

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

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA 01**

**FACULTE DE TECHNOLOGIE**



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDE : pour l'obtention du diplôme de  
MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**SPECIALITE : PHARMACIE INDUSTRIELLE**

**Thème :**

**Etude de l'effet synergique-antagoniste de  
l'association de trois principes actifs sur  
l'activité anti-inflammatoire dans l'émulgel**

**Présenté par :**

**KERFI ABDESSAMED**

**BENMERIDJA AMINE**

**Dirigé par**

**M<sup>eur</sup> :BOUTOUMI.H**

**Année universitaire : 2020/2021**

## Remerciement

*Tout d'abord, nous tenons à remercier Dieu*

*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 adressons tout nos remerciements à Mr BOUTOUMI.H notre promoteur qui nous a toujours soutenus par ses conseils et ses encouragements.*

*Nos remerciements à tous les membres de jury pour leur présence, pour leur lecture attentive de notre mémoire ainsi que pour les remarques afin d'améliorer notre travail*

.

*A tous les enseignants de notre département qui n'ont cessé à aucun moment de nous faire savourer le goût du savoir, de nous avoir bénéficié de leurs conseils, de leurs orientations et nous ont formés dans un domaine aussi stratégique qu'est la pharmacie industrielle.*

# Dédicaces

*Je dédie tout d'abord ce travail :*

*A mes parents qui n'ont jamais cessé de croire en mes capacités  
à obtenir ce diplôme et qui m'ont poussé à continuer malgré les  
difficultés.*

*A mon frère : Amine et Haithem pour leur  
encouragement.*

*A ma sœur : Abir Chahrazad*

*A mon binôme et sa famille*

*A mes amis : Fettah, Adel, Réda*

*A mon amie Safa*

*A tous mes amis, et tous ceux qui me sont chers, qui  
occupent une place*

*Dans mon coeur.*

*A toutes personnes ayant contribué de près ou de loin*

*Pour la réalisation de ce travail.*

**ABDESSAMED**

## Dédicaces

*Je dédie tout d'abord ce travail à mes parents qui n'ont jamais cessé de croire en mes capacités à obtenir ce diplôme et qui m'ont poussé à continuer malgré les difficultés.*

*A mes frères pour leur encouragement.*

*A ma sœur*

*A mon binôme ABDESSAMED pour son amitié et sa patience.*

*A mon grand père Bohanik Mokran*

*A mes amis : Ali, Mohamed,*

*A tous mes amis pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*A toutes personnes ayant contribué de près ou de loin*

*Pour la réalisation de ce travail.*

**AMINE**

**Résumé :**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus consommés dans le monde, utilisés dans de nombreuses indications. Mais ils présentent de nombreux effets indésirables. Parmi ces anti-inflammatoire, le diclofenac très consommé avec de répercussion négative sur la santé. L'association menthol et du camphre au diclofenac a permis de réduire sa dose dans les anti-inflammatoires préparés avec augmentation synergique de l'activité anti-inflammatoire confirmé par les tests in vitro via la dénaturation des protéines. Les anti-inflammatoires à base d'association du diclofenac avec du menthol, du camphre et du mélange menthol-camphre préparés sous forme d'émulgels possédaient un aspect facile à étalé, avec un pH de 5.99 admis dans les préparations dermatologiques, stable après centrifugation, de conductivité nul caractéristique de formulation eau dans huile (E/H), constitué majoritairement de fine gouttelettes de taille moyenne compris entre 73-109 nm obtenues d'après la diffusion dynamique de la lumière (DLS) et ils possèdent de bonnes propriétés rhéologiques comme fluide non newtonien, rhéoépaississant (fluide dilatant) et viscoélastique.

**Mots clés :** Diclofenac, menthol, camphre, anti-inflammatoire, synergie, émulgel, stabilité.

**Abstract :**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs in the world, used in many indications. However, they have many undesirable effects. Among these anti-inflammatory drugs, diclofenac is widely consumed with negative repercussions on health. The association of menthol and camphor with diclofenac has allowed to reduce its dose in prepared anti-inflammatory drugs with synergistic increase of anti-inflammatory activity confirmed by in vitro tests via protein denaturation. Anti-inflammatory drugs based on the combination of diclofenac with menthol, camphor and menthol-camphor mixture prepared in the form of emulgels had an easy to spread appearance, with a pH of 5.99 admitted in dermatological preparations, stable after centrifugation, of zero conductivity characteristic of water-in-oil (W/O) formulation, constituted mainly of fine droplets of average size between 73-109 nm obtained according to the dynamic light scattering (DLS) and they have good rheological properties as non-Newtonian, rheo-thickening (dilating fluid) and viscoelastic fluid

**Key words:** Diclofenac, menthol, camphor, anti-inflammatory, synergy, emulgel, stability.

## ملخص :

العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) هي من بين الأدوية الأكثر استهلاكاً في العالم، وتستخدم في العديد من المؤشرات. لكن لديهم العديد من الآثار الجانبية. من بين هذه الأدوية المضادة للالتهابات، يستهلك الديكلوفيناك على نطاق واسع مع تداعيات سلبية على الصحة. أدى الجمع بين المنثول والكافور مع ديكلوفيناك إلى تقليل جرته في الأدوية المضادة للالتهابات مع زيادة تآزرية في النشاط المضاد للالتهابات التي تؤكد الاختبارات المعملية عن طريق تمسخ البروتين. الأدوية المضادة للالتهابات التي تعتمد على مزيج من ديكلوفيناك مع المنثول ، الكافور والمنثول مع الكافور في شكل مستحضر لها مظهر سهل الانتشار، مع درجة حموضة 5.99 مقبولة في المستحضرات الجلدية ، مستقرة بعد الطرد المركزي ، مع خاصية الموصلية الصفريّة. تركيبة الماء في الزيت (W / O) ، وتتكون أساساً من قطرات دقيقة بمتوسط حجم يتراوح بين 73-109 نانومتر تم الحصول عليها وفقاً لتشتت الضوء الديناميكي (DLS) ولها خصائص ريولوجية جيدة كسائل غير نيوتوني ، وتُخزن (سائل متوسع) ولزج مطاطي.

**الكلمات المفتاحية:** ديكلوفيناك ، منتول ، كافور ، مضاد للالتهابات ، تآزر ، إيمجل ، ثبات.

## *Liste des figures*

**Figure N° 1.1:** Déroulement de la phase vasculaire

**Figure N° 1.2:** Déroulement de la diapédèse leucocytaire

**Figure 1.3:** Mécanismes d'action des anti-inflammatoires

**Figure 1.4 :** mécanisme d'action de deux médicaments

**Figure 2.1 :** types d'émulsions

**Figure 2.2 :** étapes de préparation de l'émulgel

**Figure 4.1 :** résultats de test in vitro

**Figure 4.2:** aspect et couleur de l'émulgel

**Figure 4.3 :** Résultat de test stabilité

**Figure 4.4:** grossissement X10

**Figure 4.5:** grossissement X40

**Figure 4.6 :** Variation des viscosités ( $\eta$ ) des émulgels en fonction du taux de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ) :  
**a)** échelle logarithmique et **b)** échelle normale

**Figure. 4.7 :** Rhéogramme représentant la contrainte de cisaillement ( $\tau$ ) des émulgels en fonction de leurs taux de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ )

**Figure 4.8 :** Variation des modules de conservation (élastique)  $G'$  et des modules au repos (visqueux)  $G''$  des émulgels : a) Diclofenac et b) autres formulations

**Figure 4.9 :** Profile de l'émulgel par DLS

## *Liste des tableaux*

**Tableau 1.1** : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

**Tableau 1.2** : Exemples de plantes médicinales douées d'activités anti-inflammatoires

**Tableau.3.1.** : Propriétés physicochimiques du diclofénac sodique

**Tableau 3.2** : propriétés physico- chimiques des excipients utilisés

**Tableau.3.3** : les équipements utilisés

**Tableau 4.1:** résultats de test anti inflammatoire in vitro

**Tableau 4.2** : résultat de la DLS



## *Liste des abréviations*

**IMPD** : interaction médicamenteuse pharmacodynamique

**AIS** : anti-inflammatoires stéroïdiens

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**FTIR** : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

**DLS** : diffusion dynamique de la lumière

**pH** : potentiel hydrogène

**UV-visible** : ultraviolet-visible

**SBA** : Sérum Bovine Albumine

**Emulsion H/E** : émulsion huile dans eau

**Emulsion E/H** : émulsion eau dans huile

## *Table des matières*

**Abréviation**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction générale**

**Chapitre 1 : Généralité sur les anti-inflammatoires**

1. L'inflammation :.....	03
1.1. Définition :.....	03
1.2. Phases de l'inflammation :.....	03
1.2.1. La phase vasculo-sanguine :.....	03
1.2.2. Phase cellulaire :.....	05
1.2.3 Phase de régénération :.....	05
1.3. Types d'inflammation :.....	06
1.3.1. Inflammation aiguë :.....	06
1.3.2. Inflammation chronique :.....	06
1.4. Les anti-inflammatoires :.....	06
1.4.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :.....	06
1.4.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :.....	07
1.4.2.1. Classification chimique des (AINS) :.....	07
1.4.2.2. Mécanismes d'action :.....	08
1.4.3. Les anti-inflammatoires d'origine végétale.....	09
1.5. Interactions pharmacodynamiques :.....	10
1.5.1. Définition :.....	10
1.5.2. L'effet produit par un médicament :.....	10

1.5.3. Exemples d'impd se produisant au niveau de la même cible cellulaire.....	11
1.5.4. Exemples d'impd se produisant au niveau d'un même système, mais par des voies différentes.....	12
1.5.5. Exemples d'impd se produisant au niveau de deux systèmes différents.....	12

## **Chapitre 2 : les formulations semi-solides**

2. Les formes pharmaceutiques :.....	14
2.1. Définition :.....	14
2.2. Historique :.....	14
2.3. Classification des formes pharmaceutiques :.....	14
2.3.1. Les formes orales :.....	15
2.3.2. Les formes liquides :.....	15
2.3.3. Les formes dermiques :.....	15
2.3.3.1.Les pommades.....	15
2.3.3.2.Les gels.....	15
2.4. Les émulsions :.....	16
2.4.1. Définition :.....	16
2.4.2. Les types d'émulsions.....	16
2.3.3.4. Les émulgels.....	17
2.3.3.4.1. Définition :.....	17
2.3.3.4.2. Méthode de préparation de l'émulgel.....	17
2.3.3.4.3. Évaluation d'émulgel.....	19
2.3.3.4.4. Avantages et inconvénients :.....	21

## Chapitre 3 : matériels et méthodes

3. Réactifs utilisés :	23
3.1. Le principe actif :	23
3.1.1. Définition :	23
3.1.2. Caractéristiques physicochimiques :	23
3.1.3. Excipients :	24
3.1.4. Matériels Technologiques :	26
3.2. Méthodes :	26
3.2.1. Activité anti-inflammatoire in vitro par la méthode de dénaturation de sérum bovine albumine :	26
3.2.2. Préparation de l'émulgel	27
a) Préparation de la phase gel :	27
b) Préparation de la phase huileuse de l'émulsion	27
c) Préparation de la phase aqueuse :	28
d) Phase d'émulsification :	28
e) La préparation des solutions des principes actifs :	28
f) Préparation de l'émulgel	28
3.3. Caractérisation de l'émulgel	28
3.3.1. Contrôle des paramètres organoleptiques :	28
3.3.2. Contrôle des paramètres physicochimiques :	29
a) Centrifugation :	29
b) Microscope Optique	29
c) Mesure de pH :	29
d) Détermination du sens d'émulsion (H/E ou E/H) :	29

e) Rhéologie de l'émulgel.....	29
f) Le test de viscoélasticité :.....	30
g) Le test d'écoulement :.....	30
h) Analyse par DLS :.....	31

## **Chapitre 4 : résultats et discussions**

4.1. Activité anti-inflammatoire <i>in vitro</i> par la méthode de dénaturation de Sérum Bovine Albumine :.....	32
4.2. Contrôle des paramètres organoleptiques :.....	33
4.3. Contrôle des paramètres physicochimiques :.....	33
a) Centrifugation :.....	33
b) Microscope Optique .....	34
c) Mesure de pH :.....	34
d) Détermination du sens d'émulsion (H/E ou E/H) :.....	35
e) Rhéologie de l'émulgel.....	35
f) Le test de viscoélasticité :.....	36
g) Le test d'écoulement :.....	37
h) Analyse par DLS :.....	38

## **Conclusion générale**

## **Références bibliographiques**

## Introduction générale

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire. Ils sont utilisés dans de nombreuses indications comme dans les douleurs ostéomusculaires, les affections rhumatologiques, en traumatologie, dans les coliques néphrétiques ...

D'après les données du National Survey of Medical Prescriptions [1], on estime qu'il y a environ 30 millions d'individus par exemple en France qui utilisent des AINS par an (dont 90% prescrits par des médecins généralistes). Selon une étude française, les médecins généralistes sont les plus gros prescripteurs d'AINS : 85% des prescriptions [2]. Par ailleurs, certains AINS sont disponibles « sans ordonnance » comme par exemple l'ibuprofène ou le diclofenac, et peuvent générer une automédication [3]. L'utilisation des AINS expose à de nombreux effets indésirables via leur toxicité cutanée, digestive, hépatique, rénale et cardiovasculaire [4]. Selon des études réalisées en Grande Bretagne [5], en France [6], aux USA [7] un grand nombre d'hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments étaient imputables aux AINS. Les AINS donnent lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses et peuvent parfois exposer à des effets indésirables potentiellement graves. Ils sont à utiliser avec précaution ou à éviter en cas d'association aux AVK, antiagrégants plaquettaires, certains antihypertenseurs dont les IEC, les ARA II et diurétique, les corticoïdes et les IRS [8-9].

Ces effets indésirables peuvent être évité par le remplacement des AINS par des anti-inflammatoires d'origine naturel ou l'association de l'anti-inflammatoire avec d'autres anti-inflammatoire d'origine naturel avec réduction de la quantité de l'anti-inflammatoire de synthèse dans le dose prescrite par le médecin. L'incorporation ou l'association d'anti-inflammatoire naturel avec celui de la synthèse peu conduire un effet synergique ou antagoniste mais l'effet synergique est bien sur recherché. En plus cet effet synergique peut aussi obtenu par la mise de l'association de ces principes actifs (synthétique et naturels) dans une formulation adéquate comme la formulation émulgel jouissant des avantages de l'émulsion et du gel.

Dans ce contexte, le travail entrepris réside dans la préparation d'anti-inflammatoires sous forme d'émulgel à base d'association de diclofenac comme anti-inflammatoire séparément avec du Menthol, du camphre et avec le mélange en proportion équivalente en Menthol et camphre.

Pour ce faire, le mémoire est devisé en deux partie distinctes, dans la première partie théoriques sont décrit les anti-inflammatoires dans le premier chapitre suivi du deuxième chapitre dédié aux formes semi-solide. Une deuxième partie expérimentales constituée de deux chapitres aussi, ou dans le premier chapitre nommé matériels et méthodes sont décrit les produits, les méthodes et les instruments utilisés par contre le deuxième chapitre de cette partie, résultats et discussion relatent en détails tous les résultats obtenus avec les interprétations nécessaires. Enfin une conclusion générale résume les résultats pertinents obtenus avec des recommandations et des perspectives pour la reconduction et la poursuite de ce travail.

## 1.L'inflammation :

### I.1. Définition :

L'inflammation est le mécanisme immunologique par lequel le corps combat l'infection ou les blessures causées par des bactéries, des virus et d'autres pathogènes [10]. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur et de permettre le plus rapidement possible la réparation des tissus [11]. Et selon la virulence de l'élément étranger, l'inflammation peut se dérouler dans des limites raisonnables. Mais des fois, elle peut être importante et prolongée avec pour conséquence, un risque d'altération plus ou moins définitive du tissu concerné [12].

### 1.2. Phases de l'inflammation :

#### 1.2.1. La phase vasculo-sanguine :

Le déclenchement de cette phase vasculo-sanguine se traduit par une tuméfaction locale, une rougeur, une tension douloureuse et une augmentation de la chaleur locale (figure N° 1.1). Trois phénomènes vont se succéder, une congestion active, un œdème et une diapédèse leucocytaire [13].

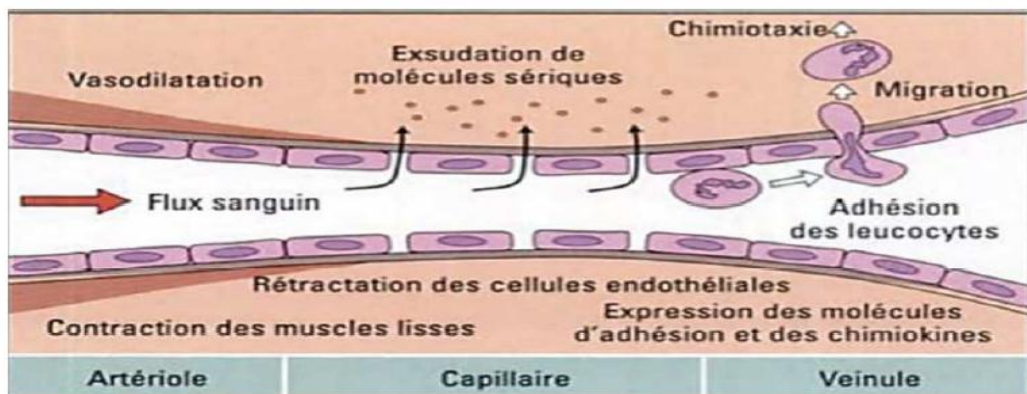


Figure N° 1.1: Déroulement de la phase vasculaire [13].

#### 1.2.1.1. La congestion active :

Elle se définit par l'augmentation de la quantité de sang artériel arrivant dans le territoire de l'agression. Les principaux responsables de cette congestion active sont l'histamine et la sérotonine libérées par les mastocytes et les plaquettes, l'activation du système des kinines, les prostaglandines en particulier PG2 qui potentialise les effets de l'histamine et de la bradykinine, enfin les fractions activées C3 et C5 du complément [14].



### 1.2.1.2. L'œdème inflammatoire :

Il se traduit par l'infiltration du tissu conjonctif par un plasma riche en protéine provenant du sang contenu dans les vaisseaux sanguins. Ce liquide peut également s'accumuler dans des cavités naturelles tel que les séreuses, cavités articulaires mais aussi les alvéoles pulmonaires. Cet œdème inflammatoire est riche en albumine, fibrinogène, facteurs de la coagulation, enzymes diverses, immunoglobulines. L'œdème est responsable d'un gonflement local [14].

### 1.2.1.3. La diapédèse leucocytaire :

Ce terme décrit la traversée par les leucocytes de la paroi des vaisseaux sanguins (capillaires et veinules d'origine). Ce phénomène se décompose en plusieurs temps successifs. Il y aura ralentissement du courant sanguin lors de la congestion active avec un flux central fait d'hématies et un film périphérique constitué de granulocytes avançant très lentement, marginations des leucocytes, qui adhèrent aux cellules endothéliales, migration des leucocytes à travers la paroi vasculaire avec dépolymérisation de la membrane basale par diverses enzymes, constitution d'un manchon leucocytaire périvasculaire et la migration des leucocytes dans le tissu conjonctif vers les lieux de l'agression, en raison de facteurs chimiotactiques positifs d'origine exogène ou endogène [15]. Ces étapes sont expliquées dans la figure N° 1.2.

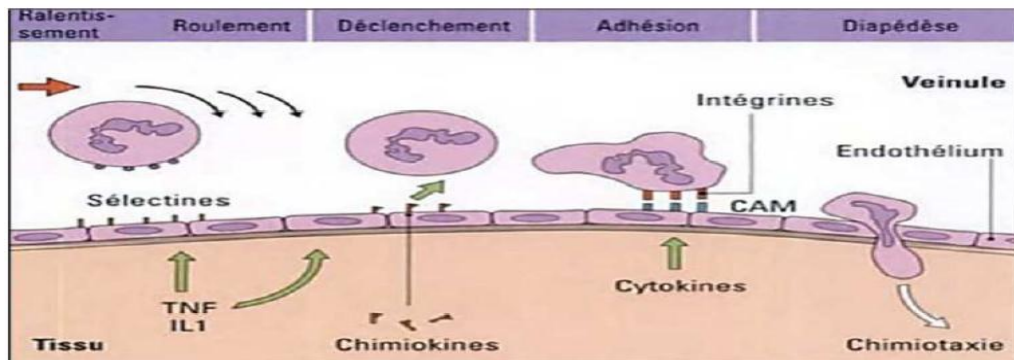


Figure N° 1.2: Déroulement de la diapédèse leucocytaire [13].

### 1.2.2. Phase cellulaire :

Elle est caractérisée par la formation du granulome inflammatoire. Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang et du tissu conjonctif local. Les cellules infiltrées sont les mastocytes de granules, les monocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes. Ces cellules s'agrègent en raison de la forte production de facteurs chimio-attractants [13 , 14].

**1.2.3 Phase de régénération :**

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée. La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu ; il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agression limitée, brève et peu destructrice dans un tissu capable de régénération cellulaire.

Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et les biosynthèses cellulaires. Les molécules d'adhésion transmettent des signaux d'activation aux cellules et certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier l'expression de certaines molécules d'adhésion [13].

**1.3. Types d'inflammation :**

Il existe deux types principaux d'inflammation :

**1.3.1. Inflammation aigue :**

Il s'agit de la réponse immédiate a un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [13]. Elle relève de causes variées : traumatismes, infections, réaction à des substances inertes irritatives endogènes ou exogènes, agents physiques. [16].

**1.3.2. Inflammation chronique :**

Une réaction inflammatoire de manifestation chronique est définie par une réponse prolongée à un agent agresseur, durant de quelques semaines à quelques mois et qui peut mettre en jeu des moyens de défense spécifiques et non spécifiques [17]. Il s'agit de l'inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évoluent en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années. [13]. Selon [17], l'inflammation chronique peut être causée par : une persistance d'agent infectieux, une exposition toxique prolongée et autre immunité.

**1.4. Les anti-inflammatoires :**

Les anti-inflammatoires sont des médicaments de structures très diverses utilisés pour suspendre ou ralentir le processus inflammatoire. Celui-ci peut être localisé ou généralisé,

devenu exagéré, chronique ou associé à des phénomènes immunologiques quel qu'en soit la cause [19, 20].

On distingue deux grandes catégories d'anti-inflammatoires [20, 21]

#### **1.4.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :**

Comprennent les glucocorticoïdes endogènes (cortisol ou hydrocortisone et cortisone) doués de propriétés métaboliques et leurs dérivés synthétiques [19, 21].

Les glucocorticoïdes sont utilisés dans trois indications principales [20] :

- Traitement de substitution en cas d'insuffisance surrénalienne ;
- Traitement anti-inflammatoire ;
- Traitement immunosuppresseur.

#### **1.4.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :**

Forment un groupe de médicaments destinés à traiter la réaction inflammatoire et les maladies rhumatismales. Tous les AINS possèdent à des degrés divers les propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques quelle que soit la voie d'administration [19]. Les AINS sont indiqués pour [19] :

- Traitement de longue durée et symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et des arthroses douloureuses ;
- Traitement de courte durée et symptomatique des manifestations inflammatoires en traumatologie, gynécologie (dysménorrhées), des phases aiguës en rhumatologie et des pathologies du rachis ;
- Traitement adjuvant des douleurs diverses rhumatismales en ORL et en stomatologie ;
- Activité anti-agrégante plaquettaire ; celle-ci est rapidement réversible dans le cas du flurbiprofène à faible posologie pendant les périodes préopératoires et post-infarctus du myocarde où l'aspirine est contre indiquée.

##### **1.4.2.1. Classification chimique des (AINS) :**

Il existe une classification chimique des molécules AINS appartenant à différentes familles (**Tableau 1.1**) [19 - 21] :

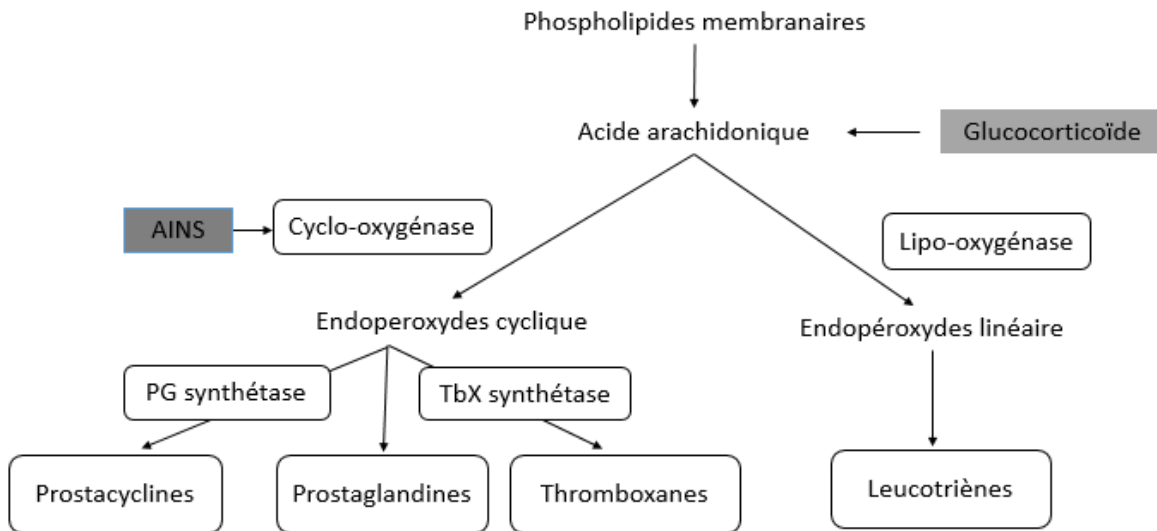
**Tableau 1.1** : Principaux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Classe chimique	DCI	Spécialité	Liste
Pyrazolés	Phénylbutazone	Butazolidine	1
Indoliques	Indométacine	Indocide	1
	Oxamétacine	Dinulcide	1
	Sulindac	Arthrocline	1
Oxicams	Méloxicam	Mobic	1
	Piroxicam	Feldène ;Proxalyoc	1
	Piroxicam+cyclodextrine	Brexin, Cycladol	1
	Ténoxiam	Tilcotil	1
Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspirine	-
Acide arylacétiques	Diclofénac	Voltarène, voldal, xénid	1
	Diclofénac + Misoprostol	Arotec	1
	Etodolac	Lodine	1
Acide arylpropioniques	Acide tiaprofénique	Srgam, Doltaque ,	2
	Alminoprofène	Minalfène	2
	Fenbufène	Cinopal	-
	Flurbiprofène	Cebutid, Antady	2
	Kétoprofène	Profénid, Topféna	2
	Naproxène	Apranax, Naprosyne	2
	Ibuprofène	Brufen, Nureflex	2
Acide anthraniliques	Acide niflumique	Nifluril	2
		Ponstyl	2

**1.4.2.2. Mécanismes d'action :**

- *Les glucocorticoïdes* inhibent la phospholipase A2 et bloquent ainsi la libération de l'acide arachidonique à partir des fractions phospholipidiques des membranes cellulaires. La synthèse des prostaglandines et des leucotriènes est interrompue.
- *Les (AINS)* agissent sur la phase vasculaire de l'inflammation en inhibant la transformation de l'acide arachidonique en endopéroxydes, point de départ des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. Les AINS inhibent donc la cyclo-oxygénase [18]. Les AINS réduisent la vasodilatations, la perméabilité capillaire mais aussi la migration des leucocytes et perturbent les réactions énergétiques nécessaires au processus inflammatoire [19,20].

La figure 1.3 montre les mécanismes d'action des anti-inflammatoires [18] :



**Figure 1.3:** Mécanismes d'action des anti-inflammatoires [18].

Par ailleurs, signalons que pour la réalisation de notre étude nous nous sommes intéressés essentiellement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### 1.4.3. Les anti-inflammatoires d'origine végétale

Le nombre de composés phytochimiques trouvés dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes. Quelques exemples de plantes douées d'activités anti-inflammatoires sont cités dans le **tableau 1.2**.

**Tableau 1.2 :** Exemples de plantes médicinales douées d’activités anti-inflammatoires [22].

Nom scientifique	Famille	Partie utilisé	Nom commun	Utilisation
Zingiber officinale	Zingiberaceae	Rhizome	Gingembre	Arthrose, migraine; douleurs rhumatismales
Helleborus Orientalis	Ranunculaceae	Racine	Lenten-rose	Oedèmes, douleurs rhumatismales
Urtica dioica	Urticaceae	Feuille Racines	Ortie	Rhinite allergique, eczema goutte, douleur rhumatismales
Laurocerasus officinalis R	Rosaceae	Feuilles	Laurier	Fièvre, pharyngite, douleurs d’estomac
Curcuma longa	Zingiberaceae	Rhizome	Curcuma	Douleurs rhumatismales, lupus systémique, infections rénales
Nerium oleander L	Apocynaceae	Fleurs	Laurier rose	Douleurs, maux de tête
Harpagophytum procumbens	Pédaliacées	Tubercule	Griffe du diable	Arthrose, maux de tête, fièvre
Rhododendron ponticum L	Ericaceae	Feuilles	Rhododendron pratique	Cedème, états grippaux mal de dents
Juglans regia L	Juglandaceae	Feuilles, fruits	Noyer commun	Douleurs rhumatismales, fièvre, eczéma
Oenothera biennis	Onagraceae	Graines	Onagre bisannuelle	Douleurs rhumatismales,

**1.5. Interactions pharmacodynamiques :**

**1.5.1. Définition :**

Une interaction médicamenteuse pharmacodynamique (**impd**) résulte de l’action d’un médicament qui va modifier la réponse à un autre médicament. Dans ce cas, la pharmacocinétique, et donc le niveau d’exposition au premier médicament, n’est pas modifiée [23].

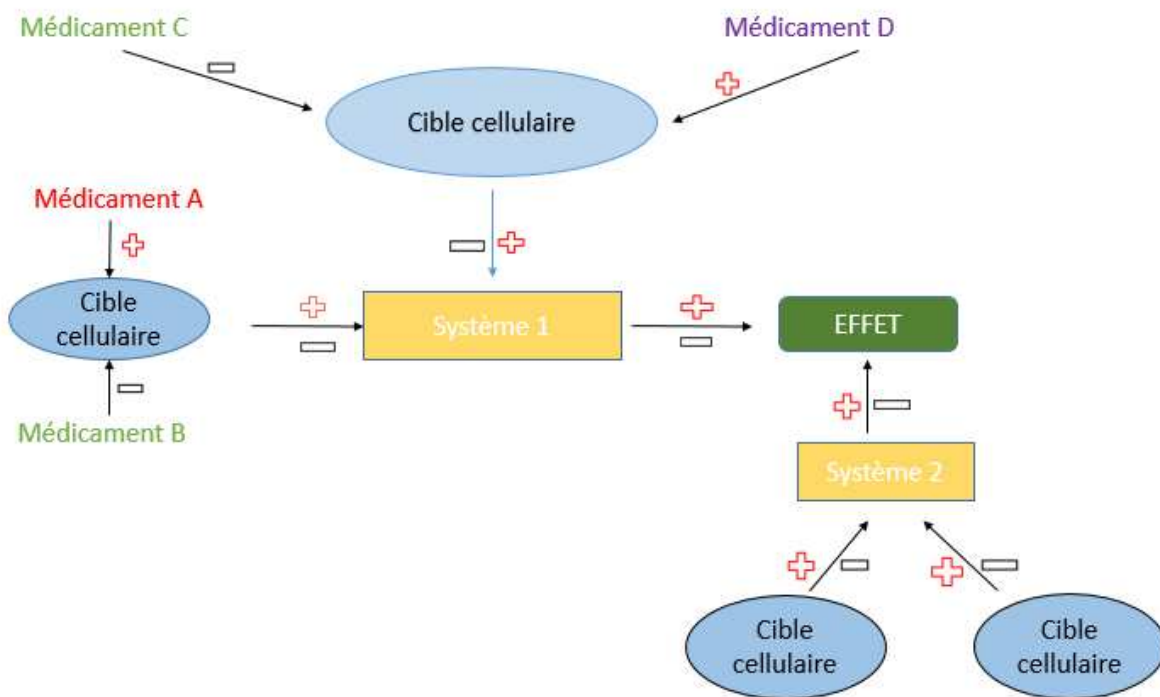
**1.5.2. L'effet produit par un médicament :**

-résulte de son interaction avec un système ; or, celui-ci peut également être sous l'influence d'autres voies de régulation

-plusieurs systèmes peuvent réguler le même effet, chacun étant sous l'influence de ses propres voies de régulation

-la régulation d'un système passe un mécanisme d'action particulier faisant intervenir une cible cellulaire, par exemple l'activation d'un récepteur ; or, cette cible cellulaire peut également être modulée par d'autres substances [23].

Ainsi, lorsque deux médicaments sont administrés simultanément, ils peuvent interférer entre selon trois mécanismes principaux :



**Figure 1.4 :** mécanisme d'action de deux médicaments [23].

-interaction au niveau d'un même système, sur lequel les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés

-interaction au niveau d'une même cible cellulaire, sur laquelle les deux médicaments peuvent exercer des effets identiques ou opposés

-interaction par action au niveau de deux systèmes distincts, régulant le même effet

Selon ce schéma général, l'effet global résultant de l'interaction de deux médicaments pourra être :

**-un antagonisme :** les deux médicaments produisent des effets opposés. Ceci peut résulter d'une interaction sur la même cible cellulaire, sur le même système ou sur des systèmes convergents. Il y a diminution voire disparition complète de l'effet du médicament administré seul. [23].

**-une synergie additive :** l'effet produit par l'association est supérieur à celui obtenu avec l'un des médicaments utilisé seul. Ce type de synergie résulterait préférentiellement de l'interaction des deux médicaments au niveau du même système. [23].

**-une synergie potentialisatrice :** l'effet produit par l'association est supérieur à la somme de l'effet de chacun des médicaments utilisés seuls. On observe des effets synergiques lorsque les deux médicaments agissent sur deux systèmes distincts. [23].

### **1.5.3. Exemples d'impd se produisant au niveau de la même cible cellulaire**

#### ***a) synergie / addition d'effets***

-ototoxicité accrue lors de la co-administration d'un aminoside et de vancomycine

-crises hypertensives lors de l'association d'un imao (inhibiteur de la monoamine oxydase) qui augmente le stock de monoamines présynaptique et d'éphédrine ou de tyramine qui, elles, favorisent leur libération. Un effet similaire peut être obtenu avec les aliments riches en tyramine, tels les fromages fermentés. [23].

#### ***b) antagonisme***

-diminution de l'effet bronchodilatateur du salbutamol (agoniste b2-adrénergique) lors de l'association à un b-bloquant.

-levée de l'effet dépresseur respiratoire des benzodiazépines par administration de flumazénil (antagoniste du récepteur gaba).

-apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients traités par opiacés lors de la co-administration d'un opiacé aux propriétés agonistes-antagonistes. [23].



**1.5.4. Exemples d'impd se produisant au niveau d'un même système, mais par des voies différentes**

**a) synergie / addition d'effets**

-synergie bactéricide contre *pneumocystis carinii* lors de la co-administration de sulfaméthoxazole qui inhibe la synthèse d'acide folique et de triméthoprime qui inhibe la réduction de la tétrahydrofolate réductase.

-risque hémorragique lors de l'association d'un antiagrégant plaquettaire et d'aspirine, qui possède également des propriétés anti-agrégantes par interaction avec la synthèse de thromboxane a2.

-augmentation de la toxicité cardiaque de la digoxine par l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques et de l'anse.

-risque d'hypotension sévère lors de l'association de sildénafil qui inhibe la phosphodiesterase de type v (non dégradation du gmpc) avec les dérivés nitrés qui eux, activent la guanylate cyclase.

-potentialisation de l'action des curarisants par certains antibiotiques : aminosides, lincosanides, polymyxines, qui agissent au niveau de la jonction neuromusculaire (mécanisme non clairement élucidé). [23].

**b) antagonisme**

-abolition de l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion par les ains qui diminuent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices (prostaglandine e2, prostaglandine i2).

**1.5.5. Exemples d'impd se produisant au niveau de deux systèmes différents**

**a) synergie / addition d'effets**

-augmentation du risque hémorragique des antivitamines k par les antibiotiques qui altèrent la flore bactérienne productrice de vitamine k.

-addition d'effets sédatifs en cas d'association d'antihistaminiques h1 et de médicaments à propriétés sédatives.

-majoration du risque de torsade de pointe par association de deux médicaments torsadogènes appartenant à des classes pharmacologiques différentes (ex. Antiarythmiques de classe ia et iii, certains neuroleptiques, certains macrolides...)

-risque de maladie généralisée éventuellement mortelle avec les vaccins vivants atténués chez les patients recevant un médicament immunosuppresseur (immunosuppresseurs, anticancéreux). [23].

***b) antagonisme***

-les glucocorticoïdes, par leurs effets hyperglycémiant, diminuent l'effet des antidiabétiques oraux (metformine et sulfamides hypoglycémiant). [23].

**2. Les formes pharmaceutiques :****2.1. Définition :**

La forme pharmaceutique du médicament (également appelée forme galénique) doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est gage de meilleure efficacité et de moindre risque. [24].

La forme pharmaceutique est choisie par le médecin en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant). [24].

**2.2. Historique :**

La pharmacie galénique est à la fois la science et l'art de préparer, conserver et présenter les médicaments. Le terme de « Galénique » est relatif à "Claude Galien", médecin grec qui est considéré comme le père de la pharmacie galénique. Il a séparé la pharmacie en tant que science à part, qui fonctionne en parallèle avec la médecine : [25].

- 1850 - 1870 : Fondation du premier institut de pharmacologie (Allemagne) ;
- 1892 -1900 : Apparition des premiers médicaments officinaux (Aspirine 1892 par le laboratoire Bayer) et des premiers laboratoires pharmaceutiques ;
- 1920 - 1960 : Développement de l'industrie pharmaceutique. Les formes galéniques sont tous les médicaments de la Pharmacopée actuelle.

La pharmacie galénique offre à la pharmacopée des formes à chaque fois parmi les mieux adaptées à l'usage thérapeutique chez l'homme et l'animal. Les formes médicamenteuses utilisées en médecine humaine et vétérinaire sont dépendantes et définies par la voie d'administration ; on appelle voie d'administration appropriée : toute voie choisie afin de permettre une absorption maximale du principe actif [25].

**2.3. Classification des formes pharmaceutiques :**

Il existe différentes façons d'aborder les formes pharmaceutiques, ils peuvent être classés selon leur état physique (liquide, solide, semi-solide) et leurs voies d'administration [24].

- **Orales** administrées par la bouche,
- **Injectables** administrées par injection,
- **Dermiques** appliquées sur la peau,
- **Inhalées** administrées par aérosols,
- **Rectales** introduites par le rectum.

**2.3.1. Les formes orales :**

Les formes orales sont les plus utilisées. Elles représentent 80 % des formes pharmaceutiques tel que les comprimés et les gélules. [24].

**2.3.2. Les formes liquides :**

Ce sont les formes les mieux adaptées pour les enfants, car elles sont plus faciles à avaler et peuvent permettre une adaptation des doses en fonction du poids. Elles peuvent être aromatisées pour être mieux acceptées. [24].

**2.3.3. Les formes dermiques :**

Ces formes permettent d'appliquer le médicament sur la peau. Il peut soit agir localement, soit pénétrer à travers la peau et passer dans le sang.

Les principales formes pour application cutanée sont :

**2.3.3.1. Les pommades**

Les pommades sont des préparations de consistance molle, obtenues par le mélange d'une substance médicamenteuse avec un excipient approprié ; elles sont appliquées sur la peau soit dans le but d'administrer des médicaments par voie dermique, ou pour obtenir une action locale superficielle. Les pommades qui contiennent des résines sont appelées des onguents et celles renfermant une forte proportion de poudres sont des pâtes dermiques. Les baumes sont des pommades douées d'une propriété antalgique et anti-inflammatoire.

**2.3.3.2. Les gels**

Selon la Pharmacopée européenne, « les gels sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants » [29]. Ils sont aussi définis comme une forme galénique liquide gélifiée à l'aide d'agents gélifiants utilisée pour l'administration d'au moins un principe actif de médicament par différentes voies d'administration. Les gels sont formés par un agent gélifiant dispersé uniformément dans une phase continue. La quantité d'agent gélifiant varie, entre autres, selon la fonction principale du gel : un gel lubrifiant contiendra par exemple moins d'agents gélifiants qu'un gel dermatologique.

Ils contiennent aussi au moins un principe actif dissout ou dispersé dans cette phase et.

On peut trouver :

-Les gels lipophiles sont composés d'une phase continue hydrophobe. Si cette phase est huileuse, on parle alors d'oléogels. La phase continue est une huile minérale, tel que la paraffine liquide ou une huile grasse. Les agents gélifiants seront du polyéthylène...

-Les gels hydrophiles sont composés d'une phase continue lipophile. Si cette phase est aqueuse, on parle alors d'hydrogels. La phase continue est de l'eau, du glycérol et / ou du polyéthylène glycol. Les agents gélifiants peuvent être des poloxamères, de l'amidon, des éthers de la cellulose (carboxyméthylcellulose sodique, hydroxypropyl cellulose).

### 2.3.3.3. Les émulsions :

#### 2.3.3.3.1. Définition :

On désigne sous le nom d'émulsion, l'ensemble des systèmes liquide/liquide dont le prototype le plus répandu est le lait. Une émulsion selon la définition courante est un système constitué par un liquide se trouvant dispersé sous forme de fines gouttelettes dans un autre liquide, les deux liquides considérés étant insolubles ou très peu solubles l'un dans l'autre [17].

#### 2.3.3.3.2. Les type d'émulsions

Les deux phases non miscibles de l'émulsion n'ont pas la même solubilité. L'une est hydrophobe ou lipophile. On parle couramment de phase huileuse (mais elle n'est pas forcément lipidique). L'autre est hydrophile, on parle aussi de phase aqueuse. [26].

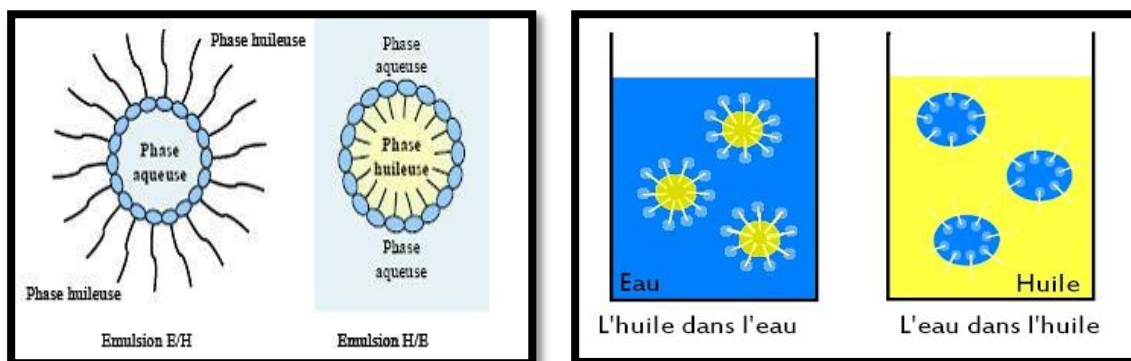


Figure 2.1 : types d'émulsions [27].

#### ➤ Emulsions simples

Elles sont composées d'une phase lipophile, d'une phase hydrophile et d'un émulsifiant. Suivant que la phase continue est lipophile ou hydrophile, Les symboles utilisés désignent

toujours la phase dispersée en premier. Les émulsions de type huileux étant les moins courantes, elles sont parfois appelées émulsions inverses. [26].

➤ **Emulsions selon la taille des gouttelettes**

L'émulsion telle qu'elle a été définie est une dispersion liquide/liquide dont la taille des gouttelettes est supérieure à 1  $\mu\text{m}$ . Ce type d'émulsions présente un aspect opaque généralement blanchâtre. Lorsque les gouttelettes dispersées deviennent, par l'emploi des matières de procédés particulier, dix fois plus petites, c'est-à-dire  $\leq 0,1 \mu\text{m}$ , on arrive à la dispersion colloïdale ayant un aspect laiteux. Si le diamètre est voisin de 50 nm l'aspect laiteux fait place à un aspect translucide ou opalescent, c'est la microémulsion. Si la finesse augmente encore on atteint alors le domaine de la solution micellaire. [26].

### **2.3.3.4. Les émulgels**

#### **2.3.3.4.1. Définition :**

Les émulgels sont la combinaison de gel et d'émulsion. Emulsion de type huile dans eau et eau dans huile utilisée comme véhicule pour administrer divers médicaments à la peau. Ils ont également une grande capacité à pénétrer dans la peau. La présence du gélifiant en phase aqueuse transforme une émulsion classique en émulsion. L'émulgel à usage dermatologique possède plusieurs avantages comme la thixotropie, sans graisse, facile à étaler, facile à enlever émouline, ne laisse pas de taches, soluble dans l'eau, possède une durée de conservation plus longue, respectueux de l'environnement, transparent et agréable. [30-35]

#### **2.3.3.4.2. Méthode de préparation de l'émulgel**

- a) **Matériaux aqueux** : Ceci forme la phase aqueuse de l'émulsion. Les agents couramment utilisés sont l'eau, les alcools [34].
- b) **Huiles** : Ces agents forment la phase huileuse de l'émulsion. Pour les émulsions appliquées en externe, les huiles minérales, seules ou combinées avec de la paraffine molle ou dure, sont largement utilisées à la fois comme véhicule pour le médicament et pour leurs caractéristiques occlusives et sensorielles. Les huiles largement utilisées dans les préparations orales sont les huiles minérales et de ricin non biodégradables qui fournissent un effet laxatif local, et les huiles de foie de poisson ou diverses huiles fixes d'origine végétale (par exemple, les huiles d'arachide, de coton et de maïs) comme compléments nutritionnels [35, 36].

- c) **Émulsifiants** : Les agents émulsifiants sont utilisés à la fois pour favoriser l'émulsification au moment de la fabrication et pour contrôler la stabilité pendant une durée de conservation qui peut varier de quelques jours pour les émulsions préparées extemporanément à des mois ou des années pour les préparations commerciales. par exemple le stéarate de polyéthylène glycol 40 [37], le monooléate de sorbitan (span 80) [38], le monooléate de polyoxyéthylène sorbitan (tween 80) [39], l'acide stéarique [40], le stéarate de sodium [41].
- d) **L'agent gélifiant** : Ce sont les agents utilisés pour augmenter la consistance de toute forme galénique pouvant également être utilisés comme agent épaississant [42, 43].
- e) **Amplificateurs de perméation** : Ce sont des agents qui se répartissent et interagissent avec les constituants de la peau pour induire une augmentation temporaire et réversible de la perméabilité cutanée [44]

L'émulgel a été préparé par plusieurs auteurs rapportée dans la littérature avec des modifications mineures [45]. Dans la première étape, Le gel est préparé en dispersant l'agent gélifiant (par exemple le Carbopol 934) dans de l'eau purifiée sous agitation constante à vitesse modérée. Après dissolution complète de l'agent gélifiant, la gélification est initiée avec addition d'agent alcalin jusqu'à épaississement de la solution.

La phase huileuse de l'émulsion a été préparée en dissolvant du Span 80 dans de la paraffine liquide légère contenant le médicament dans une solution d'éthanol tandis que la phase aqueuse a été préparée en dissolvant du Tween 80 dans de l'eau purifiée. Le méthyle et le propylparabène ont été dissous dans du propylène glycol et ont été mélangés à la phase aqueuse. Les phases huileuse et aqueuse ont été chauffées séparément à 70° à 80°C; puis la phase huileuse a été ajoutée à la phase aqueuse sous agitation continue jusqu'à refroidissement à température ambiante.

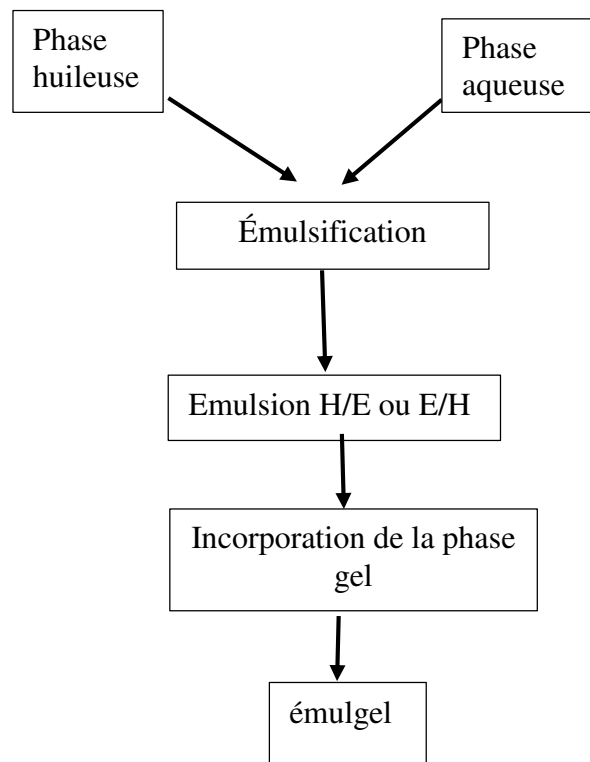


Figure 2.2 : étapes de préparation de l'émulgel [46]

#### 2.3.3.4.3. Évaluation d'émulgel

- a) **Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)** : L'objectif principal de cette enquête était d'identifier une condition de stockage stable pour le médicament à l'état solide et l'identification d'excipients compatibles pour la formulation. [47-48]
- b) **Examen physique** : Les formulations d'emulgel préparées ont été inspectées visuellement pour leur couleur, leur homogénéité, leur consistance et leur séparation de phases. [47-48]
- c) **Détermination du pH** : Le pH de la formulation a été déterminé en utilisant un pH-mètre numérique. L'électrode du pH-mètre a été lavée avec de l'eau distillée puis plongée dans la formulation pour mesurer le pH et ce processus a été répété 3 fois. [47-48]
- d) **Mesure de la viscosité** : La viscosité des lots formulés a été déterminée à l'aide d'un viscosimètre Brookfield (RVDV-I Prime, Brookfield Engineering Laboratories, USA)



avec la broche 63. La formulation dont la viscosité devait être déterminée a été ajoutée au bécher et a été laissée à décanter pendant 30 min. à la température de dosage ( $25 \pm 1$  °C) avant que la mesure ne soit prise. La broche a été abaissée perpendiculairement au centre de l'emulgel en veillant à ce que la broche ne touche pas le fond du pot et a tourné à une vitesse de 50 tr/min pendant 10 min. La lecture de la viscosité a été notée. [47-48]

- e) **Étalement** : Pour déterminer l'aptitude à l'étalement des formulations de gel, deux lames de verre de dimensions standard ont été sélectionnées. La formulation dont l'aptitude à l'étalement devait être déterminée a été placée sur une lame et l'autre lame a été placée sur son sommet de telle sorte que le gel soit pris en sandwich entre les deux lames. Les lames ont été pressées les unes sur les autres de manière à déplacer tout air présent et le gel adhérent a été essuyé. Les deux glissières ont été placées sur un support de telle sorte que seule la glissière inférieure est maintenue fermement par les crochets opposés de la pince permettant à la glissière supérieure de glisser librement sous la force du poids qui lui est attaché. Un poids de 20 g a été soigneusement attaché à la glissière supérieure. Le temps mis par la glissière supérieure pour se détacher complètement de la glissière inférieure a été noté. [47-48]
- f) **Taille des globules et sa distribution dans l'émulgel** : La taille et la distribution des globules sont déterminées par le calibre Malvern zêta. Un échantillon de 1,0 g est dissous dans de l'eau purifiée et agité pour obtenir une dispersion homogène. L'échantillon a été injecté dans la cellule photoélectrique du calibre zêta. Le diamètre et la distribution moyens des globules sont obtenus. [47-48]
- g) **Indice de gonflement** : Pour déterminer l'indice de gonflement de l'émulgel topique préparé, 1 g de gel est prélevé sur une feuille d'aluminium poreuse puis placé séparément dans un bécher de 50 ml contenant 10 ml de NaOH 0,1 N. Ensuite, les échantillons ont été retirés des béchers à différents intervalles de temps et placés dans un endroit sec pendant un certain temps après avoir été pesés à nouveau [47-48]
- h) **Étude de libération de médicament *in vitro*** : L'*in vitro* des études de libération de médicament de l'Emulgel ont été menées sur des cellules de diffusion utilisant une membrane d'œuf. Celui-ci a été serré avec soin à une extrémité du tube de verre creux de la cellule de ysis de cadran. Emulgel (1 g) a été appliqué sur la surface de la membrane de dialyse à membrane d'œuf. La chambre réceptrice a été remplie d'une solution de PBS fraîchement préparée (pH 7,4) pour solubiliser le médicament. La chambre réceptrice a été agitée par un agitateur magnétique. Les échantillons (aliquotes

de 1 ml) ont été collectés à un intervalle de temps approprié. Les échantillons ont été analysés pour la teneur en médicament par spectrophotomètre UV-visible après des dilutions appropriées. Des corrections cumulatives ont été effectuées pour obtenir la quantité totale de médicament libérée à chaque intervalle de temps. La quantité cumulée de libération de médicament à travers la membrane de l'œuf a été déterminée en fonction du temps. Le % cumulatif de libération de médicament a été calculé en utilisant la courbe d'étalonnage standard. [47-48]

- i) **Dosage microbiologique :** La technique de la plaque de fossé a été utilisée. C'est une technique utilisée pour l'évaluation de l'activité statique bactériostatique ou fongique d'un composé. Il est principalement appliqué pour les formulations semi-solides. Des plaques séchées de gélose Sabouraud préalablement préparées ont été utilisées. Trois grammes de l'émulsion gélifiée sont placés dans un fossé creusé dans la plaque. Des boucles de culture fraîchement préparées sont striées sur la gélose à angle droit du fossé jusqu'au bord de la plaque. [47-48]
- j) **Test d'irritation cutanée :** Un échantillon de 0,5 g de l'article d'essai a ensuite été appliqué sur chaque site (deux sites par lapin) par introduction sous une double couche de gaze sur une zone de peau d'environ 2,54 x 2,54 cm<sup>2</sup>. L'émulsion gélifiée a été appliquée sur la peau d'un lapin. Les animaux ont été remis dans leurs cages. Après une exposition de 24 h, l'émulsion gélifiée est éliminée. Les sites de test ont été essuyés avec de l'eau du robinet pour éliminer tout résidu d'article de test restant [49].
- k) **Études de stabilité :** Les emulgels préparés ont été emballés dans des tubes pliables en aluminium (5 g) et soumis à des études de stabilité à 5 °C, 25 °C/60 % RH, 30 °C/65 % RH et 40 °C/75 % RH pendant une période de 3 mois. Des échantillons ont été prélevés à des intervalles de 15 jours et évalués pour l'apparence physique, le pH, les propriétés rhéologiques, la teneur en médicament et les profils de libération du médicament [50].

#### **2.3.3.4.4. Avantages et inconvénients : [51, 52]**

##### **a) Avantages :**

1. Évitements du métabolisme de premier passage.
2. Éviter l'incompatibilité gastro-intestinale.
3. Plus sélectif pour un site spécifique.
4. Améliorer l'observance du patient.

5. Aptitude à l'automédication.
6. Fournir l'utilisation du médicament avec une demi-vie biologique courte et une fenêtre thérapeutique étroite.
7. Possibilité de mettre fin facilement à la médication en cas de besoin.
8. Pratique et facile à appliquer.
9. Incorporation de médicaments hydrophobes
10. Meilleure capacité de chargement
11. Meilleure stabilité
12. Faisabilité de la production et faible coût de préparation
13. Libération contrôlée
14. Pas de sonication intensive

**b) Inconvénients :**

1. Irritation cutanée sur dermatite de contact.
2. La possibilité de réactions allergènes.
3. La faible perméabilité de certains médicaments à travers la peau.
4. Médicament de grande taille de particule pas facile à absorber à travers la peau.
5. L'apparition de la bulle lors de la formation d'emulgel.

Dans ce chapitre, on va expliquer les différents matériels utilisés et méthodes suivis pour atteindre notre objectif.

### 3. Réactifs utilisés

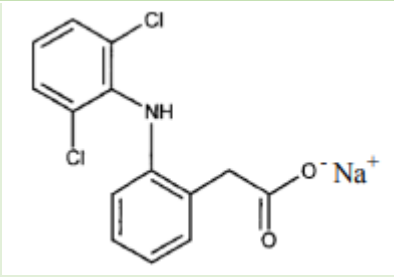
#### 3.1. Le principe actif

##### 3.1.1. Définition

Le Diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes : activité antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et inhibition de courte durée de la fonction plaquettaire. On compte 57 médicaments contenant la substance active seule et deux médicaments contenant la substance active en association (Misoprostol) [53]. Disponible sous plusieurs formes : orale, injectable, rectale, cutanée, collyre et à différentes doses 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg [54].

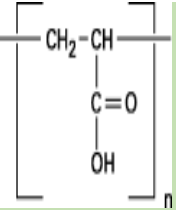
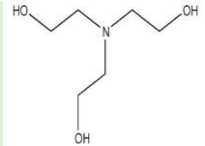

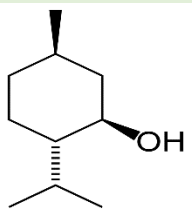
##### 3.1.2. Caractéristiques physicochimiques

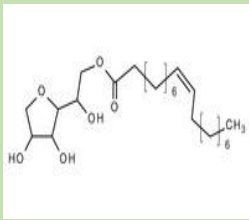
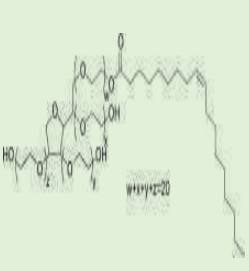
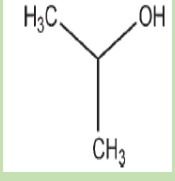
**Tableau.3.1. :** Propriétés physicochimiques du diclofénac sodique [55]

DCI	Diclofénac de sodium
IUPAC	[2-[(2,6-dichlorophényl) amino] phényl] acétate de sodium.
Formule chimique brute	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>
Pka	4,0 ± 0,2 à 25°C dans l'eau
Formule chimique développée	
Masse molaire	318,1 g /mole
Point de fusion	280°C, avec décomposition
Solubilité pour une température de 15°C à 25°C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilement soluble dans le méthanol (1 à 10 ml / 1g du Diclofénac)</li> <li>• Soluble dans l'éthanol à 96% (10 à 30 ml / 1g du Diclofénac)</li> <li>• Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du Diclofénac)</li> <li>• Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du Diclofénac)</li> </ul>
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

## 3.1.3. Excipients :

Tableau 3.2 : propriétés physico- chimiques des excipients utilisés [56]

Excipient	Aspect	Rôle	Solubilité	Structure
<b>Carbopol 940</b>	Poudre blanche avec légère odeur caractéristique et l'hygroscopicité est forte	Agent épaississant Agent gélifiant, stabilisateur de suspensions et d'émulsions	Très hydrophile ; gonfle énormément dans l'eau, l'alcool et les solvants polaires	
<b>TEA trolamine</b>	Liquide hygroscopique incolore visqueux	Compensateur du Ph	Soluble dans l'eau, acétone et méthanol	  C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>
<b>Camphre</b>	Solide cristallin, blanc, translucide, onctueux au toucher, odeur vive, de saveur amère et aromatique.	Antiseptiques et légèrement anesthésiques	Insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques.	
<b>Menthol</b>	Cristaux, d'une couleur blanc cireux	Rubéfiant et révulsif anti-inflammatoires et antivirales.	Légèrement soluble dans l'eau	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O 

<b>Span 80</b>	Liquide huileux visqueuse jaune clair	Un émulsifiant de type eau/huile <b>Solubilisant,</b> <b>stabilisant,</b> <b>adouçissant, agent antistatique</b>	Insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques	C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub> 
<b>Tween 80</b>	POLYSORBA TE 80  liquide visqueux jaune foncé	Tensioactif non ionique (HLB 15) et émulsifiant <b>Solubilisant</b>	Soluble dans l'eau soluble dans l'éthanol, l'huile de coton, l'huile de maïs, l'acétate d'éthyle, le méthanol, le toluène	C <sub>64</sub> H <sub>124</sub> O <sub>26</sub> 
<b>Alcool isopropylique</b>	Liquide clair, incolore, mobile, volatil, inflammable avec une odeur	Désinfectant ; solvant.	Soluble dans l'acétone et insoluble dans l'eau	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O 
<b>Huile de parafine</b>	un mélange purifié d'hydrocarbures saturés obtenus à partir du pétrole	<b>LAXATIF</b> <b>LUBRIFIANT</b>	Insoluble dans l'eau Sol. dans le benzène, disulfure de carbone, chloroforme, éther diéthylique, huiles	C <sub>n</sub> H <sub>2n+2</sub>

- **Serum bovine albumine** : pour le test in vitro
- **Phosphate buffer salin PBS** : solution tampon
- **L'eau distillée** : solvant

3.1.4. Matériels Technologiques :

Tableau.3.3 : les équipements utilisés

Matériaux	Noms	Descriptions
Spectrophotomètre UV/Visible	SHIMADZU UV 1800	Pour déterminer l'absorbance du diclofénac sodique
Homogénéisateur	IKA ULTRATURAX T25	Pour disperser la phase huileuse dans la phase aqueuse
Centrifugeuse	Pro- Analytical	Pour effectuer le test de l'instabilité
Instrument de diffusion Dynamique de la lumière (DLS)	HORIBA	Pour déterminer la distribution granulométrique
Microscope optique	Optika Microscope Italy series	Pour l'observation des gouttelettes
pH mètre	Hanna instrument	Pour mesure le pH
Rhéomètre	Anton paar	Pour déterminer la contrainte seuil
Conductimètre	Hanna instrument	Pour mesure la conductivité

### 3.2. Méthodes :

#### 3.2.1. Activité anti-inflammatoire in vitro par la méthode de dénaturation de sérum bovine albumine :

La technique est menée selon la méthode décrite par Williams *et al.*, 0,05 ml de concentration (500 µg/mL) de l'extrait méthanolique, 0,05 ml de concentration (500 µg/mL) du médicament standard diclofénac 0,05 ml de concentration (100 ug/ml) de Menthol, 0,05 ml de concentration (150 ug/ml) de Camphre et finalement 0,05 ml d'un mélange de Diclofenac, Menthol et Camphre sont mélangées chacune avec 0,45 mL de SAB (0,5% p/v).

Les échantillons sont incubés à 37°C pendant 20 min, ensuite la température est portée à 57°C (A l'aide d'un Thermocouple) pendant 3 min. Après refroidissement, 2,5 mL de tampon phosphate sont ajoutés aux solutions ci-dessus.

- L'absorbance est mesurée en utilisant un spectrophotomètre **UV-Visible** (type SHIMADZU) à 660 nm. Le contrôle représente 100% de la dénaturation des protéines. L'inhibition de la dénaturation de la protéine est déterminée en % par rapport au contrôle, en utilisant la formule suivante :

$$\text{Inhibition de dénaturation (\%)} = [(\text{Abs de contrôle} - \text{Abs de l'extrait}) / \text{Abs de contrôle}] \times 100$$

**Abs** : Absorbance

La moyenne retenue est obtenue sur trois répétitions.

- **Analyse par UV/VIS** : La Spectrophotométrie UV-Vis utilise la radiation électromagnétique entre l'UV (200-400 nm) et le visible (400-750 nm) comme source de lumière pour promouvoir énergétiquement les électrons dans une molécule en solution à un niveau énergétique plus élevé. Le spectrophotomètre UV-Vis mesure la quantité d'énergie absorbée. [57]

Les résultats sont présentés sous forme de spectres UV.

### **3.2.2. Préparation de l'émulgel**

La préparation d'une émulsion (e/h ou h/e), suivie de l'introduction dans un gel c'est la formulation d'un émulgel.

#### **a) Préparation de la phase gel :**

Dans un bécher contient du l'eau purifiée ajouter une quantité du carbopol 940 avec une faible agitation au début pour disperser le carbopol dans l'eau purifié et chauffer au même temps à une température T= 60 °C -70 °C , puis on fait une forte homogénéisation de la phase pendant un temps bien déterminé et à la fin ajouter quelques gouttes du TEA jusqu'à la gélification de cette phase.

#### **b) Préparation de la phase huileuse de l'émulsion :**

Mettre une quantité d'huile de paraffine dans un bécher et du span 80 avec une agitation par une vitesse de 500 rpm et chauffer à une T= 60 °C., laisser sous agitation jusqu'à ce que le span soit complètement fondue. Et enfin ajouter la solution du menthol et du camphre.



**c) Préparation de la phase aqueuse :**

Dans un bécher ajoute un volume d'eau purifiée et du tween 80 avec une agitation à une vitesse de 500 rpm. Et chauffer à une  $T = 60^{\circ}\text{C}$ . et laisser sous agitation jusqu'à ce que le tween soit complètement fondue et enfin ajouter la solution du diclofénac

**d) Phase d'émulsification :**

Avant de mélanger les deux phases assurer que les deux phases ont la même température soit comprise entre  $60^{\circ}\text{C}$  -  $70^{\circ}\text{C}$ , puis mettre la phase aqueuse dans la phase huileuse sous l'homogénéisation jusqu'à l'homogénéisation complète puis ajouter cette émulsion dans le gel avec l'homogénéisation préparé et laisser l'émulgel jusqu'à le refroidissement.

**e) La préparation des solutions des principes actifs :****• Diclofénac sodique :**

Dissoudre une quantité du diclofénac sodique dans l'alcool isopropylique puis agiter à vitesse moyenne jusqu'à l'obtention d'une solution homogène et limpide

**• Menthol :**

Dissoudre une quantité du menthol dans l'alcool isopropylique puis agiter à vitesse moyenne jusqu'à l'obtention d'une solution homogène et limpide

**• Camphre :**

Dissoudre une quantité du diclofénac sodique dans l'alcool isopropylique puis agiter à vitesse moyenne jusqu'à l'obtention d'une solution homogène et limpide

**f) Préparation de l'émulgel :**

Un mélange a été effectué de phase d'émulsion dans la phase gel avec un rapport de 1 : 1 avec l'introduction dans l'homogénéisateur jusqu'à l'obtention d'un émulgel

**3.3. Caractérisation de l'émulgel :**

Notre émulgel formulé doit subir un certain nombre de contrôles :

**3.3.1. Contrôle des paramètres organoleptiques :**

- Aspect et couleur
- Odeur

**3.3.2. Contrôle des paramètres physicochimiques :****a) Centrifugation :**

L'émulsion est centrifugée à 3000 rpm pendant 10 minutes à température ambiante pour vérifier la crémation ou la séparation des phases. Ce test est utilisé pour évaluer la stabilité physique.

**b) Microscope Optique :**

La microscopie optique est une technique très utile pour l'étude des émulsions. Elle constitue un excellent moyen pour suivre la stabilité de ces systèmes lors du vieillissement. La microscopie optique est une méthode d'analyse usuelle pour la multiplicité des systèmes, cette méthode permet d'avoir une idée sur la taille des gouttelettes internes souvent de l'ordre du micromètre. L'analyse microscopique des crèmes formulées a été effectuée à l'aide d'un microscope optique menu de caméra type.

Cette analyse se fait à l'aide d'un Optika Microscope, on étale une quantité de notre préparation sur une lame spécifique au microscope et on fait la lecture (X10 et X40)

**c) Mesure de pH :**

La mesure de pH a été réalisée avec un pH-mètre type INOLAB menu d'une électrode pour produits visqueux. Le pH de la crème en contact de la peau doit se situer à une fourchette allant de 5,5 à 6 car la peau est normalement légèrement acide, ce qui lui permet de développer une protection plus efficace contre les attaques naturelles et permanentes des micro-organismes. Cette mesure est importante parce que le pH influence la stabilité des émulsions, la tolérance cutanée des préparations et les incompatibilités entre les différents constituants

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

La méthode de **la conductivité** électrique, qui se base sur le principe que les émulsions HIE sont conductrices d'électricité tandis que les émulsions E/H sont des isolants électriques, est aussi préconisée par la pharmacopée

**e) Rhéologie de l'émulgel :**

Les objectifs généraux des mesures rhéologiques (la rigidité, module, viscosité, dureté et la force) sont :

- Obtenir une description quantitative des propriétés mécaniques.

- Obtenir l'information liée à la structure moléculaire et à la composition du matériel.
- Caractériser et simuler l'exécution du matériel pendant le traitement et pour le contrôle de la qualité.

Les mesures du comportement rhéologique sont importantes non seulement pour évaluer la stabilité physique mais elles sont en même temps des indicateurs des paramètres de type qualité du système et utilité. Les études sur ces propriétés sont devenues un outil crucial dans l'analyse des produits pharmaceutiques, dans le but de produire des profils physiques et structurels stables. Pour se faire, deux tests ont été effectués :

**f) Le test de viscoélasticité :**

Les propriétés viscoélastiques des crèmes ont été mesurées en mode dynamique par un test non destructif d'oscillations de faible amplitude. Un balayage croissant en déformation, de 0,0001 à 1000 a été effectué à la fréquence de 1 Hz (mode logarithmique, 4 points/décade). Cette mesure a permis d'obtenir les valeurs des modules  $G'$ ,  $G''$  dans le domaine linéaire viscoélastique.  $G'$  : le module de conservation, il représente le caractère élastique de la crème, l'énergie emmagasinée dans le matériau.  $G''$  : le module de perte, qui représente le caractère visqueux de la crème et correspond à l'énergie dissipée.

**g) Le test d'écoulement :**

Des courbes d'écoulement ont été déterminées en régime continu sous cisaillement variable, traduisant la viscosité apparente  $\eta_{app}$  (Pa.s) en fonction de la vitesse de cisaillement  $\dot{\gamma}$ (s<sup>-1</sup>). Pour l'obtention de ces courbes, on fait varier la vitesse de cisaillement par pas logarithmique de 0,001 à 1000 s<sup>-1</sup>, avec un nombre de point de mesure de 5 par décade, et un temps de mesure entre deux points successifs variant de 50 à 5s. Les courbes d'écoulement issues de ce test sont ensuite modélisées par des modèles mathématiques qui représentent le comportement rhéologique des crèmes à l'aide du logiciel « STATISTICA » qui offre une multitude de technique de méthodes d'optimisation non linéaires se basant sur un calcul itératif. Ce test rhéologique permet de déterminer la viscosité de différents échantillons et pour cela un rhéomètre de marque Anton Paar Modulat Compact Rhéomètre MCR 302 a été utilisé et relié à un bain thermostat et commandé à l'aide d'un logiciel qui permet de traiter les données.

**i) Analyse par DLS :**

La diffusion dynamique de la lumière ou Dynamic Light Scattering est une technique d'analyse en solution permettant de déterminer le diamètre hydrodynamique de particules ainsi que la distribution des tailles des particules dissoutes dans un solvant. [58]

- Le principe repose sur la mesure, à un angle donné, de l'intensité de la lumière diffusée par les particules dispersées dans un liquide, soumises au seul mouvement Brownien. La taille de la particule obtenue est le diamètre de la sphère qui diffuse à la même vitesse que celle de la particule que l'on mesure. [59]

**Mode opératoire**

Le but est de déterminer la taille des particules de notre préparation d'émulgel

On prélève une quantité avec une seringue et on l'injecte dans la cellule en quartz de l'appareil DLS.

Les résultats sont affichés sur l'écran d'un logiciel couplé avec HORIBA

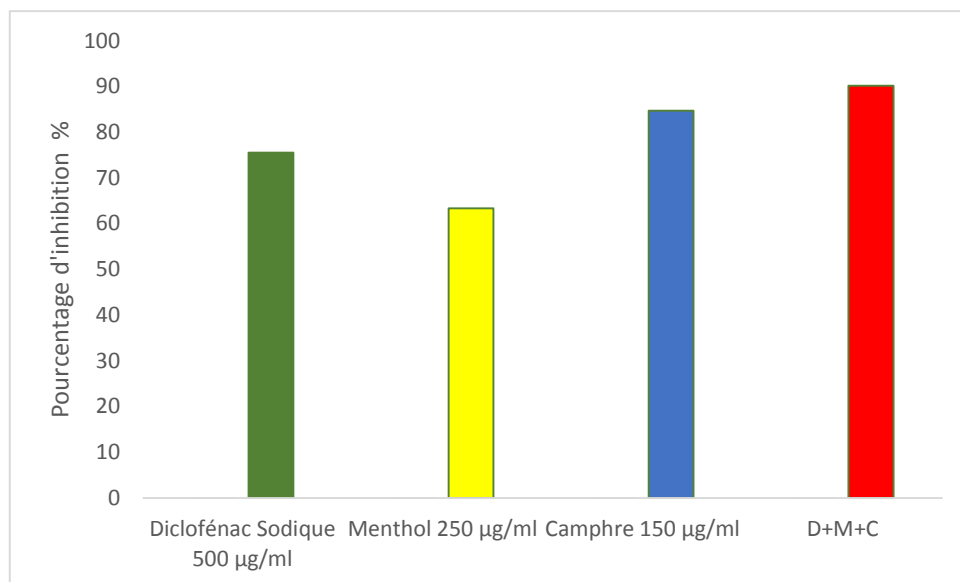
Dans ce chapitre seront exposés les principaux résultats obtenus avec les interprétations.

#### 4.1. Activité anti-inflammatoire *in vitro* par la méthode de dénaturation de Sérum Bovine Albumine :

Cette étude a pour objectif la vérification *in vitro* de l'effet synergique anti-dénaturant induit par l'incorporation de Menthol plus Camphre et Diclofenac dans le sérum albumine bovine sous incubation.

**Tableau 4.1:** résultats de test anti inflammatoire *in vitro*

Produits	Absorbance	Inhibition de la dénaturation (%)
<b>Blanc eau</b>	0.02	/
<b>Diclofénac Sodique 500 µg/ml</b>	0.0049	75.5
<b>Blanc éthanol</b>	0.015	/
<b>Menthol 250 µg/ml</b>	0.0055	63.33
<b>Camphre 150 µg/ml</b>	0.0023	84.66
<b>D+M+C</b>	0.0015	90.16



**Figure 4.1 :** résultats de test *in vitro*

L'effet maximum d'inhibition de la dénaturation des protéines à la concentration de 500 µg/ml de Diclofénac était de 75.5 %

- Le Menthol a 300 µg/ml a montré une inhibition de 63.33 % .

- Le Camphre a 150 ug/ml a montré une inhibition de 86.66 %

Le résultat de l'effet synergique de mélange de ces trois produits a donné une inhibition de 90.16 % de la dénaturation de Sérum bovine albumine

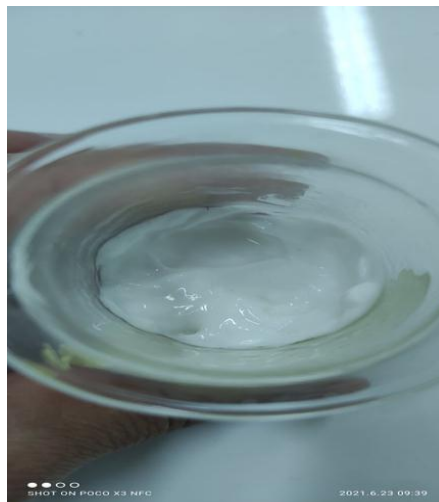
La dénaturation des protéines est une cause d'inflammation bien démontrée. Dans le cadre de l'enquête sur le mécanisme de l'activité anti-inflammatoire, la capacité inhibitrice de l'effets synergique été étudiée contre la dénaturation des protéines du sérum bovine albumine.

Nos résultats ont clairement démontré que le mélange des 3 produits possède un effet anti inflammatoire mieux que chacun seul

Avec ces résultats on peut prouvez l'existence de l'effet synergique de ces produits.

#### **4.2. Contrôle des paramètres organoleptiques :**

- **Aspect et couleur :** La figure ci-dessous confirme que notre préparation possède un aspect opaque de couleur blanche caractérisé par une bonne homogénéité et d'un étalement facile.



**Figure 4.2:** Aspect et couleur de l'émulgel

- **Odeur :** dans notre préparation d'émulgel il existe de l'odeur du camphre et du menthol

#### **4.3. Contrôle des paramètres physicochimiques :**

**a) Centrifugation :** L'observation visuelle lors de la formulation indique que notre préparation est stable « une meilleure homogénéisation des phases » et donne la couleur préférable blanche. (Pas de séparation de phase) comme est montré dans la figure si dessous

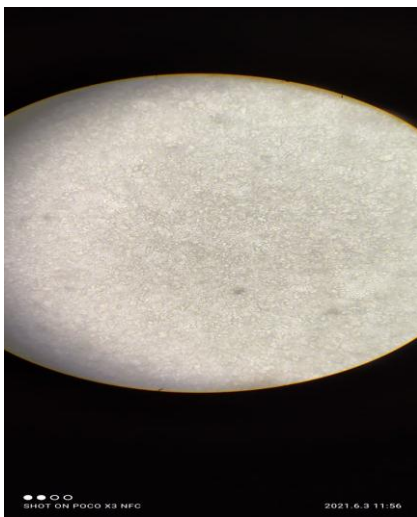


**Figure 4.3 :** Résultat de test stabilité

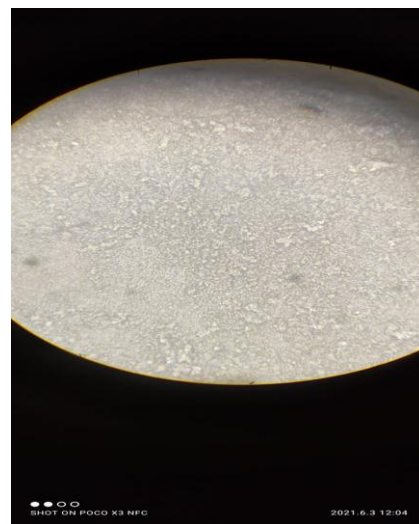
### b) Microscope Optique :

Les photos des figures 3.4 et 3.5 obtenus à l'aide de microscope optique pour un grossissement de x 10 et de x 40 montrent que :

- ✓ **Grossissement 10 :** on observe un aspect homogène de système dispersé
- ✓ **Grossissement 40 :** présence des globules lipidiques sous différentes formes avec des pores irréguliers



**Figure 4.4:** grossissement 10



**Figure 4.5:** grossissement 40

### c) Mesure de pH :

l'émulgel préparé possède un pH= **5.99** qui est conforme aux normes établies par les recommandations relatifs aux préparations semi solides (pH = 5.5-6.5).

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

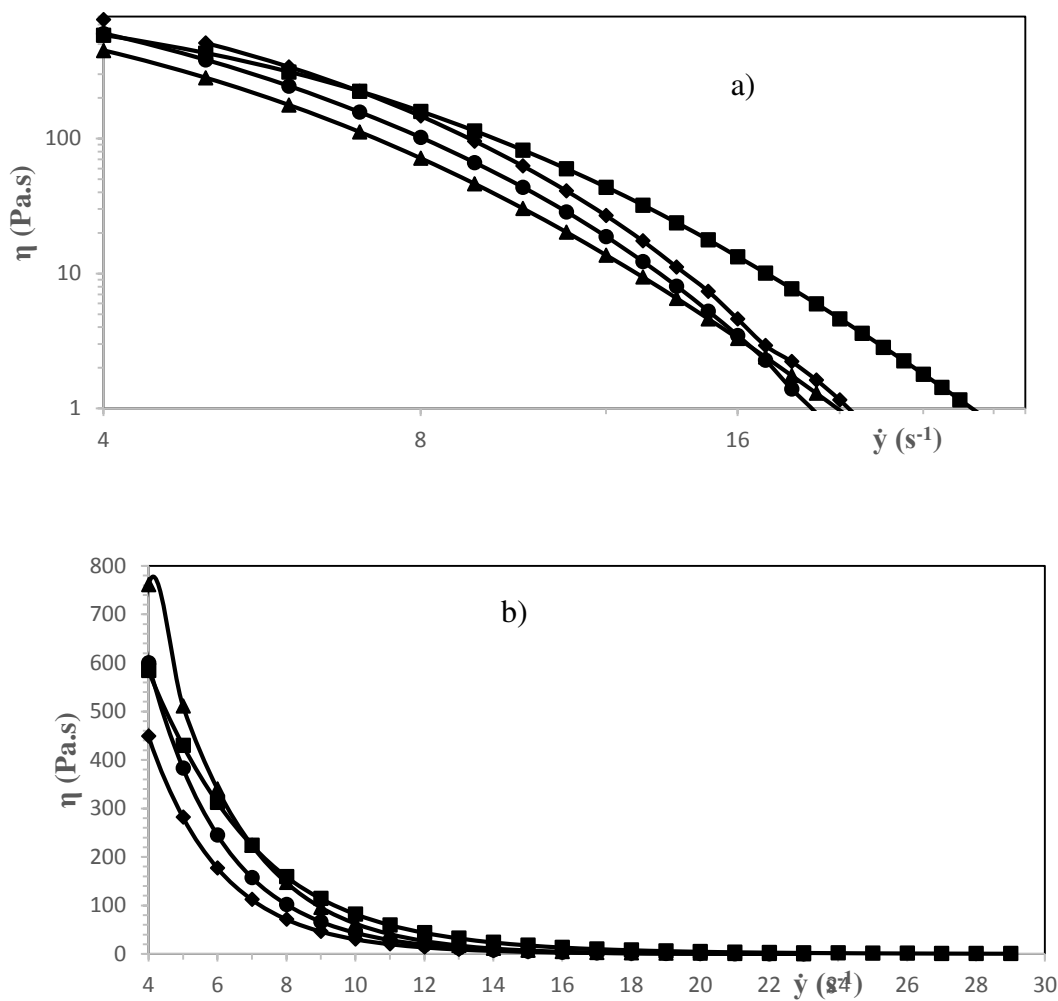
On trouve  $C = 00 \text{ ms}$  cela signifie l'absence du courant électrique dans notre émulsion et le sens dans notre émulsion est E/H (isolants électriques) ce qui conforme avec la pharmacopée européenne.

**e) Rhéologie de l'émulgel :**

L'objectif de ce test est de caractériser le comportement rhéologique des formes semi-solides dans le domaine linéaire et sous écoulement.

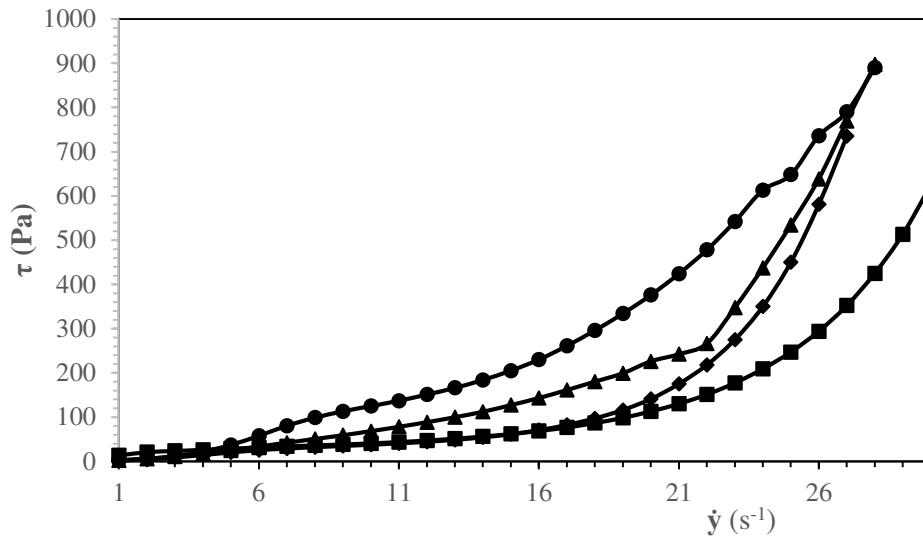
Cette partie concerne la caractérisation le comportement rhéologique de notre émulgel.

**Résultats**



**Fig. 4.6 :** Variation des viscosités ( $\eta$ ) des émulgels en fonction du taux de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ) : **a)** échelle logarithmique et **b)** échelle normale



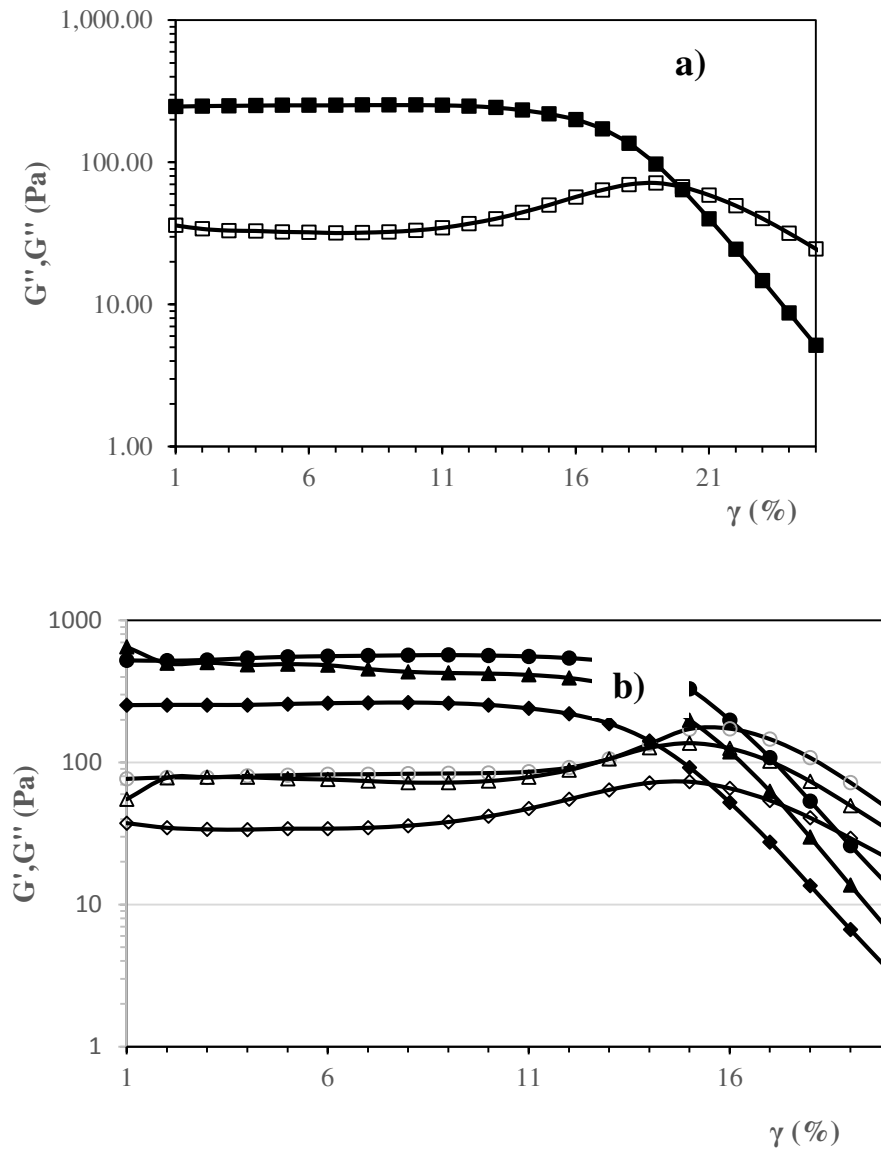


**Fig. 4.7 :** Rhéogramme représentant la contrainte de cisaillement ( $\tau$ ) des émulgels en fonction de leurs taux de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ).

L'analyse des rhéogrammes représentant la contrainte de cisaillement ( $\tau$ ) des émulgels en fonction de leurs taux de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ) (**figure 4.7**) permet d'identifier un comportement rhéoépaississant (fluide dilatant).

Cependant, l'analyse des rhéogrammes représentant la variation des viscosités ( $\eta$ ) des émulgels en fonction du taux de cisaillement ( $\dot{\gamma}$ ) en échelle normale ou en échelle logarithmique permet d'attribuer un comportement non newtonien rhéofluidifiant aux émulgels préparés.

Le remplacement d'une partie de la composition de l'émulgel du principe actif diclofenac respectivement par le menthol, le camphre et le mélange menthol-camphre n'affecte pas les allures des courbes des rhéogrammes mais conduit à des changements au niveau de la viscosité et des seuils de contraintes.



**Figure 4.8 :** Variation des modules de conservation (élastique)  $G'$  et des modules au repos (visqueux)  $G''$  des émulsions : a) Diclofenac et b) autres formulations

Les rhéogrammes enregistrés pour les émulsions à base de diclofenac ou mélange proportionnel de diclofenac-menthol, diclofenac-camphre et diclofenac-menthol-camphre sont similaires avec une région pour le module de conservation caractéristique est linéaire connue sous le nom de région viscoélastique linéaire (linear viscoelastic regions : LVR) située au-dessus de la courbe du module de perte. Les deux courbes du module de conservation  $G'$  et du module au repos  $G''$  se rencontrent en un point appelé fréquence de relaxation ou le caractère visqueux sera prédominant que le caractère élastique ( $G'' > G'$ ) tout à fait désirable pour les émulsions préparés.

i) Analyse par DLS :

Tableau 4.2 : résultat de la DLS

	Total Mean (nm)	Total S. D (nm)	Total Mode (nm)	Moyen (nm)
Analyse 1	82.0	1.2	136.7	<b>73.3</b>
Analyse 2	66.3	68.4	137.4	<b>90.7</b>
Analyse 3	92.1	77.9	158.4	<b>109.4</b>

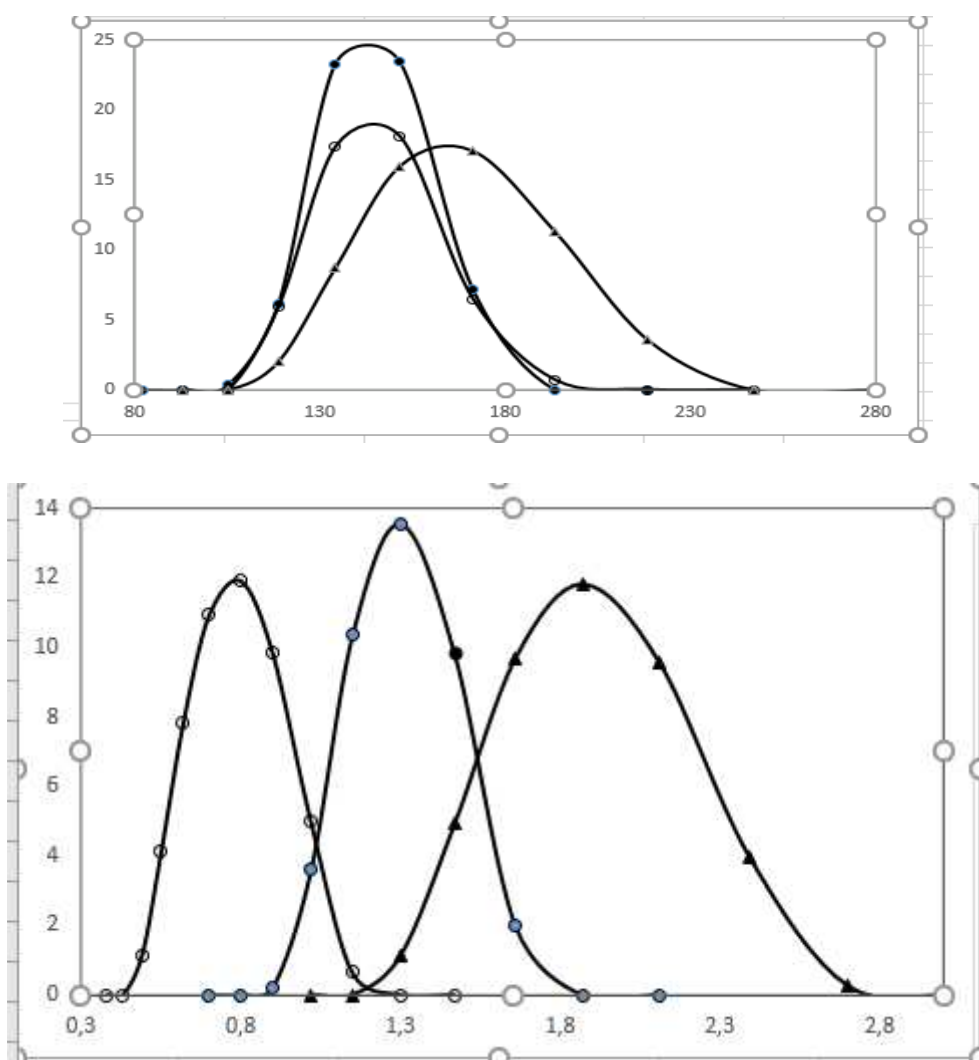


Figure 4.9 : Profil de l'émulgel par DLS

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, on observe que l'émulgel présente une taille moyenne des particules d'ordre **90** nm, ce qui confirme une répartition granulométrique de taille nanométrique.

Les profils présentés dans la figure ont montré une répartition granulométrique des particules monodispersés.

Ces valeurs de diamètres de gouttelettes permettent de classer ces émulgels entre les nano-émulgels et micro-émulgels.

## **Conclusion générale :**

Les effets secondaires dus essentiellement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et en particulier celui du diclofenac peuvent être considérablement éliminés toutes en conservant l'activité anti-inflammatoire avec réduction de la dose. Généralement, une amélioration remarquable de l'activité anti-inflammatoire est obtenue par l'association du menthol, du camphre et du mélange menthol-camphre.

L'association du menthol, du camphre et du mélange menthol-camphre avec des proportions identiques a permis de préparer des anti-inflammatoires sous formes d'émulgels dont les tests in vitro par dénaturation du sérum bovin de produire des actions synergiques de l'activité anti-inflammatoire.

Les émulgels préparés sont d'une bonne consistance au toucher, s'étalent facilement, leurs pH ayant des valeurs de 5.99 situé dans la gamme des pH recommandé pour les préparations semi-solides, leurs conductivités est nulle caractéristiques de la dispersion de l'eau dans l'huile (E/H) dans l'émulgel, ils sont stables après centrifugation, une répartition homogène des gouttelettes est observé aux microscopes optiques, ils sont bidispersés, la fréquence de répartition est plus grande pour les tailles des gouttelettes de 150 nm que les tailles de 1 nm d'où une taille moyenne entre 73 et 109 nm est attribuées aux gouttelettes et ils possèdent de très bonnes propriétés rhéologiques puisque les courbes d'écoulement ont permet de leurs attribués un comportement non newtonien rhéoépaississant (dilatant) par contre les courbes relatives aux modules de conservation et de pertes en fonction de la contrainte ont montré les caractères élastiques prédominants par rapport aux caractères visqueux.

Ces résultats très intéressants et prometteurs peuvent être confirmé grâce à l'exécution des tests anti-inflammatoires in vivo en plus de l'étude de la stabilité des émulgels préparés en fonction du temps.

## *Références bibliographiques*

- [1]. Clinard F, Sgro C, Bardou M, Dumas M, Hillon P, Borithon\_Kopp C. Non-steroidal antiinflammatory drug prescribing patterns in general practice: comparison of a general practitionerbased survey and a pharmacy-based survey in France. *Pharmacoepidemiol Drug* 2001 Juillet; 10 (4): 329\_338
- [2]. Fournier JP, Lapeyre\_Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J\_C, Montastruc J\_L, Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PLos ONE* 2012, 7 (3) e 34187
- [3]. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patters of use public perception of over\_the\_counter part relieves: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Rheumatol* 2005; 32 (11):2218\_24
- [4]. Lapeyre\_Mestre M, Grolleau S, Monstatruc JL. Advance drug reaction associated with the use of NSAIDs. A case/non case analysis of spontaneous report from the French pharmacovigilance database 2002\_2006. *Funda clin Pharmacol* 2013; 27:223\_3
- [5]. Blower A.L, Brooks A., Fenn G.c, Hills A., Pearce M.Y, Monart S., Bardhan K.D. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAIDs use. *Aliment Pharmacol Thu* 1997; 11:238\_291
- [6]. Pouyanne P., Haramburu F, Imbs L, Begaud B. for the French Pharmacovigilance centres (CRPV). Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000; April 15: 1036
- [7]. Lazarou J., Pomeran B.H, Corey P.N. Incidence on adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998 April; 279 (15):1200\_1205
- [8]. 2005 HAS. Anti\_inflammatoires non stéroïdiens. Recommandations pour pratique clinique et références médicales *Concours Méd* 1996 ; 118 (suppl.42) :41\_56. <http://www.has.fr>
- [9]. Messer J., Reitman D., Sacks H.S, Smith B., Chalmers T.C. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic\_ulcer disease. *N Engl J med* 1983; 309: 21\_24

- [10]. Hernández, Victoriano, et al. "Effects of naturally occurring dihydroflavonols from *Inula viscosa* on inflammation and enzymes involved in the arachidonic acid metabolism." *Life Sciences* 81.6 (2007): 480-488.
- [11]. Bernard W, F. 'Batteux Immunopathologie et réactions inflammatoires' mars 1re édition 2003.
- [12]. Souaga, K. et al. "Plaidoyer pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires en odonto-stomatologie." *Odontostomatol Trop* 21 (1998): 16-21.
- [13]. Rousselet M C, et al. (2005) -Inflammation et pathologie inflammatoire. *Edition AFECAP*. p 4-7.
- [14]. Raymondjean M. (2007) -Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Edition Elsevier*. p21
- [15]. Diebold J, et al. (1995) -Les expressions morphologiques de la réaction inflammatoire, *Revue française des laboratoires*, N ° 276. P 21-22.
- [16]. Abbal, 2009: interection of triprolidine hydrochloride with serum albumins : thermodynamic and binding characteristics, and influence of site probes. *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS*.
- [17]. Rouleau, 2007: senior scientist, expert committee : (MDPS05) monograph development-pulmonary and steroids. USP30-NF25 page 3423.
- [18] : M. Moulin, A. Coquerel, « Pharmacologie », 2ème édition Masson p. 393 (2002).
- [19] : Brigitte. C, et al. « Guide du préparateur en pharmacie », 2ème édition Masson, p. 889 (2004).
- [20] : J-M Gazengel et A-M Orecchioni, « Le préparateur en Pharmacie. Dossier 5 : Pharmacologie », éditions Technique et Documentation, p. 50 – 51 (2001).
- [21] : M. Bourin, et al. « Cours de pharmacologie », 3ème édition Ellipses, p. 133 (1993).
- [22]. BARNES PJ. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94, 557-572. BAUDOUX D. (2003). L'aromathérapie : Se soi
- [23]. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses/117-interactions-pharmacodynamiques>

- [24]. [HTTPS://WWW.VIDAL.FR/MEDICAMENTS/UTILISATION/REGLES-BON-USAGE/FORMES-MEDICAMENT.HTML](https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html)
- [25]. [https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours\\_Ligne/cours\\_20\\_21/Pharmaco\\_A3/Pharmacologie\\_Chap\\_2.pdf](https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_20_21/Pharmaco_A3/Pharmacologie_Chap_2.pdf)
- [26]: J.Poré. (1976) « Les dispersions aqueuses ». Ed Le Cuir, Neuilly.
- [27]. [https://www.researchgate.net/figure/Differents-types-demulsions\\_fig2\\_340087675](https://www.researchgate.net/figure/Differents-types-demulsions_fig2_340087675)
- [28]: LAFFORGUE. C, THIROUX. J. (2008). Produits dermo cosmétiques: modes d'emploi. Éd. Walters Kluwer,
- [29]: P. G. de Gennes, (1979) Scaling concepts in polymer physics, Cornell University Press, Ithaca, NY ,
- [30]. Kullar R, et al . Emulgel est une approche de substitution pour les médicaments hydrophobes topiques utilisés. Int J Pharm Biol Sci 2011;1:117-28.
- [31]. Simple V, et al. Emulgel : une nouvelle plateforme pour l'administration topique de médicaments. Int J Pharm Biol Sci 2012;3:485-98.
- [32]. Stan-Posthuma JJ, Vink J, Le Cessie S, Bruijn JA, Bergman W, Pavel S. Trétinoïne topique sous occlusion sur un navet typique. Asiatique J Pharm Clin Res 1998;8:539-48.
- [33]. Mohamed MI. Optimisation de la formulation de chlorphénésine emulgel. AAPS J 2004;6:81-7.
- [34]. Lachman L, Lieberman HA. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3<sup>rd</sup> ed. Varghese Publishing house; 1990. p. 534.
- [35]. Vyas SP, Khar RK. Controlled drug delivery. 1<sup>st</sup> ed. Vallabh Prakashan; 2002. p. 416-7.
- [36]. Bonacucina G, et al. Characterization and stability of emulsion gels based on acrylamide/sodium acryloyldimethyltaurate copolymer. AAPS PharmSciTech 2009;10:368-75.
- [37]. Benson HA. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. Curr Drug Delivery 2005;2:23-33.



- [38]. Rutter N. Drug absorption through the skin: a mixed blessing. *Arch Dis Child* 1987;62:220-1.
- [39]. Zhang X, et al. Preparation of an emulgel for the treatment of aphthous ulcer on the basis of carbomers. *Chin Pharm J* 1995;30:417-8.
- [40]. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3<sup>rd</sup> ed.; 2006. p. 1551.
- [41]. Gibson M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Interpharm; 2004.
- [42]. Mortazavi SA, Aboofazeli R. An investigation into the effect of various penetration enhancers on percutaneous absorption of piroxicam. *Iranian J Pharm Res* 2003;2:135-40.
- [43]. Kumar L, Verma R. *In vitro* evaluation of topical gel prepared using natural polymer. *Int J Drug Delivery* 2010;2:58-63.
- [44]. Jacob SW, Francone CA. *Structure and function of man*. WB Saunders Co. Philadelphia; 1970. p. 55-60.
- [45]. Williams AC, Barry BW. Terpenes and the lipid-protein partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm Res* 1997;8:17-24.
- [46]. <https://www.semanticscholar.org/paper/Formulation-and-in-vitro-Evaluation-of-Piroxicam-Vani-Haranath/72d47ca89e616212f805385a987e7e2b2d81393a/figure/3>
- [47]. Ranga PM, et al. Formulation and *In-vitro* evaluation of ciprofloxacin-loaded topical emulgel. *Int J Pharm Chem Sci* 2012;1:237-42.
- [48]. Singla V, et al. Development and evaluation of topical emulgel of lornoxicam using different polymer bases. *Int Pharm Sci* 2012;2:36-44.
- [49]. Narendran H, et al. Formulation and evaluation of aceclofenac-lycopene transemulgel. *World J Pharm Res* 2013;2:1036-45.
- [50]. Chaudhari P, et al. Development and *in vitro* evaluation of thermoreversible nasal gel formulations of rizatriptan benzoate. *Indian J Pharm Educ Res* 2009;43:55-62.

[51]. Mishra AN. Livraison contrôlée et nouvelle de médicaments. 4<sup>e</sup> éd. Éditeur et distributeurs de CBS, Delhi ; 1997. p. 107-9.

[52]. Swarbrick J. Encyclopédie de la technologie pharmaceutique. 3<sup>e</sup> éd. Vol. 1. Informa Santé ; 2007. p. 1311-23.

[53]. VIDAL - Diclofénac [Internet]. [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6757/diclofenac/>

[54] Dictionnaire Vidal. 84ème édition. France. 2008. Voltarène ; p.2518-20.

[55] Direction de la qualité du médicament. Pharmacopée européenne publiée selon la Convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne (Série des traités européens, n° 50). Strasbourg: Conseil de l'Europe; 2007.

[56] HANDBOOK of pharmaceutical excipients . sixth edition edited by; Raymond C Row , Paul J and Marian E Quinn

[57] : [http://www.cima.ualg.pt/piloto/UVED\\_Geochemie/UVED/site/html/](http://www.cima.ualg.pt/piloto/UVED_Geochemie/UVED/site/html/)

[58] <https://www.fsg.ulaval.ca/recherche/lab-en-ligne/equipements/dls-diffusion-dynamique-de-la-lumiere-ou-dynamic-light-scattering/>

[59] <https://liec.univ-lorraine.fr/content/fiche-distribution-de-taille-des-particules>