

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

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



FACULTE DE GENIE DES PROCEDES

DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :... ..

Série :... ..

Mémoire de Master

Filière : Génie des Procédés

Spécialité : Génie Pharmaceutique

FORMULATION ET OPTIMISATION DES GELS DE DICLOFENAC SODIQUE

Dirigé par :

BADAOUI Fatima Zohra

Maitre de conférences-A-

Présenté par :

BOURAS Malak

BENMECHRI Nour El houda

CHERIFI Sofia

Année Universitaire 2022/2023

Session : (juin)

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUXvi

LISTE DES FIGURES.....vii

LISTE DES ABREVIATIONSix

RESUME.....x

INTRODUCTION1

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1Gel.....3

I.1.1Définition.....3

I.1.2Mécanisme de formation des gels.....3

I.1.3Caractérisation des gels..... 5

I.1.4Types de gels..... 5

I.1.4.1 Organogel.....5

I.1.4.2 Hydrogel (Aqua gel) 7

I.1.4.3 Bigel 8

I.1.4.4 Emulgel 8

I.2 Diclofenac sodique..... 9

I.3. Plans d’expériences (DOE)..... 9

I.3.1 Définition d’un domaine expérimental 9

I.3.2 Applications des plans d’expériences 10

I.3.3 Conception expérimentale.....10

I.3.4 Plans de criblage ou paramétrique.....10

I.3.5 Plans surface de réponse.....10

CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES

II.1Matériel..... 12

II.1.1Produits..... 12

II.1.2Matériel utilisé 14

II.2Méthodes..... 14

II.2.1Validation de la méthode d’analyse du Diclofenac Sodique 14

II.2.2Formulation des gels..... 15

II.2.2.1 Méthode de préparation 15

II.2.2.2 Optimisation par un plan composite centré 16

II.2.2.3 Caractérisation 19

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1Validation de la méthode d’analyse 23

III.1.1Spécificité..... 23

III.1.2 Linéarité.....	23
III.1.3 Précision	24
III.1.4 Limite de détection et de quantification	24
III.2 Oléogel	24
III.2.1 pH et aspect	24
III.2.2 Optimisation par un plan composite centré	25
III.2.2.1 Analyse statistique.....	26
III.2.2.2 Analyse graphique	29
III.2.2.3 Discussion	37
III.2.2.4 Détermination de la formulation optimale	38
III.3 Caractérisation	40
III.3.1 pH et aspect	40
III.3.2 Dissolution in vitro.....	41
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE.....	48
ANNEXES	

Résumé

Le but de ce travail est de préparer les trois types de gels (Oléogel, Hydrogel, Bigel) qui contiennent le diclofenac sodique pour une libération prolongée. L'oléogel a été préparé à partir d'une phase huileuse, l'hydrogel à partir d'une phase aqueuse et le bigel c'est le mélange des deux. Trois parties ont été traitées dans ce travail : la première a porté sur la validation de la méthode d'analyse spectroscopique UV-visible. La deuxième est la préparation et l'optimisation des gels et la dernière partie est l'étude de la dissolution *in vitro* à 32°C dans un milieu PBS (pH=5,5) pour montrer une libération cutanée prolongée. Les résultats ont été analysés par MINITAB 16, le plan composite centré a été choisi pour l'étape d'optimisation. La concentration du Span 60, du Tween 20 et le Ratio eau ont été sélectionnés comme facteurs pour l'étude d'optimisation. La viscosité et la libération du DC après 6h ont été sélectionnées comme réponses. Les résultats montrent que la formulation optimale d'oléogel présente une viscosité =71,10% et une libération du DC après 6h=19,98% pour des niveaux des facteurs de Span 60= 9,27%, Tween 20= 2,61% et Ratio eau= 9,40%. L'étude de la dissolution *in vitro* montre que 28,14% du DC a été libéré pendant 6 heures à partir de l'oléogel, 13,9% à partir de l'hydrogel et 26,54% à partir du bigel. L'étude de la cinétique de libération montre que le meilleur modèle qui présente la libération du DC à partir de l'oléogel et le bigel est le modèle d'Higuchi, tandis que pour l'hydrogel c'est le modèle de Korsmeyer-Peppas avec une diffusion fickienne. Les gels formulés du DC peuvent être administrés pour une action transdermique à libération prolongée.

Mots clés : Diclofenac sodique, oléogel, hydrogel, bigel, libération prolongée, plans d'expérience.

Abstract

The aim of this work is to prepare the three types of gels (Organogel, Hydrogel, Bigel) that contain diclofenac sodium with sustained release. The organogel was prepared from an oily phase, the hydrogel from an aqueous phase and the bigel is the mixture of the two. Three parts have been treated in this work: The first one is the validation of the UV-visible spectroscopic analysis method. The second part is the preparation of the gels and the last part is the *in vitro* dissolution at 32°C in a PBS medium (pH=5,5) to show a sustained release. The results were analyzed by MINITAB 16, the central composite design was chosen for the optimization step. Span 60, Tween 20 and Water Ratio were selected as factors for the optimization study. Viscosity and DC release after 6h were selected as responses. The results show that the optimal organogel formulation has a viscosity =71.10% and DC release after 6h=19.98% for a Span 60= 9.27%, Tween 20= 2.61% and Water Ratio= 9.40%. The release of DC during 6 hours was of: 28.14% for the oleogel, 13.9% for the hydrogel and 26.54% for the bigel. The study of the release kinetics show that the best model, for oleogel and bigel is the Higuchi model and for hydrogel the Korsmeyer-Peppas model with a fickian diffusion.

Keywords: Diclofenac sodium, organogel, hydrogel, bigel, sustained release, experimental designs.

المخلص

الهدف من هذا العمل هو تحضير ثلاثة أنواع من المواد الهلامية (اوليوجيل , هيدروجيل, بيجيل) التي تحتوي على ديكلوفيناك الصوديوم مع إطلاق طويل الأمد. تم تحضير أوليوجيل من طور زيتي والهيدروجيل من طور مائي والبيجيل هو خليط من الطورتين السابقتين. تمت معالجة ثلاثة أجزاء في هذا العمل: الأول يتعلق بالتحقق من صحة أسلوب التحليل، والثاني هو تحضير المواد الهلامية والجزء الأخير هو الانحلال في المختبر عند 32 درجة مئوية في وسط انحلال (الرقم الهيدروجيني=5,5) إظهار إطلاق مستمر. تم تحليل النتائج بواسطة MINITAB.16

وتم اختيار المستوى المركب المركزي لخطوة التحسين. تم اختيار Span60, Tween20, et Ratio eau

كعوامل لدراسة الفرز. تم اختيار اللزوجة وإطلاق التيار المستمر بعد 6 ساعات كردود. أظهرت النتائج أن الصيغة المثلى للأوليوجيل لها لزوجة=71.10% وتحرر الديكلوفيناك بعد 6 ساعات =19.98% لامتداد =60=9,27%، توين =20=2.61% ونسبة الماء=9.40%

تم إطلاق التيار المستمر لمدة 6 ساعات 28,14% للأوليوجيل و13,9% للهيدروجيل و26,54% للبيجيل. تُظهر دراسة حركية الإطلاق أفضل نموذج بالنسبة للأوليوجيل والبيجيل هو نموذج هيجوتشي وبالنسبة للهيدروجيل، فإن النموذج الذي يمثل أفضل إصدار هو Korsmeyer-peppas Fickienne يتبع انتشار.

الكلمات المفتاحية: الديكلوفيناك صوديوم، اوليوجيل، هيدروجيل، البيجيل، التحرير المطول، تصاميم التجارب.