

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Elaboration d'un nanogel transdermique à base
de curcumine et à matrice polymère**

Encadré par :

Promotrice : Pr. Hadj Ziane Amel

Co-promotrice : Mme. Ferradj Safa

Présenté par :

Benkacimi Manel Kenza

Année universitaire 2021/2022

Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Génie Chimique du Département de Génie Des Procédés de la Faculté De Technologie.

Que tous ceux et celles qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce modeste travail trouvent ici l'expression de mes plus profondes remerciements, particulièrement celles qui m'ont encadré et n'ont ménagé aucun effort pour aboutir à ce résultat, **Mme. Hadj Ziane Amel** sans laquelle ce travail n'aurait pu voir le jour et Mme. **Ferradj Safa** pour son soutien et ses encouragements.

J'exprime ma gratitude aux membres du jury pour l'honneur qu'ils me font pour lire, examiner et juger mon travail.

Je tiens également à remercier Mr. **Mourad**, Mr. **Rachid**, Mr. **Tahar**, Mme **Karima** et Mme **Zahia** ainsi que tout le staff technique et administratif du département de Génie Des Procédés pour leurs aides et disponibilité.

Un remerciement spécial à **Mlle. Timizar Zineb**, **Mr. Nait Bachir**, **Mme. Nabi** et **Mlle. Laouer Karima** (avec toute l'équipe des laboratoires « **Venus** ») pour leurs orientation et aides précieuses durant la réalisation de ce modeste travail.

Je profite de cette occasion pour remercier tous ceux qui ont été pour quelque chose dans ma formation particulièrement, mes enseignants du mon département du Génie des procédés (pharmacie industrielle), chacun par son nom.

Enfin toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de cette étude trouve ici le témoignage de ma reconnaissance

Manel-Kenza

Dédicaces

Mon intention n'est pas de prouver mon affection, mon amour et mon respect envers ces personnes ; cette dédicace est plus modeste, elle vise seulement à essayer de les remercier pour tout ce qu'ils m'ont donné et offert.

Je dédie ce travail :

- A celui qui nous a appris le sens de la responsabilité et le sens de l'organisation, mon adorable **Jedis Ramdane.***
- A celui, qui sans lui, je ne serai là, et qui m'a appris le sens de la vie, mon très cher père **Rachid.***
- A celle qui m'a porté dans son ventre pendant neuf mois, et m'a appris le sens de l'amour, ma très chère mère **Ghania.***
- A ma sœur **Amina,***
- A mon frère **Mohamed Rafik,***
- A mes oncles : **Djamel, Belkacem, Ramdane, Mourad, Karim et abdallah (Djaffer),** et leur famille respectivement.*
- A mes tantes : **Nacéra, Sakina, Souad, Rafika (Nadia), Houria, Nacera, Farida, Tassadit (sassa)** et leur famille respectivement.*
- Aux regrettés : ma grand-mère paternelle **Ferroudja Menguellat,** mon grand-père maternel **Hacene Lalam** et ma grand-mère maternelle **Zahwa Lalam** (que le bon Dieu les garde en son vaste paradis).*
- A tous les membres de la famille **Benkacimi** et la famille **Lalam** grand et petit.*
- A mon Professeur et tante, qui n'a cessé de me conseiller et m'orienter **Mme Hadj Ziane Amel.***
- A **Mme Feknous** qui été la cause de tout mon amour pour la chimie*
- A tous mes amis(es) et tous les travailleurs de l'université de Blida, en particulier ceux du Département du Génie des procédés.*

Manel-Kenza

SOMMAIRE

REMERCIEMENT	
DEDICACE	
SOMMAIRE	
RESUME	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
ABREVIATIONS ET SYMBOLES	
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE 1 : GENERALITE SUR LA CURCUMINE	3
1.1. Le curcuma	3
1.2. Extraction et purification de la curcumine	7
1.3. Propriétés physico chimique de la curcumine	9
1.4. Propriétés pharmacocinétiques	9
1.5. L'activité anti inflammatoire de la curcumine	11
CHAPITRE 02 : LES NANOTECHNOLOGIES ET LES NANOGELS	14
2.1. Les nanotechnologies	14
2.2. Les types de produits des nanotechnologies	15
2.3. Les nanogels	19
2.4. Application des nanogels	22
2.5. Propriétés des nanogels	23
CHAPITRE 3 : VOIES D'ADMINISTRATION DES MEDICAMENTS	25
3.1. Voies d'administration entérales	25
3.2. Voie d'administration parentérale	27
3.3. Voie d'administration locale	28
3.4. Mécanisme d'absorption percutanée	29
CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODES	32
4.1. Matières premières	33
4.2 Protocoles expérimentaux	42
CHAPITRE 05 : RESULTATS ET DISCUSSIONS	52
5.1. Etude macroscopique (paramètres organoleptiques)	52
5.2. Mesures du pH	53
5.3. La viscosité	54
5.4. Solubilité	55
5.5. Taille des particules	55
5.6. Potentiel zêta	58
5.7. Taux d'encapsulation	58
5.8. Etude de la capacité d'étalement	60
5.9. Résultats de l'ajustement de courbe d'étalonnage de la curcumine	62
5.10. Etude de stabilité (UV)	63
5.11. Etude de libération ex vivo	65
5.12. Tests microbiologiques	71
5.13. Etudes rhéologique	73
CONCLUSION GENERALE	75
LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78

RESUME

الملخص:

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تصميم هلام نانوي عن طريق تغليف الكركمين في مصفوفات بوليميرية (بوفيدون، الكيتوزان، والنشاء) وذلك لتحسين التوافر البيولوجي لوحظ أن للهلام النانوي لزوجة تتناسب مع الوزن الجزيئي للبوليمر وسلوك غير نيوتوني. كما ظلت الأحجام وكمونات زيتا مستقرة حول (100nm,50mV) خلال شهر واحد من التخزين مع الحماية ضد التحلل الضوئي لحالة بوفيدون، وكيتوزان. تبين أن للهلام النانوي الذي يحتوي على الكيتوزان والبوفيدون تأثير حافظ. كما أن الهلام النانوي تنتشر جيداً على الجلد؛ كما أكدت ذلك اختبارات الطلي. تم حساب معاملات الانتشار خارج الجسم الحي بواسطة خلية فرانتز، وبالتالي تحديد قيم معامل الانتشار، ومعامل النفاذية (cm²/h) (cm/h) على التوالي مع حركية تتبع نموذج Korsmeyer-Peppas، مع معامل الارتباط R² الذي تتغير قيمه بين 0.86 و0.94.

كلمات مفتاحية: نانو جل-الكركمين-الكيتوزان-بوفيدون-النشاء-خلية فرانتز-معامل الإنتشار.

Abstract :

The main objective of this work is to design nanogels by encapsulating curcumin in polymeric matrices (PVP, chitosan, and starch) to improve its bioavailability. The nanogels presented viscosities that are proportional to the molecular weight of the polymer and a Non-Newtonian behavior. The sizes and Zeta potential remained stable around 100nm and 50mV during one month of storage with protection against photodegradation for the case of PVP and Chitosan. The nanogels based on the latter allowed a conservative effect of the nanogel. The nanogels spread well on the skin ; the spreading tests confirmed the result. The diffusion parameters were determined ex-vivo by the Frantz cell, thus the values of the diffusion coefficient, and permeability coefficient of cm²/h and cm/h respectively with a kinetic following the Korsmeyer-Peppas model with correlation coefficient R² which varied between 0.88 and 0.94.

Keywords : nanogel-curcumin-chitosan-povidone-starch-frantz cell-spreading.

Résumé :

L'objectif de ce travail est de concevoir des nanogels par encapsulation de la curcumine dans des matrices polymères (PVP, chitosane et amidon) en vue d'améliorer sa biodisponibilité. Les nanogels ont présenté des viscosités qui sont proportionnelle au poids moléculaire du polymère et un comportement Non-Newtonien. Les tailles et le potentiel Zêta sont restés stables aux environs de 100nm et 50mV pendant une durée d'un mois de stockage avec une protection contre la photodégradation pour le cas du PVP et Chitosane. Les nanogels à base de ces derniers ont permis un effet conservateur du nanogel. Les nanogels s'étalent bien sur la peau ; résultat confirmé par les tests d'étalement. Les paramètres de diffusion ont été déterminés ex-vivo par cellule de Frantz, c'est ainsi que les valeurs du coefficient de diffusion, coefficient de perméabilité de cm^2/h et cm/h respectivement avec une cinétique suivant le modèle de Korsmeyer-Peppas avec coefficient de corrélation R^2 qui varié entre 0.88 et 0.94, ont pu être évalués.

Mots clés : nanogel-curcumine- chitosane-povidone-amidon-cellule de Frantz-étalement

LISTE DES FIGURES

Chapitre 1

Figure 1-1 : Nombre de publications avec la curcumine selon Pub Med®	3
Figure 1-2 : l'espèce végétale curcuma longa	4
Figure 1-3 : la structure des curcuminoïdes présentes dans le curcuma et leurs proportions	4
Figure 1-4 : L'origine de la curcumine	5
Figure 1-5 : La structure chimique de la curcumine	6
Figure 1-6 : la forme céto et énol de la curcumine	6
Figure 1-7 : Schéma résume les méthodes d'extraction avancées	8
Figure 1-8 : Schéma des méthodes de purification	8
Figure 1-9 : Propriétés thérapeutiques de la curcumine	10
Figure 1-10 : Schéma représentant les différents effets thérapeutiques de la curcumine	11

Chapitre 2

Figure 2-1 : Types de produits de la nanotechnologie utilisée dans le domaine médical	15
Figure 2.2 : la différente structure des nanotechnologies	18
Figure 2.3 : Représentation schématique de la construction en réseau des hydrogels, des micelles, des nanogels et des microgels	18
Figure 2.4 : Résumé des méthodes de réticulation chimique et physique dans les nanogel	20
Figure 2.5 : les différentes structures des nanogels	21
Figure 2.6 : Représentation schématique des différentes techniques utilisées pour la préparation des nanogels	22

Chapitre 3

Figure 3.1 : Les différentes voies d'administrations des médicaments	25
Figure 3.2 : Les différentes voies parentérales	27
Figure 3.3 : Schéma d'une coupe transversale de la peau : épiderme, derme et hypoderm	29
Figure 3.4 : Schéma d'une coupe de l'épiderme	29

Chapitre 4

Figure 4.1 : Sources de chitine et de chitosane	34
Figure 4.2 : le chitosane commercial	34
Figure 4.3 : La transformation de la chitine en chitosane	35
Figure 4.4 : Structure chimique du chitosane en fonction du pH	36
Figure 4.5 : La poudre du PVP	37
Figure 4.6 : La structure chimique du Povidon (PVP)	37
Figure 4.7 : Structure chimique de l'amidon	39
Figure 4.8 : Poudre de l'amidon de maïs	39

Figure 4.9 : Structure chimique du DMSO	40
Figure 4.10 : la structure chimique de Tween 80	41
Figure 4.11 : la structure chimique du glycérol	41
Figure 4.12 : La structure chimique du triéthanolamine	42
Figure 4. 13 : Photo de l'appareil de Diffraction dynamique de la lumière Nanoparticules SZ-100	45
Figure 4.14 : Appareil infrarouge à transformée de Fourier	46
Figure 4.15 : la dissection de la peau réalisée pour l'étude ex vivo	47
Figure 4.16 : Schéma d'une cellule de diffusion de Frantz	48
Figure 4.17 : Schéma du protocole suivi pour les tests microbiologiques	51
Chapitre 5	
Figure 5-1 : Aspects des trois nanogels après 24h	53
Figure 5-2 : Aspects des trois nanogels après un mois de stockage	53
Figure 5-3 : Solubilité de la curcumine dans l'eau	55
Figure 5-4 : la distribution granulométrique du nanogel PVP	56
Figure 5-5 : la distribution granulométrique du nanogel Chitosane	56
Figure 5-6 : la distribution granulométrique du nanogel Amidon	57
Figure 5-7 : Les normes de stabilité des nano formulations	59
Figure 5-8 : Les tests d'étalement pour les trois nanogels	60
Figure 5.9 : la surface de la goutte nanogel-PVP en fonction du poids	61
Figure 5.10 : la surface de la goutte nanogel-amidon en fonction du poids	61
Figure 5.11 : la surface de la goutte nanogel-Chitosane en fonction du poids	62
Figure 5-12 : Interactions entre curcumine et amidon	64
Figure 5-13 : Interactions entre la curcumine et PVP	64
Figure 5-14 : Interactions entre la curcumine et le chitosane	64
Figure 5-15 : taux de libération du nanogel sans polymères	65
Figure 5-16 : taux de libération du nanogel PVP	66
Figure 5-17 : taux de libération du nanogel chitosane	68
Figure 5-18 : taux de libération du nanogel amidone	69
Figure 5-19 : Résultats des tests microbiologiques dans PCA	71
Figure 5-20 : Résultats des tests microbiologiques dans Saburraux	71
Figures 5-21 : courbes d'écoulement des nanogels préparé à base de polymères	73
Figure 5-22 : Variation de module de stockage (G') en fonction du taux de cisaillement des trois nanogels formulés.	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 4.1. Liste des produits utilisés	33
Tableau 5-1. pH du nanogel à matrice PVP pendant 4 semaines de stockage	54
Tableau 5-2. pH du nanogel à matrice amidon pendant 4 semaines de stockage	54
Tableau 5-3. pH du nanogel à matrice chitosane pendant 4 semaines de stockage	54
Tableau 5-4. Viscosités des nanogels à température ambiante	55
Tableau 5-5. Taille des particules dispersées dans le nanogel à matrice PVP	56
Tableau 5-6. Taille des particules dispersées dans le nanogel à matrice chitosane	56
Tableau 5-7. Taille des particules dispersées dans le nanogel à matrice amidon	57
Tableau 5-8. Valeurs des potentiels Zêta pour le nanogel à matrice PVP	59
Tableau 5-9. Valeurs des potentiels Zêta pour le nanogel à matrice chitosane	59
Tableau 5-10. Valeurs des potentiels Zêta pour le nanogel à matrice amidon	59
Tableau 5-11. Valeurs des taux d'encapsulation pour les trois nanogels	60
Tableau 5-12. Les résultats de l'ajustement de courbe d'étalonnage	62
Tableau 5-13. Dosage de la curcumine pour le nanogel à base de PVP	63
Tableau 5-14. Dosage de la curcumine pour le nanogel à base de chitosane	63
Tableau 5-15. Dosage de la curcumine pour le nanogel à base de l'amidon	63
Tableau 5-16. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau	65
Tableau 5-17. Modélisation mathématique pour le nanogel sans polymères	66
Tableau 5-18. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau PVP	66
Tableau 5-19. Modélisation mathématique pour le nanogel à matrice PVP	67
Tableau 5-20. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau chitosane	67
Tableau 5-21. Modélisation mathématique pour le nanogel à matrice chitosane	68
Tableau 5-22. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau amidon	68
Tableau 5-23. Modélisation mathématique pour le nanogel à matrice amidon	69
Tableau 5-24. Les valeurs des différents paramètres cinétiques de la diffusion ex vivo	69

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

Abréviation	Définition
Abs	Absorbance
AM	L'amylose
AP	L'amylopectine
D	Le coefficient de diffusion
DA	Le degré de d'acétylation
DGTA	Dénombrement des Germes Aérobie Tataux
DLS	La Diffusion de la lumière
DMCT	Dénombrement des Moisissures et des Levures Totales
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOCA-GC	Désoxycholique altéroglycol chitosane
DRX	Diffraction des rayons X
ERS	Espèces réactives de l'oxygène
K_P	Le coefficient de perméabilité
MEB	Microscopie électronique à balayage
MM	La masse moléculaire
NaOH	Hydroxyde de sodium
NGs	Nanogels
NPs	Nanoparticules
NVP	La N-vinyl-2-pyrrolidone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Principe actif
PCA	Plate count agar
PI	Indice de polydispersité
PVP	Le polyvinylpyrrolidone
Qtté	Quantité
SC	Le stratum corneum
T_r	Le temps de latence
UV	Ultra-Violet

Symboles

R^2 : Coefficient de corrélation (nm)

K : Constante du modèle de Korsmeyer-Peppas

J_{ss} : Flux à l'équilibre ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)

K_p : Coefficient de perméabilité ($\text{cm}\cdot\text{h}^{-1}$)

D : Coefficient de diffusion ($\text{cm}^2\cdot\text{h}^{-1}$)

T_r : Temps de rétention (h)

G : Module de stockage (Pa)

G' : Module de perte (Pa)

INTRODUCTION GENERALE

Ces dernières décennies, on assiste à un développement spectaculaire des nanotechnologies qui mettent au point des formes innovantes qui ont facilité la vie notamment pour les consommateurs. Ces derniers très passionnés pour les produits naturels tels que la curcumine, une phytomolécule prometteuse dans le domaine pharmaceutique pour ses innombrables vertus thérapeutiques pour le traitement des inflammations, diabète, stress oxydation et même les maladies graves telles que le cancer. [1]

La majeure partie de la population est déjà convaincue que la curcumine est une épice présentant un excellent potentiel thérapeutique. De fortes quantités sont ajoutées dans nos plats non seulement pour améliorer le goût mais aussi pour ses bienfaits sur la santé. Ce que la majorité écrasante des consommateurs ignore c'est que malheureusement on ne profite pas pleinement de la quantité consommée, la faible pharmacocinétique et biodisponibilité (11 ng/mL au pH physiologique) faibles limitent son utilisation.[2] Les doses orales administrées n'entraînent que des traces apparaissant dans le sang, la majeure partie de la dose étant excrétée *in vivo* rapidement. Notons dans ce contexte qu'une consommation excessive peut provoquer des nuisances pour la santé en cas de surdosage.[3]

Si dans les pays développés, plusieurs gammes de produits à base de curcumine sont déjà commercialisées avec une forte fréquence de ventes et prescrits par les organismes de santé.

Dans notre pays, on voit quotidiennement sur les médias des marques de compléments alimentaires, malheureusement, on note une forte carence de produits à base de curcumine sur le marché Algérien. A titre d'information, un seul produit existe et qui n'est autre que du curcuma supplémenté de poivre noir.

Toutes ces raisons évoquées nous ont motivé à formuler des nanogels à base de curcumine qui seront conditionnés sous forme de patches anti inflammatoires à action locale présentant des vertus sanitaires prouvés.

Notons aussi que développements récents en matière de conception pharmaceutique innovante a permis de mettre au point des systèmes nanostructurés qui combinent les avantages des nanoparticules et des matrices polymériques natives afin d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques, mécaniques et pharmacologiques.

Afin de répondre à notre problématique, nous avons structuré ce mémoire comme suit :

- Une partie théorique avec trois chapitres, le premier sur la curcumine, le deuxième entame des généralités sur les nanogels et le troisième chapitre présente les différentes voies d'administration.
- Une partie pratique qui est divisée en deux parties, la première définit les différents protocoles de formulation des trois nanogels et leurs méthodes de caractérisations ; la deuxième présente les différents résultats obtenus et leurs interprétations.

Enfin, on termine ce travail par une conclusion générale qui mettra l'accent sur les principaux résultats obtenus avec des recommandations et perspectives pour la continuité dans cet axe de recherche très passionnant.

CHAPITRE 1 : GENERALITE SUR LA CURCUMINE

La curcumine est un produit naturel, lipophile, extrait du curcuma, et couramment utilisée comme épice diététique. Elle a été utilisée dans la prévention et le traitement d'un large éventail de maladies. [4], [5]

Beaucoup d'articles ont été publiés en rapport avec la curcumine dont plupart au cours des 20 dernières années, comme illustré sur la figure ci-dessous. [5], [6]

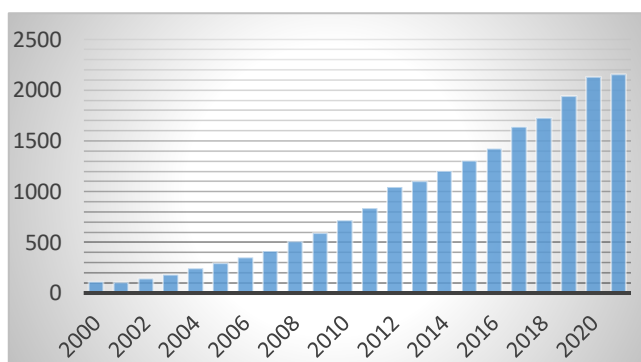


Figure 1-1 : Nombre de publications avec la curcumine selon Pub Med®

Dans ce chapitre on va définir la curcumine, introduire ses propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et thérapeutiques et de mettre le point sur les principaux obstacles qui limitent son application dans le domaine pharmaceutique.

Le curcuma et la curcumine

1.1. Le curcuma

Les épices tropicales sont utilisées depuis longtemps en cuisine et médecine traditionnelles. Parmi, on retrouve le curcuma ou (*Golden spice* ou *spice of life*) qui est utilisé en Inde depuis des millénaires en tant que plante médicinale et sacrée. On la trouve mentionnée dans les écrits de l'explorateur italien Marco Polo, qui l'a découvert lors de son voyage en Chine et en Inde vers 1290. [4], [6]

Le nom latin « *curcuma* » est dérivé du mot arabe « *Kourkoum* » qui était le nom original donné au safran. Il existe de nombreux pays producteurs de curcuma qui sont répartis dans le Sud-Ouest de l'Asie, on peut citer la Chine, la Thaïlande et le Cambodge mais le plus grand producteur est l'Inde. [4], [6]

Le curcuma appartient à la famille du gingembre (*Zingiberaceae*) et comprend plus de 80 espèces dans ce genre, telles que *Curcuma longa*, *Curcuma amada*, *Curcuma zedoaria*, *Curcuma aromatic*, *Curcuma raktakanta*. Parmi ces espèces, Le *curcuma longa* est le plus utilisé et le plus étudié. [4], [5], [7]

Le *curcuma longa* se présente sous différentes formes brutes ou produits d'extraction. L'huile essentielle et la poudre de curcuma sont les deux formes les plus utilisées. [4]



Figure 1-2 : l'espèce végétale curcuma longa [4]

La curcumine, également connue sous le nom de diféruloyl-methane, est un polyphénol hydrophobe dérivé du rhizome de plantes du genre curcuma. [8]

En général, les rhizomes du curcuma contiennent de 3 à 5 % des trois types de dérivés curcuminoïdes, qui constituent un groupe de pigments naturels, ce sont des substances isolées du curcuma. Elles sont au nombre de quatre :

- ⇒ la curcumine qui représente 77 % des curcuminoïdes ;
- ⇒ la déméthoxy-curcumine (17 %) ;
- ⇒ bis-déméthoxy-curcumine (3 %) ;
- ⇒ et la cyclocurcumine ;

Cependant la curcumine est le composé bioactif le plus important. [1], [3], [4], [9]

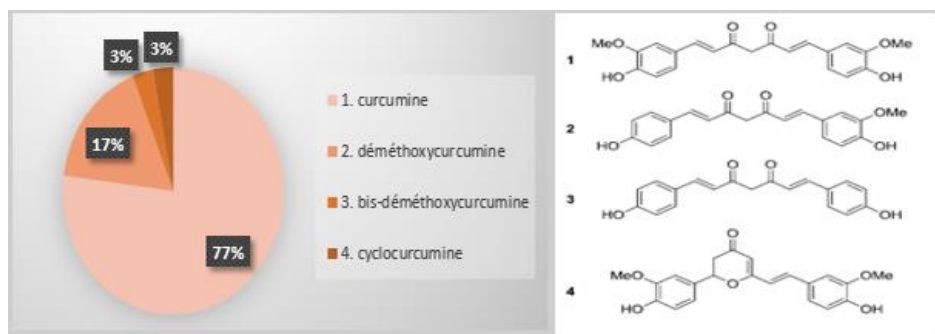


Figure 1-3 : la structure des curcuminoïdes présentes dans le curcuma et leurs proportions.

[4], [5], [10]

La curcumine est couramment utilisée comme colorant et comme additif alimentaire. L'OMS « Organisation Mondiale de la Santé » a fixé la dose journalière acceptable de curcumine en tant qu'additif alimentaire dans la fourchette de 0 à 3 mg/kg. [11]

1.1.1. La découverte de la curcumine

La curcumine a été découverte quand Vogel et Pelletier ont publié en 1815 dans le *Journal de Pharmacie et Sciences Accessoires* l'isolement de la « matière colorante jaune » des rhizomes de *Curcuma* dans leur essai intitulé « Examen chimique de la racine de *Curcuma* » et ce n'est qu'au cours de la première moitié du XXe siècle que ses caractéristiques biologiques ont commencé à être étudiées. [4], [9]



Figure 1-4 : L'origine de la curcumine [5]

1.1.2. La composition chimique de la curcumine

Le nom chimique de la curcumine est [1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione]. [11], [12]

C'est un composé amphiphile qui possède un centre et des extrémités polaires qui sont séparées par deux maillons insaturés apolaires. Heger et al. ont proposé une revue entièrement dédiée à l'étude structurale de la curcumine. [4]

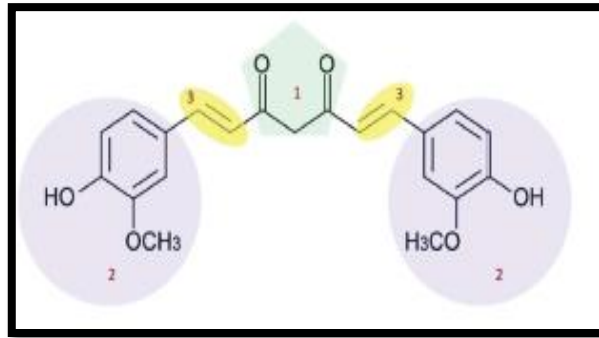


Figure 1-5 : La structure chimique de la curcumine. [7]

La curcumine possède trois substances chimiques : deux systèmes cycliques aromatiques de groupes o-méthoxyphénoliques, reliés par un connecteur à sept atomes de carbone comprenant un fragment b-dicétoone insaturé. Cette structure chimique rend la curcumine moins soluble dans l'eau à pH acide et neutre, mais soluble dans l'éthanol, les alcalis, le méthanol, l'acide acétique et le chloroforme, le diméthylsulfoxyde (DMSO) et l'acétone. [13]

La curcumine présente une tautomérie cétoénolique qui dépend de l'acidité de la solution. Dans les milieux acides et neutres, la forme céto est dominante, tandis que dans les milieux alcalins, elle existe sous forme d'énol. Cette dernière est stabilisée par une liaison hydrogène assistée par résonance, [11] comme le montre la figure suivante :

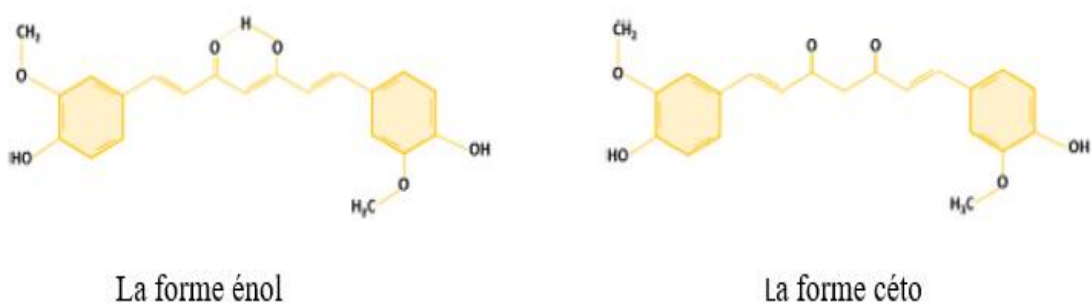


Figure 1-6 : la forme céto et énol de la curcumine. [10]

1.2.Extraction et purification de la curcumine

1.2.1. L'extraction de la curcumine

L'obtention de curcumine pure à partir de sources végétales est très importante pour la recherche fondamentale. Des méthodes d'extraction et de purification à haute efficacité qui répondent aux normes de chimie verte sont requises, y compris la sécurité, le respect de l'environnement, les exigences économiques et l'efficacité des processus.

Il existe deux manières d'obtenir la curcumine : par héli synthèse par méthode d'extraction à partir de la matière végétale. Néanmoins, l'obtention de curcumine naturellement présente dans les plantes par extraction reste le moyen le plus économique pour produire de la curcumine. Jusqu'à présent, diverses techniques d'extraction traditionnelles et avancées ont été utilisées. [7]. Les curcuminoïdes ne sont pas solubles dans l'eau donc l'extraction doit être faite à l'aide d'autres solvants.

Plusieurs solvants ont été étudiés tels que l'hexane, l'acétone, le dichloroéthylène, le méthanol et l'éthanol. L'acétone est le meilleur rendement d'extraction avec le rendement le plus élevé [4]

Quelle que soit la technique employée, la seule manière d'obtenir une curcumine pure est de l'isoler par méthode chromatographique préparatoire comme la colonne chromatographique sur gel de silice. Bien que l'extraction et la séparation de la curcumine de la poudre de curcuma aient été signalées dès 1815, des méthodes d'extraction plus perfectionnées et plus avancées ont été mis au point [14]. Des méthodes d'extraction par soxhlet, par ultrasons, par micro-ondes, par raffinage en zone et par trempage ont donné de bons résultats. Cependant les extractions par soxhlet, par ultrasons et par micro-ondes sont les plus couramment employées. Récemment, les méthodes assistées par impulsion ultrasons et micro-ondes ont également été rapportées comme étant concurrentielles aux méthodes continues. [7], [14]

Après extraction, la curcumine se présente sous forme d'un composé cristallin (poudre cristalline) de couleur orange-jaune vif. [6], [8]

Le schéma suivant résume les différentes méthodes utilisées pour l'extraction de la curcumine. [12]

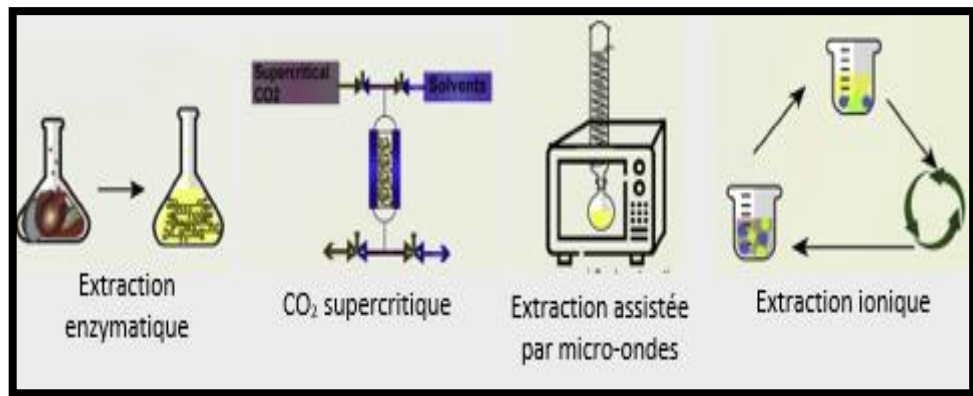


Figure 1-7 : Schéma résume les méthodes d'extraction avancées. [3], [7]

1.2.2. La purification de la curcumine

Après une extraction, la curcumine est ensuite séparée et purifiée en fonction de facteurs tels que la polarité, l'interaction du ligand et la solubilité. Une série de méthodes de purification tel que : la chromatographie sur colonne, la chromatographie liquide haute performance semi-préparatoire, et la cristallisation... ; ont été développées pour la séparation et la purification. [7]

Le schéma suivant résume les différentes méthodes utilisées la purification de la curcumine. [7]

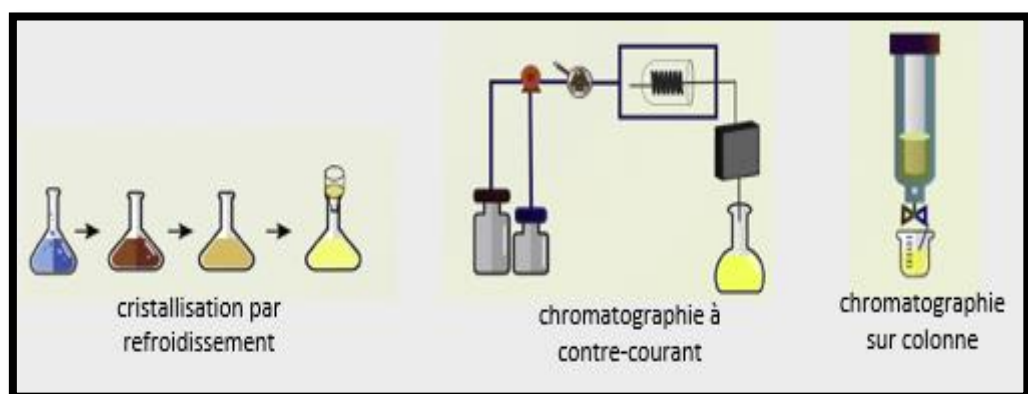


Figure 1-8 : Schéma des méthodes de purification. [7]

1.3. Propriétés physico chimique de la curcumine

Les informations sur les propriétés physico-chimiques de la curcumine sont essentielles à l'interprétation et la compréhension de sa pharmacodynamique ou sa pharmacocinétique.

Solubilité

La curcumine est pratiquement insoluble dans l'eau à pH acide et neutre (3,12 mg/l à 25°C), mais soluble dans les solvants organiques polaires et non polaires ainsi que dans les alcalis ou dans des solvants extrêmement acides tels que l'acide acétique glacial. La curcumine est soluble dans l'acétone, le méthanol et l'éthanol. [15], [16]

pKa et coefficient de partage

On rapporte que la curcumine a trois valeurs de pKa différentes. Les première et deuxième valeurs proviennent des deux groupes OH phénoliques, et la troisième valeur provient du proton énolique. Dans quelques publications, les valeurs de pKa sont dans un intervalle de [8.5 - 11] et dépendent de la méthode expérimentale utilisée. Le coefficient de partage octanol-eau de la curcumine est de 3,29. [11], [14]

Propriété photochimique de la curcumine

Les études ont montré que la curcumine est sensible à la lumière et produit de l'oxygène singulet et d'autres espèces réactives de l'oxygène (ERS) lorsqu'elle est exposée à la lumière du soleil mais elle est stable à la chaleur. Donc il est recommandé de protéger de la lumière les échantillons biologiques contenant de la curcumine. [15], [17]

1.4. Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption, le métabolisme et la distribution dans les tissus sont des paramètres importants pour qu'un composé puisse être utilisé comme agent thérapeutique. Il a été démontré que la curcumine possède des activités thérapeutiques, ce qui constitue une option non toxique pour le traitement combiné de nombreuses maladies. Elle peut être administrée par voie orale, par injection sous-cutanée, intrapéritonéale ou intraveineuse, ou encore par voie topique ou nasale.

Cependant, des éléments de la littérature à travers les études de pharmacocinétique et de biodisponibilité ont révélé une absorption et bio distribution, un métabolisme et une biodisponibilité médiocres malgré sa grande importance pharmacologique et aussi sa structure instable et sa faible solubilité. Ils ont donc limité l'utilisation clinique de la curcumine. [3], [5], [8], [18]

Au cours de la dernière décennie, beaucoup de progrès ont été réalisés dans l'amélioration de la biodisponibilité de la curcumine par recherches scientifiques intensifiées. On a également essayé de trouver des solutions possibles en utilisant les approches les plus récentes et en développant un système d'administration efficace, pour permettre de solubiliser ou d'encapsuler la curcumine. [3], [13]

Cependant, de nombreuses approches ont été étudiées, telles que l'utilisation de substances qui interfèrent avec la glucuronidation, l'utilisation d'analogues structuraux de la curcumine et également l'utilisation de stratégies technologiques. Plusieurs produits récents, dont des micro/ nano émulsions, des liposomes, des micelles, des micro/nanoparticules et des supports nano lipidiques, des nano-formulations ont été mis au point pour pouvoir utiliser les avantages médicaux de la curcumine et de ses dérivés et assurer une circulation plus longue, une meilleure perméabilité et une résistance aux processus métaboliques, ainsi que la délivrance précise et sélective de la curcumine au site cible. [3], [13], [16], [18]

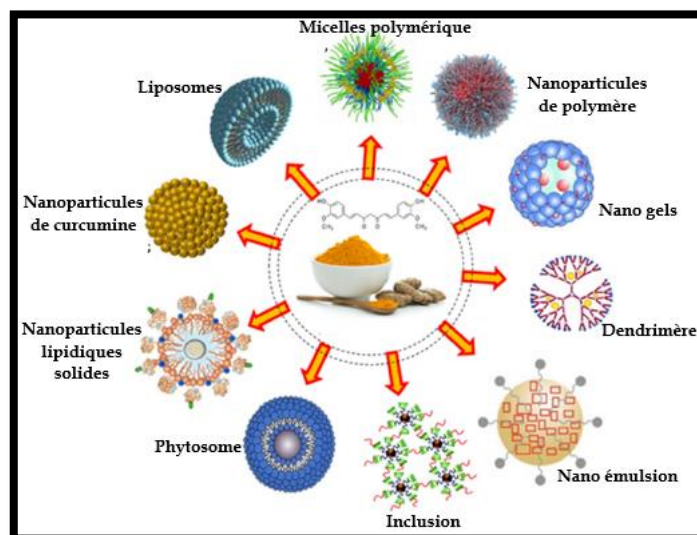


Figure 1-9 : Propriétés thérapeutiques de la curcumine.

Au début du XXI^e siècle, la curcumine était largement utilisée dans la médecine ayurvédique notamment pour la thérapie antiseptique, analgésique et antipaludéenne.

Récemment, on a découvert que la curcumine est une molécule pléiotropie et possède de multiples effets biologiques, dont certains jouent un rôle important en tant que facteur antioxydant, anticancéreux, antibactérien, anti-inflammatoire et hypolipidémie, anti viral. Les récentes études ont montré que la curcumine présente un effet thérapeutique contre le covid-19. [17], [19]

Au cours des 30 dernières années, il a été démontré que la curcumine avait un effet thérapeutique pour le traitement du cancer, les maladies auto-immunes, les maladies métaboliques, les maladies neurologiques, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, les maladies du foie et diverses autres maladies inflammatoires. [14]–[16]

L'absence de toxicité et d'effets secondaires ainsi que sa disponibilité en grandes quantités en tant que produit naturel, utilisé dans des groupes de population depuis des siècles, sont des avantages supplémentaires dans l'application de cet agent pour la prévention et le traitement d'une variété de maladies malignes et non malignes. [5], [20], [21] .



Figure 1-10 : Schéma représentant les différents effets thérapeutiques de la curcumine. [9],

[13]

1.5.L'activité anti inflammatoire de la curcumine

1.5.1. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments largement répandus et très utilisés en rhumatologie et en traumatologie, ainsi que dans les traitements antidouleurs, ils peuvent réduire la douleur, l'inflammation, et dans certains cas, la fièvre.

Ils sont symptomatiques, (c'est à dire qu'ils ne suppriment pas la cause de l'inflammation mais seulement sa conséquence) et sont indiqués quand l'inflammation (processus normal de défense contre les agressions) devient gênante, notamment à cause de la douleur qu'elle provoque. [9], [22]

1.5.2. L'inflammation

Une inflammation est une rougeur, une sensation de chaleur, une enflure et un afflux de sang accru qui se produisent en raison d'une infection, d'une maladie ou d'une blessure. L'inflammation est la deuxième étape critique du processus de cicatrisation. Elle est souvent décrite comme la première étape d'une régénération cutanée optimale. [21]

1.5.3. Mécanisme anti-inflammatoire de la curcumine

Un grand nombre d'études ont prouvé que la curcumine possède une variété d'activités biologiques, dont l'effet anti-inflammatoire qui est une caractéristique importante. L'effet anti-inflammatoire de la curcumine peut prévenir efficacement les symptômes d'autres ces maladies et devrait être un médicament candidat pour le traitement [9]

La curcumine exerce des effets anti-inflammatoires en régulant les voies de signalisation inflammatoires et en inhibant la production de médiateurs inflammatoires. Le stress oxydatif est étroitement lié aux processus inflammatoire. L'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) entraîne un stress oxydatif, qui renforce l'inflammation en activant les facteurs de transcription associés à l'inflammation. La curcumine réduit la production d'ERO donc elle réduit l'inflammation grâce à son activité anti oxydante. [8], [9], [21], [23]

Aujourd'hui, la pharmacocinétique et les effets anti-inflammatoires de la curcumine ont été améliorés dans une certaine mesure par la modification structurelle et la modification de la curcumine, par des formulations et l'association avec d'autres molécules. [9], [21]

1.6. Conclusion :

La curcumine est connue comme l'un des produits candidats pour produire des « *médicaments miracles de la vie* » en raison de ses nombreuses utilisations biologiques mais malgré ses propriétés favorables, ses caractéristiques pharmacologiques médiocres font que son applicabilité en médecine est actuellement limitée. [10]

Les propriétés pharmacologiques de la curcumine peuvent être améliorées par diverses approches. Plusieurs recherches comme cité précédemment ont montré que la curcumine incorporée dans des nano formulations est devenue une meilleure option thérapeutique en raison de ses effets thérapeutiques supérieurs.[24]

**CHAPITRE 02 : LES
NANOTECHNOLOGIES ET LES
NANOGELS**

Introduction :

De nouveaux vecteurs de médicaments ont été développés avec des caractéristiques physicochimiques améliorées et visant à améliorer l'efficacité des médicaments en modifiant leur mode de libération, leur absorption, leur distribution, leur métabolisme et leur élimination. Avec l'avènement des nanotechnologies, les limites des systèmes d'administration conventionnels ont été largement surmontées. [25]

Ce chapitre a pour but de définir les différentes nanotechnologies utilisées dans le domaine médical, et détaille une forme topique d'administration des médicaments qui constitue l'objectif principal de notre étude ; il s'agit des nanogels.

2.1. Les nanotechnologies

La nanotechnologie est enfin rentrée dans le domaine de l'administration des médicaments. Les performances des systèmes intelligents d'administration de principes actifs sont continuellement améliorées dans le but de maximiser l'activité thérapeutique et de minimiser les effets secondaires indésirables.

La nanotechnologie a pour synonyme nanoscience. Elle désigne l'ensemble des technologies et des sciences traitant des matériaux qui a pour point commun la taille nanométrique nanomètre.

Grâce aux nanotechnologies, les scientifiques acquièrent la capacité de comprendre et de manipuler les matériaux à l'échelle des atomes et des molécules., qui présentent les propriétés clés suivantes ; [26]

- ✓ Les nanostructures ont au moins une dimension d'environ 1-100 nm.
- ✓ Elles sont conçues par des méthodologies qui permettent un contrôle fondamental des attributs physiques et chimiques des structures à l'échelle moléculaire.
- ✓ Elles peuvent être combinées pour former des structures plus grandes.

Richard Feynman, était le premier à introduire le concept de nanotechnologie en 1960 dans une conférence comme étant un domaine important pour les futures recherches scientifiques. La recherche en nanotechnologie peut être développée pour faire progresser

les communications, l'ingénierie, la chimie, la physique, la robotique, la biologie et la médecine. Les nanotechnologies ont été utilisées en médecine pour l'administration de médicaments thérapeutiques et le développement de traitements pour une variété de maladies et de troubles. Il y a donc des avancées très significatives dans ces disciplines.[27]

La taille nanométrique des particules régit les propriétés de surface inhérentes, la réactivité biochimique et les propriétés mécaniques quantiques des biomatériaux. Les divers systèmes de nanopORTEURS utilisés pour la délivrance de médicaments comprennent les nanoparticules, les liposomes, les micelles, les nanogels, les nanotubes de carbone, les dendrimères, etc. [25]

2.2. Les types de produits des nanotechnologies

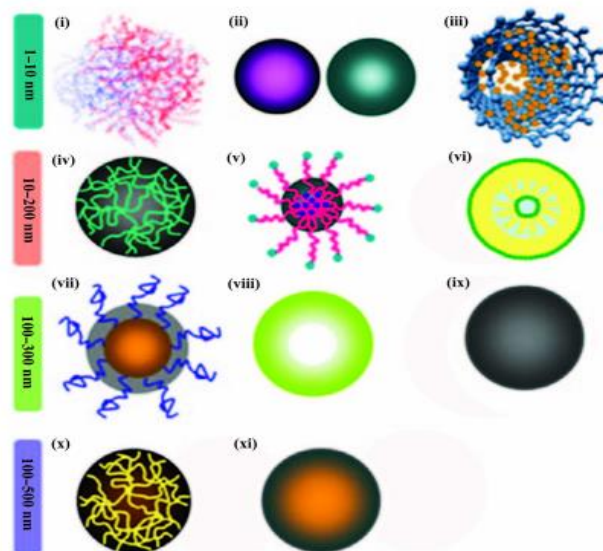


Figure 2-1 : Types de produits de la nanotechnologie utilisés dans le domaine médical (i) dendrimère, (ii) nanoparticules de métal ou d'oxyde métallique, (iii) nanotube de carbone, (iv) nanogel, (v) micelle, (vi) nanoparticules lipidiques/liposomes, (vii) nanoparticule de polymère, (viii) nanoparticule creuse, (ix) nanoparticule solide, (x) microgel et microparticule.[25], [28]

2.2.1. Nanoparticules (NPs)

Les nanoparticules (NPs) apparaissent comme une forme importante pour l'administration des médicaments afin d'améliorer les profils de libération, le ciblage,

augmentation de la biodisponibilité, réduction des effets secondaires et aussi pour surmonter la résistance aux médicaments. [29] [30]

Les NPs se présentent sous forme de sphères, d'aiguilles, des barres cubiques, cages, et prismes. Ce sont des systèmes colloïdaux, d'une échelle allant de 10 à 1000 nm et peuvent transporter des médicaments à petites molécules, des protéines, des cellules souches, etc. [29] [30]

De nombreux polymères peuvent être utilisés dans la composition des nanoparticules pour assurer une libération prolongée du médicament. [29] [30]

Il existe plusieurs types de nanoparticules :

- Les nanoparticules naturelles comme les virus,
- Les nanoparticules qui sont des sous-produits des processus de production issus notamment des gaz d'échappement,
- Les nanoparticules fabriquées intentionnellement dans le cadre des nanotechnologies. [31], [32]

La fabrication des nanoparticules se fait de plusieurs manières : [33]

- En réduisant peu à peu les particules,
- En les construisant atome par atome,
- Par auto-assemblage.

2.2.2. Dendrimères

Les dendrimères sont des macromolécules arborescentes multivalentes qui ont une structure définie et bien ramifiée ; utilisées comme nanoporteurs pour la délivrance d'une grande variété de médicaments et de composés bioactifs.

Les dendrimères peuvent être utilisés pour traiter une variété de blessures du genou car ils aident à protéger le site de la blessure et de minimiser les effets secondaires de médicaments. Ils améliorent également l'administration ciblée des médicaments, augmentent les paramètres pharmacocinétiques et régulent la libération des médicaments au site d'injection. [31], [33]

2.2.3. Liposomes

Les liposomes sont des nanopORTEURS les plus anciens (des années 1970). Ils contiennent un noyau hydrophile qui peut encapsuler des médicaments hydrophiles et une bicouche externe pour transporter les médicaments lipophiles. Les liposomes peuvent être fabriqués avec des matériaux fonctionnels et modifiés avec des agents de ciblage. Les liposomes ont généralement une taille comprise entre 80 et 200 nm.

L'encapsulation de médicaments dans des liposomes réduit leur toxicité tout en augmentant leur efficacité. Bien que les liposomes soient des transporteurs qui présentent des problèmes de stabilité nécessitant des études plus approfondies pour les surmonter. [26], [30]

2.2.4. Micelles

Les micelles sont des nanopORTEURS amphiphiles et auto-assemblés pour l'administration de médicaments au site ciblé. Ils peuvent incorporer des médicaments peu solubles dans l'eau et garantir une libération contrôlée du médicament. Elles protègent les médicaments de la dégradation et de la clairance rapide.

Les micelles sont extrêmement souhaitables pour le ciblage systémique et local des médicaments en raison de leur petite taille (entre 50 et 500 nm), de leur cinétique de libération et de la dégradation contrôlable dans un environnement physiologique [31]

2.2.5. Exosomes

Les exosomes sont des vésicules membranaires non immunogènes obtenues à partir de cellules spécifiques et peuvent constituer un système idéal d'administration de médicaments en raison de leur biocompatibilité, leur ciblage élevé, leur faible toxicité et de leurs effets pharmacologiques naturels. Ces nanovésicules contiennent des lipides bioactifs, des protéines telles que des protéines de choc, des protéines de transport, etc. Les exosomes présentent une taille de près de 50 à 150 nm. [30]

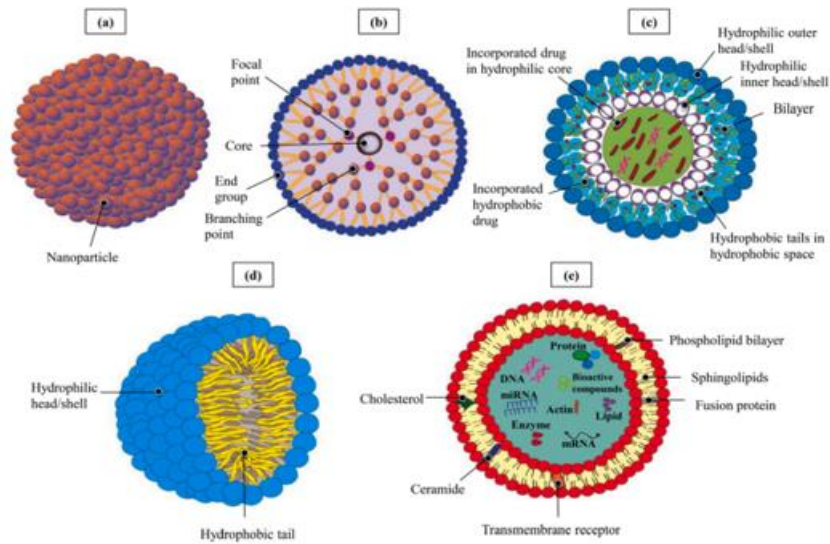


Figure 2.2 : les différentes structure des nanotechnologies (a) nanoparticules b) dendrimères c) liposomes d) Micelles e) exosome

Parmi les systèmes d'administration de médicaments qui suscitent un intérêt croissant ces dernières années ; les nanogels sont considérés comme des systèmes d'administration de médicaments les plus performants en raison de leurs exceptionnelles propriétés [25]

2.3. Les nanogels

L'introduction des nanogels a constitué une étape révolutionnaire dans le diagnostic et le traitement des maladies, car il est possible d'obtenir de nouveaux biomatériaux aux propriétés nettement améliorées.[34]

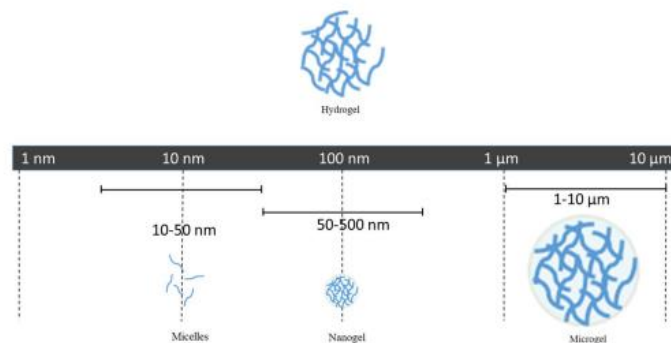


Figure 2.3 : Représentation schématique de la construction en réseau des hydrogels, des micelles, des nanogels et des microgels.[35]

2.3.1. Généralités sur les nanogels

Les nanogels (NGs) sont des particules d'hydrogel de taille nanométrique, qui peuvent être facilement chargées de substances bioactives.

Les NGs combinent les caractéristiques et les avantages des nanoparticules (NPs) avec ceux des hydrogels. Cette combinaison est bénéfique pour les applications de libération de médicaments : l'hydrophilie, la flexibilité et l'adaptabilité des hydrogels sont combinées avec la durée d'action dans la circulation sanguine et la surface plus élevée pour l'adsorption et la libération de médicaments des NPs, ce qui augmente la possibilité d'être ciblé activement ou passivement sur la biophase désirée, par exemple, les sites tumoraux. [34]

Les nanogels sont des réseaux d'hydrogel tridimensionnels de taille nanométrique et comprennent principalement des matériaux polymères réticulés qui ont tendance à gonfler et à retenir une solution aqueuse, sans se dissoudre dans le milieu. Ils comprennent généralement de nombreux polymères naturels ou synthétiques ou leur combinaison. La taille, la souplesse, le caractère amphiphile, la charge, la porosité et la dégradabilité des nanogels peuvent être contrôlés en modifiant leur composition chimique. [36], [37]

Les nanogels ont été utilisés dans divers domaines importants tels que le diagnostic, l'imagerie, la biotechnologie, etc. mais le rôle principal a été observé dans le domaine de l'administration de médicaments. Leurs caractéristiques physicochimiques spécifiques les rendent plus avantageux que d'autres nanomatériaux utilisés dans le domaine biomédical.

Les nanogels favorisent également leur ciblage actif en présentant des caractéristiques uniques telles qu'une réactivité sensible aux stimuli et une capacité à s'assouplir et à gonfler afin d'atteindre une délivrance contrôlée au site d'action. [25]

Leur remarquable intégrité structurelle permet d'incorporer diverses molécules, y compris de petits matériaux inorganiques, dans de grandes macromolécules ; Ces propriétés polyvalentes du système nanogel sont rares dans d'autres nano formulations, principalement la capacité de piéger des molécules aux propriétés physicochimiques variables dans la même formulation. [38]

2.3.2. Classification des nanogels

Les nanogels peuvent être classés selon la nature de la réticulation des chaînes de polymères, le mécanisme de libération du médicament et la structure du nanogel. [34]

a. Classification basée sur les techniques de réticulation

↳ Nanogels physiquement réticulés

Les nanogels se forment grâce aux interactions physiques qui ont lieu entre les chaînes de polymère, ce qui permet d'encapsuler plusieurs molécules biologiquement actives

(Biomacromolécules et substances hydrophobes).

↳ Nanogels chimiquement réticulés

La réticulation chimique est généralement employée pour préparer des nanogels ayant une structure poreuse ou micellaire. Ceux-ci sont composés de liaisons covalentes permanentes présentes dans tous les réseaux de gel. Les caractéristiques physico-chimiques des nanogels réticulés sont régies par les liaisons chimiques et les parties fonctionnelles situées dans le réseau de gel. Diverses approches sont utilisées pour la synthèse de nanogels chimiquement réticulés, comme la réticulation par disulfure réticulation à base d'amine, la réticulation basée sur la chimie du clic et la réticulation photo-induite.

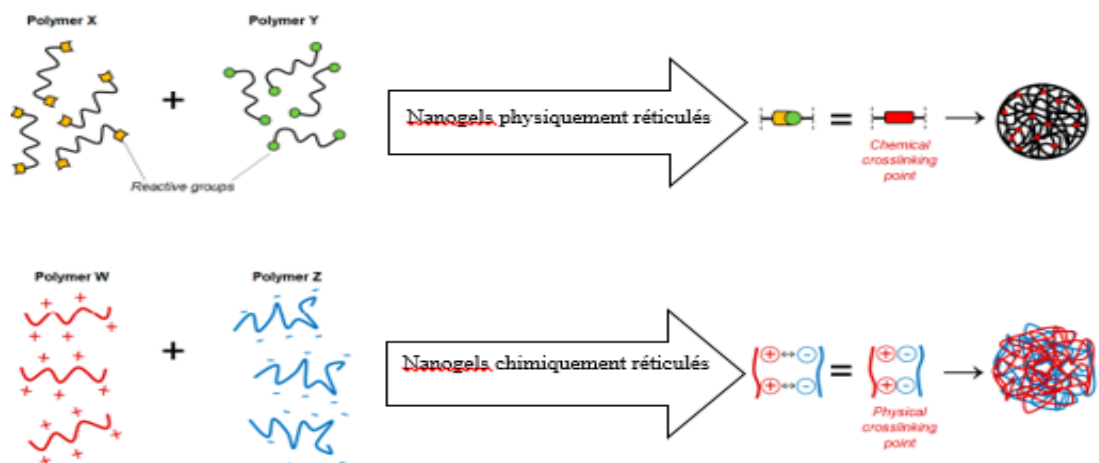


Figure 2.4 : Résumé des méthodes de réticulation chimique et physique dans les nanogels[39]

b. Classification basée sur le mécanisme de libération à partir de nanogel

Les nanogels peuvent également être classés en fonction du mécanisme de libération des médicaments :

- ✓ Nanogels non sensibles : La diffusion du médicament à partir du système nanogel se fait par gonflement de la matrice nanogel, par conséquent, la libération du médicament à partir de la matrice nanogel dépend principalement de sa taille de maille. Les petites molécules de médicament diffusent facilement, tandis que les macromolécules telles que les protéines sont libérées de la matrice de manière prolongée,
- ✓ Nanogels sensibles aux stimuli (nanogels intelligents) : Les nanogels sensibles aux stimuli sont des particules de nanogels polymères qui répondent à des stimuli externes en modifiant leurs caractéristiques physicochimiques, notamment leur capacité de gonflement, leur teneur en eau, leur perméabilité, leur indice de réfraction et leur hydrophilie/hydrophobie. Les stimuli externes peuvent être des stimuli physiques (la lumière, la température, le champ électrique, etc.) et les stimuli chimiques (le pH, la force ionique, les agents chimiques, etc.).

c. Classification basée sur la structure des nanogels

Les nanogels peuvent présenter un large éventail d'arrangements spatiaux en raison de la présence de matériaux de départ variés dans la formulation des nanogels, leurs formes sont très ajustables. Moya-Ortega et al. ont classé les nanogels sur la base de leurs formes, à savoir noyau-coquille, creux, multicouche, chevelu et fonctionnalisé (figure ci-dessous)

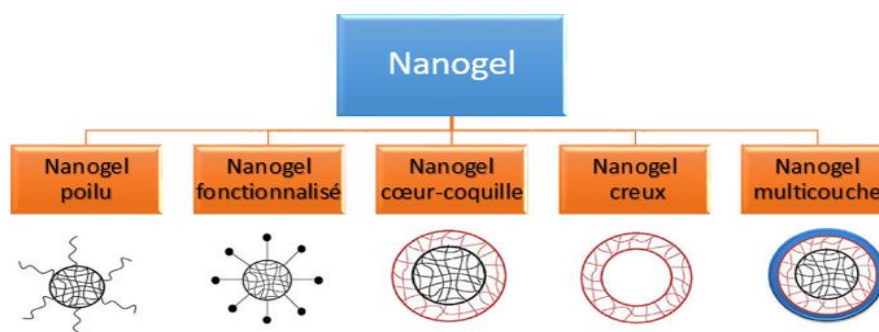


Figure 2.5 : les différentes structures des nanogels [25]

2.3.3. Techniques de préparation des systèmes de nanogels

Les nanogels peuvent être obtenus par des méthodes d'émulsification ou de polymérisation hétérogène.[40]

Les systèmes de délivrance de nanogels peuvent être synthétisés selon un certain nombre de techniques comme le montre la figure suivante :[25]

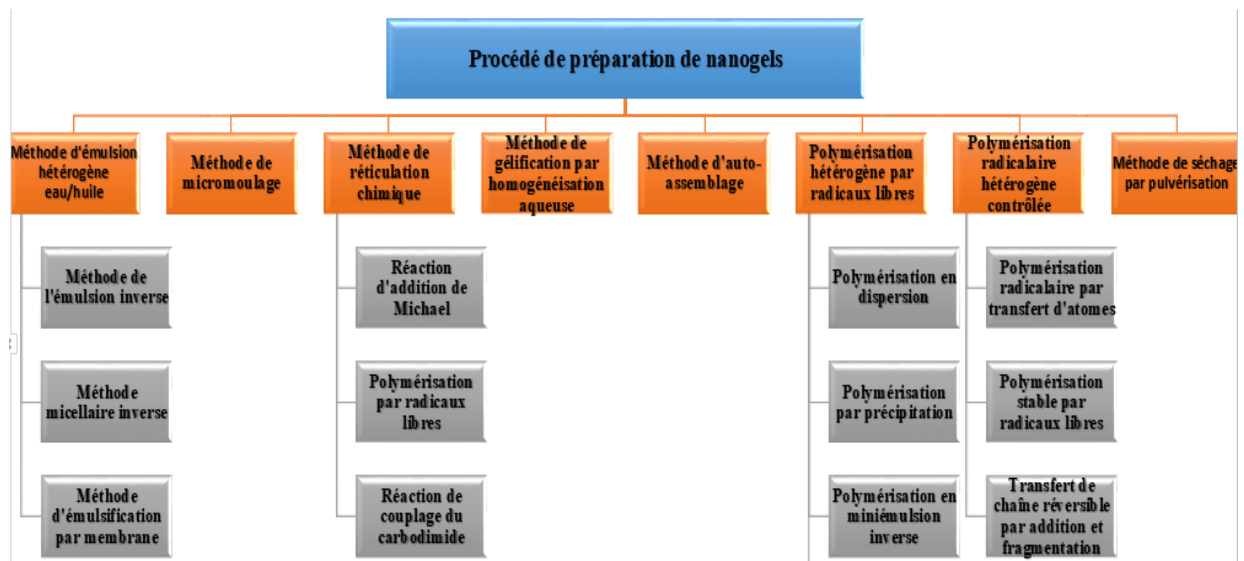


Figure 2.6 : Représentation schématique des différentes techniques utilisées pour la préparation des nanogels.[25]

2.4. Application des nanogels

Les voies d'administration de médicaments à base de nanogels améliorent l'efficacité et la sécurité de plusieurs médicaments, grâce à leurs propriétés physicochimiques, et améliorent la facilité d'administration, comme le confirment des études in vivo. Les nanogels présentent une toxicité minimale pour les tissus avoisinants. : [41]

Les exemples d'applications des nanogels dans le domaine pharmaceutique :

- ✓ Administration transdermique d'un médicament : Une formulation de nanogel contenant du diclofénac sodique a été préparée par la méthode de diffusion émulsion-solvant, puis incorporée dans un Carbopol 940. La formulation a montré des propriétés de perméabilité et une stabilité optimales avec une libération prolongée du médicament.
- ✓ Applications ophtalmiques : Des supports lipidiques nanostructurés cationiques chargés de curcumine ont été préparés par des techniques de film-ultrasons et des agents gélifiants thermosensibles ont été utilisés pour améliorer la rétention pré-oculaire et la capacité de perméation oculaire de la curcumine. La curcumine présente une charge maximale de médicament dans l'hydrogel, et les résultats de rhéologie ont montré que la température de transition de phase était de 34°C. Les tests réalisés ont indiqué que l'hydrogel était efficace.
- ✓ Applications pour le traitement du diabète : Lee et al. (2012) ont mis au point un nanogel inhalable chargé de chitosane et d'acide désoxycholique altéroglycol chitosane (DOCA-GC) pour surmonter le problème d'injection de dose journalière de l'insuline dans les muscles, ce qui est un processus très douloureux. Les nanogels ont conféré une hypoglycémie constante sur une période de 2 jours comparativement à faible dose.
- ✓ Support pour les agents antifongiques : Dans les infections fongiques, il est préférable d'utiliser la voie transdermique. Un nanogel fluconazole-chitine a été formulé en utilisant la chimie de régénération et la méthode de broyage humide. Les nanogels de chitine ont été développés à partir d'une solution de chitine. Le fluconazole-chitine a suivi un modèle de libération contrôlée qui est parfait pour la disponibilité continue du fluconazole sur une longue période [42]

2.5. Propriétés des nanogels

- ✓ **Haute teneur en eau (gonflement) :** Les nanogels présentent des propriétés de gonflement et de dégonflement rapides. Ils sont solubles dans l'eau et présentent les avantages des hydrogels avec en plus certains avantages nécessaires dus à leur taille nanométrique. [25], [34], [41], [42]
- ✓ **La souplesse :** La souplesse des nanogels est un paramètre très important dans le domaine biomédical et modifie leurs propriétés de biodistribution. La souplesse peut être ajustée en modifiant la structure chimique du nanogel. [10], [42]
- ✓ **Stabilité colloïdale :** La charge de surface des polymères empêche le développement d'agrégats dans la circulation sanguine, ainsi que les problèmes associés. Ce phénomène peut être modifié en augmentant le potentiel zêta, ce qui entraîne des forces répulsives plus importantes entre les particules, ce qui stabilise les nanogels sur le plan électrostatique. [10], [41], [42]
- ✓ **Biocompatibilité et dégradabilité :** Des polymères naturels ou synthétiques sont utilisés pour synthétiser les nanogels. Ils sont biocompatibles et biodégradables, ce qui empêche leur accumulation dans la circulation systémique. Plusieurs polymères à base de polysaccharides comme le chitosane, l'acide polyacrylique, la méthylcellulose et l'alginate de sodium peuvent être utilisés pour formuler des nanogels. Ces polymères sont stables, non toxiques, hydrophiles et biodégradables dans la nature. [42]
- ✓ **Taille des particules :** Les nanogels sont capables de diffuser à travers la peau, les tissus ou les zones compromises de l'endothélium et, dans certains cas, grâce à un système de transport spécifique. Certaines voies d'administration sont confrontées au défi de traverser la barrière hémato-encéphalique en raison de la taille de leurs particules. Pour surmonter ce problème, on a donc mis au point des nanogels dont le diamètre est compris entre 20 et 200 nm, ce qui leur permet de traverser la barrière tout en inhibant les mécanismes de clairance rapide. [41], [42]

**CHAPITRE 3 : VOIES
D'ADMINISTRATION DES
MEDICAMENTS**

Introduction :

Plusieurs substances telles que des produits chimiques, des médicaments, des anticorps, des cellules ou d'autres agents peuvent être administrées par différentes voies. De nombreuses voies sont bien documentées dans la littérature. Étant donné que chacune présente des avantages et des inconvénients. Pour choisir la voie la plus appropriée, il faut connaître ; l'absorption, la biodisponibilité et le métabolisme des substances qui sont des facteurs qui doivent être soigneusement pris en compte. Ce chapitre va présenter les différentes voies d'administration de médicaments et en particulier la voie transdermique.

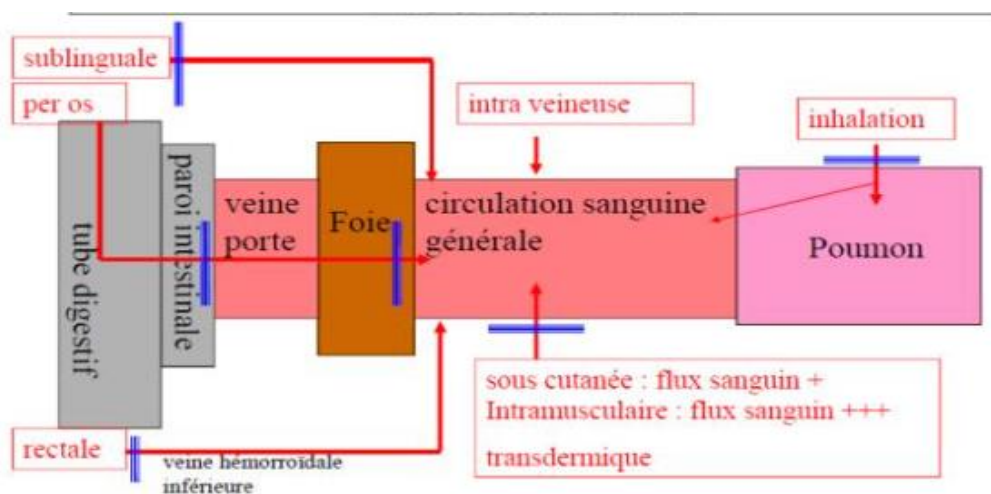


Figure 3.1 : Les différentes voies d'administrations des médicaments

3.1. Voies d'administration entérales

L'administration entérale consiste à introduire des substances dans le tractus gastro-intestinal par la bouche ou par l'anus à l'aide d'un suppositoire. L'avantage de l'administration entérale réside dans le fait qu'il est possible d'administrer de grandes quantités de substances ou de solutions non stériles. [29]

- **Voie orale :** La voie d'administration orale est la plus largement utilisée pour l'administration de médicaments et présente de nombreux avantages par rapport à d'autres voies (la plus sûre et la moins coûteuse, administration indolore et auto-application, d'où une grande conformité). Le tractus gastro-intestinal offre une

grande surface d'absorption, un excellent apport sanguin et un temps de séjour important, ce qui est propice l'absorption des médicaments. [29] [43]

Les médicaments administrés par voie orale, leur phase d'absorption peut débuter au niveau de la bouche ou de l'estomac mais, habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le médicament passe par la paroi intestinale et le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. C'est pourquoi ces médicaments sont souvent utilisés par voie intraveineuse à des doses réduites, pour un même effet.[44]

Comparée aux autres voies, la voie orale est la plus naturelle, la moins compliquée, la plus pratique pour administrer des médicaments. Parmi les inconvénients, citons :

- la lenteur de la réponse par rapport à d'autres formes,
 - le risque d'absorption irrégulière des médicaments (en fonction de facteurs tels que la constitution de l'intestin, la quantité et le type d'aliments présents au moment de l'ingestion),
 - la destruction du médicament par une réaction acide dans l'estomac,
 - la modification chimique (métabolisme) de nombreux médicaments par la paroi intestinale et le foie, en conséquence la diminution de la quantité du produit actif qui atteint la circulation sanguine. [44], [45]
-
- **Voies sublinguale et buccale :** La voie sublinguale est particulièrement utilisée pour le traitement de l'angine parce que son absorption est rapide et que le médicament pénètre immédiatement dans la circulation sanguine sans passer par la paroi intestinale et le foie. Cependant, la plupart des médicaments ne peuvent pas être administrés par voie sublinguale, car ils seraient absorbés de manière incomplète ou irrégulière. L'administration buccale ou sublinguale évite les effets destructeurs qui peuvent être rencontrés dans l'estomac après une administration orale. [29] [45]

 - **Voies rectale :** Dans ce cas, le médicament est mélangé à une substance cireuse qui se dissout ou se liquéfie lorsqu'elle est introduite dans le rectum. La paroi rectale est mince et très irriguée, et le médicament est absorbé rapidement. Les suppositoires sont prescrits aux personnes incapables de prendre leurs

médicaments par la bouche à cause des nausées. Les médicaments stimulants peuvent devoir être injectés sous forme de suppositoires.

- **Voie vaginale :** Certains médicaments peuvent être administrés par voie vaginale chez les femmes sous forme de solution, de gélule, de crème, de gel ou d'ovule. Le médicament est lentement absorbé par la paroi vaginale. Cette voie est souvent utilisée pour administrer des œstrogènes aux femmes au moment de la ménopause pour soulager les symptômes vaginaux tels que la sécheresse, la sensibilité et les rougeurs.

3.2. Voie d'administration parentérale

La voie d'administration parentérale, c'est-à-dire **sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intradermique et intra-artérielle**, cutané, etc. Elles possèdent également de bonnes caractéristiques d'absorption et assurent une bonne biodisponibilité des médicaments. [46] [47]

Aujourd'hui, de nouveaux systèmes d'administration parentérale de médicaments tels que biodégradables, les patchs transdermiques, les transporteurs colloïdaux comme les liposomes, les nanoparticules, les injections intramusculaires, jouent un rôle majeur. Les nouvelles préparations permettent une administration soutenue, ciblée et contrôlée de médicaments [46], [47]

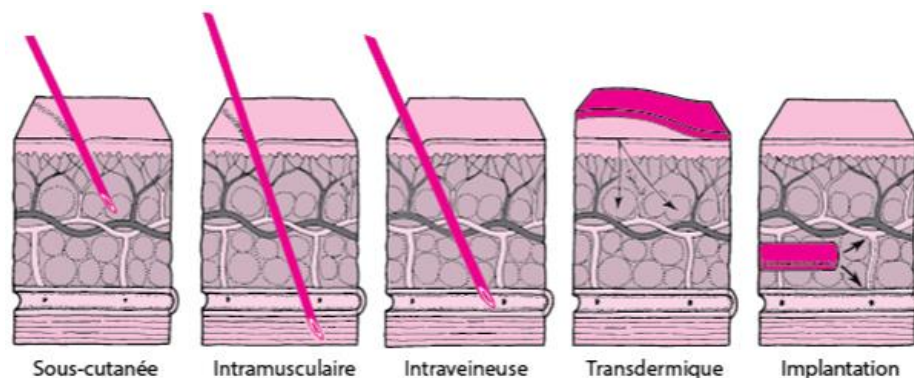


Figure 3.2 : Les différentes voies parentérales [48]

3.2.1. Avantages de la voie parentérale

- Une action rapide du traitement car le médicament rejoint facilement la circulation sanguine.
- Le principe actif du médicament n'est pas altéré par le passage dans le tube digestif
- Une administration en urgence est possible et facilitée. [49]

3.2.2. Inconvénients des voies parentérales

- Parce qu'il nécessite de "piquer", il peut engendrer une certaine douleur.
- Certaines personnes sont phobiques des aiguilles, ce qui rend l'injection plus difficile.
- Le risque de transmettre des germes. [46]

- **Voie d'administration nasale** : La muqueuse nasale est dotée d'un tissu lymphoïde associé au nez, de cellules dendritiques, d'une grande surface et d'un faible taux d'enzymes protéolytiques qui constituent un système de défense primaire contre les agents pathogènes. L'administration par voie nasale permet aux médicaments de contourner la barrière hémato-encéphalique. Pour être inhalé et absorbé par la mince muqueuse qui tapisse le tractus nasal, un médicament doit être administré sous forme de petites gouttes pulvérisées dans l'air.

3.3. Voie d'administration locale

3.3.1. Voie transdermique (cutanée)

a) Définition :

Les médicaments appliqués sur la peau sont habituellement utilisés pour leur effet local, notamment pour le traitement des troubles cutanés superficiels tels que le psoriasis, l'eczéma, les infections de la peau (virales, bactériennes ou mycosiques) et la sécheresse de la peau. Les principales formes pour application cutanée sont les **pommades** (préparations grasses), les **crèmes** (moins grasses), les **gels** (non gras, limpides), les solutions et les poudres. [29], [44], [46], [47], [49]

Les formes transdermiques sont appliquées directement sur la peau pour libérer et diffuser le principe actif dans la circulation systémique après passage à travers les différentes couches de la peau. Cette dernière comporte principalement trois couches, à savoir l'épiderme, le derme et l'hypoderme, comme le montre la figure suivante :

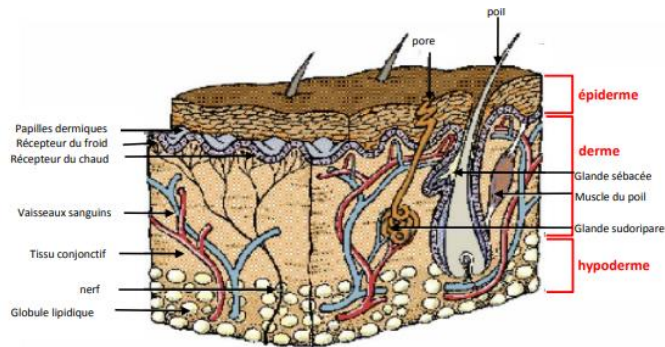


Figure 3.3: Schéma d'une coupe transversale de la peau : épiderme, derme et hypoderme

[50] [51] [52]

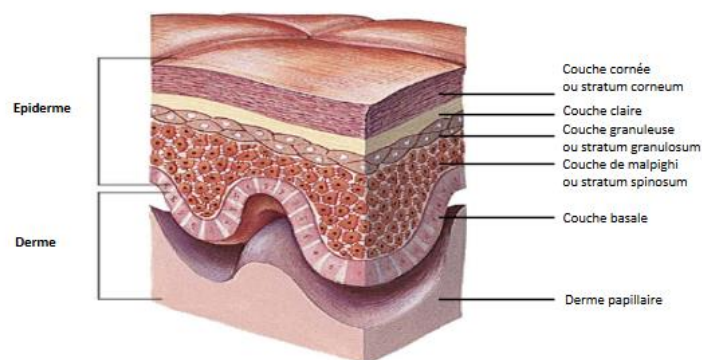


Figure 3.4 : Schéma d'une coupe de l'épiderme.

3.4. Mécanisme d'absorption percutanée

Le médicament transdermique traverse les couches superficielles de la peau et atteint les capillaires sanguins, qui distribuent la couche inférieure de la peau. Le médicament imprégné est transporté par le flux sanguin vers l'ensemble du corps sans l'effet de premier passage.[53]

Pour qu'un principe actif (PA) puisse pénétrer la peau, il doit d'abord franchir la barrière épidermique avant d'atteindre la circulation sanguine dans le derme. La fonction barrière n'est pas absolue, et c'est cette perméabilité relative qui est mise à profit pour le passage des médicaments à travers la peau [50]

Lorsqu'une préparation pharmaceutique est en contact avec la peau, elle peut se mélanger au film hydrolipidique du le stratum corneum et y libérer ses principes actifs qui selon leurs propriétés physico-chimiques et leur affinité avec le véhicule emprunteront différents chemins pour atteindre la circulation générale.[54]

L'absorption à travers la peau se fait alors en trois étapes :

1. Pénétration dans le stratum corneum (SC)

La pénétration du PA dans le SC est principalement régie par une diffusion passive. On distingue deux phénomènes : le passage intercellulaire au cours duquel le PA arpente un chemin tortueux au sein de la matrice lipidique du SC et le passage intracellulaire du PA dans à travers la matrice lipidique [51], [55]

2. Perméation

La perméation représente la migration du PA du SC vers les couches plus profondes de la peau. Le SC se remplit du PA par concentration décroissante vers la profondeur créant un gradient de concentration et un flux constant. Ce flux qui est proportionnel à la différence de concentration du PA de part et d'autre du SC est caractérisé par le coefficient de perméabilité (K_p). [56]

3. Résorption

Une fois le tissu vivant atteint, le PA peut atteindre la circulation sanguine dans le derme superficiel, puis la circulation générale où il sera distribué pour atteindre sa cible thérapeutique. [57] [56]

L'absorption percutanée est influencée par, l'état de la peau, les caractéristiques physicochimiques du principe actif et la composition de la formulation appliquée. [50]

3.4.1. Les avantages de la voie transdermique

L'administration des médicaments par voie transdermique présente plusieurs avantages énumérés ci-après : [55], [54], [51], [52], [58]

- ✓ Facilite l'administration prolongée du médicament et permet d'obtenir un état d'équilibre.
- ✓ Permet des apports réguliers en principe actif.
- ✓ une biodisponibilité accrue du médicament avec une dose réduite
- ✓ offre les mêmes avantages que la perfusion avec beaucoup plus de confort. (cas des patches)
- ✓ Fréquence de dosage réduite

- ✓ Évite le métabolisme de premier passage
- ✓ Évite les variables qui affectent l'absorption du médicament dans le tractus gastro-intestinal.
- ✓ Permet une administration simplifiée et indolore sans recours à une tierce personne formée.
- ✓ La forme posologique peut être facilement retirée en cas de toxicité.
- ✓ Fournit une voie alternative lorsque le patient est incapable de prendre des médicaments par voie orale.
- ✓ une bonne observance du traitement par le patient (pas de phobie des aiguilles ni de risque de complication due à une piqûre accidentelle, pas besoin d'avaler des comprimés, administration moins fréquente)
- ✓ administration soutenue du médicament sur de longues périodes (avantageux pour les patients qui oublient de prendre leurs médicaments régulièrement)

3.4.2. Limites de la voie transdermique

Avec tous les avantages énumérés ci-dessous, ces formes présentent certaines limites d'utilisations [55],[51]

- ↳ Les médicaments appropriés sont limités par des facteurs physico-chimiques stricts, (le poids moléculaire, le coefficient de partage et l'ionisation).
- ↳ En raison des excellentes propriétés de barrière de la peau, les quantités perméables ont tendance à être faibles.
- ↳ Irritation de la peau.
- ↳ Une mauvaise utilisation des patchs transdermiques a été associée à des effets indésirables graves.

CHAPITRE 4 : MATERIEL ET METHODES

Introduction :

Dans ce chapitre seront présentés le matériel utilisé durant notre partie expérimentale et les méthodes utilisées.

Pour atteindre l'objectif de départ qui consiste en la formulation des nanogels transdermiques à base de curcumine pour le traitement des pathologies inflammatoires, les étapes expérimentales suivantes ont été adoptées :

- ✓ Choix des matériaux de base constituant la matrice, dans ce contexte, on a opté pour trois polymères d'origine différente (naturelle, synthétique et semi-synthétique)
- ✓ Formulation des trois nanogels
- ✓ Caractérisation physico-chimique et rhéologique des nanogels
- ✓ Etude des propriétés organoleptiques des produits formulés
- ✓ Evaluation du pouvoir conservateur des biopolymères utilisés par des tests microbiologiques
- ✓ Etude ex-vivo via la cellule de Frantz afin de déterminer le mécanisme de diffusion du PA à travers la peau, ensuite valider le modèle mathématique et la cinétique de diffusion correspondants.

4.1. Matières premières

Les matières premières et produits chimiques utilisés dans notre partie pratique ont été commercialisés par des fournisseurs agréés. Aucune purification préalable n'a été réalisée. Le tableau ci-dessous énumère les différents produits utilisés :

Tableau 4.1. Liste des produits utilisés :

Matière	Rôle dans la formulation
La curcumine	Le principe actif
PVP poly (vinylpyrrolidone)	agent filmogène et épaississant
Amidon	Agent filmogène
Chitosane	Agent filmogène et conservateur
Tween 80	Tension actif
DMSO	Solvant
Acide Acétique glacial	Solvant
Triéthanolamine	Ajusteur de pH
Carbopol	Agent épaississant

4.1.1. Les matrices polymères utilisés

4.1.1.1. Le Chitosane

C'est le polymère le plus abondant après la cellulose dans le monde. Il possède une structure chimique semblable à celle de la cellulose. Contrairement à la plupart des autres polymères naturels, il présente une charge positive

Le chitosane [poly (b-(10/4)-2-amino-2-deoxy-Dglucose)] est un polysaccharide cationique naturel dérivé de la désacétylation partielle de la chitine, qui est un copolymère, composé de D-glucosamine et N-acétyl-D-glucosamine. [59], [60], [61]

La chitine, le composé parent du chitosane, est un biopolymère présent dans de nombreux organismes, y compris les parois cellulaires des crustacés, des champignons, des

insectes et de certaines algues, des micro-organismes et de certains animaux invertébrés. Actuellement, la chitine utilisée pour l'application industrielle est principalement dérivé de crustacés, en particulier le crabe, les crevettes, l'écrevisse et le poisson. [61]

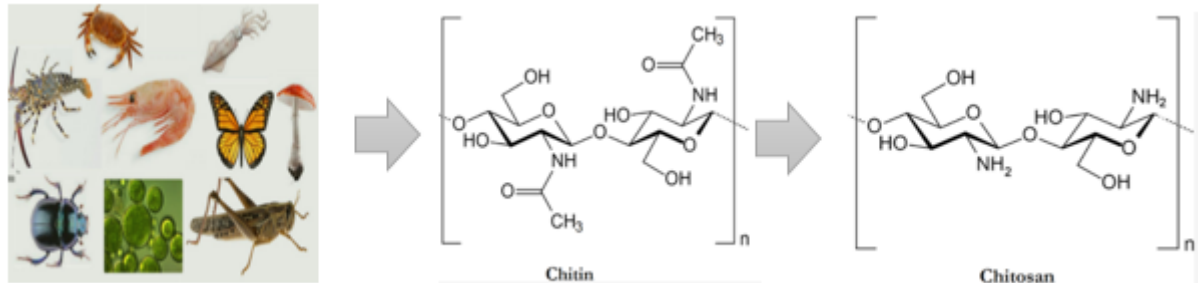


Figure 4.1 : Sources de chitine et de chitosane. [61], [62], [63]

Le chitosane se présente sous forme de poudre ou de paillettes inodores, blanches ou blanc crème, flocons. La formation de fibres est assez fréquente pendant la précipitation et le chitosane peut ressembler à du coton. [63] Comme illustré ci-dessous :



Figure 4.2 : le chitosane commercial

La d'acétylation transforme la chitine en chitosane. Le processus implique l'élimination des groupes acétyles attachés au groupe amino pour exposer les groupes -NH₂. [61] , [64]

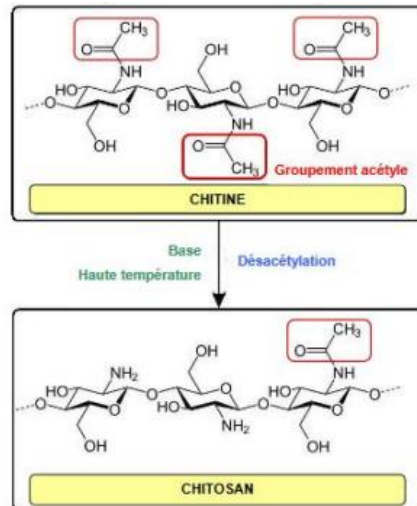


Figure 4.3 : La transformation de la chitine en chitosane.[62]

➤ Propriétés physico-chimiques du Chitosane :

Degré d'acétylation (DA) : Le degré de d'acétylation est le principal paramètre qui distingue la chitine du chitosane. Il est défini comme le rapport molaire des unités D-glucosamine et N-acétyle-D-glucosamine dans la structure du polymère. Etant donné que le degré d'acétylation dépend principalement de la méthode de purification et des conditions de réaction, il est donc essentiel de caractériser le chitosane en déterminant son DA avant son utilisation. Le DA influençant les propriétés biologiques, physico-chimiques et mécaniques [61], [62]

Solubilité : Le chitosane est peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (95 %). Il est très soluble en solution acide (principalement en dessous de pH = 6,0), étant une base faible (pK_a = 6,3) en raison de la présence de groupes amine. Il est aussi soluble dans les acides organiques tels que les acides acétique, formique et lactique. Le plus couramment utilisé est une solution d'acide acétique à 1% à un pH d'environ 4,0. La solubilité du chitosane dans les acides inorganiques est assez limitée. Au-dessus de pH 7,0, la solubilité du chitosane est médiocre. À pH élevé, la précipitation ou la gélification a tendance à se produire [60], [61], [65], [63] , [66]

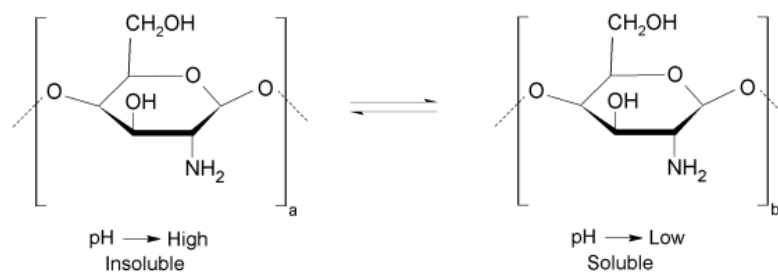


Figure 4.4 : Structure chimique du chitosane en fonction du pH. Insoluble (pH > 6) et soluble (pH < 6) [66]

Masse moléculaire : La masse moléculaire (MM) du chitosane est la deuxième principale caractéristique après la DA. Sa détermination nécessite la mise en solution du polymère, et peut se faire par des mesures viscosimétriques ou par chromatographie. La valeur de la MM du chitosane dépend intimement du procédé de fabrication. [60], [61], [65]. Le chitosane disponible dans le commerce un poids moléculaire moyen entre 3800 et 2 000 000 et est d'acétylé de 66% à 95%. 95 % d'acétylé.[60]

Viscosité : La viscosité du chitosane dépend du DA de ce polymère. Plus il est acétylé, plus il y a de groupements amines libres, plus le chitosane est soluble et par voie de conséquence sa viscosité est plus importante. La viscosité dépend également de la concentration du polymère (elle augmente avec la concentration), de la température (elle chute lorsque la température augmente), du poids moléculaire (la viscosité intrinsèque augmente en fonction de l'augmentation du poids moléculaire) et enfin du pH (plus il est bas plus la viscosité est élevée). [59],[62]

Aptitude à la formulation du gel : Le chitosane est un biopolymère qui peut former des hydrogels et des nanogels à la suite de petites modifications de la force ionique ou du pH. Comme indiqué précédemment, les groupes amine du chitosane sont protonés dans un milieu acide. Ce fait provoque des répulsions électrostatiques, qui favorisent le gonflement de la structure du chitosane. [8]. La formation des nanogels a lieu principalement par les interactions électrostatiques des groupes hydroxyles et du groupe amine des monomères. [9]

4.1.1.2. Le Polyvinylpyrrolidone (PVP) :

Egalement nommé Povidone, c'est un polymère volumineux synthétique, non toxique et non ionique avec des groupes fonctionnels C=O, C-N et CH₂ qui est largement utilisé dans la synthèse des nanoparticules. [68], [69]

Le polymère se présente sous forme une poudre fine comme illustré ci-dessous, blanche à blanc cassé, inodore ; il est très hygroscopique et amorphe.



**Povidone
(PVP)**

Figure 4.5 : La poudre du PVP

Le PVP a été synthétisé pour la première fois en 1939 par Walter Reppe. Il est facilement préparé par polymérisation de la N-vinyl-2-pyrrolidone (NVP).[70]

Le nom chimique de la molécule de PVP est Poly [1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)éthylène], Cette molécule contient un composant fortement hydrophile (la partie pyrrolidone) et un groupe hydrophobe important (le groupe alkyle). [68]

Sa structure chimique est la suivante :

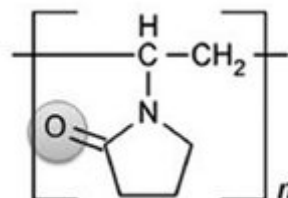


Figure 4.6 : La structure chimique du Povidon (PVP) (C₆H₉NO)_n [70]

Ce polymère est insoluble dans l'eau et dans pratiquement tous les solvants organiques.

Les propriétés physiques, chimiques et physiologiques de ce polymère synthétique sont les clés de son utilisation très répandue en médecine et de nombreuses autres applications telles que la compatibilité biologique, la faible toxicité, ses caractéristiques filmogènes et adhésives, le comportement relativement inerte vis-à-vis des sels et des acides, et sa résistance à la dégradation thermique en solution. [70]

➤ **Les propriétés physicochimiques :**

Solubilité : L'une des principales caractéristiques du povidon est sa solubilité universelle, qui s'étend des solvants extrêmement hydrophiles, comme l'eau, aux liquides hydrophobes, comme le butanol.

Poids moléculaire : Le poids moléculaire du PVP dépend de la méthode sa synthèse et son grade, il varie entre 2500 et 30,00,000 Da, [69], [70], [71]. Il s'est avéré être l'un des paramètres importants qui influencent la taille des particules et la capacité de gonflement des nanogels. [69]

Point de fusion : Ramollit à 150 °C et se décompose après 180 °C.[69]

pH : 3-7 (varie en fonction de la valeur K et de la concentration de la solution) [69]

Aptitude à la formation du gel : Dans les produits à applications transdermiques comme les pommades, les crèmes et les gels, le PVP est utilisé pour développer des hydrogels (qui agissent comme une matrice de diffusion). En raison de l'excellente propriété adhésive démontrée par le PVP, en plus de sa sécurité physiologique et de son inertie, il est utilisé comme adhésif dans plusieurs systèmes d'administration de médicaments mucoadhésifs. [69], [70]

Stabilité et stockage : Le PVP est chimiquement stable sous forme sèche. Peut être stocké dans des conditions ordinaires mais dans un récipient hermétiquement fermé car il est très hygroscopique.

4.1.1.3. Amidon :

C'est un biopolymère constitué de deux composants principaux, l'amylose (AM) et l'amylopectine (AP). L'unité constitutive de ces deux composants est le D-glucose. C'est un hydrate de carbone polymère constitué d'un grand nombre d'unités de glucose reliées par des liaisons glycosidiques..[72] [73]. Il est présent dans de nombreux aliments de base tels que les pommes de terre, le blé, le maïs, le riz et le manioc. L'amidon pur extrait des plantes a été transformé en une poudre blanche semblable à de la farine, qui est insoluble dans l'eau. [73]

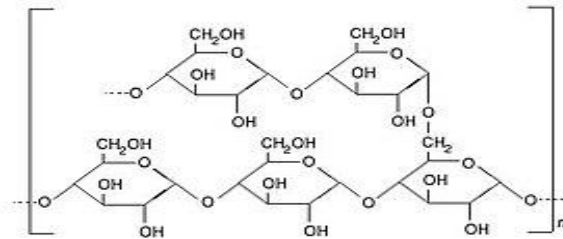


Figure 4.7 : Structure chimique de l'amidon

Environ 80 % de l'amidon créé dans le monde est de l'amidon de maïs, extrait de morceaux de maïs (teneur 64-80 %) par un procédé de traitement humide.[73]. L'amidon de maïs se présente sous la forme d'une poudre blanche à écoulement libre.



Figure 4.8 : Poudre de l'amidon de maïs

➤ Solubilité :

L'amidon provient de sources végétales insolubles dans l'eau, et à température ambiante, il se présente sous forme de granulés, mais soluble dans l'eau bouillante (90°C). [63], [73]

4.1.2 Solvants utilisés

- ✓ **DMSO :** Le Diméthylsulfoxyde est un composé contenant un groupe sulfinyle (S=O) attaché à deux atomes de carbone. Il est miscible à l'eau et aux solvants organiques, ce qui permet de le formuler facilement dans des préparations pharmaceutiques. En raison de sa solubilité aqueuse, on pense que le DMSO agit principalement au niveau de la région polaire de la tête des bicouches lipidiques. À des concentrations élevées (>60%), le DMSO peut également interagir avec les lipides du stratum corneum.

En outre, la présence de DMSO dans la couche cornée pourrait faciliter le partage de certains médicaments par voie transdermique.

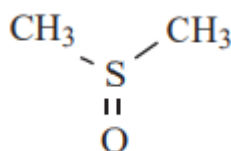


Figure 4.9 : Structure chimique du DMSO.

Le DMSO est utilisé depuis longtemps comme agent de perméabilité, et plusieurs études ont mis en évidence sa capacité à améliorer la pénétration des médicaments hydrophiles et hydrophobes.

L'efficacité du DMSO dépend fortement de sa concentration, les co-solvants nécessitant généralement une concentration supérieure à celle du DMSO.

A ces niveaux élevés, l'application topique de DMSO est associée à un certain nombre d'effets secondaires, tels que l'érythème, la desquamation, l'urticaire de contact, la sensation de brûlure. [55]

4.1.3 Tween 80

- **Nom systématique ou nom IUPAC :** Polyoxyéthylène (20) sorbitan mono oléate
- **Formule brute :** $C_{64}H_{124}O_{26}$
- **Masse molaire :** $1310.00 \text{ g.mol}^{-1}$
- **Aspect :** Liquide visqueux jaune foncé.
- **La structure :**

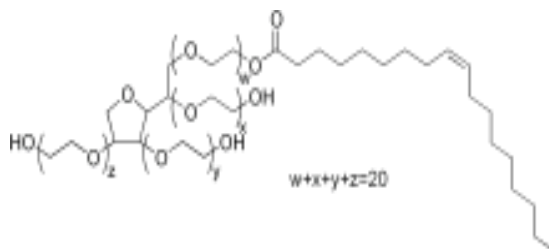


Figure 4.10 : la structure chimique de Tween 80

- **Couleur :** jaunâtre ou jaune-brun.
- **Densité :** voisine de 1,10
- **Fonction :** détergent non-ionique, émulsifiant en agro-alimentaire. [74], [75]

4.1.4 Glycérol

- **Nom chimique :** Propane-1, 2, 3-triol
- **Formule brute :** $C_3H_8O_3$
- **Poids moléculaire :** 92,09
- **La structure :**

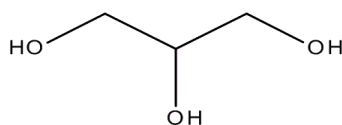


Figure 4.11 : la structure chimique du glycérol [63]

- **Catégorie fonctionnelle :** Agent de conservation antimicrobien, Co solvant, émoullient, humectant, plastifiant, solvant, agent édulcorant, agent de tonicité.

- **Aspect :** La glycérine est un liquide clair, incolore, inodore, visqueux et hygroscopique, a un goût sucré, environ 0,6 fois plus sucré que le saccharose.
- **Point d'ébullition :** 290°C (avec décomposition)
- **Densité :** 1,2620 g/cm³ à 25°C. [63]

4.1.4 Triéthanolmine

- **Formule brute :** C₆H₁₅NO₃ ;
- **La structure :**

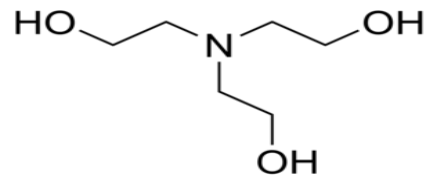


Figure 4.12 : La structure chimique du triéthanolamine [63]

- **Catégorie fonctionnelle :** Agent alcalinisant, agent émulsifiant ;
- **Aspect :** La triéthanolamine est un liquide visqueux clair, incolore à jaune pâle, ayant une légère odeur d'ammoniac ;
- **pH :** 10.5 (0.1 N solution) ;
- **Point d'éclair :** 208°C ;
- **Point de congélation :** 21,6°C ;
- **Point de fusion :** 20-21°C [63]

4.2 Protocoles expérimentaux

4.2.1 Préparation des nanogels

Le nanogel a été préparé par la méthode de diffusion de solvant en émulsion par incorporation d'un agent gélifiant pour produire un nanogel. Pour les trois formulations on a suivi le même protocole en changeant juste à chaque fois le polymère. La procédure expérimentale a été inspirée de la littérature avec certaines modifications [22]– [24]

- Etape 1 : La solution du principe actif.

Dans un bécher solubilisé une quantité de la curcumine a été dissoute dans le DMSO, et mise sous agitation jusqu'à dissolution complète.

- **Étape 2 : Préparation de la phase aqueuse.**

Formulation 1 et 2 : (PVP et Chitosane)

Sous agitation, on fait dissoudre une quantité de Carbopol dans un volume d'eau distillée puis homogénéisée par l'ultra-turrax jusqu'à formation d'un gel transparent peu visqueux, une petite quantité de Tween 80 a été incorporée sous agitation.

- **Étape 3 : Préparation de la phase organique.**

Formulation 1 : (PVP)

Dans un bécher dissoudre une quantité de PVP dans du glycérol, (mélange 1), puis sous agitation, on fait introduire la solution du principe actif préparée dans la 1ere étape goutte à goutte à l'aide d'une seringue. Une homogénéisation est assurée et une sonication durant 10 min dans un bain à ultrason.

Formulation 2 : (Chitosane)

On fait dissoudre une quantité de chitosane dans un volume de solution d'acide acétique glacial 1%. La solution obtenue est mise sous agitation jusqu'à dissolution complète et la formation d'un liquide légèrement visqueux. Une quantité de glycérol est rajoutée sous agitation. La solution du principe actif est ajoutée goutte à gouttes à l'aide d'une seringue. De même, une sonication durant 10 min dans un bain à ultrason.

Formulation 3 : (Amidon)

On fait dissoudre une quantité de Carbopol dans un volume d'eau distillée puis on homogénéise avec l'ultra-turrax jusqu'à formation d'un gel transparent, puis on ajout une quantité de solution amidon préalablement préparée et 2 ml du tween 80 sous agitation continue.

La solution du principe actif est ensuite introduite dans du glycérol sous agitation, puis mise sous sonication dans un bain ultrasons durant 10 min.

- **Étape 4 : préparation du nanogel**

On incorpore la phase organique dans la phase aqueuse à l'aide d'une seringue positionnée avec une aiguille directement dans la solution aqueuse de stabilisant à raison de 0,5 ml/min, sous agitation 7500 tr/min en utilisant (T-10 basic Ultra Turrax). On Agite la

dispersion résultante pendant 6 min à 10 000 - 25 000 tr/min puis une sonication durant 5 à 10 min a été réalisée

- **Etapas 5 :**

De l'eau bi distillée est rajoutée graduellement à la dispersion sous agitation pendant 1 heure pour induire le transfert du solvant organique dans la phase continue et conduire à la formation de la nanodispersion. Le triéthanolamine est introduit ensuite sous agitation rapide et continue jusqu'à formation du nanogel à un pH proche de celui de la peau (entre 4,7 et 5,75)

4.2.2 Caractérisation des nanogels

Afin de mettre en évidence leurs propriétés organoleptiques, physico-chimiques et rhéologiques, une étude de caractérisation a été réalisée :

4.2.2.1 Evaluation des paramètres organoleptiques :

Des observations visuelles ont été réalisées sur le nanogel par inspection visuelle. La couleur, l'aspect, l'odeur, l'apparence et la présence éventuelle d'agrégats ont été appréciés.

4.2.2.2 Mesures du pH

Le pH de la formulation est déterminé à l'aide d'un pH-mètre. 1 g de gel est dissoute dans 100 ml d'eau distillée et conservée pendant 2 h. Le pH du gel doit être idéalement proche du pH normal de la peau pour éviter toute irritation.

4.2.2.3 Détermination de la viscosité

Les mesures des viscosités des nanogels préparés ont été réalisées moyennant un viscosimètre Brookfield. Une quantité de nanogel est mise en rotation à 2,5 tr/ min. La lecture de la valeur est faite sur un cadran gradué.

4.2.2.4 Mesure du potentiel Zêta

Le potentiel zêta de la formulation sélectionnée a été mesuré en utilisant la Diffusion de la lumière DLS (l'appareil dans la figure 4.13). La mesure du potentiel permet de prédire et contrôler la stabilité de la dispersion. Les amplitudes de potentiels zêtas élevés indiquent une dispersion stable.

On introduit 10 mg du nanogels dans une fiole de 100ml qu'on fait dissoudre dans de l'eau distillée sous agitation manuelle, puis on complète jusqu'au trait de jauge, et on translate la solution dans un bain à ultrasons pendant 30 min. On prélève une quantité avec une seringue et on l'injecte dans la cellule de l'appareil du DLS pour effectuer la mesure.

4.2.2.5 La taille des particules

La taille des particules du nanogel préparé a été déterminée par spectroscopie de corrélation de photons (PCS) qui analyse les fluctuations de la diffusion de la lumière dues au mouvement brownien des gouttelettes à l'aide d'un zetasizer (Ver. 6.20 Malvern Instruments Ltd.). La formulation (0,1 ml) est dispersée dans 50 ml de DMSO dans une fiole jaugée, mélangée soigneusement sous agitation vigoureuse et la diffusion de la lumière a été contrôlée à 25°C sous un angle de 90°. La distribution de la taille des gouttelettes du nanogel optimisé est déterminée par Malvern zetasizer (Ver. 6.20 Malvern Instruments Ltd.) dont la figure est illustrée ci-dessous. On effectue les mesures en triple à 25 °C.



Figure 4. 13 : Photo de l'appareil de Diffraction dynamique de la lumière Nanoparticules SZ-100 (HORIBA-SCIENTIFIC).

4.2.2.6 Etude de la capacité d'étalement

Un nanogel pour application transdermique doit posséder une bonne capacité d'étalement. C'est le terme exprimé pour désigner l'étendue de la zone sur laquelle le gel s'étend facilement lors de l'application sur la peau ou la partie affectée.

L'efficacité thérapeutique d'une formulation dépend également de sa valeur de capacité d'étalement. La capacité d'étalement du gel est déterminé en mesurant le diamètre d'étalement du gel (1 g) entre deux plaques horizontales de 20 cm × 20 cm après une minute de temps. Plusieurs poids standards situés entre 20-500g sont appliqués sur la plaque supérieure pour déterminer la capacité d'étalement. On mesure le diamètre du cercle étalé en cm et le résultat obtenu est la moyenne de trois déterminations. [5][87]

4.2.2.7 Etude du comportement rhéologique

Les mesures rhéologiques ont été effectuées sur le rhéomètre Brookfield à température ambiante $25 \pm 1^\circ \text{C}$. Les propriétés rhéologiques des nanogels formulés ont été étudiées à trois taux de cisaillement différents (rpm) et la viscosité a été mesurée en mP. [94]

Certaines quantités de nanogel (1, 3 et 5 g) ont été dispersées séparément dans 25 ml d'un mélange 1:1 d'eau purifiée à l'éthanol (1:1) et ont permis une hydratation pendant une nuit à température ambiante avant la mesure de la viscosité. Des déterminations en triple ont été effectuées pour la validité de l'analyse statistique. [95]

4.2.2.8 Caractérisation par FTIR

Pour étudier toute interaction possible entre le médicament et les excipients, le spectre FT-IR de la formulation et de la curcumine ont été pris afin de réaliser une comparaison. Les excipients de nanogel doivent être compatibles avec le principe actif de la formulation. Pour se faire, l'équipement FTIR suivant a été utilisé.



Figure 4.14 : Appareil infrarouge à transformée de Fourier

4.2.2.9 Détermination du taux d'encapsulation

Une quantité de nanogel a été dissoute dans 10 ml de solution DMSO 1% et centrifugée à 5.000 rpm pendant 15 minutes en utilisant une centrifugeuse (Eppendorf). 1 ml de surnageant a été retirée. La solution surnageante diluée a été analysée à 421 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV (Shimadzu 1800), par rapport au blanc (solution DMSO 1 %).

La teneur en principe actif dans le nanogel a été déterminé à l'aide de la courbe d'étalonnage standard préalablement établie de la curcumine dans le DMSO. Les taux d'encapsulation ont été calculés en utilisant l'équation de la ligne droite de la courbe standard pour l'absorbance observée en utilisant la formule suivante [76]

$$\text{Taux d'encapsulation} = \frac{\text{Concentration du surnageant}}{\text{concentration initial}} \times 100 \quad (\text{Eq 4.1})$$

4.2.2.10 Etude de perméation ex vivo (En utilisant Franz Diffusion)

La libération de médicament à partir de la formulation a été estimée en utilisant le dispositif connu sous le nom de cellule de Franz, qui consiste en un tube de verre cylindrique ouvert aux deux extrémités.

On prend une quantité de gel équivalent à 0.1 mg de curcumine qu'on étale étalé uniformément sur la surface de la peau fraîche des rats fixée sur une extrémité du tube.

La figure ci-dessous illustre les étapes d'enlèvement de la peau



Figure 4.15 : la dissection de la peau réalisée pour l'étude ex vivo

L'ensemble est fixé de manière à ce que l'extrémité inférieure du tube contenant le gel touche juste (1-2 mm de profondeur) de la surface du milieu de diffusion. Cette dernière est constituée de 100 ml de tampon à pH sanguin 7.4 contenu dans un bécher de 100 ml.

On place l'ensemble sur une plaque chauffante thermostatique avec agitateur magnétique maintenue à température $32^{\circ} \pm 1^{\circ}$. Le contenu a été agité à l'aide d'un barreau magnétique à 100 tr/min pendant une durée de 5h. Des prélèvements d'échantillons ont été réalisés à différents intervalles de temps.

La figure ci-dessous illustre le dispositif utilisé

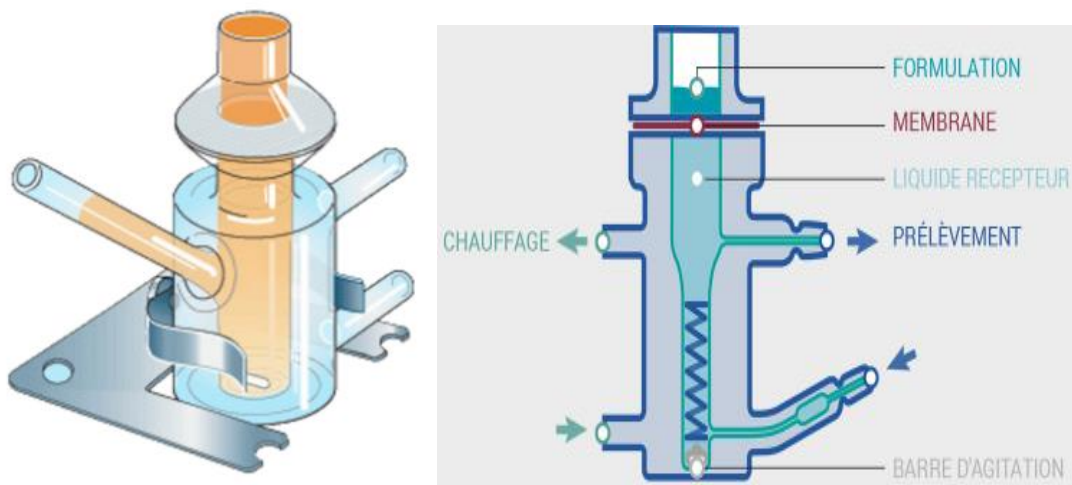


Figure 4.16 : Schéma d'une cellule de diffusion de Franz

Les paramètres cinétiques de diffusion ont été déterminés ; le coefficient de diffusion (D), le coefficient de perméabilité (Kp) et le temps de latence (tr) à partir des résultats expérimentaux obtenus

- Le coefficient de diffusion (D) :

Le coefficient de diffusion (D) montre la mobilité d'un produit à travers la couche d'un film. Il est calculé à partir de l'équation (Eq 4.1).

$$D = \frac{Q^2 \pi}{4C_0^2 t} \quad \text{Eq 4.2.}$$

Où D est le coefficient de diffusion [$\text{cm}^2.\text{min}^{-1}$], Q est la quantité de médicament libérée par unité de surface [$\text{mg}.\text{cm}^{-2}$], C_0 est la concentration initiale du PA dans le nanogel étudié [$\text{mg}.\text{cm}^{-3}$], et t est le temps écoulé depuis le début de l'expérience de libération [min] jusqu'à la fin.

- Le coefficient de perméabilité (K_p) :

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

$$K_p = \frac{J_{ss}}{C_0} \quad \text{Eq 4.3.}$$

Où K_p est le coefficient de perméabilité [$\text{cm}.\text{min}^{-1}$], C_0 est la concentration initiale du PA dans la forme galénique étudiée [$\text{mg}.\text{cm}^{-2}$], J_s est le flux à l'équilibre [$\text{mg}.\text{cm}^{-2}.\text{min}^{-1}$].

- Le flux à l'équilibre (J_s) :

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

- Le temps de latence ou le temps de rétention du perméat (t_r) :

La partie linéaire de la droite de cinétique d'absorption peut être extrapolée à l'axe de temps. Cela permet de déterminer le temps de rétention ou « lag-time », lequel selon la deuxième loi de diffusion de Fick peut être mathématiquement exprimée par la relation ci-dessous :

$$t_r = \frac{h^2}{6D} \quad \text{Eq 4.4.}$$

La modélisation de la cinétique de diffusion transdermique a été réalisée pour trois modèles différents: ordre zéro (Eq 4.5.), ordre 1 (Eq 4.6.), Higuchi (Eq 4.7.) et korsmeyer-peppas (Eq 4.8.) :

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_0 \cdot t \quad (\text{Eq 4.5})$$

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = e^{-k_1 t} \quad (\text{Eq 4.6})$$

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_H \cdot t^{1/2} \quad (\text{Eq 4.7})$$

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K \cdot t^n \quad (\text{Eq 4.8})$$

Où Q_t/Q_∞ est la fraction de curcumine libérée ; t est le temps ; K_0 K_H K_1 et K sont les constantes cinétiques ; n est l'exposant qui dépend du mécanisme de libération. [50], [79]

4.2.2.11 Etude de la stabilité des nanogels

Les nanogels ont été remplis dans les flacons en verre et incubés température de 4°C (conditions de réfrigération) pendant 1 mois. Les caractéristiques morphologiques ont été analysées par inspection visuelle. La taille des particules des nanogels, les potentiels Zêta et ont été évalués par DLS. La concentration du principe actif a été déterminée par l'aide de l'UV/VIS

4.2.2.12 Evaluation des propriétés microbiologiques

Le But de cette étape du travail est de mettre en évidence l'influence des biopolymères sur l'amélioration et la préservation des propriétés microbiologiques des préparations pharmaceutiques pâteuses pour administration par voie cutanée.

Le schéma suivant illustre les étapes opératoires :

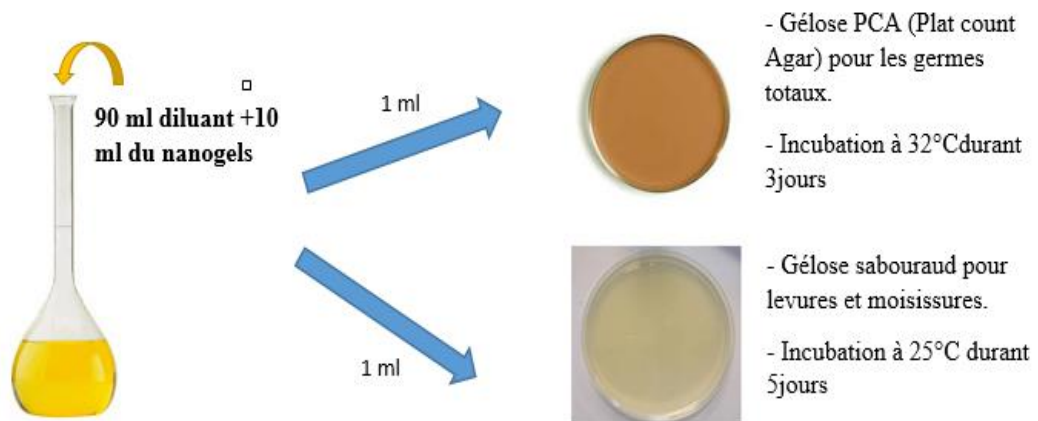


Figure 4.17 : Schéma du protocole suivi pour les tests microbiologiques

L'exploitation des résultats se fait de la manière suivante :

- ✓ Absence de colonie ne signifie aucune contamination, donc produit conforme
- ✓ Présence de colonie, produit non conforme si il dépasse la norme

-Pour calculer le nombre de colonies α et le comparer avec la norme

α : est le nombre des colonies B trouvées dans la boîte X

d : dilution dans notre cas 10 donc

$$\alpha = B \times \frac{1}{1/d} = B \times 10 \quad (Eq 4.9)$$

Les normes :

- DGAT : Dénombrements de germes aérobies totaux
- DMLT : Dénombrements de moisissures et levures total.
- UFC : Unité formant une colonie.
- DGAT (UFC/g) : au maximum 2×10^2
- DMCT (UFC/g) : au maximum 2×10^1

CHAPITRE 05 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction :

Ce chapitre regroupe les différents résultats obtenus dans la présente étude et qui s'articulent sur les points suivants :

1. Préparation des trois types de nanogels qui diffèrent juste par le type de matrice polymère (PVP, chitosane et amidon)
2. Caractérisation par des méthodes physico-chimiques et détermination des caractéristiques organoleptiques et rhéologiques
3. Etude de la stabilité par mesures des tailles et potentiels zêta
4. Etude ex-vivo pour la détermination des modèles mathématiques
5. Etude de l'activité microbiologique

5.1. Etude macroscopique (paramètres organoleptiques) :

L'observation organoleptique a été réalisée par inspection des changements de forme, de couleur et d'odeur des préparations [80], après 24h de la préparation et après 1 mois.

Après 24h :

1. Les formulations obtenues sont de couleur jaune brillant, la couleur dépend de la concentration du principe actif (curcumine), plus la concentration est élevée, la couleur est plus foncée.
2. Les trois préparations présentent une légère odeur caractéristique de la curcumine
3. Les formulations ont une consistance épaisse gélifiée, leurs textures diffèrent selon le type de polymère. On remarque que la texture du nanogels-Amidon est plus épaisse par rapport aux deux autres formulations, cela peut être à cause au poids moléculaire élevé de l'amidon qui varie entre 10^4 et 10^7 . [72], [81]
4. Les différentes préparations étaient homogènes, aucun agrégats ou précipité n'a été remarqué comme illustré sur la figure ci-dessous :

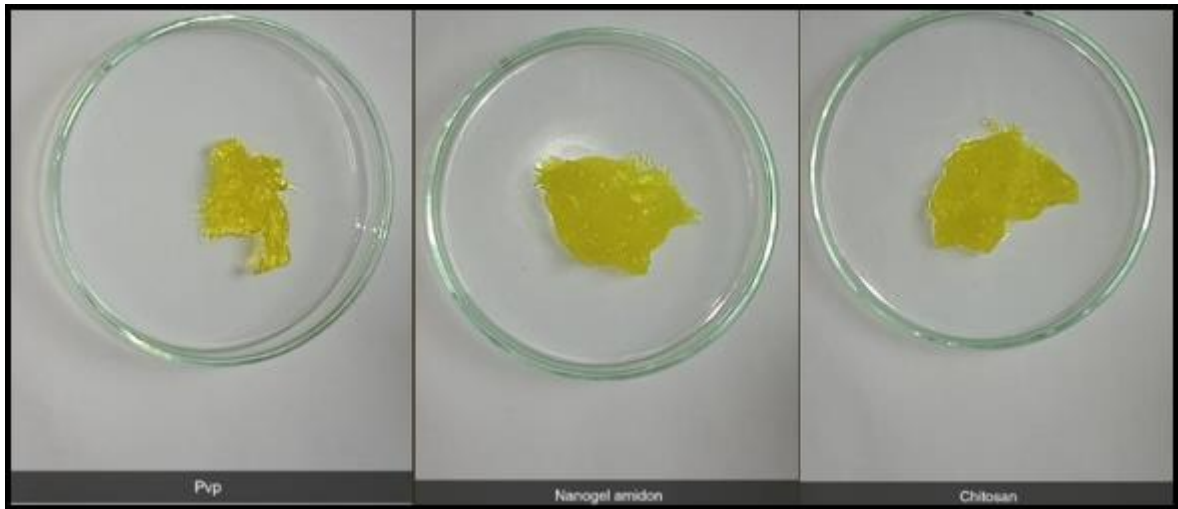


Figure 5-1 : Aspects des trois nanogels après 24h

Après 1 mois de conservation, on a soulevé les remarques suivantes :

1. Les trois formulations ont préservé leur couleur initiale
2. Les textures des nanogels ont été aussi conservées comme illustré sur la figure ci-dessous
3. Absence d'agrégats, de précipités, aucune séparation n'a été remarquée, l'aspect est resté toujours homogène pour les trois formulations.

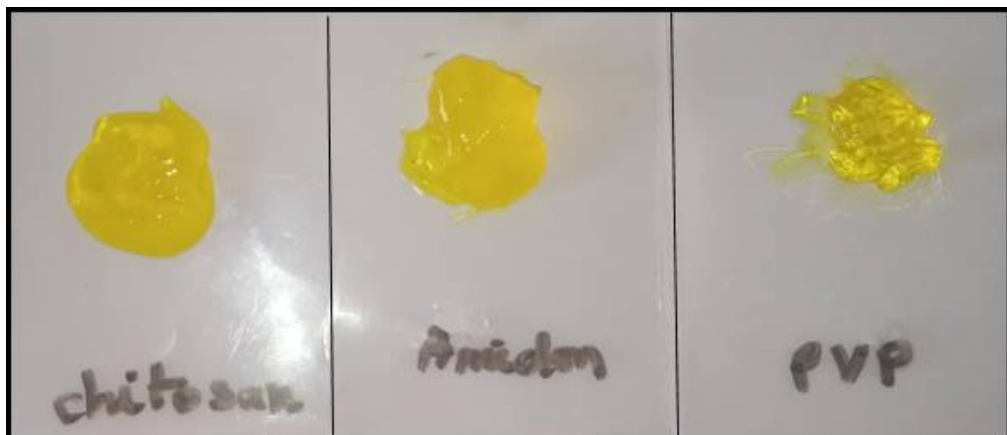


Figure 5-2 : Aspects des trois nanogels après un mois de stockage

5.2. Mesures du pH :

Les pH ont été déterminés à l'aide d'un pH mètre spécial pour gels, à température ambiante. Les résultats sont regroupés dans les tableaux suivants :

Tableau 5-1. pH du nanogel à matrice PVP pendant 4 semaines de stockage

Temps	J-1	Après 24h	Après 2 semaines	Après 4 semaines
pH	5,12	5,64	5,51	5,67

Tableau 5-2. pH du nanogel à matrice amidon pendant 4 semaines de stockage

Temps	J-1	Après 24h	Après 2 semaines	Après 4 semaines
pH	5,01	5,51	5,81	5,59

Tableau 5-3. pH du nanogel à matrice chitosane pendant 4 semaines de stockage

Temps	J-1	Après 24h	Après 2 semaines	Après 4 semaines
pH	4,98	4,82	5,87	5,73

Le pH peut avoir une conséquence sur la stabilité physique du principe actif, ou influencer les caractéristiques rhéologiques.

La connaissance du pH vise aussi à déterminer l'état l'acidité de la préparation afin de s'assurer qu'elle ne provoque pas d'irritation de la peau lors de son application. La norme de pH pour les préparations topiques adaptées à l'équilibre du pH de la peau est généralement situé dans la fourchette [4.1 – 5.8], [80],[82]

On remarque que les résultats obtenus des valeurs du pH pour les trois formulations varient entre 4.82 et 5.87, donc ils sont compatibles avec le pH de la peau, alors on peut appliquer les différentes formulations sur sans aucun risque d'irritation, et il semble que la nature du polymère n'influe en aucun cas le pH de la formulation.

Aussi, au cours des 4 semaines de stockage, aucune variation significative du pH n'a été signalée. Les trois formulations, alors stables dans la durée étudiée. [83], [84]

5.3. La viscosité :

Les résultats des viscosités présentés dans le tableau suivant ont été déterminés à faible cisaillement à partir de la courbe de rhéologie réalisée avec un rhéomètre brookfield.

Tableau 5-4. Viscosités des nanogels à température ambiante

formulation	PVP	Amidon	Chitosane
viscosité (mpa.s)	$1,66.10^4$	$7,11.10^3$	$7,49.10^3$

Compte tenu des résultats obtenus, on remarque que la viscosité du nanogel PVP est importante en comparaison avec celle de l'amidon et chitosane ; il semble que cela est dû à la quantité du PVP utilisée dans la formulation, qui été très élevée par rapport aux quantités utilisées de l'amidon et du chitosane. Il est à signaler que les trois valeurs sont dans les normes selon les travaux réalisés auparavant sur les nanogels et les gels. [80], [85], [86]

5.4. Solubilité :

Les nanogels chargés de curcumine préparées dans le cadre de ce travail, ont pu être dispersées dans l'eau par agitation comme le montre la figure suivante, La curcumine libre est insoluble dans l'eau. La figure ci-dessous illustre les aspects des formulations dans l'eau

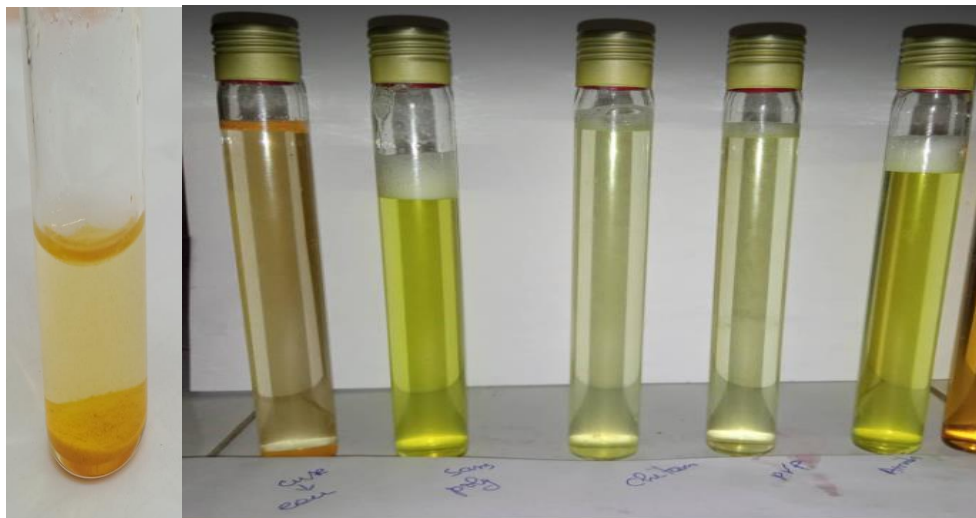


Figure 5-3 : Solubilité de la curcumine dans l'eau.

A gauche curcumine native

A droite à matrice polymère

5.5. Taille des particules :

La diffusion du rayonnement est une technique qui permet d'obtenir des informations sur la distribution granulométrique des échantillons, la taille a été déterminée avec un

analyseur de nanoparticules laser (Horiba scientific SZ-100) comme mentionné précédemment

Tableau 5-5. Taille des particules dispersées dans le nanogel à matrice PVP

semaine	01	02	03	04	05
Taille (nm)	173.4	116	166.1	140.2	105
Indice de polydispersité (PI)	3.128	2.077	0.604	0.666	0.585

Ces résultats sont présentés sur les figures ci-après tel que enregistrés par l'appareil DLS

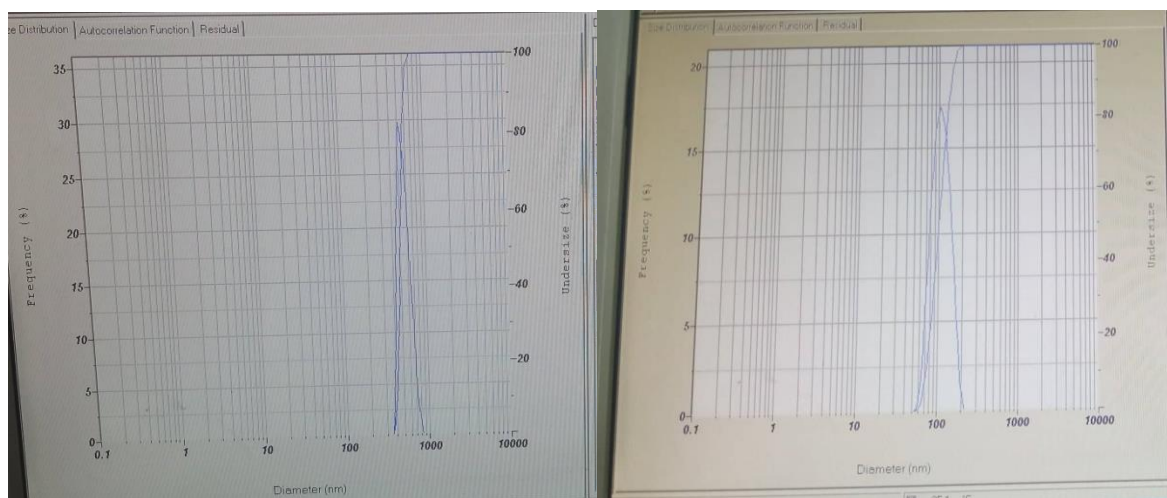


Figure 5-4 : la distribution granulométrique du nanogel PVP

Tableau 5-6. Taille des particules dispersées dans le nanogel à matrice chitosane

Semaine	01	02	03	04
Taille (nm)	118.8	178.9	104.6	122.8
Indice de polydispersité (PI)	3.820	0.739	0.773	0.349

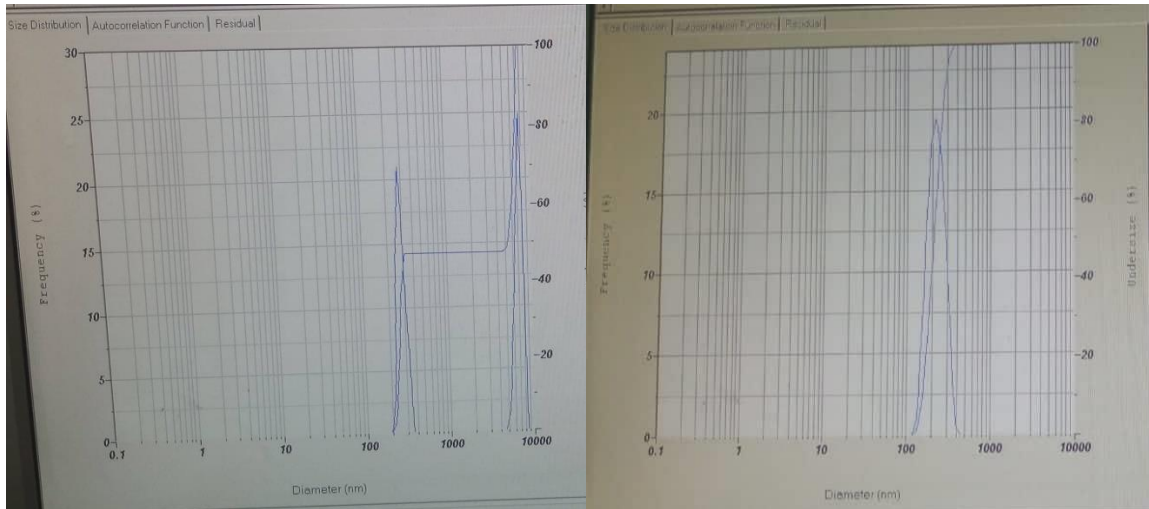


Figure 5-5 : la distribution granulométrique du nanogel Chitosane

Tableau 5.7. Taille des particules dispersées dans le nanogel à matrice amidon

Semaine	01	02	03	04
Taille (nm)	258.1	278.1	146	121
Indice de polydispersité (PI)	6.773	1.227	0.575	0.456

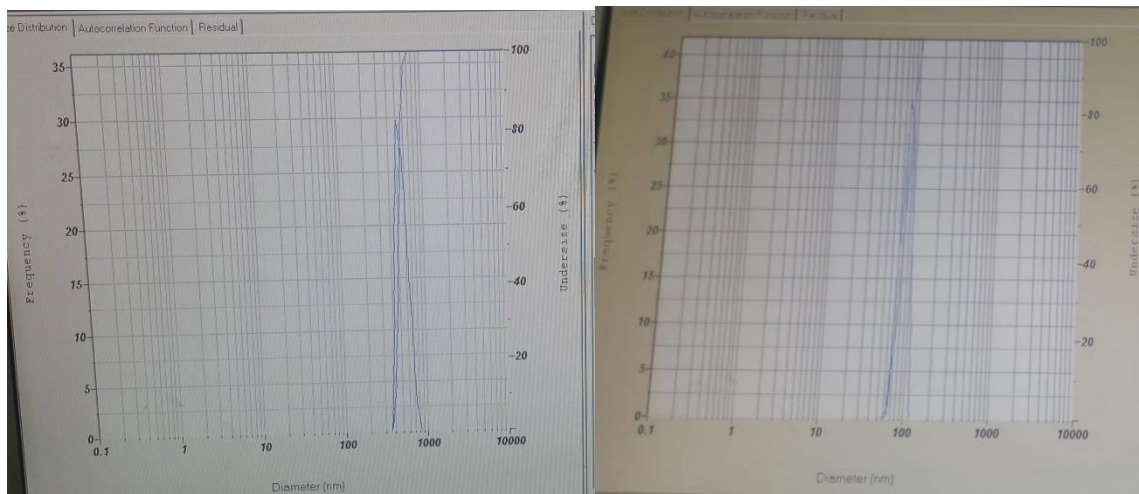


Figure 5-6 : la distribution granulométrique du nanogel Amidon

A la lumière des résultats obtenus, on remarque que :

5.5.1. Pour les nanogels à matrice PVP :

La taille des particules varie entre 173,4 et 105 nm ; la diminution a été remarquée dès la 2^{ème} semaine ; et l'indice de polydispersité (PI) été élevé ce qui signifie l'existence d'un système polydisperse après 3 semaines (PI) et chute jusqu'à 0,6 et continue à diminuer les semaines d'après jusqu'à atteindre des valeurs normales.

5.5.2. Pour nanogels à matrice chitosane :

On a une variation de taille 178 et 104,6nm durant les 5 semaines ; on remarque la diminution de (PI) dès la 2^{ème} semaine et continue de diminué jusqu'à 0,349 qui montre un système monomodal.

5.5.3. Pour nanogels à matrice amidon :

La taille des particules du nanogels varient entre 278,1nm et 121nm ; et on remarque que (IP) varie et diminué de 3,128 dès la 1^{ère} semaine pour atteindre 0,585 la 5^{ème} semaine.

D'après les résultats, on peut conclure que pour les trois nanogels, la distribution granulométrique était polymodale (existence de deux populations comme montré dans la courbe ci-dessus avec un IP > 0.9.

Après un certain temps, elle devient monomodale (une seule population et IP < 0.7) et la taille diminue aussi ; cela résulte peut être des bulles d'air qui peuvent s'infiltrer entre les particules du gel. Donc la taille particulière paraît grande. Après une durée de 2 semaines, les bulles d'air disparaissent et le système du nanogel se stabilise donc la taille diminue et l'indice de polydispersité diminue.

L'absence de croissance des particules suggèrent que les particules sont stables ; alors il n'y a pas de coalescence ; donc on peut dire que le système est stable.

5.6. Potentiel zêta :

La mesure du potentiel zêta renseigne sur la stabilité des nanoparticules existant dans les systèmes et sur les potentielles interactions existantes et donc la stabilité du système (nanogels). Selon les exigences mentionnées par les normes ci-dessous :

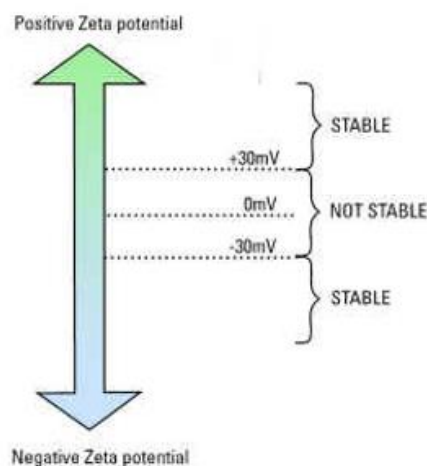


Figure 5-7 : Les normes de stabilité des nano formulations

Tableau 5-8. Valeurs des potentiels Zêta pour le nanogel à matrice PVP

Semaine	01	02	03	04	05
Potentiel Zêta (mV)	78.7	30.6	-58.7	35.6	56.1

Tableau 5-9. Valeurs des potentiels Zêta pour le nanogel à matrice chitosane

Semaine	01	02	03	04	05
Potentiel Zêta (mV)	54.5	54.4	57.5	53.6	47.1

Tableau 5-10. Valeurs des potentiels Zêta pour le nanogel à matrice amidon

Semaine	01	02	03	04	05
Potentiel Zêta (mV)	45.2	23.4	62.2	56.8	-65.6

Les valeurs du potentiels Zêta des trois nanogels présentent des valeurs soit au-dessous de -30 mV ou au-dessus de +30 mV, donc il paraît que les 3 nanogels sont stables dans la durée de l'étude.

5.7. Taux d'encapsulation :

Les résultats suivants représentent les différents taux d'encapsulation des différents nanogels,

On remarque d'abord une amélioration du taux après l'utilisation des polymères par rapport aux nanogels qui ne contiennent pas de polymères.

En plus, on remarque que la nature du polymère affecte directement le taux d'encapsulation, le taux du nanogels – PVP est le plus élevé, il paraît que la quantité des polymères utilisés et son poids moléculaire influence le taux d'encapsulation, car l'amidon présente le poids moléculaire le plus faible, et puisque les trois polymères sont de nature différente alors il semble qu'ils ne présentent pas le même mécanisme d'encapsulation entre les chaînes macromoléculaires. Les valeurs sont illustrées sur le tableau ci-dessous :

Tableau 5-11. Valeurs des taux d'encapsulation pour les trois nanogels

Formulation	PVP	Amidon	Chitosane	Sans polymères
Taux d'encapsulation (%)	67.20	23.52	50.60	10.05

5.8. Etude de la capacité d'étalement :

Les résultats obtenus après la réalisation du test d'étalement sont notés sur les tableaux suivants. Les surfaces sont calculées selon l'équation :

$$S = d^2 \times \frac{\pi}{4} \quad (Eq\ 5.1).$$

La surface a été calculée pour vérifier la capacité des nanogels à s'étaler sur la peau.

La figure suivante illustre les diamètres obtenus

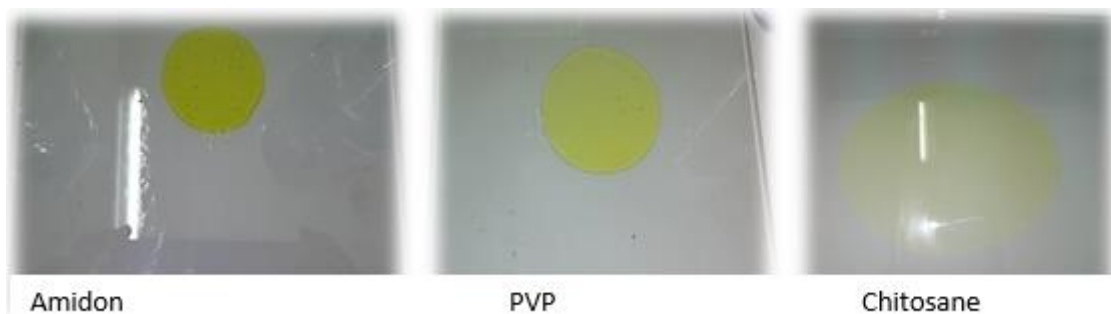


Figure 5-8 : Les tests d'étalement pour les trois nanogels

5.8.1. Nanogels à matrice PVP :

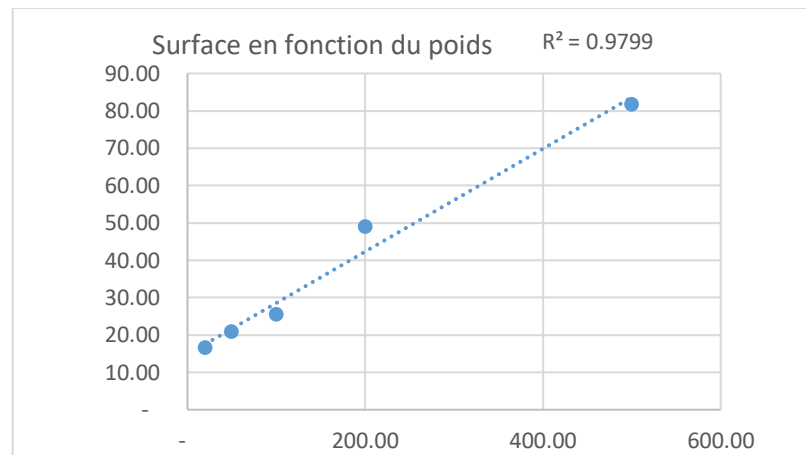


Figure 5.9 : la surface de la goutte nanogel-PVP en fonction du poids

5.8.2. Nanogels à matrice amidon :

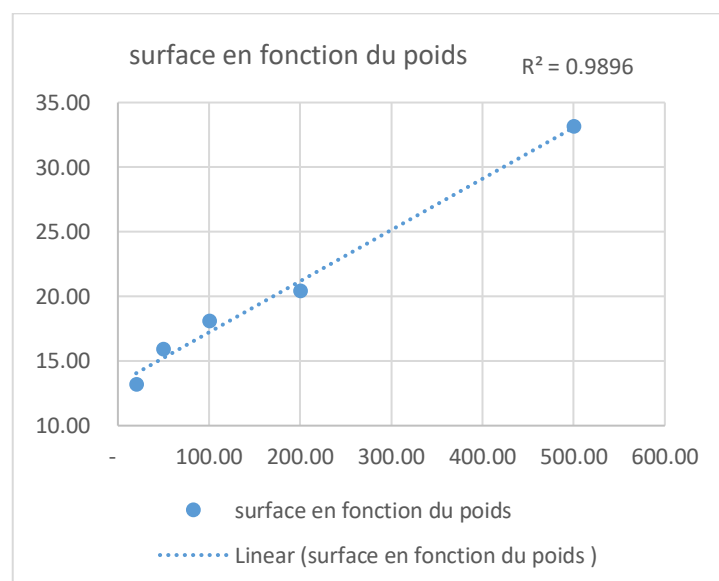


Figure 5.10 : la surface de la goutte nanogel-amidon en fonction du poids

5.8.3. Nanogel à matrice Chitosane :

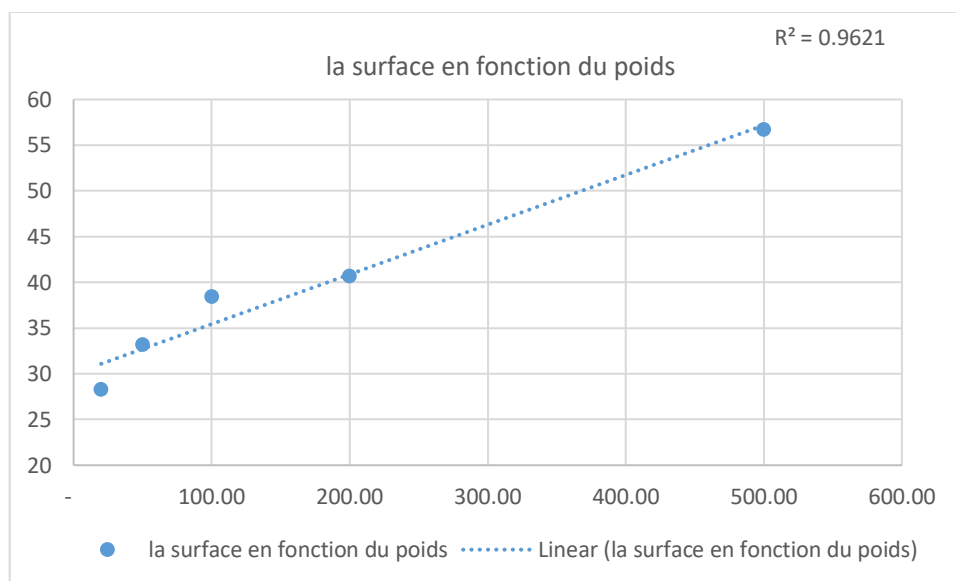


Figure 5.11 : la surface de la goutte nanogel-Chitosane en fonction du poids

Les 3 nanogels présentent une tendance linéaire, donc ils ont une répartition homogène lors de l'étalement, ils s'étaient facilement, ce qui peut être due à l'utilisation du glycérol qui a le rôle d'humectant et donc a permis une bonne libération du principe actif

Les valeurs d'étalement augmentent avec le poids et les résultats que nous avons obtenus se situent dans la fourchette des surfaces trouvées pour d'autres produits à application transdermique. [5], [87]

5.9. Résultats de l'ajustement de courbe d'étalonnage de la curcumine :

Tableau 5-12. Les résultats de l'ajustement de courbe d'étalonnage

<i>Milieu de dissolution</i>	<i>Longueur d'onde optimale (nm)</i>	<i>Equation de la droite d'étalonnage</i>	<i>Coefficients de corrélation</i>
<i>Solution 1 % DMSO</i>	<i>421</i>	<i>$y = 28,66x - 0,1612$</i>	<i>0,9925</i>

5.10. Etude de stabilité (UV)

Pour la détermination de la longueur d'onde des formulations, des balayages ont été effectués et la longueur d'onde optimale d'absorbance du principe actif est 421 nm.

La curcumine est photosensible et se dégrade facilement, en présence de la lumière, alors un test de stabilité a été effectué pour confirmer que la quantité de la curcumine ne se dégrade pas.

Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 5-13. Dosage de la curcumine pour le nanogel à base de PVP

UV	1J	S1	S2	S 3	S4	S5	S 6
abs	0,301	0,286	0,21	0,212	0,165	0,142	0,158
concentration fille	0,017	0,016	0,013	0,013	0,011	0,010	0,011
qtté du curcumine	3,22	3,12	2,59	2,60	2,27	2,11	2,22

Tableau 5-13. Dosage de la curcumine pour le nanogel à base de chitosane

UV	1J	S1	S2	S3	S4	S 5
abs	0,271	0,259	0,202	0,189	0,198	0,2
concentration fille	0,015	0,014	0,013	0,012	0,012	0,012
qtté du curcumine	3,01	2,93	2,53	2,50	2,50	2,52

Tableau 5-14. Dosage de la curcumine pour le nanogel à base de l'amidon

UV	1J	S1	S 2	S 3	S 4	S 5
abs	0,159	0,151	0,148	0,157	0,158	0,159
concentration fille	0,011	0,010	0,010	0,011	0,012	0,012
qtté du curcumine	2,79	2,72	2,69	2,77	2,78	2,79

D'après les résultats illustrés dans les tableaux ci-dessus, on peut dire que le nanogel d'amidon est le plus stable, car la quantité du principe actif n'a pas tellement varié et elle reste stable, ce qui peut être dû à des interactions entre la structure de l'amidon et la curcumine, et les mécanismes d'encapsulation de la curcumine dans la matrice du nanogels-amidon. En revanche la quantité dans le nanogels-PVP se dégrade sensiblement par rapport au nanogels-Chitosane.

Il semble que la dégradation peut être due aux conditions de stockage durant la durée d'évaluation de la stabilité comme décrit sur le mécanisme proposé ci-dessous :

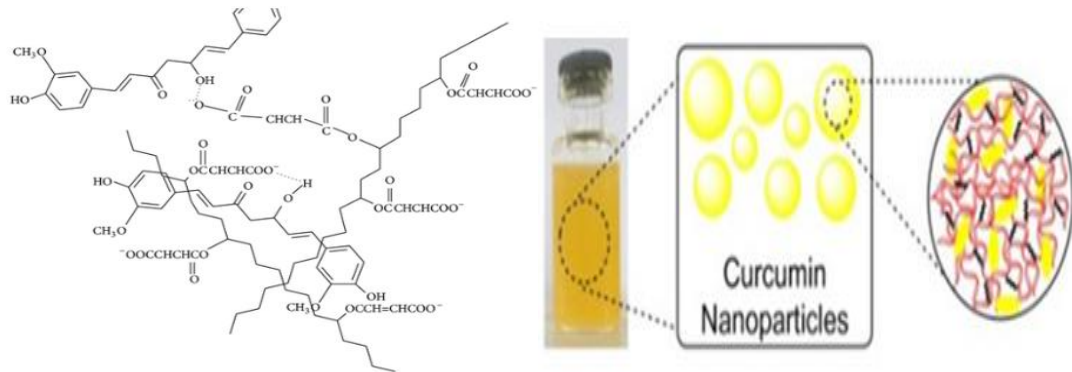


Figure 5.12 : Interactions entre curcumine et amidon [88], [89]

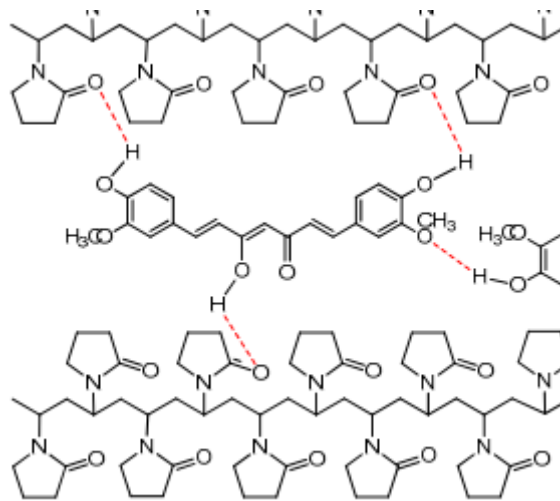


Figure 5.13 : Interactions entre la curcumine et PVP [90]

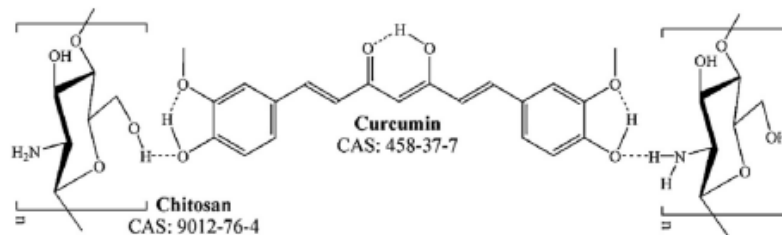


Figure 5.14 : Interactions entre la curcumine et le chitosane [91]

5.11. Etude de libération ex vivo

Cette étude a été réalisée en vue de déterminer les taux de libération et les paramètres de diffusion pour les trois formulations avec les différents polymères. Les résultats sont regroupés sur le tableau ci-dessous :

5.11.1. Nanogels sans polymères

Tableau 5-15. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau

temps (h)	Abs	Qté du principe actif (mg)	concentration/unité de surface (mg/cm ²)	taux de libération (%)
0,5	0,017	1,04	0,157	8,51
0,75	0,012	1,02	0,154	6,03
1	0,017	1,04	0,157	8,54
1,25	0,045	1,13	0,171	22,61
1,5	0,058	1,18	0,178	29,14
2	0,095	1,31	0,198	47,73
2,5	0,128	1,42	0,215	64,32

La figure ci-dessous illustre les taux de libération en fonction du temps pour le gel formulé sans polymères

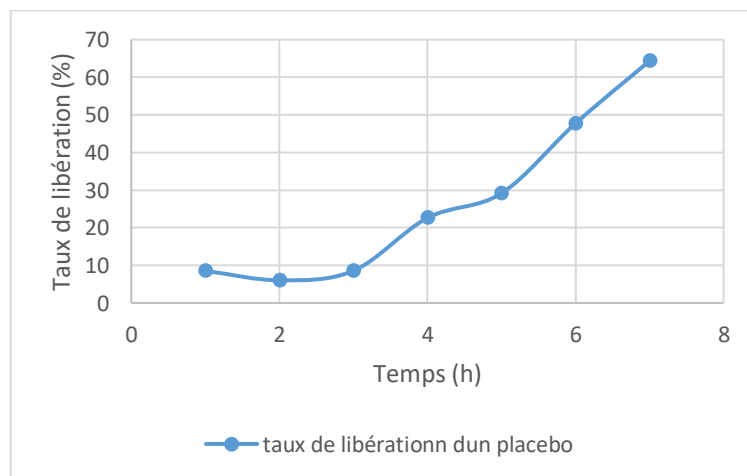


Figure 5-15 : taux de libération du nanogel sans polymères

La modélisation mathématique :

La modélisation des résultats obtenus moyennant les 3 modèles usuellement utilisés pour ce type d'études sont regroupés ci-dessous :

Tableau 5-16 Modélisation mathématique pour le nanogel sans polymères

Le modèle mathématique	Ordre zéro	Ordre 1	Higuchi	Korsmeyer peppas
R ²	0.8176	0.875	0.769	0.8875
K	7.2793	-0.2437	5.9119	1.1862

5.11.2. Nanogels a matrice PVP

Tableau 5-17. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau PVP

temps (h)	Abs	Qté du principe actif (mg)	concentration/unité de surface (mg/cm ²)	taux de libération (%)
0,25	0,004	0,99	0,15	2,53
0,5	0,006	1,001	0,15	3,8
1	0,011	1,019	0,15	7
1,5	0,018	1,043	0,16	11,39
1,75	0,02	1,050	0,16	12,66
2	0,021	1,054	0,16	13,29
3	0,062	1,197	0,18	39,24
3,25	0,079	1,256	0,19	50
4	0,135	1,452	0,22	85,44

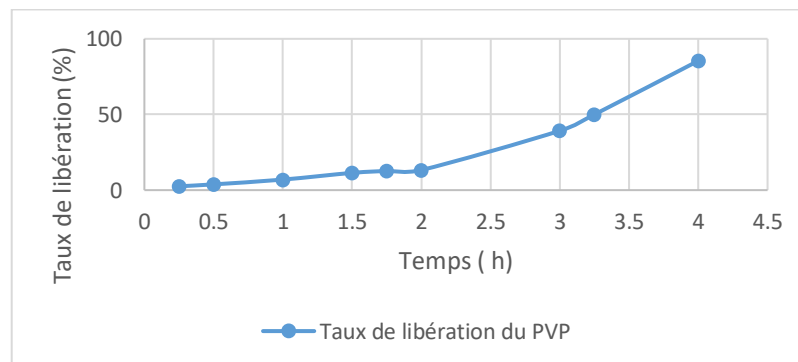


Figure 5-16 : taux de libération du nanogel PVP

La modélisation mathématique :

Tableau 5-18. Modélisation mathématique pour le nanogel à matrice PVP

Le modèle mathématique	Ordre zéro	Ordre 1	Higuchi	Korsmeyer peppas
R ²	0.7837	0.9399	0.6221	0.9421
K	15.097	-0.1884	2.8636	0.9528

5.11.3. Nanogels Chitosane

Tableau 5-19. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau chitosane

temps (h)	Abs	Qté du principe actif (mg)	concentration/unité de surface (mg/cm ²)	taux de libération (%)
0,25	0,005	1	0,15	2,31
0,5	0,013	1,03	0,16	6,02
0,75	0,02	1,05	0,16	9,26
1	0,02	1,05	0,16	9,26
1,25	0,023	1,06	0,16	10,65
1,5	0,029	1,08	0,16	13,43
1,75	0,05	1,16	0,17	23,15
2	0,046	1,14	0,17	21,3
2,25	0,075	1,24	0,19	34,72
2,5	0,135	1,45	0,22	62,5

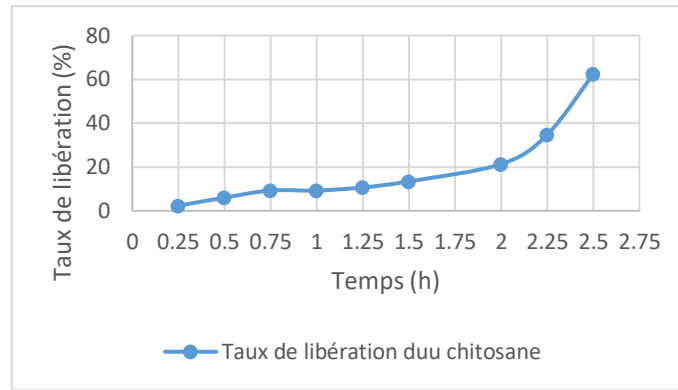


Figure 5-17 : taux de libération du nanogel chitosane

La modélisation mathématique :

Tableau 5-20. Modélisation mathématique pour le nanogel à matrice chitosane

Le modèle mathématique	Ordre zéro	Ordre 1	Higuchi	Korsmeyer peppas
R ²	0.6947	0.8581	0.8838	0.8657
K	15.724	-0.1787	2.187	1.08

5.11.4. Nanogels Amidon :

Tableau 5-21. Les résultats de la diffusion du nanogels à travers la peau amidon

temps (h)	Abs	Qté du principe actif (mg)	concentration/unité de surface (mg/cm ²)	taux de libération (%)
0,25	0,01	1,015	0,153	4,950
0,5	0,011	1,02	0,153	5,445
0,75	0,018	1,043	0,16	8,910
1	0,021	1,054	0,16	10,40
1,25	0,026	1,071	0,161	12,871
1,75	0,031	1,09	0,164	15,35
2	0,063	1,200	0,181	31,19
2,25	0,11	1,364	0,21	54,455

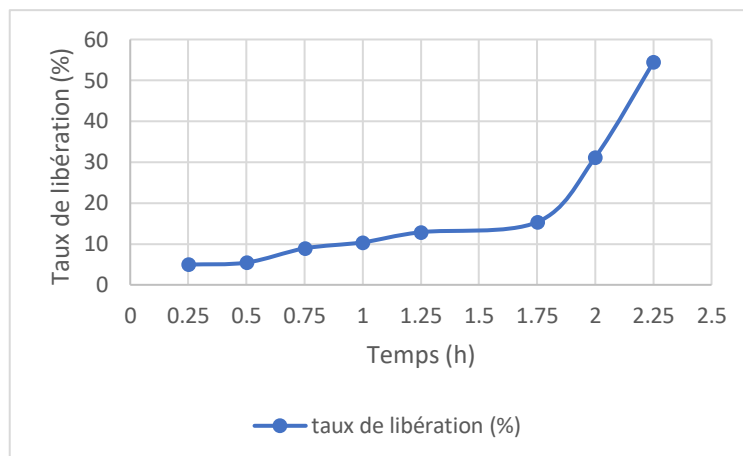


Figure 5-18 : taux de libération du nanogel amidone

La modélisation mathématique :

Tableau 5-22. Modélisation mathématique pour le nanogel à matrice amidon

Le modèle mathématique	Ordre zéro	Ordre 1	Higuchi	Korsmeyer peppas
R^2	0.7004	0.8372	0.7699	0.8617
K	15.993	-0.1931	2.6864	1.1536

Paramètres cinétiques :

Tableau 5-23. Les valeurs des différents paramètres cinétiques de la diffusion ex vivo

La formulation	sans polymère	PVP	Chitosane	Amidon
Jss (mg/cm.h)	0,0102	0,0169	0,0238	0,0215
Kp (cm/h)	0,0403	0,0731	0,0909	0,0841
D (cm/h)	9,9893	7,7432	9,6973	9,9824
Tr (h)	3,7460	2,9037	3,6365	3,7434
n	/	0.196	0.165	0.167

Les profils ont présenté une libération rapide pour le nanogels sans polymère, nanogel de chitosane et d'amidon ; les deux premières heures comme le montre les figures précédentes avec un taux de libération enregistrée dans les alentours de 62%. En revanche le nanogels formulé a base PVP avait un taux de libération plus élevé (85,44%) et plus ralenti que les autres (jusqu'à 4h).

La diffusion de la curcumine à partir de nanogels qui ne contient aucuns polymères a suivi un profil plus ou moins linéaire durant les six heures qui suivent en atteignant une valeur de 0.21 mg/cm².

Pour la nanogels PVP, la diffusion s'est ralentie et stabilisée durant les deux heures qui suivent en continuant à libérer le PA d'une façon linéaire, lente et contrôlé en atteignant une valeur de 0.16 mg/cm². La diffusion redevient un peu plus rapide, après trois heures d'application en atteignant une valeur de 0.22 mg/cm² à 4 h.

La quantité de PA qui traverse la membrane est importante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Cela est lié à la valeur du coefficient de perméabilité. Le flux maximal sera alors fonction du coefficient de perméabilité et de la solubilité du PA. La diffusion de la molécule dans la membrane peut être modifiée par l'ajout de promoteurs d'absorption dans la formulation.

Les paramètres de diffusion à savoir le coefficient de diffusion (D) et le coefficient de perméabilité (Kp) diminuent alors que le temps de latence augmente avec l'ajout des polymères dans la formulation. Ceci est dû à la résistance mécanique plus élevée des nanogels à base de polymères, permettant une mise à disposition du PA au site d'action avec un maximum de temps de latence, une bonne perméabilité et une diffusion lente du PA au site d'action.

La modélisation de la cinétique de diffusion transdermique a été réalisée pour quatre modèles différents : ordre 0, ordre 1, Higuchi et Korsmeyerpeppas.

L'ajustement des profils de diffusion aux modèles cités montre que :

La libération du PA à travers le nanogels contenant PVP et Amidon, suit le modèle d'ordre de Korsmeyer-Peppas dont R²=0.942 et 0.862 respectivement. Pour le nanogel-Chitosane, le modèle cinétique le plus significatif est celui de higuchi avec R²=0.88.

Les valeurs de n pour les trois formulations ont été calculées à partir du graphe à double logarithmique de l'équation 4.7 et sont notés dans le tableau 5-23.

Toutes les valeurs sont inférieure à 0,5, ce qui suggère un mécanisme de libération non Fickien ou de type érosion, Ceci est confirmé par le fait que d'autres phénomènes à part la diffusion contrôlent la libération du PA tels que l'érosion des polymères. Ces résultats sont semblables aux résultats trouvés par (Giri et al. 2011).

5.12. Tests microbiologiques :

Pour confirmer la qualité microbiologique des trois nanogels étudiés, des tests ont été réalisés dans le but de dénombrer des microorganismes (germes aérobies, les levures et les moisissures). La méthode a été préalablement décrite dans chapitre matériel et méthodes.

La lecture des résultats a été effectuée par comptage des colonies par l'observation à l'œil nu. Les résultats sont présentés ci-dessous

Après 3j : Milieu PCA ;

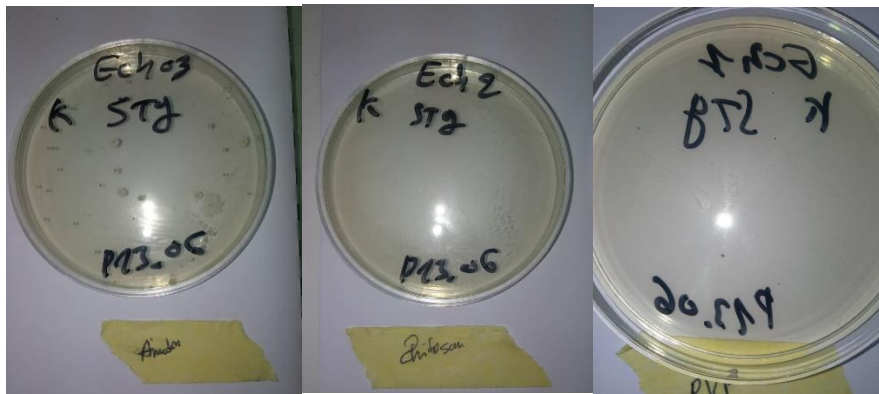


Figure 5-19 : Résultats des tests microbiologiques dans PCA

DGTA- amidon = 430 UFC / g \geq 220 UFC / g

DGTA- chitosane = 0 UFC / g \leq 200 UFC / g

DGTA- PVP = 10 UFC / g \leq 220 UFC / g

Après 5j : Milieu gélosé Saburraux ;

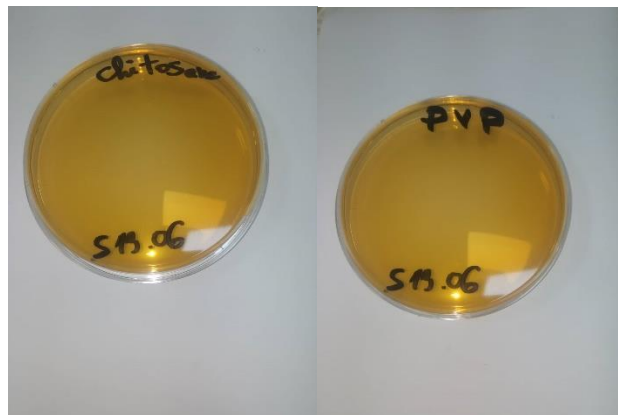


Figure 5-20 : Résultats des tests microbiologiques dans Saburraux

DMCT- amidon = 200 UFC / g \geq 20 UFC / g

DMCT - chitosane = 0 UFC / g \leq 20 UFC / g

DMCT - PVP = 0 UFC / g \leq 20 UFC / g

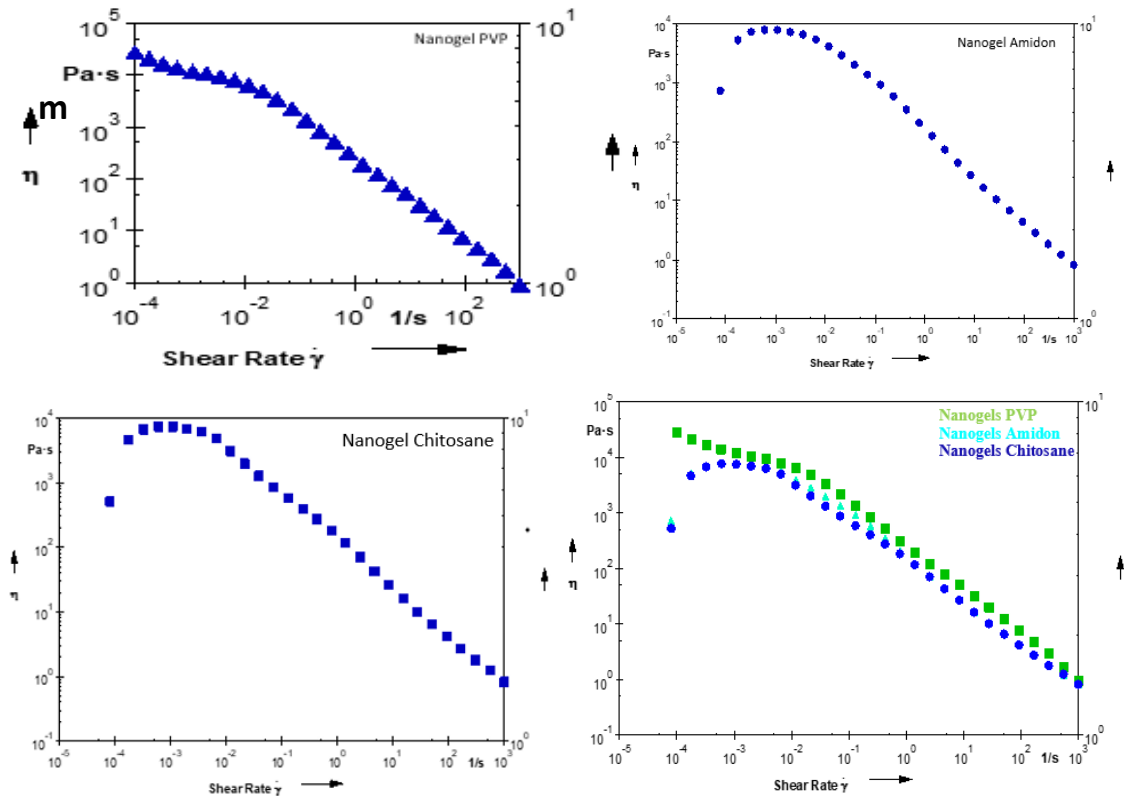
Au vu des résultats obtenus, après incubation des boîtes on a remarqué que les nanogels – PVP et nanogels – chitosane sont conformes aux normes de la pharmacopée européenne [92], par contre le nanogel – amidon n'est pas conforme, une contamination a été constatée.

La conformité du nanogel-chitosane peut être due aux propriétés du bio polymère (chitosane) qui peut être utilisé en tant que conservateur. [93]

Par contre l'amidon constitue un milieu favorable pour les microorganismes. Notons par ailleurs que cette étude n'est que préliminaire et mérite d'être mieux approfondie.

5.13. Etudes rhéologique :

Les courbes d'écoulement suivantes ont été obtenues à partir de la variation de la viscosité apparente en fonction de vitesse de cisaillement dans intervalle de 10^{-3} à 10^4 s^{-1} en régime continue. Les figures ci-dessous en illustrent :



Figures 5-21 : courbes d'écoulement des nanogels préparé à base de polymères.

On remarque que les trois nanogels ont presque les mêmes courbes écoulements, il semble que les trois formulations présentent un comportement non Newtonien avec un comportement rhéofluidifiant. Du fait que la viscosité dépend de la vitesse de cisaillement et diminue avec l'augmentation de cette dernière, ce qui est souhaitable pour les formulations topiques. De plus, il est à noter que le nanogel à base de PVP présente une viscosité supérieure à celle à base d'amidon et de chitosane. [17], [94], [79]

Les nanogels possèdent en général un comportement viscoélastique donc on a étudié le comportement mécanique par rhéologie. La figure suivante présente les propriétés viscoélastiques, en étudiant la variation du module de stockage (G') en fonction de la déformation (le taux de cisaillement).

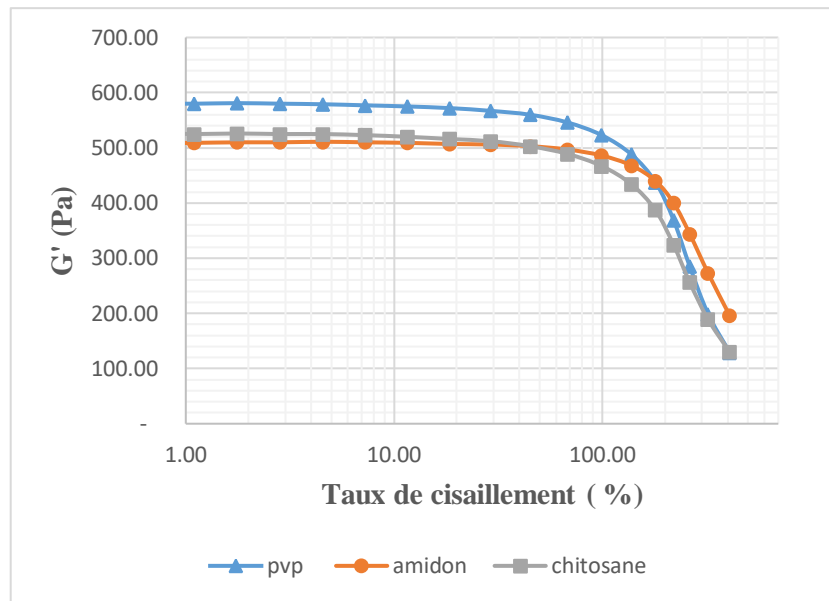


Figure 5-22 : Variation de module de stockage (G') en fonction du taux de cisaillement des trois nanogels formulés.

Les résultats obtenus ont montré que les formulations présentent un caractère de gel, ceci est bien évident. Elles présentent un comportement élastique (G' toujours supérieur à G'') ; donc on peut dire que les nanogels formulés possèdent des propriétés de viscosité et d'élasticité. Le module de stockage (G') des trois nanogels reste constant avant d'atteindre la contrainte de cisaillement critique où le démêlage de la structure des nanogels est atteint et adoptent un comportement plastique.

En comparant le module de stockage (G') des trois nanogels préparés, on observe que (G') du nanogels PVP est toujours élevé, ce qui suggère que le PVP augmente les caractéristiques élastiques du nanogel [79],[95].

CONCLUSION GENERALE

Le présent travail avait pour objectif d'élaborer des nanogels à base de principe actif bio qui est la curcumine en utilisant trois polymères de différentes nature (polymère synthétique « PVP », biopolymère d'origine animal « Chitosane » et biopolymère d'origine végétale « Amidon »).

A l'issue des résultats obtenus, il a été soulevé

Par le procédé de fabrication optimisé, les trois nanogels ont présenté une texture visqueuse avec un comportement Non-Newtonien, une couleur agréable jaune brillante et une légère odeur caractéristique de la curcumine.

Le meilleur taux d'encapsulation a été enregistré pour le nanogels PVP avec un taux de 67.20%, puis le chitosane avec un taux de 50.60 %. L'amidon par contre n'a pu encapsuler qu'un taux très faible.

Les trois formulations ont montré une bonne capacité à s'étaler sur la peau, le nanogel à base d'amidon s'est avéré le meilleur sur ce point.

Les études de stabilité des trois nanogels ont montré que celui de chitosane est le plus stable avec la plus faible taille 104 nm qui est restée stable durant un mois de stockage, son potentiel zêta, son pH étaient conformes et selon les normes, mettant en évidence l'absence d'interaction pouvant conduire à une instabilité.

En revanche aucune dégradation du principe actif n'a été enregistrée dans la formulation du nanogel contenant l'amidon de par sa structure et son mécanisme d'encapsulation. Pour le PVP et le chitosane, la quantité de curcumine a sensiblement diminué.

Les tests microbiologiques ont démontré l'activité antimicrobienne du chitosane qui joué un rôle de conservateurs dans le nanogel-Chitosane.

La modélisation par des modèles mathématiques a prouvé des résultats significatifs pour le modèle de Korsmeyer-Peppas avec R^2 varient entre 0.88 et 0.94. Les nanogels se sont révélés être une excellente plateforme pour les systèmes d'administration des médicaments destinés au corps humain par voie transdermique. La nécessité de recherches futures est d'explorer des méthodes puissantes et efficaces pour développer de nouvelles formulations.

Enfin ce travail est loin d'être achevé, il ouvre des perspectives pour un axe de recherche très passionnant, on recommande ainsi :

- ✓ D'essayer d'autres polymères biocompatibles disponibles tout en assurant le rapport qualité/prix

- ✓ Utiliser d'autres méthodes de caractérisation plus sophistiquées en vue de confirmer les structures et morphologies des nanogels telles que MEB, DRX etc.
- ✓ Conditionner les nanogels sous forme de patchs à libération transdermique qui seront sans doute mieux appréciés
- ✓ Réaliser une étude de transposition d'échelle afin de déterminer la date de péremption et prévoir la commercialisation du produit

Le patient, soucieux pour sa santé et ayant une forte attirance pour les produits BIO, trouvera dans les patchs à base de curcumine, une nouvelle forme, facile à action locale notamment pour traiter les inflammations articulaires. Sur le point économique, ces patchs seront certainement vendus de manière accentuée.

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] R. Ahsan *et al.*, « A Comprehensive Review on Physiological Effects of Curcumin », *Drug Res.*, vol. 70, n° 10, p. 441-447, oct. 2020, doi: 10.1055/a-1207-9469.
- [2] M. Alagawany, M. R. Farag, S. A. Abdelnour, M. A. O. Dawood, S. S. Elnesr, et K. Dhama, « Curcumin and its different forms: A review on fish nutrition », *Aquaculture*, vol. 532, p. 736030, févr. 2021, doi: 10.1016/j.aquaculture.2020.736030.
- [3] L. Yixuan, M. A. Qaria, S. Sivasamy, S. Jianzhong, et Z. Daochen, « Curcumin production and bioavailability: A comprehensive review of curcumin extraction, synthesis, biotransformation and delivery systems », *Ind. Crops Prod.*, vol. 172, p. 114050, nov. 2021, doi: 10.1016/j.indcrop.2021.114050.
- [4] J.-P. Jourdan, « Curcuma et curcumine: de l'histoire aux intérêts thérapeutiques », p. 141.
- [5] Z. Stanić, « Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge – A Review », *Plant Foods Hum. Nutr.*, vol. 72, n° 1, p. 1-12, mars 2017, doi: 10.1007/s11130-016-0590-1.
- [6] A. W. K. Yeung *et al.*, « Curcumin: Total-Scale Analysis of the Scientific Literature », *Molecules*, vol. 24, n° 7, p. 1393, avr. 2019, doi: 10.3390/molecules24071393.
- [7] T. Jiang, R. Ghosh, et C. Charcosset, « Extraction, purification and applications of curcumin from plant materials-A comprehensive review », *Trends Food Sci. Technol.*, vol. 112, p. 419-430, juin 2021, doi: 10.1016/j.tifs.2021.04.015.
- [8] B. B. Aggarwal, Y.-J. Surh, et S. Shishodia, Éd., *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*, vol. 595. Boston, MA: Springer US, 2007. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5.
- [9] Y. Peng *et al.*, « Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures », *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. Volume 15, p. 4503-4525, nov. 2021, doi: 10.2147/DDDT.S327378.
- [10] G. Elanthendral, N. Shobana, R. Meena, P. P, et A. V. Samrot, « Utilizing pharmacological properties of polyphenolic curcumin in nanotechnology », *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 38, p. 102212, nov. 2021, doi: 10.1016/j.bcab.2021.102212.
- [11] M. L. A. D. Lestari et G. Indrayanto, « Curcumin », in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 39, Elsevier, 2014, p. 113-204. doi: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9.
- [12] S. Zorofchian Moghadamtousi, H. Abdul Kadir, P. Hassandarvish, H. Tajik, S. Abubakar, et K. Zandi, « A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, p. 1-12, 2014, doi: 10.1155/2014/186864.
- [13] A. Karthikeyan, N. Senthil, et T. Min, « Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications », *Front. Pharmacol.*, vol. 11, p. 487, mai 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.00487.
- [14] K. Priyadarsini, « The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent », *Molecules*, vol. 19, n° 12, p. 20091-20112, déc. 2014, doi: 10.3390/molecules191220091.

- [15] B. Kocaadam et N. Şanlıer, « Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health », *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 57, n° 13, p. 2889-2895, sept. 2017, doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
- [16] S. B. de Souza Ferreira et M. L. Bruschi, « Improving the bioavailability of curcumin: is micro/nanoencapsulation the key? », *Ther. Deliv.*, vol. 10, n° 2, p. 83-86, févr. 2019, doi: 10.4155/tde-2018-0075.
- [17] S. Dhar et P. Bhattacharjee, « Promising role of curcumin against viral diseases emphasizing COVID-19 management: A review on the mechanistic insights with reference to host-pathogen interaction and immunomodulation », *J. Funct. Foods*, vol. 82, p. 104503, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jff.2021.104503.
- [18] P. Anand, A. B. Kunnammakara, R. A. Newman, et B. B. Aggarwal, « Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises », *Mol. Pharm.*, vol. 4, n° 6, p. 807-818, déc. 2007, doi: 10.1021/mp700113r.
- [19] F. Babaei, M. Nassiri-Asl, et H. Hosseinzadeh, « Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19 », *Food Sci. Nutr.*, vol. 8, n° 10, p. 5215-5227, 2020, doi: 10.1002/fsn3.1858.
- [20] S. Hewlings et D. Kalman, « Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health », *Foods*, vol. 6, n° 10, p. 92, oct. 2017, doi: 10.3390/foods6100092.
- [21] D. Akbik, M. Ghadiri, W. Chrzanoski, et R. Rohanzadeh, « Curcumin as a wound healing agent », *Life Sci.*, vol. 116, n° 1, p. 1-7, oct. 2014, doi: 10.1016/j.lfs.2014.08.016.
- [22] A. Memarzia *et al.*, « Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *CURCUMA LONGA* and curcumin, an updated and comprehensive review », *BioFactors*, vol. 47, n° 3, p. 311-350, mai 2021, doi: 10.1002/biof.1716.
- [23] S. C. Gupta, S. Patchva, et B. B. Aggarwal, « Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials », *AAPS J.*, vol. 15, n° 1, p. 195-218, janv. 2013, doi: 10.1208/s12248-012-9432-8.
- [24] « Exploitation of traditional healing properties, using the nanotechnology's advantages: The case of curcumin - ScienceDirect », Consulté le: 1 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com.snd11.arn.dz/science/article/pii/S2214750021001037>
- [25] L. Kumari et H. R. Badwaik, « Polysaccharide-based nanogels for drug and gene delivery », in *Polysaccharide Carriers for Drug Delivery*, Elsevier, 2019, p. 497-557. doi: 10.1016/B978-0-08-102553-6.00018-0.
- [26] J. Safari et Z. Zarnegar, « Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review », *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 18, n° 2, p. 85-99, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jscs.2012.12.009.

- [27] O. M. Koo, I. Rubinstein, et H. Onyuksel, « Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concise review », *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.*, vol. 1, n° 3, p. 193-212, sept. 2005, doi: 10.1016/j.nano.2005.06.004.
- [28] E. Cazares Cortes, « Synthèse de nanogels biocompatibles et multi-stimulables pour la libération contrôlée d'une molécule modèle par hyperthermie magnétique et photothermie », 2017.
- [29] V. Nikolić, S. Ilić-Stojanović, S. Petrović, A. Tačić, et L. Nikolić, « Administration Routes for Nano Drugs and Characterization of Nano Drug Loading », in *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery*, Elsevier, 2019, p. 587-625. doi: 10.1016/B978-0-12-814031-4.00021-0.
- [30] A. Younas, H. Gu, Y. Zhao, et N. Zhang, « Novel approaches of the nanotechnology-based drug delivery systems for knee joint injuries: A review », *Int. J. Pharm.*, vol. 608, p. 121051, oct. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121051.
- [31] S. Kargozar et M. Mozafari, « Nanotechnology and Nanomedicine: Start small, think big », *Mater. Today Proc.*, vol. 5, n° 7, Part 3, p. 15492-15500, janv. 2018, doi: 10.1016/j.matpr.2018.04.155.
- [32] C. M. Zamarioli, R. M. Martins, E. C. Carvalho, et L. A. P. Freitas, « Nanoparticles containing curcuminoids (*Curcuma longa*): development of topical delivery formulation », *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 25, n° 1, p. 53-60, janv. 2015, doi: 10.1016/j.bjp.2014.11.010.
- [33] « Définition | Nanotechnologie | Futura Tech ». <https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/technologie-nanotechnologie-4783/> (consulté le 27 juin 2022).
- [34] I. Neamtu, A. P. Chiriac, L. E. Nita, A. Diaconu, et A. G. Rusu, « Nanogels Containing Polysaccharides for Bioapplications », in *Polymeric Nanomaterials in Nanotherapeutics*, Elsevier, 2019, p. 387-420. doi: 10.1016/B978-0-12-813932-5.00011-X.
- [35] « Advancement in nanogel formulations provides controlled drug release », *Int. J. Pharm.*, vol. 584, p. 119435, juin 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119435.
- [36] M. Zhou, T. Wang, Q. Hu, et Y. Luo, « Low density lipoprotein/pectin complex nanogels as potential oral delivery vehicles for curcumin », *Food Hydrocoll.*, vol. 57, p. 20-29, juin 2016, doi: 10.1016/j.foodhyd.2016.01.010.
- [37] « Nanogel - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com.sndll.arn.dz/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/nanogel> (consulté le 27 juin 2022).
- [38] « Nanogels as potential nanomedicine carrier for treatment of cancer: A mini review of the state of the art | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1319016414000322?token=2B7721A2509AD9EBB5AD5AA1A5418B9F03D23B51AD5BB0A299EE0993361AC2E9F5A330DC255517AF45C374234366B271&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220619182528> (consulté le 19 juin 2022).

- [39] E. Mauri, S. M. Giannitelli, M. Trombetta, et A. Rainer, « Synthesis of Nanogels: Current Trends and Future Outlook », *Gels*, vol. 7, n° 2, Art. n° 2, juin 2021, doi: 10.3390/gels7020036.
- [40] « Nanogel — acadpharm ». <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nanogel> (consulté le 27 juin 2022).
- [41] R. Rajput, J. Narkhede, et J. B. Naik, « Nanogels as nanocarriers for drug delivery: A review », *ADMET DMPK*, vol. 8, n° 1, Art. n° 1, mars 2020, doi: 10.5599/admet.724.
- [42] R. Rajput, J. Narkhede, et J. B. Naik, « Nanogels as nanocarriers for drug delivery: A review », *ADMET DMPK*, vol. 8, n° 1, Art. n° 1, mars 2020, doi: 10.5599/admet.724.
- [43] S. M. Perry et M. A. Mitchell, « Routes of Administration », in *Mader's Reptile and Amphibian Medicine and Surgery*, Elsevier, 2019, p. 1130-1138.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-48253-0.00115-X.
- [44] « Administration des médicaments - Médicaments », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/administration-des-m%C3%A9dicaments-et-pharmacocin%C3%A9tique/administration-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 26 juin 2022).
- [45] K. Alexander, « Dosage Forms and Their Routes of Administration », in *Pharmacology*, Elsevier, 2009, p. 9-29. doi: 10.1016/B978-0-12-369521-5.00002-6.
- [46] N. Gulati et H. Gupta, « Parenteral Drug Delivery: A Review », *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, vol. 5, n° 2, p. 133-145, mai 2011, doi: 10.2174/187221111795471391.
- [47] K. Malik, I. Singh, M. Nagpal, et S. Arora, « Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system », *Pharm. Sin.*, vol. 1, janv. 2010.
- [48] A.-M. Tivert et J. Vessman, « PHARMACEUTICAL ANALYSIS | Overview », in *Encyclopedia of Analytical Science (Second Edition)*, P. Worsfold, A. Townshend, et C. Poole, Éd. Oxford: Elsevier, 2005, p. 78-89. doi: 10.1016/B0-12-369397-7/00446-5.
- [49] « Les différentes formes de médicaments - VIDAL ». https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html?fbclid=IwAR3E27tQi5FkNiVOy4-EXEm5mMzxHOPgr_EiiF8fOHN67GqB6X8kHuELLng (consulté le 21 mai 2022).
- [50] F. Bourdon, « Développement de formes transdermiques à usage hospitalier, à partir de véhicules prêts à l'emploi, pour le traitement des nausées et vomissements chimio-induits », p. 170, 2015.
- [51] A. Kováčik, M. Kopečná, et K. Vávrová, « Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations », *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 17, n° 2, p. 145-155, févr. 2020, doi: 10.1080/17425247.2020.1713087.
- [52] S. Chakraborty *et al.*, « Current progressions in transdermal drug delivery systems for management of rheumatoid and osteoarthritis: A comprehensive review », *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 73, p. 103476, juill. 2022, doi: 10.1016/j.jddst.2022.103476.

- [53] T. Yamaguchi, T. Ishikawa, et Y. Imai, Éd., « 4 - Biomechanics for Pathology and Treatment », in *Integrated Nano-Biomechanics*, Boston: Elsevier, 2018, p. 101-146. doi: 10.1016/B978-0-323-38944-0.00004-8.
- [54] B. J. Thomas et B. C. Finnin, « The transdermal revolution », *Drug Discov. Today*, vol. 9, n° 16, p. 697-703, août 2004, doi: 10.1016/S1359-6446(04)03180-0.
- [55] D. I. J. Morrow, P. A. McCarron, A. D. Woolfson, et R. F. Donnelly, « Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery », *Open Drug Deliv. J.*, vol. 1, n° 1, //, Consulté le: 25 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://benthamopen.com/ABSTRACT/TODDJ-1-36>
- [56] S. Trauer *et al.*, « Influence of massage and occlusion on the ex vivo skin penetration of rigid liposomes and invasomes », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 86, n° 2, p. 301-306, 2014.
- [57] N. Otberg *et al.*, « The role of hair follicles in the percutaneous absorption of caffeine », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 65, n° 4, p. 488-492, avr. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03065.x.
- [58] Doctissimo, « Le patch transdermique aujourd'hui et demain », *Doctissimo*, 27 juin 2014. <https://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/16064-patch-transdermique.htm> (consulté le 26 juin 2022).
- [59] M. Rinaudo, « Chitin and chitosan: Properties and applications », *Prog. Polym. Sci.*, vol. 31, n° 7, p. 603-632, juill. 2006, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001.
- [60] J. A. Ko, H. J. Park, S. J. Hwang, J. B. Park, et J. S. Lee, « Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery », *Int. J. Pharm.*, vol. 249, n° 1-2, p. 165-174, déc. 2002, doi: 10.1016/s0378-5173(02)00487-8.
- [61] A. Pellis, G. M. Guebitz, et G. S. Nyanhongo, « Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques », *Gels*, vol. 8, n° 7, Art. n° 7, juill. 2022, doi: 10.3390/gels8070393.
- [62] I. Younes et M. Rinaudo, « Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications », *Mar. Drugs*, vol. 13, n° 3, Art. n° 3, mars 2015, doi: 10.3390/md13031133.
- [63] « Handbook of Pharmaceutical Excipients – 9th Edition », *Pharma Excipients*. <https://www.pharmaexcipients.com/handbook-of-pharmaceutical-excipients-9th-edition/> (consulté le 29 juin 2022).
- [64] K. Okuyama, K. Noguchi, M. Kanenari, T. Egawa, K. Osawa, et K. Ogawa, « Structural diversity of chitosan and its complexes », *Carbohydr. Polym.*, vol. 41, n° 3, p. 237-247, mars 2000, doi: 10.1016/S0144-8617(99)00142-3.
- [65] J.-H. Pa et T. L. Yu, « Light Scattering Study of Chitosan in Acetic Acid Aqueous Solutions », *Macromol. Chem. Phys.*, vol. 202, n° 7, p. 985-991, 2001, doi: 10.1002/1521-3935(20010401)202:7<985::AID-MACP985>3.0.CO;2-2.

- [66] C. P. Jiménez-Gómez et J. A. Cecilia, « Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications », *Molecules*, vol. 25, n° 17, Art. n° 17, janv. 2020, doi: 10.3390/molecules25173981.
- [67] S. Jain, R. K. Ancheria, S. Shrivastava, S. L. Soni, et M. Sharma, « An Overview of Nanogel –Novel Drug Delivery System », *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 7, n° 2, p. 47-55, avr. 2019, doi: 10.22270/ajprd.v7i2.482.
- [68] K. M. Koczur, S. Mourdikoudis, L. Polavarapu, et S. E. Skrabalak, « Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis », *Dalton Trans.*, vol. 44, n° 41, p. 17883-17905, oct. 2015, doi: 10.1039/C5DT02964C.
- [69] M. Kurakula et G. S. N. K. Rao, « Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition », *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 60, p. 102046, déc. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.102046.
- [70] *PVP: A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone)*. CRC Press, 2018. doi: 10.1201/9780203741672.
- [71] V. Bühler, *Polyvinylpyrrolidone Excipients for Pharmaceuticals: Povidone, Crospovidone and Copovidone*. Springer Science & Business Media, 2005.
- [72] P. J. White, « Properties of corn starch. », *Spec. Corns*, p. 29-54, 1994.
- [73] C. P. Palanisamy, B. Cui, H. Zhang, S. Jayaraman, et G. Kodiveri Muthukaliannan, « A Comprehensive Review on Corn Starch-Based Nanomaterials: Properties, Simulations, and Applications », *Polymers*, vol. 12, n° 9, Art. n° 9, sept. 2020, doi: 10.3390/polym12092161.
- [74] « Tween 80 », *Mémento chimique à l'usage des biologistes et des biochimistes*, 12 août 2013. https://www.grenoble-sciences.fr/pap-ebooks/marouf-tremblin/fiche_produit/tween-80 (consulté le 30 juin 2022).
- [75] « Emulsifiant : Polysorbate 80 Lumiflor - Experts Huiles Essentielles ». <https://www.experts-huiles-essentielles.com/fr/produit/emulsifiant-polysorbate-80.php> (consulté le 30 juin 2022).
- [76] Mr. S. Chopade, K. Sheeba, P. Ajit, et P. Sayali, « FORMULATION DEVELOPMENT AND EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY POTENTIAL OF TOPICAL TENOXICAM NANOGEL ON ANIMAL MODEL », août 2019.
- [77] P. Shah, P. Desai, A. Patel, et M. Sachdeva, « Skin permeating nanogel for the cutaneous co-delivery of two anti-inflammatory drugs », *Biomaterials*, vol. 33, p. 1607-17, nov. 2011, doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.011.
- [78] K. Meypaul, G. Garg, S. Koul, et A. Sharma, « PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF CURCUMIN BASED NANOGEL FOR TOPICAL ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY », janv. 2020.
- [79] A. O. Abioye, S. Issah, et A. T. Kola-Mustapha, « Ex vivo skin permeation and retention studies on chitosan–ibuprofen–gellan ternary nanogel prepared by in situ ionic

gelation technique—a tool for controlled transdermal delivery of ibuprofen », *Int. J. Pharm.*, vol. 490, n° 1, p. 112-130, juill. 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.030.

[80] F. Safitri, D. Nawangsari, et D. Febrina, *Overview: Application of Carbopol 940 in Gel*. 2021. doi: 10.2991/ahsr.k.210127.018.

[81] A. A. Mohamed, « Applications of native and modified corn starch (a review) », p. 9.

[82] T. Mappa, H. J. Edy, et N. Kojong, « FORMULASI GEL EKSTRAK DAUN SASALADAHAN (*Peperomia pellucida* (L.) H.B.K) DAN UJI EFEKTIVITASNYA TERHADAP LUKA BAKAR PADA KELINCI (*Oryctolagus Cuniculus*) », *PHARMACON*, vol. 2, n° 2, Art. n° 2, mai 2013, doi: 10.35799/pha.2.2013.1606.

[83] R. Sanz, B. Clares, M. Mallandrich, J. Suñer-Carbó, M. J. Montes, et A. C. Calpena, « Development of a mucoadhesive delivery system for control release of doxepin with application in vaginal pain relief associated with gynecological surgery », *Int. J. Pharm.*, vol. 535, n° 1, p. 393-401, janv. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.027.

[84] « EMULGEL-NOVEL TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEM—A COMPREHENSIVE REVIEW | INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH », 30 novembre 2016. <https://ijpsr.com/bft-article/emulgel-novel-topical-drug-delivery-system-a-comprehensive-review/> (consulté le 1 juillet 2022).

[85] « Complexation of copper(II) with chitosan nanogels: Toward control of microbial growth », *Carbohydr. Polym.*, vol. 92, n° 2, p. 1348-1356, févr. 2013, doi: 10.1016/j.carbpol.2012.10.025.

[86] « Shear thinning pectin hydrogels physically cross-linked with chitosan nanogels », *Carbohydr. Polym.*, vol. 225, p. 115249, déc. 2019, doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115249.

[87] T. Wuryandari, N. Sugihartini, et K. Kintoko, « Emulgel Formulation of Purified Extract of Moringa (*Moringa oleifera* L.) Leaf », *Folia Medica Indones.*, vol. 55, n° 1, Art. n° 1, 2019, doi: 10.20473/fmi.v55i1.24329.

[88] S. C. Pang, S. H. Tay, et S. F. Chin, « Facile synthesis of curcumin-loaded starch-maleate nanoparticles », *J. Nanomater.*, janv. 2014, doi: 10.1155/2014/824025.

[89] L. Duse *et al.*, « Preparation and Characterization of Curcumin Loaded Chitosan Nanoparticles for Photodynamic Therapy », *Phys. Status Solidi A*, vol. 215, n° 15, p. 1700709, 2018, doi: 10.1002/pssa.201700709.

[90] Y. He *et al.*, « Molecular Interactions for the Curcumin-Polymer Complex with Enhanced Anti-Inflammatory Effects », *Pharmaceutics*, vol. 11, n° 9, Art. n° 9, sept. 2019, doi: 10.3390/pharmaceutics11090442.

[91] Y. Liu, Y. Cai, X. Jiang, J. Wu, et X. Le, « Molecular interactions, characterization and antimicrobial activity of curcumin–chitosan blend films », *Food Hydrocoll.*, vol. 52, p. 564-572, janv. 2016, doi: 10.1016/j.foodhyd.2015.08.005.

[92] « La Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.) 10e Édition - Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé - Liferay DXP », *Direction européenne de la*

qualité du médicament & soins de santé. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition-> (consulté le 1 juillet 2022).

[93] C. P. Jiménez-Gómez et J. A. Cecilia, « Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications », *Molecules*, vol. 25, n° 17, Art. n° 17, janv. 2020, doi: 10.3390/molecules25173981.

[94] A. Phatak et C. Praveen, « Development and Evaluation of Nanogel as a Carrier for Transdermal Delivery of Aceclofenac », *Asian J Pharm Technol*, vol. 2, 1 janvier 2012.

[95] Z. Yang, H. Yang, et H. Yang, « Effects of sucrose addition on the rheology and microstructure of κ -carrageenan gel », *Food Hydrocoll.*, vol. 75, p. 164-173, févr. 2018, doi: 10.1016/j.foodhyd.2017.08.032.