

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

E/H : émulsion Eau dans Huile

H/E : émulsion Huile dans Eau

PA : Principe Actif

pH : potentiel Hydrogène

PM : Poids Moléculaire

SC : Sabouraud-Chloramphénicol

SCA : Sabouraud-Chloramphénicol Actidione

TM : *trichophyton mentagrophytes*

UV : Ultra-Violet

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la peau humaine [4].....	5
Figure 2 : Processus d'absorption d'une substance active à travers la peau [8].	9
Figure 3 : Quatre types de structures de gels [22]	13
Figure 4 : Quelques exemples de structures de gels de biopolymères [31].....	22
Figure 5 : Huile de paraffine	29
Figure 6 : Structure semi-développée de la griséofulvine.....	30
Figure 7: Schéma de formulation des gels	33
Figure 8 : Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre.....	38
Figure 9 : Spectrophotomètre UV- visible Cary 60 Agilent technologies	38
Figure 10 : Aspect macroscopique des gels après formulation.....	39
Figure 11: Image microscopique des gels	40
Figure 12 : pH des gels à base de silice colloïdale avec 0,5 % de Griséofulvine	40
Figure 13 : pH des gels à base de silice colloïdale avec 1 % de Griséofulvine ..	41
Figure 14 : pH des gels à base de silice colloïdale avec 1,5 % de Griséofulvine	41
Figure 15 : aspect des boîtes de pétri : témoin négatif.....	42
Figure 16 : aspect des boîtes de pétri : témoin positif.....	42
Figure 17 : aspect des boîtes de pétri ; 0,5 % de griséofulvine.....	43
Figure 18 : aspect des boîtes de pétri ; 1 % de griséofulvine.....	43
Figure 19 : aspect des boîtes de pétri ; 1,5 % de griséofulvine.....	44
Figure 20 : Courbe d'étalonnage de la griséofulvine	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différentes dénominations en fonction des milieux dispersé et dispersant.....	15
Tableau II: Gels à base de silice colloïdale avec 0,5% de griséofulvine	31
Tableau III : Gels à base de silice colloïdale avec 1% de griséofulvine.....	32
Tableau IV : Gels à base de silice colloïdale avec 1,5% de griséofulvine.....	32
Tableau V : Différentes dénominations des boîtes de pétri	35
Tableau VI: Gamme d'étalonnage de la griséofulvine	37
Tableau VII: Différents aspects des gels après inspection visuelle	39
Tableau VIII : diamètres d'inhibition après incubation	44
Tableau IX: Absorbances de la gamme d'étalonnage de la griséofulvine.....	45
Tableau X: Absorbances et concentrations en griséofulvine dans les liquides d'extraction.....	46

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE	4
Chapitre I La peau : structure, fonction et application topique.....	5
I.1 Structure et fonction de la peau	5
I.1.1 L'épiderme	5
I.1.2 Le derme	6
I.1.3 L'hypoderme	7
I.1.4 Les annexes cutanées	7
I.2 Absorption cutanée	8
I.3 Application topique	9
I. 3.1 Avantages de l'application topique.....	10
I.3.2 Formulations utilisées dans l'application topique	10
Chapitre II: Généralités sur les gels	11
II.1 Historique et définitions	11
II.1.1 Historique	11
II.1.2 Définitions	14
II.1.2.1 Etat colloïdal	14
II.1.2.2 Gel.....	15
II.1.2.3 Transition sol-gel	16
II.2 Classification et composition des gels.....	17
II.2.1 Classification	17
II.2.1.1 Gel physique	17
II.2.1.2 Gel chimique.....	17
II.2.2 Composition.....	18
II.2.2.1 Gélifiants.....	18
II.2.2.2 Solvants.....	20
Chapitre III. Formulation, contrôles et utilisations des gels.....	21

III.1 Formulation	21
III.1.1 Formulation par méthode physique.....	21
III.1.2 Formulation par méthode chimique	23
III.2 Contrôles des gels.....	23
III.2.1 Nature de l'agent gélifiant.....	23
III.2.2 Concentration en gélifiant	23
III.2.3 Force ionique du milieu	24
III.2.4 pH	24
III.2.5 Température	24
III.2.6 Thixotropie	25
III.3 Utilisations des gels.....	25
DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL EXPERIMENTAL	27
I. Objectifs	28
II. Cadre etude.....	28
III. Matériel et méthodes	28
III.1 Matériel.....	28
III.1.1 Appareillage et verrerie.....	28
III.1.2 Matières premières	29
III.1.2.1 Phase huileuse	29
III.1.2.2 Phase gélifiante	30
III.1.2.3 le principe actif : La griséofulvine	30
III.1.2.4 Autres composés utilisés	31
III.2 Méthodes de préparation des gels	31
III.2.1 Caractérisation physico-chimique des gels	34
III.2.1.1 Examen macroscopique.....	34
III.2.1.2 Examen microscopique	34
III.2.1.3 Mesure de la conductivité	34
III.2.1.4 Mesure du pH	34

III.2.2 Etude de l'activité	35
III.2.3 Analyse quantitative des PA	36
III.2.3.1 Déstabilisation et extraction des PA	36
III.2.3.2 Dosage des PA	36
IV. Résultats.....	39
IV.1 Caractérisation physico-chimique.....	39
IV.1.1 Examen macroscopique	39
IV.1.2 Examen microscopique	40
IV.1.3 Conductivité	40
IV.1.4 Valeurs du pH	40
IV.1.4.1 Gels à base de silice colloïdale avec 0,5% de griséofulvine.....	40
IV.1.4.2 Gels à base de silice colloïdale avec 1% de griséofulvine.....	41
IV.1.4.3 Gels à base de silice colloïdale avec 1,5% de griséofulvine.....	41
IV.2 Etudes de l'activité.....	42
IV.2.1 Gels à base de silice colloïdale avec 0,5% de griséofulvine.....	42
IV.2.2 Gels à base de silice colloïdale avec 1% de griséofulvine.....	43
IV.2.3. Gels à base de silice colloïdale avec 1,5 % de griséofulvine.....	44
IV.3 Dosage des PA	45
V. DISCUSSION.....	48
CONCLUSION.....	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52



INTRODUCTION

Un gel est un type particulier de colloïde. Il peut être défini soit comme un solide déformable et élastique, formé par un assemblage de particules colloïdales, de gouttes ou de macromolécules reliées les unes aux autres, soit comme un liquide semi-solide. Les gels sont donc des préparations semi-solides de consistance molle. Ils sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. Il existe des gels hydrophobes ou oléogels et des gels hydrophiles ou hydrogels. Les gels hydrophobes sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc. Par contre, les gels hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol ou du propylène glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que des poloxamères, de l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium [1].

Les gels peuvent aussi être obtenus à l'aide de tensioactifs, d'émulsions, de suspensions ou de polymères [2]. Ainsi, il existe plusieurs facteurs physico-chimiques qui interviennent dans la formulation et la stabilisation des gels. De plus, les gels présentent un grand intérêt dans les domaines tels que la pharmacie, la clinique, la cosmétologie, l'industrie agro-alimentaire etc. Les gels pourraient être utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour protéger des principes actifs, leur servir de réservoir et permettre leur libération contrôlée grâce à leur très grande qualité de pénétration. En cosmétologie, les gels ont un fort potentiel pour la formulation cosmétique et de nombreuses préparations existent sous cette forme.

L'objectif de ce travail est de formuler et d'évaluer un gel physique à base de silice colloïdale contenant de la griséofulvine.

Le travail est divisé en deux parties :

➤ La partie bibliographique composée de trois chapitres :

- ✓ Un chapitre I qui décrit les généralités sur la peau et l'application topique
 - ✓ Un chapitre II où nous relatons les généralités sur les gels,
 - ✓ Un chapitre III où les concepts de formulation et de contrôles des gels sont présentés.
- Dans la partie expérimentale, nous allons d'abord présenter le matériel et la méthode utilisée pour la confection des gels, l'étude de l'activité et le dosage des PA puis nous livrerons les résultats de notre travail suivi d'une partie consacrée à la discussion.

PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I La peau : structure, fonction et application topique

I.1 Structure et fonction de la peau

La peau est l'un des organes les plus importants de l'organisme, avec une surface d'environ $1,8 \text{ m}^2$ et un poids estimé à 4 kg pour un adulte de 70 kg [3]. C'est un organe hétérogène, composé de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 1).

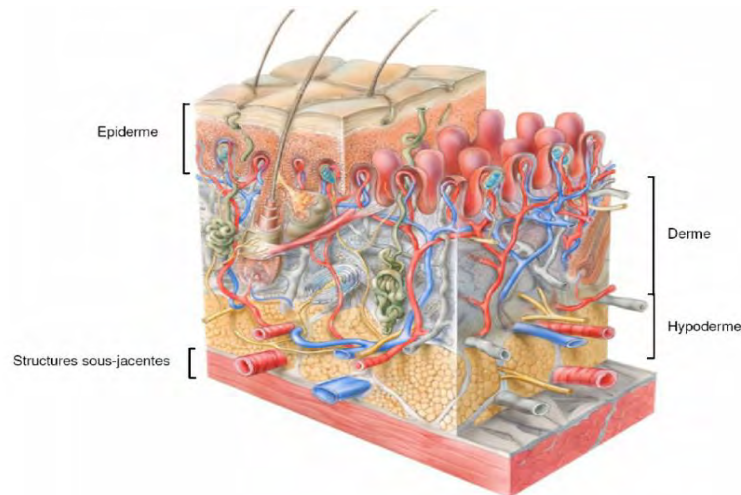


Figure 1 : Structure de la peau humaine [4]

I.1.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, en contact avec l'extérieur. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation : 0,05 mm à la paupière, 1,5 mm aux paumes des mains et plante des pieds. La moyenne est de 0,1 mm. L'apport en nutriments de l'épiderme dépend du derme. Pour cela, un liquide intercellulaire, en provenance des vaisseaux sanguins du derme, est diffusé dans l'épiderme. Ce dernier est constitué de cinq couches de cellules ou kératinocytes qui synthétisent la kératine à la suite de modifications structurales et biochimiques. Le stratum corneum ou couche cornée est la couche la plus superficielle. Cette strate est en renaissance permanente. En quatre semaines environ, la totalité de la strate est renouvelée. Elle joue un rôle important dans les mécanismes de cicatrisation et de migration des kératinocytes basaux [4-7].

Le stratum lucidum est une couche singulière. Cette couche n'apparaît qu'aux paumes des mains et à la plante des pieds. Elle contient une substance nommée l'éléidine, qui se transforme en kératine au cours de la migration des kératinocytes vers le stratum corneum.

Le stratum granulosum est une couche granuleuse. Elle est composée d'une à cinq couches de cellules nucléées de forme aplatie. Elle contient des grains de kératohyaline.

Le stratum spinosum est la couche centrale de l'épiderme. Elle est composée de cinq à dix rangées de cellules cuboïdales qui s'aplatissent avec leur arrivée au stratum granulosum. Cette couche donne une grande résistance mécanique à l'ensemble de l'épiderme [8].

Le stratum germinativum est la couche basale. C'est la couche la plus complexe de l'épiderme. Il contient des kératinocytes et des mélanocytes et s'appuie sur la membrane basale, couche continue introduite entre les cellules de la couche basale et le derme. Il joue un rôle très important dans l'intégrité de l'épiderme [4].

I.1.2 Le derme

Le derme se situe juste en-dessous de l'épiderme. Il forme la couche la plus épaisse de la peau allant de 1 mm pour le visage à 4 mm pour le dos et la cuisse. Il est séparé de l'épiderme par la membrane basale qui représente un filtre de diffusion vis-à-vis des produits qui circulent entre le derme et l'épiderme [9].

Le derme est un tissu conjonctif qui contient des cellules appelées fibroblastes entourées par une matrice extracellulaire, des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses. Les glandes sudorales et sébacées siègent aussi dans le derme. Ce dernier assure les fonctions mécaniques, thermiques et énergétiques de l'épiderme [5]. C'est dans le derme que les cellules se multiplient pour remplacer celles qui sont éliminées. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins qui assurent la nutrition de l'épiderme. La couche du tissu adipeux, formant

l'hypoderme, est située sous le derme, structure complexe bien plus épaisse que l'épiderme.

Le derme est formé de deux régions anatomiques : le derme papillaire et le derme réticulaire. Le premier est également appelé derme superficiel, riche en vaisseaux, il est composé de fibres de collagène. Le second est la couche la plus résistante de la peau. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation.

Le derme joue un rôle majeur dans la thermorégulation de l'organisme par la modification du tonus de la paroi de ses nombreux vaisseaux. Il participe à l'hydratation cutanée, grâce aux protéines hydrophiles [10, 11].

I.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. C'est un tissu adipeux qui constitue un réservoir énergétique de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides sous forme de triacylglycérols (ou triglycérides) ou de les libérer sous forme d'acides gras et de glycérol. L'hypoderme se trouve essentiellement dans les parties du corps devant supporter un impact important, comme les fesses ou les talons. Il est quasi-inexistant dans les autres zones. Son rôle est d'amortir les pressions auxquelles la peau est soumise. Avec la graisse comme isolant et les glandes sudorales qui fabriquent et expulsent la sueur via de petits canaux invisibles à l'œil nu, il joue un rôle dans la thermorégulation et protège l'organisme des variations de température [5].

I.1.4 Les annexes cutanées

Comme annexes de la peau, on peut citer :

- La peau des doigts indispensables à la sensibilité tactile fine et à la préhension d'objets fins.
- Les poils formés de deux parties : la racine et la tige.
- Les cheveux formés de 100 à 150 000 follicules pileux.

I.2 Absorption cutanée

L'absorption cutanée désigne l'ensemble des mécanismes qui assurent habituellement le passage d'une substance qui est appliquée sur la peau, jusqu'au niveau du système sanguin, à condition qu'il n'existe surtout pas de lésions traumatiques ou une maladie particulière de la peau (certaines dermatoses) [12]. En effet, elle est le terme consacré pour décrire la pénétration d'une molécule déposée à la surface de la peau, au travers du stratum corneum et des couches sous-jacentes. Les molécules actives dont on souhaite le passage sont rarement isolées, elles se trouvent le plus souvent au sein d'une formulation qui, selon les cas, peut-être une crème, une pommade, une lotion, un gel...

L'absorption cutanée prend en compte plusieurs notions :

- -la pénétration décrit l'entrée de la substance dans une couche ou structure particulière, par exemple dans la couche cornée,
- la perméation décrit la pénétration d'une couche vers une autre, qui est fonctionnellement et structuralement différente de la première couche,
- la résorption décrit le transport de la substance vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques : dans la plupart des cas, ce processus conduira la substance résorbée vers la circulation sanguine générale,
- l'absorption concerne l'ensemble des processus mentionnés ci-dessus, indiquant la quantité finale de la substance qui se retrouve dans la peau après son application sur la surface cutanée (figure 2).

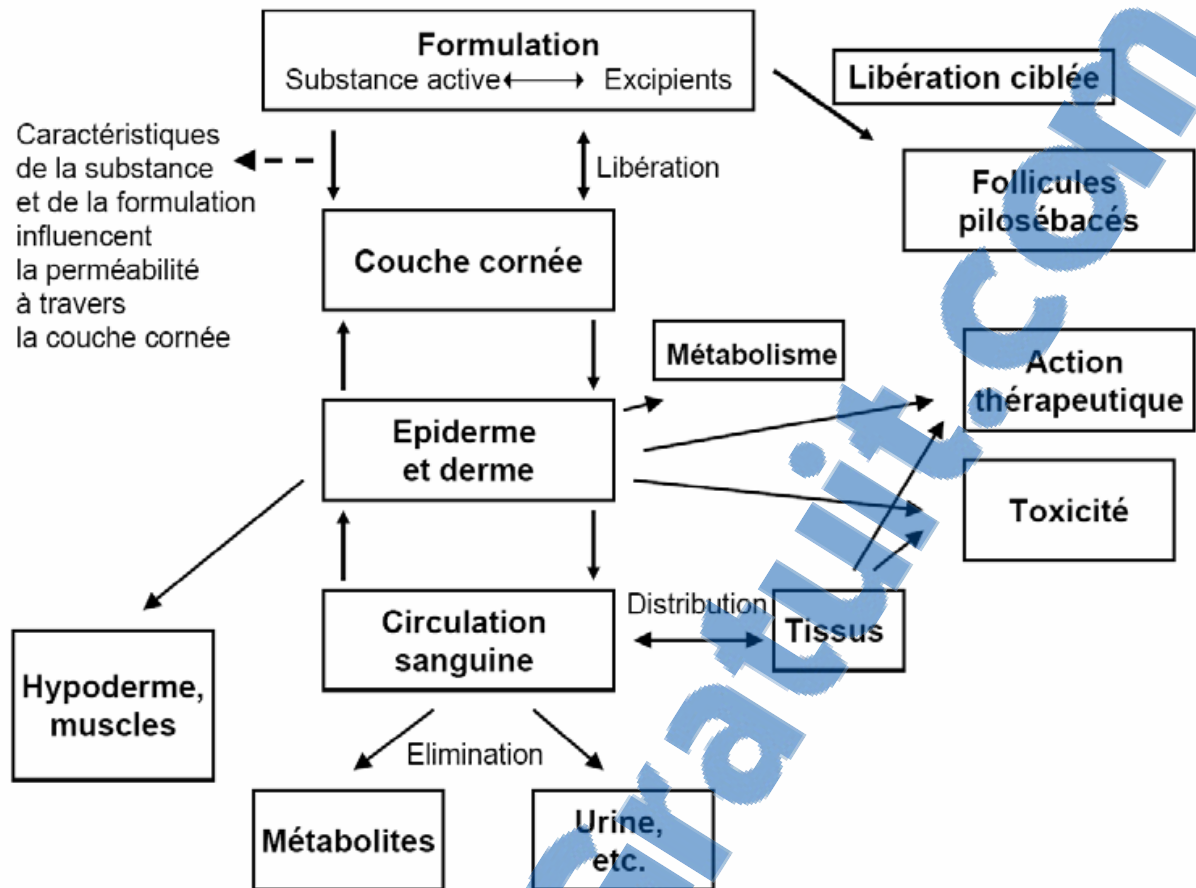


Figure 2 : Processus d'absorption d'une substance active à travers la peau [8].

Le flux de substances actives dans la peau peut être optimisé par :

- une activité thermodynamique maximale du pérmeat (liquide ayant traversé une membrane par un processus de séparation chimique) dans son véhicule,
- l'utilisation des actifs dans un état de saturation,
- l'incorporation de promoteurs de pénétration qui agissent par augmentation de la solubilité du perméat dans la peau ou par stimulation de la diffusivité à travers la peau [7].

I.3 Application topique

L'application d'un produit sur la peau est appelée "application topique". Cette voie d'administration concerne des formulations pharmaceutiques et

cosmétiques. La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments [8].

I. 3.1 Avantages de l'application topique

L'application topique présente plusieurs intérêts dont :

- prolongation d'action du P.A,
- libération de taux constants de P.A,
- confort du patient,
- P.A non dégradé (pas d'effets de premier passage hépatique) entre autres [12].

I.3.2 Formulations utilisées dans l'application topique

La "formulation à l'usage topique" consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : solides (patches), semi-solides (gels, sticks, pommades, crèmes) et liquides (lotions, laits et shampooings). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses [13-15].

Chapitre II: Généralités sur les gels

II.1 Historique et définitions

II.1.1 Historique

Dans l'antiquité, on utilisait déjà des gels formés à partir d'empois d'amidon ou de gelée de gélatine. En 1861, Thomas GRAHAM [16] les avait définis comme des "matériaux dont les solutions prenaient en masse". C'est le cas pour l'amidon, l'alumine, etc. Et la première ébauche de description scientifique d'un gel n'apparaît qu'en cette année, lorsque GRAHAM tente une classification des états de la matière selon leur diffusivité. Le critère de «diffusivité» est défini par la capacité des substances à se dissocier dans un liquide. On observe alors, la capacité de ces solutions à traverser une membrane naturelle (parchemin végétal ou vessie de porc). Cette propriété sera à l'origine du procédé de dialyse (dialyseur de GRAHAM). Les cristalloïdes (sels solubles) traversent cette membrane alors que les colloïdes ne le peuvent pas [16].

Ainsi, HARDY [17] propose en 1889 de classer les gels en deux types :

- les systèmes réversibles en température (gélatine, agar, savon dans l'eau)
- les systèmes irréversibles en température (sulfate de baryum, hydroxydes métalliques, etc.)

La formation d'une solution sursaturée est alors identifiée comme étant responsable de la gélification. La première étape vers la compréhension du mécanisme de gélification est alors franchie [17]. Avec l'apport de la science des états cristallins, les croissances de réseaux sont discutées. Les notions de centre de nucléation, et de dilution comme éléments essentiels à la sursaturation des solutions, apparaissent [18]. On parle alors de petits «cristaux» qui forment en grandissant une charpente qui s'étend à travers le liquide. On obtient ainsi des gels. Les gels sont des solutions métastables. C'est en 1926 que LLYOD [19], en se préoccupant de l'état cristallin ou amorphe des structures comprises dans ces

gels, dégage une définition importante : l'état de gel est lié à la création d'une structure solide continue au sein d'une phase liquide. Donc d'après LLOYD, un gel est plus facile à reconnaître qu'à définir [19].

Cette même année BRADFORD [20] aborde la transformation sol-gel des solutions aqueuses de gélatine. Il avance que ces solutions se gélifient par abaissement de la température à cause d'un phénomène de sursaturation (comme dans le cas de solutions formées par de petites molécules inorganiques). La diminution de température permet la formation de «micelles solides» qui englobent de grandes quantités d'eau. «Les gels de gélatine, d'agar-agar, d'acide silicique sont de nature granulaire». Il était impossible à l'époque de comprendre la structure spécifique de gels de macromolécules. Même si le terme de macromolécules apparaît en 1920, les premières théories sur la conformation des chaînes en solution seront bien postérieures [21].

C'est en 1949 qu'apparaît une réelle classification des gels. C'est HERMANS [22] qui l'établit dans le chapitre consacré aux gels dans «Colloïd Science». Elle est basée sur des comportements phénoménologiques, des critères de structure locale (échelle moléculaire) ou semi locale (échelle macroscopique, notion de réseau ou de charpente). Trois critères sont essentiels à la définition d'un gel :

- les gels sont des systèmes dispersés, cohérents, formés d'au moins deux composants.
- ils ont des propriétés caractéristiques du solide.
- le composé dispersé et le milieu de dispersion s'étendent continûment à travers tout le milieu (interconnexion de chaque phase).

Grâce à l'apparition d'ultramicroscopie et aux premières expériences en microscopie électronique, HERMANS peut décrire quatre types de structures de gels (figure 3).

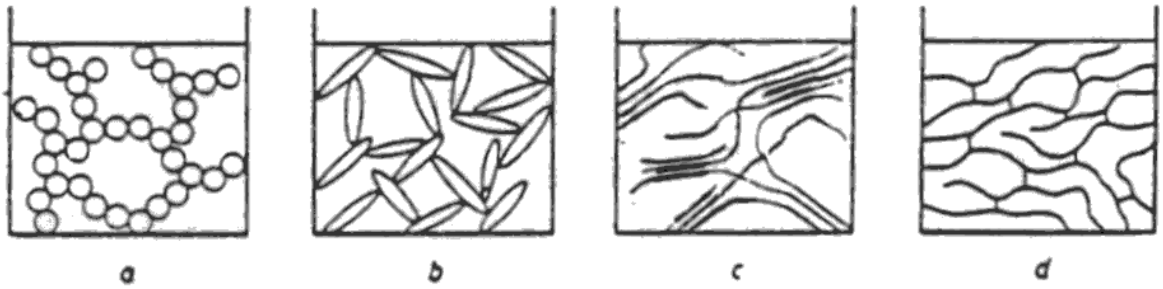


Figure 3 : Quatre types de structures de gels [22]

a- Agrégats de petites particules colloïdales sphériques (agrégation de particules en milieu électrolytique, hydroxyde de Fe, Al, Ti...).

b- Charpente de particules en forme de bâtonnet ou figure de croissance cristalline en fibres ou mèches (cristallisation de solutions sursaturées de substances organiques).

c- Réseau de macromolécules linéaires associées en zones cristallines formant des jonctions.

d- Gel chimique macromoléculaire linéaire (caoutchouc vulcanisé en solution en présence de Soufre).

Ainsi, les liaisons qui maintiennent le réseau peuvent être soit des interactions de type Van der Waals, soit de type polaire, soit des liaisons covalentes etc. Le volume occupé par l'édifice solide ou le réseau peut être très faible comme dans le cas de l'humeur vitreuse de l'œil (1%) et peut aller jusqu'à un pourcentage important dans le cas de gels inorganiques (74 % dans le cas de remplissage compact de sphère).

C'est la nature des liaisons et la place prise par le réseau qui permettra de définir les propriétés des gels.

En 1991, De GENNES [23] reçoit le prix Nobel de Physique. Lors de son discours, il introduit la notion de matière molle « Soft Matter ». « Grâce à sa « complexité » et sa « flexibilité », cette matière offre une métastabilité. Ainsi,

par des processus physiques ou chimiques les états et les propriétés de cette matière peuvent changer de manière critique. Cette criticité revêt une importance primordiale et est au centre de nombreux phénomènes biologiques, chimiques et physiques » [23]. Ainsi, une certaine transversalité scientifique s'installe, la science des surfactants et des colloïdes nécessite la connaissance de la chimie des polymères, mais aussi de la physique des fluides complexes.

La définition du gel que l'on peut donner aujourd'hui reprend les notions de HERMANS pour la classification et celles de De GENNES pour les théories d'associations et de formations des réseaux.

Un système appelé « gel » satisfait trois critères :

- Le système est composé d'au moins deux constituants, l'un, très fortement majoritaire, est le solvant liquide et l'autre est une substance que l'on peut appeler solide qui est dispersée au sein du solvant.
- La phase liquide et la phase solide sont continues. La phase solide constitue une charpente ou un réseau qui emprisonne le liquide et l'empêche de s'écouler. Nous pouvons remarquer que cette propriété implique que la diffusion dans la partie sol soit limitée ou perturbée.
- Le milieu dans son ensemble se comporte comme un solide mou facile à déformer.

II.1.2 Définitions

II.1.2.1 Etat colloïdal

L'état colloïdal est un état de la matière comprenant une très large classe de matériaux [24]. Le type le plus simple de système colloïdal consiste en une phase de particules dispersées dans une seconde phase, la phase continue, appelée aussi milieu de dispersion. Le mot « phase » désigne ici une région du système, soit continue, soit discontinue, dans laquelle les variables intensives

mesurables telles que la densité, la pression et la constante diélectrique sont constantes. Un système constitué de particules solides de taille comprise entre 1 nm et 1 μ m environ, en suspension dans un milieu liquide, est appelé suspension colloïdale (ou sol). Différentes dénominations sont données en fonction des milieux dispersé et dispersant (tableau 1).

Tableau I : Différentes dénominations en fonction des milieux dispersé et dispersant

Milieu / Phase		Phase disperse		
Milieu continu		Gaz	Liquide	Solide
	Gaz	Aucun	Aérosol	Fumée, aérosol solide
	Liquide	Mousse	Emulsion	Sol
	Solide	Mousse solide	Emulsion solide	Matériau composite

Différents auteurs ont depuis proposé des définitions de cet état. A l'aide d'observations macroscopiques, différents mécanismes ont été suggérés. L'idée que l'état colloïdal est un état physique au même titre que l'état solide, liquide ou gazeux, a permis de supposer que cet état pouvait être modifié par des changements thermodynamiques, comme par exemple, des variations de température.

II.1.2.2 Gel

Dans la langue courante, le mot « gel » renvoie à plusieurs notions. Dans son acception physico-chimique selon Le Petit Robert, le mot « gel » caractérise à la fois un état et une substance : « état semi-liquide obtenu par chauffage, floculation, polymérisation de peptides ou glucides hydratés ; substances caractérisées par cet état ». Toujours selon Le Petit Robert, un gel est également « un produit translucide à base d'eau ou d'huile ». Nous voyons donc que ces approches ne se situent pas sur le même plan. Elles traduisent la difficulté d'établir une définition simple et unique du mot « gel », la définition des gels

comprend à la fois une approche structurale, visant à décrire la structure microscopique des gels, et une approche mécanique, visant à décrire les propriétés mécaniques (essentiellement rhéologiques) des gels [25].

Un gel peut aussi être défini soit comme un solide déformable et élastique, formé par un assemblage de particules colloïdales, de gouttes ou de macromolécules reliées les unes aux autres, soit comme un liquide semi-solide.

Les gels sont constitués d'au moins deux composants :

- le gélifiant : c'est le composé dispersé ou solubilisé formant le réseau du gel. Il présente une mobilité réduite, tout comme un solide.
- le solvant : ce composé possède un comportement de type liquide.

A l'échelle des petites molécules ou des ions diffusant librement dans un milieu aqueux de dispersion, le gel est « liquide ». Mais, à l'échelle macroscopique, le gel est « solide », car le réseau tridimensionnel de particules ou de molécules polymères est capable de conserver l'énergie mécanique lors d'une déformation. Les gels sont aussi susceptibles de voir leur structure modifiée : ils peuvent se gonfler ou se contracter pour absorber ou expulser du liquide [26, 27].

II.1.2.3 Transition sol-gel

La transition sol-gel décrit la transformation d'un fluide visqueux (sol) en solide élastique (gel). Cette transition, ne s'apparente pas à une transition de phase thermodynamique. C'est une transition de connectivité. Le sol formé d'amas finis devient gel lorsque, ces amas s'associent pour former un amas infini. La transition sol-gel vue comme une transition de connectivité, a été très étudiée durant les vingt dernières années. La transition de l'état solution vers l'état gel est qualifiée de « transition sol-gel ». Elle requiert un processus chimique (réactions chimiques, irradiation...), physique (abaissement de la température) ou physico-chimique (par ajout d'ions, ou absorption de solvant par les microgels). Dans le cas d'une transition sol-gel d'origine chimique, celle-ci est irréversible et les caractéristiques du gel sont fixées définitivement

à son issue [28].

II.2 Classification et composition des gels

II.2.1 Classification

Nous avons vu précédemment que les premiers gels décrits étaient surtout des suspensions colloïdales ; puis, avec l'avancée des techniques d'observation, d'autres gels ont été décrits (gélatine, agar, acide silicique, etc.). Avec l'avancée de la chimie, il est devenu possible de «façonner» des molécules. Des molécules simples ont été associées pour former des polymères. L'arrivée de la science des polymères a bouleversé la classification des milieux gélifiés, car il a été possible de comprendre les différents types d'associations moléculaires qui guidaient la transition sol-gel. C'est aujourd'hui, la nature des associations moléculaires qui détermine la classification des gels [9].

II.2.1.1 Gel physique

En référence à la théorie de la percolation, un gel physique est un amas infini dont les liens internes sont constitués par des associations de faible énergie. En utilisant des termes plus chimiques, nous pouvons dire qu'un gel physique est un assemblage macromoléculaire. Le polymère formant cet assemblage, est constitué de monomères liés par des liaisons de faible énergie (Van Der Waals, liaisons hydrogènes, polaires etc.). La stabilité de cet édifice est avérée pour une certaine plage de conditions physico-chimiques (pH, concentration en monomères, température, qualité du solvant, force ionique, etc.). En dehors de ces conditions le gel redevient sol. C'est pourquoi l'on dit d'un gel physique que sa transition sol-gel est réversible [9].

II.2.1.2 Gel chimique

Un gel chimique est un assemblage macromoléculaire. Le polymère formant cet assemblage, est constitué de monomères associés par des liaisons de forte énergie (covalentes). La stabilité de cet assemblage est donc très grande. Le

seul moyen de fondre ce gel est de détruire les liaisons covalentes du polymère. C'est pourquoi la transition sol-gel de ce type de polymère est dite irréversible [9].

II.2.2 Composition

Les gels sont constitués d'au moins deux composants :

- Le gélifiant : c'est le composé dispersé ou solubilisé formant le réseau du gel. Il présente une mobilité réduite, tout comme un solide.
- Le solvant : il possède un comportement de type liquide.

II.2.2.1 Gélifiants

Les propriétés spécifiques des gels sont dues au gélifiant contenu dans le liquide. Les gels peuvent ainsi être classés en fonction de la nature de ce gélifiant :

- Polymère (d'origine synthétique ou biologique) ; la gamme de polymères susceptibles de former des gels est très étendue. On peut citer, par exemple, les biopolymères alimentaires tels que les polysaccharides (agar, alginate, carraghénate, pectine, etc.) ou bien les protéines (gélatine, myosine, etc.).
- Petites molécules auto-associatives initialement dissoutes dans le liquide ; les micelles de caséine présentes dans le fromage et le yaourt en sont un exemple.
- Particules (minérales ou organiques) ou gouttes d'émulsion.

Quelques exemples de gélifiants :

- Les carbomères :

Ce sont des polymères synthétiques, définis par la pharmacopée européenne comme des « polymères d'acide acrylique de masse moléculaire élevée, réticulés avec les éthers polyacényliques de sucre ou de polyalcool ». Parmi les carbomères rencontrés dans les gels topiques, on peut citer les carbomères 934, 974P... Cette famille de gélifiant est commercialisée sous divers noms

(carbopol, synthalen) [29].

➤ Les dérivés de cellulose

Ce sont des gélifiants d'hémisynthèse, obtenus par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous formes de pulpe à partir de matières végétales fibreuses (pharmacopée européenne). Les cinq dérivés de cellulose utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont l'hypromellose ou hydroxypropylmethylcellulose, la carmellose sel de sodium ou carboxymethylcellulose sodique, l'hyprolose ou hydroxypropylcellulose et la hyétellose ou hydroxyethylcellulose [29].

➤ Les macrogols :

Appelés autrefois polyéthylène-glycols (PEG), les macrogols sont définis par la pharmacopée européenne comme des mélanges de polymères de formule générale $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$, n représentant le nombre d'unités oxyéthylène. Ce dernier conditionne les caractéristiques physico-chimiques de la matière première. On aura ainsi le choix entre 3 types de produit : des liquides (si $PM < 600$), des graisses (si $600 < PM < 1000$), des cires (si $PM > 1000$). Quel que soit leur poids moléculaire, les macrogols sont solubles dans l'eau, ce qui leur confère, outre leur propriété gélifiante, des propriétés humectantes. Les macrogols rencontrés dans les gels pharmaceutiques sont les suivants : macrogols 300 et 400, macrogols 1500, 3350, 4000 et 6000, le monostéarate de macrogols 400 et le macrogol 350 éther monoéthylique [29].

➤ La silice :

Il s'agit d'un produit d'origine naturelle contenant 98% d'oxyde de silicium, se présentant sous l'aspect d'une poudre blanche à reflets bleutés insipide et inodore. Elle est utilisée à des pourcentages compris entre 1 et 10 %, comme épaississant. Cette silice colloïdale permet de véhiculer des hormones (œstrogène) en association avec une cellulose dans une seule spécialité

Esteva. Son emploi est donc là encore assez marginal [29].

➤ Les carrhagénates :

Les carrhagénates, gélifiants d'origine algale sont obtenus à partir de diverses rhodophycées du genre *chondrus* ou *gigartina*.

➤ L'amidon

Connu depuis l'antiquité, l'amidon est un gélifiant d'origine végétale. Dans la pharmacopée européenne mention est faite de l'amidon de blé obtenu à partir de caryopse de *Triticum aestivum L.*, de l'amidon de maïs retiré du caryopse de *Zea mays L.*, l'amidon de féculé de pomme de terre retiré des tubercules de *Solanum tuberosum L.* et de l'amidon de riz retiré du caryopse d'*Oriza sativa L.* L'amidon, quelle que soit son origine se présente sous forme d'une poudre blanche, insoluble dans l'eau à froid. Chauffé à une température de 100°C, le mélange eau amidon s'épaissit pour donner naissance à l'empois d'amidon, un gel épais et translucide. Ces empois sont de moins en moins utilisés. Actuellement, on trouve plus qu'un seul gel formulé à base d'amidon prégélatinisé (pharmacopée européenne) et ce, dans le domaine dermatologique (daktarin à usage cutané) [30].

II.2.2.2 Solvants

Pour les organogels, la phase liquide est souvent huileuse comme :

- La paraffine liquide
- Les huiles grasses : huile d'arachide, d'olive, soja

Pour les hydrogels, la phase liquide est souvent aqueuse comme :

- L'eau
- Le glycérol

Chapitre III. Formulation, contrôles et utilisations des gels

III.1 Formulation

Il existe deux méthodes de formulation des gels : physique et chimique.

III.1.1 Formulation par méthode physique

Les premiers gels physiques observés, étaient en fait des gels constitués de molécules naturelles, aujourd'hui appelées biopolymères. Dans l'antiquité, on utilisait des gels formés d'empois d'amidon ou de gélatine. Ces gels ont, aujourd'hui encore, de multiples utilisations.

Les gels physiques sont métastables : ils évoluent très lentement. Ces édifices macromoléculaires ont une stabilité entropique, leur stabilité n'est assurée que par des liaisons faibles. Tout élément venant écranté ces liaisons peut déstabiliser l'édifice. On comprend alors que la transition de phase, qui accompagne la destruction du réseau, est facilement inductible. De faibles changements physico-chimiques de l'environnement (changement de température, d'osmolarité, de pH, etc.) peuvent induire la gélification ou la fonte de ce type d'édifice macromoléculaire. Il s'agit le plus souvent de polysaccharides ou de protéines solubilisées en milieu aqueux. Les modes de gélifications sont également multiples et nous ne citerons que quelques exemples qui montrent la diversité des phénomènes observés (figure 4) [31].

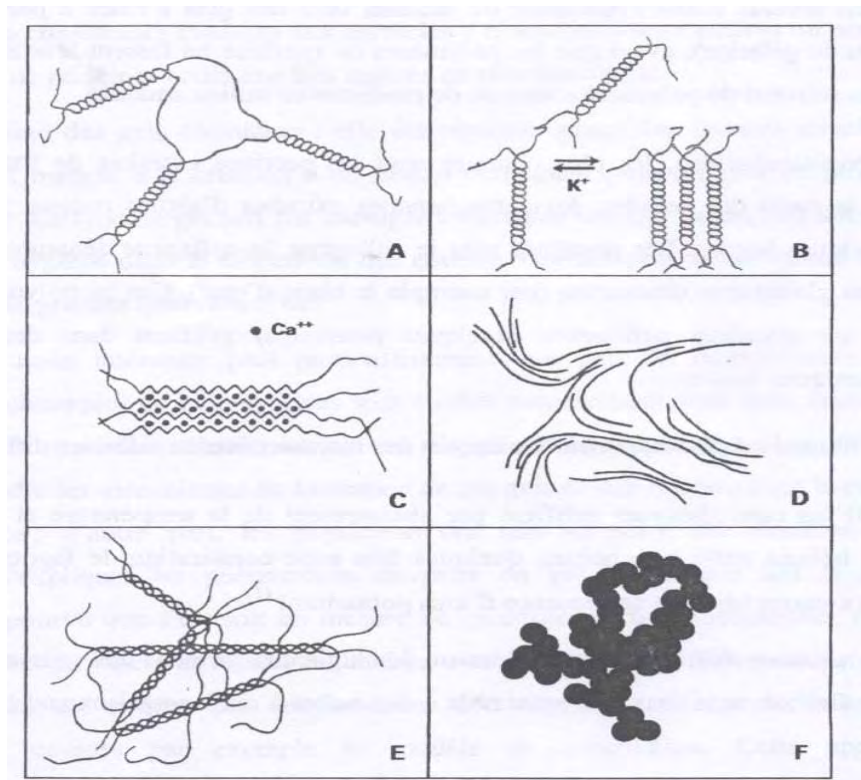


Figure 4 : Quelques exemples de structures de gels de biopolymères [31].

(A-D) : Polysaccharides ; (E-F) : Protéines.

A - Gel de carraghénates (doubles hélices). **B**- Gel de carraghénates kappa en présence de K^+ .

A et B : Les carraghénates gélifient par abaissement de la température et forment des doubles hélices entre chaînes, quelques fois avec constitution de fagots de doubles hélices (carraghénates en présence d'ions potassium) [32].

C- Gel d'alginate ou de pectine faiblement méthylé en présence de Ca^{2+} : structure en« boîte d'œufs». Les pectines faiblement méthylées ou les alginates gélifient en présence d'ions calcium Ca^{2+} . Les structures formées ressemblent à des boîtes d'œufs emprisonnant l'ion calcium [33].

D- Gel acide de pectine hautement méthylé. Les gels de pectines hautement méthylés sont formés par empilement des chaînes. Ces assemblages, stabilisés par des liaisons hydrogènes, sont favorisés par l'ajout de sucre qui réduit

l'activité de l'eau, ou par un pH acide [34].

E- Gel de gélatine (triples hélices). La gélatine forme un gel par association partielle de ses chaînes en triples hélices. Ces triples hélices, stabilisées par des liaisons hydrogènes, apparaissent par abaissement de la température [35].

F- Gel de protéines globulaires partiellement dénaturées. Les protéines globulaires forment des gels désordonnés, que l'on peut assimiler localement à des agrégats fractals.

III.1.2 Formulation par méthode chimique

Nous verrons que ce type de gélification relève surtout d'une réaction chimique qui catalyse la création de liens covalents entre monomères. La diversité des types de gélification est alors aussi grande que celle des réactions chimiques permettant ce type de liaisons.

La chimie des polymères a apporté de nouveaux matériaux au grand public (plastique, caoutchouc, etc). La maîtrise de ces matériaux relève de la compréhension de leurs synthèses et de leurs polymérisations [31].

III.2 Contrôles des gels

III.2.1 Nature de l'agent gélifiant

Selon le mode de solvation (établissement de liaison de diverses natures ou non) on distingue les gélifiants réseaux (formation d'un véritable réseau) et les épaississants (macromoléculaire dont le poids moléculaire gêne le déplacement de l'eau).

III.2.2 Concentration en gélifiant

Selon les gélifiants, les doses d'emploi seront très variables. Les gélifiants vrais peuvent être utilisés à faible concentration contrairement aux épaississants qui permettront moins facilement d'obtenir des gels de même viscosité.

L'expérience a montré que l'on obtiendra des gels de consistance similaire pour des doses de gélifiants allant de 0,5 à 4% selon la matière première utilisée.

Exemple : il faudra 3,5% de blancoise (carboxyméthylcellulose), 0,7% carbopol 1342 pour obtenir des viscosités comparables. Si on utilise un épaississant, il faut parfois multiplier les proportions par 10. Il est à noter par ailleurs qu'il n'existe pas de relation linéaire entre concentration en gélifiant et viscosité obtenue [36].

III.2.3 Force ionique du milieu

La composition ionique du milieu est à prendre en compte car on constate qu'un certain nombre de gélifiants voit leur viscosité fortement chuter en présence de minéraux (c'est le cas de la plupart des gommes et des pectines), dans ce cas certains gélifiants sont à proscrire. En revanche, pour les gélifiants d'origine algale (acide alginique), l'ajout de cations divalents tels que le calcium est indispensable [36].

III.2.4 pH

Selon les molécules, le pH optimal de gélification est différent. Par exemple, un maximum de stabilité est observé à pH 9 pour les carraghénates. Une neutralisation du milieu pourra parfois s'avérer nécessaire, dans le cas des carbomères, par exemple. Les carbomères se présentent généralement sous l'aspect de poudres blanches, peu solubles dans l'eau et fortement acides en milieux aqueux (une solution à 1% présente un pH de 3). Leur mode de gélification implique une neutralisation. La viscosité des gels dépend fortement du pH final (au-delà d'un certain pH, la viscosité chute et la préparation se liquéfie) [36].

III.2.5 Température

La viscosité des gels est fonction de la température. Une augmentation de température du milieu entraînera souvent une diminution de viscosité. Mais ceci

n'est pas toujours vrai : il faut parfois chauffer pour provoquer la gélification ; dans ce cas, l'élévation de température peut provoquer une évaporation de solvant et donc une concentration en gélifiant. Il y'aura ainsi une augmentation de la viscosité [36].

III.2.6 Thixotropie

On définit la thixotropie comme la capacité que possèdent certains gels à voir leur viscosité diminuer au cours de l'agitation et à retrouver leur viscosité initiale au repos. Ce caractère peut être intéressant dans le cadre de certaines applications topiques.

Outre ces différents facteurs, il faut citer l'influence de la pression, des ultrasons, de la lumière ou encore la présence de certaines molécules, telles que les molécules chargées, les sucres...

Les gels carbonés sont particulièrement sensibles à la lumière. En effet, sous l'action du rayonnement UV on observera un jaunissement du gel initialement transparent du fait de la dégradation oxydative du polymère. Cet inconvénient pourra être jugulé par l'utilisation d'un conditionnement opaque ou bien par l'ajout de filtres antisolaires (dans le cas des cosmétiques commercialisés) [36].

III.3 Utilisations des gels

On utilise des gels dans de nombreux procédés industriels. C'est d'ailleurs l'industrie qui est un des moteurs des avancées scientifiques dans ce domaine. Aujourd'hui de nombreux domaines nécessitent l'utilisation de gels. La maîtrise de leur toxicité comme de leurs propriétés mécaniques devient un enjeu essentiel dans la compétition industrielle mondiale. Il existe une maîtrise importante des milieux gélifiés dans le domaine de la physico-chimie théorique et dans le domaine industriel. Ces milieux sont depuis longtemps étudiés, et exploités. Le champ d'étude couvert va du théorique (théorie de la percolation, chimie des polymères) à l'appliqué (alimentaire, cosmétologie...). On remarque cependant

qu'il y a très peu de transversalité vers des problématiques biologiques. L'état de gel y a pourtant été souvent décrit (collagène, coagulation, cytosquelette) [31].

La thermoréversibilité des organogels est l'un des paramètres qui les rendent assez intéressants dans différents domaines : industrie pétrochimique, cosmétologique, alimentaire et pharmaceutique, surtout pour la génération de gels à de faibles concentrations d'agents gélifiants. Néanmoins les applications dans le domaine pharmaceutique sont moins nombreuses car le choix de phases organiques et de molécules gélifiantes est plus réduit en respect à des normes de sécurité référents à la toxicité de matériaux [31]. Ce choix peut s'avérer encore plus réduit en fonction du type de formulation et de la voie d'administration envisagée (voie parentérale, orale ou transdermique...).

Le concept d'utiliser des organogels pour la délivrance d'un principe actif en conditions contrôlées repose sur le fait qu'ils sont constitués par des molécules gélifiantes qui s'auto-organisent. Cette structure peut être ajustable pour être thermostables à la température corporelle et immobiliser une phase organique où un principe actif est piégé. Il peut donc être libéré dans des conditions contrôlées [37].



DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. Objectifs

L'objectif général de ce travail est la formulation et l'évaluation d'un gel physique à base de silice colloïdale contenant de la griséofulvine. Comme objectifs spécifiques, nous avons :

Objectif spécifique 1 : Caractérisation physico-chimique de la formulation,

Objectif spécifique 2 : Etude de l'activité sur un germe *le trichophyton mentagrophytes*.

Objectif spécifique 3 : dosage du principe actif incorporé.

II. Cadre etude

Cette étude a été réalisée au laboratoire de physique pharmaceutique de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de l'université Cheikh Anta DIOP de DAKAR et au service de parasitologie mycologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec.

III. Matériel et méthodes

III.1 Matériel

III.1.1 Appareillage et verrerie

Le matériel utilisé pour la formulation, la caractérisation, l'étude de l'activité et le dosage de la griséofulvine des gels est le suivant :

- pH mètre CG820 SCHOTT GERATE
- Conductimètre SCHOTT GERATE
- Eprouvette en verre Pyrex 25 ml, 50 ml, 100 ml (Prolabo)
- Microscope optique ZEISS
- Balance ORMA model bc
- Agitateur magnétique FISHER SCIENTIFIC
- Bêchers BORALPULA 50 ml, 100 ml

- Tubes à essai de 10 ml
- Sèche-cheveux Moulinex
- Pipette de 5 ml, 10 ml
- Centrifugeuse 4236A
- Pipettes pasteur
- Récipient en aluminium
- Autoclave
- Boîtes de pétri
- Disquettes de 6 mm de diamètre
- Anse de platine
- Ecouvillon
- Densitomètre
- Etuve
- Bac à eau tiède
- Thermomètre
- Spectrophotomètre UV-Visible Cary 60 Agilent technologies

III.1.2 Matières premières

III.1.2.1 Phase huileuse

Comme phase huileuse, nous avons utilisé de l'huile de paraffine officinale (figure 5).



Figure 5 : Huile de paraffine

Il s'agit d'un distillat obtenu lors du procédé de raffinage du pétrole, d'où la dénomination de « graisse minérale » ou « graisse ozocérite ». Les paraffines, sont des alcanes, à savoir des molécules linéaires d'hydrocarbures saturés à chaîne droite, et dont la formule brute est C_nH_{2n+2} , où la valeur de n se situe entre 18 et 32, celle de la masse molaire entre 275 et 600 g/mol. Elle peut être utilisée comme solvant ou lubrifiant [38].

III.1.2.2 Phase gélifiante

➤ Solvant

Nous avons utilisé de l'eau distillée.

➤ Gélifiant

Comme gélifiant, nous avons utilisé de la silice colloïdale. C'est une dispersion aqueuse de particules de dioxyde de silicium hydroxylées en surface et donc chargées négativement. Selon le mode d'obtention, selon qu'il s'agit des solutions acides ou des solutions alcalines, le pH doit être compris entre 3 et 4 ou entre 8 et 10,5 [39].

III.1.2.3 le principe actif : La griséofulvine

Nomenclature : (2S, 6'R)-7-chloro-2', 4,6-triméthoxy-6'-méthyl-3H, 4'H-spiro [1-benzofuran-2,1'-cyclohex [2] ène]-3,4'-dione

Formule brute : $C_{17}H_{17}ClO_6$

Formule semi-développée (figure 5) :

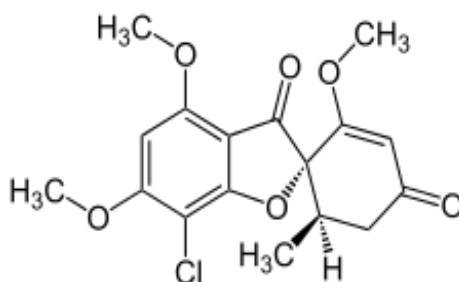


Figure 6 : Structure semi-développée de la griséofulvine

La griséofulvine utilisée a été fournie par la direction de la Pharmacie et du Médicament. Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche de saveur amère. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans les solvants organiques (éthanol, acétone). Elle absorbe dans l'ultraviolet (UV) à une longueur d'onde maximale de 352 nm dans l'éthanol. La griséofulvine est utilisée comme antifongique dans les infections dues aux champignons comme les genres épidermophyton, microsporum et trichophyton [40].

III.1.2.4 Autres composés utilisés

- Cire d'abeille
- Rouge soudan

III.2 Méthodes de préparation des gels

Le gélifiant utilisé est la silice colloïdale. Les proportions des composés utilisés sont mentionnées dans les **tableaux II, III et IV**.

Tableau II : Gels à base de silice colloïdale avec 0,5% de griséofulvine

	T1	T2	T3	T4	T5
Huile de paraffine (g)	16,58	16,58	16,58	16,58	16,58
Cire d'abeille (g)	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Silice colloïdale (g)	0,33	0,44	0,55	0,66	0,77
Eau (g)	10,72	10,61	10,5	10,38	10,28
Griséofulvine (g)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15

Tableau III : Gels à base de silice colloïdale avec 1% de griséofulvine

	T6	T7	T8	T9	T10
Huile de paraffine (g)	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5
Cire d'abeille (g)	2,19	2,19	2,19	2,19	2,19
Silice colloïdale (g)	0,34	0,45	0,56	0,67	0,78
Eau (g)	10,67	10,56	10,45	10,34	10,23
Griséofulvine (g)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Tableau IV : Gels à base silice colloïdale avec 1,5% de griséofulvine

	T11	T12	T13	T14	T15
Huile de paraffine (g)	16,42	16,42	16,42	16,42	16,42
Cire d'abeille (g)	2,18	2,18	2,18	2,18	2,18
Silice colloïdale (g)	0,32	0,43	0,54	0,65	0,67
Eau (g)	10,62	10,50	10,40	10,29	10,18
Griséofulvine (g)	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45

Préparation proprement dite

On fait fondre la cire avec une petite quantité d'huile de paraffine (température inférieure à 60 °C). Dans ce mélange, on incorpore la quantité de griséofulvine pesée puis on ajoute la quantité d'huile restante, tout en agitant pour homogénéiser. Parallèlement, on prépare la solution polymérique en mélangeant l'eau avec la silice colloïdale à chaud. Enfin, on mélange les deux préparations en agitant et en chauffant (60 °C) pendant 1min30 secondes. La préparation est répartie dans des tubes à essai puis refroidie à température ambiante dans un bac contenant de l'eau tiède.

Sur la **figure 7** nous présentons le schéma de formulation des gels.

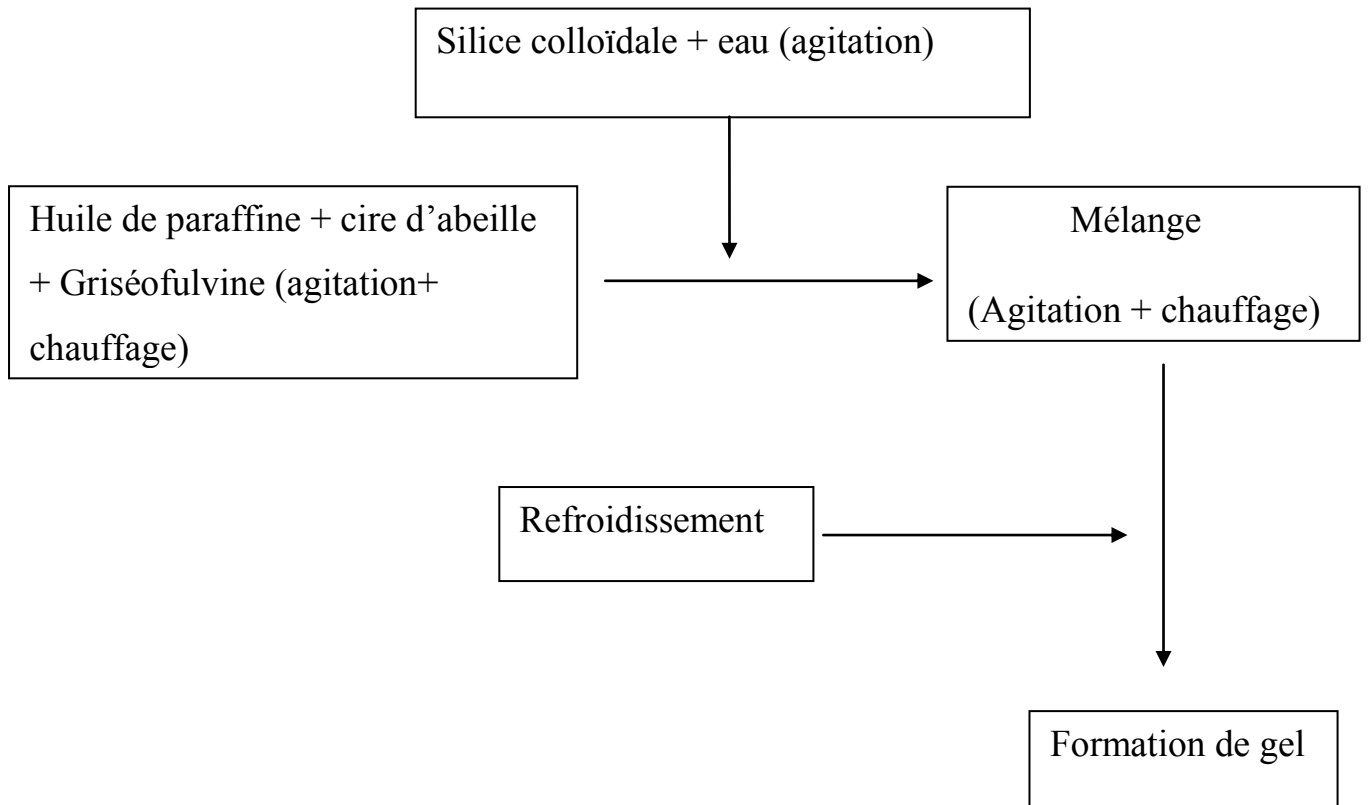


Figure 7: Schéma de formulation des gels

III.2.1 Caractérisation physico-chimique des gels

III.2.1.1 Examen macroscopique

Après formulation des gels, nous avons procédé à l'examen macroscopique. Les gels sont laissés verticalement au repos à l'abri de la lumière et à température ambiante dans des tubes à essai. Le but de cette inspection visuelle est de mettre en évidence certains phénomènes d'instabilité de la formulation telle que la formation de dépôt (saturation), la séparation des phases, la formation d'agrégat.

III.2.1.2 Examen microscopique

Principe : Il repose sur l'observation d'un objet au microscope.

Technique : L'objet à étudier est placé devant l'objectif et l'utilisateur observe une image agrandie de l'objet en plaçant son œil derrière l'oculaire. Un dispositif de réglage mécanique de haute précision permet de faire varier la distance entre l'objet et l'objectif. Une source de lumière éclaire l'objet.

III.2.1.3 Mesure de la conductivité

Principe : Il repose sur la mesure de la résistance électrique d'une solution.

Technique : Dans un Tube à essai de 10 ml contenant le gel, on introduit la cellule conductimétrique. Il faut veiller à plonger la cellule de mesure jusqu'au fond du tube. Le temps de lecture est fixé à 2 minutes après l'introduction de la cellule.

III.2.1.4 Mesure du pH

Principe : Il repose sur la mesure du potentiel entre deux électrodes plongeant dans une solution riche en ions H^+ .

Technique : Après avoir étalonné le pH-mètre, l'électrode est introduite dans un tube à essai de 10 ml contenant la préparation. Comme pour la conductivité, il faudra veiller à plonger l'électrode jusqu'au fond du tube. Le temps de lecture est fixé à 2 minutes après l'introduction de l'électrode.

III.2.2 Etude de l'activité

➤ Préparation de l'inoculum et du milieu de culture

L'inoculum est préparé à partir de culture pure de TM sur gélose de SCA.

Quelques colonies bien isolé et parfaitement identique sont raclé à l'aide d'une anse de platine et déchargé dans 5ml d'eau physiologique stérile à 0,9 %. La suspension est bien homogénéisée et ajuster jusqu'à atteindre une capacité équivalente à 0,5 Mc Farland.

La gélose de sabouraud est coulée dans des boites de Pétri de manière à obtenir une épaisseur de 4 mm. Après solidification, les boîtes sont séchées à l'étuve à +37°C pendant une heure de temps.

Le **tableau V** présente les différentes dénominations des boites de pétri.

Tableau V : Différentes dénominations des boites de pétri

	Témoin (-) (A)	Témoin (+) (B) (griséofulvine 5%)	Gel griséofulvine 0,5% (C)	Gel griséofulvine 1% (D)	Gel griséofulvine 1,5%(E)
SCA + TM 1	A1	B1			
SC + TM 2			C2	D2	E2

SCA + TM 1 : Sabouraud-Chloramphénicol Actidione + *trichophyton mentagrophytes*

SC + TM 2 : Sabouraud-Chloramphénicol + *trichophyton mentagrophytes*

➤ Ensemencement de la gélose et dépôt des gels

A l'aide d'écouvillons stériles trempés dans l'inoculum, les géloses sontensemencées sur toute leur surface.

Après séchage de l'inoculum, les gels sont introduits dans des puits creusés dans la gélose. Les boîtes sont incubées à +37° C pendant 10 à 15 jours, en atmosphère aérobie.

➤ **Lecture et interprétation des résultats**

On s'assure au préalable de la pureté de la culture. Les diamètres d'inhibition autour de chaque puits sont mesurés. Les valeurs obtenues sont comparées à celle fournie par la griséofulvine pommade utilisé comme référence.

III.2.3 Analyse quantitative des PA

III.2.3.1 Déstabilisation et extraction des PA

➤ **Déstabilisation des tubes**

La déstabilisation des tubes a été réalisée comme suit :

- ✓ Porter les tubes à l'étuve à la température de 120 °C pendant une (01) heure jusqu'à ce qu'il y ait une nette séparation entre la phase huileuse et la phase gélifiante,
- ✓ Recueillir la phase huileuse dans un bécher.

➤ **Extraction des principes actifs**

L'éthanol a été utilisé comme solvant d'extraction pour la griséofulvine.

- ✓ Ajouter un même volume de solvant extractif puis mélanger avec l'agitateur magnétique (cette étape est répétée trois fois).
- ✓ Filtrer le solvant recueilli pour purification.

III.2.3.2 Dosage des PA

➤ **Préparation des solutions mères de PA et étalonnage**

Nous avons préparé une solution mère de griséofulvine à 10 mg dans 100 ml d'éthanol. Cette solution est diluée au $\frac{1}{4}$ avec de l'éthanol.

À partir des solutions mères de concentrations connues, nous avons préparé différentes solutions filles de concentrations C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 de volume final 10 ml (tableaux VI).

Tableau VI: Gamme d'étalonnage de la griséofulvine

Volume eau distillée (ml)	10	9	7	6	4	2	1
Volume solution mère (ml)	0	1	3	4	6	8	9
Concentration en g /l (10^{-3})	0	2	6	8	12	16	18

➤ Principe du dosage

Le fonctionnement du spectrophotomètre (**figure 8**) obéit à la loi de Beer-Lambert qui stipule qu'à une longueur d'onde donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration et à la longueur d'onde du trajet optique suivant la relation :

$$A = \epsilon \cdot L \cdot C$$

A : densité optique ou absorbance

ϵ : coefficient d'absorption

L : trajet optique

C : concentration de la substance dans la solution (mol/l)

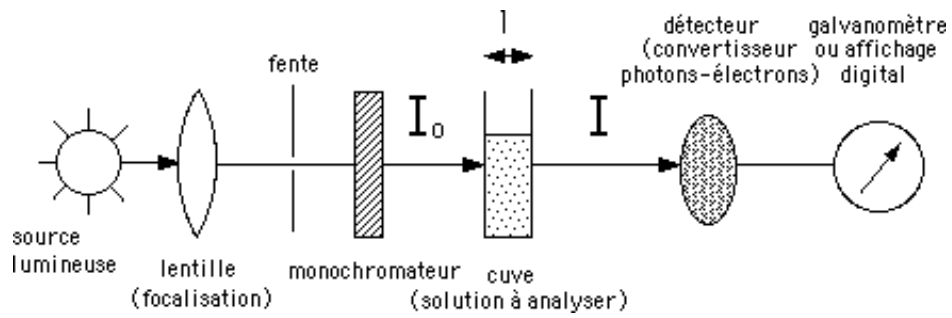


Figure 8 : Principe de fonctionnement d'un spectrophotomètre.

Ainsi la mesure de l'absorbance, des solutions filles et de la solution mère, a été effectuée à la longueur d'onde maximale de 352 nm. à l'aide du spectrophotomètre U-V Agilent Technologies (**figure 9**).



Figure 9 : Spectrophotomètre UV- visible Cary 60 Agilent technologies

IV. Résultats

L'étude des paramètres physicochimiques et analytiques des différents gels, conservés à l'abri de la lumière et à température ambiante pendant 28 jours, a permis de suivre leur évolution en fonction du temps.

IV.1 Caractérisation physico-chimique

IV.1.1 Examen macroscopique

Après formulation, nous avons obtenu dans l'ensemble des gels de couleur blanchâtre, visqueux avec une odeur de cire d'abeille (**figure 10**).



Figure 10 : Aspect macroscopique des gels après formulation

Ces gels peuvent être classés en quatre catégories : authentique, homogène, biphasique et liquide (tableau VII)

Tableau VII : Différents aspects des gels après inspection visuelle

Observations	Tubes
Gel authentique	Tube 2, Tube 3, Tube 5, Tube 13, Tube 9, Tube 14, Tube 15
Gel homogène	Tube 4, Tube 11
Gel liquide	Tube 7, Tube 8

IV.1.2 Examen microscopique

La figure 11 montre l'image microscopique des gels après coloration au soudan III.

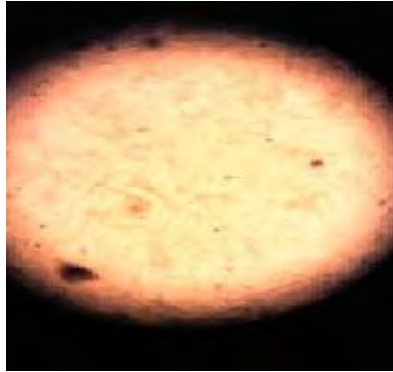


Figure 11: Image microscopique des gels

IV.1.3 Conductivité

Une semaine après la formulation, la mesure de la conductivité a donné une valeur nulle ($0,00 \text{ mS.cm}^{-1}$) dans tous les tubes.

IV.1.4 Valeurs du pH

IV.1.4.1 Gels à base de silice colloïdale avec 0,5% de griséofulvine

La figure 12 montre l'évolution du pH des gels à 0,5% de griséofulvine.

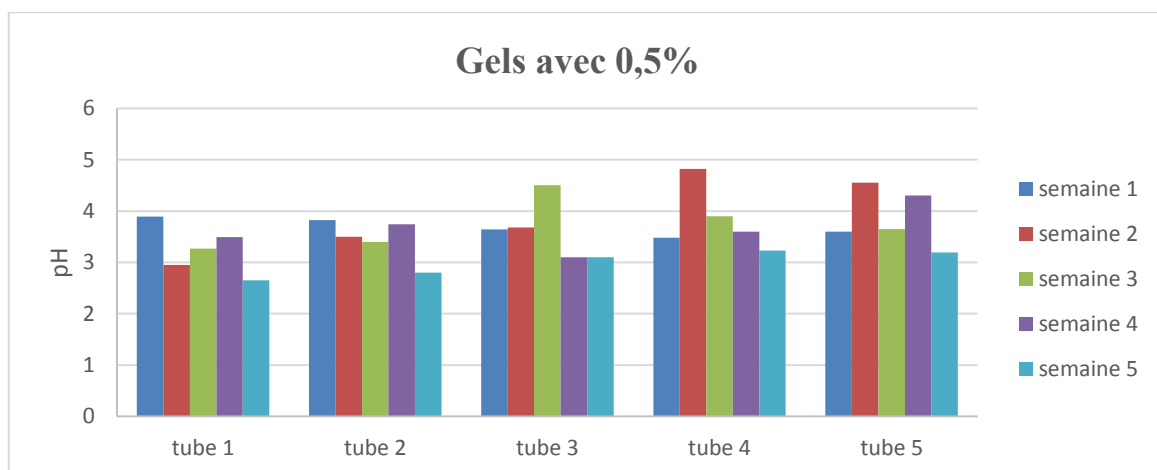


Figure 12 : pH des gels à base de silice colloïdale avec 0,5 % de Griséofulvine

IV.1.4.2 Gels à base de silice colloïdale avec 1% de griséofulvine

La figure 13 montre l'évolution du pH des gels avec 1% de griséofulvine

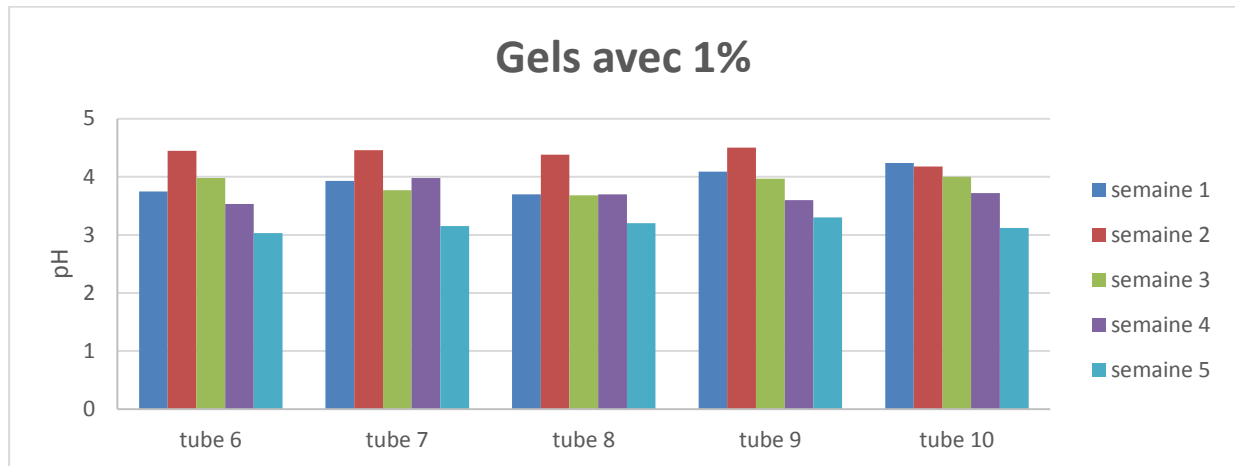


Figure 13 : pH des gels à base de silice colloïdale avec 1 % de Griséofulvine

IV.1.4.3 Gels à base de silice colloïdale avec 1,5% de griséofulvine

La figure 14 montre l'évolution du pH des gels à 0,5% de griséofulvine.

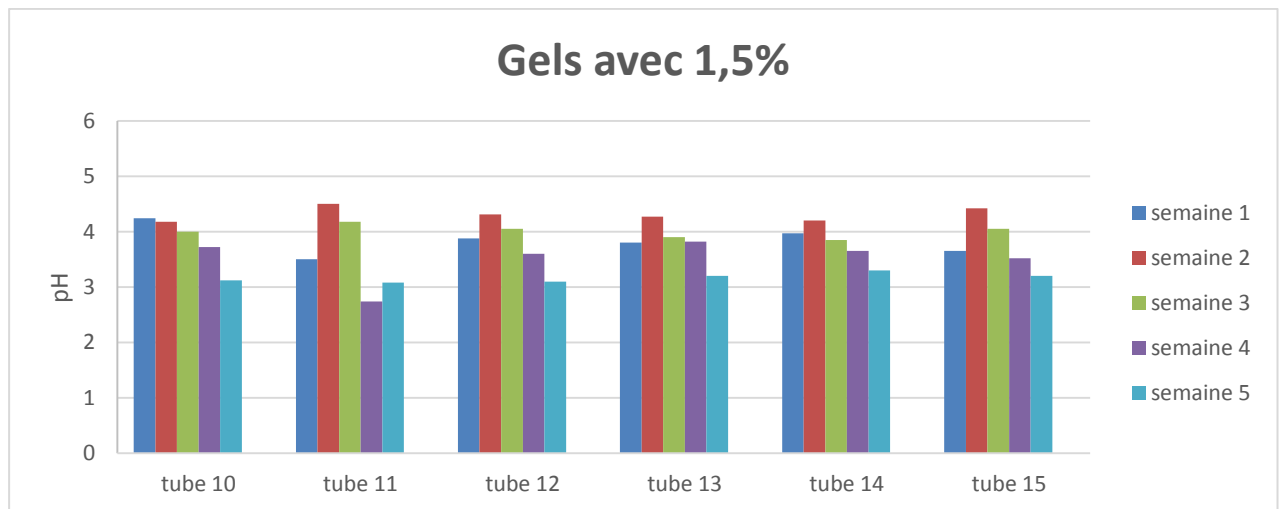
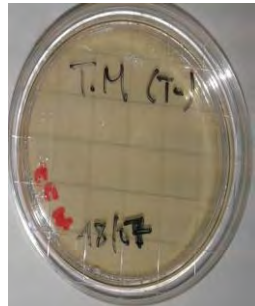


Figure 14 : pH des gels à base de silice colloïdale avec 1,5 % de Griséofulvine

IV.2 Etudes de l'activité

Les **figures 15 et 16** montrent l'activité de la griséofulvine pommade utilisé comme référence et le témoin négatif (témoin positif et négatif).



Témoin négatif

J1



Témoin négatif

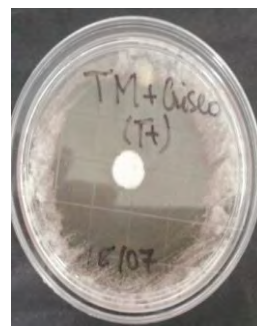
J10

Figure 15 : aspect des boîtes de pétri : témoin négatif



Témoin positif

J1



Témoin positif

J10

Figure 16 : aspect des boîtes de pétri : témoin positif

IV.2.1 Gels à base de silice colloïdale avec 0,5% de griséofulvine

La **figure 17** montre les boîtes de pétri dans lequel on a mis 0,5 % de griséofulvine. On voit une zone d'inhibition après 10 jours d'incubation



Gel avec 0,5% de
griséofulvine

J 1



Gel avec 0,5% de
griséofulvine J10

Figure 17 : aspect des boîtes de pétri ; 0,5 % de griséofulvine

IV.2.2 Gels à base de silice colloïdale avec 1% de griséofulvine

La **figure 18** montre les boîtes de pétri dans lequel on a mis 1 % de griséofulvine. On voit aussi une zone d'inhibition après 10 jours d'incubation



Gel avec 1% de
griséofulvine

J 1



Gel avec 1% de
griséofulvine

J10

Figure 18 : aspect des boîtes de pétri ; 1 % de griséofulvine

IV.2.3. Gels à base de silice colloïdale avec 1,5 % de griséofulvine

La **figure 19** montre les boîtes de pétri dans lequel on a mis 1,5 % de griséofulvine. On voit aussi une zone d'inhibition après 10 jours d'incubation

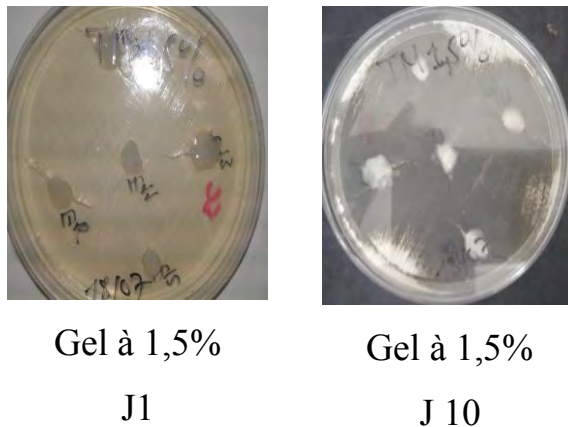


Figure 19 : aspect des boîtes de pétri ; 1,5 % de griséofulvine

Sur le tableau VIII suivant est représenté les valeurs des diamètres d'inhibition après incubation de 10 jours.

Tableau VIII : diamètres d'inhibition après incubation

	Diamètre Jours 1 (mm)	Diamètre Jours 10 (mm)
A1	0	0
B1	0	45
C2	0	26
D2	0	32
E2	0	36

IV.3 Dosage des PA

Sur le tableaux IX figure les absorbances et les concentrations des différentes solutions filles contenant de la griséofulvine.

Tableau IX : Absorbances de la gamme d'étalonnage de la griséofulvine.

Concentrations (g/l)	Absorbance moyenne $\pm$ Ecart type
G₁(0,00)	0
G₂(0,002)	0,00475$\pm$ 0,001
G₃(0,006)	0,01195$\pm$ 0,002
G₄(0,008)	0,0159 $\pm$ 0,002
G₅(0,012)	0,03357 $\pm$ 0,003
G₆(0,016)	0,0442 $\pm$ 0,006
G₇(0,018)	0,04993 $\pm$ 0,008

Ensuite, ces absorbances et concentrations nous ont permis de tracer la courbe d'étalonnage de la griséofulvine grâce au logiciel ORIGIN 8.5 (**figures 20**).

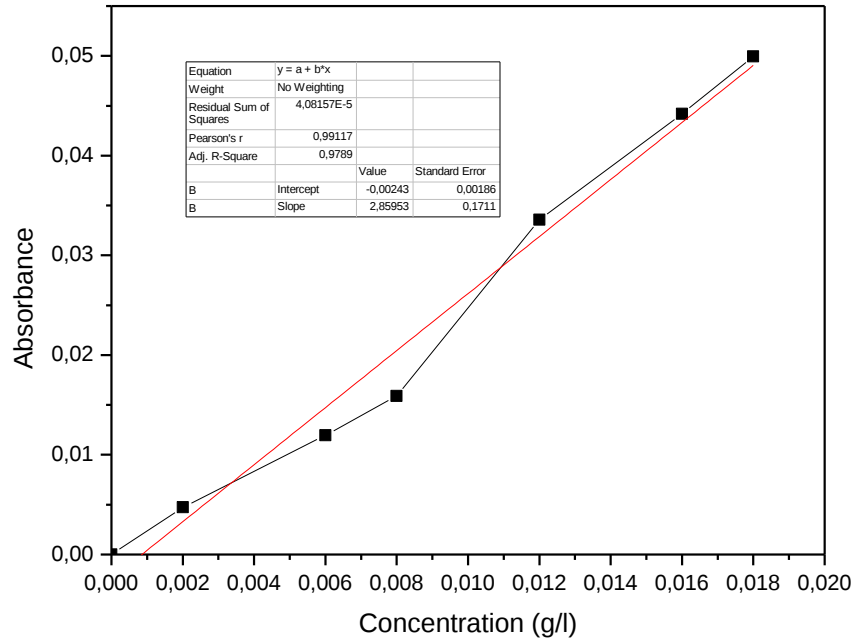


Figure 20 : Courbe d'étalonnage de la griséofulvine

$$y = a + bx, \quad b = 2,85953, \quad a = -0,00243$$

Enfin, à partir de la droite de régression ($y=a + bx$) nous avons pu calculer les concentrations en griséofulvine dans les liquides d'extraction (**tableaux X**).

Tableau X: Absorbances et concentrations en griséofulvine dans les liquides d'extraction

Echantillons	Absorbance moyenne $\pm$ Ecartype	Concentration obtenue (g/l)
T1	1,2673 $\pm$ 0,0505	0,4423 $\pm$ 0,0085
T2	1,4485 $\pm$ 0,1093	0,5057 $\pm$ 0,0612
T3	1,5139 $\pm$ 0,1016	0,5285 $\pm$ 0,0543
T4	1,4844 $\pm$ 0,0731	0,5182 $\pm$ 0,0287
T5	1,5764 $\pm$ 0,1399	0,6885 $\pm$ 0,0886

Echantillons	Absorbance moyenne $\pm$ Ecart type	Concentration obtenue (g/l)
T6	1,5458 $\pm$ 0,0890	0,5397 $\pm$ 0,0430
T7	1,6300 $\pm$ 0,1829	0,5691 $\pm$ 0,1277
T8	1,7399 $\pm$ 0,2160	0,6076 $\pm$ 0,1568
T9	1,6934 $\pm$ 0,1687	0,5913 $\pm$ 0,1144
T10	1,5215 $\pm$ 0,0154	0,5312 $\pm$ 0,0229

Echantillons	Absorbance moyenne ± Ecart type	Concentration obtenue (g/l)
T11	1,5299± 0,0148	0,5341±0,0234
T12	1,7432±0,1589	0,6087±0,1056
T13	1,4313±0,0395	0,4996±0,0013
T14	1,8553±0,1524	0,6479±0,0998
T15	1,7150±0,1408	0,5989±0,0894

V. DISCUSSION

Les principaux résultats obtenus en ce qui concerne les propriétés physiques ont montré que macroscopiquement la majorité des tubes ont un aspect homogène et stable sans formation de dépôts ni séparation de phase lors d'une inspection visuelle et pendant toute la durée de conservation. On observe pour les tubes T7 et T8 ont un aspect liquide. Cela est sans doute dû à une quantité insuffisante de gélifiants. Ce qui a engendré l'aspect plutôt liquide de ces deux tubes.

Cependant, l'absence ou la présence de changement perçu à l'œil nu ne préjuge pas de la stabilité des gels.

L'observation microscopique des gels a montré des réseaux de molécules formant des liaisons entre eux. En effet, un gel est constitué de deux milieux (un des milieux est dispersé dans l'autre) :

- le milieu dit « solide » est constitué de longues molécules connectées entre elles par des points de réticulation pour former un réseau tridimensionnel ;
- le milieu liquide (solvant) est constitué de molécules indépendantes. Le liquide empêche le réseau de s'effondrer en une masse compacte, et le réseau empêche le liquide de s'écouler. Le réseau tridimensionnel peut être constitué par de petites molécules ou polymères [41].

La nature de la liaison définit le type de gel. En effet, il existe des liaisons de forte énergie comme les liaisons covalentes qui permettent d'avoir des gels chimiques caractérisés par une irréversibilité, et des liaisons de faible énergie comme des liaisons hydrogène et Van der Waals, c'est le cas des gels physiques à caractère réversible. Ceci permettra de faire des transitions sol-gel. Pour ce qui est de nos gels nous avons des gels physiques qui sont caractérisés par des liaisons de faible énergie [42].

La conductivité des gels est nulle dans l'ensemble des tubes. Pour les gels lipophiles caractérisés par une faible polarité, la conductivité doit être proche de zéro. En effet, la phase liquide est continue et la phase solide constitue une charpente qui emprisonne la phase liquide. Dans notre formulation, la phase continue est constituée par l'huile de paraffine, or la conductivité des huiles est nulle, ce qui justifie les résultats de conductivité obtenus. Des études ont montré que la conductivité des émulsions E/H doit être inférieure ou égale à 0,01mS/cm et la valeur constante de la conductivité dans le temps, est un critère déterminant de la stabilité [43]. Ainsi, nous pouvons considérer les gels à base de silice colloïdale comme une E/H. En effet, la variation de conductivité est proportionnelle à la variation de proportion de phase externe quand il s'agit d'une émulsion H/E et la conductivité ne varie quasiment pas pour des changements de proportion d'une émulsion E/H [44].

En ce qui concerne le pH, les résultats obtenus ont indiqué un caractère acide pour l'ensemble des tubes ; avec des valeurs oscillant entre 3 et 5. Cependant, la majorité des tubes a présenté des valeurs de pH comprises entre 3,5 et 4,5. Ce qui offre sans doute les possibilités d'application cutanée des gels formulés, étant donné que le pH de la peau a une valeur comprise entre 5,4 et 5,9 à part sous les aisselles, entre les doigts et les orteils [43].

Quant aux tests d'activité, les gels ont présenté une activité antifongique positive sur les dermatophytes. Ces résultats montrent que les gels ont libéré la griséofulvine dans le réseau macromoléculaire pour une bonne activité antifongique sur l'espèce trichophyton mentagrophytes utilisée comme souche pour le test (B1, C2, D2, E2). Ceci peut s'expliquer par le fait que la griséofulvine a une activité antifongique efficace et connue sur les dermatophytes [45]. Par rapport aux diamètres d'inhibition, la griséofulvine pommade utilisée comme témoin présente un diamètre supérieur à ceux des gels que nous avons préparés.

Ceci peut s'expliquer par le fait que la quantité de griséofulvine contenue dans le témoin GRISEO[®] est beaucoup plus élevée (5%) que celles des gels formulés (0,5%, 1%, 1,5%). On remarque aussi que ce diamètre augmente en fonction de la quantité de griséofulvine incorporée. Ainsi les gels contenant la plus grande quantité de principe actif ont un diamètre d'inhibition plus important. Ceci montre que plus on augmente la dose plus ce diamètre augmente. Le principe actif est bien libéré par le réseau de gélifiants pour une activité antifongique.

En ce qui concerne le dosage, l'utilisation de la spectrophotométrie UV - visible peut fournir une information quantitative sur la concentration d'une substance dans un gel après extraction par un solvant. En effet, cette technique trouve des applications dans le domaine pharmaceutique dans l'analyse qualitative et quantitative de produits purs ou de mélanges tels que les gels [46]. Après extraction, les valeurs d'absorbances et de concentration obtenues nous ont permis de déduire qu'on a récupéré une partie du principe actif incorporé à savoir la griséofulvine.



CONCLUSION

Les gels sont des préparations semi-solides qui doivent satisfaire trois critères :

- Le système est composé d'au moins deux constituants, l'un, très fortement majoritaire, est le solvant liquide et l'autre, une substance que l'on peut appeler solide qui est dispersée au sein du solvant.
- La phase liquide et la phase solide sont continues. La phase solide constitue une charpente ou un réseau qui emprisonne le liquide et l'empêche de s'écouler. Cette propriété implique que la diffusion dans la partie sol soit limitée.
- Le milieu dans son ensemble se comporte comme un solide mou facile à déformer.

Selon la nature des liaisons, nous pouvons distinguer :

- Le gel physique qui est un assemblage macromoléculaire. Le polymère formant cet assemblage, est constitué de monomères liés par des liaisons de faible énergie (Van Der Waals, liaisons hydrogènes, polaires ...).
- Le gel chimique qui est un assemblage macromoléculaire. Le polymère formant cet assemblage, est constitué de monomères associés par des liaisons de forte énergie (covalentes).

Ainsi, les gels pourraient être utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour protéger des principes actifs, leur servir de réservoir et permettre leur libération contrôlée grâce à leur très grande faculté de pénétration. Ils peuvent également augmenter la solubilité et l'index thérapeutique des PA (diminution de la toxicité, augmentation de l'efficacité). En cosmétologie, les gels ont un fort potentiel pour la formulation cosmétique et de nombreux brevets sont apparus sur cette application. Les gels présentent également une très grande spécificité grâce à une importante faculté de pénétration.

Vu l'importance des gels, et du fait qu'il n'existe pas de gels à base de griséofulvine commercialisé, nous nous sommes fixés comme objectif principale

la formulation et l'évaluation d'un gel physique à base de silice colloïdale contenant de la griséofulvine. Diverses matières premières ont été utilisées à cet effet :

- L'huile de paraffine
- La silice colloïdale
- La cire d'abeille
- La griséofulvine

Pour la formulation, nous avons préparé trois lots tous à base de silice colloïdale. Ces trois lots contiennent respectivement 0,5 ; 1 et 1,5 % de principe actif.

Un agitateur magnétique chauffant, un thermomètre, un conductimètre, un pH-mètre, un microscope, une balance, un autoclave, des boîtes de pétri, une étuve et un spectrophotomètre UV-Visible ont été utilisés pour la formulation, la caractérisation physico-chimique, l'étude d'activité et l'analyse quantitative du principe actif incorporé.

Pour la préparation proprement dite, nous avons fait fondre la cire d'abeille avec une petite quantité d'huile de paraffine (température inférieure à 60 °C). Dans ce mélange, on incorpore la quantité de principe actif pesée puis on ajoute la quantité d'huile restante, tout en agitant pour homogénéiser. Parallèlement, on prépare la solution polymérique en mélangeant l'eau avec le gélifiant à chaud. Enfin, on mélange les deux préparations en agitant et en chauffant (60 °C) pendant 1min30 secondes. La préparation est répartie dans des tubes à essai puis refroidie à température ambiante dans un bac contenant de l'eau tiède.

L'étude des paramètres physico-chimiques (examen macroscopique, examen microscopique, mesure de la conductivité, mesure du pH) des gels, pendant les 28 jours de suivi, nous a permis d'évaluer la stabilité physico-chimique.

Nous avons également étudié l'activité des gels sur *trichophyton mentagrophytes* par antifongigramme. Ce test a été réalisé en comparant l'activité des gels à un témoin à base de griséofulvine (GRISEO[®] pommade) présent sur le marché.

L'analyse quantitative a été effectuée après extraction des PA dans un solvant par une méthode spectrophotométrique.

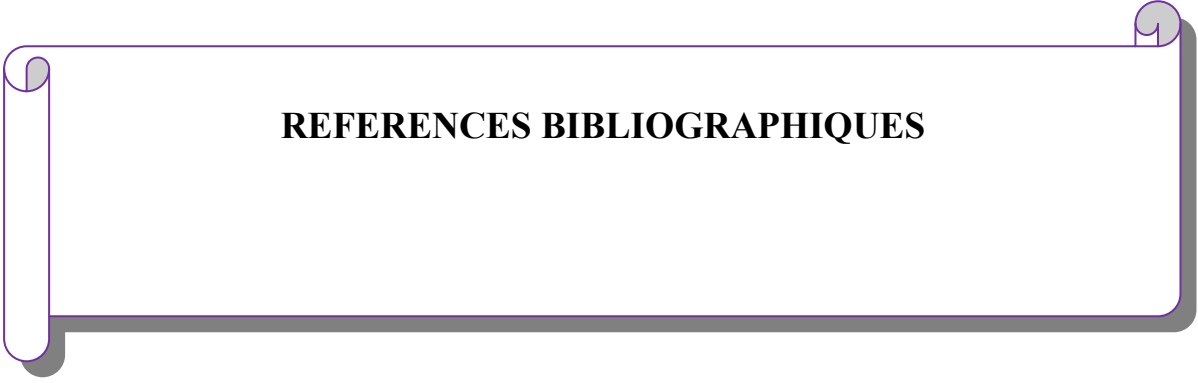
Les résultats obtenus ont montré après une inspection visuelle, aucun phénomène d'instabilité n'a été observé durant toute la durée de suivi. Les conductivités sont nulles ($0,00 \text{ mS.cm}^{-1}$) durant toute la période de suivi. L'observation au microscope nous a permis de voir les différents réseaux formés par les gélifiants utilisés. Les pH mesurés montrent un caractère acide pour la plupart des tubes avec des valeurs comprises entre 3 et 5 offrant les possibilités d'application cutanée des formulations.

Les résultats des tests d'activité sont satisfaisants. Il faut juste noter que La GRISEO[®] pommade utilisée comme témoin présente un diamètre d'inhibition élevé comparé à ceux de nos formulations car sa concentration en griséofulvines est 3 à 10 fois supérieur à celles de nos gels. Le diamètre de ces derniers par contre augmente lorsque la quantité de griséofulvine augmente.

Les valeurs d'absorbances et de concentrations obtenues nous ont permis de déduire qu'on a récupéré une partie du principe actif incorporé à savoir la griséofulvine.

Au cours de ce travail, la plupart des gels formulés est stable et le PA a été retrouvé dans la phase huileuse continue. Tous les tubes à base de silice colloïdale contenant de la griséofulvine ont eu une activité sur *Trichophyton mentagrophytes*.

Des études ultérieures pourraient être mises en œuvre pour formuler, évaluer et tester des gels à base de silice colloïdale contenant une plus grande quantité de griséofulvine afin de les comparer avec le même témoin GRISEO[®] présent sur le marché et de faire des études de libération.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION**. Préparations semi-solides pour application cutanée. Group 2. Strasbourg : *132, 2008, p.F4*.

- [2] **DURAN D.** *Les réseaux macromoléculaires et les gels* : Groupe français d'étude et d'application des polymères, *1990, chap 5, p.121-182*.

- [3] **PANNATIER A, JENNER P, TESTA B, ETTER JC** the skin as a drug-metabolizing organ. *Drug Metab Rev*, 8, 1978, *p319–343*.

- [4] **DELALLEAU J.**, Analyse du comportement mécanique de la peau in vivo. Thèse de doctorat, Laboratoire de tribologie et dynamique des systèmes - ENISE, 2007. *p 2, 11 et 12*.

- [5] **VOGEL H.**, Bioengineering of the skin: skin biomechanics. Chapter mechanical properties of human skin. Press LLC, 2002, *p 17–40, p 9, 10, 12, 13, 14 et 39*.

- [6] **WULFF W.**, The energy conservation equation for living tissues. *IEEE Trans. Biomed. Engi.* 21, 1974, *p 403–415*.

- [7] **PROST-SQUARCIONI C.**, Histologie de la peau et des follicules pileux. *Médecine Sciences*, 22(2), 2006, *131–137, p 11*.

- [8] **LAPLANTE A.**, Mécanismes de ré épithélialisation des plaies cutanées expression des protéines de stress chez la souris et analyse à l'aide d'un nouveau modèle tridimensionnel humain développé par génie tissulaire. Thèse de doctorat, Faculté d'étude supérieure de l'Université de Laval, 2002, *p 11*.

[9] **LASSAGNE F.**, La peau : une frontière bien vivante, *Science et Vie*, 226, 2004, p 24–31,

[10] **MANSCHOT. J.F.M., WIJN. P.F.F. ET BRAKEE. A.J.M.**, The angular distribution function of the elastic fibers in the skin as estimated from in vivo measurements. *Biomechanics principals and applications*, 1, 1982, p 411–418.

[11] **AGACHE P.**, : *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*. Collection explorations fonctionnelles humaines, 2000. Cité en page 12.

[12] www.vulgaris-medical.com/encyclopedia-medical. *Lundi 23 mai 2016 à 10h30*.

[13] **MARTI-MESTRES. G., NIELLOUD. F.** Emulsions in health care applications: an overview. *J Disp Sci Techn*, 23 : 2002, p419-439.

[14] **SEILLER M, MARTINI MC.** Formes pharmaceutiques pour l'application locale. *Tec & Doc*. 1996.

[15] **ZERROUK N, ARNAUD P** Formes pharmaceutiques topiques. *Ann Dermatol Venerol*, 134 :2007, p24-6.

[16] **GRAHAM T.**, liquid diffusion applied to analysis, *Phil Trans Royal soc*, 1861, p. 151-183.

[17] **HARDY W. B.**, On the structure of cell protoplasm, Cambridge *J physiol*,

24,1889, , p.172.

[18] **VON WEIMARN P. P.** , Kolloid Zeitschrift für polymere **1.**, 1907, p.76.

[19] **LLYOD D. J.**, the problem of gel structur, in Colloid Chemistry: theoretical and application, NEW YORK, 1, 1926, p. 767-782.

[20] **BRADFORD S. C.**, The reversible sol-gel transformation Trans Faraday, Appendix, 16, 1921, p44, 48.

[21] **GOTH E J., POLIO SIC C**, 1966, p.12-89,

[22] **HERMANS P.H.**, on the transformation of cellulose II into cellulose IV, journal of Colloïd Sciences, .1, 1946, p.495-504.

[23] **DE GENNES P.G.**, colloidal Soft matter under external control, journal of physics : condensed matter, 13, 2001, p.415-432.

[24] **LEAL CALDERON F., SCHMITT V., BIBETTE J.**, *Emulsion Science. Basic Principles* Springer, N.Y., 2007, 2nde édition.

[25] **DJABOUROV M., GUENET, J.-M.** Les gels, des liquides qui ne coulent pas, *Pour la science* 215, 1995. p50-57.

[26]. **PHILIP P., BONAKDAR L., POULIN P., BIBETTE J., LEAL CALDERON F.**, *Phys. Rev. Lett.*, 84, 2000, p. 2018.

[27]. **LEGRAND J., CHAMEROIS M., PLACIN F., POIRIER J.E., BIBETTE J., LEAL-CALDERON F., LANGMUIR**, 21, 2005, p. 64-70.

[28] **FLORY P. J.**, molecular size distribution in three dimensional polymers. I. gelation, *Journal of the American Chemical Society*, 63, 1941, p.3083-3090.

[29] **PASCAL W.**, PHARMACIE GALENIQUE : formulation et technologie pharmaceutique, 2007, p.203-205.

[30] **WERTZ J. L.**. L'amidon et le PLA : deux biopolymères sur le marché, 2011, p.4-9.

[31] **SEBASTIEN, G.** Remodelage dynamique de gels de protéines : études de transitions de gélification catalysées par des enzymes à activités antagonistes, 2004, p.24-28.

[32] **DJABOUROV M.**, Architecture of gelatin gels, *Contemporary Physics*, 29, 1988, p. 273-297.

[33] **RES D.A.**, polysaccharide gels a molecular view, *Chemistry and industry*, 1972, p.630.

[34] **BRYCE T.A.**, chain conformation in the sol-gel transition for polysaccharide system and their characterization by spectroscopic methods, *Faraday Discussions Chemical Society*, 57, 1974, p.221.

[35] **BUCHARD W., ROSS-MURPHY S.B.**, physical Network polymers and gels, polymer international, 27,1992,,p.208-300.

[36] **DJABOUROV M., LEBLOND J., PAPON P.**, gelation of aqueous gelatin solutions. I. structural investigation, Journal de Physique France, 49, 1988, p. 319-332.

[37] **PILLET M.**, les concepts de la maitrise statistique des processus (MSP), Appliquer la maitrise statistique des processus MSP/SPC, éditions d'organisation, Paris, 2005.

[38] **VINTILOIU, A., LEROUX, J.-C.**, 2008. Organogels and their use in drug delivery A review. J.Controlled Release 125, 2007. P179–192.

[39] Codex œnologique international, Solution colloïdale de dioxyde de silicium, coei-1-diosil, 2000.

[40] **COLY M. S.**, émulsions stabilisées par des particules solides (émulsions de Pickering), contenant de la griséofulvine et du paracétamol : émulsion huile dans eau (huile d'olive), *thèse pharmacie Dakar*, n° 125, 2015, 84p.

[41] **DAIRE M.**, macromolécules, sols, gels et colloïdes, éléments de biophysique, Dakar, 1992, p103.

[42] **CARMELLO, PREIRA. SARA REGINA**, Encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générales par prilling : relation structure-proprietes, 25, *p249*.

[43] **FRELICHOWSKA. J. , BOLZINGER M.A AND CHEVALIER Y.**, Effects of solid particle content on properties of o/w Pickering emulsions. Journal of Colloid and Interface Science 351, 2010, *p. 348-356*.

[44] **PIERAT N.**, Préparation d'émulsions par inversion de phase induite par agitation. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en pharmacie. Nancy: Université Nancy1, 2010, *p112*.

[45] <http://www.doctissimo.fr/medicament-GRISEFULINE.htm> le 22 juin 2016

[46] **Jie Xu., Aijing Ma, Tianqing Liu, Chunli Lu, Dayang Wang and Haolan Xu* Ian Wark**, Research Institute, University of South Australia, SA 5095.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ce qui m'ont instruit dans les principes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la sante publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen