

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

Génie des procédés

Option : Pharmacie Industrielle

**Contribution au développement d'une crème à base
d'acyclovir**

Présenté par :

Djebbar Nassiba

Ferfera Wissem

Encadré par:

Pr. Hadj Sadok

Dr. Ait mesbah

Juin 2024

RESUMES

ملخص

كان لهذا المذكرة الهدف من إعادة إنتاج نسخة مكافئة من كريم **ZOVIRAX 5%** المضاد للفيروسات لعلاج قرح الباردة، مع الاعتماد على التركيبة المستخدمة في المملكة المتحدة. تم ضبط المواد المساعدة للحفاظ على خصائص مشابهة للمنتج المرجعي. تم إجراء تقييم للخصائص الفيزيائية والكيميائية للمنتج المرجعي والدواء المتداول في الجزائر لتحديد الاختبارات الحرجة وتوجيه التجارب المستقبلية، بما في ذلك القياسات الريولوجية، ودرجة الحموضة، والدراسات المجهرية. أظهرت النتائج أن كريم **Zovirax®** يتمتع بخصائص فيزيائية وكيميائية مرضية، مع استقرار طويل الأمد، وأن الصيغ المطورة تتوافق مع المعايير، رغم أنها دهنية قليلاً، وتظهر خصائص ريولوجية مشابهة للمرجع. تؤكد هذه الدراسة مطابقة الكريومات المصاغة للمعايير وإمكانيتها للاستقرار والفعالية في علاج قرح الباردة، مع آفاق لتحسين الصيغ وتقييمها سريريًا في المستقبل.

Abstract

This thesis aimed to reproduce an equivalent version of the antiviral cream ZOVIRAX 5% for treating cold sores, based on the formulation used in the UK. Excipients were adjusted to maintain similar properties to the reference product. An evaluation of the physicochemical properties of the reference product and the medication marketed in Algeria was conducted to identify critical tests and guide future experiments, including rheological measurements, pH, and microscopic studies. The results showed that Zovirax® cream has satisfactory physicochemical characteristics, with long-term stability, and that the developed formulations meet standards, albeit slightly greasy, and exhibit rheological properties similar to the reference. This study confirms the compliance of the formulated creams with standards and their potential stability and efficacy for treating cold sores, with prospects for optimization and clinical evaluation in the future.

Résumé

Ce mémoire avait pour objectif de reproduire un équivalent de la crème antivirale ZOVIRAX 5 % pour le traitement de l'herpès labial, en se basant sur la formulation fabriquée au Royaume-Uni. Les excipients ont été ajustés pour maintenir des propriétés physico-chimiques similaires au produit de référence.

Une évaluation des propriétés physico-chimiques du produit de référence et du médicament commercialisé en Algérie a été réalisée pour identifier les tests critiques et orienter les futures expériences, incluant des mesures rhéologiques, de pH et des études microscopiques.

Les résultats ont montré que la crème Zovirax® possède des caractéristiques physico-chimiques satisfaisantes, avec une texture lisse et homogène, et une distribution granulométrique

monomodale. Les analyses rhéologiques indiquent une stabilité à long terme. Les formulations développées respectent les normes, bien que légèrement grasses, et présentent des propriétés rhéologiques similaires à la référence. Cette étude a confirmé la conformité des crèmes formulées aux normes et leur potentiel de stabilité et d'efficacité pour traiter l'herpès labial. Les futures perspectives incluent l'optimisation des formulations et l'évaluation de leur efficacité clinique.

REMERCIEMENTS

Le travail que nous présentons dans ce mémoire a été effectué au sein de l'université de Blida 1 « Saad Dahleb » et au laboratoire R&D des laboratoires Biopharm.

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude envers ALLAH, qui nous a donné la force et le courage nécessaires pour accomplir ce modeste travail.

Nos vifs remerciements s'adressent particulièrement à nos chers encadrants, le professeur A. Hadj Sadok et le Dr. Ait Mesbah, pour avoir accepté de superviser ce projet. Leur expertise, leur disponibilité, leurs conseils avisés et la confiance qu'ils nous ont témoignée ont grandement contribué à nourrir notre réflexion.

Nos remerciements s'étendent également à toute l'équipe de Biopharm, particulièrement Mme. Guellour et M. Seif Eddine, pour leur accueil chaleureux et leur aide précieuse.

Nos remerciements vont également à tous nos professeurs et enseignants, ainsi qu'à tout le personnel du département de génie des procédés, pour leur soutien et leurs contributions à la réalisation de ce travail.

Nous adressons notre sincère gratitude à tous les membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font de siéger dans notre jury, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche, et pour les critiques constructives qu'ils vont nous formuler afin d'enrichir notre travail.

Enfin, nous ne saurions terminer sans exprimer notre extrême gratitude et nos remerciements les plus sincères à nos parents et nos proches, qui nous ont soutenus durant toute la période de nos études.

TABLE DE MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LA PEAU ET PRESENTATION DE L'HERPES LABIAL ET SON TRAITEMENT

1.1	Généralités sur la peau	3
1.2	Structure de la peau	3
1.2.1	Épiderme	4
1.2.2	Derme	4
1.2.3	Couche de graisse (Hypoderme)	5
1.3	Fonction de la peau	5
1.3.1	Rôle de communication	5
1.3.2	Rôle de protection	5
1.3.3	Rôle dans la régulation thermique	6
1.3.4	Rôle dans la fonction sensorielle	6
1.3.5	Rôle de transformation	6
1.4	Les facteurs influant la pénétration transcutanée	6
1.4.1	Facteur physiologique (pH)	6
1.5	Herpes simplex virus	7
1.5.1	Définition	7
1.5.2	Types	7
1.5.3	Maladie traitée : Herpès Labial	7
1.5.4	Traitement d'herpès labial	9
1.5.4.1	Les antiviraux	9
1.5.4.1.1	Définition	9
1.5.4.2	Types d'antiviraux	9
1.5.4.3	Découverte de l'aciclovir (ACV)	10
1.5.4.4	Propriétés et mode d'action de l'ACV	10

CHAPITRE 2

2	LES CRÈMES	12
2.1	Formes semi solides	12
2.1.1	Crèmes	13
2.1.1.1	Définition	13
2.1.1.2	Types de crèmes	13
2.1.1.3	Composition des crèmes	13
2.1.1.4	Composition qualitative d'une crème	14
2.1.1.5	Procédé de fabrication d'une crème	16
2.1.1.6	Évaluation des formulations conventionnelles	16
2.1.1.7	Contrôles qualité des crèmes	17

CHAPITRE 3

3	MATERIEL ET METHODES	20
3.1	Matériel	20
3.1.1	Appareillages et équipements	20
3.1.2	Matières premières	21
3.2	Méthodes	25
3.2.1	Caractérisation de la référence et certaines marques commercialisés	25
3.2.1.1	Rhéologie de la crème Zovirax® et Clovirax®	26
3.2.1.2	Observation microscopique	26
3.2.1.3	Mesure du pH	27
3.2.1.4	Détermination de la distribution granulométrique	27
3.2.2	Etude de la solubilité d'aciclovir dans la phase aqueuse et dans phase huileuse	28
3.2.3	Formulation de la crème à base d'aciclovir	30
3.2.3.1	Composition quantitative de la crème à base d'aciclovir	30
3.2.3.2	Procédé de formulation de la crème à base d'aciclovir	31

CHAPITRE 4

4	RÉSULTATS ET DISCUSSION	33
4.1	Caractérisation physico chimiques du produit de référence crème Zovirax 5% et du produit local (commercialisé en Algérie)	33
4.1.1	Caractérisation organoleptique du produit de référence (crème Zovirax 5%) et du produit commercialisé (crème Clovirax 5%)	33
4.1.2	Rhéologie des produits de références	34
4.1.2.1	Courbes d'écoulement des crèmes de référence	34
4.1.2.1.1	Courbe d'écoulement du princeps Zovirax	34
4.1.2.1.2	Courbe d'écoulement de la crème Clovirax	35
4.1.2.1.3	Ajustement des courbes d'écoulement expérimentales le modèle de Carreau	36
4.1.2.2	Test de stabilité par balayage en fréquence par mode oscillatoire sur les produits de référence :	37
4.1.2.2.1	Test de viscoélasticité de la crème Zovirax® (princeps)	38
4.1.2.2.2	Test de viscoélasticité de Clovirax	39
4.1.3	Observation microscopique de la crème Zovirax® et Clovirax®	40
4.1.3.1	Observation microscopique de Zovirax	40
4.1.3.2	Observation microscopique de la crème Clovirax	41
4.1.4	Mesure du pH du produit de référence Zovirax et du produit Clovirax®	42
4.1.5	Analyse granulométrique des particules de la poudre du PA aciclovir	42
4.1.6	Détermination de la teneur du PA d'aciclovir dans la phase aqueuse	45
4.2	Caractérisation physico chimiques des crèmes formulées	47
4.2.1	Caractérisation organoleptique des crèmes formulées	47
4.2.2	Rhéologie des essais de formulation	47
4.2.2.1	Courbes d'écoulement sous cisaillement variable	47
4.2.2.2	Courbes de fréquences	48
4.2.3	Observation microscopique des essais de formulation	49

4.2.4	Mesure du pH des crèmes formulées.....	50
4.2.5	Étude de la cinétique de la viscosité au repos des crèmes formulées.....	51

CONCLUSION GÉNÉRALE

APPENDICES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Structure de la peau.....	4
Figure 1.2 : Les fonctions de la peau	5
Figure 1.3: Herpès Labial.....	8
Figure 1.4: Traitement d'herpès labial.....	8
Figure1. 5: Structure de l'aciclovir	10
Figure 3 .1 : Les trois dispersions d'aciclovir en fonction du mélange solubilisant.....	29
Figure 4. 1 : crème Zovirax®, tube de 10	Figure 4 .2: crème Clovirax® tube de 10g.... 33
Figure 4 .3: Courbe d'écoulement de la crème Zovirax à 20°C	34
Figure 4 .4 : Courbe d'écoulement de crème Clovirax à 20°C.....	35
Figure 4 5: Courbes d'écoulement des produits de référence “Zovirax” et “Clovirax” ajustées par le modèle de Carreau à 20 °C.....	36
Figure 4. 6 : courbe de viscoélasticité de produit Zovirax à 20°C	38
Figure 4 .7 : courbe de viscoélasticité de produit Zovirax à 45°C.....	39
Figure 4 .8: Courbe de viscoélasticité de produit Clovirax à 20°C.....	40
Figure 4 .9 : Courbe de viscoélasticité de produit Clovirax à 45°C.....	40
Figure 4 10: Image microscopique de la crème Zovirax 10x10.....	41
Figure 4 .11: Image microscopique de la crème Zovirax 4x10.....	41
Figure 4 .12: Image microscopique de la crème Clovirax 10x10	41
Figure 4 .13: Image microscopique de la crème Clovirax 4x10	41
Figure 4 .14: Photo microscopique de la dispersion des particules de l'ACV, 10x10.....	42
Figure 4 15	43
Figure 4 .16: L'histogramme et la courbe différentielle d'aciclovir réalisés à l'aide du logiciel STATISTICA	44
Figure 4 .17: Distribution granulométrique en cumulé des particules d'Aciclovir.....	45
Figure 4 .18 : balayage de la longueur d'onde des trois préparations de la phase aqueuse contenant l'aciclovir dans la cuve du spectrophotomètre UV	46
Figure 4 .19: Courbe d'écoulement d'un essai typique comparée à celle du princeps Zovirax®	48

Figure 4 .20: Courbes de fréquence d'un essai typique (E06') comparé à la crème Zovirax® à 20°C et 45°C	49
Figure 4 .21 : Image microscopique de l'essai E06' réalisé au laboratoire Biopharm.....	50
Figure 4 .22: Courbes cinétiques exprimant l'évolution de la viscosité au repos des différents essais de formulation, T=20°C	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1: Divers formes galéniques d'aciclovir	11
Tableau 2.1: Les intervalles de HLB avec leur caractère	15
Tableau 3 . 1 : les propriétés physico-chimiques de l'aciclovir	21
Tableau 3 .2: Propriétés des excipients de la référence Zovirax.....	22
Tableau 3 .3 : Propriétés des excipients remplacés de la formule adopté.....	24
Tableau 3 .4: Description du princeps Zovirax 5%.	25
Tableau 3 .5 : Taille et morphologie des particules des produits de références	27
Tableau 3 .6: Excipients de la crème avec leurs concentrations et rôles	30
Tableau 3 .7: Résumé des Modifications portées lors de la formulation des 6 Essais	31
Tableau 4 .1: les paramètres rhéologiques de modèle Carreau de Zovirax® et Clovirax®	37
Tableau 4 2: Valeurs des diamètres des particules tirés de la courbe cumulative des particules d'Aciclovir par projection	45
Tableau 4 .3: l'absorbance des 3 préparations de la phase aqueuse avec leur longueur d'ondes	46
Tableau 4 .4: valeurs de la viscosité au repos des essais réalisés et de la crème de référence.....	48
Tableau 4 .5: Valeurs du pH des essais de crème à base d'Aciclovir.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

ACV : Aciclovir

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance, High-Performance Liquid Chromatography

MP : Matière première

PA : Principe actif

PG: Propylène glycol

SLS: Sodium Lauryl Sulfate

UV : Ultraviolet

pH : potentiel Hydrogène

pka : constante d'acidité

E: Essai

HLB : balance hydrophile lipophile

H/E : l'huile dans l'eau

E/H : l'eau dans l'huile

MP : matières premières

PF : produit fini

N° : numéro

DCI : dénomination international commun

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain

LISTE DES SYMBOLES

Symboles	Désignations	Unité
η	Viscosité	[pa .s]
η_{app}	Viscosité apparente	[pa .s]
η_{∞}	Viscosité à très fort taux de cisaillement	[pa .s]
η_0	Viscosité au repos	[pa .s]
τ	Contrainte seuil	[pa]
γ	La vitesse de cisaillement	[s ⁻¹]
$\dot{\gamma}$	La vitesse de déformation	[s ⁻¹]
f	Fréquence	[Hz]
G'	module de conservation	[pa]
G''	module de perte	[pa]
R^2	Coefficient de détermination	/

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'aciclovir, découvert en 1977, figure parmi les médicaments antiviraux les plus répandus et à large spectre. Il est largement prescrit pour traiter le virus de l'herpès simplex (HSV), l'herpès génital, ainsi que le virus de la varicelle et du zona (VZV).

Disponible sous différentes formes posologiques telles que les comprimés, les injections intraveineuses, les pommades et les crèmes, l'aciclovir présente des propriétés spécifiques qui n'altèrent pas la physiologie des cellules normales. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) inclut cette molécule dans la liste des médicaments essentiels nécessaires au système de santé de base. [1] [2] [3]

La crème d'aciclovir 5% cible spécifiquement l'épiderme basal, où se produit la réplication virale, situé sous la couche superficielle de la peau (couche cornée). [4]

L'herpès labial, une manifestation courante de l'infection par le virus de l'herpès simplex, affecte la peau et les bordures vermillon des lèvres, provoquant des lésions cutanées souvent appelées boutons de fièvre. Les déclencheurs incluent la fièvre, les menstruations, l'exposition au soleil et le stress émotionnel. Les lésions présentent un état prodromique caractérisé par une sensation de picotement, un œdème, du cholestérol physique et des ulcérations. Les récurrences peuvent être accompagnées de lésions étendues et de grande taille, provoquant un inconfort sévère. Le traitement symptomatique est généralement recommandé, bien que dans les cas graves, une intervention professionnelle puisse être nécessaire. [5]

L'herpès labial est une infection oro-faciale causée par le virus herpès simplex 1 (HSV-1), un grand virus à ADN. Le traitement de cette affection vise à raccourcir la durée des rechutes, à atténuer la gravité des symptômes, à prévenir l'apparition de complications et à réduire la fréquence des poussées. [6]

Notre objectif est de formuler une crème à base d'aciclovir. En explorant différentes méthodes de formulation, des tests physicochimiques sont réalisés pour garantir la stabilité et la qualité du produit.

La structure du mémoire est divisée en deux parties, une partie bibliographique, constitué de deux chapitres consacrés aux :

- Généralités sur la peau et présentation de la maladie d'herpès labial, ainsi que son traitement.
- Formes pharmaceutiques topiques

La seconde partie est expérimentale. Nous avons mené des études de caractérisation, de formulation et d'optimisation du processus. Le produit de référence et le produit commercialisé ont été caractérisés, puis la formulation a été abordée. Chaque essai a été caractérisé et discuté, et le processus a été ajusté en fonction des résultats pour choisir l'essai optimal.

CHAPITRE 1 :
GÉNÉRALITÉS SUR LA PEAU ET
PRESENTATION DE L'HERPES LABIAL
ET SON TRAITEMENT

GÉNÉRALITÉS SUR LA PEAU ET PRESENTATION DE L'HERPES LABIAL ET SON TRAITEMENT

1.1 Généralités sur la peau

La peau constitue la partie la plus importante et la plus lourde de notre corps et ses capacités sensorielles se développent plus tôt que celles des autres systèmes sensoriels. Pourtant, ce n'est que récemment qu'elle a commencé à susciter de façon durable l'intérêt des chercheurs. Comme l'explique l'anthropologue Ashley Montagu (1979) : « On aurait pu penser que la remarquable faculté d'adaptation de la peau, sa résistance aux changements de l'environnement, ses aptitudes thermostatiques et tactiles étonnantes, sans compter l'efficacité particulière du rempart qu'elle oppose aux agressions du milieu, bref que toutes ces propriétés seraient suffisamment marquantes pour susciter l'intérêt des chercheurs. Mais, aussi étrange que cela puisse paraître, ce ne fut pas le cas, du moins jusqu'à ces dernières années ». [7]

1.2 Structure de la peau

La peau, plus qu'une enveloppe est un organe à part entière, C'est un organe membraneux, doux, épais, résistant, flexible, imperméable, recouvrant tout le corps comme une enveloppe protectrice et le sépare de l'environnement.

Elle sert de barrière protectrice contre les agressions extérieures (pathogènes, UV, etc.), participe à la perception de stimuli sensoriels, à la thermorégulation du corps et assure un rôle métabolique (réserve d'énergie et synthèse de la vitamine D).[8]

La peau est constituée de trois tissus distincts superposés : l'épiderme à sa surface, le derme et l'hypoderme.[9]

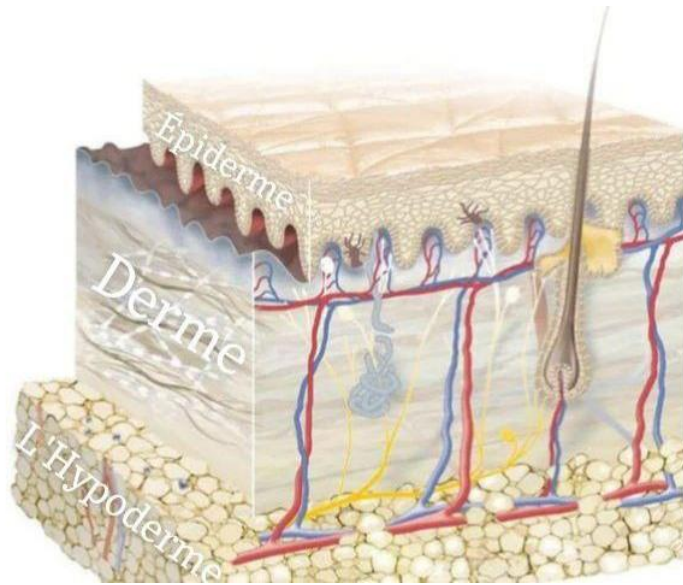


Figure 1.1 Structure de la peau

1.2.1 Épiderme

L'épiderme est la couche extérieure de la peau ; nous pouvons la voir et la toucher. Il nous protège contre les toxines, les bactéries et la perte de fluides. Il est constitué de 5 sous-couches de kératinocytes. Ces cellules, produites dans la couche basale la plus profonde, migrent vers la surface de la peau. Se faisant, elles mûrissent et subissent une série de modifications. C'est ce processus, dit de kératinisation (ou cornification), qui distingue différentes sous-couches.[10]

1.2.2 Derme

Le derme, seconde couche cutanée, est une couche épaisse de tissu élastique et fibreux (principalement constitué de collagène, avec une quantité limitée, mais essentielle, d'élastine), qui donne à la peau sa résistance et son élasticité. [11]

Constitué de deux sous-couches :

- La couche réticulaire (ou stratum réticulaire) : une zone épaisse et profonde qui forme une transition continue avec l'hypoderme.
- La couche papillaire (ou stratum papillaire) : elle forme une bordure ondulée bien définie avec l'épiderme.

Le derme joue un rôle essentiel de protection du corps contre les agressions extérieures et les agents irritants, tout en nourrissant de l'intérieur les couches les plus externes de la peau [10]

1.2.3 Couche de graisse (Hypoderme)

La couche de graisse présente sous le derme sert à isoler l'organisme du chaud et du froid et forme une couche protectrice qui permet de stocker les réserves énergétiques. La graisse est contenue dans des cellules vivantes appelées « cellules graisseuses » (adipocytes), maintenues ensemble par un tissu fibreux. L'épaisseur de cette couche de graisse varie de quelques millimètres (au niveau des paupières) à plusieurs centimètres (au niveau de l'abdomen et des fesses).[11]

1.3 Fonction de la peau

La peau est essentielle pour notre santé globale et notre bien-être. Une peau saine agit comme une barrière entre le monde extérieur et l'intérieur de notre corps. C'est notre première et meilleure défense contre plusieurs menaces, notamment, qui est représenté dans "Figure I. 2". [10]

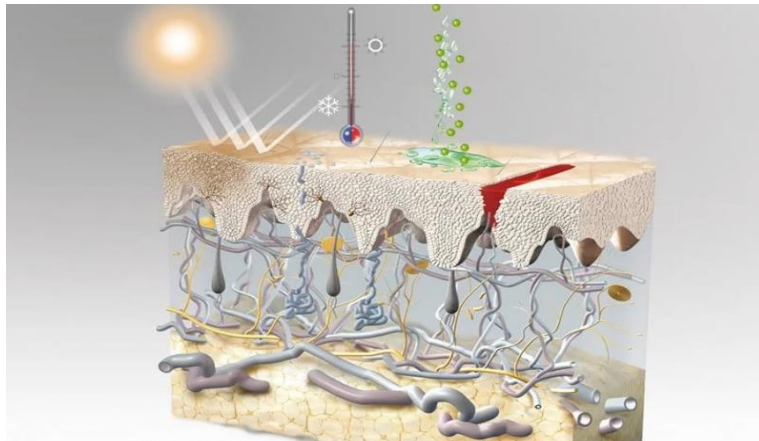


Figure 1.2 : Les fonctions de la peau

1.3.1 Rôle de communication

Entre l'organisme et le milieu environnant: la peau permet de capter les stimuli de l'environnement grâce à ses récepteurs (toucher, pression, douleur et température) ou encore de réguler la température corporelle via la transpiration.[12]

1.3.2 Rôle de protection

Elle a un rôle de protection vis-à-vis des agents traumatisants grâce à la combinaison des propriétés de dureté, de fermeté, d'élasticité et d'amorti du tissu cutané et assurer l'imperméabilité par la couche cornée et le film hydrolipidique.

1.3.3 Rôle dans la régulation thermique

La peau assure :

- ✓ La sudation est assurée par les glandes sudoripares, l'évaporation permet de diminuer la température superficielle. Les poils jouent aussi un rôle en facilitant l'évaporation.
- ✓ Une vasodilatation entraîne une diminution de la température corporelle, une vasoconstriction l'augmente et isolation thermique du tissu adipeux hypodermique.[13]

1.3.4 Rôle dans la fonction sensorielle

La fonction sensorielle est assurée par les nombreuses terminaisons nerveuses permettant de ressentir différents stimuli et rôle des cellules de Merkel. La densité de répartition des terminaisons nerveuses varie selon les endroits du corps. Les poils jouent un rôle en amplifiant le contact. [14]

1.3.5 Rôle de transformation

Transformation de la vitamine D: synthèse de cholécalciférol au niveau cutané, à partir du cholestérol sous l'action des rayons UV.[15]

1.4 Les facteurs influant la pénétration transcutanée

La pénétration transcutanée est un processus complexe, qui ne dépend pas uniquement du gradient de concentration, les coefficients de diffusion et de partage. Elle est également influencée par des facteurs intrinsèques à l'individu, de la physico-chimie de la substance concernée ainsi que du milieu dans lequel se trouve cette dernière. Parmi ces facteurs, le pH joue un rôle crucial. [7]

1.4.1 Facteur physiologique (pH)

Le pH physiologique de la surface de la peau humaine se situe entre 4 et 7, avec une moyenne estimée à 4,7. Cette valeur a été déterminée comme étant la valeur physiologique après 24h sans contact avec les produits ou l'eau. Les produits utilisés ont souvent une valeur de pH supérieure à celle de la peau, de même que l'eau, dont le pH est neutre. Ces expositions répétées tout au long de la journée augmentent significativement le pH de la surface cutanée. Expliquant ainsi la différence de pH moyen observé dans la littérature.

Le pH de la surface cutanée varie également en fonction de la zone corporelle considérée (le pH de l'avant-bras diffère de celui des aisselles, zone riche en glandes sudoripares apocrines), de l'âge, du sexe, de l'ethnie ou d'un état pathologique de l'individu.

De plus, le pH est très influent sur le microbiote cutané. Un pH acide permet à la flore dite permanente de se développer tout en inhibant la prolifération de germes pathogènes. Une dysbiose associée à un état pathologique altère la fonction barrière et conditionne donc le passage transcutané.

Enfin, le pH de la peau influence directement la pénétration transcutanée en modifiant l'état d'ionisation des molécules. Les variations du pH affectent ainsi le passage des molécules mises en contact avec la peau. Les molécules ionisées ont généralement plus de difficulté à traverser la barrière cutanée.

Par conséquent, le pH agit à la fois, de manière directe et indirecte sur le processus de pénétration transcutanée. [7]

1.5 Herpes simplex virus

1.5.1 Définition

Le virus Herpes simplex (HSV), connu sous le nom d'herpès, est une infection courante qui peut provoquer des lésions vésiculaires ou ulcéreuses douloureuses. Il se transmet principalement par contact peau à peau. Il existe des traitements, mais l'herpès est incurable.

1.5.2 Types

Il existe deux types de virus Herpes simplex :

- ✓ Le type 1 (HSV-1) se transmet principalement par contact oral et provoque des infections dans ou autour de la bouche (herpès orofacial/labial ou boutons de fièvre). Il peut également provoquer un herpès génital. La plupart des adultes sont porteurs du HSV-1.
- ✓ Le type 2 (HSV-2) se transmet par contact sexuel et provoque l'herpès génital.

La plupart des personnes atteintes d'herpès ne présentent aucun symptôme ou développent des symptômes bénins. L'infection peut causer des lésions vésiculaires ou ulcéreuses douloureuses qui peuvent réapparaître au fil du temps. Les médicaments peuvent avoir un effet sur les symptômes, mais ne peuvent pas guérir l'infection. [16]

1.5.3 Maladie traitée : Herpès Labial

L'herpès labial est une infection virale auto-limitante caractérisée par l'apparition de vésicules dans la région oro-faciale (comme représenté par la Figure I.3), engendrant un inconfort

généralisé et des douleurs. Sa prévalence est notable chez les enfants et touche généralement 70 à 80 % de la population adulte mondiale.



Figure 1.3:Herpès Labial

Cette maladie est attribuée au virus de l'herpès simplex (VHS), ça peut survenir par des gouttelettes respiratoires et des contacts étroits avec les sécrétions infectées, aboutissant à des récurrences fréquentes chez 20 à 40 % de la population générale.

Après l'exposition initiale, le virus se propage le long des axones des nerfs sensoriels et s'établit sous forme d'infection latente dans divers ganglions, où il reste latent jusqu'à ce qu'il soit réactivé par des stimuli tels que le stress ou l'exposition aux rayons UV, entraînant des récurrences caractérisées par une série spécifique de lésions.

Le stade initial de la maladie, connu sous le nom de stade prodromique, marque le début de l'apparition de symptômes tels que rougeurs, stade papules, ulcération, formation de croûtes, desquamation sèche, suivis d'une rémission ultérieure.

Le traitement de l'infection par le virus de l'herpès simplex de type 1 (VHS-1) repose principalement sur l'utilisation de médicaments antiviraux, l'aciclovir oral et/ou topique étant l'agent le plus couramment prescrit. [17]



Figure 1.4: Traitement d'herpès labial

1.5.4 Traitement d'herpès labial

1.5.4.1 Les antiviraux

1.5.4.1.1 Définition

Les antiviraux sont des actifs qui agissent sur les virus en phase de multiplication, en intervenant à l'intérieur des cellules humaines sur une ou plusieurs étapes du cycle de réplication virale, comme l'attachement cellulaire, l'assemblage et la synthèse d'acides nucléiques. Ils ne sont pas efficaces contre les virus latents qui ne se répliquent pas. Cependant, leur utilisation peut être limitée par des effets toxiques dus à une interférence avec les métabolismes cellulaires. Pour certaines maladies virales graves, comme la poliomyélite aiguë et la rougeole, il n'existe pas de traitement antiviral efficace, ce qui rend la vaccination le meilleur moyen de prévention.[18]

1.5.4.2 Types d'antiviraux

Les antiviraux constituent un groupe de médicaments en plein développement mais dont le champ d'action est encore limité. Ils sont administrés par voie injectable ou par voie orale. Ils peuvent être prescrits à titre préventif mais surtout curatif. Les principaux antiviraux actuellement disponibles sont :

Les anti-herpès (aciclovir et dérivés).

Les anti-cytomégalo virus (ganciclovir et foscarnet).

Les anti-grippe (oseltamivir et zanamivir).

Les antiviraux actifs sur les virus des hépatites B (adefovir, lamivudine, entecavir) et C (ribavirine et interféron).

Les antirétroviraux pour l'infection par le V.I.H (inhibiteurs de protéases, inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la reverse transcriptase, inhibiteurs de fusion, anti-intégrase, etc.).

L'interféron agit sur plusieurs types d'infections virales.

La ribavirine, active sur le virus de l'hépatite C, le virus respiratoire syncytial, la fièvre de Lassa.

Comme pour tout anti-infectieux le risque d'apparition de résistance des virus à ces molécules est à prendre en compte. Pour limiter ce risque, on propose souvent lors des infections virales chroniques d'utiliser plusieurs molécules en association (bi- ou trithérapies). [19]

1.5.4.3 Découverte de l'aciclovir (ACV)

La découverte de l'aciclovir (ACV) remonte à 1974 lorsque Schaeffer et al. l'ont identifié lors de recherches d'inhibiteurs de l'adénosine désaminase. Initialement développé par Burroughs Wellcome (B.W., Royaume-Uni) comme un médicament nucléosidique acyclique ciblant spécifiquement les virus de l'herpès, il a été commercialisé pour la première fois dans le monde en 1981.

Depuis lors, l'aciclovir est devenu l'un des médicaments antiviraux les plus vendus au monde, démontrant son efficacité dans divers contextes cliniques.

L'aciclovir est efficace contre HSV-1, HSV-2 et VZV. Bien qu'il soit relativement moins efficace contre le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV), il présente également une certaine activité contre le virus de l'hépatite B (VHB).

L'aciclovir est préparé dans diverses formulations, notamment des comprimés, des capsules, des injections, des crèmes pour les yeux, des pommades pour les yeux et des gouttes pour les yeux, permettant un traitement localisé efficace de la kératite herpétique, de l'herpès simplex et du zona. En outre, l'administration orale ou intraveineuse peut traiter l'encéphalite herpétique, l'herpès génital et les patients immunodéficients atteints d'une infection par l'herpès simplex.[20]

1.5.4.4 Propriétés et mode d'action de l'ACV

L'aciclovir (ACV), 9-[(2-hydroxyéthoxy)-méthyl]-guanosine, est un dérivé acyclique de la guanosine (Figure I. 5) qui inhibe sélectivement la réplication du virus de l'herpès et exerce une puissante activité antivirale clinique contre le virus de l'herpès simplex (HSV) et le virus de la varicelle et du zona. La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé le traitement de l'herpès génital et de l'encéphalite à HSV. L'ACV est le traitement de première intention de l'encéphalite à HSV. Il n'existe actuellement aucun autre médicament indiqué pour le traitement de cette maladie [3]

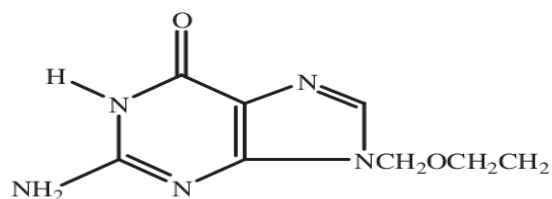


Figure1. 5: Structure de l'aciclovir ,[21]

L'aciclovir est une poudre cristalline blanche dont la formule moléculaire est $C_8H_{11}N_5O_3$ et le poids moléculaire 225,21g/mol [21], sa solubilité maximale de l'aciclovir dans l'eau à 37°C est de 2,5 mg/ml. Les pka de l'aciclovir sont 2,27 et 9,25. [22]

Les formes pharmaceutiques de l'aciclovir

Aucun principe actif ne peut être appliqué directement aux patients. Il doit être intégré dans le dosage du médicament avec certaines formes et propriétés avant d'être appliqué dans la pratique clinique afin d'obtenir adéquatement l'effet du médicament, réduire les effets toxiques et secondaires et faciliter l'utilisation et la conservation des médicaments. Par conséquent, l'aciclovir est préparé sous diverses formes pharmaceutiques pour répondre à différents besoins cliniques, ce qui peut réduire la fréquence d'administration, augmenter la biodisponibilité, maintenir une concentration sanguine efficace et prolonger la durée du médicament

Actuellement, de nombreuses formes posologiques disponibles sont produites ; elles sont brièvement résumées dans le Tableau 1.1 ci-dessous:

Tableau 1.1: Divers formes galéniques d'aciclovir ; [19]

Formes galéniques	Médicaments à base d'aciclovir
Préparations solides	Comprimés, comprimés dispersibles, comprimés à libération prolongée, capsules et granulés
Préparations semi-solides	Crème pour les yeux, crème, pommade et gel
Préparations liquides	Solution pour injection, suspension buvable, collyre

CHAPITRE 2 : LES CRÈMES

2 LES CRÈMES

Les formes pharmaceutiques utilisées dans le traitement topique des affections et des maladies de la peau comprennent les semi-solides (pommades, les crèmes, les gels), les pâtes et les pansements, d'autres formes posologiques comprennent des solutions, des poudres et des systèmes de distribution de médicaments transdermiques.

Dans le traitement des maladies de la peau, le médicament dans une application médicamenteuse doit pénétrer et rester dans la peau pendant un certain temps. La pénétration dépend de plusieurs facteurs, notamment les propriétés physico-chimiques de la substance médicinale, les caractéristiques du véhicule pharmaceutique et l'état de la peau elle-même. La peau normale et non lésée agit comme une barrière naturelle, limitant à la fois la vitesse et le degré de pénétration du médicament.

Les crèmes, généralement des émulsions huile-dans-eau, s'étalent plus facilement que les pommades et sont plus faciles à retirer. Les bases hydrosolubles ne sont pas grasses et sont facilement éliminées.

Dans la plupart des cas, une fine couche de médicament devrait être appliquée sur la zone affectée et étalée uniformément en utilisant une pression douce avec les bouts des doigts. En général, environ 1 à 3 mg de pommade ou de crème sont appliqués par centimètre carré de peau.[23]

2.1 Formes semi solides

Les pommades, les crèmes et les gels sont des formes pharmaceutiques semi-solides destinées à une application topique. Ils peuvent être appliqués sur la peau, placés à la surface de l'œil, ou utilisés par voie nasale, vaginale, ou rectale. La plupart de ces préparations sont utilisées pour les effets des agents thérapeutiques qu'elles contiennent. Celles non médicamenteuses sont utilisées pour leurs effets physiques en tant que protecteurs ou lubrifiants.

Les préparations topiques sont utilisées à la fois pour des effets locaux et systémiques. L'absorption systémique du médicament doit toujours être prise en compte lors de l'utilisation de produits topiques, en particulier si la personne est enceinte ou allaite, car les médicaments peuvent pénétrer dans la circulation sanguine fœtale et le lait maternel et être transférés au fœtus ou au nourrisson.

Un produit dermatologique topique est conçu pour délivrer un médicament destiné à la peau pour traiter des troubles dermatologiques, cette dernière étant l'organe cible. [23]

2.1.1 Crèmes

2.1.1.1 Définition

La crème pharmaceutique est une préparation semi-solide contenant un ou plusieurs principes actifs dissous ou dispersés dans une émulsion huile dans eau (E/H) ou une émulsion eau dans huile (H/E).

Les crèmes trouvent leur application principale dans les produits cutanés topiques et dans les produits utilisés par voie rectale et vaginale. De nombreux patients et médecins préfèrent les crèmes aux pommades car elles sont plus faciles à étaler et à enlever. [23]

2.1.1.2 Types de crèmes

Il existe deux types de crèmes :

- Les crèmes lipophiles qui sont des émulsions E/H où la phase externe est lipophile. Ces préparations contiennent généralement des agents émulsifiants qui stabilisent les émulsions eau-dans-huile tels que des alcools gras et des monoglycérides.
- Les crèmes hydrophiles qui sont des émulsions H/E où la phase externe est aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des savons de sodium ou de trolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates et des esters d'acides et d'alcools gras polyoxyéthylénés, éventuellement en combinaison avec des agents émulsifiants eau-dans-huile .[24]

2.1.1.3 Composition des crèmes

Le choix des excipients doit faire l'objet d'une attention particulière car il a un impact sur les performances, la faisabilité de fabrication et la stabilité du produit fini. Cette décision est basée sur la forme posologique, la voie d'administration, le profil de sécurité, le processus de fabrication et les considérations réglementaires.

La libération du médicament de la forme posologique, les caractéristiques de la barrière cutanée et la pénétration/diffusion du médicament sont toutes influencées par la nature et la concentration de l'excipient, affectant la durée et l'ampleur de l'action thérapeutique à la couche cutanée cible.

Les excipients sont utilisés pour améliorer la solubilité et piéger le médicament, contrôler la libération, augmenter la perméabilité cutanée, assurer la stabilité de la formulation et inhiber la croissance microbienne.

Les excipients pharmaceutiques acceptables pour le développement de produits pharmaceutiques sont répertoriés dans les pharmacopées internationales. Dans les formulations de crème, l'eau est un composant fondamental. L'eau est souvent utilisée comme véhicule liquide dans les produits de soins de la peau. Les crèmes sont fabriquées avec de l'eau purifiée.

Elle peut également former des émulsions, selon la quantité d'eau utilisée dans le mélange. L'un des composants les plus importants de la crème est l'huile, les graisses et les cires. Selon l'application, les cires agissent comme agent émulsifiant, les graisses comme épaississant et l'huile comme conservateur. L'huile minérale est une huile hautement raffinée, claire et inodore qui ne se solidifie pas et ne bouche pas les pores de la peau, et elle provoque rarement des réactions allergiques. Elle est légère et peu coûteuse, et aide à réduire la perte d'eau et à maintenir l'hydratation du corps. La paraffine liquide, l'huile de paraffine, la vaseline blanche et d'autres huiles minérales sont couramment utilisées dans les cosmétiques. L'huile végétale forme une couche à la surface de la peau qui aide la peau à conserver sa plénitude en ralentissant la perte d'eau. Les huiles végétales peuvent également être ajoutées aux crèmes. [25]

2.1.1.4 Composition qualitative d'une crème

Une crème est généralement composée de :

- ✓ Principe actif
- ✓ Phase lipophile
- ✓ **Agent(s) tensioactifs** = émulsionnants

Propriétés des agents tensio-actifs

Pour établir des critères de sélection des agents tensioactifs adaptés à des applications spécifiques, il est impératif de revisiter certains concepts fondamentaux concernant les propriétés de ces composés. Deux caractéristiques primordiales des agents tensioactifs, essentielles à la compréhension des phénomènes observés et à la délimitation de leurs domaines d'application, sont les suivantes :

- L'adsorption aux interfaces, induisant une réduction des tensions interfaciales. Cette propriété régit des phénomènes tels que le mouillage, la dispersion, la détergence et l'émulsification.
 - L'auto-agrégation en solution ou la micellisation, qui influence les propriétés de solubilisation et de micro émulsification.[26]
- ✓ Phase hydrophile
 - ✓ Agent(s) épaississant(s)
 - ✓ Agents conservateurs (antioxydant, antimicrobien)
 - ✓ Agents aromatisants et agents colorants...[15]

Balance Hydrophile-Lipophile (HLB)

Lors du développement d'une émulsion, généralement un couple d'émulsifiants est sélectionné comme suit:

Un émulsifiant à HLB bas et un à HLB élevé. Soit le couple est introduit dans la phase huileuse, soit l'émulsifiant E/H est introduit dans la phase huileuse et l'émulsifiant H/E dans la phase aqueuse.

Le concept de Balance Hydrophile-Lipophile (HLB) est largement utilisé dans l'industrie des tensioactifs pour caractériser la préférence hydrophile ou lipophile d'une substance. Cette notion, introduite par Griffin dans les années 1950, définit le paramètre HLB qui augmente avec le caractère hydrophile du tensioactif. Cette mesure est souvent fournie par les fournisseurs de tensioactifs et peut être calculée facilement pour les tensioactifs non ioniques à l'aide d'équations empiriques basées sur la formule chimique du composé.

Les valeurs sont déterminées selon une échelle arbitraire (Tableau 2.1):

Tableau 2.1: Les intervalles de HLB avec leur caractère

0<HLB<8	Caractère lipophile
8<HLB<12	Caractère intermédiaire
12<HLB<20	Caractère hydrophile

Cette détermination est importante car elle simplifie le travail du formateur. Selon la valeur de leur HLB, on peut déterminer les propriétés fonctionnelles des émulsifiants. [27]

HLB requis

C'est un nombre qui caractérise la phase huileuse. Il correspond au HLB du surfactif (ou du mélange de surfactifs) qui permet, pour des conditions de procédé données et une huile spécifique, d'obtenir l'émulsion la plus stable. [28]

2.1.1.5 Procédé de fabrication d'une crème

Le procédé d'émulsification directe : d'abord, les différents constituants de la formulation sont pesés à l'aide d'une balance électronique, les deux phases de l'émulsion sont ensuite constituées, suivant la solubilité des différents composants de la formulation :

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

Les deux phases sont chauffées à une température de 60-80°C, sous une agitation lente. L'émulsification est réalisée lorsque les deux phases sont maintenues à la même température. Elle se fait par une addition lente de la phase interne à la phase dispersante, sous une agitation plus ou moins forte et constante. A la fin de l'émulsification, le mélange est soumis à un refroidissement progressif et lent à la température ambiante, sous une agitation de plus en plus lente évitant les inclusions d'air. Lorsque le processus de refroidissement est terminé, les aromatisants et les principes actifs sont ajoutés, et les pertes dues à l'évaporation de l'eau sont compensées, toujours sous agitation par addition d'eau jusqu'au poids initial.[15]

2.1.1.6 Évaluation des formulations conventionnelles

Toutes les formulations pharmaceutiques sont évaluées pour divers tests pharmacopées et non pharmacopées pour vérifier leurs caractéristiques de résistance, d'efficacité, de pureté et de sécurité.

Après le formulaire développement, les produits pharmaceutiques semi-solides sont initialement évalués visuellement pour vérifier la couleur, la texture et l'homogénéité du produit. Les tests d'identification, les tests d'impuretés sont menés selon les spécifications de la Pharmacopée et de l'ICH des lignes directrices. Le pH affecte la stabilité et le caractère physico-chimique, les limites de pH doivent donc être resserrées pour réduire la probabilité de dégradation du médicament. Pour faciliter l'application, la cohérence du produit doit être appropriée, ce qui est

surveillé à l'aide de viscosimètres de différentes géométries. Varier la gravité spécifique indique la probabilité de piégeage d'air dans la formulation pendant le processus de fabrication, qui recommande la nécessité d'un processus de désaération. [29]

2.1.1.7 Contrôles qualité des crèmes

L'assurance de la qualité des crèmes est très importante pour leur mise sur le marché et leur acceptation par le public, comporte à la fois les contrôles en cours de fabrication et les contrôles du produit fini. La qualité de la production se base essentiellement sur la propreté des lieux de travail et du matériel utilisé, et sur le contrôle de la qualité des matières premières, des produits en cours de fabrication (produits intermédiaires) et des produits finis.

Détermination du pH : Le pH de la crème peut être déterminé en utilisant une quantité suffisante de la formulation diluée avec un solvant dans un bécher à température ambiante à l'aide d'un pH-mètre.

Contrôle organoleptique (Aspect physique) : L'aspect est déterminé par sa couleur, sa rugosité et sa texture.

Viscosité : Des viscosimètres peuvent être utilisés pour déterminer la viscosité des crèmes formulées.

Homogénéité : L'homogénéité de la formulation a été évaluée visuellement et manuellement.

Type d'étendue : Le type de film ou de dépôt formé sur la peau après l'application de la crème a été examiné.

Étude de stabilité : Cette étude est réalisée sur le produit préparé conformément aux directives de l'ICH. [25]

Détermination des propriétés rhéologiques

- Rhéologie

La rhéologie est définie comme la science de la déformation et de l'écoulement, et elle revêt une importance particulière dans les préparations topiques pour la peau en tant qu'outil de caractérisation et méthode de contrôle qualité permettant de prédire la stabilité du produit.

L'objectif principal de la stabilité du produit est de s'assurer que pendant la durée de conservation d'un produit et lors de son utilisation dans des conditions appropriées par le patient, il conserve ses propriétés physico-chimiques et sensorielles.

La viscosité est une mesure de la résistance d'un matériau à l'écoulement, et c'est l'expression la plus courante de la rhéologie dans le contexte de la stabilité physique des préparations topiques. Selon la loi de Stokes sur la sédimentation, dans une émulsion semi-solide huile-dans-eau, la vitesse de crémage ou de sédimentation des gouttelettes d'huile est régie par la viscosité ou la consistance de la phase aqueuse continue. Plus la viscosité est élevée, plus la vitesse des gouttelettes d'huile est lente, et donc le taux de séparation des phases est réduit.

La viscosité (η) (Pa.s) est définie par la loi de Newton comme :

$$\eta = \tau / \gamma$$

où τ est la contrainte de cisaillement ($1 \text{ N.m}^{-2} = 1 \text{ Pa}$) et est défini par la force (F; Newton) par unité de surface (A; m^2) : $\tau = F/A$

Et γ est la vitesse de cisaillement (s^{-1}) générée dans un écoulement laminaire où V est la vitesse (m.s^{-1}) entre les couches adjacentes et H est l'épaisseur (m) différentielle des couches d'écoulement :

$$\gamma = V/H . [30]$$

- Viscoélasticité

En plus des mesures de viscosité, il est également possible de mesurer les propriétés viscoélastiques des matériaux, c'est-à-dire les propriétés à la fois solides et fluides du matériau avant qu'il ne commence à s'écouler. Cela est réalisé en appliquant un signal sinusoïdal à l'échantillon et en oscillant l'échantillon sans provoquer d'écoulement. À la fois l'amplitude et la fréquence de ce signal peuvent être contrôlées.

Par exemple, dans un test d'amplitude, l'amplitude du stress est variée tandis que la fréquence (Hz) est maintenue constante afin de détecter la région viscoélastique linéaire (LVR), qui est une mesure de la force appliquée à l'échantillon avant de détruire la structure élastique.

Une fois que la LVR est déterminée, un test d'oscillation de fréquence peut être effectué, où l'échantillon est exposé à une amplitude fixe (à l'intérieur de la LVR), mais la fréquence est variée, déterminant ainsi les modules de stockage (solide) G' et de perte (liquide) G'' en résultat. Le module de cisaillement G (Pa) décrit essentiellement la rigidité d'un matériau, de telle sorte que

lorsque $G' > G''$, les propriétés de type solide dominant et vice versa, et cela est déterminé par le rapport entre la contrainte de cisaillement et la déformation de cisaillement résultante.[30]

CHAPITRE 3 :

MATÉRIEL ET MÉTHODES

3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dans ce chapitre, nous présenterons en premier lieu, les différentes méthodes de caractérisation physico-chimiques du produit de référence Zovirax 5% que nous souhaitons générer.

Ensuite, nous décrirons le procédé de formulation adopté ainsi que les matières premières utilisées pour la préparation des crèmes.

Enfin, nous terminerons avec les détails des différentes méthodes d'analyse effectuées sur les crèmes formulées.

3.1 Matériel

3.1.1 Appareillages et équipements

Le matériel utilisé dans le cadre de ce travail est dédié spécifiquement à la caractérisation du produit de référence et à la préparation des crèmes. Il est constitué de :

- Balance analytique de marque navigator ohaus
- Agitateur à barreau magnétique
- Agitateur à hélice
- Microscope optique (OPTIKA DM-25) avec caméra et PC pour le traitement des photos microscopiques
- Deux pH mètres:
 - pH mètre de marque AQUA SEARCHER™ AB23PH avec une électrode pour les liquides ST322 [31]
 - pH mètre de marque HANNA HI 8424 avec calibrage automatique et Système de recharge de batterie muni d'une électrode dédiée au pâteux. [32]
- Bain marie de marque RAYPA, se caractérise par une régulation numérique de la température via un microprocesseur avec sonde P.I.D. et PT100. Il dispose d'une minuterie permettant de programmer le début et la fin du cycle (minute/heure/jour/mois/année), ainsi qu'un temps de maintien de la température programmable (illimité). Il est équipé d'un thermostat de sécurité avec réarmement manuel selon la classe 2 DIN 12877. Le réservoir intérieur et le boîtier externe sont en acier inoxydable AISI-304, avec des éléments chauffants en acier inoxydable à l'intérieur du réservoir. Il comprend également un

drainage incorporé, une grille de protection du chauffe-eau et des niveaux de remplissage maximal à 80% et minimal à 50% de la capacité totale.

- Homogénéisateur (Ultraturax) de marque WiseTis® HG-15A ayant une haute vitesse et faible bruit : max. 27 000 rpm ; Capacité 1 à 2500 ml; Puissance du moteur; Entrée : 300 W, sortie : 160 W [33]
- Spectrophotomètre à UV-Visible de marque SHIMADZU UV-1900i muni d'un PC et d'un logiciel dédié pour l'acquisition et le traitement des données
- Rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque type MCR 302, Anton Paar Physica (Anton Paar, GmbH, Allemagne). La géométrie utilisée est de type cône-plan avec un diamètre $\phi = 60$ mm et une conicité de 1, CP60-1/TG-SN566. L'entrefer, représentant la distance entre le sommet du cône mobile et le plateau immobile est de 0,121 mm. Le rhéomètre est muni également d'un système de régulation de température, un thermocouple à effet Peltier de type H-PTD120. Il est piloté par ordinateur, à l'aide du logiciel Rheoplus US 200 pour l'acquisition et le traitement des données.

3.1.2 Matières premières

Les matières premières rentrant dans la composition de la crème aciclovir sont constituées du principe actif, à savoir, l'aciclovir et des excipients.

Sur le (Tableau 3 .1) sont regroupées les propriétés physico-chimiques de la matière active.[34]

Tableau 3 . 1 : les propriétés physico-chimiques de l'aciclovir

Principe actif	Rôle	Description
Aciclovir	Antiviral	Aspect : poudre cristalline blanche ou presque blanche.
Caractéristiques physico-chimiques du PA		
Solubilité	Il est légèrement soluble dans l'eau (avec une solubilité maximale dans de 1,3 mg/mL à 25°C), très légèrement soluble dans l'éthanol (96%), pratiquement insoluble dans l'heptane. Il se dissout dans des solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes	

	alcalins.
Point de fusion	L'aciclovir a un point de fusion d'environ 256-257 °C

Excipients

Dans le cadre de ce mémoire, notre objectif est de générer la crème antivirale ZOVIRAX 5 % indiquée pour le traitement d'herpès labial. Il est important de noter que cette marque est fabriquée dans trois pays différents : les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie.

La principale problématique relative à ces trois sources de médicament, réside dans les variations des excipients utilisés dans ces trois formules. Par conséquent, nous nous sommes focalisés sur la référence fabriquée au Royaume-Uni qui est composée des excipients suivants:

Alcool céstéarylique, Laurylsulfate de sodium Paraffine molle blanche, Paraffine liquide Propylène glycol, Poloxamer 407, Diméthicone 20, Arlacel 165 Eau purifiée.

Dans le tableau (Tableau 3.2), sont regroupées certaines propriétés physico-chimiques de ces excipients.[35]

Tableau 3.2: Propriétés des excipients de la référence Zovirax

Excipient	Rôle	Caractéristiques physico-chimiques	Formule chimique et poids moléculaire
Alcool céstéarylique	Emulsifiant	Point de fusion: 49-56 °C HLBr : 15,5	alcool cétylique: $C_{16}H_{34}O$ alcool stéarylique: $C_{18}H_{38}O$
Lauryl sulfate de sodium En poudre	Tensioactif anionique; agent émulsifiant; pénétrant cutané, agent moussant	pH = 7,0–9,5 (solution aqueuse à 1 % p/v); Valeur HLB: 40 Point de fusion: 204-207°C (pour la substance pure) Solubilité: soluble dans l'eau.	$C_{12}H_{25}NaO_4S$ 288,38g/mol.
paraffine molle blanche	Agent de rigidification	Point de fusion : 36-60°C Solubilité : Soluble dans les huiles volatiles et la plupart des huiles fixes chaudes; insoluble dans l'eau. HLBr: 10	formule générale C_nH_{2n+2} , 400–1400
paraffine	Constitue la phase	Solubilité: Soluble dans les	

liquide	dispersée lipidique	huiles volatiles et la plupart huiles fixes chaudes; légèrement soluble dans l'éthanol; pratiquement insoluble dans acétone; éthanol (95 %) et l'eau. HLBr: 10	
propylène glycol	Solvant (agent de solubilisation du PA)	Point de fusion: 59°C Solubilité: Miscible avec l'eau.	C ₃ H ₈ O ₂ 76,09g/mol
Poloxamer 407	Agent solubilisant	pH = 6,0 à 7,4 pour une solution aqueuse à 2,5 % p/v. Point de fusion: 52-57°C; HLB: 23 Solubilité: soluble dans l'éthanol et l'eau. insoluble dans le propylène glycol	C ₂₆₀ H ₅₀₂ O ₁₁₀ 9 840–14 600 g/mol
Diméthicone	Anti moussant	Solubilité: pratiquement insoluble dans la glycérine, propylène glycol et l'eau. HLBr : 5	
Monostéarate de glycérol	Agent émulsifiant Agent stabilisant	Point de fusion : 55–60 °C Solubilité : Soluble dans l'huile minérale et les huiles fixes. Pratiquement insoluble dans l'eau, mais peut être dispersé dans l'eau avec l'aide d'une petite quantité d'agents tensioactifs. HLB : 3,8	C ₂₁ H ₄₂ O ₄ 358.6g/mol
Stéarate de macrogol 100	Émulsifiant	HLB: 18,8 [36]	C ₂₀ H ₄₀ O ₃ 328.5 g/mol [37]

Eau purifiée	Solvant, constitue la phase externe (continue) de la crème	Point d'ébullition: 100°C Point de fusion: 0°C Solubilité: Miscible avec la plupart des solvants polaires.	H ₂ O 18.02g/mol
--------------	--	--	------------------------------------

Dans le cadre de l'élaboration de la formulation, nous avons choisi d'utiliser la plupart des excipients présents dans la composition de la référence. Cependant, certaines matières n'étant pas disponibles, elles ont été remplacées par des alternatives aux propriétés physico-chimiques comparables.

Les excipients utilisés dans les formules adoptées sont les suivants : alcool cétostéarylique, laurylsulfate de sodium, paraffine molle blanche, paraffine liquide, propylène glycol, poloxamer 188, diméthicone 200, mélange de tensio-actifs (monostéarate de glycérol et Tween 20), et eau purifiée.

Le tableau (Tableau 3 .3) fournit des informations sur les excipients de substitution de la formule adoptée ainsi que sur leurs propriétés physico-chimiques.[35]

Tableau 3 .3 : Propriétés des excipients remplacés de la formule adopté

Excipient de substitution	Rôle	Caractéristiques physico-chimiques	Formule chimique et poids moléculaire
Poloxamer 188	Agent solubilisant	pH = 5,0 à 7,4 pour une solution aqueuse à 2,5 % p/v. Point de fusion: 52-57°C; Valeur de HLB: 29	C ₆₄ H ₁₂₆ O ₃₀ 7680–9510 g/mol
Tween 20 (Tensioactif non ionique)	Emulsifiant	Solubilité : Soluble dans l'eau; Pratiquement insoluble dans les huiles minérales et végétales. Valeur de HLB: 16,7	C ₅₈ H ₁₁₄ O ₂₆

3.2 Méthodes

3.2.1 Caractérisation de la référence et certains marques commercialisés

Afin de renforcer méthodiquement notre approche, nous avons réalisé une évaluation des propriétés physico-chimiques du produit de référence et du seul médicament commercialisé en Algérie dédié au traitement de l'herpès labial, en l'occurrence Clovirax. Cette évaluation permet d'identifier les tests physico-chimiques critiques pour guider nos futurs essais, notamment les méthodes d'analyse rhéologiques, les mesures de pH à l'aide d'électrodes pour liquides et pâteux, ainsi que les techniques d'analyse et de traitement des photos microscopiques pour examiner la structure et la distribution granulométrique.

Le tableau (Tableau 3. 4) ci-dessous présente la description du princeps Zovirax 5%. [38] ; [39]

Tableau 3. 4: Description du princeps Zovirax 5%.

Noms commerciaux	Zovirax
DCI	Aciclovir
Dosage	5%
Excipients	-Propylène glycol, -poloxamère 407, -laurylsulfate de sodium, -alcool cétostéarylique -vaseline, diméthicone 20, paraffine liquide, -Arlacel 165 (monostéarate de glycérol et stéarate de macrogol 100), l'eau purifiée.
Présentation	Tube de 10 g
Forme	Crème Suspension

3.2.1.1 Rhéologie de la crème Zovirax® et Clovirax®

Les mesures viscosimétriques fournissent des informations importantes concernant la formulation, l'application, les propriétés sensorielles et la stabilité structurale pendant la durée de conservation.[40]

Le rhéomètre utilisé dans ce travail, fonctionne selon deux modes : en continu et oscillatoire.

- En mode continu : On obtient des courbes d'écoulement et de viscosité, représentant la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement. Pour ce faire, une rampe logarithmique croissante de cisaillement est appliquée, allant de 10^{-4} à 10^3 s^{-1} . Le temps de mesure pour chaque point varie sur une échelle logarithmique, allant de 30 secondes à 2 secondes. Le temps de mesure est plus long pour les faibles cisaillements en raison de la cinétique de déstructuration, qui nécessite plus de temps pour atteindre l'état d'équilibre. À mesure que le cisaillement augmente, la cinétique de déstructuration devient plus rapide, permettant d'atteindre l'état d'équilibre plus rapidement.

La température est fixée à 20 °C, on enregistre la viscosité apparente en fonction de la vitesse de cisaillement, $\eta_{app} = f(\dot{\gamma})$. La courbe expérimentale d'écoulement est ensuite modélisée à l'aide du modèle de Carreau ou du modèle de Cross, qui prennent en compte les deux régions newtoniennes.

- En mode oscillatoire, une déformation sinusoïdale est appliquée en faisant varier la fréquence de sa plus grande valeur à sa plus petite valeur. L'objectif est d'évaluer l'évolution des paramètres G' (module de conservation) et G'' (module de perte) à basse fréquence, correspondant à des durées plus longues. La géométrie de mesure utilisée était de type cône-plan, avec une température de test maintenue à 20 °C et 45 °C pour simuler différentes conditions de stabilité. L'étude viscoélastique a été réalisée en enregistrant la variation des modules élastiques (G') et visqueux (G'') avec une déformation de 1 % et sur un intervalle de fréquence entre 10^{-2} et 10^2 Hz.

3.2.1.2 Observation microscopique

Les analyses microscopiques sont effectuées pour évaluer la qualité de la dispersion et l'état morphologique des particules. Elles sont réalisées sous des agrandissements de (4x10) et (10x10). Cette étude est menée sur le produit de référence, le produit commercialisé et les essais formulés.

3.2.1.3 Mesure du pH

La crème antivirale Zovirax® est destinée au traitement des cellules infectées. Pour une meilleure disponibilité du principe actif, le pH doit être maintenu dans un domaine compris entre ses deux valeurs de pKa, 2,27 et 9,25.

La présence du SLS sous forme sodique dans la composition exige le maintien d'un pH neutre, afin de conserver cette forme sodique et donc son activité. Selon les références disponibles, on constate une meilleure solubilité de l'aciclovir (ACV) au pH de 7.4. [41]

La mesure du pH n'est pas une tâche facile en raison des difficultés inhérentes à la nature semi-solide de la crème Zovirax, ce qui pose un défi supplémentaire lié à la méthode de mesure du pH. Pour ce faire, le pH de la crème a été évalué à 25 °C à l'aide d'un pH-mètre préalablement étalonné avec des solutions étalons (à pH 4.00, 7.00 et 10.00). Deux méthodes de mesure sont utilisées :

- **La méthode de dilution** : Environ 1,0 g de chaque crème est pesé et dispersé dans 10 ml d'eau distillée, puis le pH respectif est mesuré à l'aide de l'électrode dédiée aux liquides.[40]
- **La méthode directe** : le pH de la crème est mesuré directement avec l'électrode des pâtes.

3.2.1.4 Détermination de la distribution granulométrique

Protocole d'utilisation du logiciel (image J)

Sur le plan bibliographique, nous remarquons que les distributions granulométriques des trois produits de référence Zovirax® (USA, UK et AUS) diffèrent. En effet, (Tableau 3. 5) ci-dessus illustre ces différences. Ainsi, nous entreprenons une étude de distribution granulométrique sur l'ACV, matière insoluble dans la crème, et nous comparons les résultats avec ceux des produits trois produits de référence.

Tableau 3. 5 :Taille et morphologie des particules des produits de références [42]

Produits de références	d10	d50	d90	Morphologie
Zovirax (US)	2.07	3.77	19.05	Rectangulaire plate
Zovirax (AUT)	1.76	3.43	20.76	Rectangulaire plate
Zovirax (UK)	1.36	2.5	24.18	Rectangulaire plate

Pour utiliser le logiciel ImageJ afin de traiter et recenser les particules observées, voici la marche à suivre :

- Intégrer dans ImageJ une photo microscopique de la lame micrométrique graduée pour effectuer un étalonnage, établissant ainsi une relation entre l'unité pixel de l'écran et l'unité

micrométrie des particules. Cette intégration tient compte du grossissement utilisé lors de l'observation microscopique de la dispersion.

- Sélectionner l'image microscopique à analyser dans le logiciel, puis suivre ces étapes :
 - Convertir la qualité de l'image en un format de 8 bits pour ne faire apparaître que la couleur grise avec ses nuances.
 - Appliquer un filtre passe-bande, afin d'augmenter le contraste pour mieux distinguer les particules de la phase continue
 - Procéder au seuillage de l'image, la rendant en noir et blanc monochrome. Les particules détectées auront un contour de couleur noire, tandis que la phase continue sera systématiquement de couleur blanche.
 - Enfin, remplacer géométriquement les particules repérées, par des ellipses, facilitant ainsi le comptage et le calcul de leur surface.
 - Chaque ellipse sera convertie en une géométrie circulaire pour permettre le calcul du diamètre équivalent d'un cercle par rapport à la surface. Cependant, il est important de noter que cette conversion simplifiée peut entraîner des approximations dans la granulométrie, car les ellipses ne représentent pas toujours de manière précise la forme réelle des particules.
 - Pour calculer le diamètre équivalent en cercle représentant la taille des particules (D_i), on utilise la formule : $S_{ellipse} = S_{cercle} = \frac{\pi \cdot D_i^2}{4}$, soit $D_i = \sqrt{\frac{4S_i}{\pi}}$.
 - Les valeurs de la taille de toutes les particules détectées (en micromètres) seront ensuite traitées par le logiciel STATISTICA par le module statistique descriptive qui consiste à obtenir un histogramme reliant la fréquence aux différentes classes obtenues par fractionnement.

3.2.2 Etude de la solubilité d'aciclovir dans la phase aqueuse et dans phase huileuse

Phase aqueuse : Selon les propriétés physico-chimiques des excipients, certains éléments ont un potentiel d'amélioration de la solubilité du principe actif (PA). Ces substances incluent le SLS en raison de ses propriétés tensioactives, attribuées à son caractère anionique. Le poloxamère agit également comme un solubilisant efficace en raison de son caractère non ionique, avec un HLB de 29. Le propylène glycol, bien connu pour sa capacité de solubilisation, est un solvant efficace, tout comme l'eau.

L'aciclovir (ACV) présente une solubilité de 0,2 mg/100 ml dans l'eau à un pH de référence. Cette solubilité peut être améliorée en ajoutant du propylène glycol et du poloxamère.

De plus, l'ACV possède un coefficient de partage qui indique son affinité pour les huiles, comme démontré dans des études antérieures. L'ACV peut exister sous forme moléculaire et particulaire dans les deux phases aqueuse et huileuse, ce qui soulève la question de l'augmentation de la concentration nécessaire d'ACV pour atteindre sa forme spécifique en relation avec sa biodisponibilité. Cette problématique pourrait nécessiter des études plus approfondies pour y répondre de manière satisfaisante.

Notre approche pour étudier la solubilité est séquentielle et s'appuie sur la bibliographie existante. Trois essais sont réalisés, tenant compte de l'hypothèse de synergie entre les éléments solubilisants : un premier mélange de poloxamère, propylène glycol, SLS et de l'eau ; un deuxième mélange de poloxamère et de propylène glycol avec de l'eau ; et un troisième mélange de SLS et de propylène glycol avec de l'eau.

Les 3 essais suivent le même procédé :

La préparation est agitée à une vitesse modérée, pour éviter la formation de vortex source de génération de la mousse, pendant 10 minutes à 60°C. Ensuite, une quantité de 2% d'aciclovir est progressivement introduite sous agitation pendant 30 minutes. La dispersion est ensuite laissée au repos pendant 24 heures pour permettre une décantation des particules.

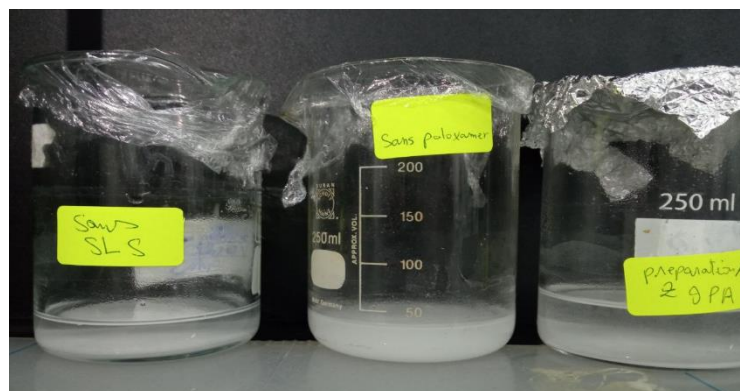


Figure 3.1 : Les trois dispersions d'aciclovir en fonction du mélange solubilisant

Le surnageant des 3 préparations, d'aspect trouble, est récupéré et dilué à 0.5 dans 250ml d'eau, pour analyse par spectrométrie UV.

Phase huileuse : Pour l'étude de l'évaluation de la solubilité dans la phase huileuse, des tentatives d'analyse ont été réalisées, mais les résultats n'étaient pas exploitables. C'est pourquoi nous avons décidé de ne pas les inclure dans ce mémoire.

3.2.3 Formulation de la crème à base d'aciclovir

Dans cette partie, nous élaborons la composition quantitative des excipients de la crème à base d'aciclovir ainsi que le procédé de formulation utilisé.

3.2.3.1 Composition quantitative de la crème à base d'aciclovir

Le (Tableau 3 .6) ci-dessous récapitule les excipients utilisés dans la formulation de la crème, en indiquant leurs concentrations ainsi que leurs rôles

Tableau 3 .6: Excipients de la crème avec leurs concentrations et rôles

Phases de la crème	Excipients	Concentration dans la crème	Rôle
Phase aqueuse	Propylène glycol	40%	Solvant (agent de solubilisation du PA)
	Poloxamer	1-3%	Agent solubilisant
	Lauryl Sulfate de Sodium (SLS)	0.1-2%	Tensioactif anionique; agent émulsifiant; pénétrant cutané, agent moussant
	Eau purifiée	24-30%	Solvant, Constitue la phase externe continue de la crème
Phase huileuse	Diméthicone	1-5%	Anti moussant
	Tween 20	1-4%	Emulsifiant
	Monostéarate de glycérol	1-6%	Agent émulsifiant; Agent stabilisant
	Paraffine molle blanche	5-20%	Agent de rigidification
	Paraffine liquide	5-30%	constitue la phase lipidique de la crème
	Alcool cétostéarylique	1-10%	Emulsifiant

3.2.3.2 Procédé de formulation de la crème à base d'aciclovir

Etant donné que la composition de la crème d'aciclovir a été préalablement déterminée par des essais antérieurs, notamment au laboratoire biopharm et par divers brevets d'invention.

Nous avons orienté notre travail sur l'étude des méthodes opératoires d'élaboration de la crème, en tenant particulièrement compte de l'ordre d'incorporation des matières.

Pour chaque procédé, nous réalisons des évaluations de la texture de la crème par la courbe d'écoulement, la stabilité de la crème par le test de viscoélasticité en mode oscillatoire par balayage de la fréquence et la présence des bulles d'air ainsi que la qualité de la dispersion des gouttelettes et de leurs tailles par microscopie optique.

Globalement, nous suivons le schéma classique de fabrication des émulsions, à savoir, les phases aqueuse et huileuse sont préparées séparément et chauffées à 75°C, puis mélangées et soumises à une émulsification à la même température sous homogénéisation pendant 30 minutes.

Après émulsification, la crème est refroidie sous homogénéisation jusqu'à ce qu'elle commence à s'épaissir, où l'homogénéisateur est remplacé par un agitateur, pour entamer la phase de lissage, qui se poursuit jusqu'à ce que la température ambiante soit atteinte

Nous effectuons 6 essais suivant une méthodologie séquentielle où les résultats de l'essai précédent constituent les nouvelles données et hypothèses pour l'essai suivant.

Dans le (Tableau 3 .7) sont résumées les différentes modifications, ajustements et améliorations effectuées selon la chronologie des essais.

Tableau 3 .7: Résumé des Modifications portées lors de la formulation des 6 Essais

Essais de formulation	Actions	Hypothèse / but
Essai 1	Solubiliser partiellement l'aciclovir dans chaque phase (aqueuse et huileuse) ; Solubiliser l'aciclovir et le Lauryl Sulfate de Sodium (SLS) lors de la préparation de la phase aqueuse	Exploiter la propriété du coefficient de partage de l'aciclovir ; Exploiter l'hydrophilie du SLS et de l'aciclovir Exploiter l'effet synergique des agents solubilisants.

Essai 2	Solubiliser l'aciclovir partiellement une partie dans chaque phase (aqueuse et huileuse) ; Augmenter la concentration en SLS.	Exploiter la propriété du coefficient de partage de l'aciclovir ; Exploiter l'effet alcalinisant du SLS afin de remonter le pH de l'essai.
Essai 3	Disperser et solubiliser complètement l'aciclovir dans la phase aqueuse	Simplifier l'étape de solubilisation de l'aciclovir pour une faisabilité industrielle.
Essai 4	Augmenter la concentration de l'alcool cétostéarylique.	Exploiter les propriétés épaississantes de l'alcool cétostéarylique pour ajuster la courbe d'écoulement de l'essai à celle de la référence.
Essai 5	Solubiliser le SLS dans une partie du volume eau et l'incorporer après l'émulsification sous agitation.	Éviter l'effet mousseux du SLS dans la phase aqueuse et lors de l'émulsification.
Essai 6	On met le poloxamer dans la phase huileuse ; On vérifie la solubilité du SLS dans le propylène glycol. Si c'est possible, on procède à sa solubilisation dans un volume minimal, afin de réserver le solvant à la solubilisation de l'ACV. On introduit la solution organique de SLS à la fin du processus d'émulsification, lors de la phase de refroidissement sous agitation modérée.	Éviter la formation de la mousse par le poloxamer et le SLS dans la phase aqueuse.

CHAPITRE 4 :

RÉSULTATS ET DISCUSSION

4 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Ce chapitre est consacré à la présentation et discussion des résultats obtenus à partir des analyses physico-chimiques et rhéologiques des produits de référence et des crèmes formulées.

4.1 Caractérisation physico chimiques du produit de référence crème Zovirax 5% et du produit local (commercialisé en Algérie)

Dans cette partie, nous présentons les résultats de la caractérisation physico-chimique des produits de référence utilisés dans notre étude, qui seront ensuite discutés afin de comprendre pleinement les propriétés du produit de référence (crème Zovirax 5%) et du produit commercialisé (crème Clovirax 5%).

4.1.1 Caractérisation organoleptique du produit de référence (crème Zovirax 5%) et du produit commercialisé (crème Clovirax 5%)

Les figures Figure 4. 1 et Figure 4 .2 présentent respectivement les échantillons de la crème Zovirax® et de la crème Clovirax®. L'aspect physique de la crème Zovirax® semble très satisfaisant : elle possède une texture lisse, homogène, ferme et est dépourvue de bulles d'air. En revanche, la crème Clovirax® présente une texture granuleuse et poreuse par la présence des bulles d'air, n'est pas lisse et est hétérogène dans sa répartition dans le tube.



Figure 4. 1 : crème Zovirax®, tube de 10



Figure 4 .2: crème Clovirax® tube de 10g

4.1.2 Rhéologie des produits de références

4.1.2.1 Courbes d'écoulement des crèmes de référence

Les courbes seront systématiquement ajustées par le modèle rhéologique le plus approprié pour faire ressortir les paramètres caractéristiques intrinsèques.

4.1.2.1.1 Courbe d'écoulement du princeps Zovirax

La figure (4 .3) représente la variation de la viscosité apparente de la crème Zovirax® en fonction de la vitesse de cisaillement à 20°C. L'allure de cette courbe d'écoulement impose que la crème a un comportement rhéologique non Newtonien. D'ailleurs, elle est constituée de trois régions : une première région newtonienne, une zone rhéofluidifiante et une deuxième région newtonienne.

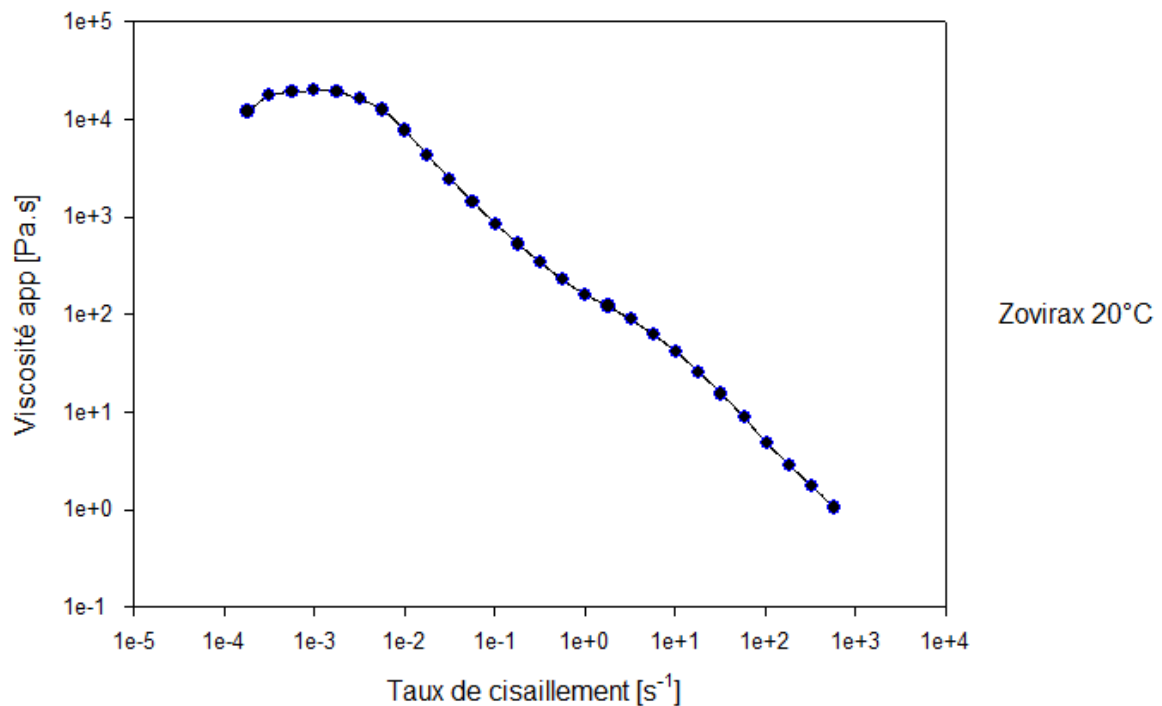


Figure 4 .3: Courbe d'écoulement de la crème Zovirax à 20°C

La première région appelée newtonienne est caractérisée par la constance de la viscosité dans le domaine de cisaillement très faible de 10^{-4} à 10^{-3}s^{-1} . Le paramètre caractéristique de cette région est la viscosité au taux de cisaillement nul, appelé encore, la viscosité au repos (état quasi-repos de la crème) et symbolisé η_0 . Les forces de cisaillement de nature répulsives, ne suffisent pas à imposer une déstructuration de la structure des éléments dispersés, constitués des

gouttelettes huileuses de la crème est des particules insolubles de l'ACV, en plus des macromolécules présentes dans la matière grasse, tel que l'alcool céstostéarylique.

La deuxième région, appelée région rhéofluidifiante, se situe dans la zone de cisaillements faibles à moyens. Dans cette région, on observe une diminution de la viscosité avec l'augmentation du cisaillement. Les forces de cisaillement répulsives augmentent en intensité, entraînant des mouvements de déstructuration des éléments figurés dans la crème, ce qui se manifeste par leur éloignement et leur déformation. La conséquence de cette déstructuration est une diminution progressive de la viscosité à mesure que le cisaillement augmente."

Aux cisaillements forts à très forts, la viscosité cesse de diminuer et atteint un nouveau plateau newtonien, connu sous le nom de deuxième région newtonienne. Cette zone est très utile car elle permet de faire ressortir un paramètre caractéristique associé aux cisaillements très forts, comme l'étalement. Cette viscosité est symbolisée par η_{∞} .

4.1.2.1.2 Courbe d'écoulement de la crème Clovirax

La (Figure 4 .4) représente la variation de la viscosité apparente de Clovirax en fonction de la vitesse de cisaillement

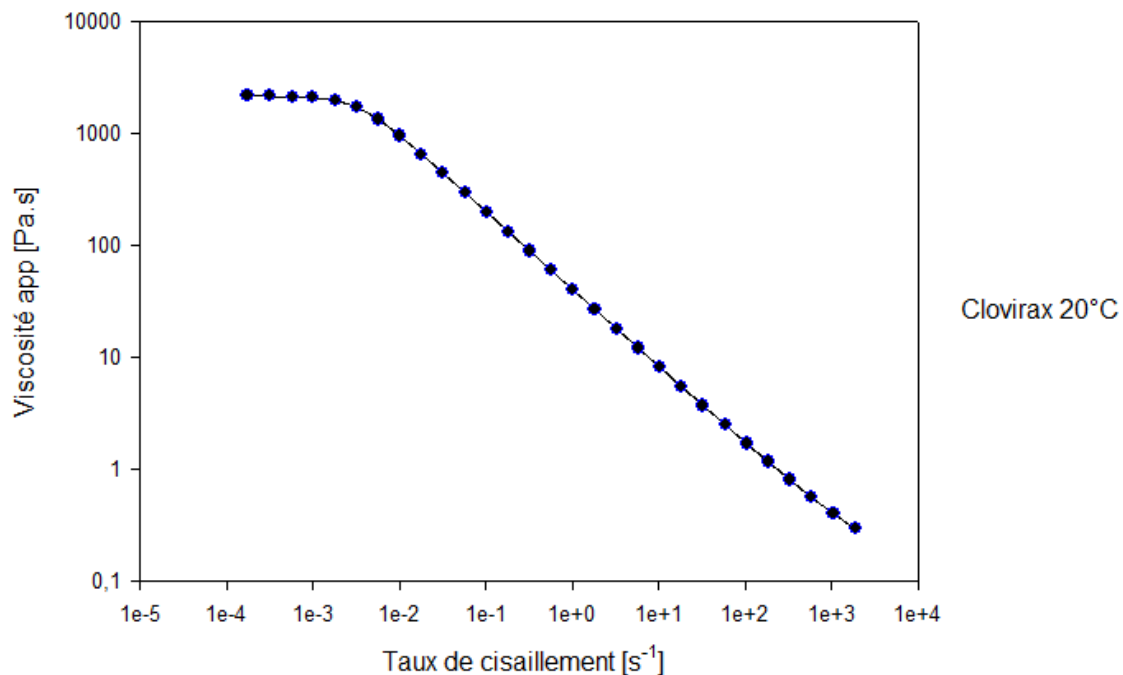


Figure 4 .4 : Courbe d'écoulement de crème Clovirax à 20°C

La courbe d'écoulement de la crème Clovirax® semble présenter la même allure que celle de Zovirax®, ce qui permet de déduire qu'elle présente un comportement non Newtonien avec présence des deux régions newtoniennes.

4.1.2.1.3 Ajustement des courbes d'écoulement expérimentales le modèle de Carreau

La figure (IV.5) représente la variation de la viscosité apparente de la crème de Zovirax® et de Clovirax® en fonction de la vitesse de cisaillement, ajustées par le modèle rhéologique de Carreau. La qualité de l'ajustement représentée par le coefficient de détermination, R^2 est très satisfaisante, avec des valeurs enregistrées supérieures à 90% pour les deux courbes d'écoulement.

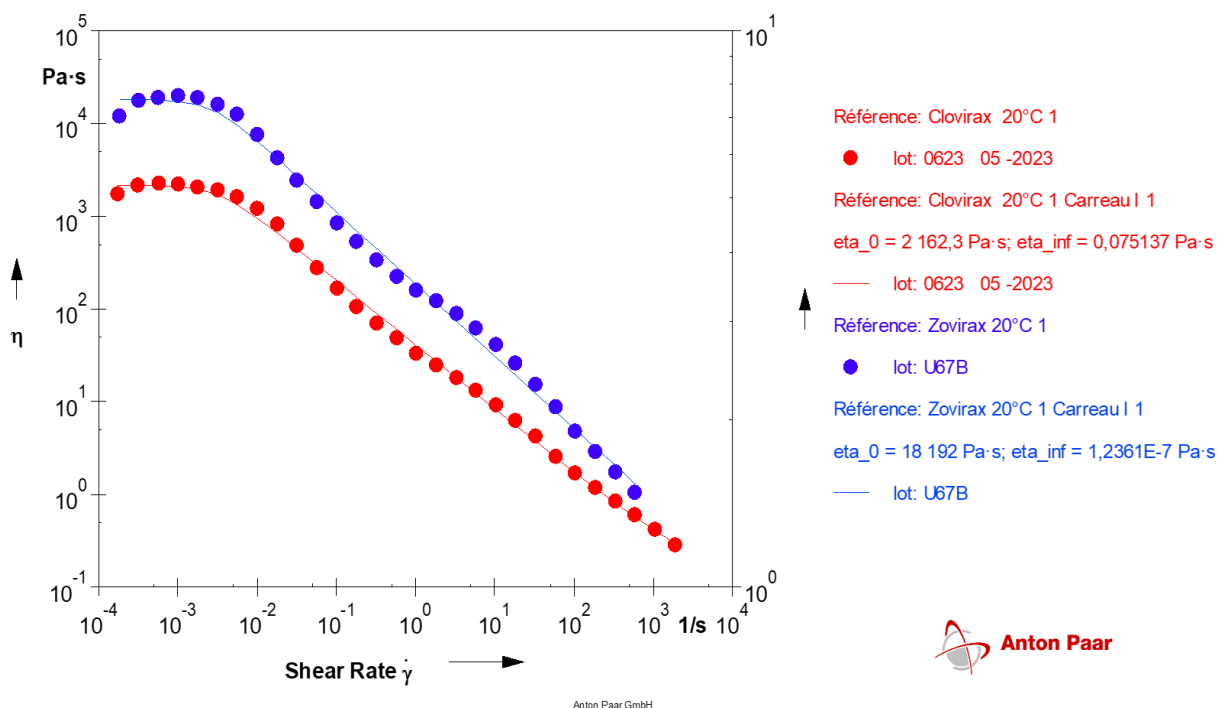


Figure 4 5: Courbes d'écoulement des produits de référence "Zovirax" et "Clovirax" ajustées par le modèle de Carreau à 20 °C

A noter que le modèle de Carreau, s'écrit :

$$\frac{\eta_{app} - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{(1 + \lambda \dot{\gamma}^2)^{\frac{n-1}{2}}}$$

où

- η_{app} est la viscosité apparente à un taux de cisaillement $\dot{\gamma}$.
- η_0 est la viscosité au repos (taux de cisaillement nul).
- η_{∞} est la viscosité à taux de cisaillement infini.

- λ est un paramètre de temps (ou de relaxation) caractéristique du fluide.
- n est un exposant qui décrit la dépendance de la viscosité au taux de cisaillement.

Le tableau (IV.1) résume les résultats des valeurs des deux paramètres caractéristiques η_0 et η_∞ du modèle de Carreau ainsi que du coefficient de détermination R^2 .

Tableau 4 .1: les paramètres rhéologiques de modèle Carreau de Zovirax® et Clovirax®

Les produits de références	Modèle de carreau		
	R^2	η_0	η_∞
Zovirax	0.94	18 192 Pa.s	1,2361.10 ⁻⁷ Pa.s
Clovirax	0.98	2162 Pa.s	75.10 ⁻³ Pa.s

Clairement, la valeur de la viscosité au repos η_0 de Clovirax® est 10 fois plus petite, ce qui montre que soit la crème a subit une perte de sa viscosité pendant sa période de stabilité soit sa valeur n'a pas été ajustée à celle de la référence lors de son développement. La valeur de viscosité au repos de la crème de référence Zovirax® est typique des crèmes usuelles, de l'ordre de 10⁴Pa.s. C'est cet ordre de grandeur qui permet d'obtenir une crème lisse sans texture granuleuse qui est généralement observée pour des valeurs de 10⁵Pa.s.

Les valeurs du deuxième paramètre caractéristique, η_∞ , sont très petites, presque nulles. Ceci ne peut être vrai, car les deux crèmes manifestent une certaine résistance à l'étalement, ce qui signifie que les valeurs de la viscosité sont appréciables et significatives. À la lumière des deux courbes d'écoulement, il apparaît clairement que le plateau associé à la deuxième région newtonienne n'a pas été atteint aux cisaillements extrêmes. C'est pourquoi le modèle de Carreau n'a pas fourni de valeurs physiques de la viscosité infinie. Ainsi, nous nous abstenons d'exploiter et de discuter ce paramètre.

4.1.2.2 Test de stabilité par balayage en fréquence par mode oscillatoire sur les produits de référence :

L'évaluation des deux modules de conservation G' et de dissipatif G'' en fonction de la fréquence

4.1.2.2.1 Test de viscoélasticité de la crème Zovirax® (princeps)

La figure (Figure 4. 6) illustre la variation des deux paramètres G' et G'' de Zovirax en fonction du balayage de fréquence à 20°C

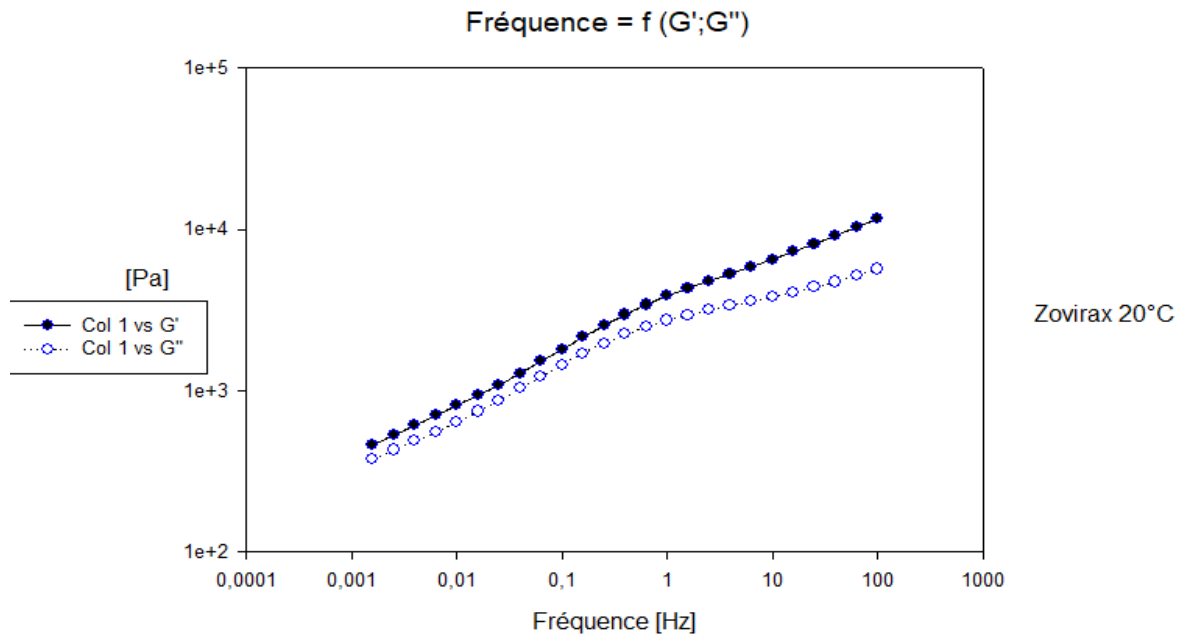


Figure 4. 6 :courbe de viscoélasticité de produit Zovirax à 20°C

Aux basses fréquences, correspondant aux longues durées, lorsque le module de conservation G' est supérieur au module dissipatif G'' , cela indique que le comportement élastique de la crème prédomine sur le comportement visqueux. Cela se traduit par une capacité à retrouver sa forme initiale après déformation, caractéristique d'un comportement solide viscoélastique. Cette propriété est un facteur positif pour la stabilité à long terme de la crème. En effet, un comportement solide viscoélastique limite la mobilité des éléments dispersés dans la crème, réduisant ainsi leur propension à se regrouper pour former des flocons ou à remonter par gravité et générer un phénomène de crémage.

De plus, lorsque les deux modules enregistrent un palier constant aux basses fréquences, cela signifie que les propriétés viscoélastiques de la crème sont conservées dans le temps, ce qui est également favorable à sa stabilité.

Ainsi, au vu des deux courbes associées aux deux modules de la crème Zovirax® à 20°C, on remarque bien que $G' > G''$ d'où un comportement solide viscoélastique, mais ces deux

modules n'enregistrent pas de palier constant, toutefois, sa tendance est très lente. En conclusion, la crème Zovirax® est potentiellement stable à 20°C.

La figure (4.7) illustre la variation des deux paramètres G' et G'' de la crème Zovirax® en fonction du balayage de fréquence à 45°C

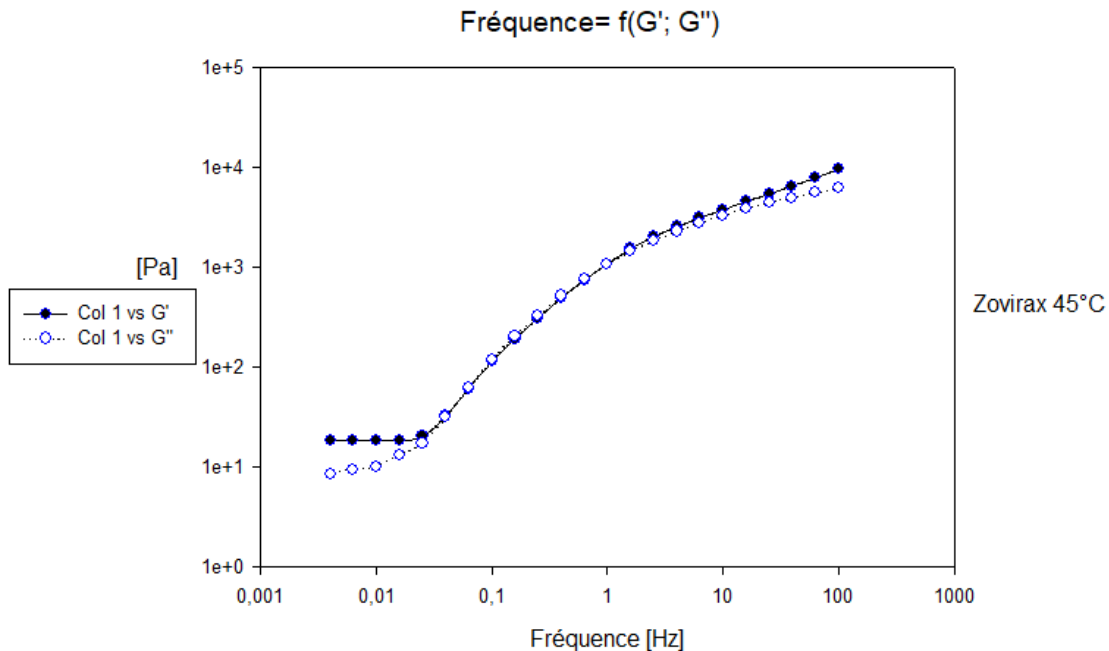


Figure 4.7 : courbe de viscoélasticité de produit Zovirax à 45°C

Aux basses fréquences (correspondant aux longues durées), les deux modules de la crème Zovirax® restent stables, avec G' (module de conservation) supérieur à G'' (module dissipatif). Cette configuration confirme une certaine stabilité du produit, même à 45°C.

4.1.2.2.2 Test de viscoélasticité de Clovirax

Les figures (4.8) et (4.9) présentent la variation des deux paramètres G' et G'' de la crème Clovirax® en fonction du balayage de fréquence à 20°C et 45°C respectivement.

A 20°C et aux basses fréquences, G' est supérieur à G'' , ce qui indique un comportement solide viscoélastique. Cependant, les deux modules diminuent avec la baisse de la fréquence. Cela rend l'évaluation de la stabilité de la crème Clovirax® à 20°C mitigée.

À 45°C et aux basses fréquences correspondant à des durées longues, il est évident que les deux modules sont très proches et diminuent continuellement avec le temps. Il est donc difficile de conclure en faveur d'une stabilité potentielle de cette crème dans le temps.

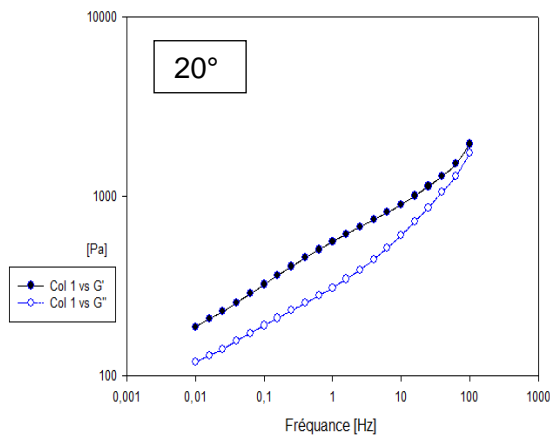


Figure 4.8: Courbe de viscoélasticité de produit Clovirax à 20°C

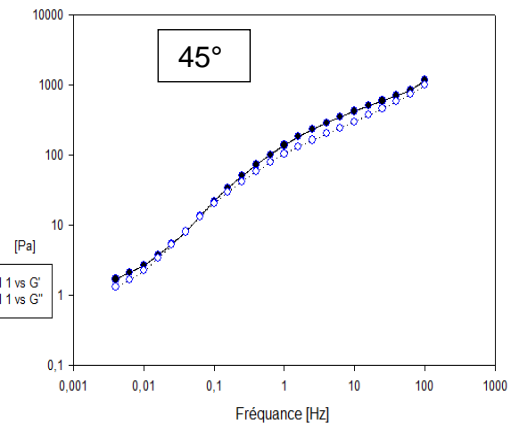


Figure 4.9 : Courbe de viscoélasticité de produit Clovirax à 45°C

4.1.3 Observation microscopique de la crème Zovirax® et Clovirax®

Nous avons procédé à une observation microscopique des crèmes antivirales Zovirax 5% et Clovirax 5%. Cette observation vise à examiner la morphologie et la qualité de la dispersion des particules du principe actif aciclovir, afin de détecter d'éventuelles différences entre les deux produits. Nous avons également visualisé les gouttelettes huileuses dispersées.

4.1.3.1 Observation microscopique de Zovirax

Les figures (4.10) et (4.11) montrent les images microscopiques de la crème Zovirax® avec des agrandissements de 4x10 et 10x10 respectivement.

L'image microscopique de la crème, prise avec l'agrandissement de 4x4, permet de voir la structure globale des éléments dispersés, principalement constitués des particules insolubles d'aciclovir (ACV). Ces particules semblent bien dispersées, présentant une structure défloculée. Ceci est intéressant pour une meilleure biodisponibilité, car ces particules agissent comme un réservoir de matière active susceptible de se dissoudre après application sur les boutons de fièvre.

L'image microscopique à l'agrandissement de 10x10 permet de voir clairement la morphologie des particules dispersées, qui paraissent plates et rectangulaires. Il est également notable que les gouttelettes de la phase huileuse ne sont pas visibles, ce qui suggère qu'elles sont de très petite taille ce qui a comme conséquence une stabilité remarquable de l'émulsion.

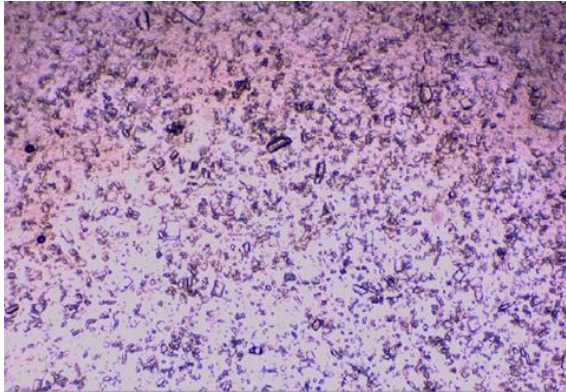


Figure 4 .11: Image microscopique de la crème Zovirax 4x10

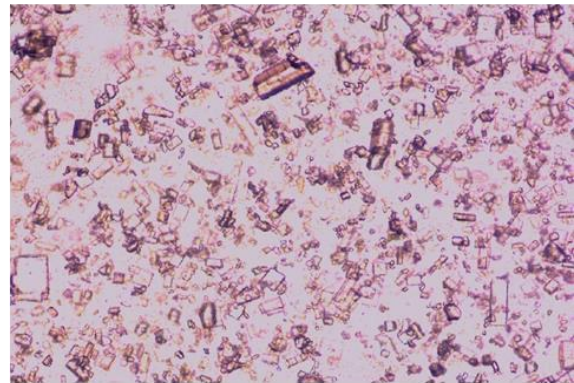


Figure 4 10: Image microscopique de la crème Zovirax 10x10

4.1.3.2 Observation microscopique de la crème Clovirax

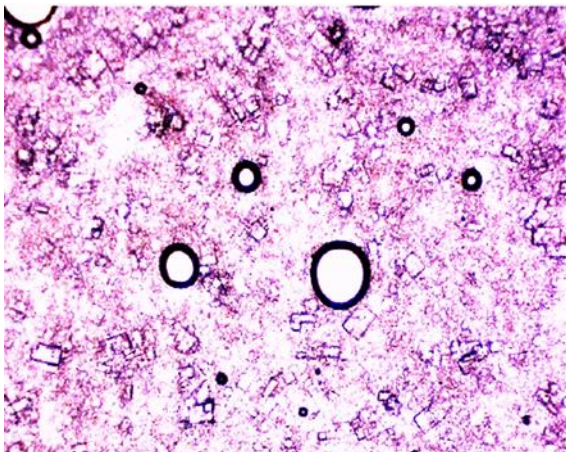


Figure 4 .13: Image microscopique de la crème Clovirax 4x10

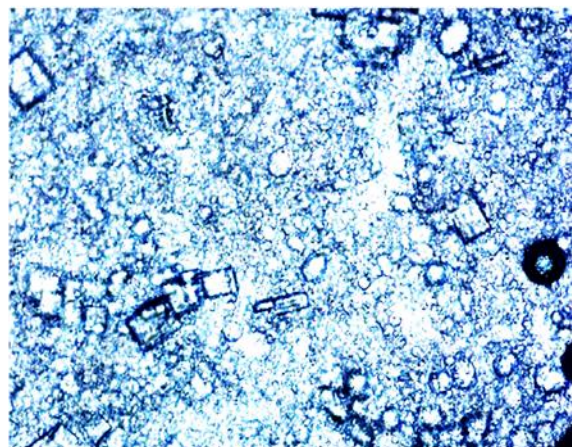


Figure 4 .12: Image microscopique de la crème Clovirax 10x10

Les figures (4 .12) et (4 .13) montrent les images microscopiques de la crème Clovirax® avec des agrandissements de 4x10 et 10x10 respectivement. Au grossissement 4x10, on remarque la présence d'espaces blancs indiquant que les particules d'aciclovir (ACV) ne sont pas bien réparties et sont flocculées, contrairement à ce qui est observé dans la crème Zovirax®. On observe

également la présence de bulles d'air apparaissant sous forme de cercles avec un contour épais. Cela pourrait indiquer une défaillance de qualité, car un excès de bulles d'air peut transformer radicalement la crème en une mousse.

À l'agrandissement 10x10, les particules d'ACV semblent similaires à celles de Zovirax®. Cependant, à l'arrière-plan de l'image, on peut voir des formes circulaires qui pourraient être des gouttelettes huileuses de la phase grasse. Malheureusement, ces gouttelettes ne sont pas aussi fines que celles observées dans la crème Zovirax®.

4.1.4 Mesure du pH du produit de référence Zovirax et du produit Clovirax®

La mesure du pH du produit de référence Zovirax® et du produit commercialisé localement Clovirax® a été effectuée par la méthode de dilution, en utilisant une électrode pour liquides. Les valeurs obtenues sont de 7,8 et 7,4 respectivement. Cet écart ne semble pas critique, car le pH d'une crème à base d'aciclovir (ACV) doit être neutre, comme expliqué dans le chapitre "Matériel et Méthodes".

4.1.5 Analyse granulométrique des particules de la poudre du PA aciclovir

Après avoir dissous 0,5 g de poudre d'aciclovir dans 50 ml d'eau distillée, nous avons prélevé 5 ml de cette solution et les avons incorporés délicatement dans 5 ml d'un gel transparent inerte à l'aide d'une spatule pour obtenir une bonne dispersion et aération des particules. Ensuite, nous avons procédé à l'observation microscopique. La figure 4 .14 illustre la photo microscopique des particules d'ACV avec un agrandissement de 10x10.

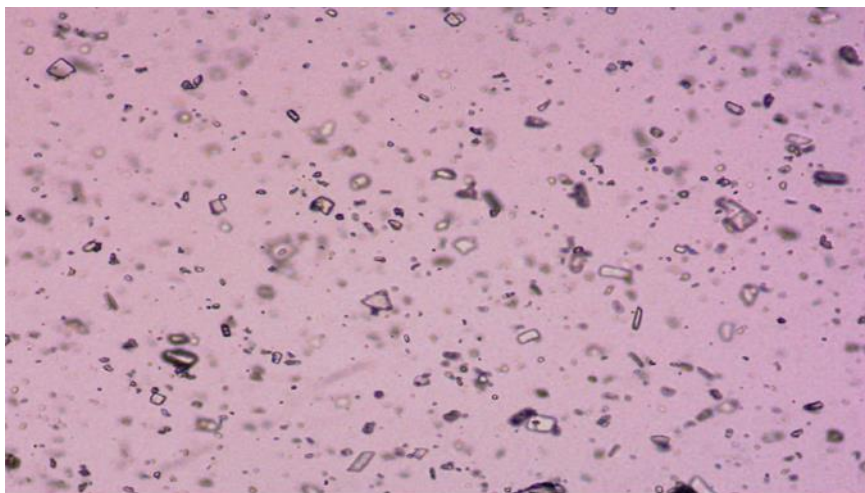


Figure 4 .14: Photo microscopique de la dispersion des particules de l'ACV, 10x10

Les particules sont très bien dispersées et bien aérées. La phase continue n'est pas parasitée par d'autres éléments, ce qui permet de se focaliser uniquement sur la population des particules d'ACV.

Détermination des distributions granulométriques (logiciel Image J)

En suivant les étapes de la méthode de traitement d'image par le logiciel Image J, comme ça été explicité dans le chapitre « matériel et méthodes », nous avons obtenu les différentes transformations de la photo microscopique de la figure 4.14 qui sont regroupées dans la figure 4.15.

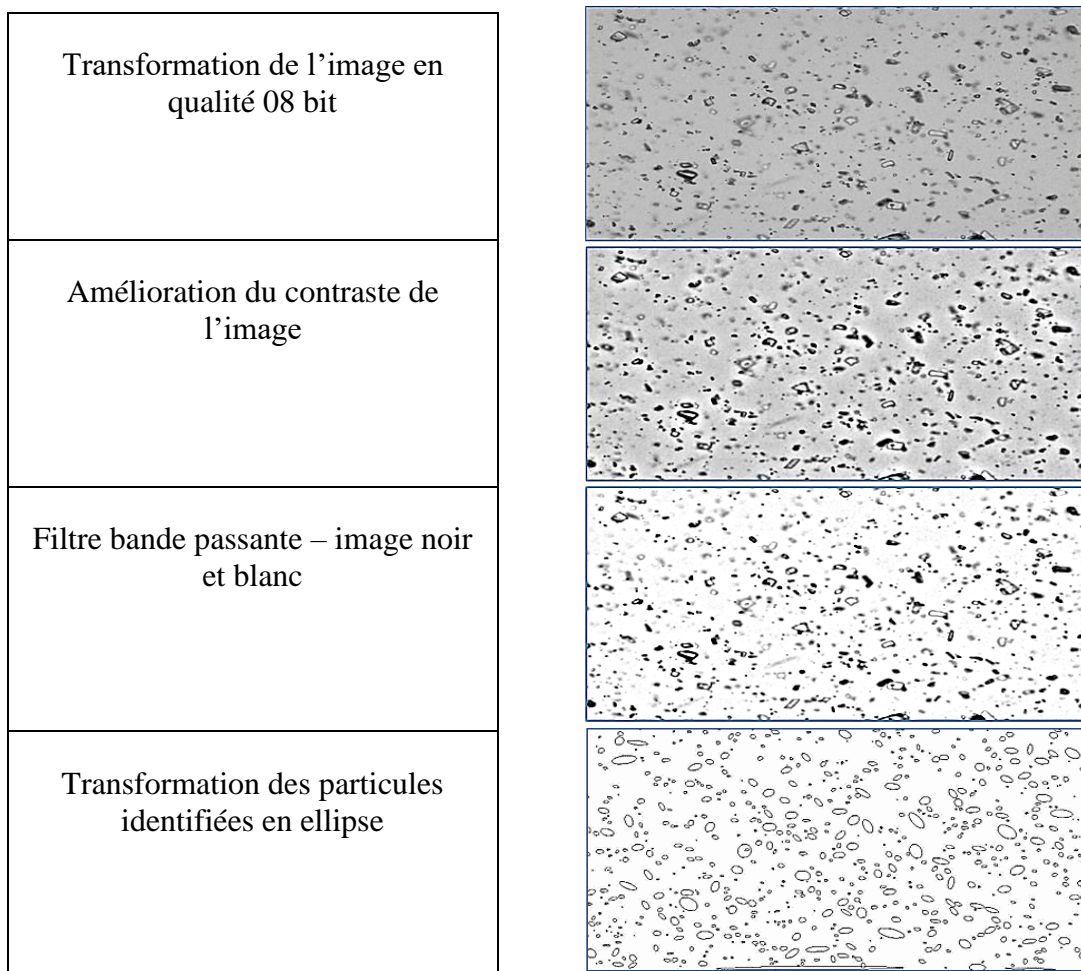


Figure 4.15: Diverses transformations de l'image microscopique des particules de principe actif dispersées, par Image J.

Suite au traitement de fractionnement en classes de toutes les valeurs de la taille des particules d'ACV par le logiciel STATISTICA, ainsi que leur description statistique en termes de

fréquence par classe, l'histogramme représenté par la figure (4.16) illustre la distribution granulométrique des particules d'ACV. Son allure suggère qu'elle est monomodale avec polydispersité relativement étroite.

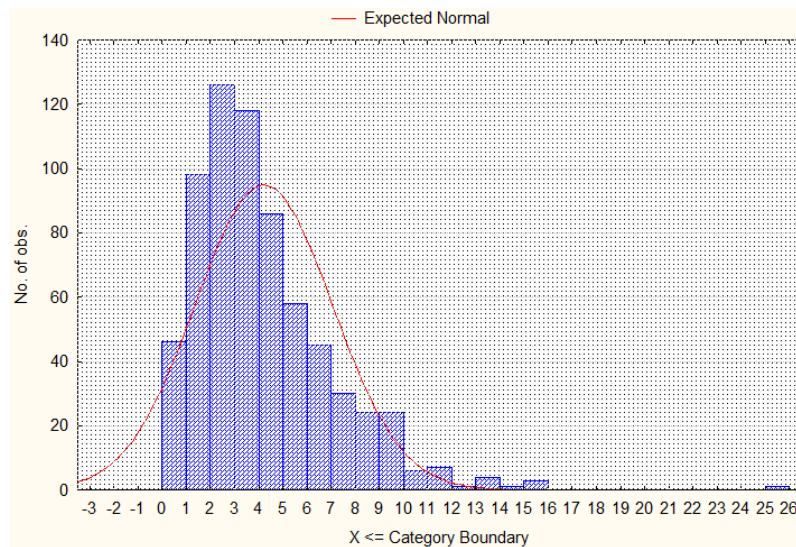


Figure 4 .16: L'histogramme et la courbe différentielle d'aciclovir réalisés à l'aide du logiciel STATISTICA

À partir de la courbe de distribution granulométrique, nous avons déduit sa courbe cumulative, comme illustré dans la figure (4 .17). De cette courbe, nous avons extrait les valeurs des trois diamètres caractéristiques granulométriques, à savoir, d10, d50 et d90, et les avons consignées dans le tableau (4.2). Ces paramètres sont définis comme suit :

- d10 : 10 % des particules d'aciclovir ont un diamètre inférieur à 0.75
- d50 : 50 % des particules ont un diamètre inférieur à 3.15 (représentant la médiane de la distribution granulométrique)
- d90 : 90 % des particules ont un diamètre inférieur à 7.47.

Au vu des valeurs des trois diamètres caractéristiques, la matière première (MP) est de grade micronisé, c'est-à-dire qu'elle a été réduite en particules extrêmement fines, de l'ordre du micromètre. Ce processus augmente la surface spécifique de la matière, ce qui peut améliorer sa solubilité et sa biodisponibilité.

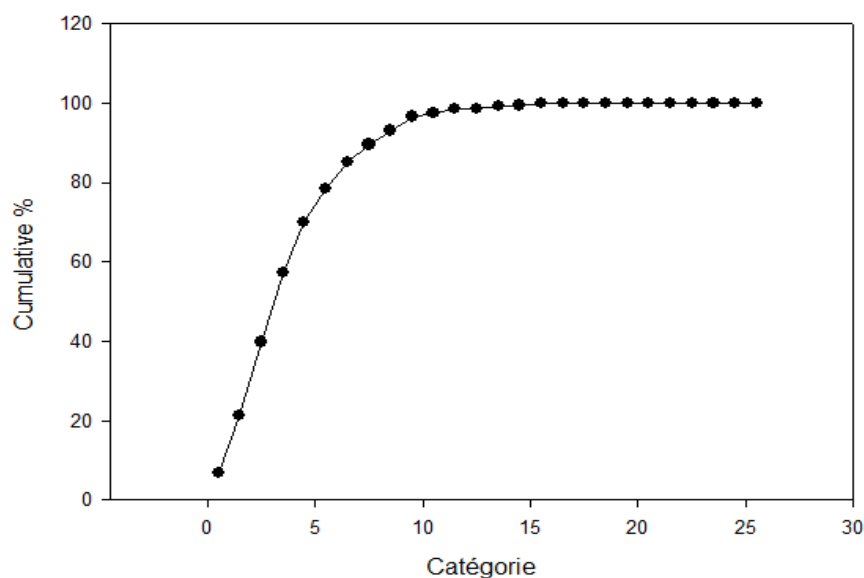


Figure 4 .17: Distribution granulométrique en cumulé des particules d'Aciclovir

Tableau 4 2: Valeurs des diamètres des particules tirés de la courbe cumulative des particules d'Aciclovir par projection

d10 (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)
0.75	3.15	7.47

4.1.6 Détermination de la teneur du PA d'aciclovir dans la phase aqueuse

La figure 4.18 présente les courbes d'absorbance des solutions aqueuses des trois mélanges mentionnés dans la section "Matériel et méthodes". Pour rappel, le premier mélange est constitué de propylène glycol, SLS, poloxamer et d'eau ; le deuxième de propylène glycol, poloxamer et d'eau ; et le troisième de propylène glycol, SLS et eau. Les pics d'absorption apparaissent à deux longueurs d'onde, 255 nm et 274 nm. Ces pics ne montrent pas de différences spectaculaires entre les trois mélanges.

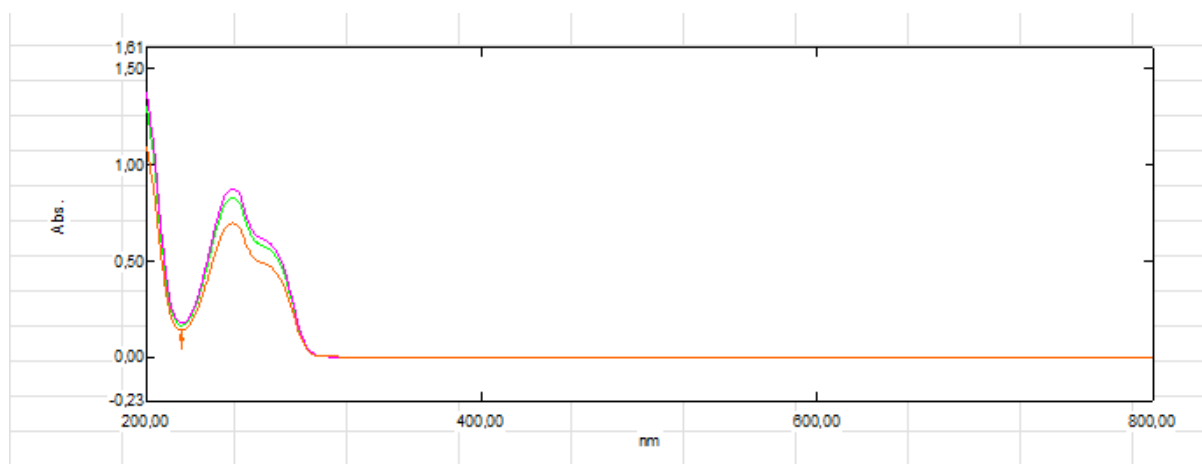


Figure 4 .18 :balayage de la longueur d’onde des trois préparations de la phase aqueuse contenant l’aciclovir dans la cuve du spectrophotomètre UV

Dans le tableau (4.3), les valeurs d'absorbance aux deux longueurs d'onde mentionnées sont regroupées, ainsi que les valeurs de la teneur soluble de l'aciclovir dans la phase aqueuse, pour les trois mélanges considérés. Comme prévu, les valeurs des teneurs associées sont du même ordre de grandeur, mais présentent des fluctuations. L'hypothèse la plus plausible est que le propylène glycol est le solvant qui a le plus grand effet sur la solubilité de l'aciclovir dans la phase aqueuse. L'effet du propylène glycol a été évoqué à maintes reprises dans la bibliographie.

Tableau 4. 3: l’absorbance des 3 préparations de la phase aqueuse avec leur longueur d’ondes

Longueur d’onde	Abs de la préparation complète	Abs de la préparation sans SLS	Abs de la préparation sans Poloxamer
255 nm	0,808	0,854	0,681
274 nm	0,557	0,59	0,47
Quantité de PA (mg)	4.32	4.59	3.67

Ceci étant dit, le SLS et le poloxamer pourraient être intégrés dans la composition pour une autre activité, probablement liée au pouvoir pénétrant de la crème dans la peau pour atteindre les cellules infectées, et peut-être pour contribuer à la solubilisation de l'ACV insoluble in-situ, étant donné la concentration très importante utilisée dans sa forme insoluble qui constitue un réservoir sur le site d’action.

4.2 Caractérisation physico chimiques des crèmes formulées

Dans cette partie, nous examinons en détail les caractéristiques physico-chimiques et rhéologiques des crèmes formulées, en nous concentrant particulièrement sur les propriétés organoleptiques, la rhéologie, l'observation microscopique et la mesure du pH.

4.2.1 Caractérisation organoleptique des crèmes formulées

Tous les essais formulés présentaient un aspect physique conforme aux crèmes usuelles : une texture lisse et homogène, bien que relativement grasse. Ceci peut s'expliquer par la présence d'un volume important de propylène glycol, atteignant 40 %. Bien que des bulles d'air puissent être présentes, leur existence devra être confirmée par l'observation microscopique. Toutefois, elles n'ont pas altéré l'apparence générale des crèmes, contrairement à la texture poreuse observée dans le cas de la crème Clovirax®.

4.2.2 Rhéologie des essais de formulation

Après avoir effectué toutes les analyses rhéologiques, tant en mode continu sous cisaillement variable qu'en mode oscillatoire sous balayage de fréquence, sur les six essais ainsi que sur celui réalisé au laboratoire de l'entreprise pharmaceutique, nous présentons, sur la figure IV.19, une courbe d'écoulement typique des essais, comparée à celle de la référence à 20°C. De plus, nous illustrons, sur la figure (4.20), l'évolution des modules de conservation G' et de dissipation G'' en fonction de la fréquence à 20°C et 45°C, comparée bien évidemment à celle du princeps.

4.2.2.1 Courbes d'écoulement sous cisaillement variable

La courbe d'écoulement d'un des essais typiques de la formulation de la crème d'ACV est quasiment similaire à celle de la référence, comme illustré à la figure IV.19. Ainsi, elle présente les mêmes caractéristiques que celles décrites dans la section « Rhéologie de la crème Zovirax® ». Cela permet de comparer les différentes valeurs de viscosité au repos des différents essais avec celle de la référence, comme indiqué dans le tableau (4.4)

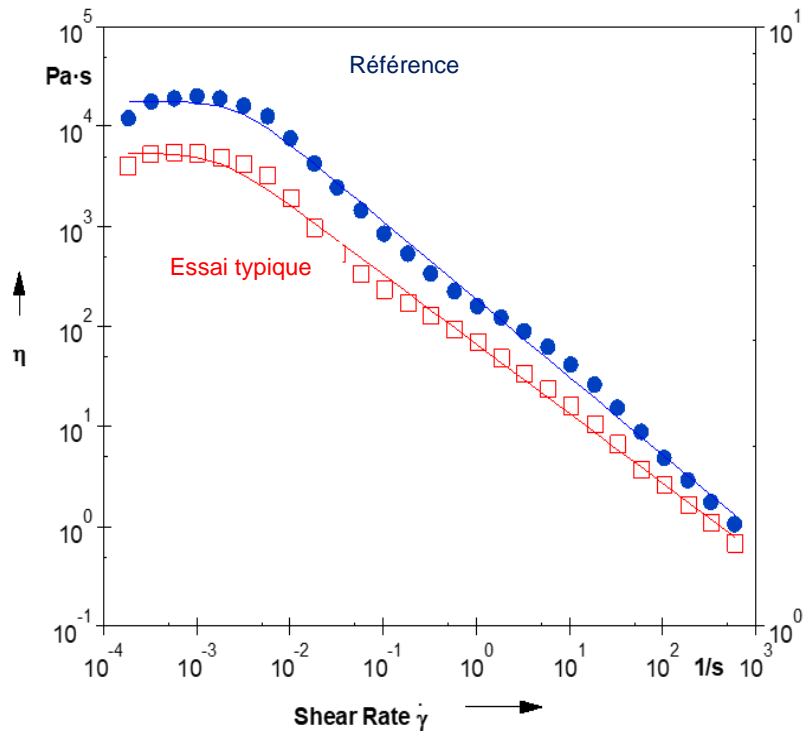


Figure 4 .19: Courbe d'écoulement d'un essai typique comparée à celle du princeps Zovirax® .

Tableau 4 .4: valeurs de la viscosité au repos des essais réalisés et de la crème de référence.

Essais	Zovirax®	E01	E02	E03	E04	E05	E06	E06' (*)
η_0 (Pa.s)	18000	4300	7500	5500	4000	6200	4200	5400

*E06' est l'essai E06 reproduit au laboratoire R&D de l'entreprise pharmaceutique

À la lumière des valeurs de viscosité au repos des essais, il ressort qu'elles se situent dans l'ordre de grandeur des milliers, inférieures d'une décade par rapport à la référence. Cette différence ne peut être justifiée par un éventuel manque de viscosifiants, notamment l'alcool cétostéarylique, car nous avons tenté d'augmenter sa concentration sans observer aucune augmentation. Il est à envisager que la viscosité puisse augmenter lorsque la crème sera produite à grande échelle. Dans ce cas, la dispersion très fine des gouttelettes pourrait significativement la renforcer.

4.2.2.2 Courbes de fréquences

Les tendances des deux modules, G' et G'' , associés à la crème de l'essai E06', réalisée au laboratoire Biopharm, ainsi qu'à la crème de référence, sont proches pour les deux températures, 20°C et 45°C. Pour cette deuxième température, nous remarquons que $G' > G''$, ce qui indique un

comportement viscoélastique solide. De plus, les deux modules sont stables aux basses fréquences, ce qui suggère une stabilité potentielle de la crème.

En termes d'intensité, nous observons que les valeurs des modules de conservation (G') et de perte (G'') sont inférieures d'une décade par rapport à la référence. Nous pensons qu'il est possible d'atteindre des propriétés rhéologiques encore plus proches de la référence lors de la transposition d'échelle, car les moyens technologiques à l'échelle industrielle sont plus favorables à des procédés performants. En effet, l'utilisation d'une pompe à vide pour débuller la crème et d'un homogénéisateur plus puissant, permettant d'affiner au maximum la taille des gouttelettes et de les uniformiser, sont des facteurs favorables à l'amélioration de la texture en termes de consistance, de rigidité et de stabilité structurale.

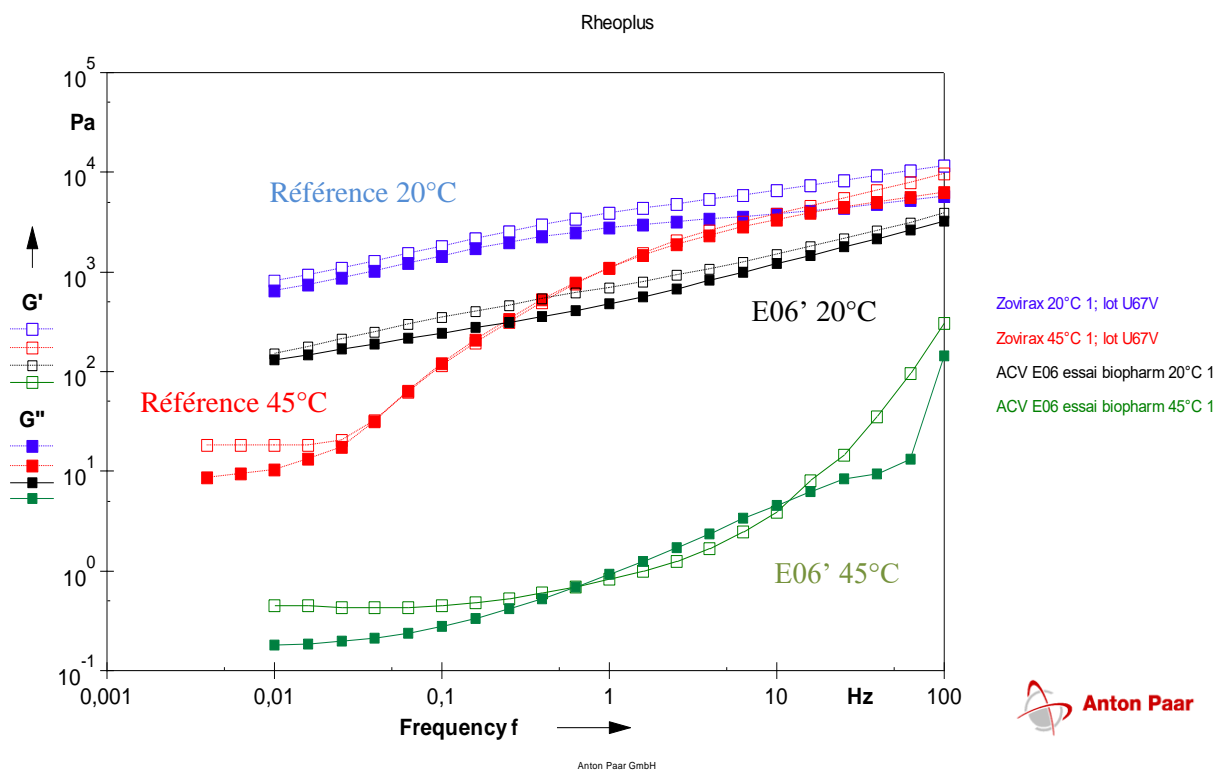


Figure 4 .20: Courbes de fréquence d'un essai typique (E06') comparé à la crème Zovirax® à 20°C et 45°C

4.2.3 Observation microscopique des essais de formulation

La figure (4.21) illustre deux photos microscopiques de l'essai E06', l'essai de reproductibilité réalisé au laboratoire R&D de Biopharm. Nous remarquons une bonne dispersion

des particules de l'ingrédient actif (PA) et une réduction significative des bulles d'air. Sur la photo avec un agrandissement de 10x10,

on peut distinguer les particules d'aciclovir ainsi qu'une autre population apparaissant sous forme de points. Nous pensons qu'il s'agit de gouttelettes huileuses de la phase grasse.

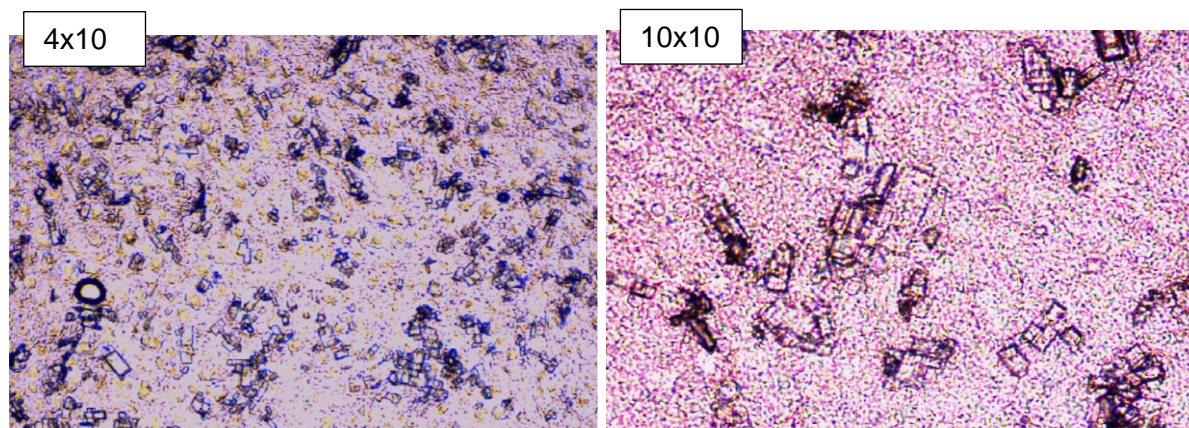


Figure 4 .21 : Image microscopique de l'essai E06' réalisé au laboratoire Biopharm

4.2.4 Mesure du pH des crèmes formulées

Le tableau (4.5) ci-dessous résume les résultats du pH obtenu de chaque essai :

Tableau 4 .5: Valeurs du pH des essais de crème à base d'Aciclovir

N° D'essai	Mesures du Ph	
	Méthode de dilution (avec l'électrode des liquides)	Lecture directe (avec l'électrode des pâteux)
Essai 1	7,45	7,21
Essai 2	7,46	7,31
Essai 3	7,18	7,22
Essai 4	6,93	6,66
Essai 5	7,59	.
Essai 6	7,47	.
Essai E06' de reproductibilité (Biopharm)	7,25	7,31

Au regard de ces résultats, on remarque que les valeurs du pH obtenues sont proches de celles de la crème de référence, à l'exception de l'essai E04 où la valeur est relativement basse. Pour rappel, dans cet essai, nous avons augmenté la concentration de l'alcool cétostéarylique.

4.2.5 Étude de la cinétique de la viscosité au repos des crèmes formulées

Dans cette section, nous avons réalisé des analyses rhéologiques en mode continu sous cisaillement variable pour diverses formulations, répétées à plusieurs reprises dans le temps. L'objectif était d'identifier toute variation significative au fil du temps, pouvant indiquer une éventuelle instabilité. La figure (4.22) présente les différentes cinétiques de η_0 . Dans l'ensemble, aucune chute abrupte de cette caractéristique n'a été observée, étant donné que toutes les valeurs restent dans la plage des milliers.

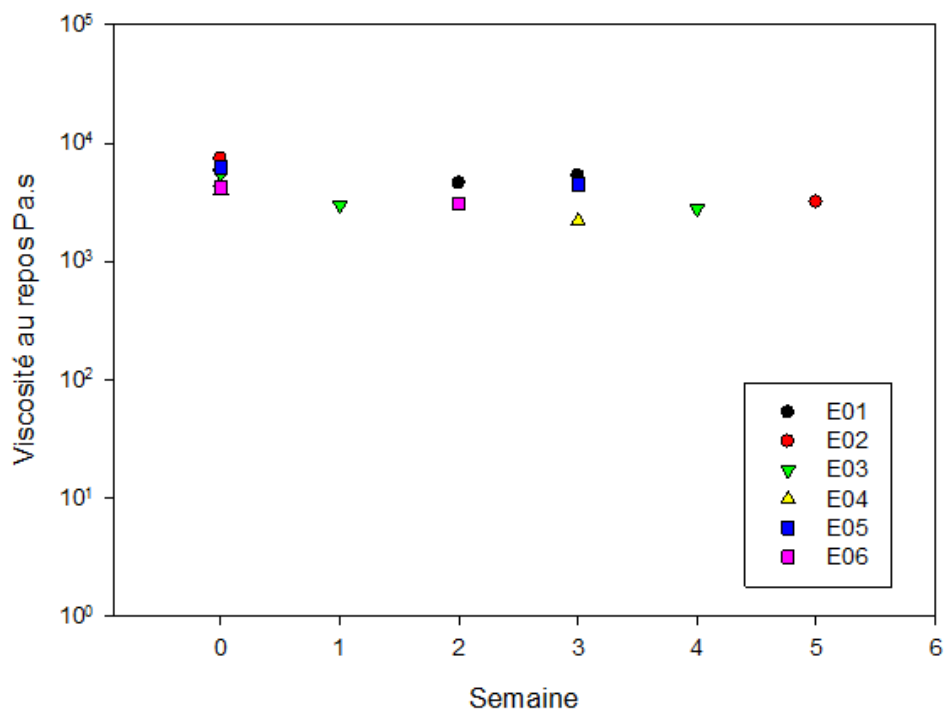


Figure 4 .22: Courbes cinétiques exprimant l'évolution de la viscosité au repos des différents essais de formulation, T=20°C

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce mémoire visait à reproduire une version similaire de la crème antivirale ZOVIRAX® 5 % prescrite pour le traitement de l'herpès labial, en se concentrant principalement sur la formulation fabriquée au Royaume-Uni, étant donné les variations d'excipients entre les différentes formules mondiales. Dans le processus de formulation, la plupart des excipients de la référence ont été utilisés, avec des substitutions pour ceux non disponibles, tout en veillant à maintenir des propriétés physico-chimiques comparables.

Une évaluation détaillée des propriétés physico-chimiques du produit de référence et du médicament commercialisé en Algérie a été menée pour identifier les tests critiques et orienter les futures expériences. Les analyses ont inclus des mesures rhéologiques, de pH et des études microscopiques pour examiner la structure et la distribution des particules.

Les résultats ont confirmé que la crème Zovirax® présentait des caractéristiques physico-chimiques satisfaisantes, notamment une texture lisse et homogène, ainsi qu'une distribution granulométrique monomodale. Les analyses rhéologiques ont également révélé un comportement viscoélastique solide, suggérant une stabilité à long terme.

Les formulations développées ont montré des caractéristiques physiques conformes aux normes, bien que légèrement grasses. Les analyses rhéologiques ont indiqué des propriétés similaires à la référence, avec des perspectives d'amélioration lors de la mise à l'échelle de la production.

En conclusion, cette étude a permis de caractériser les crèmes formulées, confirmant leur conformité aux normes et leur potentiel de stabilité pour le traitement de l'herpès labial. Les perspectives futures incluent l'optimisation des formulations pour améliorer encore leur similitude avec la référence et l'évaluation de leur efficacité clinique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zaenudin, M., A. Situmorang, and S. Supandi. Optimization and Validation Methods for Assay of Acyclovir Cream Determination by High Performance Liquid Chromatography. in IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021. IOP Publishing.
2. Nunes, P., et al., Drug Repurposing of the Antiviral Drug Aciclovir: New Pharmaceutical Salts. 2023. **13**(5): p. 782.
3. Alqahtani, S.M., et al., Method development, stability, and pharmacokinetic studies of aciclovir-loaded topical formulation in spiked rat plasma. 2022. **10**(10): p. 2079.
4. Alqahtani, S.M., et al., Method Development, Stability, and Pharmacokinetic Studies of Aciclovir-Loaded Topical Formulation in Spiked Rat Plasma. Processes, 2022. **10**(10).
5. Ahadian, H., et al., Therapeutic Effect of Melissa Gel and 5% Aciclovir Cream in Recurrent Herpes labialis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products, 2015. **10**(4).
6. Nair, A.B., Quantification of uptake and clearance of aciclovir in skin layers. Antivir Ther, 2016. **21**(1): p. 17-25.
7. Lafrance, M.J.L.P.-R.d.s.s.e.h.s.l.p., Études de la peau. 2018(1).
8. Plainfossé, H., Research and development of innovative cosmetic ingredients promoting wound healing based on Mediterranean plant materials
Recherche et développement d'ingrédients cosmétiques innovants favorisant la réparation cutanée à partir de matières premières naturelles d'origine méditerranéenne. 2019, COMUE Université Côte d'Azur (2015 - 2019).
9. <THESE CHAPUT Mélanie 21042023.pdf>.
10. Comprendre la structure et fonction de la peau novembre 2014.
11. Bush, L.J.R.s., Le Manuel MSD Version pour le grand public. 2019.
12. Dréno, B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. in Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2009. Elsevier.
13. Marieb, E. and K.J.A.e.p.h.E.d.R.P.I. Hoehn, Le système tégumentaire. 1999: p. 142-163.
14. RAYONNEMENT, L.J.A.D.V., Les grandes fonctions de la peau. 2005. **132**: p. 8S49-68.
15. <kenza phi.pdf>.
16. Herpès (virus Herpes simplex, HSV) - Organisation mondiale de la Santé. 16 mars 2023.
17. Ajmal, M., Effectiveness of photodynamic therapy as an adjunct to topical antiviral therapy in the treatment of herpes labialis: A randomized controlled clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021. **34**: p. 102302.

18. pharmacomedicale.org, *Antiviraux : Les points essentiels. . (2024).
19. Wainsten, J.-P.J., Le Larousse médical. 2012.
20. Wei, Y.-P., et al., Critical review of synthesis, toxicology and detection of aciclovir. 2021. **26**(21): p. 6566.
21. aciclovir_journal-libre.
22. <pka ACV.pdf>.
23. <Ansels_Pharmaceutical_Dosage_Forms_and_D.pdf>.
24. <cours.pdf>.
25. Khare, S., et al., A Mini Review-Pharmaceutical Creams. 2021. **4**: p. 60-62.
26. LARPENT, C., Tensioactifs. 1995: Ed. Techniques Ingénieur.
27. <2006GRE17019_feurtet_aude(1)(D)_SO_version_diffusion.pdf>.
28. Ojeda, R.A.M., Alternatives de rupture d'une émulsion cationique par hétérofloculation ou par changement de pH. 2012, Université de Lorraine.
29. Thatai, P. and A.B.J.I.J.o.D. Khan, Management of nail psoriasis by topical drug delivery: a pharmaceutical perspective. 2020. **59**(8): p. 915-925.
30. Ahmadi, D., The Complex Microstructure of Pharmaceutical Creams. 2021, King's College London.
31. manuel de pH metre de marque AQUA SEARCHER™
32. manuel de pH mètre de marque HANNA HI 8424
33. manuel de l'Ultraturax (Homogénéisateur) de marque WiseTis® HG-15A
34. la Pharmacopée Européenne
35. <Hand_Book_Of_Pharmaceutical_Formulations.pdf>.
36. The hydrophilic-lipophilic balance (HLB) contribution.
37. national library of medecine.
38. Thériaque. Base de données de médicaments et produits de santé.
39. "Vidal." Base de données des médicaments. .
40. Simões, A., F. Veiga, and C.J.P. Vitorino, Progressing towards the sustainable development of cream formulations. 2020. **12**(7): p. 647.
41. Savjani, J.K. and C. Pathak, Improvement of physicochemical parameters of aciclovir using cocrystallization approach. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **52**(4): p. 727-734.
42. <From_Developing_the_Research_Studies_to_Drafting_a_New_Regulatory.pdf>.

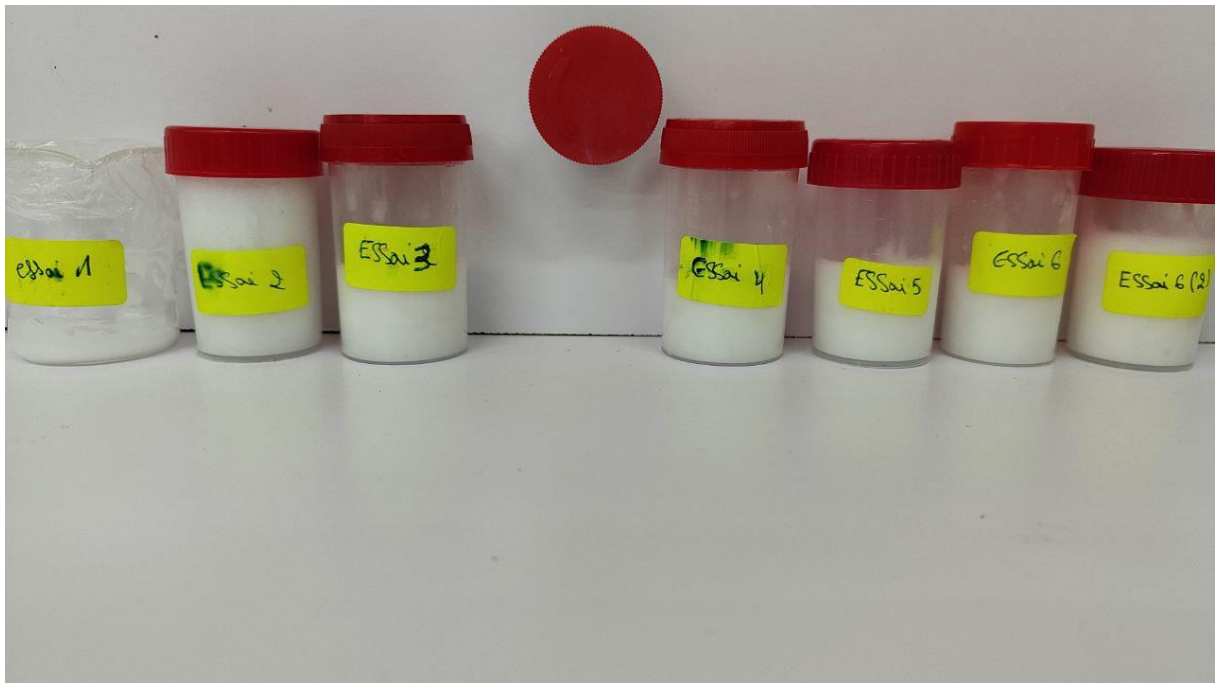
APPENDICE A



Crème N°06

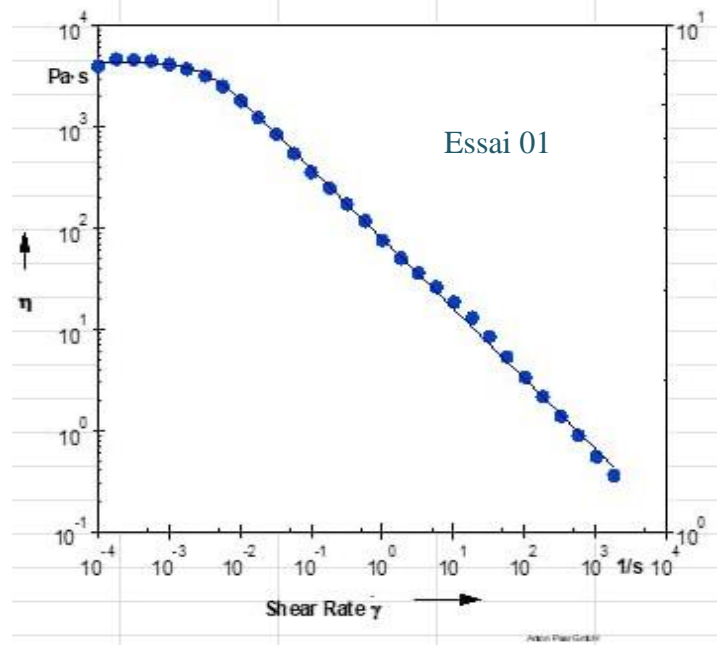


Gel

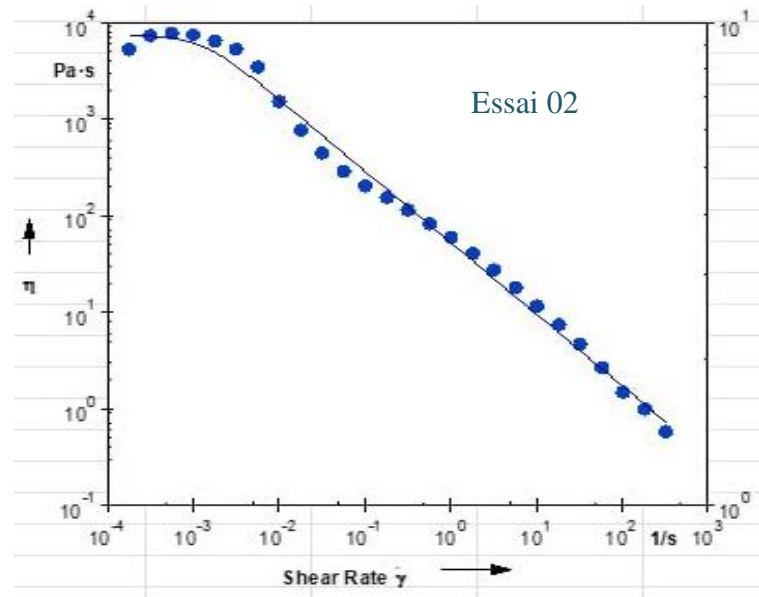


Les 7 crèmes formulées

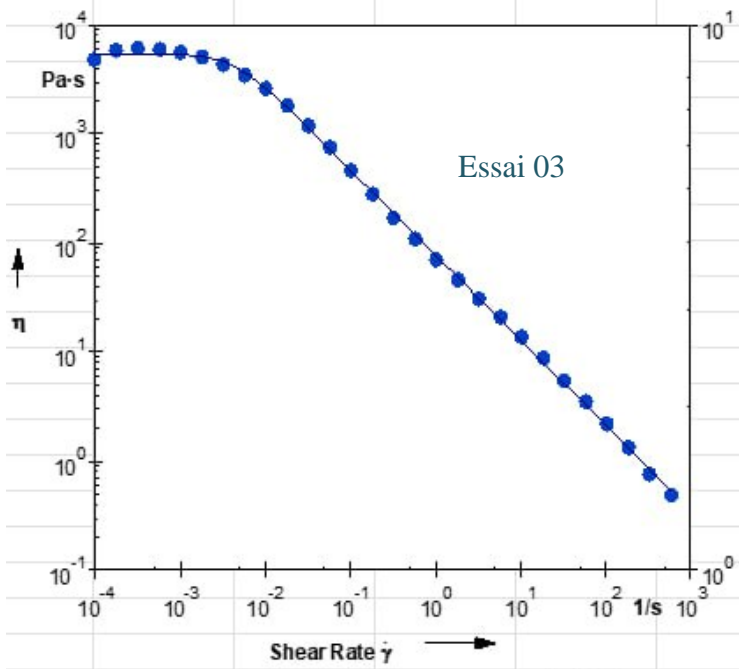
APPENDICE B



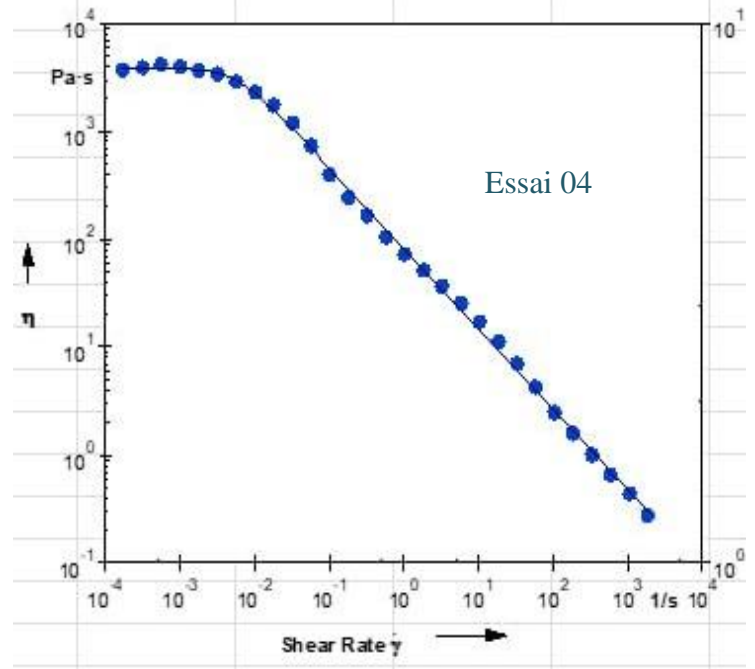
Courbe d'écoulement E01



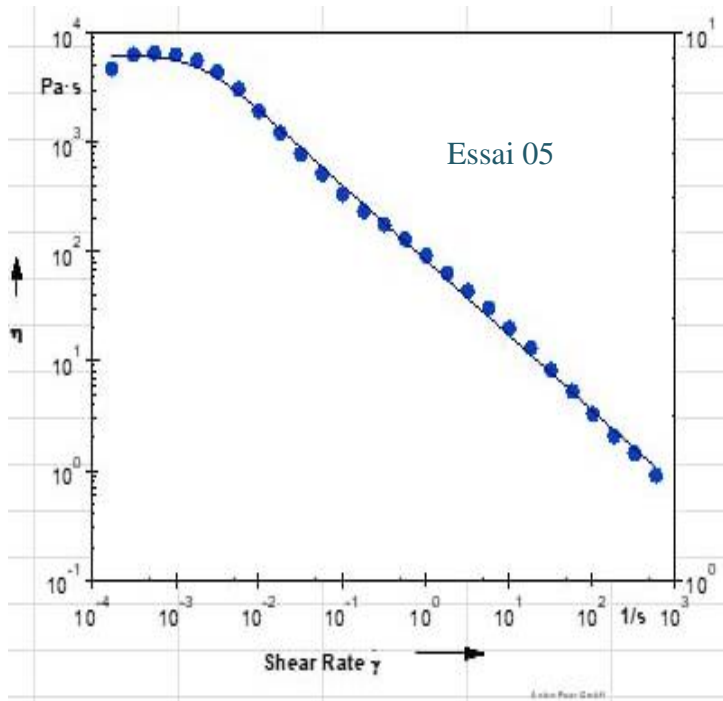
Courbe d'écoulement E02



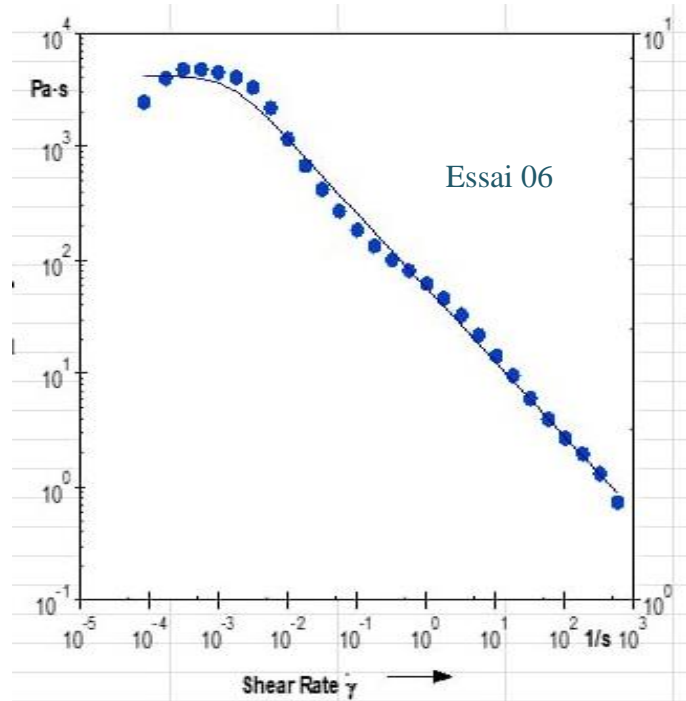
Courbe d'écoulement E03



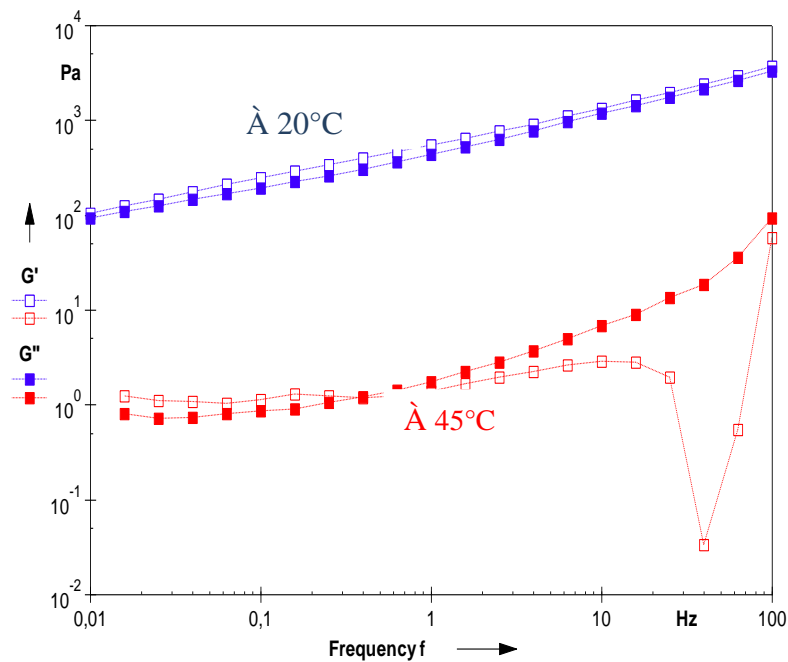
Courbe d'écoulement E04



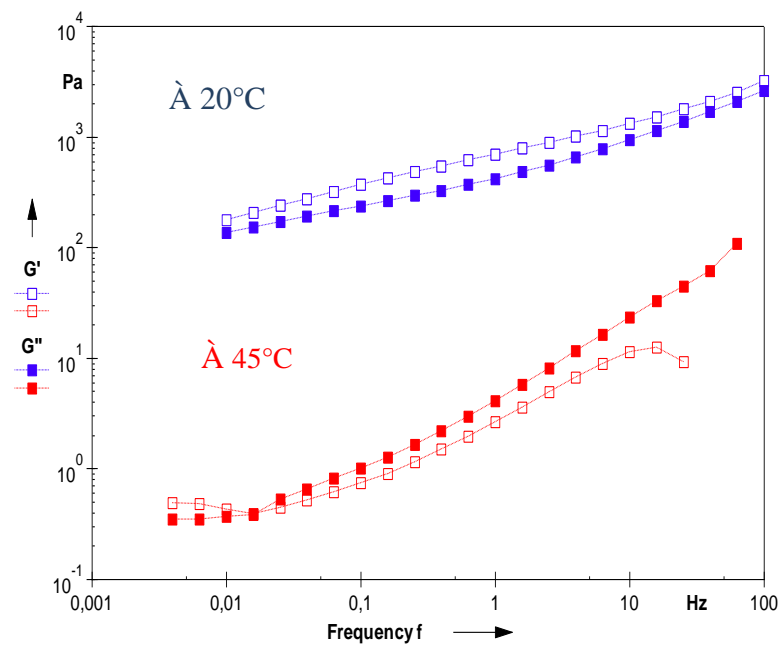
Courbe d'écoulement E05



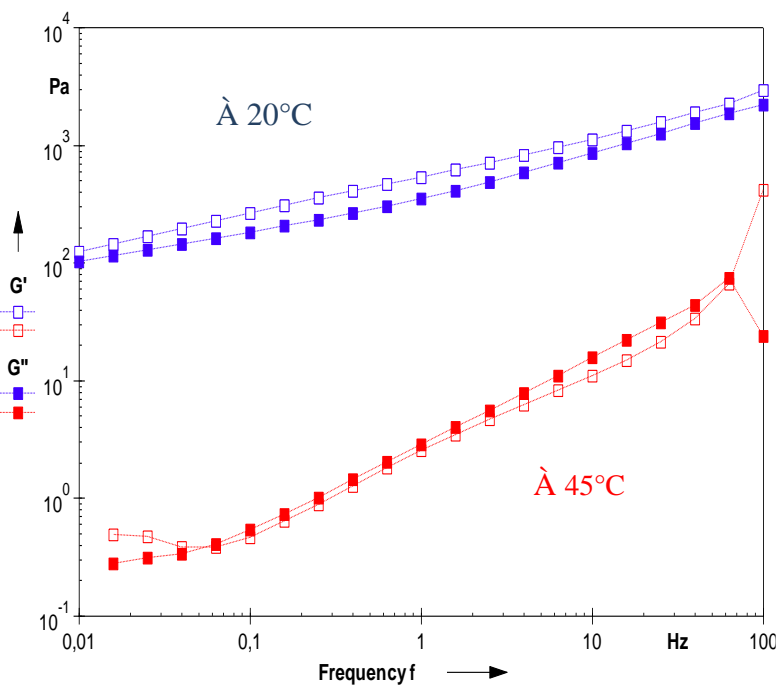
Courbe d'écoulement E06



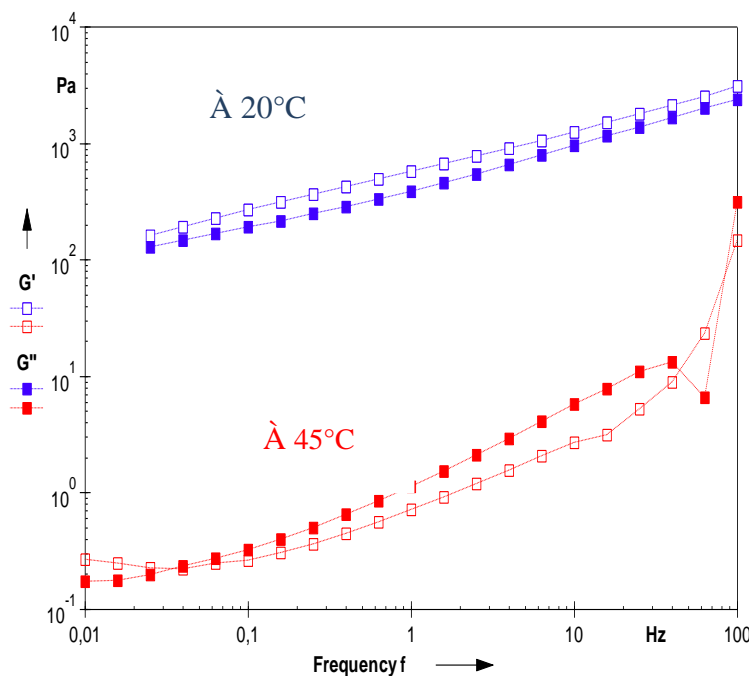
Courbe de viscoélasticité de l'essai 1



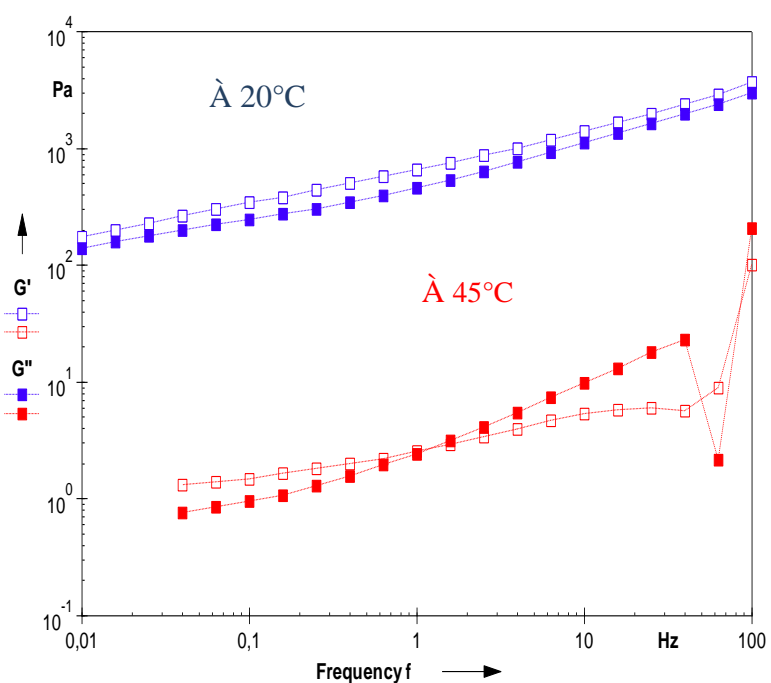
Courbe de viscoélasticité de l'essai 2



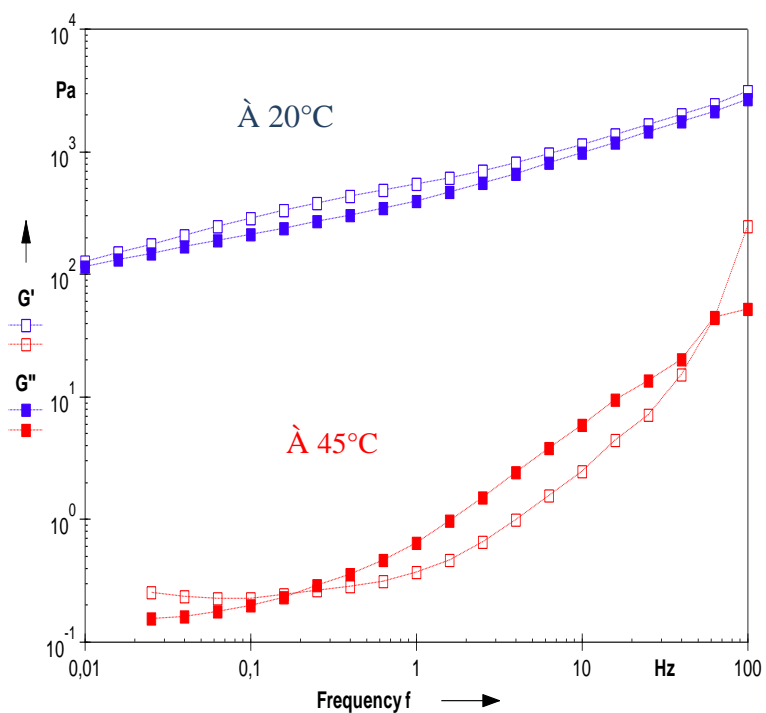
Courbe de viscoélasticité de l'essai 3



Courbe de viscoélasticité de l'essai 4



Courbe de viscoélasticité de l'essai 5



Courbe de viscoélasticité de l'essai 6