

République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة ابن خلدون - تيارت
Université Ibn Khaldoun – Tiaret



Faculté des Sciences de la Matière
كلية علوم المادة
Département de Chimie
قسم الكيمياء

Mémoire

Présenté par.

Melle MERAKCHI MESSAOUDA

Melle GADARI KHALDIA

Pour obtenir le diplôme de

Master II

Filière : Chimie

Spécialité: CHIMIE ORGANIQUE

Sujet :

**Libération d'une molécule organique : LIDOCAINE
en fonction du pH à partir d'une pommade**

Soutenu le : 07 /10/2020

Devant le jury:

Mr DAHO .M	Président	MCB	UNIV .Tiaret
Mme ABEDELEMALEK.I	Examinatrice	MCB	UNIV .Tiaret
Mme BENNABL.L	Promoteur	MCB	UNIV .Tiaret

Année Universitaire : 2019/2020



REMERCIEMENTS

Nous remercions dieu le tout puissant qui nous a aidé à faire ce travail.

Nos remerciements vont particulièrement à : **Mme BENNABLI** notre encadreur Maître de conférence B. UNIV. IBN KHALDOUN de Tiaret. Pour nous avoir proposé ce thème, pour ces précieux conseils et sa constante disponibilité.

On remercie vivement **Mr. DAHO** Maître de conférence B. UNIV. IBN KHALDOUN de Tiaret qui nous a fait l'honneur d'accepter

Présider ce jury, et **Mme ABDELEMALEK** Maître de conférence B. UNIV. IBN KHALDOUN de Tiaret d'avoir accepté d'examiner ce travail.

On remercie tous nos enseignants et le Chef de département de Chimie **Dr YESEREF .D** pour les efforts considérables fournis afin de soutenir dans les meilleures conditions de travail surtout en ces moments difficiles un grand merci à lui

Mes vifs remerciements vont aux techniciens du labo de Chimie et les labo de recherches pour leurs aide et disponibilité et leurs aide pour améliorer notre travail :

Mr LARBI, Mme SOUMIA, Mme NADIA, Mr HADIDI, Mme FATIHA, Mme BENZERROUK, pour son aide techniciens du labo de biologie **Mr BENHALIMA**. Mes remerciements sont adressés **Mme LEILA AIT ABDERRAHIM .MCA** a UNIV.

IBN KHALDOUN de Tiaret.

J'adresse mes remerciements aussi à mon ami **B.DJELOL RIADE**.

Je remercie très sincèrement mon amie **SEDIRI KHALDIA** pour son aide précieuse et les conseils judicieux.

Enfin , Au terme de ce travail, il nous est agréable de remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce projet





DEDICACE

Je dédie ce travail à

❖ *À mes chers parents :*

Mes très chers parents, vraiment aucune dédicace ne saurait exprimer mon attachement, mon amour et mon affection, je leur offre ce modeste travail en témoignage de tous les sacrifices et l'immense tendresse dont ils ont toujours su me combler. Qu'Allah me le préserve et prolonge leur vie.


❖ *A mes frères : ALI ABDE SALEEM, MOUSSA*

❖ *A mes sœur : DENIA, CHAHINAZE*

❖ *A mes amis : SALIMA, KHALDIA KHADIDJA, AL KHANSA ,MANAL ,LEHAWDJA, YASMINE , BOTHINA , INCHIRAH , SABAH , HANANE , HALIMA , KHALDIA DIYA.*

❖ *Je dédie ce travail à mon encadreur M^{elle} BENNABI qui ma aider à présenter ce modeste travail.*

❖ *Toutes les personnes chersa mon cœur que je n'ai pas cité et qui se reconnaîtront.*



MESSAOUDA MERJEM



DEDICACE

❖ *A ma merveilleuse mère KHADIJA et bienveillant père AHMED*

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur, longue et prospère vie.

❖ *A mes frères: FETHI, MOHAMED, HOUARI, KHALED, DJILALI.*

Toujours présents pour m'écouter et me soutenir dans les moments difficiles mais aussi pour partager avec moi les moments les plus heureux. Vous avez cru en moi et m'avez tout donnée.

Je vous aime et vous dois une grande partie de ma réussite. Infiniment merci.

❖ *Je dédie ce travail à mon encadreur M^{elle} BENNABI qui ma aider à présenter ce modeste travail.*

❖ *A Mes Chers Amis : Djrada Houria, Elkalai Karima, Madani Khaldia, Becheadad Leila ET Hadjer, Merrakchi massaouda*

❖ *A mes Collègues et Tous Les gens qui Comptent Pour Moi.*



KHALDIA DIYA

LISTE DE FIGURES

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

Figure I.1 : Schémas d'une émulsion

Figure I.2 : Schémas d'une défirémulsion

Figure I.3 : Schémas des gouttelettes d'une microémulsion et d'une émulsion

Figure I.4 : Différentes phases d'instabilités d'une émulsion

Figure I.5 : Schéma structural d'un tensioactif

Figure I.6 : Schémas d'une défirémulsion

Figure I.7 : Structure générale des anesthésiques locaux, selon qu'ils sont de type ester ou amide

Figure I.8 : Action de l'anesthésie locale

Figure I.9 : Synthèse de la lidocaïne.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Figure II.1 : Dispositif expérimental de la préparation des pommades

Figure II.2 : Les formes finales des pommades

Figure II.3 : Appareil UV – visible

Figure II.4 : pH-mètre (HANNA)

Figure II.5 : Spectre UV-visible de lidocaïne dans une solution tampon de pH = 5.1

Figure II.6 : Courbe étalonnage de lidocaïne à pH = 5.1

Figure II.7 : Les formules dans l'eau et l'huile

Figure II.8 : Diffusion des colorants dans les pommades

Figure II.9 : L'étalement et teste de colorants

Figure II.10 : Stabilité par rapport le temps

Figure II.11 : Stabilité des pommades à l'air libre

Figure II.12 : Le dispositif expérimental de la libération du PA

Figure II.13 : Le taux de libération de lidocaïne en fonction du temps à partir de PHR+L

Figure II.14 : Les taux de libération de lidocaïne en fonction du temps

Figure II.15 : Le taux de libération de lidocaïne en fonction du temps à partir de pommade PCB+LIDO.

Figure II.16 : Le taux de libération de pommades en fonction du temps à partir de PHR sans lidocaïne

Figure II.17 : Letaux de libération de pommades en fonction du temps à partir de PHM sans lidocaine

Figure II.18 : Repiquages des souches bactériennes

Figure II.19 : activité antibactérienne des souches vis –à –vis des défferents souches

Figure II.20 : des essais in vivo sur un lapin des formulations PHM et PHR.

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

- Tableau I.1 les différents types d'émulsion simple
- Tableau I.2 Phénomènes et causes de l'instabilité des émulsions
- Tableau I.3 Exemples d'ingrédients de la phase lipophile
- Tableau I.4 Principales familles de tensioactifs
- Tableau I.5 les principaux agents antimicrobiens utilisés en Cosmétologie et en Pharmacie, avec leurs concentrations usuelles d'utilisation et leurs zones de pH d'activité optimale
- Tableau I.6 Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux

PARTIE EXPERIMENTALE :

- Tableau II.1 Propriétés physiques et chimiques de Gomme arabique
- Tableau II.2 Propriétés physiques et chimiques de la gélatine
- Tableau II.3 Propriétés physiques et chimiques d'acide benzoïque
- Tableau II.4 Propriétés physiques et chimiques de borax
- Tableau II.5 composition d'une émulsion simple a base d'huile de résine
- Tableau II .6 composition d'une émulsion simple a base d'huile de mélange
- Tableau II.7 composition de la pommade a base de cire d'abeille.
- Tableau II .8 Le valeur de λ_{\max} de lidocaine dans milieu de PH=5.1
- Tableau II.9 Les résultats d'absorbance.
- Tableau II.10 Valeurs de ϵ du lidocaine a pH=5.1
- Tableau II.11 les tests de miscibilité dans l'eau et l'huile
- Tableau II.12 Test visuel des formulations
- Tableau II.13 Résultats de la coloration au bleu de méthylène et Rouge Congo
- Tableau II.14 les résultats de pH
- Tableau II.15 stabilite par rapport le temps
- Tableau II.16 les résultats de l'activité antibactérien des différentes souches.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AL : Anesthésiques locaux

E/H : Eau dans huile

H/E : Huile dans eau

P.H. R : pommade huile de résine

P.C.b : pommade huiledécire d'abaille

P.H.M : pommade huile (Huile vaseline, Huile d'amende et Huile de glycérine)

Kg : kilogrammes

Mg: milligramme

Min: minutes

PH: potentiel d'hydrogène

PKa : constante de dissociation

Staph :Staphylococcus aureus

Bacilus :BacillusCereus

Sterptococ: Streptococcus Thermophilus

Ecoli: Escherichia coli

Sommaire

Remerciement

Dédicace

<i>INTRODUCTION GÉNÉRALE</i>	1
<i>ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	4
<i>Partie I : les émulsions</i>	5
<i>I.1.Introduction</i>	5
<i>I.1.1. Définition</i>	5
<i>I.1.2. Les différents types d'émulsions :</i>	5
<i>I.1.2.1 Les émulsions simples :</i>	5
<i>I.1.3. Les différents systèmes sous le terme « émulsion » :</i>	6
<i>I.1.3.1. Les macro émulsions ou émulsions :</i>	6
<i>I.1.3.2.Les nano/mini émulsions :</i>	7
<i>I.1.3.3. Les microémulsions :</i>	7
<i>I.1.4. Stabilité et instabilité des émulsions</i>	8
<i>I.1.5.Composition d'une émulsion</i>	9
<i>I.1.5.1. La phase lipophile</i>	9
<i>I.1.5.2. La phase hydrophile</i>	10
<i>I.1.5.3. Les émulsionnants</i>	10
<i>I.1.5.3.1. Tensioactifs</i>	11
<i>I.1.6.1.Les additifs de viscosité :</i>	12
<i>I.1.6.2. Les adjuvants (matières aromatiques et colorantes)</i>	13
<i>I.1.6.3. Les conservateurs antimicrobiens</i>	13
<i>PARTIE II : PREPARATION D'UN SYNTHESE DE ANESTHESIE</i>	15
<i>II.1.Généralités</i>	15
<i>II.1.1. Définition</i>	15
<i>II.1.1. a) Médicament</i>	15
<i>II.1.1.b) Principe actif</i>	15
<i>II.1.1.c) Excipients</i>	15
<i>II.2. Les Pommades</i>	16
<i>II.3. classification des pommades</i>	16
<i>II.4. Caractéristiques des pommades</i>	16
<i>II.4.1. Intérêts thérapeutiques des pommades</i>	16
<i>II.4.2. Préparation des pommades</i>	17
<i>II.4.3. Contrôle de qualité des pommades</i>	17
<i>III. GENERALITES SUR L'ANESTHESIE</i>	18

III.1 .Définition	18
III.2. Les différents types de l'anesthésie	18
III.3. Anesthésiques locaux	18
III.3.a) Historiquement	18
III.3.b) Définition	18
III.3.c) Classification	19
III.3.d) Structure des anesthésiques locaux	19
III.3.e) Effet anesthésique local (ou mécanisme d'action)	20
III.3.f) Toxicité des AL	21
III.4. Techniques d'anesthésie locorégionale	22
IV.1. Pharmacologie de la lidocaine	22
a) Présentation.....	22
b) Structure chimique.....	23
c) Formulation	23
d) Présentation et Conservation	23
e) propriétés	23
f) Moded'action de la lidocaine.....	24
j) Propriétés bactéricides.....	24
h) Utilisation de la lidocaine	25
Références bibliographiques :	27
CHAPITRE -II- ETUDE EXPERIMENTALE	30
I. Le Objectifs de l'étude :	31
I.1. Objectif principal :	31
II.2.Matériels et Méthodologie :	31
II.2.1 Produits utilisées :.....	31
II.2.2 .Identification des produits :	31
II.2.2.a) Gomme arabique :	31
II.2.2.3 Equipements :	34
II.3.1. Protocole de préparation :	34
II.3.2. Formulation	35
II.4.control de fabrication	37
III. les méthodes de caractérisation :	37
III.1.a. Analyse par spectroscopie UV	37
III.1.b.Analyse par pH mètre	38

III.2. Etude cinétique :	38
III.2.a. Préparation des solutions tampon	38
III.2.b. Etude de la libération de principe actif lidocaine :	39
III.3. Cinétique de la libération du principe actif	39
IV. RESULTATS	41
IV. Control de qualité des pommades	41
IV.1. Qualités macroscopiques, organoleptiques et pH	41
IV.2. Sens de l'émulsion :	41
IV.2.1. Test de dilution :	41
IV.2.2. Les caractéristiques des formulations	41
IV.3. Homogénéité	42
IV.4. Les Test des colorants :	42
IV.5. pH :	44
IV.6. Stabilité :	44
•..... Avec la Température :	44
•..... Avec le temps :	44
V. Cinétique de la libération du principe actif	46
V.1. Mode opératoire :	46
V.2. Résultats et discussions :	47
V.3. Interprétation des résultats de la cinétique de libération de lalidocaine	49
CHAPITRE II ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DES SOUCHES COMPOSITE	50
II.1 Méthodologie expérimentale	51
II.2 Matériel biologique	51
II.2.1 Les micro-organismes	51
II.2.3 Milieux de culture	51
II.2.3.1 Les milieux solides	51
II.3. Repiquage des souches bactériennes	51
II.3.1 Préparation de pré cultures	52
II.4. Technique de diffusion en puits	52
II.4.1 Mode opératoire	52
II.5. Interprétations des résultats	54
III. Test in vivo des pommades	54

CONCLUSION..... 56

GÉNÉRALE..... 56

Référence expérimentale

Resumé

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

La majorité des agents anesthésiques actuellement utilisés sont dérivés ou associés à produits, notamment végétaux, comme en témoigne la cocaïne isolée de la coca (*Erythroxylum coca*, *Erythroxylaceae*) et devenue un prototype d'anesthésiques locaux modernes et par le thymol et l'eugénol contenus dans le thym (*Thymus vulgaris*, *Lamiaceae*) et le clou de girofle (*Syzygium aromaticum*, *Myrtaceae*), respectivement, qui sont tous deux structurellement et mécaniquement similaires aux anesthésiques phénoliques intraveineux. Ces composés photochimiques dans les articles de recherche publiés entre 1996 et 2016 ont été extraits du point de vue de modes d'action anesthésique bien connus **(1)**.

L'anesthésie est la suppression pharmacologique de la sensibilité consciente : tact, douleur, chaleur. C'est un ensemble de techniques qui permet la réalisation d'un acte chirurgical, obstétrical ou médical en supprimant ou en atténuant la douleur. Elle peut être générale, loco-régionale ou locale.

L'induction anesthésique est une des phases de l'anesthésie générale comportant l'intubation endotrachéale **(2)**.

Les deux propriétés les plus connues des anesthésiques locaux sont le blocage de la transmission nerveuse du potentiel d'action, exploité lors des anesthésies locales et locorégionales, et l'effet anti-arythmique. Ces effets sont dus au blocage des canaux sodiques. En plus de ces propriétés bien documentées, la lidocaïne administrée par voie intraveineuse possède d'autres propriétés par interaction avec d'autres systèmes cellulaires : propriétés anesthésiques, analgésiques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, bronchodilatatrices, antimicrobiennes, neuroprotectrices **(3)**.

L'un des rôles principaux de la peau est son rôle de barrière semi-perméable. Par le biais de la couche cornée, elle empêche la pénétration d'un certain nombre de composés, notamment des composés hydrophiles. Cependant, la pénétration de tels actifs peut parfois s'avérer nécessaire que ce soit pour des applications pharmaceutiques ou cosmétiques.

Cette barrière doit donc être contournée afin de favoriser la pénétration des actifs et garantir l'efficacité des produits le contenant **(4)** comme formuler le produit anesthésiant sous forme de pommade dermique.

Au cours de cette étude, nous avons préparé une pommade anesthésiante à base de différents huiles et essayé de comprendre le mécanisme d'action de ce dernier.

Ce travail, se compose de deux parties :

La première se présente en **la partie bibliographique** ou nous avons fait une synthèse des points suivants :

- ❖ la description des émulsions et leurs propriétés.
- ❖ Généralité sur les pommades et anesthésique locale.

La partie expérimentale, différentes formulations ont été préparées d'une émulsion simple huile dans eau, à base de lidocaïne pour ensuite étudier le profil de libération de ce principe actif. L'aspect bactériologique a été étudié aussi des pommades

On termine notre travail par une conclusion générale et perspective suite aux résultats obtenus.

Références bibliographiques

[1]: Hironori Tsuchiya. Department of Dental Basic Education, Asahi University School of Dentistry, 1851 H:ozumi, Mizuho, Gifu 501-0296, Japan; hiro@dent.asahi-u.ac.jp; Tel.: +81-58-329-1266

[2]: Takitak, morimoto, kemmotsu o. Tracheal lidocaine attenuates the cardiovascular response to endotracheal intubation. Can J Anesth 2001; 48:8 PP732-736.

[3] : Jean Joris Département d'Anesthésie - Réanimation, Université de Liège, CHU de Liège, Domaine du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique Courriel : Jean.Joris@chu.ulg.ac.

[4] : personnel enseignant de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 08 janvier 2018. Université Toulouse.

CHAPITRE-I-

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

Partie I : les émulsions

I.1.Introduction

Les émulsions font partie de la famille des colloïdes, que l'on peut définir comme un système composé de deux phases distinctes en suspension et dont la dimension caractéristique (diamètre des gouttelettes ou longueur des discontinuités) se situe entre le micromètre et le nanomètre. Il existe une grande variété de classes de colloïdes en fonction de la nature des deux phases (1).

I.1.1. Définition

Une émulsion est selon la définition courante, une dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide, les deux liquides étant non miscibles :

Le liquide sous forme de gouttelettes est qualifié de phase dispersée, phase discontinue ou phase interne. L'autre liquide est appelé phase dispersante, phase continue ou phase externe (2).

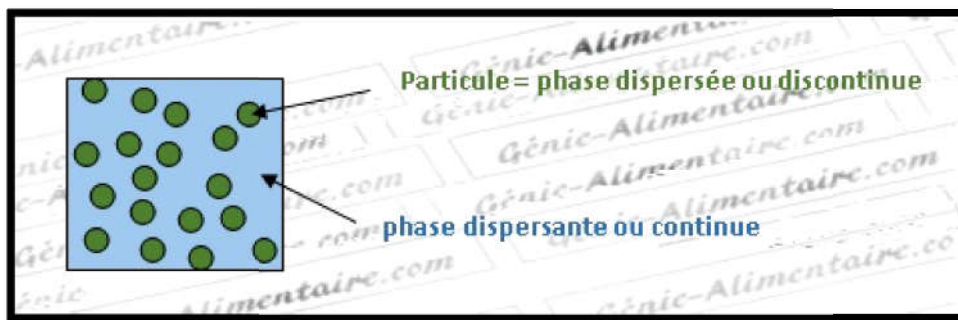


Figure I.1 : Schémas d'une émulsion(3).

I.1.2. Les différents types d'émulsions :

I.1.2.1 Les émulsions simples :

Une émulsion simple est une émulsion composée d'une phase hydrophile, d'une phase lipophile et d'un émulsifiant (Tableau 1) (2).

Les émulsions simples sont appelées eau dans huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile dans eau (H/E) pour l'inverse (2).

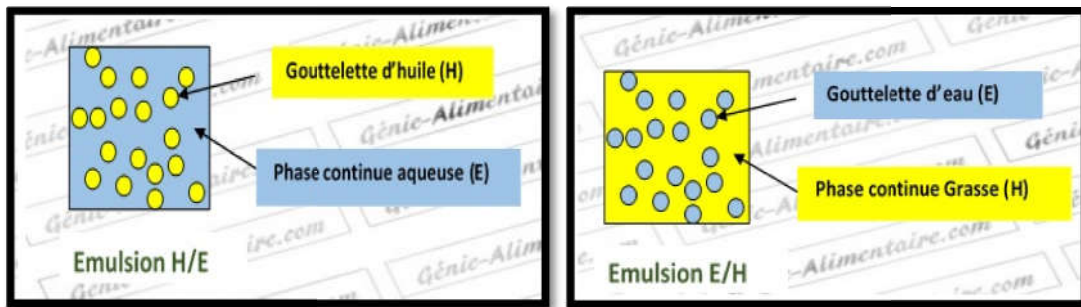


Figure I.2 : Schémas d'une différent émulsion(3)

Tableau I.1 : les différents types d'émulsion simple (2)

<i>Sence d'émulsions</i>	<i>Phase dispersée</i>	<i>Phase dispersante</i>	<i>Symbole</i>
<i>Emulsion Huile dans Eau émulsion de type aqueuse</i>	<i>Lipophile</i>	<i>Hydrophile</i>	<i>H/E, L/H, O/W</i>
<i>Emulsions Eau dans huile émulsion de type huileuse</i>	<i>Hydrophile</i>	<i>Lipophile</i>	<i>E/H, H/E, W/O</i>

Il existe d'autres types d'émulsions plus complexes appelées émulsions multiples. Elles sont souvent utilisées en cosmétique et en pharmacie afin de rendre possible l'association d'ingrédients normalement incompatibles. Cependant, du fait de leur complexité, elles ne seront pas traitées (4).

Les émulsions peuvent présenter diverses propriétés en termes de macrostructure, de microstructure et de texture, détaillées dans la partie suivante.

1.1.3. Les différents systèmes sous le terme « émulsion » :

1.1.3.1. Les macro émulsions ou émulsions :

Le terme macro émulsion ou simplement émulsion pour désigner des systèmes dispersés hors équilibre comportant deux phases liquides non miscibles appelées symboliquement eau(E) et huile (H). Le diamètre des gouttes des émulsions classiques excède le micromètre, valeur correspondant à peu près à la dimension minimale accessible par agitation mécanique. (5).

1.1.3.2. Les nano/mini émulsions :

Ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, de taille de gouttes comprises entre 20 et 200 nm (6).

En raison de la taille des gouttes, les nano émulsions sont transparentes ou translucides à l'œil et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nano émulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétiques, comme la micro fluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation énergétique, comme l'inversion de phase (7).

L'avantage des mini émulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution (8).

1.1.3.3. Les microémulsions :

Ce sont des émulsions simples dans lesquelles les particules dispersées sont si fines qu'elles paraissent solubilisées dans la phase aqueuse. En effet, la taille des particules, qui est comprise entre 10 et 100 nanomètres (nm), confère une transparence aux préparations et une pénétration plus favorable des substances actives à travers la couche cornée de la peau (9).

Il convient de bien distinguer les émulsions de ces systèmes particuliers que l'on appelle microémulsions. L'une des principales caractéristiques qui différencie les émulsions des microémulsions est que ces dernières sont des systèmes dispersés thermodynamiquement stables (formation spontanée, sans apport d'énergie contrairement aux émulsions) (10).

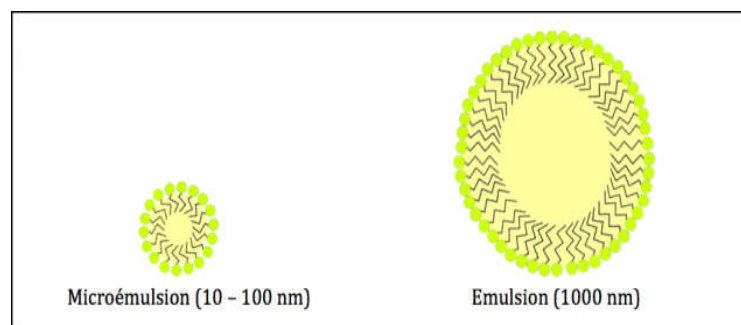


Figure I.3 : Schémas des gouttelettes d'une microémulsion et d'une émulsion(4)

I.1.4. Stabilité et instabilité des émulsions (4)

La stabilité d'une émulsion dépend :

- ✓ De la couche interfaciale entre les gouttelettes et la phase dispersante faible
- ✓ De la tension interfaciale entre les phases dispersée et dispersante faible
- ✓ Des tensioactifs favorisant la répulsion entre les gouttelettes
- ✓ Des gouttelettes homogènes de faible diamètre
- ✓ De la forte viscosité de la phase dispersante.

Le **tableau I.2** et la **figure I.4** récapitulent les causes d'instabilité des émulsions :

Tableau I.2 : Phénomènes et causes de l'instabilité des émulsions (4)

<i>Phénomènes</i>	<i>Causes</i>
<i>Coalescence</i>	<i>Rapprochement des gouttelettes</i>
<i>Murissement d'Ostwald</i>	<i>Solubilité de la phase dispersée dans la phase dispersante</i>
<i>Crémage et Sédimentation</i>	<i>Différence de densité entre les phases</i>
<i>Floculation</i>	<i>Répulsion insuffisante entre les gouttelettes</i>
<i>Inversement de phase</i>	<i>Température</i>

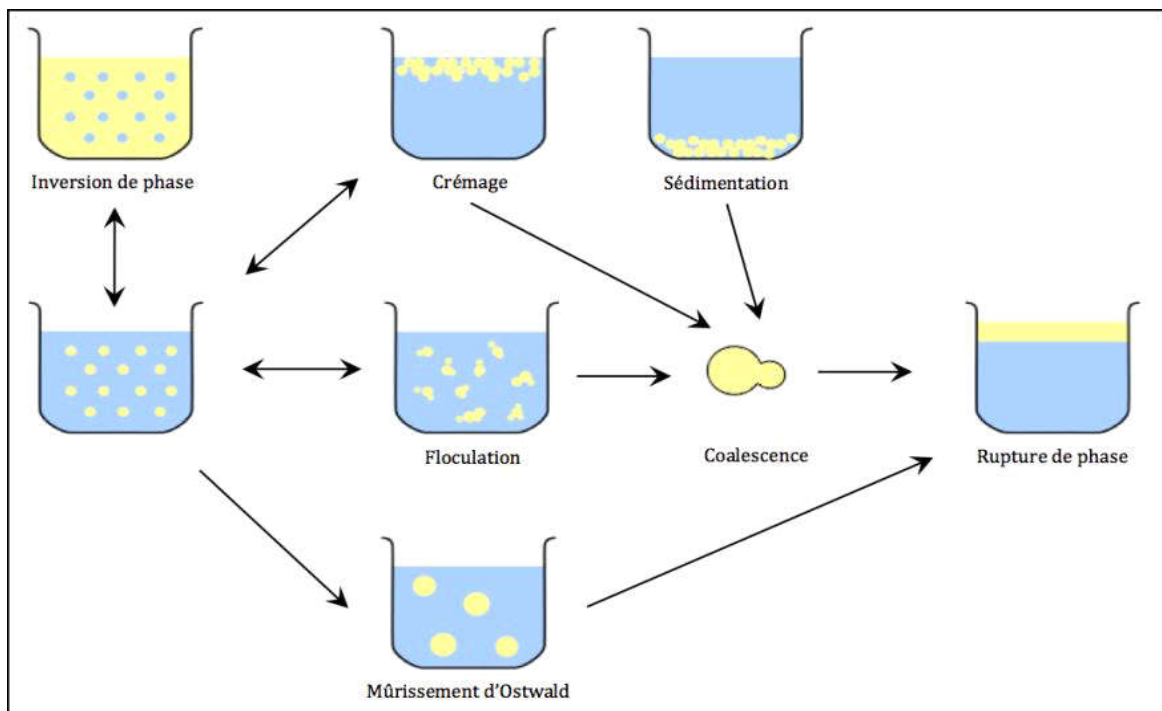


Figure I.4 : Différentes phases d'instabilités d'une émulsion(4) .

1.1.5. Composition d'une émulsion

Tout d'abord, pour formuler une émulsion il faut une phase hydrophile et une phase lipophile. Ces deux phases étant naturellement non miscibles, on utilise un tensioactif afin de lier ces deux phases. Le tensioactif est le constituant clé, sans lui, il est impossible de former une émulsion (11).

1.1.5.1. La phase lipophile :

La phase huileuse, appelée également phase grasse, phase lipophile ou phase organique, comporte des huiles, des cires et des graisses (respectivement liquides, solides ou semi-solides à température ambiante) d'origine végétale, animale ou minérale. Des substances synthétiques dérivées ou non de substances naturelles sont aussi utilisées. La phase huileuse d'une émulsion est généralement composée d'un mélange d'ingrédients. Le tableau donne quelques exemples d'ingrédients de la phase huileuse (2).

Tableau I.3 : Exemples d'ingrédients de la phase lipophile (2).

<i>Origine</i>	<i>Huiles</i>	<i>Graisses</i>	<i>Cires</i>
<i>Végétale</i>	<i>Huile d'olive, d'amande, d'arachide, de soja</i>	<i>Beurre de Karité, de cacao</i>	<i>Cire de Carnauba</i>
<i>Animale</i>	<i>Huile de baleine, de foie de requin</i>	<i>Lanoline</i>	<i>Cire d'abeille, Blanc de baleine...</i>
<i>Minérale</i>	<i>Vaseline et paraffine</i>	<i>Vaseline</i>	<i>Paraffine</i>
<i>Synthétique</i>	<i>Huile de silicone, Esters et alcool gras</i>	<i>Esters gras</i>	<i>Esters gras</i>

1.1.5.2. La phase hydrophile : (12)

La phase aqueuse ou *phase hydrophile* contient l'eau et divers composants hydrosolubles. Les solutés de la phase aqueuse sont de nature diverse : ions minéraux, acides, bases, vitamines, glucides, protéines, etc. En fonction du type d'émulsion (alimentaire, cosmétique, pharmaceutique) des substances peuvent être ajoutées à l'une ou l'autre phase pour conférer au produit diverses propriétés (augmentation de la durée de conservation, modification du goût, de la texture, de l'aspect, maintien de l'humidité, etc....).

Parmi les solvants rencontrés dans la formulation des crèmes, l'eau est la plus utilisée à cause de ces propriétés de solvation, hydratantes et adoucissantes.

Principal composant de la phase aqueuse, sa teneur dans la formulation des émulsions à usage cosmétique est de l'ordre de **60 à 85 %**.

On peut retrouver également, dans la phase aqueuse des émulsions, des *polyols* (composés organiques oxygénés, dérivés des hydrocarbures) utilisés comme solvants, hydratants ou humectant (**5 % à 10 % m/m**). Les principaux polyols utilisés dans la formulation des crèmes et laits sont le glycérol, le sorbitol et le propylène glycol.

1.1.5.3. Les émulsionnants : (2)

Les émulsions conventionnelles sont des systèmes thermodynamiquement instables qui se séparent, plus ou moins rapidement, en deux phases. On parle de systèmes *hors équilibre*. En raison de cette instabilité les émulsions industrielles comportent toujours des émulsifiants, ou émulsionnants, formant un film interfacial, ou film mince, ou membrane interfaciale, autour des globules de phase dispersée.

Il s'agit le plus souvent de petites molécules amphiphiles appelées tensioactifs, surfactifs, surfactants ou agents de surface. La schématisation classique des tensioactifs met en évidence un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe (2).

1.1.5.3.1. Tensioactifs

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles (ayant une tête polaire hydrophile et une queue apolaire lipophile) qui peuvent être classées en différents groupes selon la charge ou non de leur tête polaire :

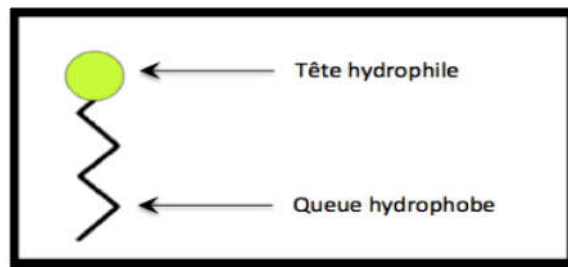


Figure I.5 : Schéma structural d'un tensioactif (4)

Grâce à la "tête" hydrophile et à la "queue" hydrophobe, le tensioactif a une affinité avec les phases hydrophiles et les phases non hydrophiles (lipophiles par exemple). Il se place donc à l'interface de ces deux phases et permet de faire chuter la tension interfaciale. Ceci permet donc de solubiliser deux phases initialement non miscibles.

Dans le cas des émulsions, le tensioactif utilisé est appelé émulsifiant ou émulsionnant. Il aura une affinité avec la phase hydrophile (aqueuse) et une affinité avec la phase lipophile (grasse). Les tensioactifs sont essentiels dans les émulsions. Ce sont eux qui facilitent, en abaissant la tension interfaciale, la formation de l'émulsion. Lors de la préparation d'une émulsion, une étape d'agitation permet aux tensioactifs de faciliter la dispersion d'une phase dans l'autre sous forme de gouttelettes. Ils assurent également la stabilité d'une émulsion dans le temps (de manière relative) en inhibant la coalescence des gouttes (1).

En fonction du type d'émulsion, l'orientation des tensioactifs ne sera pas la même. En effet, dans le cas d'une émulsion Huile dans l'eau, la tête hydrophile est placée à l'extérieur des gouttelettes et inversement dans le cas d'une émulsion Eau dans l'huile (4). Cette orientation des tensioactifs est présentée figure I. 6.

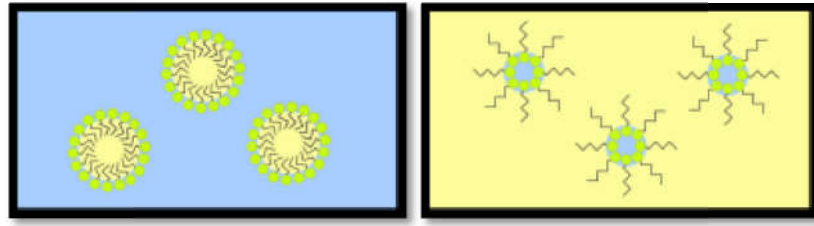


Figure I.6 : Schémas d'une différents émulsion (4)

Le **tableau** ci-dessous présente quelques familles de tensioactifs et leurs principales Applications.

Tableau I.4 : Principales familles de tensioactifs (13).

<i>Typedetensionactifs</i>	<i>Tensionactifsanionque</i>	<i>Tensionactifs cationique</i>	<i>Tensioactifs amphotères</i>	<i>Tensionactifs Non-ioniques</i>
Familles chimiques	- Carboxylates - Sulfonates - Sulfates	- Sels d'amines - Sels d'ammoniums Quaternaires	- Betaines - Imidazolines - Amphoacetates	- Esters - Ethers - Amines
Application	- Detergents - Moussants	- Mouillants - Dispersants - Bactericides	-Detergents - Moussants - Bactericides	Emulsionnants -Solubilisants
limites	Irritants pour la peau. Peucompatible avec les autres tensioactifs.	Irritants pour la peau et les muqueuses. Peu compatible avec les autres tensioactifs.		
Exemples de tensioactifs	Sodium Lauryl Sulfate	Cetrimonium bromide, Benzalkonium Chloride	Cocoamidopropyl betaine	Polyethylenes glycols, poloxameres

1.1.6.1.Les additifs de viscosité :

La stabilisation de l'émulsion peut également être obtenue par augmentation de la viscosité de la phase continue. Le choix de l'additif dépend de la nature de cette phase (Florence &Whitehill, 1982). Les additifs W/O les plus employés sont les hydro colloïdes. Ils permettent de stabiliser la phase aqueuse à faible concentration grâce à leurs propriétés épaississantes ou gélifiantes. La plupart sont des glucides (gomme arabique, agar,

amidons), mais il existe également des protéines (gélatine) ou des molécules de synthèse (polymères carboxyvinyliques) pouvant remplir ce rôle.

Les additifs O/W sont majoritairement synthétiques ou semi-synthétiques (silices colloïdales). Ils sont moins employés que les additifs W/O car les phases huileuses ont une viscosité plus élevée que l'eau et qu'il est souvent plus facile de modifier la composition de la phase grasse plutôt que d'ajouter des additifs de viscosité **(14)**.

1.1.6.2. Les adjuvants (matières aromatiques et colorantes) : (12)

Selon les caractéristiques organoleptiques (odeur, couleur) recherchées, la formulation peut ajouter les matières aromatiques et / ou colorantes.

Les arômes, utilisés à raison de **0,1 à 0,3 %**, sont des substances odorantes et volatiles, d'origine naturelle (extraits de fleurs, de feuilles, de fruits, résines, le castoréum, le musc,) ou synthétique (vanilline,).

Les colorants sont des molécules capables de colorer un support grâce à leur aptitude à absorber une partie de la lumière visible. Les plus utilisés dans les formulations des crèmes sont les colorants hydrosolubles (sels) autorisés par la pharmacopée :

=>Les colorants d'origine végétale: Les chlorophylles (E140), les antioxygènes (E163), l'indigo (E132), ...

=>Les colorants de synthèse: ils sont très nombreux et appartiennent à une douzaine de familles chimiques différentes.

On peut citer le bleu patente V (E 131), le vert acide brillant B5 (E 142), la rouge cochenilleA (E 124),

1.1.6.3. Les conservateurs antimicrobiens : (2)

Ce sont des substances capables de s'opposer au développement des germes bactériens et fongiques qui peuvent se retrouver dans les préparations pharmaceutiques et cosmétiques.

L'efficacité des conservateurs dépend entre autres de leur concentration et du pH de la préparation. Parmi les agents fréquemment rencontrés dans les préparations cosmétiques (Tableau 9), les plus utilisés sont les Parabens ou sels sodiques des esters de l'acide parahydroxybenzoïque (esters méthyliques, éthyliques, propyliques). En effet, l'aqua conservans, très utilisée et très efficace dans la protection des préparations dermatologiques, est obtenu en dissolvant **1%** de Parabènes dans de l'eau purifiée.

Tableau I.5 : les principaux agents antimicrobiens utilisés en Cosmétologie et en Pharmacie, avec leurs concentrations usuelles d'utilisation et leurs zones de pH d'activité optimale (15).

<i>Agents microbiens</i>	<i>Concentration usuelle (% m / m)</i>	<i>Zone de pH d'activité Optimale</i>
<i>Phénol</i>	<i>0.3</i>	
<i>Alcool phényléthylique</i>	<i>1</i>	<i>2 – 4</i>
<i>Alcool benzylique</i>	<i>1</i>	
<i>Acide sorbique</i>	<i>0.2</i>	
<i>Acide benzoïque</i>	<i>0.1</i>	<i>2 – 3</i>
<i>Parabens</i>	<i>0.2</i>	
<i>Thiomersal</i>	<i>0.02</i>	<i>2 – 7</i>

PARTIE II : PREPARATION DES FORMULATIONS

II.1. Généralités

Dans la thérapeutique, sont utilisés de nombreux médicaments destinés à être appliqués sur la peau.

Ces médicaments existent sous une multitude de formes, les plus utilisés sont principalement: les pommades, les crèmes, les gels.

Elles ont l'avantage de permettre aux principes actifs d'atteindre la circulation générale sans subir les modifications hépatiques **(16)**.

Nous nous concentrerons à l'aide d'exemples sur l'importance du choix du galéniste pendant les étapes de pré formulation et formulation, et sur le rôle essentiel de l'excipient véhicule dans l'activité thérapeutique.

II.1.1. Définition

II.1.1. a) Médicament (17)

Le médicament ; médiateur de sante, doué d'une représentation symbolique très puissante, ce complexe alchimie d'un principe actif a l'efficacité scientifiquement démontrée.

II.1.1.b) Principe actif (18)

Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées «formes officinales élémentaires». Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité. Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible, identique pour la même quantité ; au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue.

II.1.1.c) Excipients

La présence d'excipients est indispensable pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification; on verra qu'ils jouent aussi un rôle important dans la vitesse de mise à disposition de l'organisme du principe actif **(18)**.

Inactifs quant à leur intérêt thérapeutique, ils peuvent néanmoins entraîner des effets nocifs, Tous doivent être autorisés par la réglementation.

II.2. Les Pommades

Le terme de pommade, on désigne des préparations de consistance molle destinée à et réappliquées sur la peau et les muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes médicamenteux

Elles présentent un aspect homogène.

Les pommades à base de plantes médicinales s'utilisent uniquement par voie externe, la portion de corps gras prédomine sur les constituants hydrophiles, il existe aussi des pommades exclusivement composées de corps gras(19).

II.3. classification des pommades (20)

❖ Pommades hydrophobes ou lipophiles

Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau.

Les substances les plus communément employées pour la formulation de telles pommades sont la vaseline, la paraffine solide, la paraffine liquide, les huiles végétales ou les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides.

❖ les pommades absorbent l'eau

Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau.

Les bases utilisées sont celles d'une pommade hydrophobe dans lesquelles sont incorporés:

- ✓ Soit des émulsifiants du type "eau dans huile" tels que de la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitol, des mono glycérides, des alcools gras,
- ✓ Soit des émulsifiants du type "huile dans eau" tels que les alcools gras sulfatés, les alcools gras polyoxy éthylènes.

❖ Les pommades hydrophiles

Sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de macrogols (polyéthylène glycols) liquides et solides.

Elles peuvent contenir des quantités appropriées d'eau.

II.4. Caractéristiques des pommades

II.4.1. Intérêts thérapeutiques des pommades (21)

Les pommades en plus de leurs actions émoulinantes et protectrices sur la peau, règlent le potentiel d'hydrogène (pH) cutané à la normale. Elles ont une action générale par

voie cutanée sans passer par le foie. En plus de leur application dermique, elles peuvent être appliquées sur les muqueuses rectales, vaginales, conjonctivales.

II.4.2. Préparation des pommades (22)

Selon la pharmacopée française, les pommades doivent être homogènes. Il faut donc préparer un mélange onctueux facilement applicable dans lequel les composants solubles ou insolubles sont parfaitement dispersés et non visibles à l'application. En fonction des excipients, elles devront être préparées au moment du besoin pour éviter leur rancissement.

Le mélange des différents composants est réalisé en fonction du lieu de la préparation et des quantités à préparer. D'une façon générale la préparation des pommades s'effectue en deux temps :

Le mélange des excipients qui se fait le plus souvent en commençant par celui qui a le point de fusion le plus élevé, soit dans l'ordre des quantités croissantes ; l'addition des principes actifs solides ou liquides qui s'effectue en fonction de leur solubilité et de leur état solide insoluble ou liquide.

La préparation des pommades s'effectue généralement par trituration lorsque le principe actif est insoluble dans l'excipient ou dans l'eau. S'il s'agit d'incorporer des liquides, on dispose la totalité de l'excipient dans le mortier et non les liquides, on enduira le mortier et le pilon de l'excipient. L'ajout des liquides s'effectuera peu à peu en triturant jusqu'à absorption complète.

La température de fusion du mélange doit être supérieure au point de fusion le plus élevé. Après les étapes de refroidissement, de lissage et de mûrissement, la pommade est mise dans un conditionnement adapté.

Il est important de limiter toute contamination, surtout pour les pommades qui contiennent des phases aqueuses.

On terminera la préparation par battage énergique.

Les pommades seront ensuite conditionnées dans des pots ou des tubes.

II.4.3. Contrôle de qualité des pommades (23)

Plusieurs méthodes sont utilisées pour le contrôle de qualité des pommades. Parmi celles-ci nous pouvons citer :

✓ l'observation des caractères macroscopiques des pommades surtout la consistance, la couleur, l'odeur et la stabilité ;

- ✓ la vérification de l'homogénéité
- ✓ la mesure du potentiel d'hydrogène (pH)
- ✓ l'établissement du profil chromatographique par des méthodes chromatographique.

III. GENERALITES SUR L'ANESTHESIE

III.1 .Définition

L'anesthésie est un ensemble de moyens pharmacologiques et de techniques spécifiques permettant la suppression de la faculté de ressentir sans préjudice pour le patient. L'anesthésie à pour but principal de faciliter les actes chirurgicaux.

Toute anesthésie doit être dosée, modulable, réversible, sans séquelles. Les actes concernés sont les interventions chirurgicales, les accouchements et la plupart des gestes médicaux interventionnels (endoscopies, biopsies, ponctions diverses) (24-25).

III.2. Les différents types de l'anesthésie (26)

Il existe plusieurs types d'anesthésie, classiquement on distingue :

- a) L'anesthésie locale (A/L)
- b) L'anesthésie rachidienne (R/A)
- c) L'anesthésie péridurale (A/P)
- d) L'anesthésie par blocage parasymphatique cervical (BPC)
- e) - L'anesthésie générale (A/G).

III.3. Anesthésiques locaux

III.3.a) Historiquement(27)

L'anesthésie locale a vu le jour dans les années 1880 avec l'utilisation de la cocaïne, administrée tout d'abord en topique sur l'œil puis par voie parentérale, pour bloquer la conduction nerveuse. Cependant, l'effet additif de la molécule sur le système nerveux a été rapidement démontré, conduisant à l'arrêt de son utilisation dans les années 1900.

III.3.b) Définition

Un anesthésique local est une substance qui, appliquée au contact des fibres nerveuses, à concentration appropriée, possède la propriété de bloquer la conduction axonale. Il s'agit de façon spécifique, temporaire et réversible sur tous les fibres motrices, sensibles, sensorielles et autonomes à tout niveau du système nerveux.

Un anesthésique local est destiné à supprimer toute sensation douloureuse, sans perte de conscience, après application locale, infiltration locorégionale ou injection à proximité de structures conductrices. **(28)**

Les AL sont des bases faibles constituées d'un noyau aromatique (lipophile) et d'une dérivée aminée (hydrophile ionisable) relié par une chaîne intermédiaire**(29)**.

III.3.c) Classification

Dont la nature détermine deux classe AL .

✓ Les amino amides : classés du délai d'action le plus court au plus long et par ordre de fréquence d'utilisation, sont : **(30)**

- Lidocaïne (xylocaïne)
- bupivacaïne (marcaïne)
- mépivacaïne(carbocaïne).

ils sont actuellement les plus utilisés en pratique clinique, , leur efficacité est semblable mais l'articaïne semble présenter un avantage quand à sa sécurité d'utilisation et sa durée d'action. **(31)**

✓ Les Amino-ester :

ne sont quasiment plus utilisés aujourd'hui, ils sont :

- procaïne (Nonocaïne) qui a été le premier synthétisé et le premier mis sur le marché,
- tetracaïne (Pontocaïne) n'est guère employée à cause des réactions allergiques.

III.3.d) Structure des anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux utilisés couramment en clinique ont des propriétés physiques et des structures moléculaires similaires.

La molécule anesthésique locale est amphiphile et généralement constituée de trois parties**(Figure 1)**:

❖ Un noyau aromatique hydrophobe, de type acide benzoïque ou para aminobenzoïque, assurant la liposolubilité.

❖ Une chaîne intermédiaire de longueur variable et de type ester ou amide, Responsable d'une variation des propriétés pharmacologiques de la molécule ; Plus il y a d'atomes de carbone sur cette chaîne, plus la molécule est liposoluble,

❖ Un groupement amine tertiaire hydrophile, responsable de la solubilité dans l'eau(32).

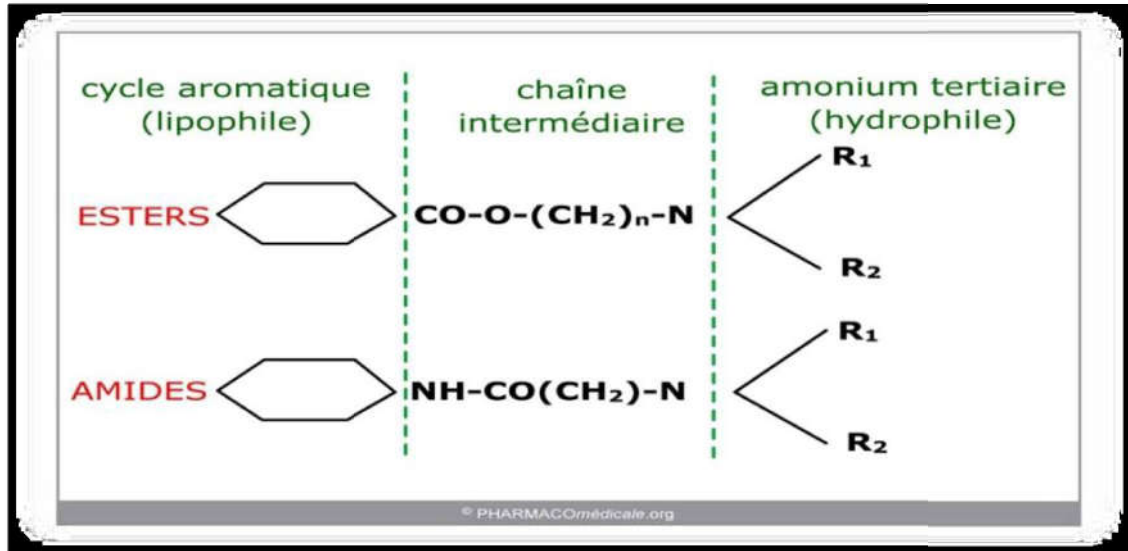


Figure I.7 :Structure générale des anesthésiques locaux, selon qu'ils sont de type ester ou amide (33).

III.3.e) Effet anesthésique local (ou mécanisme d'action)

Les AL bloquent de façon temporaire et réversible la propagation et l'amplitude des potentiels d'action membranaires en inactivant les canaux sodiques : ils inhibent les changements de conformation qui permettent normalement l'ouverture des canaux sodiques(34).

Les molécules anesthésique agissent au niveau de la membrane neuronale en interférant avec le processus d'excitation et de conduction (figure 4) .l'anesthésique (B)traverse la membrane axonique, riche en lipides, sous forme de base de reprendre une forme cationique (BH^+) sur la face interne du neurone où le pH est plus acide .A ce niveau, on observe un blocage de la conduction nerveuse par diminution de la perméabilité membranaire aux ions (Na^+) qui sérient lors de la phase de nerf, le seuil d'excitabilité augmente et le temps de condition s'allonge. Celle-ci est complètement bloquée à partir d'une certaine concentration d'anesthésique locale.

Les fibres nerveuses sont inégalement sensibles à l'action des anesthésiques locaux(35).

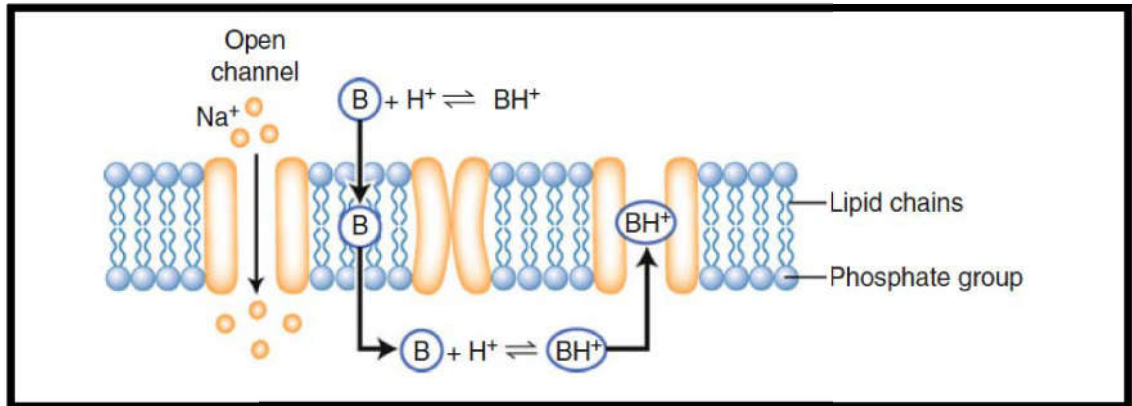


Figure I.8 : Action de l'anesthésie locale (36).

Tableau I.6: Propriétés physicochimiques des anesthésiques locaux (37).

<i>Produit</i>	<i>pKa</i>	<i>Coefficient de partage</i>	<i>Fixation protéique (%)</i>	<i>Délag d'action</i>	<i>Durée d'action (min)</i>	<i>Puissance relative à la lidocaïne</i>
<i>Lidocaïne</i>	7,9	2,9	65	<i>Long</i>	90-120	1
<i>Prilocaine</i>	7,9	0,9	55	<i>Court</i>	90-120	1
<i>Méprivaïne</i>	7,6	0,8	75	<i>Court</i>	90-120	1
<i>Ropivacaïne</i>	8,1	6,1	94	<i>Court</i>	150-180	3,1
<i>Bupivacaïne</i>	8,1	27,5	95	<i>Intermédiaire</i>	180-210	4
<i>Étidocaïne</i>	7,7	141	95	<i>Intermédiaire</i>	180-240	4

III.3.f) Toxicité des AL: (37)

La toxicité des AL est modifiée par certains paramètres. Le surdosage et l'injection intra vasculaire entraînent rapidement des complications. L'utilisation de vasoconstricteur diminue le passage systémique. La forme non liée aux protéines est, augmentée en cas d'hypo protéidémie, notamment au cours de la grossesse. La proportion de la forme non ionisée diminue dans les situations d'inflammation, de sepsis ou d'acidose, expliquant la moindre efficacité. Lorsque la liposolubilité du produit est élevée, il s'accumule dans la myéline, entraînant un délai d'action prolongé et un relargage progressif responsable d'une action longue. Certains AL, dépourvus du stéréo-isomère R

semblent moins toxiques (ropivacaïne et lévobupivacaïne). La clairance des AL est diminuée lors de l'insuffisance hépatique, lors de l'utilisation de médicaments inhibant le métabolisme.

III.4. Techniques d'anesthésie locorégionale :(34)

- ✓ Anesthésie topique
- ✓ Anesthésie par infiltration
- ✓ Anesthésie locorégionale intraveineuse (alriv)
- ✓ Blocs péri médullaires (rachianesthésie et péridurale)
- ✓ Blocs périphériques (plexiques et tronculaires)

IV.1. Pharmacologie de la lidocaine

La lidocaine est un anesthésique local qui bloque de façon réversible et dose-dépendante la conduction nerveuse des fibres sensitives, motrices et sympathiques, en réduisant la perméabilité des canaux sodiques neuronaux. Elle induit une vasodilatation par blocage sympathique, favorisant la résorption systémique. Elle présente un effet anti-arythmique par blocage des canaux sodiques sur la conduction auriculo-ventriculaire (anti-arythmique de classe IB) et un effet anti-inflammatoire par dépression de l'activation des leucocytes. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire *in vivo* et *in vitro*. Au niveau pharmacocinétique, par absorption systémique, quelque-soit la voie d'injection, sa biodisponibilité est totale. Il n'existe pas de passage transplacentaire. En mésothérapie, la lidocaine est également utilisée comme solvant du mélange pour ses propriétés vasodilatatrices. Ses effets indésirables sont rares en mésothérapie. Ses contre-indications absolues sont l'hypersensibilité à la lidocaine, l'arythmie supra-ventriculaire, la myasthénie et la porphyrie. Des précautions sont nécessaires chez les sportifs et les enfants, en cas de grossesse ou de troubles de la conduction. Les effets neurotoxiques et cardio-toxiques n'ont pas été retrouvés aux doses employées en mésothérapie (38-39).

a) Présentation (40)

La lidocaine est un AL se présentant sous la forme :

- de Gel stérile a 2 %
- de solution injectable adrénaline
- de lidocaine en nébulisation 5 %
- de forme visqueuse 2 %

Son $pK_a = 7,89$ et son coefficient de partition n-heptane /eau = 4. Elle est considérée comme substance de référence parmi les amino-amides (29).

b) Structure chimique (41)

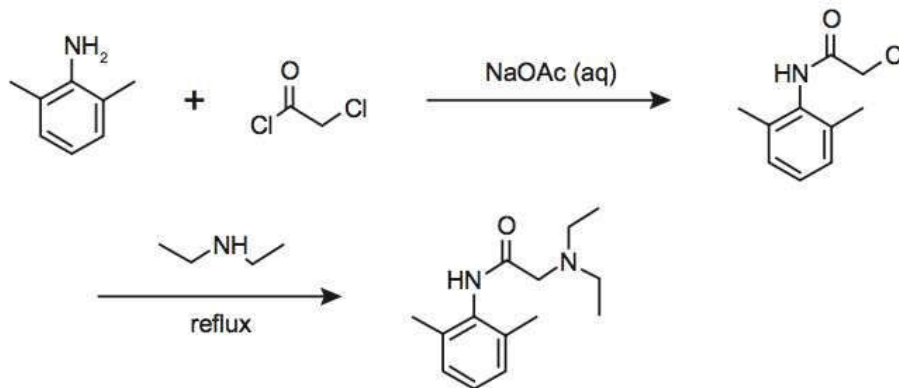


Figure I.9: Synthèse de la lidocaine.

c) Formulation (40)

La lidocaine 2 % répond la formule suivante

Lidocaine	400 mg
Chlorure de sodium	qsp
Arahydroxybenzoate de méthyle.....	qsp
Eau pour préparation injection	50 ml

d) Présentation et Conservation (40)

La lidocaine injectable est commercialisée sous plusieurs formes dans des Bouteilles :

- ✓ Lidocaine injectable a 0,5 % contenant 100mg
- ✓ Lidocaine injectable a 1 % contenant 200mg
- ✓ Lidocaine injectable a 2 % contenant 400mg et les formes adrénalines.

Respectivement, la solution doit être garde a la température ambiante au-dessous de 25 °C sans exposition à la lumière.

e) propriétés (42)

Comme tout anesthésique local, l'affinité de la lidocaine est plus forte pour les nerfs sensitifs que pour les nerfs moteurs. Cependant si la dose d'anesthésique augmente, une paralysie des nerfs moteurs est aussi possible. Le blocage nerveux s'effectue dans la région des plexus nerveux sous-basaux. Les anesthésiques locaux agissent en bloquant la propagation de l'influx le long des fibres nerveuses. De tels influx sont transmis par dépolarisation rapide et dépolarisation au sein des axones nerveux. Ces changements de

polarité sont dus au passage des ions sodium et potassium à travers les membranes nerveuses, par les canaux ioniques situés dans la membrane.

La lidocaïne est absorbée après administration topique par les membranes muqueuses. La vitesse et l'étendue de son absorption dépendent de la concentration et de la dose totale administrées, du site d'application et de la durée d'exposition. De telles applications peuvent par conséquent conduire à une élévation rapide ou excessive des concentrations plasmatiques avec un risque accru de voir apparaître des signes toxiques systémiques comme des convulsions. La lidocaïne est également bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal mais peu de substance non métabolisée apparaît dans la circulation en raison de sa biotransformation hépatique (43).

f) Mode d'action de la lidocaïne(44)

Le mode d'action des anesthésiques locaux consiste donc en une inhibition du retour des ions sodium travers des canaux sodiques, ce retour initiant normalement la dépolarisation. La lidocaïne existe sous formes ionisée et non ionisée. Seule la forme non ionisée passe la membrane plasmique. Une fois la membrane de l'axone (cellule cible) pénétrée, la forme ionisée prédomine. Elle va alors agir avec un site de liaison intracellulaire au contact du canal Na⁺. Il y a alors modification de la perméabilité membranaire au sodium, le potentiel d'action est bloqué. Ceci empêche la dépolarisation brutale correspondant à l'influx nerveux. Outre son effet anesthésique local.

j) Propriétés bactéricides

La lidocaïne a des propriétés antibactériennes à des concentrations supérieures à 0,5-2%, selon les espèces bactériennes. De nombreuses études in vitro ont mis en évidence ces propriétés. La lidocaïne à des concentrations de 1-4% induit une inhibition dépendante de la concentration de la croissance d'une variété de pathogènes couramment rencontrés dans les infections de plaies, comme *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. La plus grande sensibilité est représentée par des organismes Gram-négatif (45).

La lidocaïne à des concentrations de 2-4% inhibe la croissance d'un certain nombre de souches hospitalières de *S. aureus* résistant à la méthicilline et d'entérocoques résistants à la vancomycine.

h) Utilisation de la lidocaine

En médecine vétérinaire, la lidocaine est une solution injectable indiquée pour les anesthésies loco-régionales, pour les voies sous cutanée, intra-articulaire, péri-nerveuse, péri-tendineuse, épidurale et para-vertébrale.

La lidocaine solution 1% ou 2% est utilisée en injection par voie intra lexique, péri-durale ou, intrarachidienne pour anesthésier une zone anatomique large avec sujet conscient, notamment en chirurgie. On l'utilise en médecine équine couramment pour les anesthésies, tronculaires, ou pour les blocs palpébraux(46).

Références bibliographiques :

[1] : Tuteur de projet: Florentin MICHAUX, Auteurs: Laurine CAULLET, Alexandra DOS SANTOS, Geoffrey KNIPPER, Margaux RUSALEN et Marie SEIGNEUR. Les émulsions alimentaires et cosmétiques, Projet Professionnel 2017-2018.

[2] : Doumeix, O. Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1: Les Emulsions. CRDP d'Aquitaine. 2011.

[3] : <https://genie-alimentaire.com/spip.php?article286>

[4] : http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-2.html.

[5] : Jean-Louis SALAGER, José María ANDEREZ, Jean-Marie AUBRY. Formulation des microémulsions par la méthode du HLD, Techniques de l'Ingénieur, .2001, vol. Génie des procédés J2 chapter 175,1-20.

[6] : Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ. Nano-emulsions. Current Opinion in Colloid and Interface Science. 10 . 2005. 102-110.

[7] : Nadine PIERAT. préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation. thèse de doctorat. université henri poincaré - nancy 1. 2

[8] : Brochette P. Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés. 1999. J2150 : 1-18.

[9] : Beylot C. Place de la cosmétologie et de l'esthétique en dermatologie. Dans NouvDermatol. 1998 ; 4 : 244-48.

[10] : Salager J.L., Anton R., Andérez J.M. Formulation des microémulsions par la méthode du HLD, Technique de l'Ingénieur. Traité Génie des procédés. 2001. J2, 157.

[11] : LEGRAND, J. Emulsions alimentaires et foisonnement. Paris : Hermès science publ. Lavoisier. 2013. Chapitre 1.4 : Ingrédients et additifs dans la formulation des émulsions et des mousses. ISBN: 978-2-7462-3203-7

[12] : Le Hir A. Pharmacie Galénique. 6ème édition. Paris: Masson, 1992. 377 P. 12

[13] : Lafforgue C, Ripoll I. UE Formulation, M2 Formulation, Marketing et législation des produits cosmétiques, université Paris-Sud. 2018.

[14] : Fanny Stauffer. La préparation d'émulsions doubles par un système microfluidique. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01732016 14 .

[15] : TOÉ Siessina Lawaldia Natacha Tchaida Martine. Essais de mises au point de formulation de crèmes et laits corporels à base de beurre de karité du Burkina Faso. Thèse de Doctorat : UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE UNIVERISITE DE OUAGADOUGOU. 2004. p.11-12.

[16] : DEMBÉLÉ DAOUDA LASSINE. FORMULATION DE POMMADE ANTALGIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE À BASE DE *Securidacalongepedunculata* Fresen (Polygalaceae) Pour obtenir le grade de Docteur en pharmacie (Diplôme D'Etat).

[17] : Dominique, 2002.

M. Albert, G. Willoquet, R. Gervais. (2009) Le guide pharmaco clinique. Moniteur des pharmaciens. L'édition wolters Kluwer, p 162-163.

[18] : Jacques DANGOUMAU Nicholas MOORE, Mathieu MOLIMARD, Annie FOURRIER-REGLAT KarinLATRY, Françoise HARAMBURU Ghada MIREMONT-SALAME, Karine TITIER. pharmacologie generale, édition 2006.

[19] : D'après la Pharmacopées français. 1965.

[20] : M. Delattre L. (Président). composition de la sous-commission du formulaire thérapeutique magistral. édition 2010.

[21] : (Koné, 1993).

[22] : Legrand et Aiache, (1993). 2^{ème} édition Masson 12, (1993) G. Legrand -39 Manuel du préparateur en :M Aiache. révisée par Jpharmacie à l'usage des élèves préparateurs, préparateurs et étudiants stagiaires en pharmacie, p. 644

[23] : (Konipo, 2001). Konipo. A (2001) : Etude du marché des Médicaments Traditionnels Améliorés (M.T.A) et mise au point de pommades dermiques à base de *Mitracarpus scaber*- Zucc (Rubiaceae); Bamako, 77 – Thèse de Doctorat en Pharmacie

[24] : D. Benlahoués, A. Ningres. (2007) Urgences-réanimation. L'édition Estem, p101.

[25] : P. Ginés, G. Maun. (2005) Douleurs. soins palliatifs, deuils. La 2^{ème} édition Elsevier Masson p 45.

[26] : J.L. NGANGA, G. BIKANDOU, R. MASSENGO, M. MBEMBA, X. GUO. le choix d'une anesthésie pratique adapté à notre environnement chirurgical.

[27] : (Pawson & Forsyth, 2008).

[28] : M. Albert, G. Willoquet, R. Gervais. (2009) Le guide pharmaco clinique. Moniteur des pharmaciens. L'édition wolters Kluwer, p 162-163.

[29] : MAURICE LAMY ET PHILIPPE. SCHERPEREL, Pharmacologie en anesthésiologie ; Edition Pradel 4, passage de la main d'or 7 5011 Paris 1994 : p200 – 203 (265).

[30] : Bart JA, Brand HS, éditeurs. Local anesthesia in dentistry. Oxford; Ames,

Iowa: Wiley-Blackwell; 2009. p171.

[31]: MilosavljevicMJ, Jankovic SM. The impact of cardiovascular drugs on the efficacy of local anesthesia in dentistry. Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc CzechRepub. 2016;160(4): p571-577.

[32] : adapté de Vickroy, 2018.

[33]: <http://www.google.com/structure> générale des anesthésielocale .

[34] : Kamran Samii . Anesthésie locale, locorégionale et générale.

[35]: Daniel E Becker, Kenneth L Reed. Essentials of local anesthetic pharmacology.22 janv. 2006p; 98-109. 36

[36] : Coproduction de la société française de pharmacologie et de thérapeutique et de l'association des enseignants de pharmacologie des facultés de médecine. (2006) structure chimique des AL (http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_172.html).

[37] : M. Frayez, S.André Anesthésiques locaux : accidents

[38] : Mazoit JX, Mode d'action et toxicité des anesthésiques locaux, SFAR, Conférences d'actualisation 1996. Paris; Elsevier 1996:249-262

[39] : Murat I, anesthésiques locaux transcutanés. Pharmacologie, en anesthésie-réanimation, vol.14. Arnette.

[40] : DICTIONNAIRE VIDAL2001 P 1754 -1755

[29] : MAURICE LAMY ET PHILIPPE. SCHERPEREL. Pharmacologie en anesthésiologies ; Edition Pradel 4, passage de la main d'or 7 5011 .Paris 1994 : 200 – 203 (265)

[41] : Shah et al, 2010

[42] : BERTON Iris. Application d'un gel a base de lidocaïne 2% sur la cornée du cheval : étude de la tolérance et de l'effet anesthésique induit. pour obtenir le grade de, docteurvétérinairediplome d'état.

[43] : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU produit .xylocaïnend formes topiques .Belgique. 03/2014

[44] : Cours du Professeur C. Petit .COCAÏNE ET ANESTHESIQUES LOCAUX – 2011 – *Ecole nationale vétérinaire de Toulouse*.

[45] : Schmidt &Rosenkranz 1970.

[46] : frontal et auriculo-palpébral.

CHAPITRE

-II-

ETUDE EXPERIMENTALE

I. Le Objectifs de l'étude :

I.1. Objectif principal :

Objectif de ce travail est la recherche d'une composition optimale pour formuler une pommade anesthésiante et homogène dans laquelle des composants insolubles, s'il y en a, sont parfaitement dispersés.

II.2. Matériels et Méthodologie :

II.2.1 Produits utilisées :

Gomme acacia et lidocaine sont provient du sigma

Gélatine est provient biochemchemopharma

di-sodiummtétraborate provient labosi

Benzoic acide: chemikafluka

Magnesium stearate: sigma—Aldrich.

II.2.2 .Identification des produits :

- Matières premières :

Pour former une émulsion , il nécessaire d'avoir deux phases non miscibles naturellement , la phases continue et phases dispersée ils sont homogénéiséegrâcea l'ajout d'un tensioactif , les produits utilises sont décrits ci-dessous les produits utilisés :

II.2.2.a) Gomme arabique :

La gomme acacia est un polymère hydrophile d'origine naturelle. De par ses propriétés de surface, cette dernière s'adsorbe à l'interface phase grasse/phase aqueuse et contribue à modifier les propriétés de l'émulsion **(1)**.

Tableau II.1 : Propriétés physiques et chimiques de Gomme arabique (2)

<i>Nom</i>	<i>Gomme arabique GOMME D'ACACIA</i>
<i>utilisation et sources d'émission</i>	<i>Fabrication de produits pharmaceutiques, additif alimentaire</i>
<i>Etat physique</i>	<i>Solid</i>
<i>Densité</i>	<i>1,425 g/ml à 20 °C</i>
<i>Solubilité dans l'eau</i>	<i>Miscible < 7,0 solution aqueuse</i>
<i>pH</i>	<i>Légèrement acides (pH= 4,5 à 5,5)</i>
<i>Stabilité</i>	<i>Ce produit est stable.</i>
<i>Incompatibilité</i>	<i>Ce produit est incompatible avec ces substances: Avec les solutions de sels ferriques, l'acétate de plomb basique, le silicate de sodium, les alcools, la gélatine, le borax, la teinture ammoniacale de guaiac, les agents oxydants forts, les alcaloïdes. Une décomposition (hydrolyse) partielle peut avoir lieu à bas pH (acide).</i>

II.2.2.b) Gélatine :

La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par hydrolyse partielle du collagène contenu dans les os et la peau des animaux. Elle est constituée de 84 à 90% de protéines et de 1% environ de sels minéraux, le reste étant de l'eau.

Tableau II.3 : Propriétés physiques et chimiques de la gélatine (2).

<i>Nom</i>	<i>Gélatine</i>
<i>Spécificité organoleptique</i>	<i>Poudre blanche</i>
<i>Origine</i>	<i>Os ou peau acide d'origine porcine</i>
<i>Description Chimique</i>	<i>Protéine</i>
<i>Utilisations</i>	<i>Utilisée comme agent gélifiant, agent foisonnant ou de clarification, stabilisateur, émulateurs, épaississant, liant, ...</i>
<i>Solubilité</i>	<i>Gonfle dans l'eau froide, et entièrement soluble dans l'eau chaude.</i>
<i>Viscosité (sol à 6,67 à 60°C)</i>	<i>2,5 à 4 mPa</i>
<i>pH (solution à 6,67% à 45°C)</i>	<i>4,5 à 5,5</i>

II.2.2.c) Acide benzoïque :

Tableau II.4 : Propriétés physiques et chimiques d'acide benzoïque (2).

<i>Nom</i>	<i>Acide benzoïque</i>
<i>utilisation et sources d'émission</i>	<i>Agent de préservation alimentaire, fabrication de produits organiques</i>
<i>Etat physique</i>	<i>Solide</i>
<i>Densité</i>	<i>1,2659 g/ml à 20 °C</i>
<i>Solubilité dans l'eau : 2,9 g/l à 20 °C</i>	<i>2,9 g/l à 20 °C</i>
<i>Tension de vapeur</i>	<i>Négligeable</i>
<i>Stabilité</i>	<i>Ce produit est instable dans les conditions suivantes: Se sublime à 100 degrés Celsius</i>
<i>pH</i>	<i>2,8 solution aqueuse saturé</i>

II.2.2.d) borax

Tableau II.4 : Propriétés physiques et chimiques de borax (2).

<i>Nom</i>	<i>Borate de sodium decahydrate</i>
<i>Utilisation et sources d'émission</i>	<i>Agent antiseptique, fabrication de cosmétiques</i>
<i>apparence</i>	<i>Solide poudreux, incolore, inodore</i>
<i>Densité</i>	<i>1,73 g/ml à 20 °C</i>
<i>Solubilité dans l'eau</i>	<i>62,5 g/l à 20 °C</i>
<i>Point de fusion</i>	<i>Chauffé à 100°C il commence à perdre son eau de cristallisation.</i>
<i>absorption</i>	<i>Ce produit est absorbé par les voies digestives</i>
<i>pH</i>	<i>9,5 (solution aqueuse saturée)</i>

II.2.2.3 Equipements :

Les équipements qu'on a utilisés :

- ✓ pH mètres ;
- ✓ Agitateur à turbine ;
- ✓ Agitateur magnétique chauffant

II.3.1. Protocole de préparation :

Le même protocole a été adopté pour préparer nos formulations qui seront détaillé ci- dessous :

1) préparation de la phase aqueuse :

on a mélangé les produits suivants (gomme arabique, gélatine, borax et principe actif) selon les masses données dans les **tableaux** :

2) Phase huileuse :

Huile ricin, Huile vaseline, Huile d'amande, Huile de glycérine ,cire d'abeille.

✓ Après avoir chauffé les deux phases a 60°C, on a incorporé la phase huileuse dans la phase aqueuse sous agitation mécanique, pendant 45 min à la fin on ajoute deux capsules de vitamine E et Stéarat de magnésium.

✓ Les différentes compositions des pommades préparées sont résumées dans les tableaux suivants :



Figure II.1 : Dispositif expérimental de la préparation des pommades.

II.3.2. Formulation

Les études des formulations effectuées sur les pommades faisant l'objet de nos travaux nous ont permis de retenir.

Tableau II.5 : composition d'une émulsion simple à base d'huile de ricin.

<i>P.H.R220120</i>								
<i>produits</i>	<i>Gomme arabique</i>	<i>Gélatine</i>	<i>Acide benzoïque</i>	<i>Borax</i>	<i>L'eau</i>	<i>Huile de ricin</i>	<i>Stéarat de magnésium</i>	<i>Principe actif</i>
<i>Masse utilisée(g)</i>	9.1	3.9	1.83	1.83	110	55	0.4	2.5

Tableau II.6 : composition d'une émulsion simple a base d'huile de mélange.

<i>P.H.M170220</i>										
<i>Produits</i>	<i>Gomme arabique</i>	<i>Gélatine</i>	<i>Acide benzoïque</i>	<i>Borax</i>	<i>L'eau</i>	<i>Huile de vaseline</i>	<i>Stéarat de magnésium</i>	<i>Huile d'amande</i>	<i>Huile de glycérine</i>	<i>Principe actif</i>
<i>Masse utilisée(g)</i>	7.8	5.2	1.83	1.83	114	10	0.4	30	20	2.46

Tableau II.7 : composition de la pommade a base de cire d'abeille.

<i>P.C.B160220</i>						
<i>Produits</i>	<i>Cire d'abeille</i>	<i>Acide benzoïque</i>	<i>Borax</i>	<i>L'eau</i>	<i>Stéarate de magnésium</i>	<i>Principe actif</i>
<i>Masse utilisée(g)</i>	55	1.83	1.83	76	0.4	2.5



P.H.R

P.H.M

P.C.b

Figure II.2 : Les forms final des pommades.

II.4. control de fabrication

❖ *Homogénéité :*

Macroscopiquement, l'homogénéité se vérifie par étalement en couche mince d'un échantillon de la préparation sur une surface plane à l'aide d'une spatule. Cet examen macroscopique est souvent complété par une observation microscopique de la pommade étalée sur une lame.

❖ *pH :*

Le potentiel d'hydrogène (pH) de chaque pommade a été déterminé en étalant une petite quantité de chaque pommade sur un papier à pH multiples.

❖ *La consistance :*

La consistance de chaque pommade est appréciée à la préparation. Elle peut être molle, pâteuse, semi solide.

❖ *La couleur et l'odeur :*

La couleur de chaque pommade est généralement appréciée à l'œil.

L'odeur des pommades est appréciée en les approchant de façon répétée vers les narines.

❖ *La stabilité :*

Les pommades sont mises dans diverses conditions de température, cette opération est suivie d'une évaluation de leur point de fusion.

III. les méthodes de caractérisation :

III.1.a. Analyse par spectroscopie UV

Afin d'obtenir un spectre UV-visible, la solution est soumise aux rayonnements dont la longueur d'onde est comprise dans l'intervalle 200-400 nm (domaine des ultraviolets) et dans l'intervalle 400-800 nm (domaine de la lumière visible). Pour chaque longueur d'onde, l'absorbance est mesurée et les données recueillies sont utilisées pour tracer les variations de l'absorbance (en ordonnées) en fonction de la longueur d'onde (en abscisse). Le graphique ainsi obtenu constitue un spectre UV-visible.



Figure II.3:appareile d'UV – visible.

III.1.b. Analyse par pH mètre

Le pH-mètre est un appareil permettant de mesurer le pH d'une solution. Il est constitué de deux éléments : un boîtier électronique qui affiche la valeur du pH et une électrode qui mesure cette valeur.

Le fonctionnement du pH-mètre est basé sur le rapport entre la concentration en ions H_3O^+ et la différence de potentiel électrochimique qui s'établit dans l'électrode de verre.



Figure II.4 :pH-mètre (HANNA)

III.2. Etude cinétique :

III.2.a. Préparation des solutions tampon pH=5.1 à base de KOH 0.1M et à 0.025 M d'acideacétique.

100 ml de la solution d'hydroxyde de potassium 0.1M sont mélangés avec 120ml de la solution d'acide acétique0.025M, puis on ajoute de l'eau distillée jusqu'à 250 ml, on ajuste le pH à l'aide d'un pH mètre jusqu'à la valeur de 5.1.

III.2.b. Etude de la libération de principe actif lidocaine :

La détermination de la longueur d'onde maximale de lidocaine a pH=5.1 par UV-Vis:

Pour de déterminer les valeurs de longueur d'onde, un balayage est réalisé dans les pH (5.1) en préparant des solutions diluées de principes actif (lidocaine) en utilise une méthode spectrophotométrique UV, la solution obtenu à une température constante de 37°C.

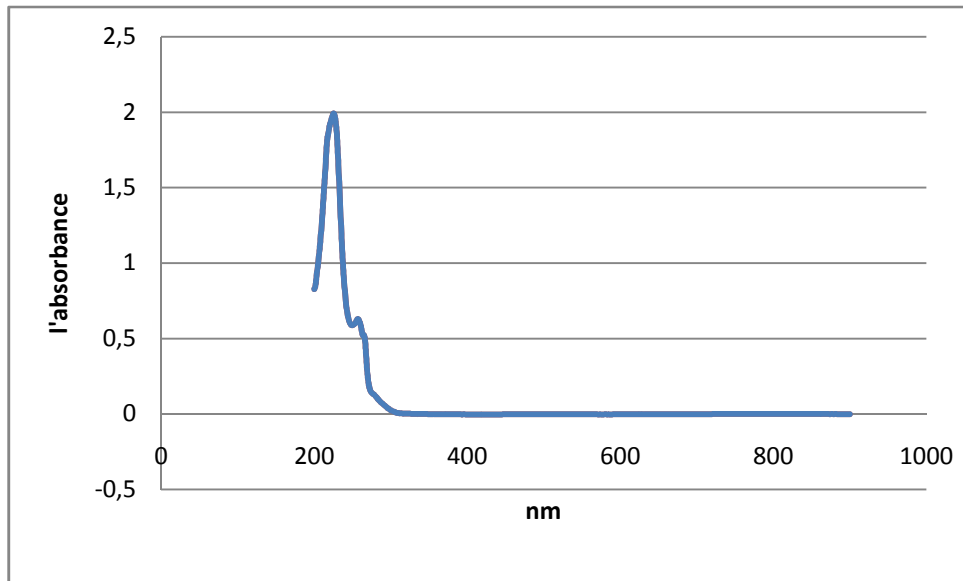


Figure II.5 : Spectre UV-visible de lidocaine dans une solution tampon de PH =5.1.

Tableau II.8: Le valeur de λ_{max} de lidocaine dans milieu de PH=5.1.

	<i>PH DE MILIEU</i>	<i>λ MAX (nm)</i>
<i>Lidocaine</i>	<i>5.1</i>	<i>220</i>

III.3. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 5.1)

III.3.a. Préparation de la solution mère :

On prépare une solution mère de 100 ml de lidocaine avec laquelle on procède a une série de dilutions afin de trace la courbe d'étalonnage.

0.2g  100ml

Tableau II.9: Les résultats d'absorbance.

<i>concentration</i>	<i>0.0005</i>	<i>0.0006</i>	<i>0.0008</i>	<i>0.001</i>	<i>0.0015</i>
<i>Absorbance</i>	<i>0.6666</i>	<i>0.689</i>	<i>0.721</i>	<i>0.768</i>	<i>0.845</i>

Le tracé de $DO_{max} = f(C)$ nous a permis d'avoir les courbes d'étalonnage correspondantes.

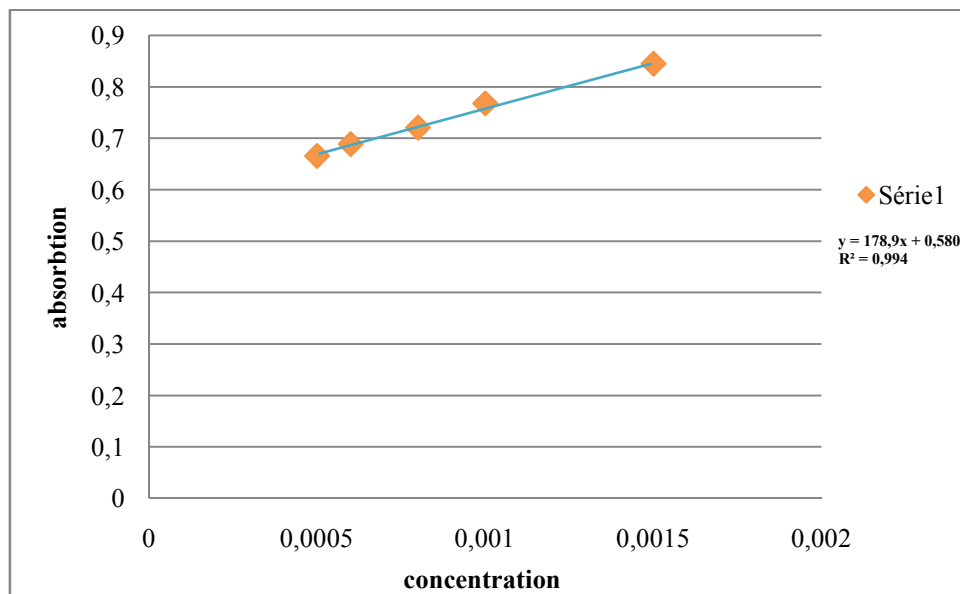


Figure II 9: courbe étalonnage de lidocaine a PH=5.1.

En traçant cette courbe d'étalonnage, on peut déterminer la valeur de ϵ qui correspond à la valeur de la tangente de la droite $DO_{max} = f(C)$.

Nous établissons ainsi la droite d'étalonnage représentant la densité optique, au maximum de la bande d'absorption, en fonction de la concentration C et qui obéit à la relation DeBeer Lambert. $A = \epsilon \cdot C \cdot l$

Où:

- ✓ ϵ : Coefficient d'absorption spécifique ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)
- ✓ C : la concentration de la solution (mol/L)
- ✓ L : la longueur de la cellule en quartz ($1cm$).

Les valeurs des coefficients d'absorption spécifiques trouvées sont données dans les tableaux suivants.

Tableau II.10: Valeurs de ϵ du lidocaine à pH=5.1

<i>pH de milieu</i>	<i>5.1</i>
<i>ϵ ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$)</i>	<i>178.9</i>

IV. RESULTATS

IV. Control de qualité des pommades

IV.1. Qualités macroscopiques, organoleptiques et pH

Après avoir confectionné les pommades on procède au contrôle de la qualité de nos pommades selon des normes.

IV.2. Sens de l'émulsion :

IV.2.1. Test de dilution :

On introduit dans un tube à essai 1ml de la préparation et on ajoute 9 ml d'eau Distillée on agite pour essayer d'homogénéiser le mélange et on laisse reposer et on observe les préparations qui sont illustrées sur la **figure 4**.



P.H.M170220 P.C.B160220 P.H.R220120

Figure II.7 : les formulations dans l'eau et l'huile.

Tableau II.11 : les tests de miscibilité dans l'eau et l'huile

<i>Les formules</i>	<i>P.H.R220120</i>	<i>P.C.B160220</i>	<i>P.H.M170220</i>
<i>Dans l'eau</i>	+	-	+
<i>Dans l'huile</i>	-	+	-

(+) séparation de phase, (-) pas de séparation de phase.

IV.2.2. Les caractéristiques des formulations

Les caractères macroscopiques comme (couleur, homogénéité et texture ...) sont représentés dans le **tableau II.12**.

Tableau II.12 : Test visuel des formulations.

<i>Les différents effets</i>	<i>P.H.R220120</i>	<i>P.C.B160220</i>	<i>P.H.M170220</i>
<i>Texture</i>	<i>Inconsistant</i>	<i>Epaisse</i>	<i>Inconsistant</i>
<i>Aspect</i>	<i>Semi Liquide</i>	<i>Semi solide</i>	<i>Semi Liquide</i>
<i>Couleur</i>	<i>Blanchâtre</i>	<i>Jaune</i>	<i>Blanchâtre</i>
<i>Homogénéité</i>	<i>Bonne</i>	<i>mauvais</i>	<i>Bonne</i>
<i>Fluidité</i>	++	-	++

La fluidité : (-) Non fluide, (+) fluide, (++) très fluide.

IV.3. Homogénéité

- Nous avons vérifié l'homogénéité des pommades en les étalant en couche mince sur une surface plane à l'aide d'une spatule. La répartition régulière des excipients a été notée pH.

- pH doit être voisin de 5.1 celui sébum n'être pas irritants et ils ne doivent pas réagir avec les substances actives incorporées, mais au contraire, favoriser leur pénétration cutanée.

- Le pH a été déterminé en mesurant celui d'une dilution au dixième de chaque pommade dans de l'eau distillée chaude. Dans les mêmes conditions le pH de chaque excipient a été mesuré.

IV.4. Les Test des colorants :

Est utilisée pour Détermination de type d'émulsion: Addition d'un colorant :

Le principe de ce test est : Sur une lame de verre on a déposé une goutte d'émulsion (colorant hydrophile et hydrophobe) puis ajouter une goutte des trois pommades, et on attend la diffusion des colorants afin de noter la nature des pommades préparées.

Les colorant utilise sont :

- A  Bleu de méthylènes
- B  Rouge Congo.



P.H.R

P.C.b

P.H.M

Figure II.8 : diffusion des colorants dans les pommades.

Tableau II.13 : Résultats de la coloration au bleu de méthylène et Rouge Congo.

<i>Les formules</i>	<i>Etalement</i>	<i>Test de colorant de bleu méthylène</i>	<i>Test avec colorant Rouge Congo</i>
<i>P.H.R220120</i>	+	<i>Bonne diffusion du colorant</i>	<i>Mauvaise diffusion du colorant</i>
<i>P.C.B160220</i>	-	<i>Mauvaise diffusion du colorant</i>	<i>Bonne diffusion du colorant</i>
<i>P.H.M170220</i>	+	<i>Bonne diffusion du colorant</i>	<i>Mauvaise diffusion du colorant</i>

Etalement : (-) difficile, (+) facile



P.H.R

P.C.b

P.H.M

Figure II.9 : l'étalement et test de colorants.

❖ *Discussion :*

La colorant bleu méthylène avec (P.H.R , P.H.M) donne une bonne diffusion c'est à dire notre pommades est de même nature que le colorant .

Le colorant Rouge Congo diffuse pas dans les pommades, alors les pommades et le colorant n'est pas de même nature.

Les colorants Rouge Congo soluble dans la cire d'abeille, et bleu méthylène ne diffuse pas avec cette dernière.

L'étalement des pommades à base des huiles (ricin, mélange) est plus facile que la pommade à base de cire d'abeille cela dépend de la viscosité de chaque pommade.

IV.5. pH :

Les résultats du pH des différentes pommades sont donnés ci-dessous.

Tableau II.14 : les résultats de pH.

<i>Les pommades</i>	<i>pH</i>
<i>P.H.R</i>	<i>4-5</i>
<i>P.C.B</i>	<i>5.5</i>
<i>P.H.M</i>	<i>5-5.5</i>

IV.6. Stabilité :

- *Avec la Température :*

Les pommades ont été chauffées à une température dépassant la température 35°C les pommades commencent fondre à cette température.

- *Avec le temps :*

Tableau II.15 : Stabilité des pommades par rapport au temps.

<i>Stabilité avec le temps (semaine)</i>	<i>P.H.R</i>	<i>P.C.B</i>	<i>P.H.M</i>
<i>1</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>2</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>3</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>4</i>	<i>-</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>5</i>	<i>-</i>	<i>+</i>	<i>+</i>
<i>6</i>	<i>-</i>	<i>+</i>	<i>-</i>

Les pommades ont été suivies avec le temps pour déduire de la stabilité de sa texture on remarque que pour la pommade PHR est stable à 3 semaines et PHM à 5 ensuite on note une nette séparation mais pour la PCB jusqu'à l'heure actuelle elle garde la même texture.

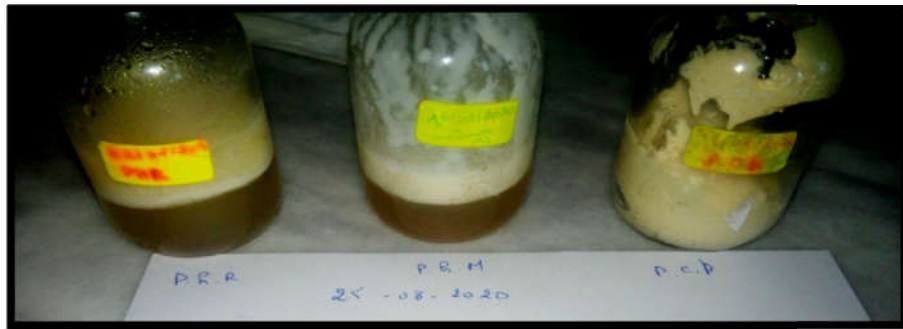


Figure II.10 : stabilité par en fonction du temps.

- **Stabilité a l'air**

Des flacons contenant les pommades ont été laissés à l'air libre, ouvertes et suivies à ce jour nous remarquons d'après les photos que PHR et PHM ont changé de couleur et d'aspect et la PCB a gardé sa couleur et texture à ce jour.



Figure II.11: Stabilité des pommades a l'air libre.

V. Cinétique de la libération du principe actif (pH = 5,1)



Figure II.12 : le dispositif expérimental de la libération du PA.

V.1. Mode opératoire :

L'étude des cinétiques de la libération de PA est réalisée avec une masse de 1g de pommade dans 100mL pour chaque milieu de pH.

Le taux de la libération de PA est déterminé par suivi cinétique des prélèvements à des intervalles de temps déterminés avec un dispositif équivalent à la cellule de FRANZ (3), qui ont été dilués avec la solution du pH, sous agitation constante durant toute la manipulation et une température constante de 37°C.

À l'aide d'une seringue, 1 ml du milieu de dissolution est prélevé et ensuite dilué dans des fioles de 10mL.

Le prélèvement est selon la méthode « non sink » : le volume utilisé est conservé tout au long de l'expérience la concentration du principe actif croît au cours du temps. On mesure l'absorbance par UV-Vis.

Le même mode opératoire est refait avec toutes les pommades.

Le taux de PA libéré est calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans les pommades selon la relation suivante :

$$mt = D.O .Vd.MM / \epsilon.Vf \quad \text{(I)}$$

$$\%Pa = mt / mi * 100 \quad \text{(II)}$$

- ✓ **D.O** : Densité Optique lue à chaque prélèvement
- ✓ **ε**: Coefficient d'extinction moléculaire
- ✓ **Vd**: Volume de dilution du prélèvement (10 cm³)
- ✓ **Vf** : Volume du flacon (réacteur) 100ml se change au court du temps
- ✓ **M.M** : Masse Molaire du principe actif.

V.2. Résultats et discussions :

Effet des excipients de la phase organique sur la libération de la lidocaine.

L'ensemble des courbes suivantes représentent la dissolution de la lidocaine à partir de différents excipients de la phase huileuse dans un milieu à pH à 5.1.

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée en fonction du temps exprimé en (min), sont tracées sur *Les figures 14 ; 15 ; 16 ; 17 ; 18 et 19.*

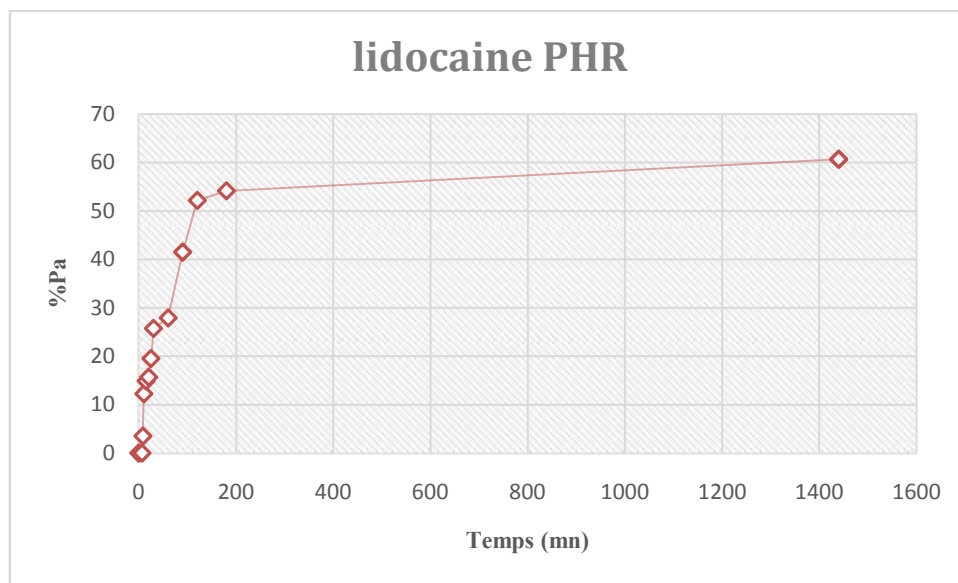


Figure II.13 : *Letaux de libération de lidocaine en fonction du temps à partir de PHR+L.*

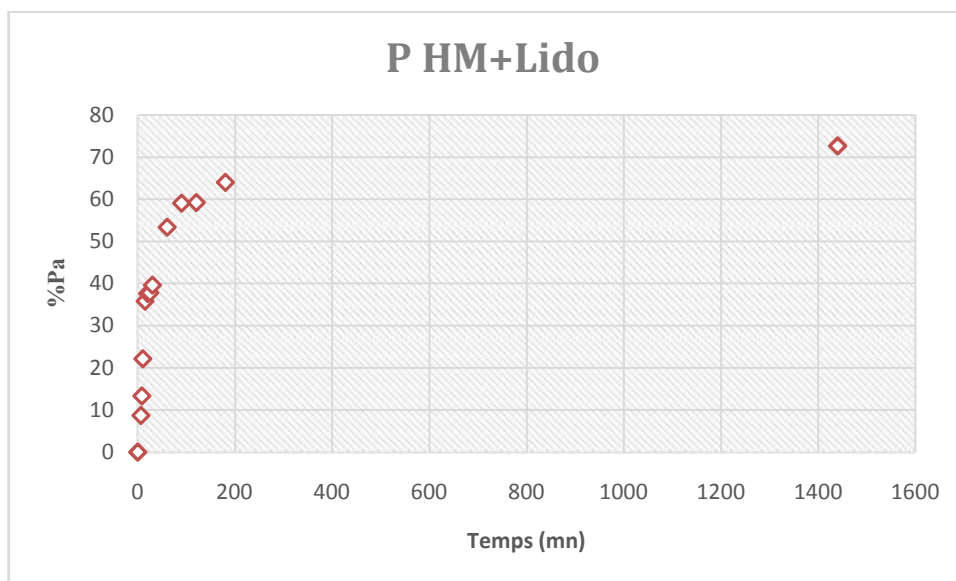


Figure II.14 : *Le taux de libération de lidocaine en fonction du temps.*

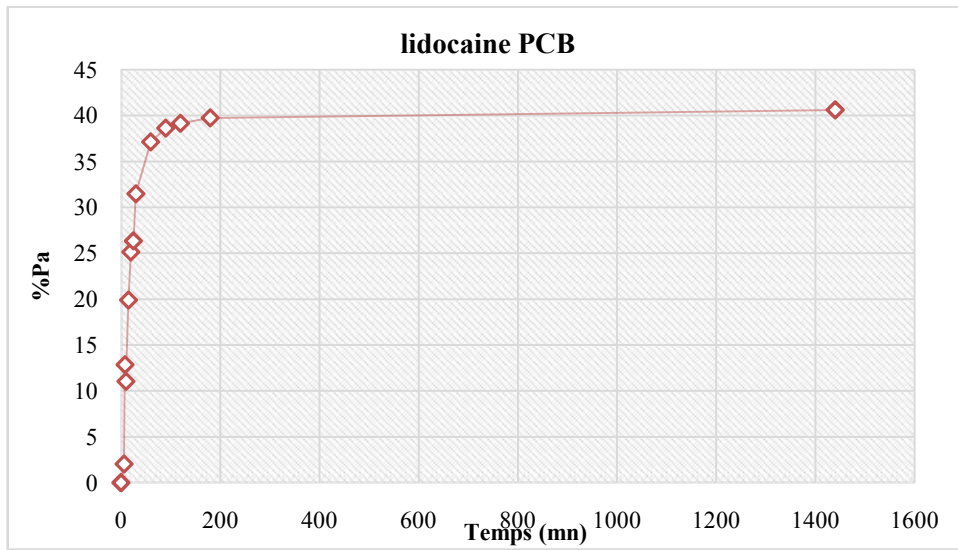


Figure II.15 : Le taux de libération de lidocaïne en fonction du temps à partir de pommade PCB+LIDO.

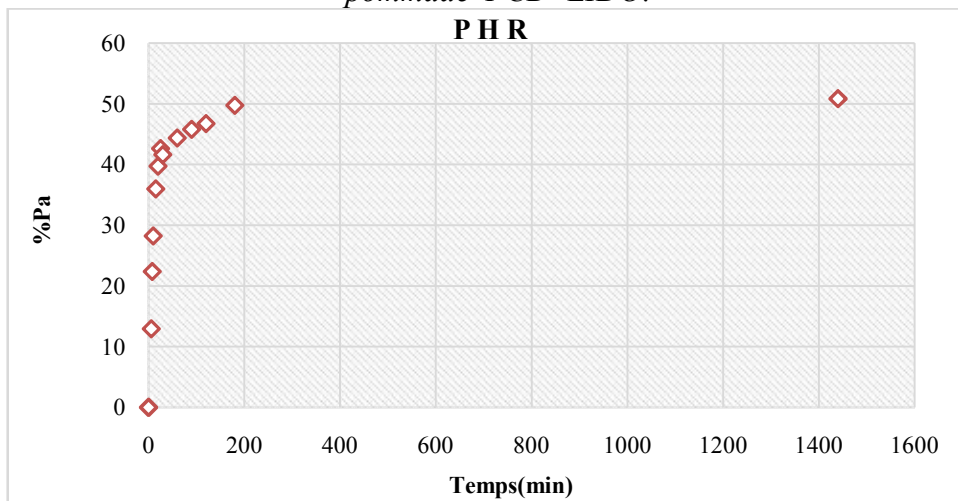


Figure II.16 :Le taux de libération de pommades en fonction du temps à partir de PHR sans lidocaïne.

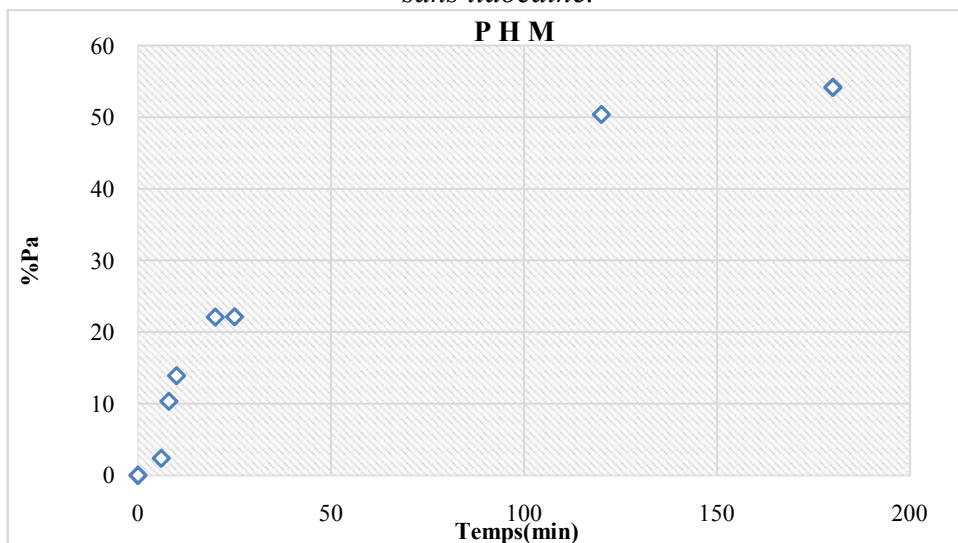


Figure II.17 : *Letaux de libération de pommades en fonction du temps à partir de PHM sans lidocaine.*

V.3. Interprétation des résultats de la cinétique de libération de la lidocaine

Le contrôle de la diffusion d'un principe actif à partir de tels systèmes est assuré par une émulsion dans laquelle le PA est dispersé ou dissous (pommade).

Donc, selon nos résultats expérimentaux on remarque une augmentation de la libération du PA en fonction du temps dans le milieu d'étude, nous remarquons que la cinétique est beaucoup plus rapide, quand on choisit un mélange d'huile ou l'huile de ricin seul comme constituant de la phase organique, par contre la cinétique de libération donne un taux de PA inférieure à celui des huiles quand on utilise la cire d'abeille comme constituant de la phase organique de l'émulsion, ceci est dû surtout à la pénétration difficile du liquide au sein de la pommade et la dissolution lente du PA dans le milieu choisit, qui influe aussi sur la diminution de la solubilité ou l'augmentation de la lidocaine, en prenant compte aussi la viscosité de la phase organique, tous ces facteurs peuvent influer sur la libération du principe actif.

Les formulations sans lidocaine ont été testées et elles ont donné un taux de libération de la lidocaine un peu bas par rapport aux formulations chargées en lidocaine ce qui confirme que la lidocaine a été bien dispersée dans la pommade et que la dissolution du principe actif a été bien faite.

Les meilleures formulations pour la libération de la lidocaine sont bien celle avec le mélange d'huile constituant l'émulsion et avec la lidocaine puisque un taux de libération a été évalué à 70% et l'huile de ricin a donné un taux de libération plus bas aussi.

*VI - ACTIVITÉ
ANTIBACTÉRIENNE DES
SOUCHES*

VI.1 Méthodologie expérimentale

Le but de cette partie est de réaliser une étude antibactérienne, les différents pommades synthétisés dans la première partie, ainsi que la méthode employée vis-à-vis des quatre souches: (Staphylococcus aureus, Bacillus Creus et Streptococcus Thermophiles) et une bactérie à Gram négatif (Escherichia coli).

VI.2 Matériel biologique

VI.2.1 Les micro-organismes

Les souches bactériennes choisies pour cette étude sont des bactéries pathogènes impliquées fréquemment dans la contamination et l'altération des denrées alimentaires.

Les souches sélectionnées sont :

(Staphylococcus aureus, Bacillus Creus et Streptococcus Thermophiles) et une bactérie à Gram négatif (Escherichia coli).

VI.2.3 Milieux de culture

Les milieux de culture doivent contenir les nutriments nécessaires au développement et au métabolisme des micro-organismes choisis. Ils doivent ainsi contenir au moins une source azotée, une source carbonée, une source de phosphore, ainsi que des micro et macronutriments (sels minéraux), éventuellement des facteurs de croissance. Les milieux de culture peuvent être solides ou liquides, synthétiques ou complexes, riches ou pauvres.

VI.2.3.1 Les milieux solides

Le choix d'un milieu de culture dépend des espèces à cultiver et l'objectif de l'étude à réaliser, pour cela nous avons utilisé un milieu de culture générale :

- Milieu Gélose nutritive.

VI.3. Repiquage des souches bactériennes

Les différentes souches bactériennes ont été repiquées par la méthode des stries, puis incubées à l'étuve à 37°C pendant 24 heures afin d'obtenir une culture jeune et des colonies isolées (des cellules bactériennes à leur phase exponentielle de croissance). Les colonies isolées ont servi à préparer l'inoculum.

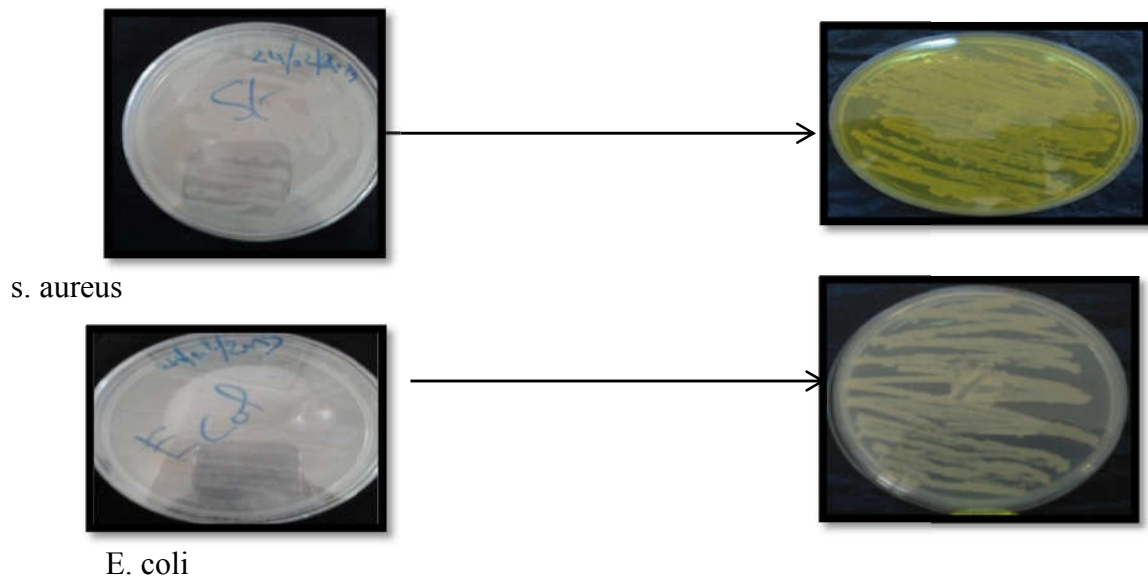


Figure II.18 : *Repiquages des souches bactériennes.*

VI.3.1 Préparation de cultures

Les souches sont ensemencées par stries dans un milieu de gélose nutritive, après incubation 24h à 37°C, des colonies bien isolées sont prélevées et émulsionnées dans 50 ml d'eau physiologique stérile (0,9 % NaCl). Afin de standardiser la suspension bactérienne, l'inoculum est ajusté à 0.5 Mc Farland correspondant à une densité optique de (0.08 à 0.10) à 625 nm. La concentration finale de l'inoculum est de 10^7 UFC/ml.

VI.4. Technique de diffusion en puits

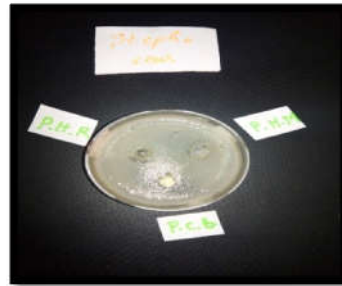
L'activité antibactérienne des différentes pommades formulées a été étudiée pour chaque souche bactérienne. À partir d'une culture de 18 à 20 h (10^5 - 10^6 UFC/ml). L'ensemencement de l'inoculum de 1 ml est réalisé en surface du milieu GN (gélose nutritive) préalablement coulé dans des boîtes de Pétri. Après 15 mn, des puits ont été découpés à l'aide de pipettes Pasteur (l'extrémité épaisse de 6 mm). Le fond des puits est obturé par une goutte de gélose GN pour limiter la diffusion des pommades sous la gélose. Ensuite, 50 μ l de chaque formulation dans chaque puits. Après diffusion (20 mn), les cultures sont incubées dans des étuves à la température de 37°C pendant 24 h, et les auréoles sont observées autour de chaque pommade.

VI.4.1 Mode opératoire

Les pommades ont été placées dans les puits sur la gélose nutritive, qui avaient été précédemment ensemencées avec l'inoculum contenant environ 10^5 - 10^6 UFC / ml de

bactéries testées. Les boîtes pétries été incubé à 37°C pendant 48h. Après incubation, l'activité antimicrobienne se traduit par un halo translucide autour des pommades.

➤ *Photos activite antibacterienne des formulations sans lidocaine*



Strepptoc



Bacillus



Ecoli



Staph

➤ *Photos des formulations avec lidocaine*



Ecoli



Bcillus



Staph



Strepptoc

Figure II.19 : activite antibacterienne des films vis –à –vis des défferents souches.

VI.5. Interprétations des résultats

❖ Formulations sans lidocaine

D'après les tests de diffusion sur gélose, La pommade PHM a donné une zone d'hydrolyse claire très importante en comparant avec PHR et PCB, pour la souche *Staphet Sterptcoc*, la formulations PHR et la pommade PHM ne donne aucun effet antibactérien vis-à-vis ces mêmes souches, on remarque aussi que PCB ne présente aucune activité antibactérienne vis-à-vis des souches testées. D après les photos on peut dire que juste la formulation PHM possède une bonne activité antibactérienne vis-à-vis des souches *BacilusetEcoli*.

❖ Formulations avec lidocaine

Presque la même sensibilité des souches a été notée puisque la PHM présente une très bonne activité antibactérienne même chargée en lidocaine qui n a pas affectée son caractère antibactérien, la souche *Staph* présente aussi une sensibilité en vers la pommade PHR.

Le tableau résume l'ensemble des résultats obtenus sur l'activitéantibactérienne .

Tableau II.16 : les résultats de l'activité antibactérien des différentes souches.

<i>Souche</i> <i>pommade</i>	<i>Staph</i>	<i>Sterptcoc</i>	<i>Ecoli</i>	<i>Bacilus</i>
<i>PHM⁰</i>	-	-	+	+
<i>PHM^L</i>	-	-	+	+
<i>PHR⁰</i>	-	-	-	-
<i>PHR^L</i>	+	-	-	-
<i>PCB⁰</i>	-	-	-	-
<i>PCB^L</i>	-	-	-	-

L : avec la lidocaine, 0 : sans lidocaine

(-) : L'absence des colonies dans la région circulaire

(+) : Présence colonies dans la région circulaire

VII. Test in vivo des pommades

Après avoir raser la peau du lapin a quartes endroits différents en faisant attention a ne pas le blessé la pommade a été appliquée sur les zones choisies, après applications et des piqures régulières avec la seringue l' application on a noté qu' après 5 minutes, le lapin n' a sentis aucune douleur et on a noté aucune réaction et pas d' irritation .

Le même protocole a été effectué pour une injection de lidocaine commerciale et on a noté des effets comparables a ceux des pommades :PHM, PHR

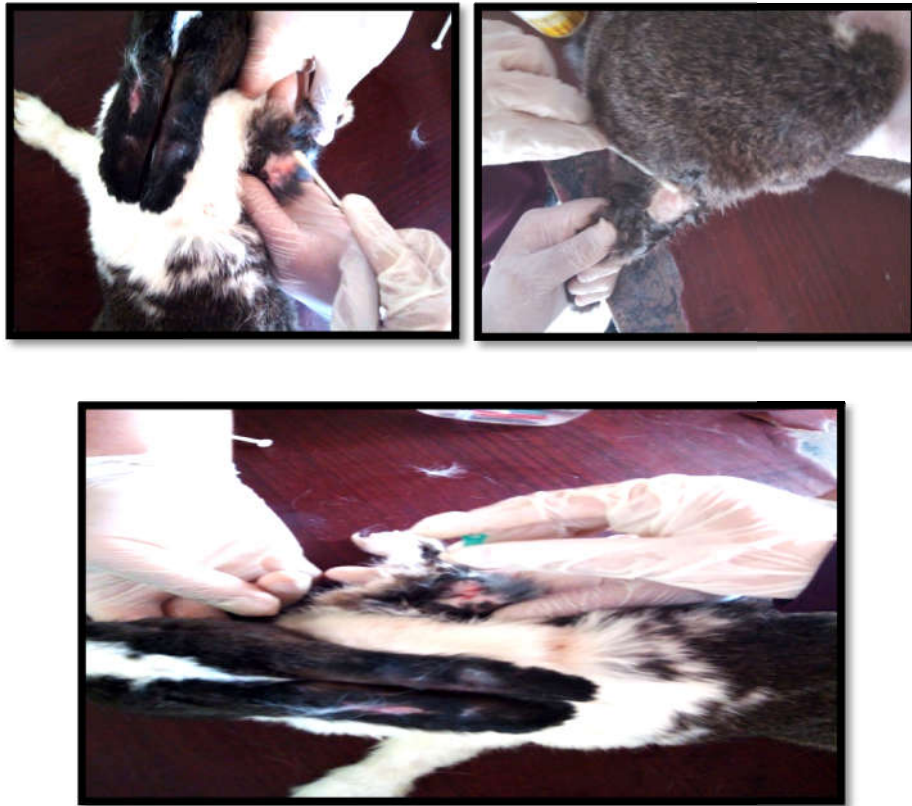


Figure II.20: les essais in vivo sur un lapin des formulations PHM et PHR.

CONCLUSION

GÉNÉRALE

Dans ce mémoire une étude bibliographique complète sur les émulsions, les pommades et les analgésiques tels que la lidocaine qui a été utilisé comme principe actif de nos formulations Beaucoup de test de composition ont été faites afin de déterminer la formulation exacte de la pommade, pour avoir une bonne texture crémeuse Plusieurs huiles ont été pris comme base de la phase organique de notre pommade puisque ils' agit d'une émulsion afin d'étudier l'influence de la phase huileuse sur la libération de la lidocaine.

Les résultats trouvés sur l'étude du contrôle de qualité de nos pommade a montré une bonne tolérance et le caractère hydrophile de la pommade a base de mélange d'huiles, et celle al'huile de ricin seul, par contre la pommade à base de cire d'abeille a tendance a être hydrophobe et très consistance.

La libération de lidocaine a été faites par deux formulations identiques une contenant la lidocaine et une ne contenant la lidocaine, le profil de libération est le même par contre la formulation ne contenant pas la lidocaine a donne un pourcentage plus bas que celui de la formulation chargé en lidocaine ce qui est logique puisque la concentration du PA se trouve augmenté dans le milieu de dissolution.

L'étude bactérienne a révélé que la pommade a un effet antibactérien ce qui lui donne un caractère plus résistant a certaines souches

A la lumière de ces résultats on peut dire que, les formulations préparés donne un aspect très interagissant pour une pommade a effet analgésique et bactérien, la bonne formulations a été sélectionnée à partir des résultats trouvés pour la libération de lidocaine.

L'activité antibactérienne des pommades vis-à-vis de ces souches, a révélé que la pommade a base de l'huile de ricin est la meilleur formulation comparant aux autres pommades qui ont donne des activités nulles ou une activité réduite

L'étude in vivo sur le lapin a montré le caractère, anesthésiant de la pommade au bout de 3 mn de temps.

Afin de compléter notre étude nous envisageons dans l'avenir de tester nos pommades in vivo pour une opération afin d'évaluer le caractère anesthésiant plus poussé.

Références expérimentales:

[1] : Pauline DUBUISSON Influence de la phase grasse et des polymères naturels sur les paramètres physico-chimiques en lien avec la perception tactile de l'émulsion Pour obtenir le diplôme de doctorat

[2] : https://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=280701

[3] : <https://www.bio-ec.fr/2018/05/31/evaleur-la-penetration-de-vos-produits-grace-aux-cellules-de-franz/>

Résumé

Le but de cette recherche est de préparer plusieurs formulations sous forme de pommade à base d'un anesthésique local, qui est la lidocaine. Le principe actif utilisé a été formulé sous forme de pommade en utilisant plusieurs huiles constituant la phase organique de cette pommade, un mélange d'huiles ainsi que l'huile de ricin seul et la cire d'abeilles afin de comparer la libération, de la lidocaine dans les trois formulations dans un milieu de pH reconstitué comme celui de la peau, puisque notre pommade va servir un usage cutané.

Une étude du contrôle de qualité de la pommade a été mise au point selon des protocoles utilisés en pharmacopée, ont révélés le caractère hydrophile et hydrophobe ainsi que la stabilité de celle-ci.

La cinétique de libération, a révélé que la pommade à base de cire d'abeille donne un pourcentage de libération de principe actif faible comparant à celle de la pommade à base mélange d'huile et l'huile de ricin seul. L'étude de l'activité antibactérienne a révélé que la pommade a une influence sur certaines souches microbiennes.

Mots clés :lidocaine,libération,pH, huile de ricin, formulations,pommade.

Abstract:

The aim of this research is to prepare several formulations in the form of an ointment based on a local anesthetic, which is lidocaine. The active principle used was formulated in the form of an ointment using several oils constituting the organic phase of this ointment, a mixture of oils as well as castor oil alone and beeswax in order to compare the release of lidocaine. in all three formulations in a reconstituted pH medium like that of the skin, since our ointment will be used for cutaneous use.

A study of the quality control of the ointment was developed according to protocols used in pharmacopoeia, revealed the hydrophilic and hydrophobic character as well as the stability of the latter.

The release kinetics revealed that the beeswax ointment gives a low percentage of active ingredient release compared to that of the ointment based mixture of oil and castor oil alone. The antibacterial activity revealed that the ointment has an influence on certain microbial strains.

Key words:lidocaine, release, pH, castor oil, formulations, ointment.

ملخص :

الهدف من هذا البحث هو تحضير عدة تركيبات على شكل مرهم يعتمد على مخدر موضعي وهو الليدوكائين. تمت صياغة المبدأ النشط المستخدم في شكل مرهم باستخدام عدة زيوت تشكل المرحلة العضوية لهذا المرهم ، ومزيج من الزيوت بالإضافة إلى زيت الخروع وحده وشمع العسل من أجل مقارنة إطلاق الليدوكائين. في جميع التركيبات الثلاثة في وسط أس هيدروجيني معاد تكوينه مثل الجلد ، حيث سيتم استخدام مرهمنا للاستخدام الجلدي.

تم تطوير دراسة ضبط جودة المرهم وفقاً للبروتوكولات المستخدمة في دستور الأدوية ، وكشفت عن الطابع المحب للماء والكاره للماء بالإضافة إلى ثبات الأخير. كشفت حركية الإطلاق أن مرهم شمع العسل يعطي نسبة منخفضة من إطلاق المكون الفعال مقارنةً بخليط المرهم من الزيت وزيت الخروع وحده. أظهر النشاط المضاد للبكتيريا أن المرهم له تأثير على سلالات ميكروبية معينة.

الكلمات الأساسية: إيدوكائين ، إطلاق ، درجة الحموضة ، زيت الخروع ، تركيبات، مرهم.