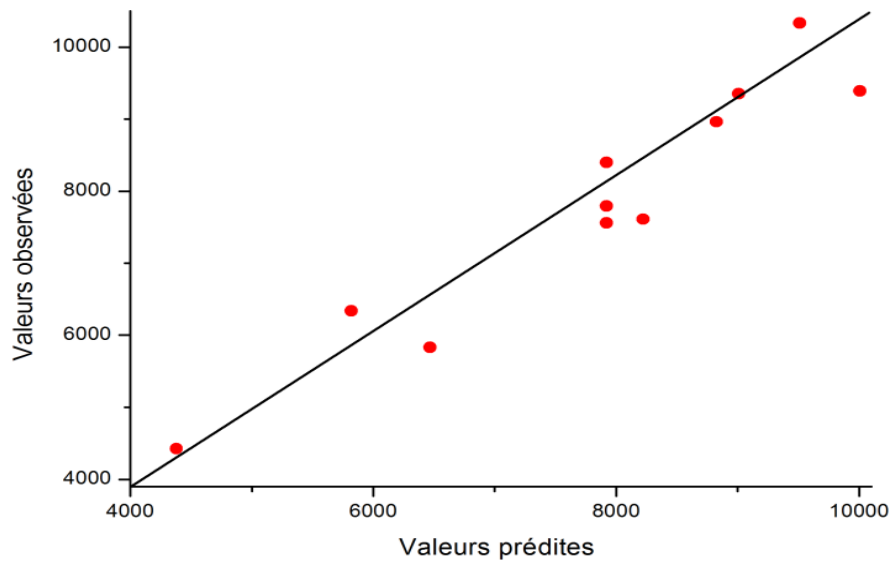


Figure 3. Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la viscosité à l'état initial.

3.1.2 Viscosité à l'état infini

Pour la viscosité à l'état infini on remarque que les valeurs du $R^2=0,978$ et $R^2 \text{ Adj.}=0,956$ sont très proches de 1, donc les valeurs expérimentales se rapprochent des valeurs théoriques. La figure 4 de la courbe des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la viscosité à l'état infini montre bien que tous les points se rapprochent de la diagonale.

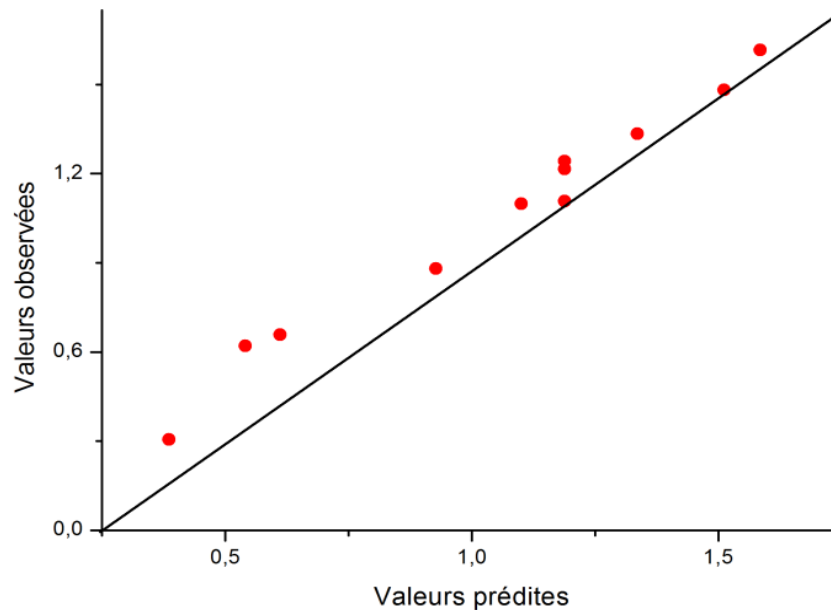


Figure 4 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la viscosité à l'état infini.

3.2 Facteurs significatifs :

L'effet d'un facteur est défini par la variation d'une réponse lorsque ce facteur passe du niveau inférieur (-1) à son niveau supérieur (1) les autres étant fixés à leurs niveaux moyens (0). Le coefficient est significatif lorsque l'intervalle de confiance (matérialisé par la barre verticale) ne coupe pas l'axe horizontal (zéro). [21]

3.2.1 Viscosité à l'état initial

Au seuil de signification de 5%, la concentration en carbopol934 dans son terme linéaire est le seul facteur ayant une signification pour la viscosité à l'état initial.

La figure 5 présente l'histogramme de l'influence des facteurs sur la viscosité à l'état initial.

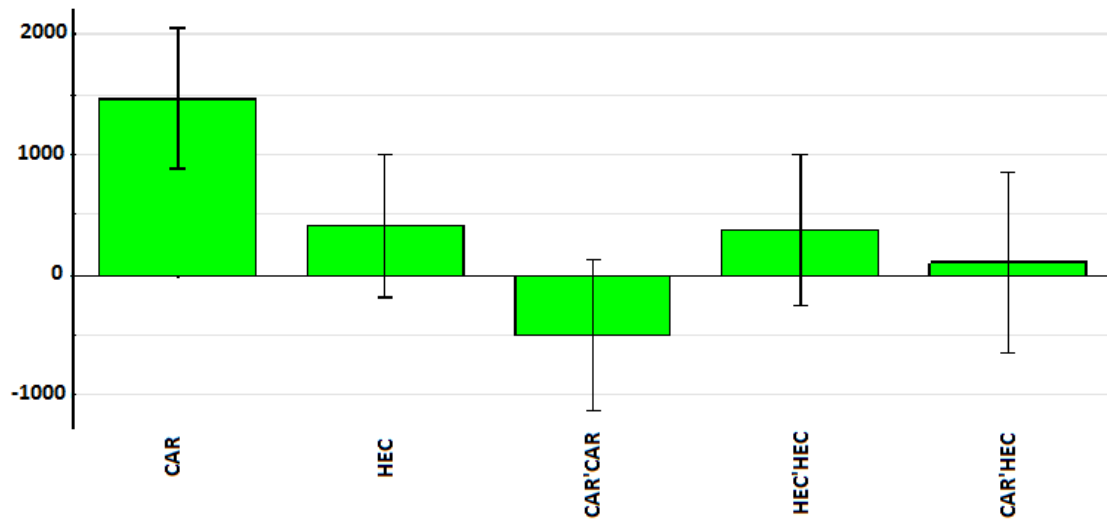


Figure 5. Histogramme de l'influence des facteurs sur la viscosité à l'état initial.

3.2.2 Viscosité à l'état infini

Pour la viscosité à l'état infini, la concentration en carbopol934 dans son terme linéaire est le seul facteur significatif.

La figure 6 présente l'histogramme de l'influence des facteurs sur la viscosité à l'état infini.

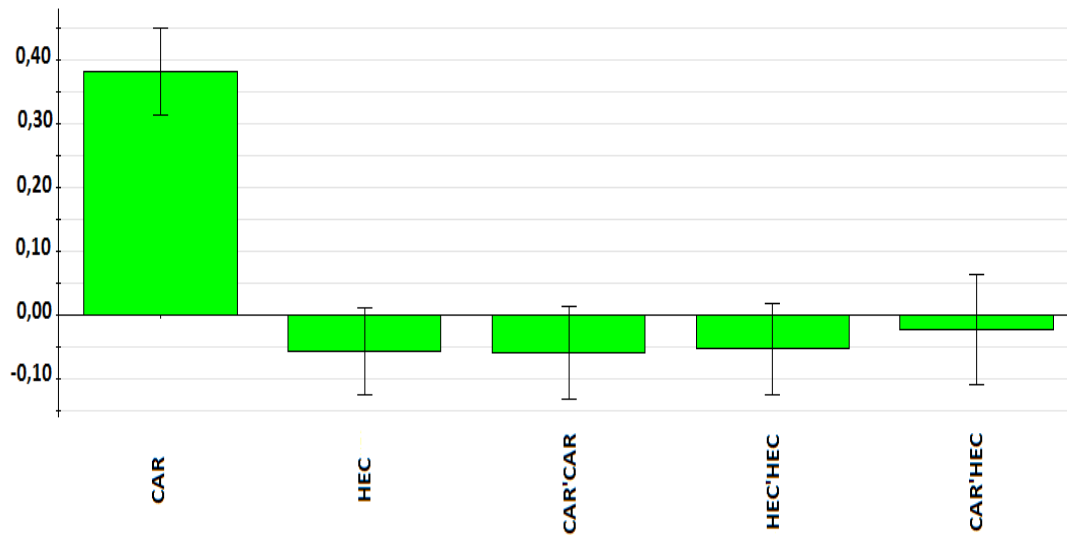


Figure 6. Histogramme de l'influence des facteurs sur la viscosité à l'état infini.

3.3 Analyse de la variance

Les modèles avec des valeurs de p-value (la probabilité que le coefficient du modèle soit nul ou, autrement dit sans importance ou peu significatif) proches de zéro sont statistiquement significatifs et considérés comme appropriés pour décrire la réponse étudiée correspondante.

La valeur F de Fisher se calcule par le rapport du carré moyen du modèle à celui des résidus. Ce paramètre permet de calculer la probabilité que ces deux carrés ne soient pas égaux. Si le F de Fisher expérimental (F_{obs}) est supérieur à F de Fisher donné par les tables (F_{crit}) (annexe 1), les variations des réponses mesurées sont bien dues aux variations des facteurs, et le modèle est jugé valide. [20]

3.3.1 Viscosité à l'état initial

D'après le tableau de l'analyse de la variance (ANOVA) pour la viscosité à l'état initial, la valeur de p-value est de 0,012 et F_{obs} est supérieur à F_{crit} .

$F_{crit} = F(\text{régression}/\text{résiduelle}) = F(5, 5, 0.05) = 5.050$ au seuil de signification de $\alpha = 0.05$, $R^2 = 0.910$ et $R^2_{ajust} = 0,820$.

Résultats et interprétations

Puisque $F_{obs} > F_{crit}$ donc le modèle est jugé valide.

Tableau 9. Analyse de la variance pour la viscosité à l'état initial.

	Sommes des carrés	DDL	Carré moy	Fobs	Fcri	P-value
Régression	27797400	5	3054140	10,1303	5,050	0,012
Résidus	2743990	5	5559480			
Total	30541390	10	8613620			

3.3.2 Viscosité à l'état infini

D'après le tableau ANOVA, $F_{obs} > F_{crit}$ donc le modèle est aussi valide.

$R^2 = 0,978$ et $R^2_{ajust} = 0,956$.

Tableau 10. Analyse de la variance pour la viscosité à l'état infini.

	Sommes des carrés	DDL	Carré moy	Fobs	Fcri	P-value
Régression	1,54438	5	0,308875	43,948	5,050	0,000
Résidus	0,035141	5	0,0070282			
Total	1,579521	10	0,3159032			

3.4 Etude des résidus

Pour obtenir une analyse statistique complète du modèle, il est indispensable de s'assurer que les résidus ne soient pas anormalement importants. Si le nuage de points est approximativement aligné le long d'une droite, on conclut que les résidus sont normalement distribués. Seules des causes aléatoires sont alors à l'origine de la dispersion des résidus autour de la moyenne. [20]

3.4.1 Viscosité à l'état initial

La figure 7 représente l'évolution des résidus pour la viscosité à l'état initial en fonction des réponses prévues. On peut observer que les résidus sont normalement distribués et que leur dispersion résulte des causes aléatoires.

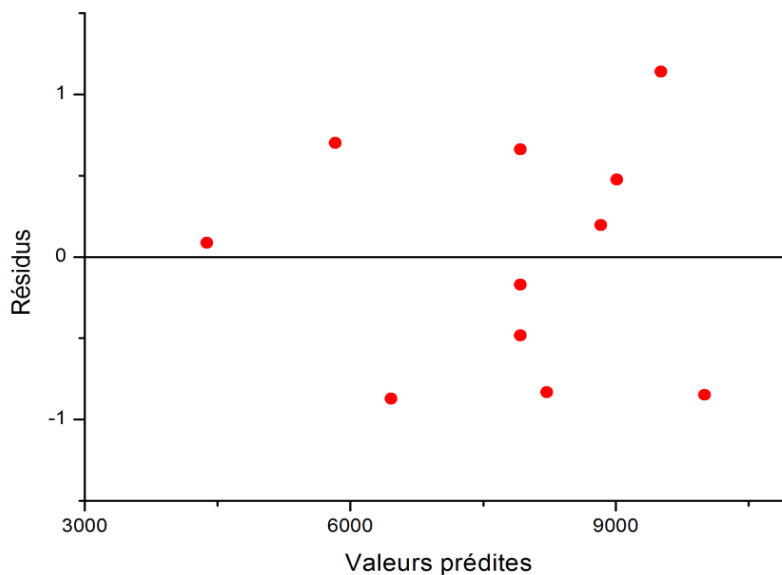


Figure 7. Evolution des résidus pour la viscosité à l'état initial.

3.4.2 Viscosité à l'état infini

La figure 8 représente l'évolution des résidus pour la viscosité à l'état infini en fonction des réponses prévues qui sont également dispersés aléatoirement.

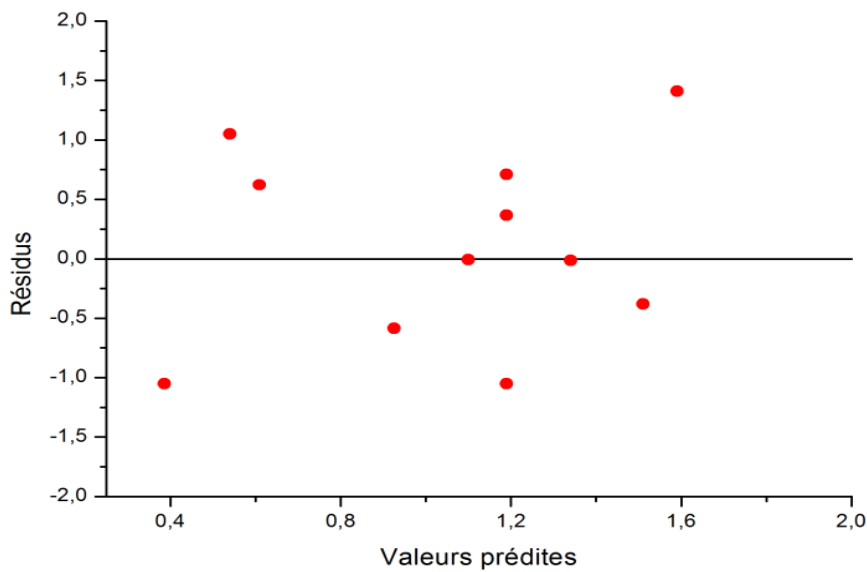


Figure 8. Evolution des résidus pour la viscosité à l'état infini.

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que notre modèle est statistiquement validé. Ce qui nous permet de procéder à l'étape de la modélisation des réponses ainsi que l'optimisation de la formule.

4. Modélisation à l'aide du logiciel Modde.6

Les coefficients déterminants la validité du modèle sont calculés, il s'agit du coefficient de corrélation R^2 et du coefficient de détermination Q^2 .

R^2 mesure l'ajustement de la réponse ; plus il est grand meilleur est le modèle. Alors que Q^2 traduit la capacité du modèle à traduire la réponse ; plus il est élevé plus le modèle peut prédire la réponse, la valeur de Q^2 doit être supérieur à 0.5.

4.1 Viscosité à l'état initial

Le tableau 11 donne les valeurs du coefficient de corrélation R^2 et le coefficient de détermination Q^2 de la viscosité à l'état initial.

Résultats et interprétations

Tableau 11. Valeurs de R^2 et Q^2 de la viscosité à l'état initial.

Valeurs	R^2	Q^2
Viscosité (Pa.s)	0.910	0.519

Les valeurs de R^2 et Q^2 sont acceptables pour la viscosité à l'état initial.

Au seuil de signification de 5%, la viscosité à l'état initial peut être décrite par le modèle ci-dessous, où n'apparaissent que les termes significatifs :

$$\text{Viscosité (Pa.s)} = 7921,89 + 1451,82 * \text{Car} \dots \dots \dots (4)$$

4.2 Viscosité à l'état infini

Le tableau 12 donne les valeurs du coefficient de corrélation R^2 et le coefficient de détermination Q^2 la viscosité à l'état final.

Tableau 12. Valeurs de R^2 et Q^2 de la viscosité à l'état final.

Valeurs	R^2	Q^2
Viscosité (Pa.s)	0.978	0.881

Les valeurs de R^2 et Q^2 sont acceptables pour la viscosité à l'état final.

La viscosité à l'état final peut être décrite par le modèle ci-dessous, où n'apparaissent que les termes significatifs :

$$\text{Viscosité (Pa.s)} = 1,15291 + 0,38285 * \text{Car} \dots \dots \dots (5)$$

5. Optimisation de la formule

Après avoir validé le modèle et prouvé son adéquation mathématique, on peut passer à l'optimisation de notre gel à base de carbopol934 et d'HEC avec le logiciel Modde 6 en utilisant le module « *optimizer* ».

Le tableau 13 donne les propriétés désirées pour la formule.

Résultats et interprétations

Tableau 13. **Propriétés désirées pour la formule.**

Réponses	Critère	Max	Min	Valeur cible (target)
η_{∞} (pa.s)	Minimum	0,445885		0,325967
η_0 (pa.s)	Maximum		9724,1	10286,8

Le modèle procure un ensemble de solutions, l'écart global avec la réponse ciblée est mesuré par le paramètre (Log D).

Le tableau 14 indique les solutions renvoyées par le logiciel Modde 6.

Tableau 14. **Solutions renvoyées par le logiciel Modde 6.**

	Carbopol 934	HEC	η_{∞} (Pa.s)	η_0 (Pa.s)
1	1,5	0,15	0,6107	5819,16
2	3,2505	0,15	1,3268	8439,93
3	1,5	0,4	0,5405	6466,05
4	3,5676	0,4	1,2564	9744,65
5	2,5555	0,4	0,9755	8559,65

Les solutions renvoyées par le logiciel indiquent des niveaux variables de carbopol 934 et d'HEC.

Le choix de la solution se fera en prenant compte :

- Du facteur économique
- De l'incorporation du PA (acide salicylique) qui va diminuer la viscosité du gel vu son pH acide.

Le choix a été porté sur la solution « 5 » dans le but d'économiser la matière sans prendre le risque de casser notre gel.

Le tableau 15 indique les résultats de l'étude rhéologique de la formule optimale après 24h de la formulation. Le rhéogramme de la courbe d'écoulement est donné par la figure 9.

Résultats et interprétations

Tableau 15. résultats enregistrés pour la formule optimale.

Carbopol 934	HEC	η_{∞} (Pa.s)	η_0 (Pa.s)
2,5555	0,4	0,72118	8379,39018

L'étude rhéologique de la formule optimale indique que les résultats pratiques sont très proches des prédictions théoriques.

6. Etude rhéologique du produit fini

Le tableau 16 décrit la composition du produit fini.

Tableau 16. Composition du produit fini.

Carbopol934	HEC	Acide salicylique	Ethanol	NaOH à 10%	Eau
2,555%	0,4%	1%	22%	8%	100%

6.1 Courbe d'écoulement

La figure 9 indique la courbe d'écoulement du produit fini, c'est-à-dire après incorporation du Principe actif (acide salicylique)

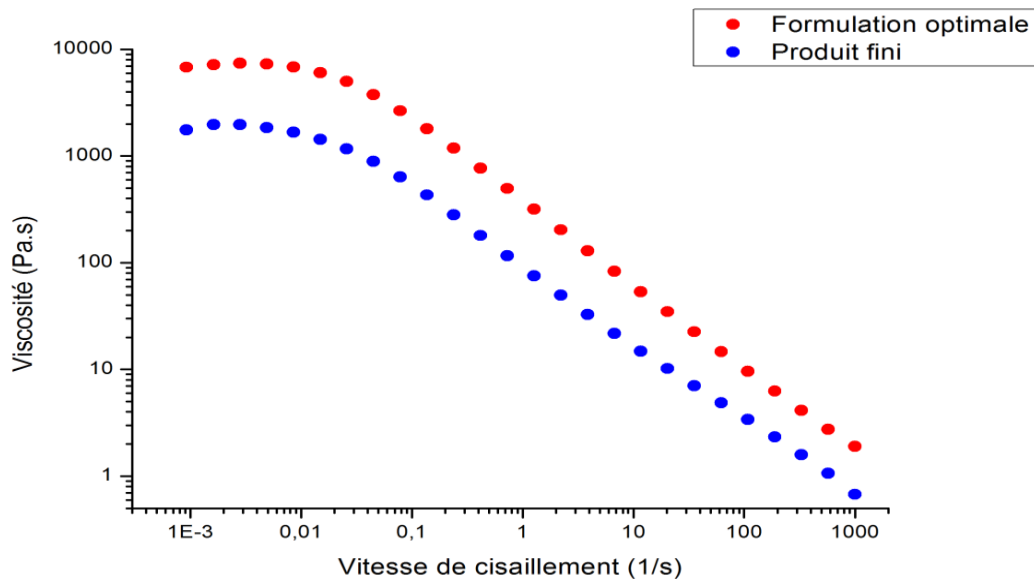


Figure 9 : Courbe d'écoulement de la formule optimale et du produit fini.

Résultats et interprétations

D'après la figure 9, la viscosité a diminué après incorporation de l'acide salicylique, qui vu son pH acide a tendance à influencer sur la viscosité du gel. Les valeurs de la viscosité sont données par le tableau 17.

Tableau 17. **Résultats enregistrés pour le produit fini.**

Carbopol 934	HEC	η_{∞} (Pa.s)	η_0 (Pa.s)
2,5555	0,4	0,302194	2341,092194

6.2 Viscoélasticité

Le gel est un semi-solide, donc il possède les propriétés d'un solide et d'un liquide à la fois.

Le module d'élasticité G' indique la résistance du gel, dans lequel le comportement élastique prédomine tandis que le module de perte G'' indique un comportement liquide.

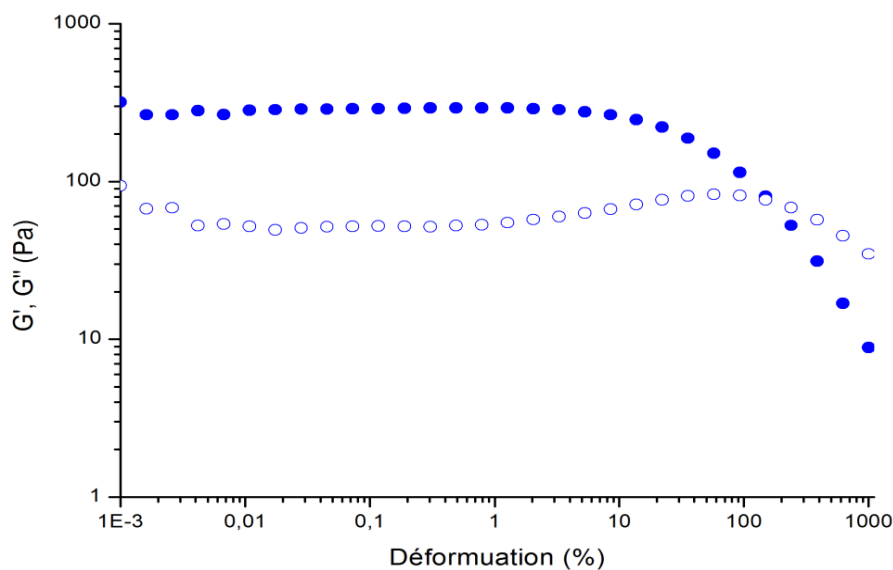


Figure 10. Courbe représentative de viscoélasticité du produit fini.

La figure 11 montre que le module d'élasticité G' est supérieur au module de perte G'' sous l'effet d'une contrainte croissante, ce qui permet d'en déduire que le comportement de notre gel est celui d'un solide viscoélastique dont la structure présente une certaine rigidité

Résultats et interprétations

et donc une certaine forme de stabilité, Jusqu'à atteindre le point d'intersection des deux courbes appelé « point gel » à partir duquel les deux modules s'inverse indiquant une prédominance liquide.

7. Analyse microbiologique du produit fini

Le tableau 18 indique les résultats enregistrés de l'analyse antibactérienne par mesure de la zone d'inhibition de la prolifération bactérienne pour le produit fini et l'éthanol. L'évaluation de l'activité de l'éthanol a été réalisée dans le but d'évaluer l'activité de l'acide salicylique seul du fait que l'éthanol lui aussi a une activité antibactérienne.

Tableau 18. Résultats de l'analyse antibactérienne

Souches	Zone d'inhibition en mm	
	Gel	Solvant (éthanol)
Staphylococcus aureus	18	11
E. Coli	0	18
Pseudomonas aeruginosa	0	16
Candida albicans	0	0

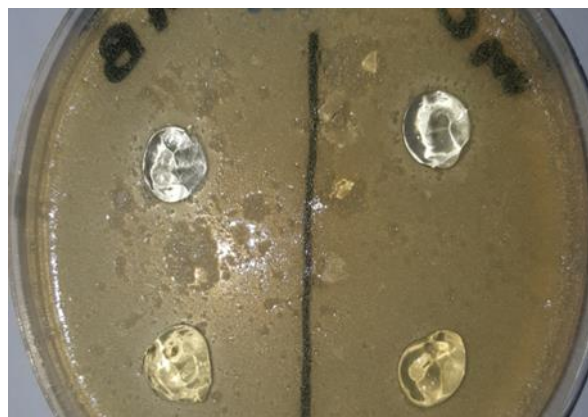


Figure 11. Effet antibactérien positif.

Résultats et interprétations

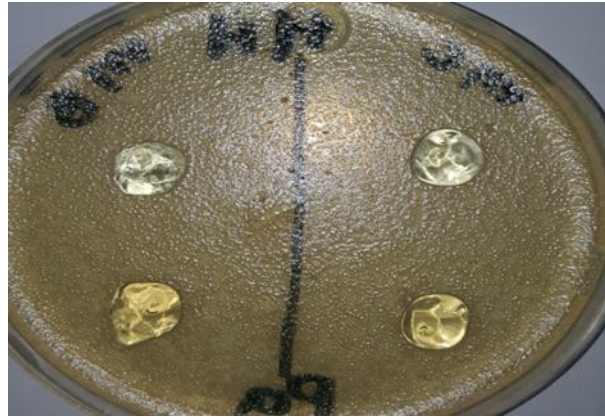


Figure 12. Effet antibactérien négatif.

Les résultats de l'analyse antibactérienne du produit fini indiquent l'absence de l'activité sur les souches *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* malgré que le solvant (éthanol) a donné une certaine activité. Pour la levure *Candida albicans*, aucun effet n'est remarqué soit pour le gel ou le solvant. Par contre la souche *Staphylococcus aureus* montre une certaine sensibilité par rapport au gel. Ces résultats doivent être confirmés avec une étude approfondie et dans les conditions appropriées.

Conclusion Générale

Conclusion générale

La formulation est une préparation qui résulte d'un mélange de différentes matières premières afin de répondre à une demande exprimée, en général, en termes de propriétés.

Comme nous l'avons présenté à travers les différents chapitres, l'objectif de notre étude est de parvenir à une formule de gel stable avec un effet antibactérien.

Afin de répondre à cet objectif, nous avons pu concevoir, modéliser et optimiser la formulation d'un gel d'acide salicylique (1%) en utilisant le carbopol934, l'hydroxyéthyl cellulose comme gélifiants et l'eau distillée comme solvant.

Nous avons en premier lieu défini les grandes catégories d'ingrédients (PA, gélifiant etc..) et validé les propriétés des actifs et des excipients, il s'agit de l'étape de pré-formulation, qui nous a permis d'ajuster les quantités adéquates des différents ingrédients.

L'utilisation de la technique des plans d'expériences a été indispensable, cela nous a permis de minimiser le nombre d'expériences, qui nous a procuré, en plus d'une interprétation efficace, un gain de temps et une économie de matière, le tout avec un effort minimal.

La caractérisation rhéologique des gels a été l'axe principal de notre étude, nous avons réalisé le test d'écoulement, qui nous a montré que le modèle de Cross était l'adéquat et le plus expressif pour nos résultats.

La modélisation en surface de réponse nous a permis de déterminer l'effet de chacun des deux facteurs choisis, essentiellement le carbopol934 dont l'augmentation a un effet significatif sur la viscosité du gel obtenu.

Cette étude nous a permis de trouver un optimum ayant des réponses conformes à nos attentes, avec 2,55% de carbopol934 et 0,4% d'hydroxyéthyl cellulose, ces réponses ont été confirmées par un essai pratique.

Nous avons pu conclure, qu'au cours de son incorporation, l'acide salicylique diminue considérablement la viscosité du gel vu son pH acide, qui une fois neutralisé, le produit retrouve sa forme initiale de gel.

Conclusion générale

Le test de viscoélasticité du produit fini a démontré son comportement viscoélastique, avec une structure plutôt rigide donc une certaine forme de stabilité.

L'analyse antibactérienne a montré que notre gel ne possède pas d'activité inhibitrice, ceci peut être expliqué par la mauvaise qualité du PA utilisé, auquel nous n'avons pas pu remédier à défaut de temps.

En perspective, on aurait souhaité effectuer :

- Un test de dosage du PA.
- Un test de dosage des substances apparentées.
- Des tests de toxicologie sur le produit fini.
- Une étude de l'action anti-inflammatoire du produit fini.

Références bibliographiques

1. Bounouira.F, *les gels, aspects théoriques et applications*, thèse doctorat, *faculté de médecine et de pharmacie*, université Mohammed V - RABAT, 2015.
2. *pharmacopée européenne 6ème édition*. 2007.
3. Le Hir.A, *Abrégée de pharmacie galénique, 4ème édition revue et complétée*. Masson Paris . 1983.
4. Herbert A.Lieberman, Martin M.Rieger, Gilbert S.Banker, *Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse systems*. Vol. 2.1990.
5. Touzouirt.S, *Formulation d'un gel anti-inflammatoire et bactéricide à base d'Alkylphénol*, thèse magister, *faculté de Génie des procédés chimiques et pharmaceutiques*, Université M'hamed Bougara Boumerdes. 2009.
6. BENBELKACEM epse Benmouffok.G, *Viscoélasticité et écoulements de fluides structurés*, thèse doctorat, *Département de Mécanique et Energétique*, Ecole Doctorale EMMA. 2009.
7. Maillard.M, *Étalements de fluides à seuil*, thèse doctorat, *département Sciences des Matériaux*, université Paris-EST. 2015.
8. HASÇICEK.C, BEDİZ-ÖLÇER.A, GÖNÜL.N, *Preparation And Evaluation Of Different Gel Formulations For Transdermal Delivery Of Meloxicam*, Turk J. Pharm. Sci., **6 (3), 177-186**. 2009
9. Hydroxyéthyl cellulose. Nationale Library of Medicine, *aidsinfo.nih gov*. 1-800-448-0440, 2006.
10. Herbert A.lieberman, Martin M.Rieger, Gilbert S.Banker, *Pharmaceutical Dosage Forms disperse systems*. Vol. 1. 1996.
11. Guy Couarraze, Jean-Louis Grossiord, *Initiation à la rhéologie. 3ème édition*. 2000.
12. A.Pevere, *Apport des mesures rhéologiques à l'étude des biomasses épuratoires granulaires anaérobies*, thèse doctorat, Université de Limoges. 2006.
13. Mouas Y, Chaouia C., *Évaluation De L'activité Antibacterienne De L'huile Essentielle Et De L'extrait Méthanolique Du Romarin Rosmarinus Officinalis L*. AgroBiologia, **7(1): 363-370**. 2017.
14. Vivier, S, *Stratégies d'optimisation par la méthode des Plans d'Expériences, et Application aux dispositifs électrotechniques modélisés par Eléments Finis*, thèse doctorat, Université de Science et Technologie Lille 1. 2002.
15. Goupy. J, *modélisation par les plans d'expériences*.2000
16. Goupy.J, Creighton. L, *Introduction aux plans d'experiences. 3ème édition*. 2006

Références bibliographiques

17. Rebiha.M, Moulai-Mostefa.N, HadjSadok.A, *Investigations of the Effects of Xanthan and Sodium Caseinate on the Formation and Stability of an Oil-in-Water Emulsion Stabilized by a Nonionic Surfactant using a Response Surface Method*. Journal of Dispersion Science and Technology, **33**(3).2012.
18. J. Chen, Al, *Influence of the particle type on the rheological behavior of Pickering emulsions*. ELSEVIER 382. 2011.
19. Bibtiena A.M, AHMED H. ELSHAFIE, OTHMAN JAAFAR. *Performance improvement for pipe breakage prediction modeling using regression method*. International Journal of the Physical Sciences. **6**(25), 2011.
20. Smith, M.D. Nvilliat, P.L *A new protocol for Antimicrobial Testing of Oils*. Journal of Microbiological Methodes, **28**, 21-24. 1997.
21. Pérez-Mosqueda L.M, Al, *Formulation and optimization by experimental design of eco-friendly emulsions based on d-limonene*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **128**: p. 127-131. 2015.

Annexe



Annexe 1

Tableau 19 .Table de Fisher-Snedecor ($\alpha= 5\%$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40
3	10.13	9.552	9.277	9.117	9.013	8.941	8.887	8.845	8.812	8.786
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.999	5.964
5	6.608	5.786	5.409	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.772	4.735
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.099	4.060
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.677	3.637
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.687	3.581	3.500	3.438	3.388	3.347
9	5.117	4.256	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.179	3.137
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.135	3.072	3.020	2.978
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896	2.854
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.913	2.849	2.796	2.753
13	4.667	3.806	3.411	3.179	3.025	2.915	2.832	2.767	2.714	2.671
14	4.600	3.739	3.344	3.112	2.958	2.848	2.764	2.699	2.646	2.602
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.707	2.641	2.588	2.544
16	4.494	3.634	3.239	3.007	2.852	2.741	2.657	2.591	2.538	2.494
17	4.451	3.592	3.197	2.965	2.810	2.699	2.614	2.548	2.494	2.450
18	4.414	3.555	3.160	2.928	2.773	2.661	2.577	2.510	2.456	2.412
19	4.381	3.522	3.127	2.895	2.740	2.628	2.544	2.477	2.423	2.378
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.514	2.447	2.393	2.348
21	4.325	3.467	3.072	2.840	2.685	2.573	2.488	2.420	2.366	2.321
22	4.301	3.443	3.049	2.817	2.661	2.549	2.464	2.397	2.342	2.297
23	4.279	3.422	3.028	2.796	2.640	2.528	2.442	2.375	2.320	2.275
24	4.260	3.403	3.009	2.776	2.621	2.508	2.423	2.355	2.300	2.255
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.282	2.236
26	4.225	3.369	2.975	2.743	2.587	2.474	2.388	2.321	2.265	2.220
27	4.210	3.354	2.960	2.728	2.572	2.459	2.373	2.305	2.250	2.204
28	4.196	3.340	2.947	2.714	2.558	2.445	2.359	2.291	2.236	2.190
29	4.183	3.328	2.934	2.701	2.545	2.432	2.346	2.278	2.223	2.177
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.211	2.165
40	4.085	3.232	2.839	2.606	2.449	2.336	2.249	2.180	2.124	2.077
50	4.034	3.183	2.790	2.557	2.400	2.286	2.199	2.130	2.073	2.026
60	4.001	3.150	2.758	2.525	2.368	2.254	2.167	2.097	2.040	1.993
70	3.978	3.128	2.736	2.503	2.346	2.231	2.143	2.074	2.017	1.969
80	3.960	3.111	2.719	2.486	2.329	2.214	2.126	2.056	1.999	1.951
90	3.947	3.098	2.706	2.473	2.316	2.201	2.113	2.043	1.986	1.938
100	3.936	3.087	2.696	2.463	2.305	2.191	2.103	2.032	1.975	1.927
150	3.904	3.056	2.665	2.432	2.274	2.160	2.071	2.001	1.943	1.894
200	3.888	3.041	2.650	2.417	2.259	2.144	2.056	1.985	1.927	1.878
400	3.865	3.018	2.627	2.394	2.237	2.121	2.032	1.962	1.903	1.854