

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad DAHLAB BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie industrielle

Intitulé du mémoire

Formulation d'un nano-émulgel de type eau minérale/curcumine/huile d'amande : caractérisation et évaluation des activités thérapeutiques

Présenté par :

Melle. AIT AHMED Racha

Melle. MELIANI Meriem

Encadré par :

Pr. HADJ-ZIANE Amel

FERRADJ SAFA

Promotion 2024

Résumé

L'objectif de cette étude concerne la contribution à l'amélioration de la biodisponibilité de la curcumine, un composé bioactif naturel largement employé dans le domaine pharmaceutique pour ses fortes activités thérapeutiques. La stratégie adoptée consiste à formuler un nanoémulgel.

La taille moyenne de la curcumine, d'environ 53 μm , a été réduite à 20 nm en utilisant le procédé de précipitation en utilisant des excipients naturels ; huile d'amande douce, lécithine de soja et eau thermale. La taille nanométrique a été confirmée par DLS.

Le produit formulé a été caractérisé par des méthodes physico-chimiques. La solubilité a été améliorée, l'émulgel a présenté un aspect crémeux, homogène et visqueux avec une couleur jaune, un pH neutre (5-6) et une bonne capacité à l'étalement. L'analyse microscopique des émulgels offre des systèmes monodispersés et stables. L'étude biopharmaceutique a montré une cinétique de libération progressive dans le milieu de dissolution (pH 5,5). La nanocurcumine est libérée plus rapidement au niveau de l'émulgel à un taux de 85% au bout de 5 heures en utilisant la diffusion in-vitro par cellule de Franz.

De plus, le nanoémulgel à base de nanocurcumine a présenté des activités antioxydante, anti-inflammatoire et antimicrobienne très intéressantes.

La stabilité du nanoémulgel a été confirmée pour une durée de trois mois par mesure du potentiel zêta et des tailles par DLS.

Mots-clés : nanoémulgel, nanoparticules, biodisponibilité, curcumine, huile d'amande douce, eau minérale, formulation, activité antioxydante, activité anti-inflammatoire

Abstract

The aim of this study is to contribute to improving the bioavailability of curcumin, a natural bioactive compound widely used in the pharmaceutical field for its strong therapeutic activities. The strategy adopted is to formulate a nanoemulgel. The average curcumin size, approximately 53 μm , was reduced to 20 nm using the precipitation process using natural excipients; sweet almond oil, soy lecithin, and thermal water. The nanometric size was confirmed by DLS. The formulated product has been characterized by physico-chemical methods. The solubility was improved, and the emulsifier showed a creamy, homogeneous, and viscous appearance with a yellow color, a neutral pH (5-6) and a good spreading capacity. Microscopic analysis of emulsions provides monodispersed and stable systems. The biopharmaceutical study showed progressive release kinetics in the dissolving medium (pH 5,5). Nanocurcumin is released faster at emulgel level at a rate of 85% after 5 hours using Franz in-vitro cell diffusion.

In addition, the nanocurcumin-based nanoemulgel has shown very interesting antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial activities. The stability of the nanoemulgel has been confirmed for a period of three months.

by zeta potential and size measurements using DLS.

Keywords: nanoemulgel, nanoparticles, bioavailability, curcumin, sweet almond oil, mineral water, formulation, antioxidant activity, anti-inflammatory activity

الملخص

الهدف من هذه الدراسة هو المساهمة في تحسين التوافر البيولوجي للكركمين، وهو مركب طبيعي نشط بيولوجيًا يستخدم على نطاق واسع في مجال المستحضرات الصيدلانية لأنشطته العلاجية القوية. الاستراتيجية المتبعة هي صياغة هلام نانوي. تم تقليل متوسط حجم الكركمين، حوالي 53 ميكرومتر، إلى 20 نانومتر باستخدام عملية الترسيب باستخدام السواغات الطبيعية؛ زيت اللوز الحلو وليسيثين الصويا وماء الينابيع الحرارية. تم تأكيد الحجم النانومتري بواسطة DLS. تم توصيف المنتج المركب بالطرق الفيزيائية الكيميائية. تم تحسين قابلية الذوبان، وقدم الهلام الكريمي مظهرًا كريميًا ومتجانسًا ولزجًا مع لون أصفر ودرجة حموضة متعادلة (5-6) وقدرة جيدة على الانتشار. وأظهر التحليل المجهرى للمواد الهلامية الهلامية أنظمة مستقرة وأحادية الشاردة. أظهرت الدراسة الصيدلانية الحيوية حركية الإطلاق التدريجي في وسط الذوبان (الرقم الهيدروجيني 5.5). تم إطلاق النانوكركومين النانوي بسرعة أكبر من الهلام الهلامي بمعدل 85% بعد 5 ساعات باستخدام انتشار خلية فرانز في المختبر. بالإضافة إلى ذلك، أظهر هلام النانوكركومين النانوي القائم على النانوكركومين أنشطة مثيرة للاهتمام للغاية مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات ومضادة للميكروبات. تم التأكد من ثبات الهلام النانوي لمدة ثلاثة أشهر من خلال قياس إمكانات وأحجام زيتنا باستخدام DLS.

الكلمات المفتاحية: جسيمات نانوية، جسيمات نانوية، التوافر البيولوجي، الكركمين، زيت اللوز الحلو، المياه المعدنية، التركيبية، النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد للالتهابات

REMERCIEMENT

On tient avant tout à exprimer notre profonde gratitude à Dieu, le Tout-Puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience pour mener à terme notre formation de master et pouvoir réaliser ce travail.

Nous exprimons nos remerciements les plus sincères à notre très chère promotrice Pr.HADJ-ZIANE Amel pour avoir accepté de nous encadrer, et de nous diriger avec ses précieux conseils.

Nous tenons à remercier Mme Ferradj Safa notre Co-promotrice pour tous les efforts qu'elle a consenti tout au long de l'élaboration de ce travail, ses encouragements et ses conseils.

Nous tenons à remercier Mme Karima, Mme Zahira, Mme Fatiha et Mr. Tahar, pour leur gentillesse et leur encouragement tout au long de notre travail, Sans oublier l'ensemble du personnel technique et administratif du département de Génie des Procédés pour leur aide et leur disponibilité.

Nos remerciements sont destinés aussi aux membres de jury qui nous a fait honneur en examinant ce travail

Nous tenons également à exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation tout au long de notre cursus, pour leur patience, leur pédagogie et leur dévouement, qui ont fait de notre expérience d'apprentissage une véritable réussite.

Nous tenons à remercier nos familles et nos amis pour leur amour et leur soutien tout au long de nos études. On aura pu réussir sans eux.

Finalement, nos vifs remerciements à tous ce qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Que ce travail enthousiasmant à plus d'un titre, soit à la mesure de l'attente de nos encadreurs pour qui nous ne saurons jamais assez les remercier.

D'un sentiment plein d'amour, de sincérité et de fidélité dédie ce travail :

A mes très chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous remercie pour tous vos efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A mes sœurs et mon frère

A ma chère grande famille.

A tout mes amis proches.

A ma très chère amie et binôme RACHA, pour sa patience, patience et patience ainsi que toute sa famille

A tous mes professeurs Leur générosité et leur soutien m'obligent de leurs témoigner mon profond respect Et ma loyale considération

A toute la promotion Pharmacie industrielle

Enfin, à tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail trouvant ici l'expression de ma profonde gratitude.

Meriem

Dédicace

*Du fond de mon cœur
Je dédie ce modeste travail à :*

À mes chers parents, pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices consentis pour mon avenir ainsi que toutes les valeurs qu'ils ont su inculquer en nous.

À ma binôme et amie Meriem, avec qui j'ai partagé tous mes moments de joie et de stress, je la remercie Pour son soutien, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet

À tous mes amis et mes proches, plus particulièrement Mahrez, Bouchra et Meriem Pour leur présence, encouragement permanents et leur soutien moral.

À mes camarades de la promotion Pharmacie industrielle Avec qui j'ai partagé tant de moments de joie, de travail et d'amitié.

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation tout au long de mon parcours universitaire, ma profonde gratitude.

À tout ceux qui ont contribué de loin ou de près à l'élaboration de ce travail

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Racha

Table de matière

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1 : LA CURCUMINE	1
1.1. Le curcuma :.....	3
1.2. La curcumine :.....	4
1.3. Conclusion :.....	9
CHAPITRE 2 : LES EMULGELS	4
2.1. Définition	10
2.2. Emulgel comme système de délivrance des médicaments	11
2.3. Les emulgels, une nouvelle formulation	11
2.4. Types d'emulgels	12
2.5. Microémulsion	13
2.6. Avantages des émulgels	13
2.7. Inconvénients de l'émulgel	14
2.8. Ingrédients utilisés dans la formulation d'Emulgel	14
2.9. Incorporation de médicaments hydrophobes	15
2.10. Délivrance de médicaments à travers la peau	15
2.11. Physiologie de la peau	16
2.12. Les nanotechnologies	17
2.13. Avantages des nanotechnologies	17
2.14. Etat de l'art	18
CHAPITRE 3 : MATERIEL ET METHODE	17
3.1. Introduction	21
3.2. Matériels et équipements utilisés	21
3.3. Matière première	24
3.4. La caractérisation qualitative de la curcumine	30
3.5. Méthode de préparation d'émulgel	31
3.6. Activités Biologiques	38
CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSION.....	28
4.1. Introduction	44
4.2. Caractérisation de la curcumine	44
4.3. Caractérisation des émulgels	46
CONCLUSION GÉNÉRALE	71

Liste des figures

Figure 1.1: Aspect de la curcumine	5
Figure 1.2: Les structures chimiques des curcuminoïdes	6
Figure 2. 1: Mécanisme d'action de l'émulgel sur la peau	10
Figure 2. 2 :Système de classification des médicaments.....	12
Figure 2. 3: Structure et physiologie de la peau	16
Figure 3. 1: La structure chimique de curcumine.....	24
Figure 3. 2: photo de la curcumine utilisée	25
Figure 3. 3: la localisation de Hammam Righa	26
Figure 3. 4: l'huile d'amande douce utilisée	27
Figure 3. 5: schéma de procédé nano-émulgel	32
Figure 3. 6: plan descriptif des émulgels préparés.....	33
Figure 3. 7: Test d'étalement de l'émulgel.....	36
Figure 3. 8: Schéma de la cellule de diffusion de Franz.....	38
Figure 3. 9: Schéma du processus de dénaturation de protéine.....	39
Figure 3. 10: schéma de mécanisme fonctionnel du test à base de DPPH	41
Figure 3. 11 : Inhibition de la croissance bactérienne (Méthodes des puits)	43
Figure 4. 1: Les résultats des tests de solubilité de la curcumine	44
Figure 4. 2: résultat d'absorbance de la curcumine brute.....	45
Figure 4. 3: émulgel à base de curcumine	46
Figure 4. 4: Tests pour détermination du sens de l'émulsion	48
Figure 4. 5: Tests de vieillissement accéléré (centrifugation)	52
Figure 4. 6: courbes d'étalement d'émulgel placebo.....	53
Figure 4. 7: courbes d'étalement d'émulgel à base de curcumine brute	54
Figure 4. 8: courbes d'étalement de nanoémulgel à base de nanocurcumine.....	54
Figure 4. 9: les courbes d'écoulement des émulgels placebo.....	55
Figure 4. 10: les courbes d'écoulement des préparations à base de curcumine brute	56
Figure 4. 11: les courbes d'écoulement des préparations à base de nano-curcumine	56
Figure 4. 12: courbe de diffusion de nanoémulgel	57
Figure 4. 13 : courbe de diffusion d'un émulgel à base de curcumine brute.....	58
Figure 4. 14: activité anti-oxydante.....	60
Figure 4. 15: la série de dilution après incubation.....	60
Figure 4. 16: pourcentage d'inhibition en fonction de concentration de nanocurcumine	61
Figure 4. 17: pourcentage d'inhibition en fonction de concentration de curcumine brute.....	61
Figure 4. 18: pourcentage d'inhibition en fonction de concentration d'acide ascorbique.....	62
Figure 4. 19: pourcentage d'inhibition de l'inflammation	64
Figure 4. 20: activité anti-inflammatoire du nanoémulgel	65
Figure 4. 21: souches bactériennes et fongiques utilisés	67
Figure 4. 22: ZI de la bactérie Bacillus	68
Figure 4. 23 : ZI de la bactérie Salmonelle.....	68
Figure 4. 24: ZI de la bactérie E.coli.	68
Figure 4. 25: ZI de la bactérie Pseudomonas.....	68

Figure 4. 26: ZI de la bactérie Staphylococcus aureus	68
Figure 4. 27 : ZI du champignon Aspergillus	69
Figure 4. 28: ZI du champignon Candidate.....	69
Figure 4. 29 : Echantillons de produits après incubation	71

Liste des tableaux

Tableau 1.1: l'activité biologique des composants de curcuma	3
Tableau 1.2: l'historique de la curcumine	4
Tableau 3. 1: Équipements utilisés pour la fabrication.....	22
Tableau 3. 2: Équipements utilisés dans la caractérisation.....	23
Tableau 3. 3: les propriétés physico-chimiques de la curcumine	25
Tableau 3. 4: La composition physico-chimique et concentration des espèces chimiques majeures [50]	26
Tableau 3. 5: les propriétés physico-chimiques de Carbopol	28
Tableau 3. 6: Les propriétés physico-chimiques de lécithine de soja [53]	28
Tableau 3. 7: Les propriétés physico-chimiques de la triéthanolamine et de l'hydroxyde de sodium.....	29
Tableau 3. 8: Les propriétés physico-chimiques d'éthanol	29
Tableau 4. 1: la solubilité de la curcumine dans différents solvants	45
Tableau 4. 2: l'identification des principaux pics de FTIR de la curcumine	46
Tableau 4. 3: valeurs du pH des émulsions préparés.....	47
Tableau 4. 4 : les valeurs de stabilité au cours des trois mois	49
Tableau 4. 5: les valeurs de stabilité au cours des trois mois	51
Tableau 4. 6: les coefficients de corrélation	55
Tableau 4. 7: diffusion maximale des émulsions	58
Tableau 4. 8: résultats de test sensoriel	59
Tableau 4. 9: les valeurs des concentrations d'IC50%	62
Tableau 4. 10: les caractéristiques des bactéries et champignons utilisés[74-75]	66
Tableau 4. 11: Résultat des zones d'inhibition pour les bactéries	69
Tableau 4. 12: Résultat des zones d'inhibitions pour les champignons	70
Tableau 4. 13: échelle d'évaluation de l'activité antimicrobienne	70

Liste des abréviations

ABS : absorbances

°C : degré Celsius

µg : microgramme

µm : micromètre

COX-2c : cyclooxygénase

Cur : curcumine

DLS : Diffusion dynamique de la lumière

I% : pourcentage d'inhibition

IC 50% : concentration d'inhibition à 50%

EED : Emulgel à base d'eau distillée

EEM : emulgel à base d'eau minérale

E/H : eau dans l'huile

FDA : Food and Drug Administration

FTIR : La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

H/E : Huile dans l'eau

HLB : balance hydrophile-lipophile

Kg : kilogramme

LOX : lipoxygénase

Mg : milligramme

nm : nanomètre

NPs nanoparticules

pH : potentiel Hydrogène

ROS : Les dérivés réactifs de l'oxygène

T% : Taux d'encapsulation

UV/VIS : Spectroscopie ultraviolet-visible

ZI : zone d'inhibition

Eléments chimique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle

K_2HPO_4 : sels de dipotassium de phosphate d'hydrogène

KBR : Bromure de potassium

KH_2PO_4 : dihydrogénophosphate de potassium

Na_2HPO_4 : sel disodique de phosphate d'hydrogène

NaOH : hydroxyde de sodium

TEA : triéthanolamine

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

Depuis l'Antiquité, l'Homme utilisait différentes espèces végétales pour le traitement de subvenir à ses besoins et particulièrement se soigner. Parmi ces substances ; la curcumine, le principal polyphénol extrait du curcuma. Les effets thérapeutiques ont été prouvés dans la médecine Indienne et Chinoise. La curcumine a été largement explorée pour ses activités telles que anti-inflammatoire, anti-oxydante et anti-microbienne [1]

La curcumine est riche en composés actifs, elle est largement disponible, non toxique et s'adapte aux différentes formes galéniques (orale, cutanée...). Le problème qui limite son utilisation à des fins thérapeutiques, est la très faible solubilité donc la biodisponibilité [1]

L'implication des nanotechnologies dans les domaines pharmaceutique et médical émergent avec une grande vitesse. Les nanoparticules, en tant que systèmes d'administration de médicaments, présentent plusieurs avantages en termes d'efficacité améliorée et de réduction des réactions secondaires. Aussi, la nanotechnologie est une nouvelle alternative pour résoudre les problèmes liés aux molécules peu solubles [2-3]

Dans ce contexte précis s'inscrit notre problématique qui consiste à la formulation nano-emulgel qui favorise l'absorption des médicaments par le biais de la voie intercellulaire. [4]

Un nanoémulgel est une nouvelle préparation pour l'administration transdermique qui se forme à la suite de l'incorporation d'une nanoémulsion dans un hydrogel, ce qui confère à la formulation double caractéristique. Il a la capacité de délivrer des médicaments hydrophobes, ce qui est considéré comme un grand défi qui peut limiter l'application des médicaments [5]

Dans les emulgels, l'utilisation de différentes huiles végétales à propriétés émoullientes dans la phase huileuse de l'émulsion, ceci peut réduire considérablement la sécheresse et l'irritation causées par le médicament. [6]

Pour se faire, nous avons opté dans ce travail pour le développement d'une forme galénique semi solide emulgel à base de nanocurcumine huile d'amande douce et de l'eau thermal, l'utilisation de cette dernière va renforcer les effets thérapeutiques comme l'inflammation et l'arthrose.

Pour réaliser cet objectif, on a structuré notre travail comme suit:

La première partie représente la synthèse bibliographique, composée de deux chapitres: dans le premier une présentation du principe actif, de ses propriétés, des méthodes d'extraction et des utilisations. Le deuxième chapitre décrit la forme semi solide Emulgel et ses caractéristiques principaux.

La deuxième partie concerne l'étude expérimentale dans laquelle on a présenté le matériel utilisé, le processus de préparation de l'Emulgel, ainsi que la caractérisation par des méthodes physico-chimiques et spectroscopiques. Les résultats obtenus sont exposés dans la fin de cette partie.

Enfin, le mémoire est achevé par une conclusion générale qui mettra l'accent sur les points forts des résultats obtenus avec des perspectives et recommandations pour la continuité de ce travail.

CHAPITRE 1 : LA CURCUMINE

1. Curcumine :

1.1. Le curcuma :

C'est une plante herbacée de la famille des Zingiberaceae (gingembre). Il est cultivé en Asie, surtout en Inde et en Chine, et utilisé en Inde depuis au moins 2500 ans. C'est une plante stérile qui ne produit pas de graines. La plante pousse de 3 jusqu'à 5 pieds de hauteur avec des fleurs jaunes. Le rhizome est une tige souterraine qui est épaisse et charnue annelée avec les bases de vieilles feuilles fait partie du curcuma qui possède une propriété médicinale potentielle. La poudre de curcuma a une saveur amère poivrée et un parfum doux qui ressemble légèrement au gingembre.

Le curcuma a été largement utilisé dans la médecine traditionnelle en Inde, au Pakistan, et Bangladesh en raison de ses nombreuses propriétés bénéfiques, pour l'ayurvédique traditionnelle. C'est un excellent antiseptique naturel, désinfectant, anti-inflammatoire et analgésique, tandis que la plante a souvent été utilisée pour faciliter la digestion, améliorer la flore intestinale et traiter les irritations de la peau. En outre, en Asie du Sud, il a été utilisé comme antiseptique facilement disponible pour les coupures et les brûlures. Cependant, plusieurs autres propriétés bénéfiques sont signalées dans la médecine populaire [7]

1.1.1. Composition :

Le tableau ci-dessous résume la composition de curcuma, avec l'activité biologique de chaque composant [1] :

Tableau 1.1: l'activité biologique des composants de curcuma

Composant		L'activité biologique
1	Poudre de curcuma	Antitumoral, Fourmi protozoaire Anti inflammatoire et cicatrisante
2	Méthylcurcumine	Protozoaire
3	Déméthoxycurcumine et bisdéméthoxycurcumine	Antioxydant
4	Huile volatile	Anti-inflammatoire, antibactérien, antifongique
5	Curcumine	Antibactérien, Anti protozoaire, Antiviral, Antitumoral et antioxydant

1.2. La curcumine :

1.2.1. Historique : Le tableau ci-dessous résume l'historique de l'utilisation de la curcumine,

Tableau 1.2: l'historique de la curcumine

L'année	La découverte	Référence
1815	Vogel et Pelletier ont découvert de la curcumine en séparant le pigment de couleur jaune des rhizomes du curcuma	[8]
1842	Synthétise de la curcumine pure	[8]
1910	Milobedzka and lampe ont découverts la structure chimique de curcumine : diferuloylmethane où bien 1,6- hiptadinne-3,5-dione-1,7-bis-(4-hidroxy-3-methoxyphenyl)-(1E-6-E)	[9]
1913	La synthèse de la curcumine a été publiée	[9]
1949	Schraufstatter et al, ont étudié les activités thérapeutiques de la curcumine	[9]
1953	Srinivasan a découvert l'existence d'autres composants appelés curcuminoïdes ainsi que la curcumine avec l'analyse du curcuma par chromatographie	[8]
1971	Ils ont découvert que la curcumine réduit le niveau de Cholestérol dans le corps	[9]
1972	la curcumine est efficace contre le diabète	[9]
1973	Jusqu'à la fin du XXe siècle Grosso modo et Whiting ont décrit la structure chimique de la curcumine en détail	[9]
2010	Pabon a mis au point sur un nouveau procédé en utilisant de l'acétylacétone et des aldéhydes aromatiques et ensuite stabilisé la méthode préparatoire avec quelques petites modifications. La méthode de Pabon a été largement utilisée avec un bon rendement	[8]

1.2.2. Définition :

La curcumine, également appelée la substance active présente dans le *Curcuma longa* (*C. longa*), appartenant à la famille des gingembres. Elle est largement employée dans divers secteurs, tels que l'épice dans la cuisine, le colorant culinaire et les composants de L'herboristerie traditionnelle [10]. La curcumine, est un polyphénol jaune de couleur, c'est le composant actif de l'herbe vivace *Curcuma longa* ou curcum, Il est composé de : 80 % de complexe curcuminoïde, 17 % de diméthoxycurcumine et 3 % de bisdéméthoxy-curcumine [11]

Du point de vue chimique, la curcumine est un diarylheptanoïde qui fait partie du groupe des curcuminoïdes, des phénols naturels, cause de la couleur jaune dans la curcumine. Il s'agit d'une composition tautomérique, dans les solvants organiques elle est sous forme énolique et dans l'eau elle a une forme céto.[12]

La curcumine est présente dans différents types de nanoparticules (NPs), notamment les NPs polymères, les micelles polymères, les liposomes phospholipides, les nanomicroémulsions, les nanogels, les NPs lipidiques solides, les conjugués polymères, les auto-assemblages, [12]



Figure 1.1: Aspect de la curcumine

1.2.3. Les méthodes d'extraction de la curcumine :

Il existe plusieurs méthodes pour extraire la curcumine du curcuma parmi :

- Par solvant suivie d'une chromatographie sur colonne : cette méthode est la plus utilisée pour séparer la curcumine du curcuma, dans laquelle on fait appel à des nombreux solvants

organiques polaires et non polaires, notamment l'hexane, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le méthanol et d'autres encore. Pour l'extraction de la curcumine, l'éthanol est le solvant le plus utilisé, même si parfois les autres solvants extraient la curcumine du curcuma de manière assez efficace mais, ils ne sont pas largement utilisés dans l'industrie alimentaire en raison de leur caractère toxique. [13]

- L'extraction au soxhlet, par ultrasons, par micro-ondes, par raffinage de zone et par trempage ont été utilisées. La curcumine étant insoluble dans l'eau, a été isolée à l'aide d'un solvant organique [14]

1.2.4. Composition chimique :

La formule moléculaire de la curcumine $C_{21}H_{20}O_6$, le nom chimique est 1,7-bis (4-hydroxy3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione, son poids moléculaire est de 368,38 g/mol.[15]

Cette molécule contient trois groupes fonctionnels attachés dans sa structure : les groupes phénoliques o-méthoxy présents dans les deux systèmes de cycle aromatique, associés à un attachement de sept carbones comprenant le groupe α , β -insaturé β -diketone, Le curcuma contient de 2 à 9 % de curcuminoïdes, selon son origine biologique, la fertilité du sol et son lieu de culture. Les curcuminoïdes comprennent des composés comme la curcumine (77%), la déméthoxycurcumine (17%) et la bis-déméthoxycurcumine (3%). Le constituant principal est la curcumine [8]

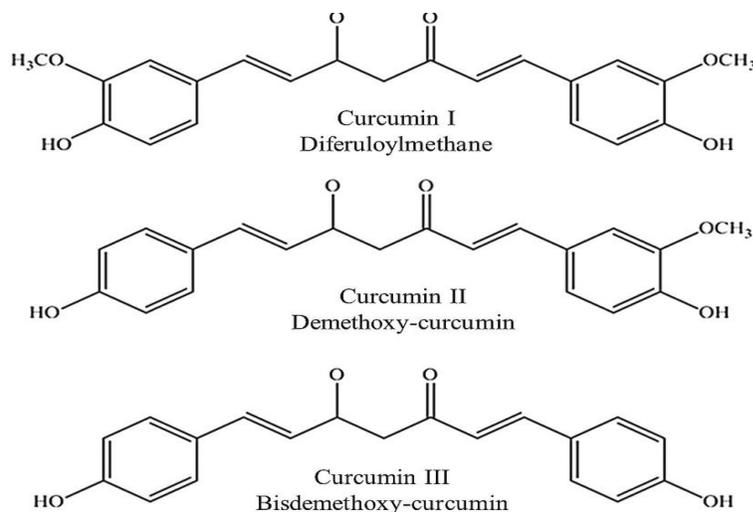


Figure 1 .2:Les structures chimiques des curcuminoïdes

1.2.5. Les activités thérapeutiques de la curcumine :

La curcumine est bien connue pour ses activités, c'est un composé thérapeutique efficace. La curcumine a été reconnue mondialement pour ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et antimicrobiennes. De plus, on l'utilise pour traiter le diabète, l'arthrite, ainsi que dans les maladies hépatiques, rénales et cardiovasculaires. Récemment, il y a une attention croissante sur l'utilisation de la curcumine pour prévenir ou retarder l'apparition de maladies neurodégénératives [17]

- inflammatoire : Il a été démontré que la curcumine est un puissant agent anti-inflammatoire. L'activité anti-inflammatoire de cette dernière dépend de sa capacité à paralyser la COX-2, la lipoxigénase (LOX), et l'iNOS, sont des enzymes importantes qui interviennent dans la classe d'inflammation [12].
- Antioxydant : La curcumine montre également une forte activité antioxydante. Il a été démontré par Samarghandian et al que la curcumine peut limiter les dommages oxydatifs provoqués par le stress dans le cerveau, le foie et les reins des rats, La curcumine peut être utilisée comme antioxydant efficace pour protéger contre les ROS dans le cytoplasme des cellules [18]
- Anticancéreuses : De nombreuses études de recherche sur la prévention du cancer ont prouvé l'efficacité de la curcumine dans la prévention et le traitement du cancer, ainsi que décrit ses divers mécanismes d'action [19]
- Antibactérienne : La curcumine a de nombreux effets antibactériens elle endommage les membranes des cellules de bactéries Gram-positives telles que Staphylococcus aureus et Enterococcus faecalis, ainsi que Gram-negative telles que Escherichia coli et Pseudomonas aeruginosa, En raison de ses caractéristiques structurales et de la formation de produits antioxydants, elle bloque la croissance des bactéries [18]
- Cicatrisante : La cicatrisation est un processus complexe, composé essentiellement de 3 trois phases : inflammation, formation de tissus, et le remodelage des tissus [20]. Récemment, il a été prouvé que la curcumine pourrait interférer d'une façon positive dans les phases inflammatoires et prolifératives du processus de cicatrisation des plaies [21]

Elle est aussi utilisée en cas de digestion difficile à cause de l'action antibactérienne sur l'estomac, qui permet de prévenir des brûlures d'estomac, elle peut aussi stimuler l'appétit, elle a été proposée pour faire baisser le taux sanguin de cholestérol [22]

1.2.6. La toxicité de la curcumine :

La FDA a confirmé que la curcumine est un composé généralement reconnu comme sûr et qu'elle n'a aucun effet toxique, des études sur la curcumine ont été réalisées en utilisant des modèles animaux et humains. Une étude sur l'alimentation humaine n'a rapporté aucune toxicité jusqu'à 8 g de curcumine ont été ingérés chaque jour pendant trois mois ; cependant, certains des sujets testés ont signalé des effets secondaires mineurs, tels que la diarrhée ou les nausées, Une autre étude sur l'Homme n'a rapporté que des effets secondaires mineurs (diarrhée, éruption cutanée, maux de tête et selles jaunes) avec une quantité relativement élevée (1 à 12 g par jour) de curcumine pendant des périodes prolongées. L'United States Food and Drug Administration a confirmé que la curcumine est généralement considérée comme sûre. Le Comité d'experts sur les additifs alimentaires des Nations Unies et de l'Organisation mondiale de la santé, ainsi que l'Autorité européenne de sécurité des aliments, permettent une quantité quotidienne relativement élevée en curcumine : 0 à 3 mg/kg de poids corporel/jour, ce qui correspond à environ 210 mg par jour pour une personne moyenne. Ce niveau est bien supérieur à celui qui aurait des effets bénéfiques dans les études sur l'alimentation humaine [23]

1.2.7. Dégradation chimique :

- Photodégradation : La curcumine (cristalline ou solubilisée) subit également une dégradation chimique lorsqu'elle est exposée à la lumière, ce qui favorise la décoloration. Typiquement, la forme cristalline de la curcumine est plus stable à la photodégradation que la forme solubilisée, ce qui peut être dû au fait qu'une fraction plus élevée des ondes lumineuses est capable de pénétrer dans une solution claire. [23]
- Autoxydation : La curcumine peut également se dégrader chimiquement en raison de réactions d'autoxydation qui se produisent spontanément dans les solutions aqueuses par une réaction en chaîne radicale. Ce produit de réaction a montré une certaine activité anticancéreuse, mais moins que celle de la curcumine elle-même [23]

1.2.8. Le problème de biodisponibilité de curcumine :

Malgré ses nombreux avantages pour la santé, la biodisponibilité limitée de la curcumine est une véritable problématique. Une faible absorption, un métabolisme rapide, une instabilité chimique

et une clairance systémique rapide ont été suggérés comme causes possibles. Le point de fusion élevé et la faible solubilité dans l'eau de la curcumine dans des conditions acides et neutres signifient que les cristaux de curcumine purs ont généralement une faible bioaccessibilité, les cristaux ne se dissolvent pas facilement dans les fluides gastro-intestinaux aqueux, La biodisponibilité de la curcumine peut également être limitée en raison de la transformation chimique dans le tractus gastro-intestinal [23]

1.3.Conclusion :

La curcumine est un véritable trésor en termes des activités thérapeutiques, et leur bienfait apporter sur la santé humaine, mais la mauvaise biodisponibilité de cette dernière risque de diminuer ces propriétés et d'éliminer certains de ses bénéfices, la nanocurcumine trouvé dans les nanoémulsions et les nanoémulgels, c'est une nouvelle technologie qui permet d'augmenter au maximum la biodisponibilité. La nanocurcumine présente le potentiel de prévenir et de traiter un large éventail de maladies humaines. [24]

CHAPITRE 2 : LES EMULGELS

2. Les émulgels

2.1. Définition :

Les emulgels se réfèrent à des systèmes biphasiques comportant une phase interne apolaire (émulsion) dans une base de gel aqueuse.

Le système emulgel est un nouveau système pour administrer des médicaments, en particulier pour les substances actives hydrophobes. Ces derniers sont mélangés dans la phase huileuse qui sera par la suite incorporée dans la base de gel stable [25]. La substance médicamenteuse sera retenue dans la partie interne de l'émulsion, traverse lentement la partie externe avant être absorbée par la peau pour générer un effet régulé. Les émulsions peuvent se présenter sous forme d'huile dans l'eau ou d'eau dans l'huile. [26]

La préparation des émulgels est simple, implique des matériaux facilement accessibles et à des prix abordables, ce qui contribue à réduire le coût de production des émulgels. [25]

Deux types d'émulgel existent, soit huile dans l'eau ou eau dans l'huile, et ces derniers sont gélifiés par ajout d'un agent gélifiant. Ces deux types d'émulgels sont couramment employés dans le domaine de l'industrie pharmaceutique afin de transporter différents médicaments à travers la peau [27].

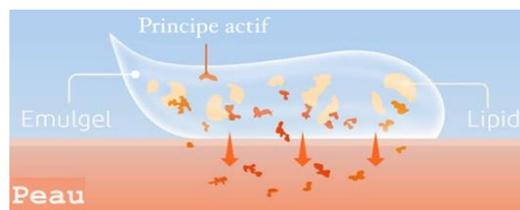


Figure 2. 1: Mécanisme d'action de l'émulgel sur la peau

Un certain nombre de qualités avantageuses sont offertes par Emulgel pour l'usage dermatologique. Comprendre qu'il est thixotrope, gras, facilement tartinable, facilement démontable, émoullit, Non taché, soluble dans l'eau, longue durée de conservation, bio-friendly, et d'un bel aspect. [26]

2.2.Emulgel comme système de délivrance des médicaments :

Pour délivrer le médicament à travers la peau, les avantages de l'émulsion et du gel seront associés. L'émulgel favorise aussi la meilleure absorption des médicaments hydrophobes, Ces derniers seront incorporés dans l'émulsion puis dans le gel et de ce fait dans l'émulgel [28]

De cette manière, l'émulgel a obtenu l'effet de double libération contrôlée, ce qui permet de gélifier l'émulsion soit en ajoutant de l'huile à l'eau, soit en incorporant de l'eau à l'huile via la base de gel [27].

2.3.Les emulgels, une nouvelle formulation :

Les formulations classiques telles que les onguents, les crèmes, ainsi que les préparations topiques pharmaceutiques, présentent des inconvénients majeurs, à savoir l'étalement limité, la pénétration l'observance du patient limitées en raison de leur faible adhérence d'où la nécessité de les appliquer par frottement, etc. De la même manière, les gels restreignent l'utilisation de médicaments hydrophobes. Des pommades, des crèmes, des lotions étaient employées pour différentes infections. Les emulgels ont été pris en compte tant dans les produits cosmétiques que dans les préparations pharmaceutiques

Les émulgels peuvent régler le problème de solubilité et de diffusion d'un médicament peu soluble

Aussi, les globules des médicaments d'émulgel ont la capacité de pénétrer dans les tissus mous, ce qui permet une diminution de la dose nécessaire pour l'action du médicament et une augmentation de l'action pharmacologique. [27]

Les emulgels sont destinés aux médicaments pour la classe II, car ils présentent une solubilité faible et une perméabilité élevée.

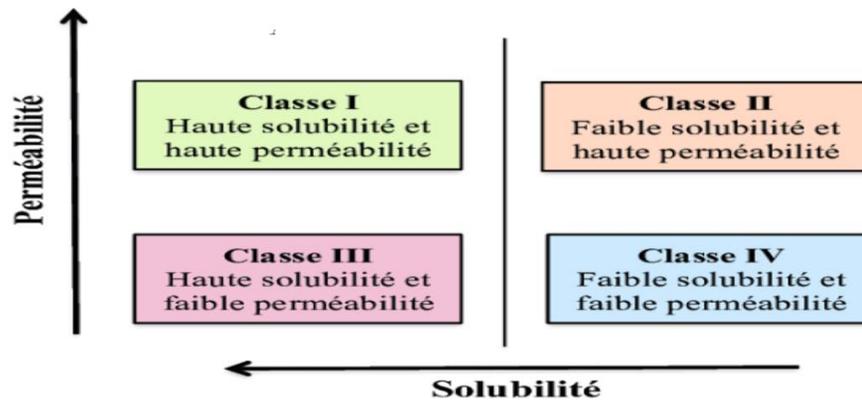


Figure 2. 2 :Système de classification des médicaments

Ils sont employés dans le traitement de différentes activités anti-inflammatoires ainsi que d'autres virales, bactériennes et fongiques dans la peau. [26]

2.4.Types d'émulgel :

Les émulgels peuvent être classés selon plusieurs critères, comme la taille des particules, les natures et le sens d'émulsion et la nature des composants utilisés...

2.4.1. Macroémulgel :

Le macroémulgel est le type le plus répandu où les particules des gouttelettes d'émulsion dépassent 400nm. Les gouttelettes individuelles sont opaques à l'œil nu, mais elles peuvent être facilement observées au microscope. Les macroémulsions présentent une instabilité thermodynamique, mais elles peuvent être stabilisées en utilisant des agents actifs de surface [29].

2.4.2. Nanoémulgel :

Lorsqu'une nanoémulsion est ajoutée au gel, on obtient un nanoémulgel. Les nanoémulsions sont des suspensions transparentes (translucides) stabilisées par un film interfacial de molécules de tensioactif et de cosurfactant dont les gouttelettes ont une taille comprise entre 20nm et 200 nm. Les nanoémulsions présentent des caractéristiques améliorées de délivrance transdermique et cutanée tant in vitro qu'in vivo. La perméation transdermique de nombreux médicaments a été améliorée grâce aux nanoémulsions par rapport aux formulations topiques traditionnelles comme les émulsions et les gels. [29]

Le système nano-emulgel présente des propriétés de solubilisation et d'adhérence élevées, ce qui entraîne un gradient de concentration plus élevé sur la peau, ce qui facilite la pénétration de la peau. Les propriétés thixotropes améliorées, l'absence de graisse, la non décoloration, l'émollience, la qualité supérieure, la facilité d'enlèvement et l'aspect plaisant du système nano-emulgel confirment leur acceptabilité. [30]

2.5. Microémulsion :

Les micro-émulsions présentent une transparence et une stabilité thermodynamique grâce à leur taille de gouttelettes allant de 0,1 à 100 μm et à leur absence de fusion. En raison de leur faible viscosité, leur capacité de rétention dans la peau est limitée, ce qui limite son utilisation dans le domaine pharmaceutique. Pour cela il est nécessaire d'incorporer les agents gélifiants afin de créer un gel à base de microémulsion pour améliorer sa viscosité. En outre, le gel contenant une microémulsion empêche l'absorption du médicament dans le sang et favorise une accumulation accrue de médicaments dans la peau afin d'assurer une action efficace. [29]

2.6. Avantages des émulgels :

Ils présentent les avantages suivants :

- ✓ Un médicament hydrophobe peut être facilement incorporé dans une forme d'emulgel en utilisant l'emulsion comme barrière, qui est ensuite dispersée dans le gel [29]
- ✓ Une stabilité meilleure : L'emulgel est comparativement plus stable que d'autres préparations transdermiques.
- ✓ Une capacité de charge meilleure : d'autres méthodes innovantes qui sont de taille nanométrique, peuvent causer des fuites et diminuer l'efficacité de piégeage. Cependant, en raison de leur large réseau, les gels ont une capacité de chargement comparativement plus élevée.
- ✓ Libération contrôlée: Les emulgels peuvent être employés afin de prolonger l'efficacité des médicaments dont la durée de traitement est plus courte $t_{1/2}$. (Il convient aux médicaments hydrophobes et hydrophiles.
- ✓ Acceptabilité meilleure du patient.
- ✓ Fournir des médicaments spécifiques.
- ✓ Un arrêt simple et facile de la thérapie et préparation facile et économique.
- ✓ L'amélioration de la biodisponibilité et même les doses réduites peuvent être plus efficaces que d'autres préparations semi-solides classiques.

- ✓ La formulation est stable en réduisant la tension interfaciale de surface, ce qui entraîne une augmentation de la viscosité de la phase aqueuse. Cette stabilité est supérieure à celle des préparations transdermiques, qui sont comparativement moins stables.
- ✓ Il est plus facile de pénétrer dans la peau à cause de la nature hydrophile et hydrophobe. [26]

2.7. Inconvénients de l'émulgel :

- Certains médicaments présentent une faible perméabilité à travers la peau.
- Manifestation de bulles pendant la création de l'écume.
- Médicament composé de particules massives qui ne sont pas faciles à absorber par la peau.
- Réaction allergique ou irritation cutanée à la dermatite de contact [29]
- Il est préférable d'opter pour des médicaments hydrophobes pour de tels systèmes d'administration. [26]

2.8. Ingrédients utilisés dans la formulation d'Emulgel :

Les composants d'Emulgel peuvent différer selon le produit spécifique, mais les ingrédients les plus couramment utilisés comprennent

2.8.1. Phase aqueuse

Effectuer la phase aqueuse dans l'émulsion afin de gonfler l'agent gélifiant. Les plus fréquemment employés sont L'eau, l'alcool, etc. [26]

2.8.2. Phase huileuse

La sélection consiste à optimiser ses effets sur la viscosité, la perméabilité, la libération de médicaments, l'émulsification et la stabilité pour la préparation de l'émulsion en phase huileuse, qui est utilisée pour la solubilité des médicaments peu solubles en eau (hydrophobe) [26].

2.8.3. Émulsifiants

Ils servent à émulsifier et à stabiliser le produit en réduisant la tension interfaciale, La sélection est basée sur un équilibre hydrophile et lipophile adéquat (HLB) [26].

2.8.4. Géifiant

La source de l'agent géifiant peut-être naturelle ou synthétique ; la sélection de ces polymères peut reposer sur leur multifonction, tels que leur capacité à épaissir et à agir comme des agents émulsifiants. Ils sont intégrés afin de rendre le système thixotrope. Leur dispersion dans l'eau nécessite une neutralisation de la solution par des amines, comme la triéthanolamine, ou des bases, comme l'hydroxyde de sodium en fonction du pH [26].

2.8.5. Activateurs de perméation

Des substances qui se dispersent dans les éléments de la peau et interagissent avec eux afin de provoquer une augmentation temporaire et réversible de la perméabilité cutanée. Par exemple, la lécithine, l'acide oléique, le menthol, etc [26].

2.9. Incorporation de médicaments hydrophobes :

En règle générale, il est possible d'incorporer efficacement les médicaments hydrophobes dans les gels en utilisant des émulsions H/E. Cependant, la majorité d'entre eux ne sont pas compatibles avec une base de gel directement. Afin de résoudre ce problème, on utilise des émulseurs. Ils contribuent à la diffusion de médicaments hydrophobes dans la phase huileuse après la dispersion des globules huileux dans la phase aqueuse, ce qui entraîne une émulsion, c'est-à-dire H/E. Ensuite, ils sont perçus comme plus performants que d'autres systèmes de distribution de médicaments en raison de leur forme, de leur utilisation et de leur acceptabilité pour les patients [27].

2.10. Délivrance de médicaments à travers la peau :

L'épiderme constitue la couche superficielle de la peau et est constitué d'épithélium squameux kératinisé stratifié qui diffère en épaisseur dans diverses parties du corps.

On trouve de nombreux vaisseaux sanguins sous la peau. Cette dernière joue le rôle d'une protection à deux voies afin d'éviter l'absorption ou la perte d'eau et d'électrolytes. Trois principaux mécanismes d'absorption topique des médicaments sont présents : transcellulaire, intercellulaire et folliculaire. Les médicaments passent généralement par la voie tortueuse autour des cornéocytes et par le bilayer lipidique vers les couches viables de la peau.

Le stratum corneum, la couche la plus externe de l'épiderme, est la barrière. Différentes améliorations de pénétration sont employées afin d'améliorer l'absorption du médicament par le stratum corneum. [29].

2.10.1. Facteurs affectant l'absorption topique du médicament

Il existe deux types de facteurs :

Les facteurs physiologiques : tels que l'épaisseur de la peau, le contenu lipidique, la densité des follicules pileux, la densité des glandes sudoripares, le pH de la peau, le Flux sanguin, l'hydratation de la peau et l'inflammation de la peau [29]

Les facteurs physiochimiques : tels que le coefficient de partition, le poids moléculaire (< 400 Daltons), le degré d'ionisation (seules les drogues syndicalisées sont bien absorbées) et l'effet des véhicules [29]

2.11. Physiologie de la peau :

La peau est constituée de différentes couches. La couche externe est connue sous le nom d'épiderme, en dessous la couche inférieure est connue sous le nom de derme qui abrite un réseau sanguin, les follicules pileux, les glandes de sudor et de sébum. [30]. Il y a des tissus adipeux sous-cutanés situés sous le derme.

Les bulbes capillaires émettent des projections dans ces tissus gras. On sait que chaque centimètre carré de peau humaine est équipé de 40 à 70 follicules pileux et de 200 à 300 voies de transpiration.

Le pH de la peau varie entre 4 et 5.6. [31]

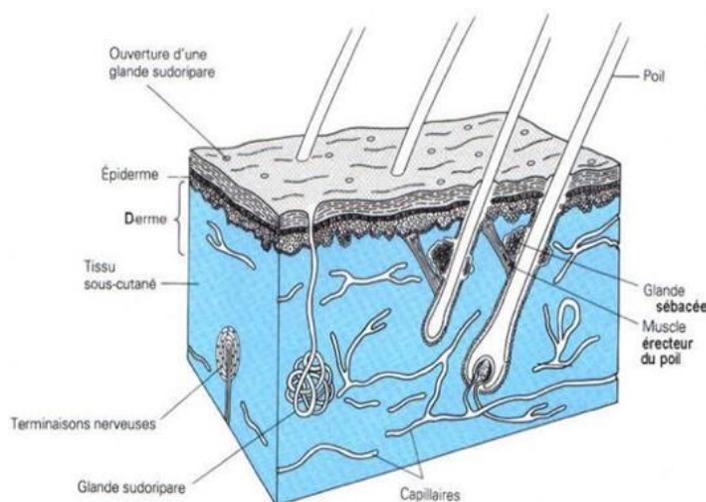


Figure 2. 3: Structure et physiologie de la peau

2.12. Les nanotechnologies :

Les nanotechnologies constituent une voie révolutionnaire dans le développement technologique des matériaux à l'échelle des nanomètres. Elles trouvent de multiples applications. En d'autres termes, les nanotechnologies consistent à créer et à utiliser des systèmes chimiques, physiques et biologiques à des échelles allant des molécules individuelles ou des atomes aux dimensions sous-micron, ainsi qu'à intégrer ces nanomatériaux dans des systèmes plus vastes.

Les nanotechnologies peuvent jouer un rôle crucial dans l'expansion des techniques innovantes employées pour concevoir de nouveaux produits, remplacer les équipements de production existants, reformuler les nouveaux matériaux et les produits chimiques afin d'améliorer leurs performances, ce qui entraîne une diminution de la consommation de matériel et d'énergie [32].

2.13. Avantages des nanotechnologies :

Dans la nouvelle technologie de délivrance de médicaments, il est possible de contrôler la distribution des médicaments en les incorporant dans un système de transport ou en modifiant la structure moléculaire du médicament. Certains des bénéfices des nouveaux systèmes de distribution de médicaments sont les suivants :

- augmentation de la solubilité.
- amélioration de la biodisponibilité du médicament.
- Augmentation de l'effet pharmacologique.
- Amélioration du niveau de stabilité.
- dispersion meilleure des macrophages tissulaires.
- Protection contre la dégradation des substances physiques et chimiques [33]

2.14. Etat de l'art

- En 2016, Mo'ath Ahmad et al ont étudié les activités anticancéreuses et antimicrobiennes des nanoparticules de curcumine. Les résultats obtenus ont montré des activités anticancéreuses et antibactériennes puissantes et améliorées, ainsi que de légères activités hémolytiques et cytotoxiques contre les cellules eucaryotes. La puissance de la nanocurcumine associée à son profil cytotoxique doux montre que la nanocurcumine a un grand potentiel en tant qu'agent antitumoral (antiprolifératif PC3) et antimicrobien efficace, méritant ainsi d'être soumis à des recherches plus approfondies afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les risques de cancer. [34]
- En 2017 Afiat Berbudi, et al ont étudié l'efficacité de l'activité cicatrisante d'un gel à base de nanocurcumine et à base de curcumine, les résultats ont montrés un effet positif sur l'accélération de la cicatrisation par le gel de *C. longa*. Bien que le traitement par le gel de curcumine et sa forme nanoparticulaire (nano curcumine) ait accéléré la cicatrisation, la capacité des deux gels n'est pas encore concluante et devrait être testée sur un plus grand échantillon, à différentes concentrations et sur grand groupe de sujets [35]
- En 2018 Sanam Dolati et al ils ont étudiés le potentiel thérapeutique de la curcumine pour la sclérose en plaques en influençant les facteurs inflammatoires, Les résultats montrent non seulement l'efficacité de la nanocurcumine en tant que composé anti-inflammatoire capable d'améliorer les symptômes de la sclérose en plaques, mais aussi que la nanocurcumine joue un rôle spécifique en tant qu'immunosuppresseur [36].
- En 2020, Yan Chen et al on fait des études sur La curcumine nano encapsulée : et son potentiel pour les applications biomédicales, Ils ont obtenu comme résultat que les nanoformulations améliorent la solubilité et la biocompatibilité, augmentent l'effet thérapeutique et de la curcumine. [37]
- En 2020 Demiana Hanna et al ont étudié l'effet de nanocurcumine et l'huile d'olive sur cytotoxiques sur les cellules cancéreuses laryngées humaines, ils ont trouvé que les nanocurcumines préparées ont des effets d'inhibition significatifs contre la prolifération des cellules cancéreuses humaines Hep-2. [38]
- En 2021 Jeffersson Krishan et al ont étudié l'activité antimicrobienne de nanocurcumine dans l'huile d'olive, et ils ont confirmés que La curcumine a une activité antimicrobienne à large spectre

contre les virus, les bactéries et les champignons, y compris les pathogènes résistants et émergents. Cependant, certaines espèces, comme les bactéries Gram négatives, sont moins sensibles à la curcumine. [39]

- En 2016 , PanelManish Kumar Jeengar et al ont développé une nouvelle formulation d'un Nano-émulgel à base d'huile d'émeu pour l'administration topique de curcumine. L'objectif de cette étude était de combiner les avantages de l'huile d'émeu et de la curcumine pour améliorer la pénétration et l'activité anti-inflammatoire. Ils ont conclu que c'est possible d'utiliser des nanoemulgel de curcumine à base d'huile d'émeu pour l'administration transdermique de la curcumine [40]

- En 2019, Pankaj Dinesh Baviskar et al ont réalisé la synthèse et caractérisation de nano-émulgels optimisés en tant que véhicule de curcumine végétale : libération du médicament et étude in vitro, Les formulations de curcumine sous forme de nano-émulgels ont été utilisées pour étudier leur puissante activité antibactérienne. L'étude de la libération du médicament a été réalisée à l'aide de la méthode de dialyse sur membrane. La forme nano-gel est optimisée pour l'administration transdermique. Les nanoparticules lipidiques solides ont été utilisées avec succès pour transporter la curcumine [41]

- En 2020, Yan Chen et al on fait des études sur La curcumine nano encapsulée : et son potentiel pour les applications biomédicales , Ils ont obtenu comme résultat que les nanoformulations améliorent la solubilité et la biocompatibilité, augmentent l'effet thérapeutique et de la curcumine.[42]

- En 2020, Mohammed Algathani et al ont fait une étude visait à augmenter la solubilité et la pénétrabilité cutanée de la curcumine après une application topique. La nanoémulsion de curcumine a été optimisée par la méthode d'émulsification à faible énergie et convertie en nano-émulgel en utilisant de l'acide polyacrylique réticulé (carbopol 934) comme agent gélifiant. La formulation du nano-émulgel a montré une guérison plus rapide et précoce chez les souris psoriasiques. Les résultats montrent que le nanoémulgel de curcumine est un candidat prometteur pour une meilleure gestion à long terme du psoriasis.[43]

- En 2021, Abdullah Alyoussef et al ont étudié L'activité bénéfique de la curcumine et du resvératrol chargés dans un nanoémulgel pour la cicatrisation des plaies induites par les brûlures , Dans ce travail, ils ont tenté de développer des nanoémulgels pour deux composés polyphénoliques les résultats était prometteurs dans la cicatrisation des plaies ,Les nanoémulgels ont permis d'améliorer

le dépôt cutané des nutraceutiques, ce qui a conduit à l'amélioration de leur potentiel antioxydant et anti-inflammatoire, et à l'augmentation des niveaux de collagène et d'acides aminés dans la peau des rats brûlés.[44]

- En 2021, Mohammed Algahtani et al ont travaillé sur la Préparation et caractérisation du nanoémulgel de curcumine utilisant la technique d'ultrasonication pour la cicatrisation des plaies, L'étude de l'efficacité de la cicatrisation in vivo et l'examen histologique des tissus cicatrisés confirment le rôle de la nanomédecine dans l'amélioration des propriétés biopharmaceutiques de la curcumine.[45]

- En 2022 Reem Mohammed Ramadan et al, ont étudiées l'activité anticoccidienne d'un nanoemulgel à base de curcumine et d'huile d'olive, L'étude a prouvé que cette nouvelle formulation a un effet coccidiocide efficace, inoffensif et économique à de faibles concentrations [46]

- En 2023 , Ahmet Doğan ERGİN1 et al on étudiée l'Évaluation in vitro et ex vivo d'un émugel topique de curcumine sans surfactant , Dans cette étude, l'objectif était d'augmenter la perméabilité cutanée de la curcumine en développant des formulations d'émulgels sans tensioactifs les émulgels ont été développés avec des gels de Carbopol 940 comme phase aqueuse, de l'huile d'olive et une solution de méthanol de curcumine comme phase huileuse. Aucun tensioactif n'a été utilisé en plus pour montrer l'effet stabilisateur du Carbopol dans les émulgels. En conclusion, la nouvelle formulation d'émulgel sans surfactant a été développée avec succès pour augmenter la perméation de la curcumine à travers la peau du rat. [47]

CHAPITRE 3 : MATERIEL ET METHODE

3. Matériel et méthode :

3.1. Introduction :

Le matériel, les produits et les différentes méthodes de synthèse et de caractérisation utilisées pour toutes les étapes de notre travail sont exposés dans ce chapitre, qui se divise en trois parties principales :

✓ La présentation des différentes matières premières et matériels utilisés pour l'élaboration de différentes formulations

✓ La présentation des protocoles et des procédures de préparation est répartie en deux parties :
Il s'agit d'abord de préparer les deux formulations d'emulgel à base de cur brute et de nanocur.

Dans la deuxième phase, on réalise la même préparation en substituant l'eau distillée par de l'eau minérale et avec quelques modifications.

✓ la caractérisation de notre forme galénique finale emulgel à base de nanocurcumine, d'huile d'amande et d'eau minérale en effectuant des analyses physico-chimiques et microbiologiques ainsi que l'activité thérapeutique pour confirmer l'efficacité, la conformité et la stabilité de notre préparation.

Ce travail est réalisé en 5 mois, du février jusqu'au juin 2024, au sein de différents laboratoires :

- Laboratoire de recherche : Génie chimique (Département de génie de procédé université Saad Dahleb Blida 1)

3.2. Matériels et équipements utilisés :

Les équipements utilisés dans la pratique se trouvent au niveau des laboratoires du département de Génie des procédés 22 de l'université Saad Dahleb Blida 1.

Et ce sont :

- Matériels pour la formulation des emulgels

- Équipement pour la caractérisation des produits

3.2.1. Matériels utilisé dans la formulation de l'émulgel :

Le tableau suivant décrit les différents équipements utilisés pour la formulation

Tableau 3. 1: Équipements utilisés pour la fabrication

Équipements	Noms	Utilité
Balance	KERN EG	Mesure précise des quantités des substances utilisées pour la synthèse .
Agitateur magnétique / plaque chauffante	DLAB MS-H-S	-La dissolution de matière première -Évaporation du solvant
Homogénéisateur	IKA T25 digital ULTRA-TURRAX	instrument utilisé pour la réduction de la taille des particules et de les disperser uniformément dans un milieu continu, en créant un mélange homogène et stable.
Bain a ultrason	BRANSON 2800	-Un appareil qui permet de d'obtenir des dispersions stables et uniformes avec des particules de taille réduite , homogénéiser le mélange et Empêchent la sédimentation -Dégazage
Agitateur à hélice	IKA RW16 basic	Son rôle principal est de mélanger, homogénéiser et suspendre les mélanges Il permet de combiner

		efficacement différents fluides et de favoriser la dispersion homogène des composants.
--	--	--

3.2.2. Équipements de caractérisation et de contrôle :

Le tableau suivant résume les différents équipements de caractérisation.

Tableau 3. 2: Équipements utilisés dans la caractérisation

Équipements	Nom	Utilité
pH mètre	HANNA INSTRUMENTS	un appareil permettant de mesurer le pH , Il sert à déterminer le degré d'alcalinité ou d'acidité
Centrifugeuse	Eppendrof centrifugeuse 5702 R	Elle permet de séparer les éléments en fonction de leur taille et de leur densité. Sous l'effet de la force centrifuge .
Spectrophotomètre UV/Visible	HITACHI U-5100	Un appareil qui permet d'effectuer l'analyse quantitative du produit
Instrument de diffusion dynamique de la lumière DLS	HORIBA SZ 100	Une méthode d'analyse spectroscopique qui permet de mesurer la taille et la Distribution des particules nanométrique ,Et de déterminer le potentiel zeta
Microscope optique	Leica DM750	Le rôle du microscope

		optique est l'obtention d'une image agrandie qui permet d'observer la taille, la distribution et la stabilité des gouttelettes
Rhéomètre	Anton Paar MCR 102	Un instrument qui permet de faire des mesures relatives a la rhéologies d'un fluide en appliquant un cisaillement au produit
spectromètre infrarouge	FTIR - 8900 SHIMADZU	Un appareil qui permet d'effectuer l'analyse qualitative du produit

3.3. Matière première :

3.3.1. Principes actifs :

- La curcumine : Elle est utilisée comme PA pour tous les formulations, cette dernière contient une large série d'activités thérapeutiques

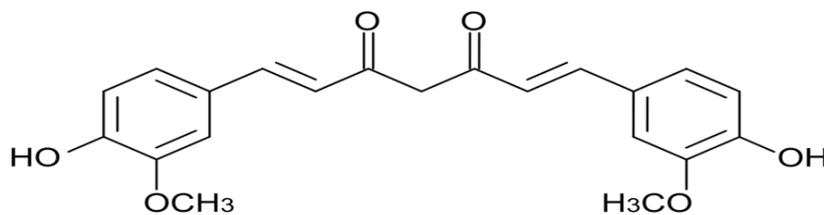


Figure 3. 1: La structure chimique de curcumine

Le tableau ci-dessous montre les propriétés physico-chimiques de curcumine

Tableau 3. 3: les propriétés physico-chimiques de la curcumine

Formule	$C_{21}H_{20}O_6$
Masse molaire	368,4 g/mol
Etat physique	Solide (poudre)
Couleur	Jaune orangé
Odeur	Inodore
Solubilité	Insoluble dans l'eau, très soluble dans DMSO
Masse volumique	12.72 g/cm ³
Point de fusion	183°C
Point d'ébullition	591.4°C [48]



Figure 3. 2: photo de la curcumine utilisée

- L'eau minérale :

On a choisi d'inclure l'eau minérale dans notre formulation à cause de ses nombreux bienfaits apportés sur la peau. Elle peut contribuer à rééquilibrer le pH de la peau, à hydrater la peau si on l'utilise régulièrement.

La composition en minéraux des différentes eaux thermales définit les propriétés spécifiques de chaque eau.

Dans nos formulations, on a utilisé l'eau thermale de Hammam Righa, plus exactement à Ain Toulba, c'est l'une des eaux les plus chaudes en Algérie. C'est situé dans la commune de Hammam Righa, dans la wilaya d'Aïn Defla, à 100 km au sud-est de la ville d'Alger. [49]



Figure 3. 3: la localisation de Hammam Righa

Le tableau ci-dessous montre la composition de l'eau minérale utilisée.

Tableau 3. 4: La composition physico-chimique et concentration des espèces chimiques majeures [50]

Température	38°C
pH	6.77
Conductivité	2836µS/cm
Ca	369.20 mg/L
Mg	37.08 mg/L
Na	182.16 mg/L
K	7.02 mg/L
HCO₃	289.75 mg/L
Cl	292.17 mg/L
SO₄	830.88 mg/L
SiO₂	28.70 mg/L

- L'huile d'amande douce :

Dans notre formulation, on a opté pour l'huile d'amande qui est le composant essentiel de la phase huileuse. C'est un liquide de couleur jaune pâle avec une odeur et un goût agréables. Elle est composée d'acides gras : l'acide oléique 9 de pourcentage varie entre [60 %-85 %], l'acide linoléique 6 entre [7 %-30 %], l'acide palmitique entre [4 %-9 %], et l'acide stéarique avec un pourcentage de (2 %). Elle contient de nombreux bienfaits à l'utilisation cutanée, à cause de sa richesse en bêta-sitostérol et en squalène, ainsi qu'en vitamines A et E. Ces composés sont essentiels au maintien d'une peau saine, elle possède aussi des propriétés anti-inflammatoires, hydratantes et apaisantes [51]



Figure 3. 4: l'huile d'amande douce utilisée

Notre huile utilisée est naturelle, originaire d'Égypte, le produit présenté dans un flacon ombré de 30 ml, bien fermé et réservé.

3.3.2. Les excipients :

Pour la formulation de notre émulsion, on avait besoin d'un nombre d'excipients avec des propriétés spécifiques pour assurer la bonne texture et la stabilité de notre préparation.

- Le carbopol : c'est un polymère hydrosoluble, utilisé comme agent stabilisant, épaississant et gélifiant dans notre formulation.

Le tableau ci-dessous résume les propriétés physico-chimiques de Carbopol

Tableau 3. 5: les propriétés physico-chimiques de Carbopol

Nom de substance	Carbopol 940
Poids moléculaire	72.06g/mol
Etat physique	Solide poudre
Couleur	Blanc
Odeur	Aucune odeur
Solubilité dans l'eau	Soluble [52]

- La Lécithine de soja : c'est un émulsifiant végétal qui possède une excellente affinité avec la peau. C'est un émulsifiant naturel présent notamment dans les fèves de soja.

Le tableau ci-dessous représente les propriétés physico-chimiques de lécithine de soja

Tableau 3. 6: Les propriétés physico-chimiques de lécithine de soja [53]

Etat physique	Liquide très visqueux
Couleur	Brun
Odeur	Caractéristique
Point d'éclair	>100°C
Point d'ébullition	>200°C
Température d'auto-inflammation	>300°C
Densité	1g/cm ³ (50°C)
HLB	4
Solubilité dans l'eau	Insoluble

- La triéthanolamine et l'hydroxyde de sodium :

Pour ajuster le pH de notre émulsion, on a utilisé la triéthanolamine et l'hydroxyde de sodium.

Le tableau ci-dessous représente les propriétés physico-chimiques de la triéthanolamine et de l'hydroxyde de sodium

Tableau 3. 7: Les propriétés physico-chimiques de la triéthanolamine et de l'hydroxyde de sodium

	TEA	L'hydroxyde de sodium
Formule	C ₆ H ₁₅ O ₃ N	NaOH
Etat physique	Liquide	Solide
Couleur	Incolore à jaune pâle	Blanc
Masse molaire	149.19 g/mol	39,997 g/mol
Point de fusion	17 à 21.6°C	323°C
Densité	1.124 g /cm ³	2,13 g /cm ³ à 20 °C
Point d'éclair	179°C à 193°C	Ne s'applique pas [55]
Température d'auto-inflammation	315°C à 332°C [54]	/

- Les solvants utilisés :

- **Éthanol** : aussi appelé alcool éthylique, est un produit liquide, très volatil, inflammable et miscible dans l'eau, L'éthanol utilisé est de 96% de pureté de la marque Honeywell. [56]

Le tableau ci-dessous montre les propriétés physico-chimiques d'éthanol [56]

Tableau 3. 8: Les propriétés physico-chimiques d'éthanol

Formule chimique	CH ₃ -CH ₂ -OH
Etat physique	Liquide
Couleur	Incolore
Odeur	Caractéristique
Point de fusion	-114°C à 1atm
Point d'éclair	13°C à 1atm
Densité	786,4 kg/m ³ à 25 °C
Température d'auto-inflammabilité	368,8 °C
Viscosité dynamique	1,17 mPa s à 20 °C
Teneur en solvants	100%

3.4. La caractérisation qualitative de la curcumine :

Cette caractérisation a été faite dans le but d'évaluer les propriétés de la curcumine et montrer son évaluation en comparant son état initial avec son état final obtenue par la suite dans la formation des nanoemulgels

3.4.1. Test de solubilité :

On veut déterminer la qualité de solubilité de la curcumine. Pour cela, on a réalisé ce test. On a préparé une série de fioles jaugées de 25 ml, dans chaque fiole on a mis une quantité de 10 mg de curcumine, et on a rempli avec le solvant jusqu'à trait de jauge, avec les solvants suivants : éthanol, éthyl acétate, dichlorométhane, méthanol, acétone, DMSO. Les tests ont été réalisés dans les mêmes conditions opératoires. [57]

3.4.2. La spectroscopie UV-Visible :

On veut déterminer la longueur d'onde avec le maximum d'absorbance pour la curcumine. Pour cela, on a préparé une solution de curcumine avec de l'éthanol comme solvant. La spectroscopie UV-visible (UV-vis) HITACHI U-5100 a été utilisée pour analyser qualitativement la curcumine en mesurant les plages d'absorption de 200 à 800 nm et on détermine le pic avec un maximum d'absorbance. [58-59]

3.4.3. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier :

Le spectre infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) de la curcumine a été réalisé avec un spectrophotomètre FT-IR 8900 SHIMADZU. Les spectres ont été mesurés entre 4000 et 400 cm^{-1} correspondant au domaine d'énergie de vibration des molécules.

L'analyse a été réalisée en mesurant 3 mg de curcumine pure avec 20 mg de KBr dans un mortier en Agathe. On a versé le mélange dans le moule, après on met le moule dans la presse à pastille, on place la pastille dans le support et on l'analyse [59].

3.5. Méthode de préparation d'émulgel :

Dans les deux formulations, on a préparé trois émulgels : placebo, à base de curcumine brute et à base de nano curcumine. les nanocurcumines ont été préparé par la méthode de précipitation [60].

3.5.1. Mode opératoire :

- Phase aqueuse :

En commençant par la gélification de la phase aqueuse, eau distillée par l'incorporation du carbopol 940. L'ensemble est soumis sous homogénéisation à l'aide d'un homogénéisateur ultraturax à une vitesse de 3200 tr/min pendant 30 min.

- Phase huileuse

La phase huileuse a été obtenue en mélangeant l'huile d'amande douce, la lécithine et la solution éthanolique de cur, on a mis le tout sous homogénéisation pendant 1 h, puis on a évaporé l'éthanol par l'effet de la chaleur.

- Emulsification :

On a mis les deux phases préparées dans un bain à ultrasons pendant 30 min, les deux phases formées ont été chauffées séparément à 50 °C dans une plaque chauffante. Nous avons introduit par la suite la phase huileuse goutte à goutte dans la phase aqueuse sous agitation à 3200-3600 tr/min pendant 1 h. À notre préparation obtenue, nous avons ajouté une quantité de la solution NaOH 10% (4-5 gouttes de triéthanolamine dans le cas de nanoemulgel à base d'eau distillée) et mélangé à l'aide d'un agitateur à hélice afin de provoquer la gélification du carbopol. [61], comme illustrés dans la figure ci-dessous

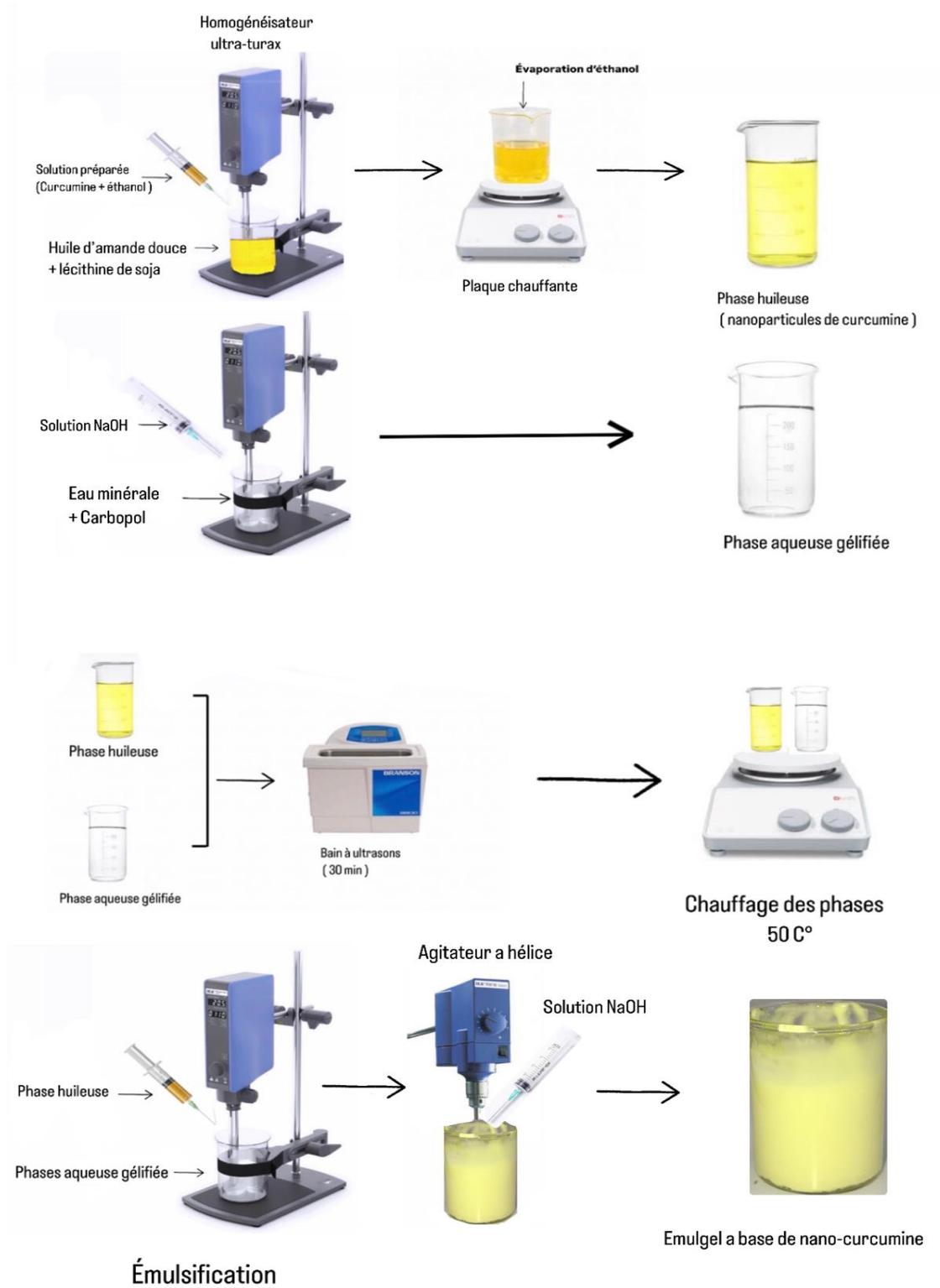


Figure 3. 5: schéma de procédé nano-émulgel

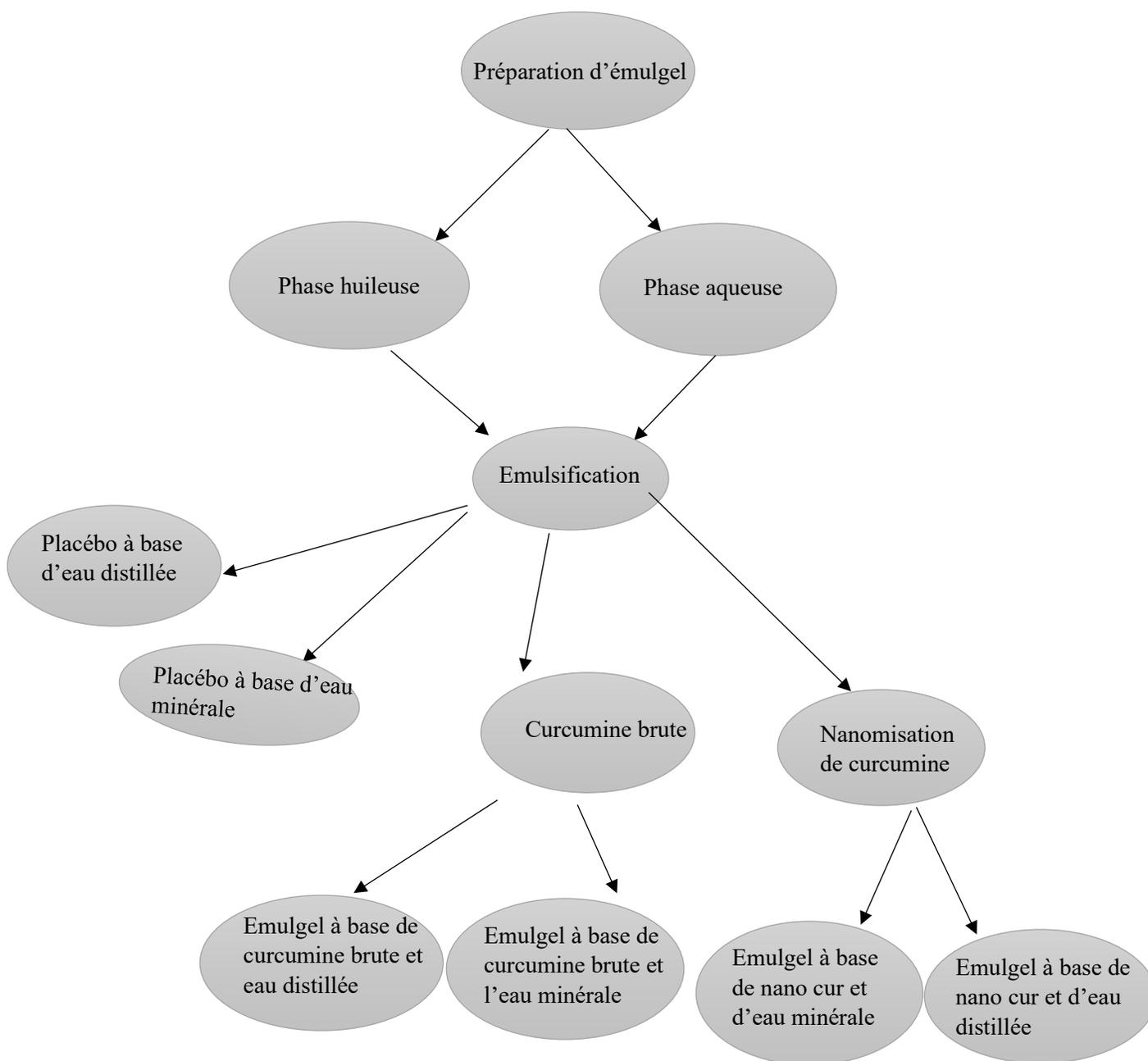


Figure 3. 6: plan descriptif des émulgel préparés

3.5.2. Méthodes de caractérisation des formulations :

Les deux nanoémulgels préparés à base d'eau minérale et à base d'eau distillée ont été testés, ce qui nous a permis de comparer et de choisir la formule la plus appropriée pour obtenir un émulgel qui répond aux exigences.

- Examen macroscopique : Les paramètres suivants ont été vérifiés : la couleur, la texture, la consistance, l'uniformité et une possible séparation des phases. [61]
- Examen microscopique : cette analyse a été effectuée sur un échantillon demulgel placé entre lame et lamelle au microscope optique "LEICA" avec un grossissement de 40 x10. L'objectif était de mesurer la taille des globules, de déterminer le sens de l'émulsion de base et de détecter des formes d'instabilités telles que la floculation ou la coalescence. Nous avons pu utiliser cette technique pour capturer des photos de manière numérique [61].
- Mesure du pH : Le pH des émulgels préparés est mesuré en utilisant un pH-mètre. Avant l'utilisation, on calibre le pH-mètre en utilisant une solution tampon standard. 1 g d'émulgel est dilué dans 100 ml d'eau distillée afin d'obtenir une solution aqueuse d'émulgel à 1 %. Cette solution est ensuite bien agitée pour obtenir une suspension homogène. L'état du système est conservé pendant 2 heures. Après une période de 2 heures, on évalue le pH en plongeant l'électrode de verre dans la suspension. Les mesures sont réalisées à trois copies et les valeurs moyennes sont calculées. [62]
- Détermination du sens : En utilisant la méthode des colorants, on a ajouté un colorant hydrosoluble (bleu de méthylène) à un échantillon d'émulgel. Selon le mode opératoire, une diffusion rapide et homogène du colorant indique que l'émulsion de base est de type huile dans eau. [62]
- Détermination de taux d'encapsulation : On a fait dissoudre 1 g de la préparation dans méthanol pendant 2 heures dans une fiole jaugée et bien mélangée avec un agitateur afin de la mélanger de manière adéquate. Ensuite, la solution est filtrée en utilisant un papier filtre Mil lipore. On utilise un spectrophotomètre UV/VIS afin de mesurer l'absorbance après des dilutions adéquates.

$$T\% = (C \times Fd \times Vp \times Fc)$$

Avec : T% : taux d'encapsulation

C : concentration μg

Fd : facteur de dilution

Vp : volume prélevé

Fc : facteur de conversion [62]

- Stabilité : La stabilité de la préparation a été mesurée à l'aide moyennant trois test.
- ✓ Stabilité accélérée : les formulations de nanoemulgel à base d'eau minérale et à base d'eau distillée ont été soumises à des études de stabilité accélérées pendant une période de 3 mois. Les emulgels préparés ont été conservés dans des tubes de 5 g et ont été testés pour leur stabilité à des températures de 5 °C, 25 °C et 40 °C pendant 3 mois. Les échantillons ont été prélevés à intervalles de 15 jours et analysés (pH, UV, DLS, Zeta). [63]
- ✓ Centrifugation_: Une fois que l'émulgel a été préparé, on a procédé à des essais de centrifugation afin de vérifier la séparation de phase, en les répétant à intervalles d'échantillonnage après avoir respecté les conditions de stockage. On a réalisé ces tests en introduisant 5 g d'échantillon dans un tube centrifuge à arrêt unique et en le centrifugant à 25 °C à 5000 rpm pendant 10 minutes. Après la centrifugation, on a vérifié la stabilité des échantillons, que la séparation des phases ait été observée ou non. Les caractéristiques de stabilité des échantillons ont été vérifiées, comme la séparation des phases, la précipitation, le crémage et la formation de caillots. [64]
- ✓ Stabilité organoleptique : nous avons contrôlé les paramètres organoleptiques une autre fois après avoir stocké les préparations pendant 3 mois pour Identifier tous 'éventuels changements indésirables qui pourraient affecter la qualité et la perception du produit
- Analyse spectrale de Fourier Transform Infrarouge (FTIR) : On a réalisé l'analyse par IR à l'aide d'un spectromètre par IR équipé d'un disque KBR. On a mélangé 10 mg de demulgel avec KBR et on l'a broyé, puis on l'a placé dans le porteur et pressé pour obtenir un granulé. On l'a placé sous un faisceau infrarouge afin d'obtenir un spectre sur un ordinateur [65]
- Diffusion dynamique de la lumière : Pour assurer la taille nanométrique, on doit conformer le diamètre des particules dans notre émulgel. Ce dernier a été déterminé à l'aide d'un spectromètre à corrélation de photons (HORIBA scientific nano particle analyzer SZ-100). La taille des particules peut être déterminée en mesurant les variations aléatoires de l'intensité de la lumière diffusée par une suspension ou une solution. La diffusion de la lumière a été contrôlée à un angle de 90°. Des échantillons de 10 mg d'émulgel ont été

prélevés et dilués dans 100 ml d'eau distillée, ont été utilisés pour l'analyse de la taille des particules afin de minimiser toute possibilité d'agrégation des gouttelettes. Le diamètre moyen des gouttelettes et l'indice de polydispersité ont été enregistrés. Cette technique est généralement connue sous le nom de diffusion dynamique de la lumière, mais elle est également appelée spectroscopie de corrélation de photons (PCS). [65-66]

- **Potentiel zêta :** Les mesures du potentiel zêta ont été effectuées avec les mêmes échantillons dilués (10 mg d'émulgel dans 100 ml d'eau distillée) en utilisant le même équipement. Il a été mesuré à l'aide d'un champ électrique appliqué au milieu de la dispersion. Les particules de la dispersion ayant un potentiel zêta ont migré vers l'électrode de charge opposée avec une vitesse proportionnelle à la magnitude du potentiel zêta. [65-66]
- **Test d'étalement :** L'étalement des préparations a été déterminé en compressant 1 g d'émulgel. Il a été placé et sandwiché entre les deux plaques de verre de poids connu. Huit poids ont ensuite été placés au-dessus de l'échantillon à intervalles de 1 min. La zone de répartition a été déterminée et les résultats exprimés en termes de la zone de diffusion en fonction de la masse appliquée [68]. Le temps requis pour déplacer les diapositives a été évalué. Moins de temps nécessaire pour séparer deux diapositives, une meilleure diffusion.

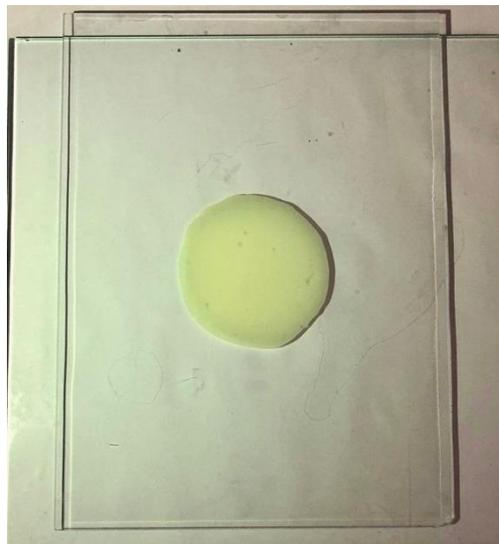


Figure 3. 7: Test d'étalement de l'émulgel

- Rhéologie : La rhéologie des différents émugels a été déterminée à l'aide d'un viscomètre de plaque parallèle rotatif (Alon) à $25 \pm 0,5$ °C. Le logiciel utilisé pour les calculs était RheoCompass. L'appareil Anton Paar permet de mesurer une variété de propriétés rhéologiques, telles que la viscosité, l'élasticité et l'écoulement. [67]
- Le test d'écoulement : Des courbes d'étalement ont été déterminées en régime continu sous cisaillement variable, traduisant la viscosité apparente en fonction de la viscosité de cisaillement.
- Étude in vitro de la diffusion : Les études de libération du nanocurcumine ont été menées à l'aide de la cellule de diffusion appelée la cellule de Franz. On a appliqué l'émulgel (1 g) sur la surface de la membrane qui a été fixée entre la chambre donneuse et la chambre réceptrice de l'échantillon. Des solutions tampons fraîchement préparées à pH 5,8 ont été ajoutées à la chambre réceptrice afin de permettre la solubilisation du médicament. La chambre réceptrice a été agitée à 50 rpm avec un agitateur magnétique et maintenue à une température de $37 \pm 0,2$ °C. Les prélèvements ont été effectués à des intervalles de temps adéquats. Le spectrophotomètre UV visible à 421 nm a été utilisé pour analyser la teneur en médicaments dans les échantillons détermine la quantité totale de nanocurcumine libérée à travers la membrane en fonction du temps. [68]

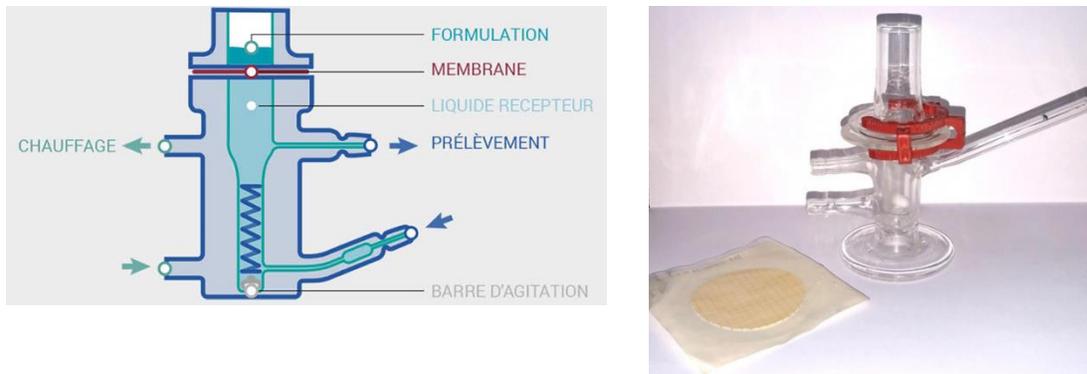


Figure 3. 8: Schéma de la cellule de diffusion de Franz

- Contrôle sensoriel : Un test sensoriel est une évaluation des propriétés organoleptiques d'un produit. Après sa fabrication et avant sa commercialisation, chaque produit pharmaceutique doit subir une analyse sensorielle après sa production et avant sa mise sur le marché afin d'évaluer l'acceptabilité du produit par les consommateurs, pour s'assurer que le produit est agréable à utiliser et répond aux attentes des consommateurs. Afin d'évaluer cette qualité sensorielle des emulgels préparés, un sondage de 10 personnes a été effectué en se basant sur les critères suivants :
 - Aspect visuel : la couleur, la texture et l'homogénéité
 - Aptitude à l'étalement : la facilité et la rapidité de l'étalement sur la peau.
 - Pénétration : facilité de diffusion dans la peau.
 - Odeur
 - Effet après application : l'hydratation et la douceur de la peau après l'application

3.6. Activités Biologiques :

Dans cette section, nous nous pencherons sur les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes de nos nanoemulgels.

3.6.1. Activité anti-inflammatoire :

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire in vitro est faite à l'aide de la méthode de dénaturation d'albumine d'œuf.

- Principe de la méthode de dénaturation de l'albumine d'œuf :

La dénaturation des protéines est liée à l'inflammation. La capacité d'une substance à empêcher la dénaturation des protéines suggère une activité anti-inflammatoire possible.

La dénaturation in vitro de l'albumine d'œuf est utilisée pour contrôler l'activité anti-inflammatoire en utilisant un œuf de poule frais. L'œuf blanc renferme les protéines ovalbumine, clusterine, inhibiteur OVO, ovotransferrine et synthase de prostaglandine D2.

La capacité d'inhiber la dégradation de l'albumine de l'œuf (albumine) est évaluée dans cette méthode en utilisant le Diclofénac sodique.

La diminution de l'activité des prostaglandines est contrôlée par la dénaturation des protéines par chauffage.

L'inhibition de la dénaturation de l'albumine des œufs est un indicateur de cela. À mesure que l'inhibition % de la dénaturation augmente, la capacité anti-inflammatoire augmente également. [69]

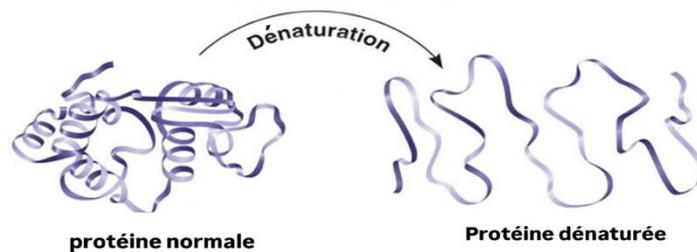


Figure 3. 9: Schéma du processus de dénaturation de protéine

- Mode opératoire :

On a préparé des séries de concentration standard des emulgels. Et on a utilisé le diclofénac sodium comme contrôle positif, et toutes les séries de concentration de diclofénac sodique ont été effectuées de la même manière que celle des emulgels. La saline de tampon phosphate (PBS, pH 6,4) a été produite en utilisant du sel disodique de phosphate d'hydrogène et des sels de dipotassium de phosphate d'hydrogène dissous dans de l'eau distillée. Les échantillons d'essai déterminés ont été préparés en ajoutant 2,8 ml de PBS, 0,2 ml d'albumine d'œuf et 0,2 ml d'EMulgel. Des échantillons d'essai de diclophénac sodium ont été préparés pour le médicament de référence en utilisant 2,8 ml de PBS, 0,2 ml d'albumine d'œuf et 0,2 ml de diclophénac de sodium. Un échantillon de contrôle

négatif a été préparé en utilisant 2,8 ml de PBS, 2 ml d'eau distillée et 0,2 ml d'albumine d'œuf. Tous les échantillons préparés ont été incubés dans un bain d'eau pendant 15 à 20 minutes à 37 °C, suivi d'un chauffage à 70 °C, pendant cinq minutes. Laisser les échantillons refroidir pendant 10 minutes à température ambiante. Les absorptions ont été effectuées à 660 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

Le pourcentage de l'inhibition de la dénaturation de l'albumine d'œuf a été mesuré en se basant sur l'équation [69]:

$$\text{Inhibition de la dénaturation de l'albumine d'œuf} = \frac{A_c - A_n}{A_c} \times 100$$

Avec :

A_c : Absorption du contrôle

A_n : Absorption du standard

3.6.2. Activité antioxydante :

La stabilité de l'activité antioxydante in vitro de la curcumine encapsulée dans les systèmes des emulgels a été étudiée par la méthode basée sur la mesure de la longueur d'onde d'absorption du maximum spécifique pour 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). L'antioxydant, dans cette étude, la curcumine, a le rôle de réduire les radicaux libres DPPH qui dans l'éthanol forme une couleur violet foncé, et ainsi, la solution DPPH devient jaune. La quantification du pourcentage de DPPH réduit par la curcumine a été effectuée en lisant l'absorption à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS [70]

- Mode opératoire :

Les échantillons analysés pour déterminer l'activité antioxydante de la curcumine étaient l'emulgel à base de nanocurcumine et l'eau distillée ; l'emulgel à base de nanocurcumine et l'eau minérale, dont la quantité de curcumines est la même. La curcumine dissoute dans l'éthanol a été utilisée comme référence pour l'activité antioxydante du CURC dans la solution standard, et la solution de l'acide ascorbique a été employée comme contrôle positif. Une solution de DPPH à une concentration de 40 mg/L est préparée en ajoutant 4 mg de la poudre DPPH dans 100 ml d'éthanol.

Par la suite, on ajoute une quantité de 3 ml du DPPH à 1 ml de chaque échantillon dans le tube de test. En même temps, on a préparé un contrôle négatif en mélangeant 1 ml d'éthanol et 3 ml de la solution de DPPH.

Un contrôle positif a été effectué à l'aide de la solution d'un antioxydant, « acide ascorbique », qui a été évalué pour son absorbance dans les mêmes conditions que les autres échantillons. Après une simple agitation manuelle, les tubes sont incubés pendant 30 minutes à température ambiante de 25 °C, à l'abri de la lumière.

Les absorptions ont été effectuées à 517 nm par rapport au blanc qui est l'éthanol à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

La capacité antioxydante de la curcumine a été exprimée en pourcentage de réduction des radicaux libres du DPPH. Ceci a été calculé en utilisant l'équation suivante.

$$\text{DPPH \%} = \frac{A_0 - A_s}{A_0} \times 100$$

où

A₀ : l'absorption initiale de la solution de DPPH et éthanol (contrôle négatif),

Et A_s : l'absorption de la solutions de DPPH avec l'antioxydant après 30min . [68]

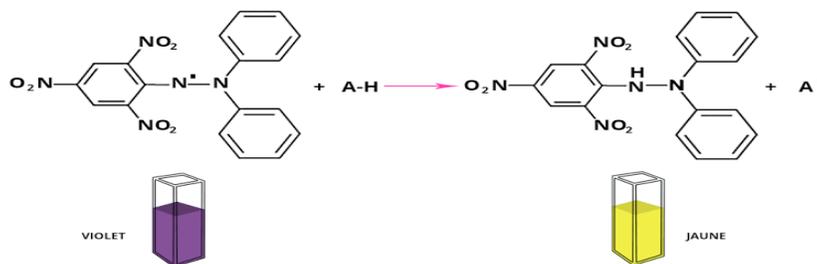


Figure 3. 10: schéma de mécanisme fonctionnel du test à base de DPPH

3.6.3. Activité anti-bactérienne/antifongique :

Afin de prouver l'activité antibactérienne de notre principe actif qui est la curcumine, et donc l'efficacité de notre emulgel contre les bactéries et les champignons, nous utiliserons des méthodes standardisées de microbiologie pour évaluer l'activité antibactérienne de l'émulgel contre différentes souches de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. La détermination de la zone d'inhibition (ZI) autour de l'émulgel sur des cultures bactériennes a été effectuée lors des tests.

- Mode opératoire :

Les emulgels préparés ont été testés pour leurs effets antimicrobiens. Un milieu d'agar stérile Mueller Hinton a été utilisé pour l'analyse antimicrobienne de cinq bactéries :

- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (Gram négatif)
- *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (Gram positif)
- *Escherichia Coli* ATCC 8738 (Gram négatif)
- *Salmonelle* Aboney NCTC 6017 (Gram négatif)
- *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (Gram positif)

Et le milieu Sabouraud Agar a été utilisé pour l'analyse antifongique de deux champignons :

- *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404
- *Candida albicans* ATCC 10231

Les milieux ont été préparés et autorisés à se solidifier dans des boîtes pétries, puis 0,1 mL de suspension microbienne ont été répandus sur la surface du support à l'aide d'un disperseur de verre stérile par la méthode d'ensemencement. Les puits ont été fabriqués et la taille utilisée était de 6 mm dans des conditions aseptiques, puis une quantité suffisante de la formule a été ajoutée dans les puits. Les plaques ont ensuite été incubées pendant 24 à 48 heures à 37 °C afin d'obtenir une croissance microbienne fiable. Les zones d'inhibition microbienne ont été mesurées en millimètres à l'aide d'un régulateur. [71]

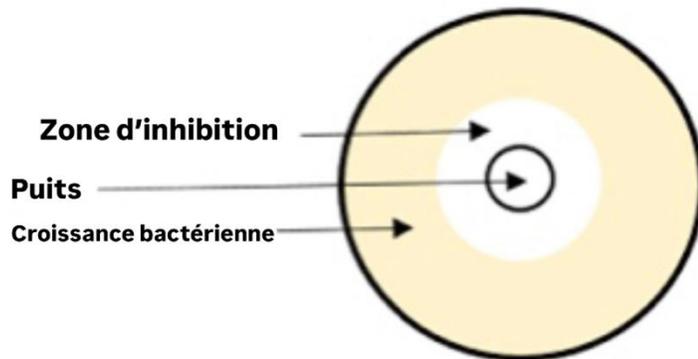


Figure 3. 11 : Inhibition de la croissance bactérienne (Méthodes des puits)

3.6.4. Stabilité microbienne :

Outre l'évaluation de l'activité antibactérienne, il est crucial d'étudier la stabilité microbienne des formulations d'émulgel à la nanocurcumine afin d'évaluer l'état d'hygiène et de garantir sa qualité et sa sécurité d'utilisation. La stabilité microbienne assure que le produit ne présente pas de contamination microbienne pendant sa durée de conservation prévue. [72]

- Mode opératoire :

On a prélevé des échantillons de l'émulgel et les déposés sur la surface de boîtes de Petri stériles contenant un milieu MH par la méthode d'ensemencement, et on laisse l'émulgel se diffuser sur la surface de la boîte de Petri contenant le milieu MH.

On a incubé les boîtes de Petri à une température de 37 °C pendant 48 heures. Après incubation, on observe les boîtes de Petri à la recherche de signes de croissance bactérienne (colonies). On prend en considération le nombre de colonies trouvées après la fin d'incubation.

CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSION

4. Résultats et discussion :

4.1. Introduction :

Dans ce chapitre, les principaux résultats expérimentaux de notre recherche seront présentés, argumentés et interprétés, ils se résument aux points suivants :

- Caractérisation de la matière première curcumine
- Caractérisation des émulgels (avec l'eau distillée et de l'eau minérale comme phases aqueuses)
- Évaluation des activités biologiques des émulgels formulés

4.2. Caractérisation de la curcumine :

4.2.1. Tests de solubilité :

Le problème majeur de la curcumine est sa biodisponibilité très faible, qui implique une faible solubilité dans l'eau. Pour la réalisation de nanoémulgel, on doit sélectionner le solvant qui convient le mieux d'après les résultats de test de solubilité.

Les fioles sont placées en commençant par le solvant qui solubilise le moins la curcumine, jusqu'au solvant avec la meilleure solubilisation. Ceci est fait en comparant visuellement la couleur de solution de plus clair au plus foncé, comme illustré dans la figure 4.1 ci-dessous.



Figure 4. 1: Les résultats des tests de solubilité de la curcumine

Le tableau ci-dessous résume les résultats trouvés

Tableau 4. 1: la solubilité de la curcumine dans différents solvants

Solvant	Eau distillée	Ethyl acétate	dichlorométhane	Méthanol	Ethanol	Acétone	DMSO
Solubilité	-	+	+	++	++	+++	+++

On remarque dans la Figure 4.1 que la curcumine dans l'eau distillée a sédimenté, la couleur de l'eau reste la même (transparente) avec des reflets orangés, donc la curcumine est soluble surtout dans les solvants organiques polaires, mais pas dans les solvants apolaires.

(-) : non soluble. (+) : un peu soluble. (++) : soluble. (+++) : Très soluble

4.2.2. La spectroscopie UV-VIS :

Dans le but de déterminer l'absorbance maximale de la curcumine utilisée, on a fait un balayage dans le domaine UV-VIS entre 100 nm et 800 nm, l'absorbance maximale correspondant à la longueur d'onde de 421 nm.

Analyse par spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La figure ci-dessous illustre le spectre FTIR de la curcumine

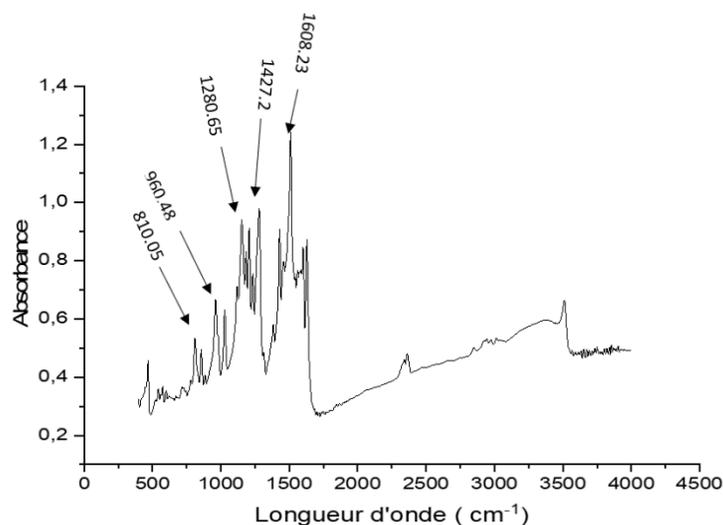


Figure 4. 2: résultat d'absorbance de la curcumine brute

Pour mieux comprendre les propriétés et la structure chimique de la curcumine, on a réalisé l'analyse par infrarouge. Le spectre illustré sur la figure 4.2 présente les différents groupements caractéristiques de la curcumine dans le domaine 4000 à 400 cm^{-1} .

Les principaux pics sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau 4. 2: l'identification des principaux pics de FTIR de la curcumine

Les groupements	Fréquences cm^{-1}
-C=O	1608.23
-OH déform	1427.2
-C-O	1280.65
=C-H déform	960.48
=C-H déform	810.05

4.3. Caractérisation des émulgels :

4.3.1. Examen macroscopique :

Les émulgels préparées présentaient une couleur jaune, Cette couleur est uniforme sur toute la surface, avec une odeur agréable un aspect crémeux, homogène et lisse au toucher, aucun signe d'une séparation de phase n'a été constaté à l'œil nu comme illustré sur la figure ci-dessous :



Figure 4. 3: émugel à base de curcumine

4.3.2. Analyse microscopique :

Cette analyse a été effectuée au microscope optique "LEICA" avec un grossissement de x100 l'examen microscopique. Compte tenu de la taille nanométrique, rien n'a été visualisé. Afin de visualiser à cette échelle de taille, il est nécessaire de recourir à la microscopie électronique à balayage ou encore mieux à transmission.

4.3.3. Mesure de pH :

Le pH des formulations développées a été mesuré afin de s'assurer d'une utilisation topique avec le moindre risque d'irritation de la peau.

Les différentes formulations d'émulgels préparés ont présenté un pH variant entre 5.04 et 5.51, conforme aux normes établies par les recommandations relatives aux préparations semi solides par voie cutanée (pH = 5 – 6). [73]

Le tableau suivant montre les valeurs de pH des différentes préparations

Tableau 4. 3: valeurs du pH des émulgels préparés

Type d'eau	Préparation	pH
Eau distillée	Emulgel placebo	5.05
	Emulgel curcumine brute	5.04
	Emulgel nanocurcumine	5.05
Eau minérale	Emulgel placebo	5.03
	Emulgel curcumine brute	5.05
	Emulgel nanocurcumine	5.05

4.3.4. Le sens de l'émulgel

On a observé une diffusion rapide et homogène du colorant hydrosoluble (bleu de méthylène) ce qui signifie que l'émulgel est de type huile dans eau H/E

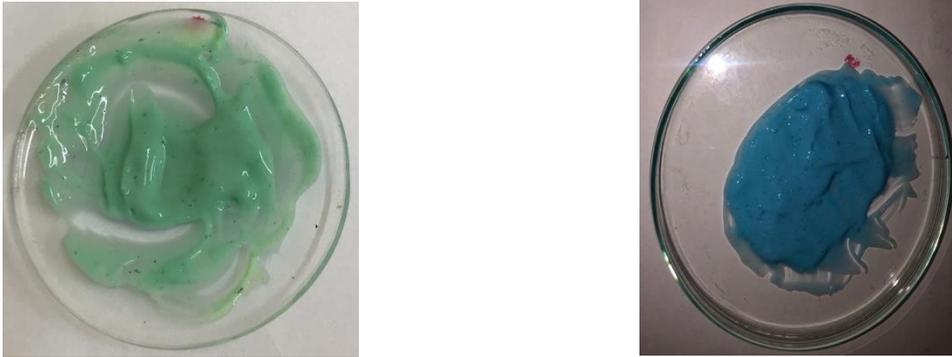


Figure 4. 4: Tests pour détermination du sens de l'émulsion

A : émulsion placebo

B : émulsion à base de curcumine

On a effectué le test sur un échantillon d'émulsion placebo pour voir la coloration du bleu d'une façon meilleure.

4.3.5. Le taux d'encapsulation

Un taux d'encapsulation entre [72,8 % – 74,2 %] dans un émulsion à base de nanocurcumine signifie que de la curcumine initialement destinée à être encapsulée se retrouve effectivement piégée à l'intérieur des nanostructures au sein de l'émulsion respectivement pour l'eau distillée et l'eau minérale.

Les taux d'encapsulation de la nanocurcumine dans les 2 formulations sont très importants, 72,8 % pour l'émulsion à base d'eau distillée et 74,2 % pour l'émulsion à base d'eau minérale, ce qui signifie que la réduction de la taille des particules de la curcumine favorise le taux d'encapsulation. La présence des sels minéraux améliore le taux d'encapsulation.

4.3.6. Stabilité :

La stabilité de la préparation a été mesurée à l'aide de trois tests.

✓ Stabilité organoleptique

Après avoir stocké nos préparations pendant 3 mois, on a remarqué que les caractéristiques organoleptiques des préparations sont restées stables (couleur / aspect / odeur, etc.) pour les 4 préparations à base de curcumine et pour EED

✓ Stabilité accélérée

Les deux préparations des EED et d'eau minérale ont été suivies en termes de stabilité pour une durée de trois mois à différentes températures: 25°C à 40°C et à 5°C

• Résultats de stabilité eau minérale :

Le tableau ci-dessous présente la stabilité du nanoémulgel à base de nanocurcumine et eau minérale durant les trois mois :

Tableau 4. 4 : les valeurs de stabilité au cours des trois mois

Temps	Température	pH	DLS(nm)	Zêta (mV)	UV
15 J	5°C	5.41	90,2	40.1	2.801
	25°C	5.51	89.4	-41.2	2.886
	40°C	5.55	99.4	65.9	2.649
30 J	5°C	5.42	91,9	-43.6	2.794
	25°C	5.53	90.5	-42.5	2.875
	40°C	5.56	110.8	-58.6	2.668
45 J	5°C	5.41	92.4	-45.8	2.792
	25°C	5.54	91.7	-40.2	2.854
	40°C	5.55	114.2	-64.5	2.505
60 J	5°C	5.44	93.4	33.8	2.770
	25°C	5.56	92.2	-48.5	2.809
	40°C	5.61	114.9	-64.5	2.631
75 J	5°C	5.46	94,5	43.7	2.735
	25°C	5.56	107.5	-62.8	2.804
	40°C	5.62	117.5	-47.5	2.620
90 J	5°C	5.47	94.7	-55.4	2.701
	25°C	5.59	109.1	67.5	2.801
	40°C	5.67	118.6	68.4	2.590

- Le pH de l'émulgel dans ces conditions a légèrement augmenté au cours des trois mois de la période de test. Les écarts enregistrés sont les suivants :
 - Température ambiante (25°C) : Augmentation de 1,45%.

- Froid (5°C) : Augmentation de 0,11%.
- Chaud (45°C) : Augmentation de 2,16%

Ces variations sont relativement minimales et négligeables, cela indique que le pH reste relativement constant pendant la période de suivi, et donc l'émulgel présente une bonne stabilité en termes de pH dans les trois conditions de stockage testées.

- Tailles des particules : on a remarqué une augmentation légère des tailles des particules en fonction du temps, ceci peut-être dû à une coalescence des particules en fonction du temps, plus précisément à température élevée 40°C , ce qui veut dire que la chaleur présente relativement un effet sur la taille des particules . Ce qui implique que la préparation est mieux stable à une température ambiante.

Il a été remarqué que la taille est toujours inférieure à 120 nm donc la préparation reste dans l'échelle nanométrique dans les différentes conditions.

- Potentiel zêta : on peut dire qu'un produit est stable si, les valeurs de potentiel zêta n'appartiennent pas à l'intervalle [-30,30] mV, nos résultats trouvés donc sont conformes et donc la préparation est stable.
- UV : On remarque une petite diminution négligeable au cours des 3 mois de test de stabilité, ce qui semble être dû à une dégradation minimale du principe actif CUR ou une diminution de sa concentration.

- Résultats de stabilité émulsion à base d'eau distillée :

Le tableau ci-dessous présente la stabilité des nanoémulsions à base de nanocurcumine et eau distillée au cours de la période d'étude :

Tableau 4. 5: les valeurs de stabilité au cours des trois mois

Temps	Température	pH	DLS (nm)	Zêta (mV)	UV
15 J	5°C	5.04	68.5	-90.4	2.751
	25°C	5.02	62.4	70.5	2.694
	40°C	5.03	70,6	-44.5	2.684
30 J	5°C	5.05	69.8	-85.6	2.748
	25°C	5.03	64.6	-47.6	2.678
	40°C	5.13	71,5	-77.1	2.659
45 J	5°C	5.09	70.9	-56.4	2.735
	25°C	5.08	66.4	43.6	2.662
	40°C	5.17	72,2	78.2	2.664
60 J	5°C	5.08	73.2	56.9	2.724
	25°C	5.09	69.4	-50.7	2.652
	40°C	5.19	72,6	-47.4	2.662
75 J	5°C	5.12	74.8	36.5	2.716
	25°C	5.12	76.5	-84.5	2.648
	40°C	5.19	77.5		2.652
90 J	5°C	5.14	75.6	-87.5	2.686
	25°C	5.12	78.5	45.8	2.640
	40°C	5.21	82.4	78.6	2.642

pH : le pH de notre emulgel dans les trois conditions a légèrement augmenté au cours des trois mois de la période d'étude.

- Température ambiante (25°C) : Augmentation de 1,10%
- Froid (5°C) : Augmentation de 0,10%.
- Chaud (45°C) : Augmentation de 0,18%

Ces variations sont relativement minimales et négligeables, ceci indique que le pH reste constant

Les mêmes résultats que précédemment ont été obtenus et ont mis en évidence que les formulations d'émulgels conservées pendant 3 mois sont stables, justifiées par une taille nanométrique, un potentiel Zêta conforme aux normes et un dosage de la curcumine qui confirme sa non dégradation.

✓ Test de vieillissement accéléré (centrifugation)

Les deux préparations ont été soumises à une centrifugation à 25 °C à 5000 tr/min pendant 10 minutes. Aucune séparation de phase n'a été observée, ce qui confirme encore une bonne stabilité

physique des emulgels. Cela indique que les préparations sont peu susceptibles de se séparer au cours du stockage ou de l'utilisation.

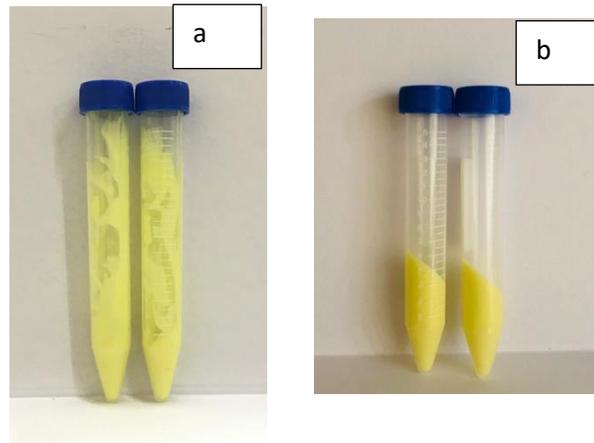


Figure 4. 5: Tests de vieillissement accéléré (centrifugation)

a Avant centrifugation

b après centrifugation

4.3.7. Diffusion dynamique de la lumière :

L'analyse par la diffraction dynamique de la lumière des emulgels préparés conduit à l'obtention des tailles des particules dans les deux préparations.

Une taille varie entre 22,9 nm et 72,3 nm pour l'émulgel à base d'eau distillée, et entre 20,2 nm et 76,2 nm pour l'émulgel à base d'eau minérale. Ces résultats permettent de classer ces préparations dans les systèmes des nano-emulgels.

4.3.8. Potentiel zêta :

On a mesuré les valeurs de potentiel zêta des préparations d'eau minérale et l'eau distillée, les résultats obtenus sont les suivants :

nanoémulgel à base de nanocur et eau distillée : -90,2

nanoémulgel à base de nanocur et d'eau minérale : 41.4

Ces résultats permettent de confirmer la stabilité des préparations

4.3.9. Test d'étalement :

Les figures ci-dessous illustrent les résultats des tests d'étalement obtenus :

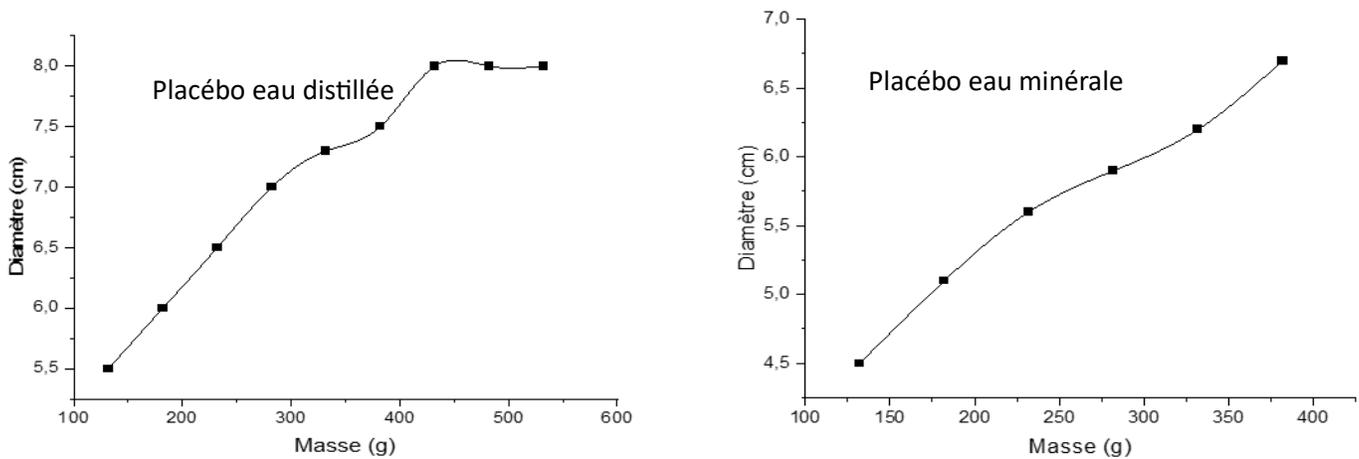


Figure 4. 6: courbes d'étalement d'emulgel placebo

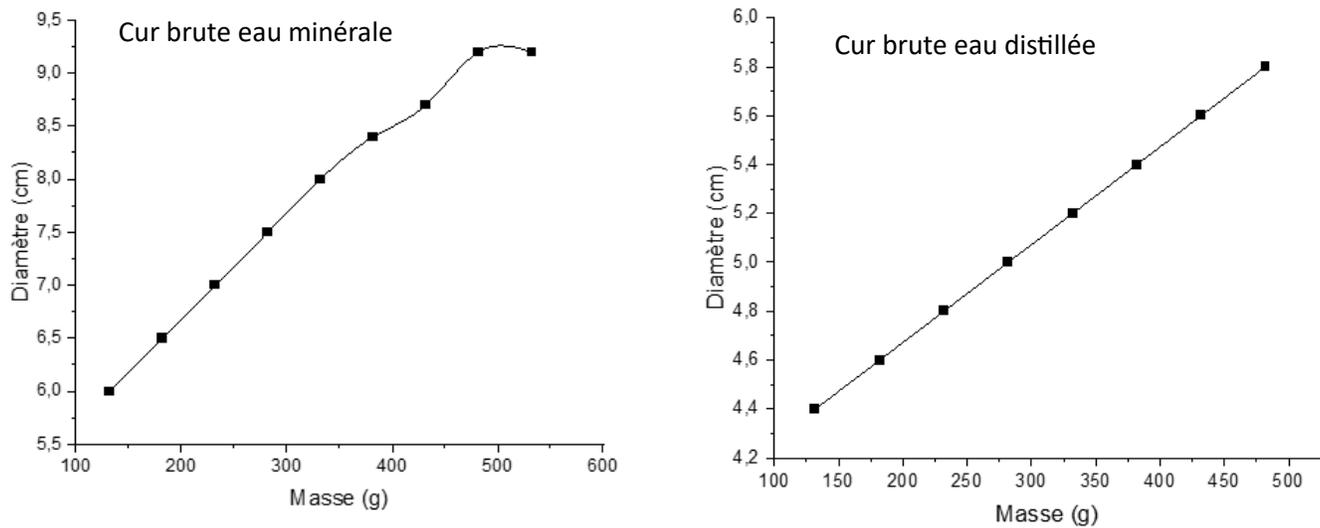


Figure 4. 7: courbes d'étalement d'emulgel à base de curcumine brute

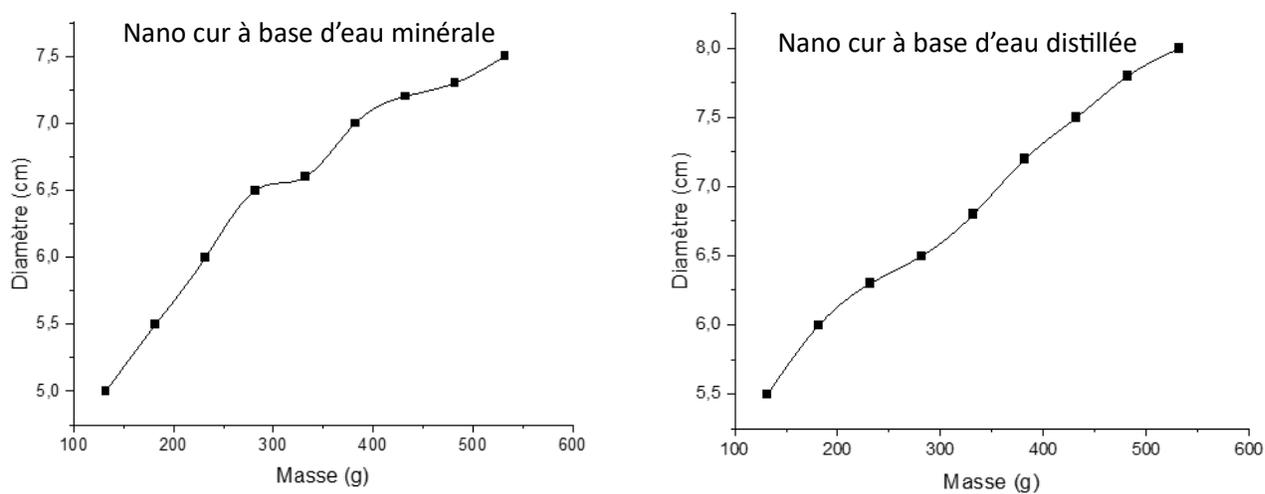


Figure 4. 8: courbes d'étalement de nanoemulgel à base de nanocurcumine

Les valeurs des coefficients de corrélation R^2 sont regroupés dans le tableau ci-dessous

Tableau 4. 6: les coefficients de corrélation

Préparation	Nature d'eau	Coefficient de détermination
Placébo	Eau minérale	0.984
	Eau distillée	0.936
Curcumine brute	Eau minérale	0.981
	Eau distillée	1
Nano curcumine	Eau minérale	0.947
	Eau distillée	0.993

D'après les valeurs de R^2 trouvées, et qui sont comprises entre [0.93-1], nos préparations présentent un très bons étalements, ce qui facilite leurs applications par voie cutanée.

4.3.10. Rhéologie

Le comportement rhéologique des différents émugels a été contrôlé à $25 \pm 0,5$ °C. Les courbes de l'écoulement sont représentées sur la figure ci-dessous :

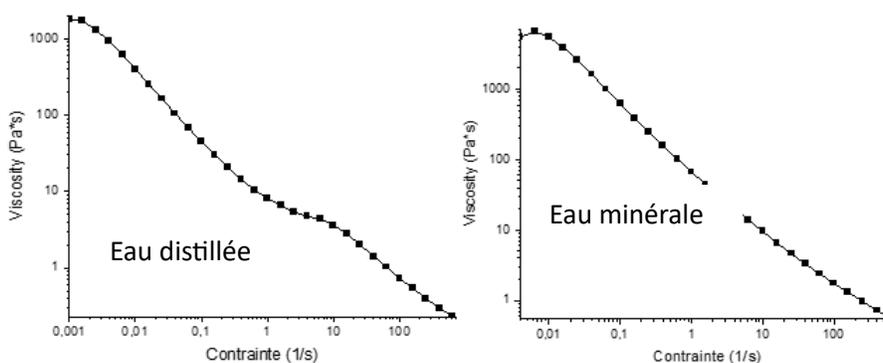


Figure 4. 9: les courbes d'écoulement des émugels placebo

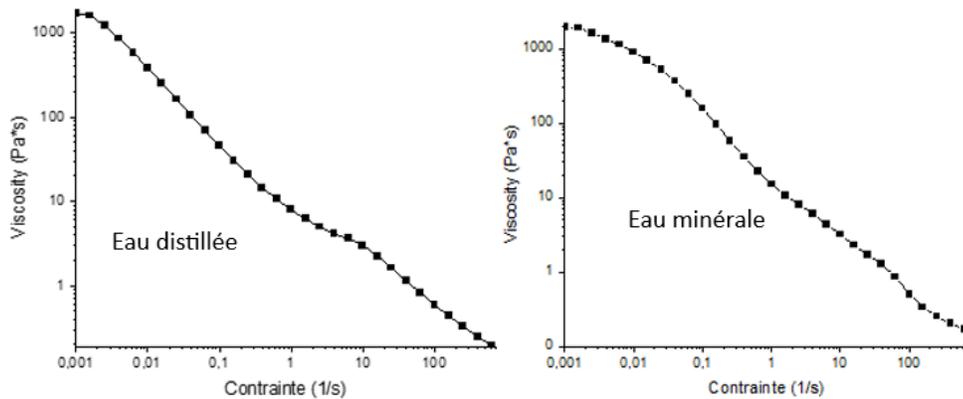


Figure 4. 10: les courbes d'écoulement des préparations à base de curcumine brute

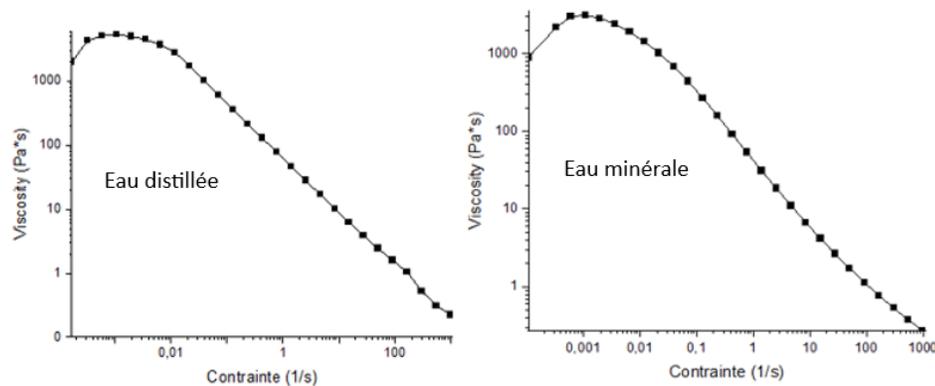


Figure 4. 11: les courbes d'écoulement des préparations à base de nano-curcumine

Les figures ci-dessus présentent les courbes d'écoulement, la viscosité ($\text{Pa}\cdot\text{s}$) en fonction du taux de cisaillements (S^{-1}). On remarque que les courbes sont divisées, on remarque trois régions. Dans la 1^{ère} phase on remarque que l'émulgel a un comportement newtonien la viscosité est quasiment constante, la force appliquée n'est pas suffisante, donc l'émulgel a une tendance solide au repos

L'émulgel dans cette phase a un comportement rhéofluidifiant car la viscosité diminue lorsque le taux de cisaillement augmente, ce comportement peut confirmer la dispersion asymétrique des particules de curcumine et de polymère, l'émulgel devient fluide lors de l'application, à l'échelle

microscopique, les particules ont une tendance à s'aligner progressivement sous l'effet de cisaillement, et donc il glisse facilement

4.3.11. Étude de la libération in vitro :

Les profils de diffusion in vitro des préparations ont été réalisés par cellule de Franz pour une durée de 5 heures dans le but de comparer entre la diffusion de la curcumine brute et la nanocurcumine pour s'assurer que le problème de biodisponibilité est réglé en diminuant la taille des particules de la curcumine à l'échelle nanométrique.

Aussi la comparaison entre la préparation à base d'eau minérale et à base d'eau distillée était dans le but de voir si l'eau minérale a une influence positive ou négative au point de vue de la diffusion du principe actif qui est la nanocurcumine.

Le test a été fait dans un milieu physiologique de pH 5,8 à température 37°C pour bien stimuler les conditions de l'application transdermique de l'émulgel. Le temps est le même dans les 4 analyses.

Les résultats sont regroupés sur les figures 4.12 et 4.13 qui représentent le pourcentage de libération de la curcumine en fonction du temps en minutes

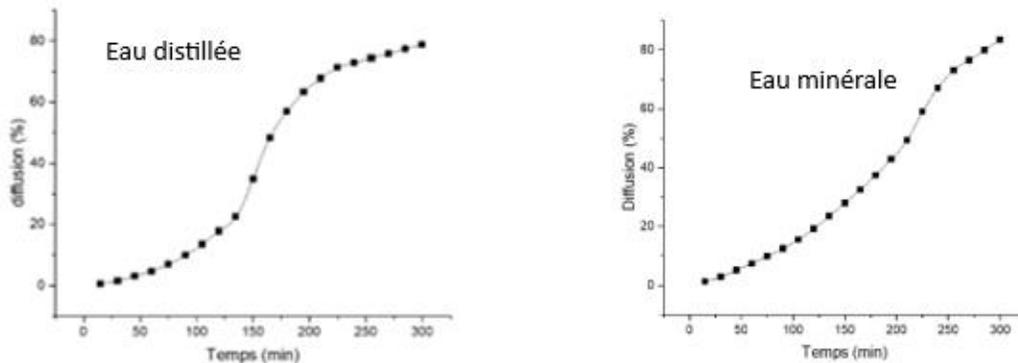


Figure 4. 12: courbe de diffusion de nanoémulgel

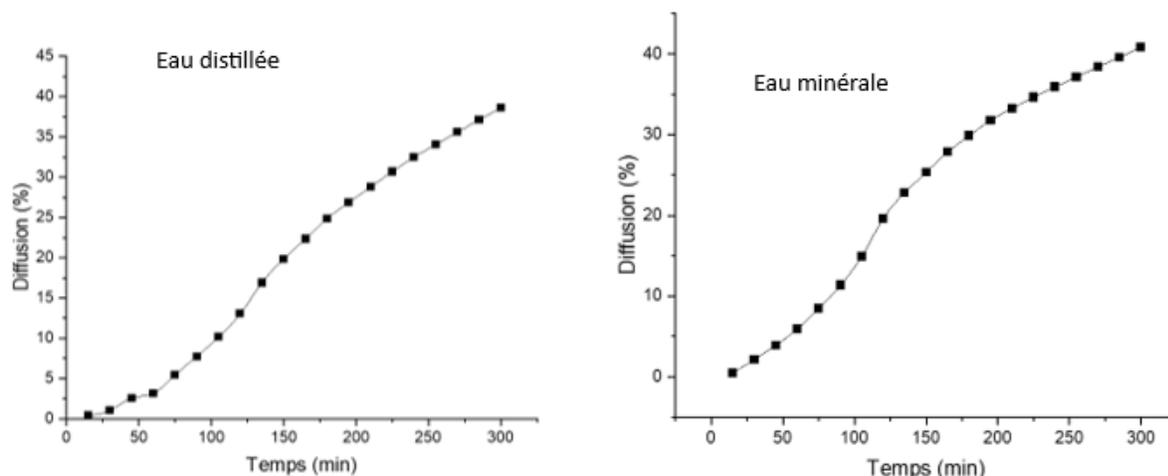


Figure 4. 13 : courbe de diffusion d'un émulsion à base de curcumine brute

On remarque que :

- ❖ Pour la même durée, le pourcentage maximal de diffusion diffère d'une préparation à une autre, les préparations de nanoémulsion présentent un taux de diffusion élevé entre [75-85%], contrairement aux préparations à base de la curcumine brute, leur pourcentage varie entre [35-40%], donc la libération a été augmentée de 45% en diminuant la taille de la curcumine, ce résultat est très prometteur et encourageant.
- ❖ D'après les graphes on peut observer que la diffusion maximale des formulations préparées avec l'eau minérale sont meilleures, ceci suggère que les sels minéraux contribuent aussi pour faciliter et accélérer le processus de diffusion.

Le tableau suivant présente la diffusion maximale des émulsion et la différence entre l'eau distillé et l'eau minérale

Tableau 4. 7: diffusion maximale des émulsion

Préparation	Diffusion maximale (%)	Différence
Cur brute à base d'eau distillée	38.68%	2.23%
Cur brute à base d'eau minérale	40.86%	
Nanocur à base d'eau distillée	78.76%	4.67%
Nanocur à base d'eau minérale	83.43%	

4.3.12. Contrôle sensoriel :

Le tableau ci-dessous montre les résultats du test sensoriel pour les dix candidats volontaires

Tableau 4. 8: résultats de test sensoriel

Personne	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	Moyenne
Critère											
Aspect visuel	8/10	8,5/10	10/10	9/10	6/10	9/10	8,5/10	9,5/10	10/10	9/10	8,75/10
Aptitude à l'étalement	9/10	9/10	10/10	8,5/10	9/10	9/10	9,5/10	10/10	10/10	9,5/10	9,35/10
Pénétration	9/10	9/10	9/10	8,5/10	8,5/10	8/10	9/10	8/10	9/10	9/10	8,70/10
Odeur	8/10	9/10	8/10	9/10	7/10	9/10	7/10	9/10	8/10	8,5/10	8,25/10
Effet après application	8/10	8,5/10	9/10	8,5/10	8,5/10	10/10	10/10	9,5/10	9/10	9,5/10	9,05/10

Dans l'ensemble, les résultats obtenus de l'analyse sensorielle montrent que l'émulgel est un produit de bonne qualité qui est apprécié par la plupart des participants. Le produit est facile à utiliser, pénètre rapidement dans la peau et laisse la peau hydratée et douce. L'odeur et l'aspect visuel du produit sont également bons, mais ils pourraient être améliorés.

4.3.13. Activité antioxydante :

Le potentiel antioxydant des préparations a été estimé en utilisant la méthode de solution DPPH. Après 30 min d'incubation, on a remarqué la disparition de la couleur violette de la solution et l'apparition d'une couleur jaune. Ce changement de couleur indique la présence d'une activité antioxydante de nos préparations.

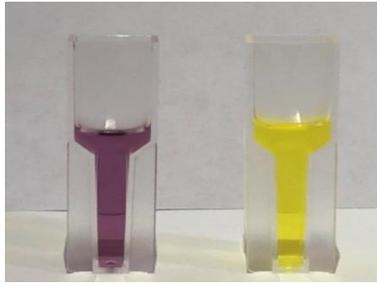


Figure 4. 14: activité anti-oxydante

La figure 4.14 montre la différence de couleur entre le contrôle négatif et la solution mère avec les 3ml de DPPH après l'incubation de 30 minutes comme illustré sur la figure ci-dessous :



Figure 4. 15: la série de dilution après incubation

L'activité antioxydante des préparations augmente avec la concentration de curcumine. Cela est cohérent avec le principe selon lequel les antioxydants agissent en neutralisant les radicaux libres. Plus il y a de molécules d'antioxydant disponibles, plus elles sont susceptibles de rencontrer et de réagir avec les radicaux libres

La décoloration est d'autant plus intense que la concentration de curcumine est élevée, indiquant une neutralisation plus importante des radicaux libres. Les mesures de l'absorbance de chaque concentration nous ont permis de calculer les pourcentages de la concentration, et donc de tracer les courbes de pourcentage d'inhibitions en fonction de la concentration de curcumine (IC %).

Les courbes de pourcentage d'inhibition (IC %) en fonction de concentration de curcumine permettent de quantifier précisément l'activité antioxydante de nos préparations. L'IC50 représente la concentration de curcumine nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité du DPPH.

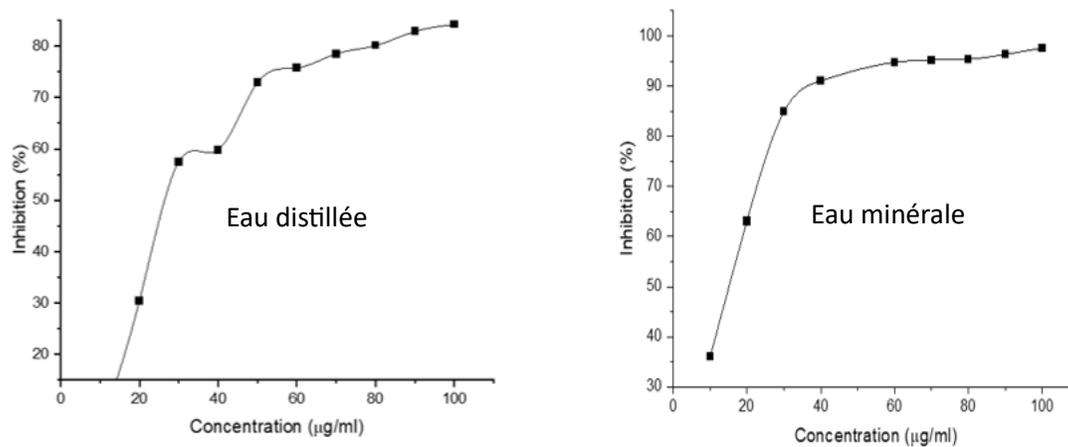


Figure 4. 16: pourcentage d'inhibition en fonction de concentration de nanocurcumine

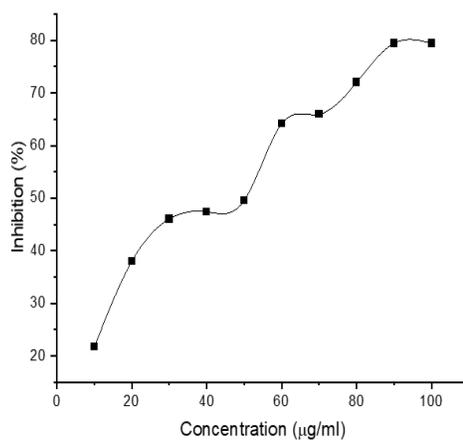


Figure 4. 17: pourcentage d'inhibition en fonction de concentration de curcumine brute

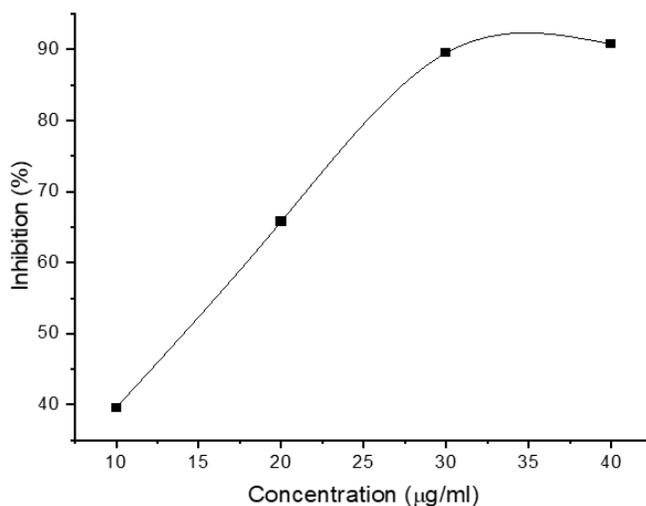


Figure 4. 18: pourcentage d'inhibition en fonction de concentration d'acide ascorbique

Les courbes d'inhibition permettent de visualiser l'effet de la concentration de la curcumine sur son efficacité de neutralisation du DPPH. On observe une augmentation linéaire de l'activité antioxydante avec l'augmentation de la concentration de curcumine, jusqu'à un certain point de saturation où l'activité antioxydante maximale est atteinte.

Le tableau suivant résume les équations des graphes et leur IC50 %

Tableau 4. 9: les valeurs des concentrations d'IC50%

Produit	Equation	IC50%
Nanocurcumine eau minérale	$IC\%=5.1916C+26.66$	4.41 µg/ml
Nanocurcumine eau distillée	$IC\%=7.5625C+15.582$	4.55 µg/ml
Curcumine brute	$IC\%=6.1143C+16.647$	5.45 µg/ml
Acide ascorbique	$IC\%= 16.17+9.418$	2.9 µg/ml

On remarque que les IC50 % des préparations de nanocurcumine sont quasiment identiques et sont inférieurs à ceux de la curcumine brute. La valeur de IC50 % indique la concentration de curcumine requise pour atteindre 50 % d'activité antioxydante. Ainsi, la nanocurcumine nécessite

une concentration inférieure pour atteindre ces 50 % d'activité par rapport à la curcumine brute. Cela signifie que la nano curcumine est plus efficace en tant qu'antioxydant. Les résultats de cette expérience confirment le potentiel de la curcumine comme agent antioxydant naturel efficace. Sa capacité à neutraliser les radicaux libres pourrait avoir des applications bénéfiques dans divers domaines.

L'acide ascorbique a servi de contrôle dans cette étude, il a présenté un pouvoir antioxydant très intéressant

En comparant les résultats des nanoémulgel obtenus à ceux de l'acide ascorbique, il est remarquable que les deux nanoémulgels présentent une activité antiradicalaire considérable, se rapprochant de celle de l'acide ascorbique.

Ces observations suggèrent que les nanoémulgels étudiées pourraient constituer des agents antioxydants efficaces, avec un potentiel comparable à celui de l'acide ascorbique

4.3.14. Activité anti-inflammatoire in vitro :

Dans la méthode de dénaturation de l'albumine d'œuf, le diclofénac sodium qui a servi de contrôle dans l'étude a présenté une activité anti-inflammatoire très intéressante avec une inhibition maximale de la dénaturation de l'albumine qui atteint les 98 % à une concentration de 2000 µg/ml. Les deux nanoémulgels testés ont également montré une activité anti-inflammatoire remarquable, qui augmente avec la concentration du produit.

Le pourcentage d'inhibition dans le nanoemulgel à base d'eau distillée atteint une valeur maximale de 93 %, comparé avec le nanoemulgel à base d'eau minérale avec un pourcentage d'inhibition de 95 %, à une concentration de 2000 µg/ml, ce qui est proche des valeurs du pourcentage d'inhibition du diclofénac sodique.

L'émulgel à base d'eau minérale a présenté une meilleure activité anti-inflammatoire potentielle que celui à base d'eau distillée. Cela pourrait être dû à la composition de l'eau minérale, qui peut contenir des minéraux ayant des propriétés anti-inflammatoires.

On a conclu que les nanoémulgel pourraient être une alternative efficace au diclofénac sodique pour assurer un traitement anti-inflammatoire. La figure ci-dessous illustre ces résultats.

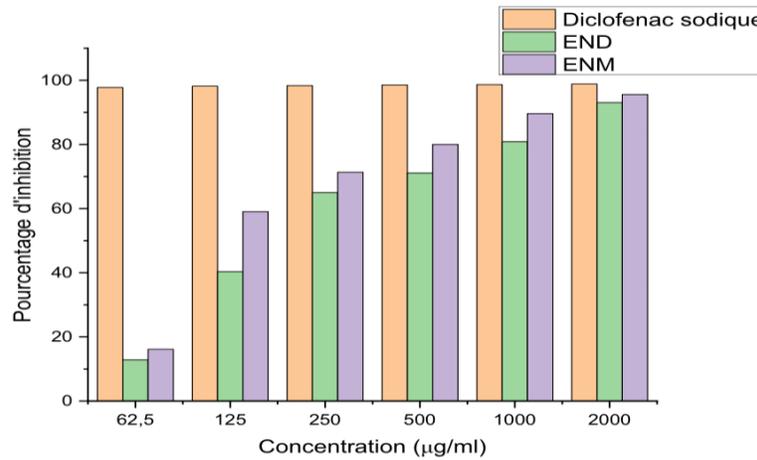


Figure 4. 19: pourcentage d'inhibition de l'inflammation

L'histogramme présente les résultats comparatifs de l'efficacité anti-inflammatoire de trois préparations : le diclofénac sodique (standard), l'émulgel à base d'eau minérale et à base d'eau distillée. Il représente le pourcentage d'inhibition de l'inflammation en fonction la concentration des préparations en µg/ml.

Il ressort de ces résultats que :

- Le diclofénac sodique est la préparation la plus efficace, avec un pourcentage d'inhibition maximal d'environ 98 % à une concentration de 2000 µg/ml, et même dans des petites concentration le diclofinac a une activité importante ce qui est tout à fait logique pour la référence
- L'émulgel à base d'eau minérale est moins efficace que le diclofénac sodique, avec un pourcentage d'inhibition maximal qui atteint les 95 % à une concentration de 2000 µg/ml,
- L'émulgel à base d'eau distillée est la préparation qui présente relativement la moindre activité en comparaison avec les autres, avec un pourcentage d'inhibition maximal d'environ 93 % à une concentration de 2000 µg/ml, qui est aussi considéré comme satisfaisant.
- Dans les plus petites concentration, l'activité d'émulgel est très faible, par rapport à la référence, l'émulgel est efficace a des concentration plus élevées

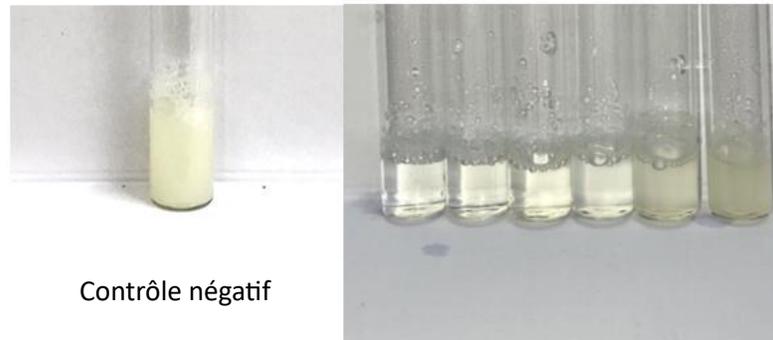


Figure 4. 20: activité anti-inflammatoire du nanoemulgel

On remarque que le tube témoin (contrôle négatif) ne montre aucune inhibition de la dénaturation de l'albumine, contrairement aux tubes contenant des quantités de nanoémulgels (les solutions dans ces tubes apparaissent plus claires et moins troubles que le tube témoin). Ce qui confirme que les effets observés dans ces tubes d'émulgel et de diclofénac sont dus à l'activité anti-inflammatoire de ces agents. Cela suggère que ces deux derniers agents empêchent efficacement le dépliement et l'agrégation des molécules d'albumine.

4.3.15. Activité antibactérienne / antifongique:

Dans cette activité, nous nous sommes intéressées à cinq souches bactériennes et deux fongiques. Leurs dénominations sont représentées sur le tableau ci-dessous :

Tableau 4. 10: les caractéristiques des bactéries et champignons utilisés[74-75]

Nom	Caractéristiques
Bactéries	
<i>Bacillus subtilis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Bactérie à gram positif - Type aérobie stricte - Forme de bâtonnets à bout arrondis. - Longueur varie de 2 à 4 µm - Largeur de 0,5 à 2 µm
<i>Escherichia coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Bactérie à gram négatif - Forme non sporulée - Type anaérobie facultatif, - Longueur varie de 2 à 6 µm, - Largeur est de 1,1 à 1,5 µm .
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Bactérie à gram négative - Type aérobie stricte, - Forme de bâtonnet. - Taille moyenne est de 0,5 à 0,8 micromètre de diamètre - Longueur de 1 à 3 micromètres
<i>Salmonelle</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Bactéries gram-négatives - Type anaérobie facultatif - Forme de bâtonnets - Largeur 0,7 à 1,5 micromètre - Longueur et 2 à 5 micromètres
Champignons	
<i>Candida albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> - -Forme de levures (cellules ovales unicellulaires) ou d'hyphes (filaments longs et ramifiés). - Taille: Les levures [5 à 10 microns] - Longueur et [2 à 5 microns] de large.
<i>Aspergillus brasiliensi</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Type Aérobie obligatoire - Taille : variable - forme :variable et complexe, change au cours du développement.



Figure 4. 21: souches bactériennes et fongiques utilisés

En utilisant la méthode des puits, on a obtenu les résultats suivants après incubation des bactéries pendant 48 h à 37°C et incubation des champignons pendant 72 h à 25°C.

Les résultats de l'activité antibactérienne sont représentés dans les figures suivantes. L'action inhibitrice se présente par la formation d'une zone d'inhibition ZI autour des puits contenant du produit.



Figure 4. 22: ZI de la bactérie *Bacillus*

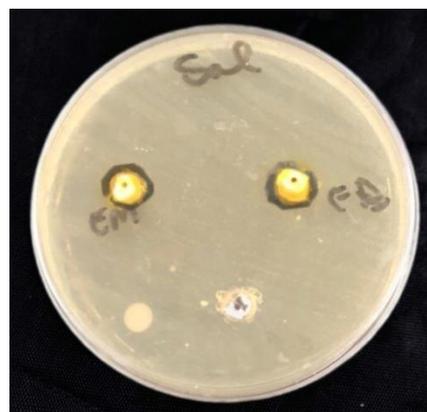


Figure 4. 23 : ZI de la bactérie *Salmonelle*



Figure 4. 24: ZI de la bactérie *E.coli*.

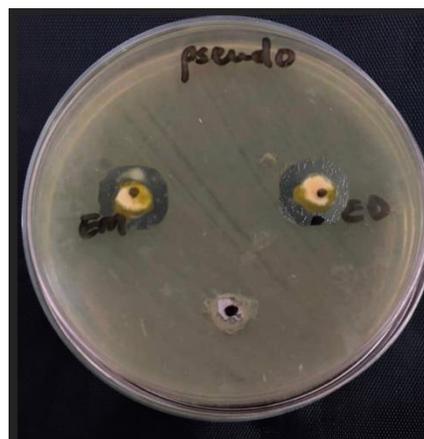


Figure 4. 25: ZI de la bactérie *Pseudomonas*



Figure 4. 26: ZI de la bactérie *Staphylococcus aureus*

Figure 4. 27 : ZI du champignon *Aspergillus*Figure 4. 28: ZI du champignon *Candida*

Le tableau suivant montre les résultats de diamètre des zones d'inhibition pour les bactéries

Tableau 4. 11: Résultat des zones d'inhibition pour les bactéries

Bactéries	Emulgel Eau minérale Diamètre en mm	Emulgel Eau distillée Diamètre en mm
<i>Bacillus subtilis</i>	20	18
<i>Escherichia Coli</i>	19	19
<i>Salmonelle Aboney</i>	20	16
<i>Pseudomonas aeruginos</i>	15	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	23

Le tableau suivant montre les résultats de diamètre mesuré en mm, des zones d'inhibitions pour les champignons

Tableau 4. 12: Résultat des zones d'inhibitions pour les champignons

Champignons	Emulgel Eau minérale	Emulgel Eau distillée
	Diamètre en mm	Diamètre en mm
<i>Aspergillus brasiliensi</i>	15	11
<i>Candida albicans</i>	23	25

Mutai et al ont proposé une échelle pour évaluer l'activité antimicrobienne d'un composé de manière simple, ou pour comparer l'activité antimicrobienne de différents composés en se basant sur le diamètre de l'inhibition lié de la croissance bactérienne/fongique. Cette échelle comporte cinq classes représentées dans le tableau suivant [74]

Tableau 4. 13: échelle d'évaluation de l'activité antimicrobienne

Classe	Diamètre de la zone d'inhibition (D)
Très fortement inhibitrice	$D \geq 30$ mm
Fortement inhibitrice	$21 \text{ mm} \leq D \leq 29$ mm
Modérément inhibitrice	$16 \text{ mm} \leq D \leq 20$ mm
Légèrement inhibitrice	$11 \text{ mm} \leq D \leq 15$ mm
Non inhibitrice	$D < 10$ mm

D'après les résultats obtenus et comparés avec l'échelle proposée, on déduit que les nanoemulgels à base d'eau distillée et d'eau minérale possèdent la même activité contre les bactéries et les champignons.

Les deux préparations possèdent une activité modérément inhibitrice contre les bactéries : *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonelle aboney*. Et une activité fortement inhibitrice contre la bactérie *Staphylococcus aureus* et une activité légèrement inhibitrice contre la bactérie *Pseudomonas aeruginos*.

Pour les champignons, les deux préparations possèdent une activité fortement inhibitrice contre le *Candida albicans* et une activité légèrement inhibitrice contre *Aspergillus brasiliensi*.

En se basant sur ces résultats, on peut conclure que les nanoémulgel ont un effet antimicrobien contre les bactéries et les champignons testés. Cette conclusion est étayée par l'observation que le nanoémulgel a stoppé la croissance de ces micro-organismes.

4.3.16. Stabilité antimicrobienne :

Dans cette étape, nous avons confirmé que nos formulations restent stables du point de vue microbiologique pendant la durée du stockage. Les résultats sont représentés sur la figure ci-dessous :

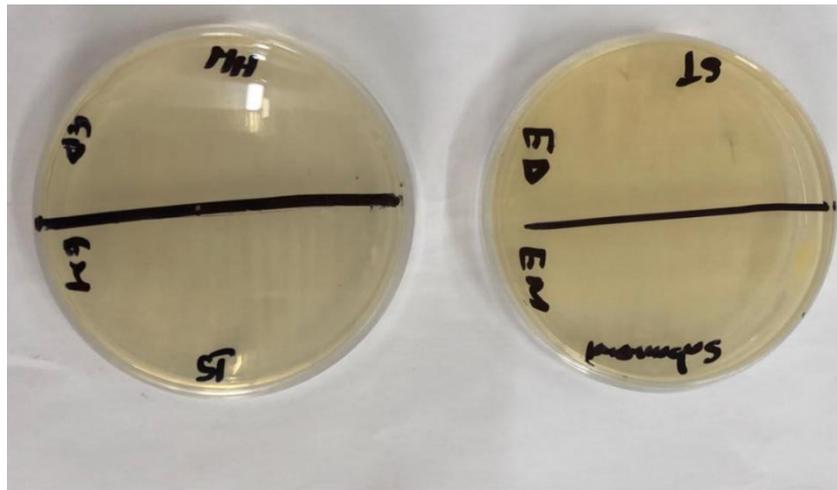


Figure 4. 29 : Echantillons de produits après incubation

Après incubation pendant 48h, on a remarqué une absence totale de contamination microbienne dans les deux milieux de culture (MH pour les bactéries et Sabouraud pour les champignons) ceci indique que les deux émulgels, à base d'eau minérale et d'eau distillée, présentent une stabilité microbiologique satisfaisante, Ceci confirme aussi que la curcumine possède aussi des propriétés antimicrobiennes et antifongiques et contribue dans l'inhibition de la croissance des microorganismes et joue le rôle de conservateur naturel.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale :

L'objectif de notre présente est la synthèse de nanoémulgels à libération transdermique incorporé de curcumine comme principe actif afin d'améliorer la biodisponibilité de cette dernière et aussi étudier l'effet d'incorporer l'eau thermale comme phase aqueuse dans l'émulsion

La première préparation a été élaborée à base d'eau distillée et l'autre à base de l'eau minérale thermale pour une application cutanée. La micronisation de la curcumine par procédé de précipitation a donné des tailles nanométriques de l'ordre de 120nm, justifiée par analyse granulométrique DLS.

Les tests physicochimiques ont été effectués afin de d'évaluer les paramètres caractéristiques et comparer entre les formulations. A l'issue des résultats obtenus, les points suivants ont été soulevés :

- ✓ Les nanosémulgels ont été préparés avec des ingrédients naturels, ils présentent une couleur jaunâtre, caractéristique de la curcumine, une texture douce avec une odeur agréable de l'amande.
- ✓ Le contrôle de la stabilité pendant 3 mois a prouvé que les nanoémulgels sont stables à différentes températures a mis en évidence un pH relativement constant compris entre 5 et 6 et proche de celui de la peau, absence d'agglomération par des différences négligeables des tailles de particules, un potentiel Zêta compris hors -30 et 30 mV et la non dégradation de la curcumine justifié par le dosage par UV-VIS
- ✓ De plus, la bonne stabilité microbienne présente une conformité totale du produit après incubation dans des milieux nutritifs des bactéries et des champignons, ce qui a mis en évidence les propriétés de la curcumine dans la conservation
- ✓ L'étude biopharmaceutique a montré une cinétique de libération progressive dans le milieu de dissolution (pH 5,5). La libération est marquée plus importante au niveau des nanoémulgels à base d'eau minérale, de plus que cette étude a montré l'importance de la micronisation de la curcumine, vu l'augmentation du taux de diffusion dans les nanoémulgels comparée aux emulgels à base de curcumine brute.
- ✓ l'activité anti-inflammatoire a montré que les nanoemulgels préparés possèdent une activité anti-inflammatoire importante qui est très proche de la référence diclofenac sodique, confirmée par des tests in-vitro

- ✓ L'évaluation de l'activité antioxydante des nanoémulgels étudiés par la méthode de piégeage du radical libre DPPH a montré que nos produits présentent un pouvoir antioxydant important.
- ✓ La détermination de l'activité antimicrobienne a démontré que les nanoémulgels présentent un effet antibactérien contre cinq souches bactériennes et deux différentes souches fongiques, ce qui confère à nos produits d'autres caractéristiques de performance.

On conclut que les deux formulations nanoémulgels à base de curcumine ont présenté des propriétés physicochimiques et microbiologiques similaires. Les analyses de stabilité ont démontré que les deux formulations étaient conformes aux normes et présentaient une stabilité adéquate.

Enfin, les nanoémulgels confirment d'après les résultats obtenus qu'ils sont des systèmes de libération innovants. Non seulement, ils permettent de protéger la curcumine contre la dégradation, une libération totale du principe actif, des propriétés antinflammatoires, antibactériennes et antioxydantes et un étalement parfait sur la peau

L'originalité réside dans l'utilisation de l'eau thermale comme phase aqueuse, ce qui permet d'associer les bienfaits des eaux minérales et de la curcumine

Les résultats intéressants obtenus ouvrent la voie pour d'autres recherches en utilisant la curcumine micronisée, il serait intéressant de la tester pour d'autres pathologies et particulièrement le cancer, le parkinson et le stress oxydatif.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

Références :

- [1]: Dony Mathew, Wei-Li Hsu, Antiviral potential of curcumin, 8 December 2017
- [2]: Zaed M. Mazayen¹ , Amira M. Ghoneim^{1*}, Rasha S. Elbatanony¹ , Emad B. Basalious
Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market Future Journal of Pharmaceutical Sciences 2022
- [3]: Stephen Olaribigbe Majekodunmi Enhancement of the solubility, bioavailability and absorption of poorly soluble drug candidates through nanotechnology- a review. West African Journal of Pharmacy (2016)
- [4]: Pankaj Dinesh Baviskar , Hemant P. Narkhede , Synthese and characterisation of optimized nano-emulgel micelle as a vehicle of plant Ex tractee curcumin: drug release and In vitro study 2019
- [5] :Mao, Y.; Chen, X.; Xu, B.; Shen, Y.; Ye, Z.; Chaurasiya, B.; Liu, L.; Li, Y.; Xing, X.; Chen, D. Eprinomectin nanoemulgel for transdermal delivery against endoparasites and ectoparasites: Preparation, in vitro and in vivo evaluation. Drug Deliv. 2019, 26, 1104–1114. [CrossRef]
- [6]: Ahmet Doğan ERGİN¹, Özge İNAL ,assessments of surfactant-free topical curcumin emulgel , J Res Phar 2023
- [7]: Rahul Kumar Verma, Preeti Kumari, Rohit Kumar Maurya, Vijay Kumar, RB Verma and Rahul Kumar Singh Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review 28-06-2018
- [8]:Abid Bhat^{1,2} | Arehally M. Mahalakshmi^{1,2} Benefits of curcumin in brain disorders 12 April 2019
- [9]: (Betül Kocaadam & NevİN Şanlıer Curcumin, an Active Component of Turmeric (*Curcuma longa*), and Its Effects on Health 08 May 2017)
- [10]: Soleimani, V.; Sahebkar, A.; Hosseinzadeh, H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. Phytother. Res. 2018, 32, 985–995. [CrossRef] [PubMed]
- [11]: Faiz-ul Hassan , Muhammad Saif-ur Rehman , Yang, La curcumine en tant que modulateur épigénétique alternatif : mécanisme d'action et effets potentiels , 19/10/2021
- [12] : Vajiheh Alinezhad ¹ , Heshmatollah Alinezhad ¹ utilization of curcumine and nanocurcumine compounds in cancer therapy, terms. Pharm Biomed Res 2017; 3(3):1
- [13] : Marta Claudia Nocito , Arianna De Luca , Francesca Prestia, Antitumoral Activities of Curcumin and Recent Advances to Improve Its Oral Bioavailability 2021

- [14]: Aleksandra Zielińska 1,2 , Henrique Alves 1 , Vânia Marques 1. Souto Properties, Extraction Methods, and Delivery Systems for Curcumin as a Natural Source of Beneficial Health Effects : 3 July 2020
- [15]: Mouna Nouacer*, Abdelkrim Tahraoui, Impact of Formaldehyde Upon Anxiety and Cognitive Behavior in Wistar Rats Following Curcumin Administration 2017
- [16]: Zakaria cheikh Ali , Étude chimique et biologique d'aframomum sceptrum et de la curcumine, Hal open science
- [17]: Abid Bhat1,2 | Arehally M. Mahalakshmi1,2 Saravana B. Chidambaram1,2 | Meena K. Sakharkar5 Benefits of curcumin in brain disorders 12 April 2019
- [18]: Maja Urošević * , Ljubiša Nikolić, Ivana Gajić, Vesna Nikolić, Ana Dinić * and Vojkan Miljković Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms 20 January 2022
- [19]: Ertan Kucuksayan, Tomris Ozben, Ferhat Hanikoglu et Georgia Menounou Effects of Somatostatin, Curcumin and Quercetin on the fatty acid profile of breast cancer cell membranes (9/2021)
- [20]: Yu-Hsiu Yen1,2,3 | Chi-Ming Pu2 Curcumin accelerates cutaneous wound healing via multiple biological actions: The involvement of TNF- α , MMP-9, α -SMA, and collagen 23 January 2018
- [21]: Martina Barchitta 1 , Andrea Maugeri 1 Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin 5 March 2019
- [22]: Betül Kocaadam & Nevîn Şanlıer Curcumin, an Active Component of Turmeric (*Curcuma longa*), and Its Effects on Health 08 May 2017
- [23]: Bingjing Zheng 1 and David Julian McClements Formulation of More Efficacious Curcumin Delivery Systems Using Colloid Science: Enhanced Solubility, Stability, and Bioavailability 22 May 2020
- [24]: D. Briskey · A. Sax3 · A. R. Mallard et · A. Rao2 increased bioavailability of curcumin using a novel dispersion technology system 04 July 2018
- [25] : Shikha Baghel Chauhan , Formulation and Evaluation of Emulgel for the treatment of Acne , Research J. Pharm. and Tech. 2020; 13(8)
- [26] : Navneet Kumar Verma*1; Sushil Kumar Tiwari1; Ankur Yadav , Emulgel: A Recent Technique For Topical Drug Delivery- A Review International Journal of Medical and Pharmaceutical Research volume 4, Issue 1; (2023); Page No.122 123
- [27] : Maria Talata, Muhammad Zamana, Rahima Khana , Emulgel: an effective drug delivery

system , drug development and industrial pharmacy october 2021

[28] : Manish Goyani¹, Bhavesh Akbari¹, , formulation and evaluation of topical emulgel of antiacne agent , *ijarr*, 3(7), 2018; 52-68

[29] : Pinky Bisht, Dr.G.Gnanarjan A review on Emulgel , *indo American journal of pharmaceutical sciences* ,2021 08(08)

[30] : Ref : javed Ahmad ^{1,2,*} , Anuj Gautam , Topical Nanoemulgel for Skin Disorders: Formulation Approach and Characterization , *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2019, Vol. 14, No 1

[31] : Anil R. Phad¹, Nandgude Tanaji Dilip¹ , Emulgel: A Comprehensive Review for Topical Delivery of Hydrophobic Drugs , *Asian Journal of Pharmaceutics* • Apr-Jun 2018 (Suppl) • 12 (2) | S382

[32] : Mahmoud Nasrollahzadeh , S.Mohammad Sajadi , Mohaddeseh Sajjadi Chapter 1 - An Introduction to Nanotechnology , *Interface Science and Technology* Volume 28, 2019, Pages 1-27

[33] : Surbhi Gupta¹, Janhavi Gupta², Anubhav Anand^{3*}, A review on nanogel/emulgel formulations of traditional medicines , *Biological Sciences*, 2022, Vol 2(3), Page 269-278

[34] : Mo'ath Ahmad Adahoun, Mohammed-Ali Hassan Al-Akhras, Mohamad Suhaimi Jaafar & Mohamed Bououdina Enhanced anti-cancer and antimicrobial activities of curcumin nanoparticles *ournal homepage* 06 Janvier 2016

[35] : Afiat Berbudi, Ali Akbar Fadlillah et Merry Afni Effect of Curcuma longa Crude Extract, Curcumin and Nano Curcumin-based Gel Topical Administration on Excised Skin Wound Healing in Swiss-Webster Mice 2017

[36] : Sanam Dolati et Majid Ahmadi Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators 2018

[37] : Yan Chen, Yao Lu, Robert J Lee , Nano encapsulated curcUmin: and its potential for biomedical applications , *International Journal of Nanomedicine*, 3099-3120, 2020

[38] : Demiana H. Hanna et Gamal R. Nanocurcumin: preparation, characterization and cytotoxic effects towards human laryngeal cancer cells *royal society of chemistry* 2020

[39]: Jeffersson Krishan Trigo-Gutierrez , Yuliana Vega-Chacón, Amanda Brandão Soares and Ewerton Garcia de Oliveira Mima Antimicrobial Activity of Curcumin in Nanoformulations: A Comprehensive Review *international Journal of Molecular Sciences* 1 July 2021

- [40] : panel Manish Kumar Jeengar , , Sri Vishnu Kiran Rompicharla , Emu oil based nano-emulgel for topical delivery of curcumin , Internation journal of pharmaceutics Volume 506, Issues 1–2, 15 June 2016, Pages 222-236
- [41] : Pankaj Dinesh Baviskar , Hemant P. Narkhede , Synthese and characterisation of optimized nano-emulgel micelle as a vehicle of plant Ex tractee curcumin: drug release and In vitro study 2019
- [42] : Yan Chen, Yao Lu, Robert J Lee , Nano encapsulated curcumin: and its potential for biomedical applications , International Journal of Nanomedicine, 3099-3120, 2020
- [43] : Mohammed S. Algahtani, Mohammad Zaki Ahmad, Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis , Journal of Drug Delivery Science and Technology Volume 59 October 2020, 101847
- [44] : Abdullah Alyoussef , , Riham I. El-Gogary , The beneficial activity of curcumin and resveratrol loaded in nanoemulgel for healing of burn-induced wounds , Journal of Drug Delivery Science and Technology Volume, April 2021, 102360
- [45] : Mohammed S. Algahtani ,Preparation and Characterization of Curcumin Nanoemulgel Utilizing Ultrasonication Technique for Wound Healing: In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Évaluations
- [46] : Reem M. Ramadan¹ , Fady Sayed Youssef² , Gehad Genidy Mohamed Synthesis, Characterization and Investigation of the Anticoccidial Activity of New formulation Curcumin - Olive Oil Nano-Composite September 20, 2022
- [47] : Ahmet Doğan ERGİN¹, Özge İNAL ,assessments of surfactant-free topical curcumin emulgel , J Res Phar 2023
- [48] : Mouna Nouacer, Impact of Formaldehyde Upon Anxiety and Cognitive Behavior in Wistar Rats Following Curcumin Administration, January 15, 2021
- [49]: M. BELAID-ABDELOUAHAB, caractérisation géochimique et isotopique du système hydrothermal de hammam (Centre Nord Algérie) Journal des Sciences Hydrologiques 1-2-2013
- [50]:Fatima Zohra- Haouchine Hydrogéochimie et géothermométrie : apports à l'identification du réservoir thermal des sources de Hammam Righa, l'Algérie Journal des Sciences Hydrologiques 1-2-2013
- [51] : Sara El Bernoussi a , Ihssan Boujemaa Evaluation of oxidative stability of sweet and bitter almond oils under accelerated storage conditions Journal of Stored Products Research 9 June 2020
- [52]: material safety data sheet (MSDS) LOBA Chemie laboratory reagents and fine chemicals Carbopol 934

[53] : lecithine de soja technique Fiche d'information sécurité produit Une fiche de données de sécurité n'est pas requise pour ce produit selon l'article 31 de REACH. Cette Fiche d'information sécurité produit a été créée sur la base du volontariat Numéro de référence: lecithine soja Date d'émission: 08/11/2011 Date de révision: 29/03/2023

[54] : Base de données fiches toxicologiques inrs triéthanlamine

[55] : Fiche de Données de Sécurité selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH) CHEMIS Solutions through service

[56] :Fiche de Données de Sécurité selon le Règlement (CE) no 1907/2006 (REACH) Éthanol 12.02.2020

[57] : Ilhami Gulcin DPPH Radical Scavenging Assay, processes 26 July 2023

[58]: Pradeep Kumar Singh, From micron to nano-curcumin by sophorolipid co-processing: highly enhanced bioavailability, fluorescence, and anti-cancer efficacy 18th July 2014

[59]: Demiana H. Hanna, Nanocurcumin: preparation, characterization and cytotoxic effects towards human laryngeal cancer cells Royal society of chemistry 11th May 2020

[60] : Claudia Janeth Martínez Rivas, Mohamad Tarhini Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery IJP 16917 , 2017

[61] Samia DJERABAA , Chahinez NEHALB, Fatima Zohra GHANASSI , Formulation of an emulgel based on natural active ingredients , Algerian journal of pharmacy.Vol. 04 Num. 01 (2022) 2602–975x

[62] : Emulgel: Navneet Kumar Verma*1; Sushil Kumar Tiwari1; A Recent Technique For Topical Drug Delivery , Volume 4, Issue 1; (2023); Page No. 123-133 ijmpr

[63] : Shaik. Shaheda Sultana*, P. Parveen , EMULGEL – A NOVEL SURROGATE APPROACH FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM

Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2014

[64] : Muammad Sohail , Akhtar Naveed , An approach to enhanced stability: Formulation and characterization of Solanum lycopersicumderived lycopene based topical emulgel , Saudi Pharmaceutical Journal , Volume 26, Issue 8 , December 2018, Pages 1170-1177

[65] : Sonia Paliwal*, Gurleen Kaur , FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF TOPICAL NANO EMULGEL OF TERBINAFINE , Universal Journal of Pharmaceutical Research. 2018; 3(6): 28-37.

- [66] : Abdulmohsen H. Al-Rohaimi ; Comparative Anti-inflammatory Potential of Crystalline and Amorphous Nano Curcumin in Topical Drug Delivery ; College of pharmacy, Al-Dawadmi Campus, Shaqra University, P.O.Box 11961, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia 2015)
- [67] : Javed Ahmad^{1,2,*}, Anuj Gautam¹, Topical Nanoemulgel for Skin Disorders: Formulation Approach and Characterization , Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, 2019, 14,
- [68] : Emulgel: Shailendra Kumar Sah*, Ashutosh Badola
Magnifying the application of topical drug delivery, Indian J. Pharm. Biol. Res. 2017; 5(1):25-33
- [69] : Thummini Samaraweera a*, Thumuli Samaraweera , In vitro Anti-Inflammatory Activity of Leaves of *Jeffreyia zeylanica* Using the Egg Albumin Denaturation Method and Human Red Blood Cell Stabilization Method , Volume 11, Issue 6, Page 56-64, 2023; Article no.APRJ.109632
- [70] : Cristina Scamorosenco , Mircea Teodorescu , Synergistic Antioxidant Activity and Enhanced Stability of Curcumin Encapsulated in Vegetal Oil-Based Microemulsion and Gel Microemulsions , Antioxidants 2022, 11, 854
- [71] : Hiba Sabah Sabri*a, Wedad Kamal Ali , Formulation Design and Evaluation of Anti-Microbial Activity of Emulgel Containing Essential Oil of *Myrtus communis* L , Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res., 40(2), Article No. 50, Pages: 271-277 , (2016)
- [72]: Inès Challier , Formulation et stabilité microbiologique d'une solution buvable de 3-hydroxybutyrate de sodium , Science pharmaceutique ,dumas-03963531
- [73] : 77(Vemuri Jyothi, Formulation and evaluation of curcumin emulgel for topical delivery 17-08-2022)
- [74]: John G. Holt, Noel R. Krieg, peter H. A. Sneath Bergey's Manuel of Determinative Bacteriology, Ninth Edition Lippincott Williams & Wilkins
- [75]: Anna Koziróg, Impact of Cationic and Neutral Gemini Surfactants on Conidia and Hyphal Forms of *Aspergillus brasiliensis* 9 March 2018
- [76]: Mutai, C., Mukiiia, R., Adolwa, A., Karume, I., & Onyango, D. (2009). In vitro antimicrobial activity of leaf extracts of *Clausena lansifolia* (Rutaceae) and *Solanum reptans* (Solanaceae) against selected bacteria and fungi. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 6(2), 167-171