



ANNÉE : 2017 – 2018

N°1930/18

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par COULIBALY SIE ADAMA

**ETUDE DE QUELQUES PROPRIÉTÉS RHEOLOGIQUES
D'UN GEL MIXTE THERMOGELIFIANT POLOXAMER
407/AMIDON DE PATATE DOUCE (*IPOMOEA BATATAS*)
(*CONVOLVULACEAE*)**

Soutenue publiquement le 10 Juillet 2018

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur KOUADIO KOUAKOU LUC, Professeur titulaire
Directeur de thèse : Monsieur DALLY LABA ISMAËL, Maître de conférences agrégé
Assesseurs : Monsieur GBASSI KOMENAN GILDAS, Maître de conférences agrégé
: Madame KOUASSI AGBESSI THERESE, Maître-assistante

ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. HONORARIAT

| | |
|--------------------------------|------------------------------|
| Directeurs/Doyens Honoraires : | Professeur RAMBAUD André |
| | Professeur FOURASTE Isabelle |
| | Professeur BAMBA Moriféré |
| | Professeur YAPO Abbé † |
| | Professeur MALAN Kla Anglade |
| | Professeur KONE Moussa † |
| | Professeur ATINDEHOU Eugène |

II. ADMINISTRATION

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Directeur | Professeur KONE-BAMBA Diénéba |
| Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie | Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan |
| Sous-Directeur Chargé de la Recherche | Professeur Ag DEMBELE Bamory |
| Secrétaire Principal | Madame NADO-AKPRO Marie Josette |
| Documentaliste | Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert |
| Intendant | Monsieur GAHE Alphonse |
| Responsable de la Scolarité | Madame DJEDJE Yolande |

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

| | |
|--|-----------------------------------|
| M. ABROGOUA Danho Pascal | Pharmacie Clinique |
| Mmes AKE Michèle | Chimie Analytique, Bromatologie |
| ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. DANO Djédjé Sébastien | Toxicologie. |
| INWOLEY Kokou André | Immunologie |
| Mme KONE BAMBA Diéneba | Pharmacognosie |
| M. KOUADIO Kouakou Luc | Hydrologie, Santé Publique |
| Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle | Pharmacologie |
| M. MALAN Kla Anglade | Chimie Ana., contrôle de qualité |
| MENAN Eby Ignace | Parasitologie - Mycologie |
| MONNET Dagui | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie | COULIBALY SIE ADAMA |

Mme SAWADOGO Duni Hématologie
M. YAVO William Parasitologie - Mycologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie moléculaire
M. AMARI Antoine Serge G. Législation
AMIN N'Cho Christophe Chimie analytique
BONY François Nicaise Chimie Analytique
DALLY Laba Ismael Pharmacie Galénique
DEMBELE Bamory Immunologie
DJOHAN Vincent Parasitologie -Mycologie
GBASSI K. Gildas Chimie Physique Générale
Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan Pharmacologie
M. KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SACKOU Julie Santé Publique
M. KOUASSI Dinard Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane Santé publique et Economie de la santé
OUASSA Timothée Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama Chimie organique, Chimie thérapeutique
Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine Mathématiques-Statistiques
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
M. YAPI Ange Désiré Chimie organique, chimie thérapeutique
ZINZENDORF Nanga Yessé Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

| | | |
|------|--------------------------------|-----------------------------------|
| M. | ADJAMBRI Adia Eusebé | Hématologie |
| | ADJOUNGOUA Attoli Léopold | Pharmacognosie |
| Mmes | ABOLI-AFFI Mihessé Roseline | Immunologie |
| | AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S. | Pharmacie Galénique |
| | ALLA-HOUNSA Annita Emeline | Sante Publique |
| M | ANGORA Kpongbo Etienne | Parasitologie - Mycologie |
| Mmes | AYE-YAYO Mireille | Hématologie |
| | BAMBA-SANGARE Mahawa | Biologie Générale |
| | BARRO-KIKI Pulchérie | Parasitologie - Mycologie |
| M. | CABLAN Mian N'Ddey Asher | Bactériologie-Virologie |
| | CLAON Jean Stéphane | Santé Publique |
| Mmes | DIAKITE Aïssata | Toxicologie |
| | FOFIE N'Guessan Bra Yvette | Pharmacognosie |
| M. | KASSI Kondo Fulgence | Parasitologie-Mycologie |
| Mme | KONAN-ATTIA Akissi Régine | Santé publique |
| M. | KONAN Konan Jean Louis | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Mmes | KONATE Abibatou | Parasitologie-Mycologie |
| | KOUASSI-AGBESSI Thérèse | Bactériologie-Virologie |
| M. | MANDA Pierre | Toxicologie |
| | N'GUESSAN Alain | Pharmacie Galénique |
| Mme | VANGA ABO Henriette | Parasitologie-Mycologie |
| M. | YAYO Sagou Eric | Biochimie et Biologie moléculaire |

4- ASSISTANTS

| | | |
|--|------------------------------|-------------------------|
| M. | ADIKO Aimé Cézaire | Immunologie |
| | AMICHIA Attoumou Magloire | Pharmacologie |
| Mmes | AKOUBET-OUAYOGODE Aminata | Pharmacognosie |
| | ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille | Législation |
| | APETE Sandrine | Bactériologie-Virologie |
| | BEDIAKON-GOKPEYA Mariette | Santé publique |
| Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie | COULIBALY SIE ADAMA | |

| | | |
|------|---------------------------------|---|
| | BLAO-N'GUESSAN Amino Rebecca J. | Hématologie |
| M. | BROU Amani Germain | Chimie Analytique |
| | BROU N'Guessan Aimé | Pharmacie clinique |
| | COULIBALY Songuigama | Chimie organique, chimie thérapeutique |
| M. | DJADJI Ayoman Thierry Lenoir | Pharmacologie |
| | DJATCHI Richmond Anderson | Bactériologie-Virologie |
| Mmes | DONOU-N'DRAMAN Aha Emma | Hématologie |
| | DOTIA Tiepordan Agathe | Bactériologie-Virologie |
| M. | EFFO Kouakou Etienne | Pharmacologie |
| Mme | KABLAN-KASSI Hermance | Hématologie |
| M. | KABRAN Tano Kouadio Mathieu | Immunologie |
| | KACOU Alain | Chimie organique, chimie thérapeutique |
| | KAMENAN Boua Alexis Thierry | Pharmacologie |
| | KOFFI Kouamé | Santé publique |
| | KONAN Jean Fréjus | Biophysique |
| Mme | KONE Fatoumata | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M. | KOUAHO Avi Kadio Tanguy | Chimie organique, chimie thérapeutique |
| | KOUAKOU Sylvain Landry | Pharmacologie |
| | KOUAME Denis Rodrigue | Immunologie |
| | KOUAME Jérôme | Santé publique |
| | KPAIBE Sawa Andre Philippe | Chimie Analytique |
| Mme | KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde | Bactériologie-Virologie |
| M. | LATHRO Joseph Serge | Bactériologie-Virologie |
| | MIEZAN Jean Sébastien | Parasitologie-Mycologie |
| | N'GBE Jean Verdier | Toxicologie |
| | N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul | Chimie organique, chimie thérapeutique |
| Mmes | N'GUESSAN Kakwokpo Clémence | Pharmacie Galénique |
| | N'GUESSAN-AMONKOU Anne Cynthia | Législation |
| | ODOH Alida Edwige | Pharmacognosie |
| | SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle | Biochimie et Biologie moléculaire |
| | SICA-DIAKITE Amelanh | Chimie organique, chimie thérapeutique |

| | |
|------------------------------|-------------------------|
| TANOH-BEDIA Valérie | Parasitologie-Mycologie |
| M. TRE Eric Serge | Chimie Analytique |
| Mme TUO Awa | Pharmacie Galénique |
| M. YAPO Assi Vincent De Paul | Biologie Générale |
| Mme YAPO-YAO Carine Mireille | Biochimie |

5- CHARGEES DE RECHERCHE

| | |
|----------------------------|----------------|
| Mme ADIKO N'dri Marcelline | Pharmacognosie |
| OUATTARA N'gnôh Djénéba | Santé publique |

6- ATTACHE DE RECHERCHE

| | |
|----------------------------|---------------------|
| M. LIA Gnahoré José Arthur | Pharmacie Galénique |
|----------------------------|---------------------|

7- IN MEMORIUM

| | |
|-------------------------|------------------------------|
| Feu KONE Moussa | Professeur Titulaire |
| Feu YAPO Abbé Etienne | Professeur Titulaire |
| Feu OUATTARA Lassina | Professeur Titulaire |
| Feu COMOIE Léopold | Maître de Conférences Agrégé |
| Feu GUEU Kaman | Maître Assistant |
| Feu ALLADOUM Nambelbaye | Assistant |
| Feu COULIBALY Sabali | Assistant |
| Feu TRAORE Moussa | Assistant |
| Feu YAPO Achou Pascal | Assistant |

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1- PROFESSEURS

| | | |
|----|----------------|-----------------|
| M. | DIAINE Charles | Biophysique |
| | OYETOLA Samuel | Chimie Minérale |

2- MAITRES DE CONFERENCES

| | | |
|----|-----------------------|--------------------------|
| M. | KOUAKOU Tanoh Hilaire | Botanique et Cryptogamie |
| | YAO N'Dri Athanase | Pathologie Médicale |

3- MAITRE-ASSISTANT

| | | |
|----|---------------------|------------------------|
| M. | KONKON N'Dri Gilles | Botanique, Cryptogamie |
|----|---------------------|------------------------|

4- NON UNIVERSITAIRES

| | | |
|-----|-------------------------|------------------------|
| MM. | AHOUSI Daniel Ferdinand | Secourisme |
| | COULIBALY Gon | Activité sportive |
| | DEMPAH Anoh Joseph | Zoologie |
| | GOUEPO Evariste | Techniques officinales |
| Mme | KEI-BOGUINARD Isabelle | Gestion |
| MM | KOFFI ALEXIS | Anglais |
| | KOUA Amian | Hygiène |
| | KOUASSI Ambroise | Management |
| | N'GOZAN Marc | Secourisme |
| | KONAN Kouacou | Diététique |
| Mme | PAYNE Marie | Santé Publique |

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS
DE L'UFR
SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

| | | |
|-------------|---|--|
| Professeur | LOUKOU Yao Guillaume | Maître de Conférences Agrégé Chef de département |
| Professeurs | OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé | Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse APETE Sandrine DJATCHI Richmond Anderson DOTIA Tiepordan Agathe KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde LATHRO Joseph Serge | Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistant Assistante Assistante Assistant |

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

| | | |
|-------------|--|--|
| Professeur | MONNET Dagui | Professeur Titulaire Chef de Département |
| Professeurs | HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. AHIBOH Hugues AKE-EDJEME N'Guessan Angèle | Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle YAPO-YAO Carine Mireille | Maître-Assistant Maître-Assistant Assistante Assistante Assistante |

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

| | | |
|-------------|--|--|
| Professeur | SAWADOGO Duni | Professeur Titulaire Chef du Département |
| Professeurs | INWOLEY Kokou André DEMBELE Bamory KOUASSI Dinard | Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | ABOLI-AFFI Mihessé Roseline ADJAMBRI Adia Eusèbe AYE-YAYO Mireille BAMBA-SANGARE Mahawa ADIKO Aimé Cézaire DONOU-N'DRAMAN Aha Emma KABLAN-KASSI Hermance KABRAN Tano K. Mathieu KOUAME Denis Rodrigue N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. YAPO Assi Vincent De Paul | Maître-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Maitre-Assistant Assistant Assistante Assistante Assistant Assistant Assistante Assistant |

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

| | | |
|-------------|--|--|
| Professeur | MALAN Kla Anglade | Professeur Titulaire Chef de Département |
| Professeurs | AKE Michèle AMIN N'Cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI Komenan Gildas | Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | BROU Amani Germain KPAIBE Sawa André Philippe TRE Eric Serge | Assistant Assistant Assistant |

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

| | | |
|------------|--------------------------------|---|
| Professeur | OUATTARA Mahama | Maître de Conférences Agrégé Chef de Département |
| Professeur | YAPI Ange Désiré | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteur | COULIBALY Songuigama | Assistant |
| | KACOU Alain | Assistant |
| | KOUAHO Avi Kadio Tanguy | Assistant |
| | N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul | Assistant |
| | SICA-DIAKITE Amelanh | Assistante |

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

| | | |
|-------------|--|---|
| Professeur | MENAN Eby Ignace H. | Professeur Titulaire Chef de Département |
| Professeurs | YAVO William DJOHAN Vincent | Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | ANGORA Kpongbo Etienne BARRO KIKI Pulchérie KASSI Kondo Fulgence KONATE Abibatou VANGA ABO Henriette MIEZAN Jean Sébastien TANOH-BEDIA Valérie | Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistant Assistant Assistante |

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

| | | |
|-------------|--|--|
| Professeur | KOFFI Armand A. | Maître de Conférences Agrégé Chef de Département |
| Professeurs | AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël | Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | AKA ANY-GRAH Armelle A.S. N'GUESSAN Alain | Maître-Assistant Maître-Assistant |

| | |
|------------------------------|----------------------|
| ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille | Assistante |
| LIA Gnahoré José Arthur | Attaché de recherche |
| NGUESSAN Kakwokpo Clémence | Assistante |
| N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia | Assistante |
| TUO Awa | Assistante |

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTO GAMIE

| | | |
|------------|----------------------------|---|
| Professeur | KONE BAMBA Diénéba | Professeur Titulaire Chef de Département |
| Docteurs | ADJOUGOUA Attoli Léopold | Maître-Assistant |
| | FOFIE N'Guessan Bra Yvette | Maître-Assistant |
| | ADIKO N'dri Marcelline | Chargée de recherche |
| | AKOUBET-OUAYOGODE Aminata | Assistante |
| | ODOH Alida Edwige | Assistante |

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

| | | |
|-------------|------------------------------|---|
| Professeurs | ABROGOUA Danho Pascal | Professeur Titulaire Chef de Département |
| | KOUAKOU SIRANSY N'doua G. | Professeur Titulaire |
| | IRIE N'GUESSAN Amenan G. | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | AMICHIA Attoumou M | Assistant |
| | BROU N'Guessan Aimé | Assistant |
| | DJADJI Ayoman Thierry Lenoir | Assistant |
| | EFFO Kouakou Etienne | Assistant |
| | KAMENAN Boua Alexis | Assistant |
| | KOUAKOU Sylvain Landry | Assistant |

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

| | | |
|------------|-------------------------|---|
| Professeur | POLNEAU-VALLEE Sandrine | Maître de Conférences Agrégé Chef de Département |
| Docteur | KONAN Jean-Fréjus | Maître-Assistant |

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

| | | |
|------------|----------------------------|---|
| Professeur | KOUADIO Kouakou Luc | Professeur Titulaire Chef de département |
| | DANO Djédjé Sébastien | Professeur Titulaire |
| | OGA Agbaya Stéphane | Maître de Conférences Agrégé |
| | KOUAKOU-SACKOU J. | Maître de Conférences Agrégé |
| | SANGARE-TIGORI B. | Maître de Conférences Agrégé |
| Docteurs | CLAON Jean Stéphane | Maître-Assistant |
| | MANDA Pierre | Maître-Assistant |
| | DIAKITE Aissata | Maître-Assistante |
| | HOUNSA-ALLA Annita Emeline | Maître-Assistante |
| | KONAN-ATTIA Akissi Régine | Maître-Assistante |
| | OUATTARA N'gnôh Djénéba | Chargée de Recherche |
| | BEDIAKON-GOKPEYA Mariette | Assistant |
| | KOFFI Kouamé | Assistant |
| | NGBE Jean Verdier | Assistant |

DEDICACES

A ALLAH

Je dédie ce travail à Allah (SWT), Le Tout Miséricordieux pour m'avoir donné la vie, m'avoir assisté jusqu'aujourd'hui et de m'avoir donné l'opportunité de présenter ce modeste travail.

Je rends grâce au prophète Mohamed (Paix et salut sur lui). Puisse Dieu nous compter parmi ceux qu'Il a comblé de ces bienfaits et non parmi ceux qui ont encouru Sa colère ni de ceux qui s'égarent.

Amine.

A Mon Père : Feu Pie COULIBALY

Très tôt, tu m'as inculqué l'amour du travail bien fait et de l'ardeur à la tâche. Tu as été au début mais malheureusement pas à la fin. Que de privations essayées pour que j'en arrive là. Je sais que tu aurais tant aimé assister à cette thèse mais ALLAH en a décidé autrement ; cette thèse je te la dédie en guise de mon amour pour toi.

Merci papa et que le tout puissant ALLAH t'accorde sa grâce.

A ma mère : Irié LOU Tanan Odette

Chère maman que de sacrifices pour moi ton fils. Tu t'es toujours montré disponible à toutes mes demandes. Les mots ne sauraient exprimer exactement mes sentiments à ton égard. Malgré les difficultés, ton amour et ton soutien ne m'ont jamais manqué. Tu es pour moi le symbole de la patience et de la tolérance. Retrouve à travers ce travail la lumière et le calme auquel tu t'attendais depuis longtemps.

Que Dieu te garde longtemps à nos côtés.

A mes frères et sœurs

COULIBALY Sédigui Fati, Yerigban Hamed, Sanga Kader

Je sais que je peux compter sur vous tous à tout moment. Demeurons soudés comme nos parents l'ont toujours souhaité. Le succès est au bout de l'effort.

Merci à tous que Dieu vous protège.

A ma tante : TOURE Bintou

Cette thèse est l'aboutissement de ton amour et de ton soutien à mon égard. Je ne saurais te remercier assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

Dieu vous bénisse !

A la grande famille Coulibaly : COULIBALY Yaya, Sanga Mamadou, Pierre

Adama, Ouollo Allassani

Sachez que le Seigneur veille sur chacun de nous ; qu'il nous unisse davantage et nous comble de ses grâces.

A la grande famille Touré : TOURE Sié Abdoulaye, Teninan Ibrahim, Touré

Ouol Idrissa, Fatou

Vous m'avez chaleureusement accueilli. Vos bénédictions et encouragements n'ont jamais fait défaut durant mon cycle. Retrouvez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A la vielle Fanta Diaby :

Merci pour ton amour, ton soutien et tes conseils qui me permettent de m'améliorer et de grandir davantage en sagesse. Que la grâce de Dieu surabonde dans ta vie.

A mes amis et compagnons de tous les jours :

N'CHO Akichi Lesin, Bouila Bi Patrice, Koffi Adamo, Néné Alice, Mian Ahoua, N'gouandi, Koné Kolo, Adou Pascal, N'diaye, Kra wilfried, Loba, Sébastien, Kouamé Parfait, Sylvain,...

Vous avez été là dans mes moments de joie et de tristesse. Plus que des amis vous êtes mes frères de cœurs, que Dieu vous comble de bénédictions en tout temps.

**A mes amis de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et biologiques en particulier la
33^{ème} promotion**

Recevez ce travail en témoignage de notre amitié et notre soutien mutuel pendant les moments de découragement. Que Dieu nous guide sur le droit chemin afin que notre lien d'amitié se renforce au fil des années.

REMERCIEMENTS

- **Dr EFFI N'doua Esther et tout le personnel de la Pharmacie Artemia**
- **Dr Sokouri et tout le personnel de la pharmacie Palm club**
- **Dr Zadi Ago Marthe et tout le personnel de la pharmacie Sainte Marthe**
- **A Dr LIA Gnahoré José Arthur**
- **A la grande famille de SYNESS**
- **A l' AEMP**
- **A l'ADEPHARM**
- **Mr DJEBI**
- **Mr ADI**

*Merci pour votre soutien indéfectible que
Dieu vous garde et vous bénisse.*

***A NOS EMINENTS MAITRES
ET JUGES***

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC

- *Professeur Titulaire d'Hydrologie et de Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Chef de service du laboratoire d'hygiène à l'Institut National d'Hygiène Publique ;*
- *Responsable du Master d'homéopathie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Responsable du Master d'Hygiène Alimentaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques ;*
- *Responsable du Master Professionnel de la Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.*
- *Président du conseil pédagogique de l'Université Félix Houphouët Boigny*

Honorable Maître,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail malgré vos lourdes responsabilités. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude pour votre confiance. Sachez que je suis fier et heureux d'être compté parmi vos élèves. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

Je prie que les bénédictions de Dieu le tout puissant ne tarissent jamais à l'endroit de votre famille et vous.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur DALLY LABA ISMAEL

- *Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan*
- *Maitre de Conférences Agrégé de Pharmacie galénique et Industrielle*
- *Pharmacien des Hôpitaux*
- *Enseignant-chercheur au laboratoire de Pharmacie galénique et Législation pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan*
- *DEA de Conception, Réalisation et Evaluation de médicaments d'origine traditionnelle, option Pharmacotechnique*
- *DESS de Contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques*
- *Responsable des expertises Pharmacotechniques du Laboratoire de Contrôle des Médicaments du Laboratoire National de la Santé Publique d'Abidjan*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)*
- *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Pharmacie Galénique et Industrielle (SOAPGI)*

Cher maître,

Merci d'avoir accepté de conduire nos travaux de fin d'étude. Nous en sommes très honorés. A votre contact, nous avons pu confirmer l'image que nous avons de vous, vous êtes un homme ouvert, accueillant mais aussi de principe. Votre rigueur scientifique nous impose une grande admiration et un profond respect. Que Dieu vous bénisse et veille sur vous !

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur GBASSI KOMENAN GILDAS

- ✓ *Maître de conférences agrégé de Chimie Physique Générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- ✓ *Professeur invité du Centre de Recherche en calcul Thermochimique de l'Ecole Polytechnique de Montréal au Canada (période 2014-2018) ;*
- ✓ *Chef de service du laboratoire de Contrôle des Aliments, des Eaux, et Boissons du Laboratoire National de la Santé Publique (LNSP) ;*
- ✓ *Titulaire d'un Doctorat en Chimie de l'Université de Strasbourg (France) ;*
- ✓ *Titulaire d'un Master en Science du Médicament de l'Université de Strasbourg (France) ;*
- ✓ *Titulaire d'un DEA en Chimie Physique de l'université Félix Houphouët-Boigny ;*
- ✓ *Titulaire d'un DESS en Contrôle de qualité de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan ;*
- ✓ *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;*
- ✓ *Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI) ;*
- ✓ *Membre du Réseau des Chercheurs en Génie des Procédés de l'Agence Universitaire de la Francophonie (AUF);*
- ✓ *Membre du Groupe de Recherche sur la Bioencapsulation (BRG).*

Cher maître,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité.

Veillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Je prie que Dieu se souvienne toujours de votre famille et vous dans ses bénédictions.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE

- ✓ *Docteur en pharmacie*
- ✓ *Maître-assistante au département de bactériologie virologie, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- ✓ *Pharmacien biologiste (CES biochimie clinique, CES hématologie, CES parasitologie, CES bactériologie)*
- ✓ *Titulaire du DEA de biologie humaine tropicale option Bactériologie-Virologie*
- ✓ *Responsable de l'unité de biologie à l'INHP (Institut national d'hygiène publique)*
- ✓ *1er prix d'infectiologie en 1992*
- ✓ *Lauréat du concours d'internat (1989-1990)*

Chère maître,

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter sans aucune hésitation de participer au jury de cette thèse. Ce travail, je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique averti.

Que le Seigneur vous bénisse et veille sur vous !

SOMMAIRE

| | |
|--|--------|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | XXVI |
| LISTE DE FIGURES..... | XXVIII |
| LISTE DES TABLEAUX..... | XXX |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PREMIERE PARTIE: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 5 |
| CHAPITRE I: GENERALITES SUR LA PATATE DOUCE..... | 6 |
| CHAPITRE II : GENERALITES SUR LES AMIDONS..... | 9 |
| CHAPITRE III : GENERALITES SUR LE POLOXAMER..... | 15 |
| CHAPITRE IV : LES GELS EN GALENIQUE..... | 23 |
| CHAPITRE V : GENERALITES SUR LA RHEOLOGIE..... | 28 |
| DEUXIÈME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE..... | 35 |
| CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES..... | 36 |
| I-MATERIEL..... | 36 |
| II-METHODES..... | 38 |
| CHAPITRE II : RESULTATS..... | 47 |
| DISCUSSION..... | 59 |
| CONCLUSION..... | 63 |
| RECOMMANDATIONS..... | 65 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 66 |
| ANNEXES..... | 67 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|--------------------------------|--|
| CO | : Caractères organoleptiques |
| EGF | : Facteur de croissance épidermique |
| F | : Force de cisaillement |
| GA | : Glycérolé d'amidon |
| DP | : Degré de polymérisation |
| ND | : Non déterminé |
| V | : Vitesse de sédimentation en cm. s^{-1} |
| R | : Rayon des gouttelettes ou des globules en cm |
| D1, D2 | : Densité des phases en g.cm^3 à 20 °C |
| G | : Accélération de la gravité 0, 981 cm.s^{-2} |
| η | : Viscosité de la phase dispersante ou phase continue, en Poise ou Pa. |
| Pa.s | : Pascal. Seconde |
| HLB | : Balance hydrophile/lipophile |
| M/m | : Masse/masse |
| N.mm | : Newton.millimètre |
| EA | : Empois d'amidon |
| O.E | : oxyde d'éthylène |
| O.P | : oxyde de propylène |
| P407 | : Poloxamer 407 |
| POE | : polyoxyéthylène |
| POP | : Polyoxypropylène |
| Tf | : Température de fusion |
| Tgel | : Température de gélification |
| TGF-β1 | : Facteur de croissance beta 1 |
| TMC | : Température de micellisation critique |

| | |
|-----------------|---|
| Tsol-gel | : Température de transition soluble-gel |
| UFR | : Unité de formation et de recherche |
| J1 à J28 | : Jour 1 à jour 28 |
| T0 | : Temps 0 |
| trs/mn | : Tours par minute |
| mJ | : MilliJoule |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 ; Tubercules d' <i>Ipomoea batatas</i> (convolvulaceae)..... | 7 |
| Figure 2 : Structure de l'amylose | 10 |
| Figure 3 : Structure moléculaire de l'amylopectine..... | 11 |
| Figure 4 : Différents états du grain d'amidon placé en excès d'eau en fonction de la température. | 12 |
| Figure 5 : formation du gel par micellisation des molécules de poloxamer 407 | 18 |
| Figure 6. Matériau soumis à une contrainte de cisaillement | 29 |
| Figure 7 : Schéma d'une géométrie plan-plan | 31 |
| Figure 8 : Schéma d'une géométrie cône-plan | 32 |
| Figure 9 : Schéma d'une géométrie de Couette | 32 |
| Figure10 : schéma d'extraction de l'amidon | 39 |
| Figure 11 : aspects macroscopiques des gels à base d'empois d'amidon. | 44 |
| Figure 12 : Gel mixte composé de 10g de P407 à 20% et de 2,5g de glycérolé d'amidon de patate douce..... | 48 |
| Figure 13 : Aspect du gel mixte (10g de P407 à 20%/2,5g de glycérolé d'amidon) au microscope polarisé au grossissement x10. | 49 |
| Figure 14 : Evolution de la viscosité du gel mixte en fonction de la température..... | 49 |
| Figure 15: Evolution de la viscosité en fonction du temps (mesurée à 60 trs/min) du gel mixte à base 10g P407 à 20%/2,5g GA (conservée à différentes températures) à 25°C à J28. | 51 |
| Figure 16 : Evolution de la viscosité en fonction du temps (mesurée à 60 trs/min) du gel mixte à base 10g P407 à 20%/2,5g GA (conservée à différentes températures) à 37°C à J28. | 51 |
| Figure 17 : Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA)..... | 52 |
| Figure 18 : Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/5g GA) | 53 |
| Figure 19: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA)..... | 54 |

| | |
|---|----|
| Figure 20: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/5g GA)..... | 55 |
| Figure 21: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement à 25°C à J28 du gel mixte (10g P407/2,5g GA) | 56 |
| Figure 22: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement à 37°C à J28 du gel mixte (10g P407/2,5g GA) | 57 |
| Figure 23: Evolution de la température de gélification en fonction de la quantité en GA | 58 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I : Différents types de poloxamers | 17 |
| Tableau II : préparation des empois d'amidons à différentes concentrations..... | 40 |
| Tableau III : Réalisation de gel à 80 g de gel à 20% et à 35% de poloxamer 407 | 41 |
| Tableau IV: Aspects macroscopiques des gels formulés à base d'empois d'amidon..... | 43 |
| Tableau V : Aspects macroscopiques des gels à base de glycérolé d'amidon..... | 45 |
| Tableau VI : Rendement de la méthode d'extraction de notre amidon de patate | 47 |

INTRODUCTION

La production mondiale en amidon est dominée par les pays développés. Plus de la moitié de cette production provient des Etats Unis, pays où le principal produit de base est le maïs. La communauté européenne, qui fabrique moins de la moitié de son amidon à partir du maïs, est quant à elle le premier producteur mondial d'amidon de blé et de féculé de pomme de terre [34]. Les amidons et leurs dérivés sont parmi les excipients les plus utilisés en pharmacie. Employés depuis longtemps à une très grande échelle par l'industrie agroalimentaire, certains amidons doivent être connus de l'industrie pharmaceutique et peuvent remplacer avantageusement certains excipients de synthèse plus chers [36].

Les amidons des végétaux tropicaux ont été moins étudiés que les amidons usuels, alors que la valorisation rationnelle d'un amidon implique la connaissance préalable de ses propriétés [15]. En effet, ses propriétés rhéologiques, son pouvoir liant, floculant et dispersant sont utilisés au plan industriel pour la fabrication des textiles, des colles et adhésifs, du papier-carton ou comme excipient dans l'industrie pharmaceutique [7].

Dans le domaine pharmaceutique, l'amidon est beaucoup utilisé dans la formulation de diverses formes galéniques (comprimés, suspensions buvables, crème, pâtes dentifrices) [58].

Actuellement, les principaux amidons utilisés dans les pays tropicaux, notamment en Côte d'Ivoire sont les amidons de blé, de maïs, de riz et de pomme de terre [36].

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la valorisation des substances naturelles en tant qu'excipients pharmaceutiques entrepris par le laboratoire de Pharmacie Galénique, Biopharmacie, Législation Pharmaceutique et de Gestion de l'Unité de Formation et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques et biologiques. La présente étude porte sur l'amidon de patate douce.

Ipomoea batatas (*convolvulaceae*) pour sa grande disponibilité dans les régions tropicales d'Afrique notamment en Côte d'Ivoire constitue une source importante d'amidon.

En effet, en Côte d'Ivoire, la patate douce représente 0,81% de la superficie des cultures vivrières pour une production annuelle d'environ 53000 tonnes en 2001[50] contre 47914 tonnes en 2015[26] et est essentiellement composée de patate douce à chair blanche et jaune.

L'utilisation pharmaceutique de l'amidon dans les formulations est fonction de ses propriétés fonctionnelles dont la coulabilité, la fluidité, l'adhésivité, le pouvoir d'éclatement, la taille des grains, la teneur en amylose et en amylopectine, la solubilité. Ces paramètres sont en relation avec le gonflement, le cisaillement ou la résistance physique, la densité, le coefficient de déformation (élasticité, plasticité) et le pouvoir gélifiant.

De ce fait, une plus grande connaissance des propriétés de l'amidon de patate douce est indispensable afin d'envisager son utilisation dans la formulation galénique de médicaments notamment les gels. En effet, l'amidon est une substance organique qui a des propriétés hydrothermiques et mucoadhesives [45] ; ainsi il donne un gel qui est généralement soumis au phénomène de rétrogradation limitant ainsi son utilisation en thérapeutique. Pour pallier cela, nous l'avons associé au poloxamer 407 qui est une substance minérale ayant des propriétés thermogélifiantes [11] qui lui ne se rétrograde pas.

L'intérêt de cette étude est de préparer un gel mixte composé d'amidon de patate douce et du poloxamer 407 (P407) qui soit thermogélifiant et mucoadhesif.

Ainsi, l'objectif général de notre travail a été de mettre au point un gel mixte thermogélifiant à base d'amidon d'*Ipomoea batatas* et de poloxamer 407.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- ✓ Formuler un gel mixte ;
- ✓ Etudier les propriétés rhéologiques du gel mixte
- ✓ Montrer l'influence du glycérolé d'amidon sur les propriétés rhéologiques du poloxamer 407.

La première partie de notre travail va porter sur des généralités concernant la patate douce, les amidons, les poloxamers, les gels en pharmacie et la rhéologie. La deuxième partie qui est expérimentale, présentera le matériel et les méthodes utilisés, les résultats et leurs interprétations puis les discussions.

Nous terminerons par une conclusion générale suivie de quelques recommandations.

PREMIERE PARTIE:
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I: GENERALITES SUR LA PATATE DOUCE

I-1 DESCRIPTION DE LA PATATE DOUCE

La patate douce appartient au règne végétal, à l'ordre des Solanales et à la famille des *Convolvulaceae*. En 1981, Cronquist établit la classification taxonomique suivante [19]:

Règne : *Plantae*

Sous-règne : *Tracheobionta*

Division : *Magnoliophyta*

Classe : *Magnoliopsida*

Sous-classe : *Asteridae*

Ordre : *Solanales*

Famille : *Convolvulaceae*

Genre : *Ipomoea*

Espèce : *Ipomoea batatas*

Les convolvulacées sont des plantes gamopétales, tétra cycliques superovariées.

Ce sont des plantes souvent volubiles, herbacées ou arbustives mais rarement arbres. Elles possèdent des feuilles alternes presque toujours simples ou lobées sans stipules avec des fleurs solitaires ou en inflorescences (grappes, cyme, glomérules ou inflorescences compliquées). Les fruits sont entourés le plus souvent de calice ou de feuilles persistantes. Ces fruits sont des capsules plus ou moins bassiformes, mais parfois des akènes. [21]

Les organes souterrains sont le plus souvent tubérisés parfois par déformation du parenchyme et apparition de cambiums tertiaires et de formation libéro-ligneuse supplémentaire.

On note au niveau de cette famille la présence de cellules lactifères isolées ou en files, un latex riche en résine purgative dans les organes tubérisés utilisés en médecine.

Ipomoea batatas donne des racines riches en amylose sucrées, comestibles appréciées dans beaucoup de régions chaudes. C'est une plante formée de tige de 2 à 3 m de long. Ces tiges sont rampantes parfois volubiles lorsqu'elles rencontrent un support. Les feuilles sont alternes avec des limbes variables, cordées ou en fer de lances, entières ou formées de 3 à 7 lobes. La tige donne, au contact du sol, des racines abondantes au niveau des nœuds qui sont des racines adventives. Parmi ces racines, certaines se gonflent démesurément par accumulation de substances de réserves. Ce sont des racines tubérisées comestibles appelées patates douces.



Figure 1 : Tubercules d'*Ipomoea batatas* (*convolvulaceae*) [57]

I-2 LA PATATE DANS LE MONDE

La patate douce occupe une place importante dans la production agricole des pays tropicaux. Elle se situe au 7^{ème} rang mondial des plantes à tubercules [24]. En zone tropicale la patate douce est cultivable toute l'année. Son cycle de culture est court de 4 à 5 mois.

Aux Antilles françaises, la patate douce est cultivée dans le cadre de l'agriculture de subsistance (5130 tonnes en Guadeloupe et 1840 tonnes en Martinique) et en Côte d'Ivoire 47914 tonnes [26].

I-3 LA CULTURE DE LA PATATE DOUCE

La culture de la patate douce exige un sol aéré, moyennement humide. C'est pourquoi dans les régions où la saison sèche est trop longue, sa culture commence au début de la saison des pluies [59].

Elle peut se poursuivre toute l'année dans les endroits marécageux, mais alors elle se fait sur billons afin que le sol surélevé ne soit pas trop imbibé d'eau.

La reproduction se fait par plantation de tubercules entiers ou fragmentés ou par bouturage des extrémités de tige. La maturité est marquée par le jaunissement des feuilles [21].

La patate douce se récolte à la main et est conservée dans des endroits secs.

Les tubercules de patate douce sont petits, de forme allongée ou arrondie, de couleur variable allant du blanc au jaune, en passant par le rouge et le pourpre. La diversité de couleur est due à la présence dans l'épiderme de carotènes qui sont des pigments de couleur jaune ou rouge.

CHAPITRE II : GENERALITES SUR LES AMIDONS

L'amidon est un polysaccharide d'origine végétale composé d'unités de glucose $C_6H_{12}O_6$. Il est la principale substance glucidique de réserve des plantes supérieures. L'amidon représente une fraction pondérale importante des matières premières agricoles. On le trouve stocké dans les organes de réserve des végétaux tels que les céréales (30-70 % de la matière sèche), les tubercules (60-90 %) et les légumineuses (25 à 50 %). L'amidon constitue la principale source d'énergie pour la vie animale et la moitié de l'amidon produit industriellement est destinée à l'alimentation humaine [10]. C'est un composé nutritionnel abondant, renouvelable, peu coûteux, qui se trouve dans les aliments et ayant de multiples fonctions comme épaississant, gélifiant, liant sous sa forme d'empois d'amidon granulaire et comme matières sucrantes, liantes, support lorsqu'il est utilisé sous forme hydrolysé. L'amidon est également utilisé dans de nombreux secteurs industriels non-alimentaires : la production papetière, l'industrie pharmaceutique, cosmétique, textile etc. [37].

II-1 ORGANISATION STRUCTURALE DES GRAINS D'AMIDON

II-1-1 Composition et structure moléculaire

L'amidon est constitué de deux glucanes structurellement différents : l'amylose, polymère linéaire (c'est à dire non branché) et l'amylopectine, polymère fortement branché. L'amylopectine est le constituant principal de la plupart des amidons [42]. La teneur en chacun des constituants est différente suivant l'origine de l'amidon.

II-1-1-1 Amylose

L'amylose est un polymère linéaire constitué de résidus D-glucopyranose liés par des liaisons α -1,4 (liaison avec l'oxygène glucosidique en position axiale) (Figure 2). Il est l'analogue α de la cellulose, qui, lui, est un polymère linéaire de résidus D-glucopyranose liés par des liaisons β -1,4 (liaison avec l'oxygène glucosidique en position équatoriale)

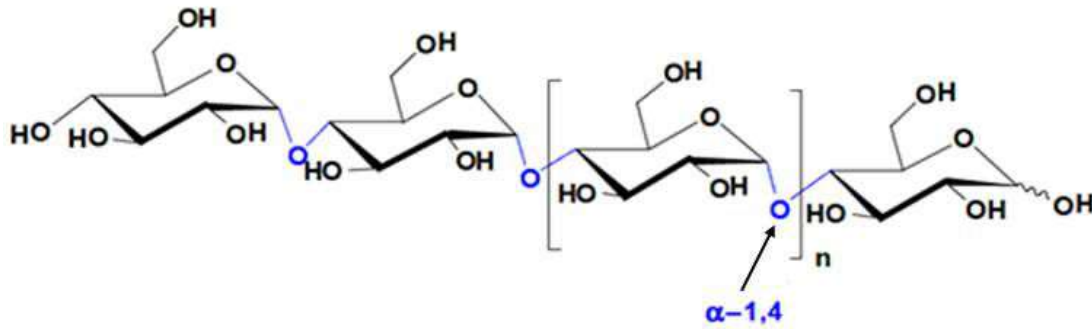


Figure 2 : Structure de l'amylose [54]

Cette seule différence dans la configuration de la liaison entre monomères est à l'origine de structures tridimensionnelles très différentes. La cellulose cristallise généralement sous la forme d'une simple (c'est à dire un brin) hélice avec deux résidus par tour (correspondant à un ordre n de la plus grande symétrie de rotation = 2) tandis que l'amylose native cristallise sous la forme de double hélice [23]. Ici aussi, différentes formes sont connues, qui diffèrent principalement par le contenu en eau des mailles unitaires. Classiquement, les molécules d'amylose forment des hélices gauches de 2,1 nanomètre de pas avec 6 résidus par tour ($n = 6$) [37, 56]. Dans la double hélice, les deux brins ont une orientation parallèle (c'est à dire avec leurs extrémités réductrices orientées dans la même direction). L'amylose native présente des degrés de polymérisation entre 500 et 6000 qui varient selon l'origine botanique de la molécule. Certaines chaînes d'amylose peuvent être faiblement ramifiées par des liaisons α 1,6. L'existence des chaînes linéaires de l'amylose ainsi que la flexibilité induite par les liaisons α 1,4 lui donne la capacité de complexer de nombreuses molécules hydrophobes telles que le butanol, des acides gras, l'iode moléculaire ou des tensioactifs [42]. Lorsque ce type de molécule et l'amylose sont mis en solution, il y a instantanément un arrangement en hélice de la chaîne macromoléculaire créant une cavité hébergeant la molécule hydrophobe.

II-1-1-2 Amylopectine

L'amylopectine est un polymère fortement branché constitué de résidus D-glucopyranose liés par des liaisons α . Les liaisons glucosidiques sont 1,4 sauf aux

points de branchement où elles sont 1,6 (Figure 3). 5 à 6 % des liaisons glucosidiques sont α 1,6.

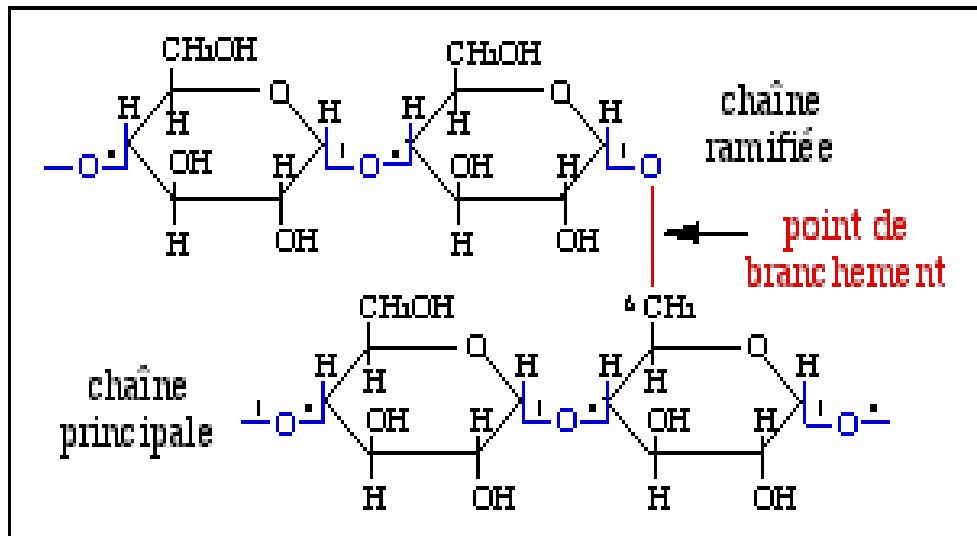


Figure 3 : Structure moléculaire de l'amylopectine[55]

Dans l'amylopectine, on distingue trois types de chaînes : des chaînes courtes (S, short ou A) de degré de polymérisation (DP) 12 à 20, des chaînes longues (L, long ou B) de DP 30 à 45, des chaînes de DP > 60 (chaînes C). Les chaînes de DP > 60 sont beaucoup moins nombreuses que les deux autres. Elles portent l'unique extrémité réductrice de la molécule et les chaînes longues se greffent sur elles. Suivant l'origine botanique, le rapport chaînes longues L/chaînes courtes S varie. L'ensemble des chaînes courtes sous forme de double hélice reliées à une même chaîne longue forme un Cluster (c'est-à-dire un bloc ou un réseau). 80 à 90 % du nombre total des chaînes d'amylopectine sont impliquées dans des Clusters, les autres chaînes assurant la liaison entre ces grappes.

La cristallinité des grains d'amidon est essentiellement due aux molécules d'amylopectine organisées en lamelles cristallines [10]. Dans le modèle de Cluster, il a été montré que dans le cas des amylopectines de maïs, chaque chaîne L porte 1,44 grappe constituée de 3,22 chaînes S [42]. De plus, chaque grappe est séparée de la

suivante par en moyenne 22 glucoses. Le nombre de chaînes S est donc plus grand que celui des chaînes longues.

Le haut degré de ramification de l'amylopectine ne lui permet pas de se rétrograder rapidement comme dans le cas de l'amylose. Cependant, on attribue à l'amylose la propriété de pouvoir gélifier très lentement.

II-2 PROPRIETES HYDROTHERMIQUES DES GRAINS D'AMIDON

L'amidon natif ne trouverait que peu d'applications dans l'industrie si on n'utilisait pas des traitements hydrothermiques ou thermo-mécaniques permettant de détruire sa structure granulaire [52].

A température ambiante, les grains d'amidon natifs sont insolubles dans l'eau. En présence d'un excès d'eau et à une température supérieure à 60°C, le grain d'amidon passe successivement par trois états (Figure 4) : gonflement, gélatinisation et solubilisation. Au cours du refroidissement, un gel physique se forme, c'est la rétrogradation.

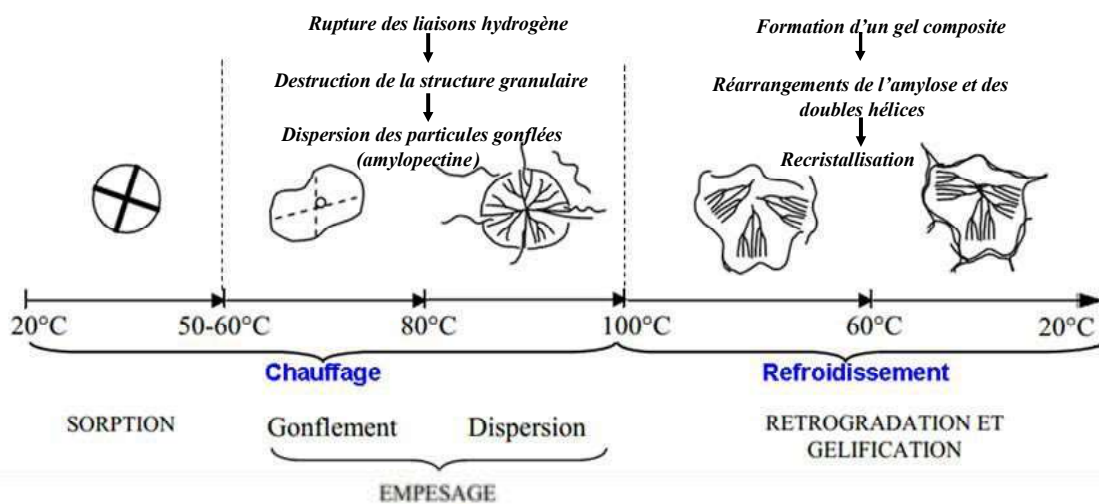


Figure 4 : Différents états du grain d'amidon placé en excès d'eau en fonction de la température. [54]

II-2-1 Gélatinisation

La gélatinisation est l'une des premières étapes communes à de nombreuses applications industrielles de l'amidon. Lorsque les grains d'amidon sont chauffés à une température suffisante en présence d'un excès d'eau, l'eau pénètre dans les grains et entraîne un gonflement de ceux-ci : il s'agit de la gélatinisation [37, 42]. Lorsque le chauffage se prolonge, l'amylose amorphe se solubilise dans le milieu. Les petites molécules d'amylose sont libérées plus facilement tandis que des températures pouvant atteindre 90 °C sont nécessaires pour avoir une dispersion totale, y compris celle des amyloses participant à la cristallisation de l'amylopectine. La température à laquelle débute la dispersion des amyloses dépend de l'origine botanique. Pendant cette dispersion, une perte de cristallinité au sein du grain, appelée empesage, se produit. L'état final est appelé empois d'amidon. L'obtention d'empois d'amidon est donc une déstructuration irréversible du grain conduisant à une solution comprenant des granules gonflés et des macromolécules solubilisées.

II-2-2 Rétrogradation

La gélatinisation correspond au passage d'un état thermodynamiquement métastable à un état instable, où les chaînes se réorganisent [42]. Lorsque la température diminue, l'amidon gélatinisé se réorganise pour atteindre un état énergétiquement plus stable. Les chaînes, après être sorties du grain, se recombinent sous forme de double hélice mais de manière aléatoire. La recristallisation se produit de proche en proche. Cette recristallisation porte le nom de rétrogradation. Au cours de ce phénomène, la solubilité de l'empois diminue pour finalement donner un gel blanc et opaque, mélange d'amylose et d'amylopectine. Dans le gel d'amidon, l'amylose recristallise plus vite que l'amylopectine. La température de fusion dans une zone riche en amylose sera de ~120 °C tandis qu'elle n'est que de 45 °C pour une zone riche en amylopectine. Pour des températures comprises entre la température de transition vitreuse et la température de fusion (T_f), le matériau est dans un état de caoutchouc. Dans ces conditions, les chaînes sont mobiles et il y aura initialisation et

propagation de la cristallinité du polymère. La Tgel est fonction du taux de plastifiant présent dans le matériau. L'eau agit comme plastifiant de l'amidon. Pour un amidon sec, la Tgel est de 227 °C tandis qu'en présence de 30 % d'eau, elle est de 64 °C.

CHAPITRE III : GENERALITES SUR LE POLOXAMER

III-1 DESCRIPTION

Les polymères thermosensibles sont représentés par les **poloxamers** qui sont introduits dans l'industrie pharmaceutique dans les années 1950 et sont utilisés dans les liquides, pâtes et solides. Ils sont maintenant répertoriés dans les pharmacopées américaines et européennes [1]. Ce sont des copolymères séquencés tri blocs amphiphiles [30]. Ils sont formés d'une partie centrale hydrophobe constituée de polyoxypropylène (POP) et de deux parties latérales hydrophiles de polyoxyéthylène (POE). Leur formule générale est la suivante [28] :



Avec 6 unités <a<128 unités et b>15 unités

Les poloxamers constituent un groupe important de tensioactifs non ioniques de haute masse molaire et faiblement toxiques. La valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) de ces polymères, est modulée par les variations de a et de b, autrement dit, par le rapport du nombre d'unités d'oxyde d'éthylène (OE) sur le nombre d'unités d'oxyde de propylène (OP).

En milieu aqueux, au-delà d'une certaine température et à partir d'une certaine concentration, les poloxamers s'associent pour former des micelles. Cette micellisation peut se traduire par une gélification réversible pour les concentrations de 16-20% en polymère ou une température supérieure à la température de gélification (Tgel) [53]

Ils sont enregistrés sous divers noms commerciaux pluronic®, Synpersonic® ou Tetronic®, Lutrol® [1].

✓ Utilisation des poloxamers

Les variations de la balance hydrophile/lipophile (rapport POE/POP) et de la masse molaire (longueurs des blocs POP et POE) des poloxamers se traduisent par des propriétés physico-chimiques variées permettant ainsi une grande diversité d'emploi.

C'est pourquoi les poloxamers sont une classe importante de surfactants ayant de nombreuses applications industrielles en tant que détergents, moussants, dispersants, émulsifiants, gélifiants, solubilisants et épaississants [9].

La capacité de certains poloxamers de passer de l'état liquide à l'état de gel, à une température de transition sol-gel, qui peut être proche de la température corporelle, rend ces dérivés très favorables à diverses applications médicamenteuses et cosmétiques [5]. Par ailleurs, l'ajout d'additifs (sel, alcools) permet de moduler précisément la température de gélification [13].

✓ Les différents types de poloxamers

En se référant à la formule générale des poloxamers :

$\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_a(\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)_b(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_a\text{OH}$, on distingue plusieurs types de poloxamers (Tableau I)

NB : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ est l'oxyde d'éthylène

$\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ est l'oxyde de propylène

Tableau I: Différents types de poloxamers. [28]

| Nombre d'unité de polymère Poloxamers | a (Oxyde d'éthylène) | b (Oxyde de propylène) | Masse moléculaire (g/mol) | pluronic® |
|---|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------|
| 124 | 12 | 20 | 2090-2360 | L44NF |
| 188 | 80 | 27 | 7680-9510 | F68NF |
| 237 | 64 | 37 | 6840-8830 | F87NF |
| 338 | 144 | 41 | 12700-17400 | F108NF |
| 407 | 101 | 56 | 9840-14600 | F127NF |

Parmi ces poloxamers, le plus étudié est le poloxamer 407 (P407) (Pluronic® F 127). En effet, le poloxamer 407 permet la formation de gels transparents, incolores, facilement lavables à l'eau, peu irritants pour la peau et les muqueuses [1, 46]. Il a été très tôt utilisé pour la fabrication de formes topiques [47], de formes vaginales [3, 14], des formes pour une action systémique [2, 20], pour la mise au point de systèmes à libération oculaire [53]. Il est soluble dans l'eau et dans les alcools.

Ses propriétés thermoréversibles, lui confèrent un grand intérêt dans l'optimisation de la formulation des médicaments. Il prend également un état de gel au-dessus de sa température de transition sol-gel, permettant ainsi une libération prolongée et contrôlée de la substance pharmacologiquement active. [11, 33, 16].

III-2 PROPRIETES GENERALES DU POLOXAMER 407

La propriété la plus importante pour son application dans les formes pharmaceutiques est la capacité des solutions de Poloxamer 407 à former des gels thermoréversibles, dont les propriétés rhéologiques dépendent largement de leurs concentrations.

Le phénomène thermogélifiant est parfaitement réversible et se caractérise par une température de transition soluble-gel ($T_{sol-gel}$). En dessous de cette température, l'échantillon reste fluide et bien au-dessus la solution devient semi-solide. La thermogélation résulte d'interactions entre les différents segments du copolymère [1]. Quand la température augmente, les molécules de copolymère Poloxamer 407 s'agglutinent en micelles. Cette micellisation est due à la déshydratation des blocs hydrophobes PO, qui représente la toute première étape du processus de gélification (**Figure. 5**). Ces micelles sont sphériques avec un cœur déshydraté (polyPO) et avec une enveloppe extérieure hydratée (chaînes polyEO). Cette micellisation est suivie d'une gélification pour des échantillons suffisamment concentrés par l'agencement de paquets de micelles.

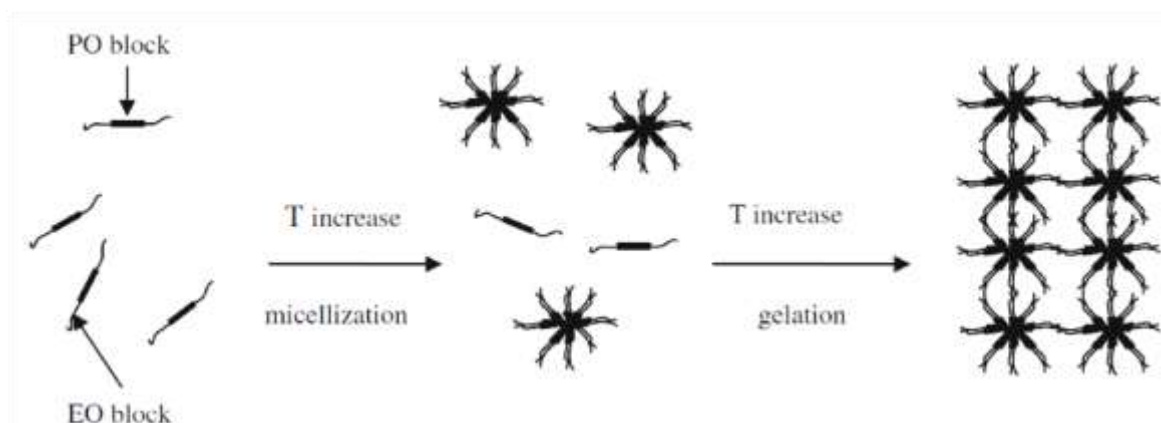


Figure 5 : formation du gel par micellisation des molécules de poloxamer 407
[1]

III-2-1 La micellisation

La micellisation des poloxamers est l'association en solution aqueuse des unimères de poloxamers qui forment alors des micelles composées d'un cœur hydrophobe d'oxyde de propylène (OP) et d'une couronne hydrophile d'oxyde d'éthylène (OE) [27]. Elle dépend principalement de la température, de la concentration en poloxamer et de la longueur des chaînes hydrophobes des poloxamers.

III-2-2 La thermogélification

Après que les micelles de poloxamers se soient formées, si l'on continue d'augmenter la température ou la concentration, les micelles peuvent s'organiser sous une phase paracrystalline de type cristal liquide et ainsi conduire à une gélification du milieu [44]. Cette gélification est réversible. Néanmoins tous les poloxamers ne sont pas capables de gélifier, leur partie hydrophobe doit dépasser une certaine masse molaire, qui a été évaluée à 1750 g/mol par R. L. Henry et I. R. Schmolka [31].

III-3 PROPRIETES MECANIKES DU POLOXAMER 407

III-3-1 Force mécanique du poloxamer 407

La résistance du gel augmente avec la température et la concentration de Poloxamer 407. Elle peut être altérée en présence de drogues ou d'additifs. Le diclofénac, l'éthanol et le propylène glycol affaiblissent la résistance du Poloxamer 407, tandis que le chlorure de sodium, le monohydrogénophosphate de sodium et la glycérine augmentent la résistance du gel [61]. La détermination de ce paramètre nécessite d'être complétée par des études d'adhésivité afin d'interpréter les résultats.

III-3-2 Propriétés bio-adhésives du Poloxamer 407

Définir les caractéristiques bio-adhésives est d'une grande importance notamment en cas de temps de contact prolongé, par exemple avec des formulations topiques (rectale, cutanée ou préparations ophtalmiques). La force de bio-adhérence est en général augmentée avec la force de résistance du gel ; et sa valeur est modifiée par les mêmes paramètres (par exemple, la température et la concentration du Poloxamer 407). La présence de différents solvants ou d'agents ioniques peuvent modifier les caractéristiques d'adhérence des formulations du Poloxamer comme cela a été mentionné précédemment.

Pour les formes rectales, la détermination des caractéristiques bio-adhésifs est d'un grand intérêt en raison des fuites fréquentes. Maintenir le médicament dans le rectum est un facteur très important pour éviter l'élimination de premier passage hépatique [39, 51]. D'autres tissus physiologiques ont été utilisés comme la cornée de lapin dans le cas des applications ophtalmiques mais le nombre de ces études est très limité.

III-4 POLOXAMER 407 DANS LE TRAITEMENT DES PLAIES OUVERTES, DES BRULURES ET REVETEMENTS DE PLAIES

Même avec la majorité du corps brûlé, les techniques de fermeture précoce de la plaie entraînent un meilleur taux de survie chez les patients. L'utilisation de préparations de Poloxamer pour la couverture de brûlure et le traitement des plaies ouvertes avec du gel à base de poloxamer 407 avec ou sans ajout d'agents bactéricides ou d'agents bactériostatiques, ou d'agents de débridement, ou de facteurs de croissance, et d'agents hémostatiques, a été analysée dans une revue de la littérature [31].

Par rapport aux films, les formulations de gel sont avantageuses en raison de leur

capacité à circuler dans les creux et suivre la configuration des contours d'une blessure, transportant des additifs au plus près possible de la surface des tissus endommagés.

Des préparations de topiques contenant du facteur de croissance épidermique (EGF), solubles dans l'eau pour le traitement de blessures ouvertes et des brûlures reposant sur le Poloxamer 407 contenant divers stabilisants, ont été évalués et l'activité pharmacologique des préparations de gel a été déterminée avec les modèles de plaie [17]. Comme tous les additifs étudiés conduisent à des effets délétères sur l'EGF, la stabilité des préparations de topique aqueuse d'EGF ont été formulée avec le Poloxamer 407 comme base de gel en salines en combinaison avec la gélatine ou amastatin comme un inhibiteur de la protéase. L'effet pharmacologique du gel d'EGF étudié avec le modèle de plaie ouverte chez la souris a révélé d'importants effets de guérison, plus élevés en comparaison avec le gel sans un inhibiteur de la protéase. Le gel d'EGF fait de Poloxamer 407 contenant un inhibiteur de la protéase serait une solution aqueuse prometteuse pour les préparations topiques d'EGF.

L'amélioration de la cicatrisation des plaies par transformation du facteur de croissance beta 1 (TGF- β 1) a été étudiée [49] en relation avec les caractéristiques de libération de différents systèmes de livraison d'actualité tels que le tampon phosphate salin, un gel de poloxamer 407, DuoDERM hydroactif, et un poly (éthylèneoxyde) hydrogel. Lorsque la libération du 125Iodine TGF- β 1 associée à des transporteurs a été mesurée dans des plaies profondes chez le rat. La guérison de la blessure a été analysée par histologie et par mesure de la surface de la plaie. Il est devenu évident que ces effets ont été plus importants lorsque le TGF- β 1 était formulé avec le gel de poloxamer 407, qui fournit la version la plus active du TGF- β .1. La conclusion était que l'amélioration de la guérison de la plaie par le TGF- β 1 était significativement dépendante du support utilisé pour sa délivrance sur le site de la plaie. Ceci montre l'importance de l'utilisation de systèmes adéquats de support des facteurs de croissance. Il en est ainsi quand d'autres

Diplôme d'Etat de docteur en pharmacie COULIBALY SIE ADAMA

protéines sont utilisées pour améliorer la plaie réparation et la cicatrisation des plaies.

Des préparations topiques telles que des onguents hydrophiles pour le traitement local des brûlures de la peau en profondeur ont été évaluées [22]. Des anesthésiques locaux carbizocaine et lidocaïne ont été utilisés comme médicaments. Des tests ont été effectués entre autres en utilisant Poloxamer 407 sous forme de gel formant composant.

CHAPITRE IV : LES GELS EN GALENIQUE

IV-1 DEFINITION [38]

Les gels font partie de la grande famille des excipients pour pommades, comprimés, et sirops. Ce sont également des formes galéniques. On distingue les gels dermopharmaceutiques, les gels d'hygiène capillaire, les gels ophtalmiques, les gels d'hygiène bucco-dentaire, les gels de la voie rectale, et les gels per os. Les gels sont constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. Ils résultent de l'hydratation des produits minéraux (silice, bentonite) ou de polymères organiques (alginates, celluloses modifiées, amidons). Ce sont des préparations de consistance semi-solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou de réaliser la pénétration percutanée de principes médicamenteux. Elles sont généralement utilisées en vue de leur action émollissante ou protectrice. Les gels présentent un aspect homogène. Ils sont constitués par un excipient, simple ou composé, dans lequel sont dissous ou dispersés habituellement un ou plusieurs principes actifs. La composition de cet excipient peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du principe actif. Ce sont également des formes pharmaceutiques modernes appliquées soit pour soigner des blessures, soit pour embellir la peau (gels de beauté). Ce sont des médicaments de la peau, des muqueuses, et des produits cosmétologiques modernes dont les formulations et méthodes d'études sont très voisines.

En effet, la formulation des gels dermopharmaceutiques, des gels d'hygiène capillaire, des gels ophtalmiques, des gels d'hygiène bucco-dentaire, des gels de la voie rectale, et des gels per os doit tenir compte des caractères propres de la peau (épiderme, derme, hypoderme) et de ses annexes (glandes sébacées et sudoripares, follicules pileux) ainsi que des caractères physico-chimiques du principe actif qui lui permettront ou non de franchir la barrière cutanée afin d'exercer une action générale.

Les gels font partie des différentes catégories de pommades. Les gels excipients peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique et être constitués par un système à une seule ou à plusieurs phases et selon leur nature, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou hydrophobes (lipophiles). La préparation peut contenir des additifs appropriés tels que des agents antimicrobiens, des anti-oxygènes, des agents stabilisants, émulsifiants ou épaississants.

Selon la définition de la Pharmacopée française, les gels pommades doivent être homogènes : il faut donc préparer un mélange onctueux facilement applicable (non abrasif), dans lequel les composants solubles ou insolubles, sont parfaitement dispersés et non visibles à l'application.

Le mélange des différents composants est réalisé en fonction du lieu de préparation (officine ou industrie) et des quantités à préparer.

A l'officine (laboratoire) on utilisera des mortiers, pilons, spatules, porphyres et en industrie, mélangeurs-malaxeurs, émulsionneurs, homogénéisateurs à filières, broyeurs colloïdaux, pour laminer et lisser les gels pommades.

La préparation « gels pommades » s'effectue en deux temps :

1/ Mélange des excipients pâteux : il s'effectue le plus souvent, après liquéfaction des excipients en commençant soit par celui qui a le point de fusion le plus élevé, soit dans l'ordre des quantités croissantes.

2/ Addition des principes actifs solides ou liquides : elle s'effectue en fonction :

- de la solubilité du principe actif dans l'eau et dans les huiles : on peut alors l'incorporer dans l'une des phases ;

- de l'insolubilité du principe actif : s'il est liquide, on pourra l'émulsionner, s'il est solide, on le dispersera dans une suspension (après l'avoir réduit en poudre fine et tamisé pour éviter tout effet abrasif).

IV-2 IMPORTANCE DES GELS EN PHARMACIE

Les gels offrent l'avantage d'être bien tolérés et lavables à l'eau, mais ils se conservent mal et présentent un certain nombre d'incompatibilités. Ils ne sont pas pénétrants.

IV-2-1 Application galénique des empois ou gels d'amidon [38]

IV-2-1-1 Agents liants

Portés à ébullition, les granulés d'amidon se dissolvent et libèrent les fragments d'amylopectines dans la solution. La texture devient longue et collante : c'est l'empois d'amidon qui est capable de lier intimement les particules de substances médicamenteuses qui ne pourraient pas s'agglutiner solidement sous la seule action de la pression.

IV-2-1-2 Agents gélifiants

Les empois donnent des gels « pommades, crèmes, suspensions » de consistance molle.

Lorsque les granulés d'amidon sont en solution puis, chauffés, ils atteignent un point où ils commencent à s'imbiber d'eau et où la cristallisation disparaît : l'amidon se présente sous forme de gel.

Si le traitement thermique se poursuit les granules gonflent de plus en plus, et la viscosité de la solution augmente. Si le chauffage se poursuit davantage les granulés vont se dissoudre libérant les fractions d'amylopectines dans la solution. La texture devient alors longue et collante. Lorsque la solution chauffée est refroidie, les fractions d'amylose vont former un réseau : c'est la gélification.

Ces propriétés viscosifiantes et gélifiantes sont utilisées dans la stabilisation des émulsions ou dans la fabrication des suspensions buvables ou des crèmes.

IV-2-1-3 Agents viscosifiants

Les empois augmentent la viscosité de certaines masses comme les suppositoires, les pommades, les crèmes, les suspensions où le principe actif est en suspension.

IV-2-1-4 Agents absorbants

Les empois absorbent les principes actifs en suspension dans la masse.

IV-2-1-5 Agents surfactifs

Ils améliorent les propriétés détergentes des solutions en favorisant l'exsudation et le nettoyage au niveau de la peau, des tissus et des muqueuses.

Ils améliorent les propriétés solubilisantes des solutions en augmentant la solubilité des principes actifs.

Ils améliorent les propriétés émulsionnantes et de suspensions des solutions en stabilisant les émulsions (L/H ou H/E) et les suspensions en augmentant la consistance de la phase aqueuse.

Ils améliorent les propriétés antimousses des solutions moussantes.

Ils améliorent les propriétés mouillantes des solutions au niveau des surfaces tissulaires.

IV-2-1-6 Effets thérapeutiques possibles

Introduits dans un médicament, ils peuvent modifier la vitesse de pénétration des principes actifs à travers la peau et les muqueuses et par là, influencer la durée de l'effet thérapeutique ainsi que la toxicité.

Cela est vrai pour différentes formes pharmaceutiques : collyres, pommades, suppositoires, comprimés, etc... Dans certains cas ils peuvent augmenter l'efficacité d'un médicament, mais l'effet inverse est aussi possible d'où des précautions à prendre dans leur utilisation.

IV-3 CLASSIFICATION DES GELS

IV-3-1 Les gels hydrophobes (oléogels)

Ce sont des gels dont les excipients sont constitués habituellement par de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, par des huiles grasses gélifiées par de l'oxyde de silicium colloïdal ou par des savons d'aluminium ou de zinc.

IV-3-2 Les gels hydrophiles (hydrogels)

Ce sont des gels dont les excipients sont habituellement l'eau, le glycérol, et le propylèneglycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des polymères carboxyvinyles ou des silicates de magnésium-aluminium. Ce sont des préparations à grands risques de contamination parce qu'elles comportent une phase aqueuse et elles sont destinées à la voie orale ou à être appliquées sur la peau et les muqueuses.

Ces gels sont actuellement très utilisés dans le domaine cosmétique. Les gels hydrophiles ayant pour base un mélange formé de glycérol, d'amidon et d'eau, chauffé avec précaution jusqu'à l'obtention d'une masse translucide, sont appelés glycérolés (exemple : le glycérolé d'amidon)

➤ LE GLYCEROLE

Il est constitué d'un mélange de glycérine, d'amidon et d'eau, que l'on chauffe pour obtenir une masse gélifiée et translucide.

✓ CARACTERES

Aspect: gel translucide , homogène, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau.

✓ UTILISATION

Usage dermatologique.

CHAPITRE V : GENERALITES SUR LA RHEOLOGIE

La rhéologie (du grec rheo qui signifie coulé et logos qui signifie étude) est la science de l'écoulement et de la déformation de la matière sous l'action de contraintes. Le terme de rhéologie a été introduit pour la première fois en 1920 par le scientifique américain Eugène Bingham (1878-1945). Les analyses rhéologiques permettent de caractériser l'ensemble des comportements intermédiaires entre les liquides parfaits (fluides newtoniens) et les solides purs (comportements hookéens). La rhéologie joue un rôle important dans les procédés de mise en œuvre des produits cosmétiques, à savoir notamment la rationalisation des opérations de mélange et de dispersion. Les études rhéologiques déterminent les interactions entre les poloxamers, les copolymères et les additifs.

Le comportement rhéologique des solutions à base de poloxamer peut être, soit newtonien (liquide), soit non newtonien (en gel), en se basant sur une température et la concentration en poloxamer. En dessous de la température de transition sol-gel, les solutions de poloxamer présentent des propriétés newtoniennes alors qu'au-dessus, ils présentent des propriétés non newtoniennes [6].

Cette étude rhéologique permet également de déterminer la température de gélification (T_{gel}), par balayage de température et en suivant la gélification des préparations. Pour caractériser les propriétés d'écoulement des matériaux, nous devons définir plusieurs termes. Considérons un matériau subissant une force de cisaillement F , illustré par la Figure 6.

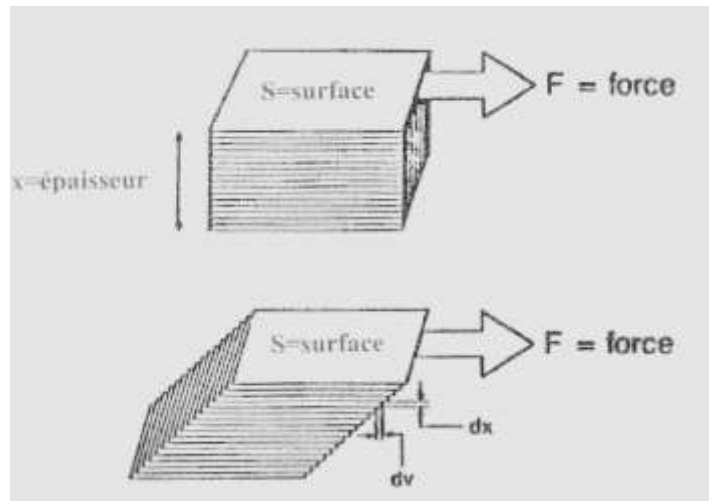


Figure 6. Matériau soumis à une contrainte de cisaillement [43]

Au repos, le matériau a une épaisseur x , une longueur l_0 . Faisons l'hypothèse que le bas du matériau (en contact avec le support) est fixe et que le haut peut bouger. A cause de la contrainte subie, la couche supérieure est déplacée d'une longueur dl , et son épaisseur varie de dx . Les différentes grandeurs permettant de caractériser les propriétés d'écoulement des matériaux sont :

- ✓ la **contrainte** σ , exprimée en Pa, définie comme la force de cisaillement F par unité de surface S créée ou produite par l'écoulement : $\sigma = F/S$ **Equation 1**
- ✓ la **déformation** γ , sans dimension, définie comme la variation du déplacement, quand on se déplace d'une couche à l'autre : $\gamma = l/l_0$ **Equation 2**

La déformation peut varier tout au long de l'épaisseur du matériau. Si l'écoulement est laminaire, l'écoulement sera maximum au niveau de la couche supérieure du matériau, et sera minimum au niveau de la dernière couche. Ainsi, si la couche supérieure du matériau bouge à une vitesse v , on peut définir :

- ✓ la **vitesse de cisaillement** $\dot{\gamma}$ (également nommé gradient de cisaillement ou taux de déformation), exprimé en s^{-1} , défini par :

$$\dot{\gamma} = \frac{dv}{dx} \quad \text{Equation 3}$$

Il correspond à la dérivée de la déformation par rapport au temps.

La **viscosité** η , exprimée en mPa.s, définie comme le rapport de la contrainte de cisaillement sur la vitesse de cisaillement correspondante. Elle correspond à la résistance du matériau à l'écoulement : $\eta = \frac{\sigma}{\dot{\gamma}}$ **Equation 4**

V-1 OUTILS DE CARACTERISATION

Les appareils permettant de caractériser les propriétés rhéologiques des gels et lotions cosmétiques sont principalement de deux types :

- ✓ les rhéomètres rotatifs ;
- ✓ les rhéomètres oscillants.

V-1-1 Rhéométrie rotative

En rhéométrie rotative, le fluide est soumis à un cisaillement entre deux surfaces solides, l'une en rotation autour de son axe (nommée rotor), et l'autre immobile (nommée stator). Les trois grandeurs expérimentales de base sont le couple C , l'angle de rotation du rotor mesuré à partir de la position au repos α , et la vitesse de rotation du rotor ω . Ces grandeurs peuvent être soit imposées, soit mesurées.

Les surfaces solides peuvent être de trois types :

- ✓ géométrie de Couette (cylindres coaxiaux) ;
- ✓ géométrie plan-plan ;
- ✓ géométrie cône-plan.

Les rhéomètres rotatifs peuvent être regroupés en deux grandes classes, selon que l'on impose la vitesse de rotation (c'est alors le couple exercé sur le corps de mesure qui est mesuré), ou que l'on impose le couple (la vitesse de rotation est alors mesurée dans ce cas). Mais on parle généralement de rhéomètre à taux de cisaillement imposé ou à contrainte imposée, car le taux de cisaillement est proportionnel à la vitesse de rotation, tandis que la contrainte est proportionnelle au couple.

.La description des principales géométries employées est réalisée ci-après.

V-1-1-1 Géométrie plan-plan

Avec cette géométrie, le cisaillement s'effectue entre deux plans parallèles, correspondants à deux disques de rayon r , séparés par une distance h , l'un tournant à la vitesse de rotation Ω en rad.s^{-1} , et l'autre restant fixe. La Figure 7 représente une géométrie plan-plan.

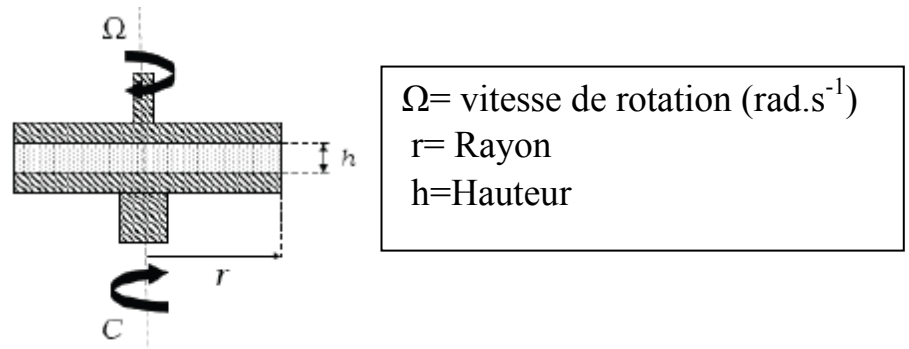


Figure 7 : Schéma d'une géométrie plan-plan [29]

Un des inconvénients de la géométrie plan-plan est la variation du taux de cisaillement en fonction de la position dans l'échantillon. Le gradient de cisaillement est nul au centre de la géométrie et est maximal aux extrémités. Cette hétérogénéité peut donc affecter la caractérisation du fluide, en particulier en dehors de son domaine newtonien.

V-1-1-2 Géométrie cône-plan

Avec cette géométrie, le cisaillement s'effectue entre un plan fixe et un cône de rayon r et d'angle α tournant à la vitesse de rotation Ω en rad.s^{-1} . L'angle entre le cône et le plan doit être très petit, généralement entre $0,1$ et 4° . La Figure 8 représente une géométrie cône-plan.

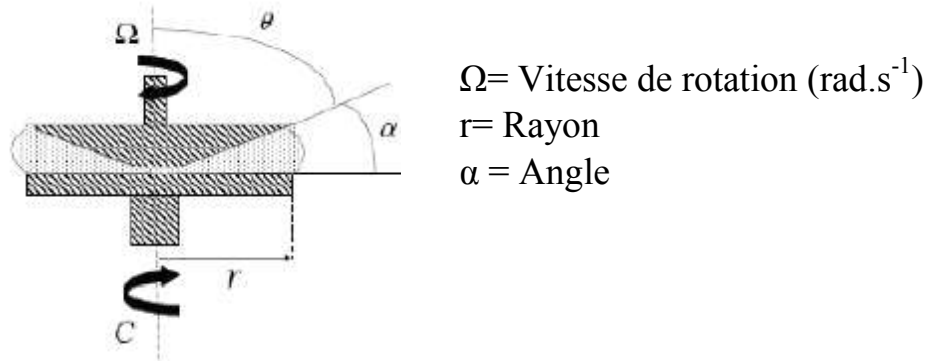


Figure 8 : Schéma d'une géométrie cône-plan [29]

Un des avantages de l'utilisation de cette géométrie est qu'elle assure un gradient de cisaillement uniforme dans tout l'échantillon. Mais cette géométrie ne permet pas l'obtention de mesures à forts gradients de vitesse ; en effet, il peut alors y avoir éjection de matière ou existence de recirculations et d'instabilités.

V-1-1-3 Géométrie de type Couette

Dans la géométrie de type Couette, le fluide est cisailé dans un entrefer, entre deux cylindres coaxiaux, le cylindre interne, de rayon R_i étant fixe, et le cylindre externe, de rayon R_e , étant mobile à la vitesse de rotation Ω en rad.s^{-1} . La Figure 9 représente une géométrie de type Couette.

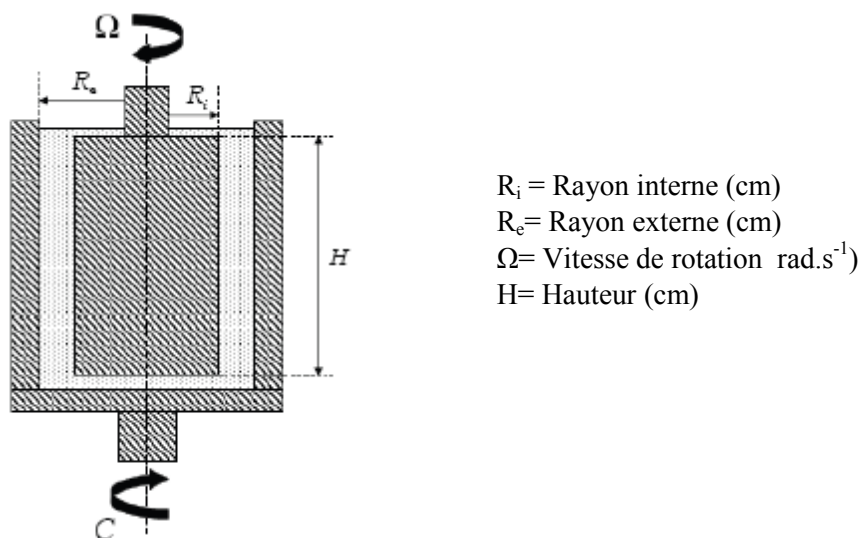


Figure 9 : Schéma d'une géométrie de Couette [29]

Cette géométrie est bien adaptée pour les fluides peu visqueux. De plus, les risques d'éjection de produit sont diminués, dus à la grande surface de contact entre les parois.

Ce type de géométrie coaxiale peut cependant présenter divers inconvénients : l'apparition de glissements à la paroi, la réorganisation de particules et enfin la déstructuration du produit lors de la mise en place du cylindre intérieur.

V-1-2 Rhéométrie oscillante

Contrairement aux rhéomètres rotatifs, le fluide est ici soumis à un mouvement oscillant, pouvant être de deux types. Un balayage en déformation ou en contrainte peut être effectué à une fréquence constante, ou bien un balayage en fréquence peut être effectué à une déformation constante. Les géométries utilisées avec ces rhéomètres sont les mêmes qu'en rhéométrie rotative, à savoir les géométries plan-plan, cône-plan et Couette. De même, les rhéomètres sont de deux types, à contrainte ou à taux de cisaillement imposé.

D'autre part, les rhéomètres rotatifs peuvent également faire des mesures sous oscillations, lorsqu'ils sont équipés d'un système d'oscillation.

V-2 ETUDE DU CARACTERE THIXOTROPE DU GEL

La viscosité apparente n'est plus fixée pour une valeur du taux de cisaillement mais dépend du paramètre temps ; elle a tendance à décroître quand on applique un taux de cisaillement constant. Cette diminution de la viscosité est due à la désorganisation (déstructuration) progressive de la structure tridimensionnelle.

La thixotropie est un phénomène réversible car après suppression du cisaillement et un temps de repos suffisant, la structure détruite se régénère graduellement. La reconstitution lente d'une structure préalablement perturbée par agitation est à l'origine du comportement thixotropique. Le comportement élastique initial est

remplacé par un comportement visqueux après agitation parce que la reconstruction de la structure est lente.

Ce phénomène est mis en évidence par l'apparition d'une boucle d'hystérésis lors du tracé de la courbe d'écoulement en charge puis en décharge. On parle de comportement thixotrope lorsque la contrainte en décharge est plus faible que celle en charge pour un même taux de cisaillement [41].

Un temps de reprise de structure (appelé reprise de thixotropie) court : le gel doit retrouver rapidement sa viscosité initiale à l'arrêt de l'étalement pour former un film homogène, et empêcher qu'il ne coule dans les pores de la peau.

DEUXIÈME PARTIE:

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I-MATERIEL

I-1 CADRE DE L'ETUDE

Cette étude s'est déroulée à l'Université Félix Houphouët Boigny dans le laboratoire de Pharmacie Galénique, Biopharmacie, Cosmétologie, Gestion et Législation Pharmaceutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan d' Août 2017 à Avril 2018.

I-2 APPAREILS

- Balance Testut T 62 type Bingo à affichage digital avec une précision 0,001g pour la pesée des tubercules de patates.
- Broyeur Retsch® GM 300 fabriqué en Allemagne (Annexe V) pour le broyage des tubercules de patates.
- Bassines plastiques en polyéthylène de 30 litres pour le stockage du lait d'amidon
- Différents tamis Prolabo en fer étamé de norme AFNOR de maille 0,300 mm, 0,200 mm, 0,125 mm, 0,100 mm, 0,050 mm, pour filtration du lait d'amidon
- Etuve MEMMERT type UL40 n°800963 réglée à 45°C, fabriqué en Allemagne (Annexe II) pour le séchage de l'amidon humidifié
- Mortier et pilon en porcelaine.
- Tamiseuse Retsch® réglée à 10 minutes et d'amplitude 70 tours, AS200 basic fabriqué en Allemagne (Annexe IV) pour débarrasser la poudre d'amidon de patate d'impureté et pour obtenir des particules fines.
- Osmoseur Thermo scientific type MicroPure UV n° série 41420202 fabriqué en Hungry qui permet d'obtenir de l'eau osmosée (débarrassée de matières

organiques et minérales dissoutes, de particules et toxiques, quantité suffisante pour l'extraction)

- Réfrigérateur Lebzrr fabriqué en Allemagne
- Microscope optique OPTIKA ITALY B-3383 POL, fabriqué en Italie (Annexe VI)
- pH mètre pour mesurer le pH au niveau du contrôle physico-chimique
- Viscosimètre rotatif HAAKE viscotester 550 à géométrie type couette relié au Cryostat JULABO F12 (-30°C à 100°C) (Annexe I)
- Un agitateur magnétique (MULTISTIRRER®) série VELP scientifica 6 (1000-10000 tours) (Annexe III)

I-3 MATIERES PREMIERES

- Poudre d'amidon de patate douce
- Glycérol bidistillé 99,5% lot : 161274109 fabriqué en France
- Eau osmosée
- Poudre de Poloxamer 407 lot BCBS3351V (SIGMA life science) fabriqué en Allemagne

I-4 PETITS MATERIELS

- Thermomètre à mercure
- Tige de verre
- Papier pH MERCK n°1.09535.0001
- Flacons de 20 ml pour recueillir l'empois d'amidon
- Deux béchers de 500 ml et 250ml de type SIMAX, fabriqués en République tchèque.
- Un cristalliseur en verre
- Une barre aimantée
- Lames et lamelles
- Portoirs

- Tubes à centrifugation
- Spatule

II-METHODES

II-1 METHODE D'EXTRACTION DE L'AMIDON

Cette extraction fait appel à une méthode simple, reproductible dans les conditions de travail au laboratoire et facilement réalisable en milieu industriel (figure 10).

Les tubercules épluchés sont pesés, lavés et découpés en morceaux. Les morceaux sont soumis à un broyage électrique à l'aide d'un Broyeur à 4000 tours pendant trois minutes. La pâte fine obtenue est reprise dans l'eau osmosée, puis passée à travers une série de tamis dont les mailles sont 0,300 mm, 0,200 mm, 0,125 mm, 0,100 mm, 0,050 mm

Le lait d'amidon obtenu subit une alternance de lavage à l'eau osmosée et de décantation jusqu'à l'obtention d'un dépôt blanc. Ce dépôt blanc constitue l'amidon recherché. Il est soumis à un séchage à l'étuve à la température de 45°C après étalement sur du papier aluminium. Après 48 heures, l'amidon séché est broyé finement, pesé et mis dans des bocaux hermétiquement fermés.

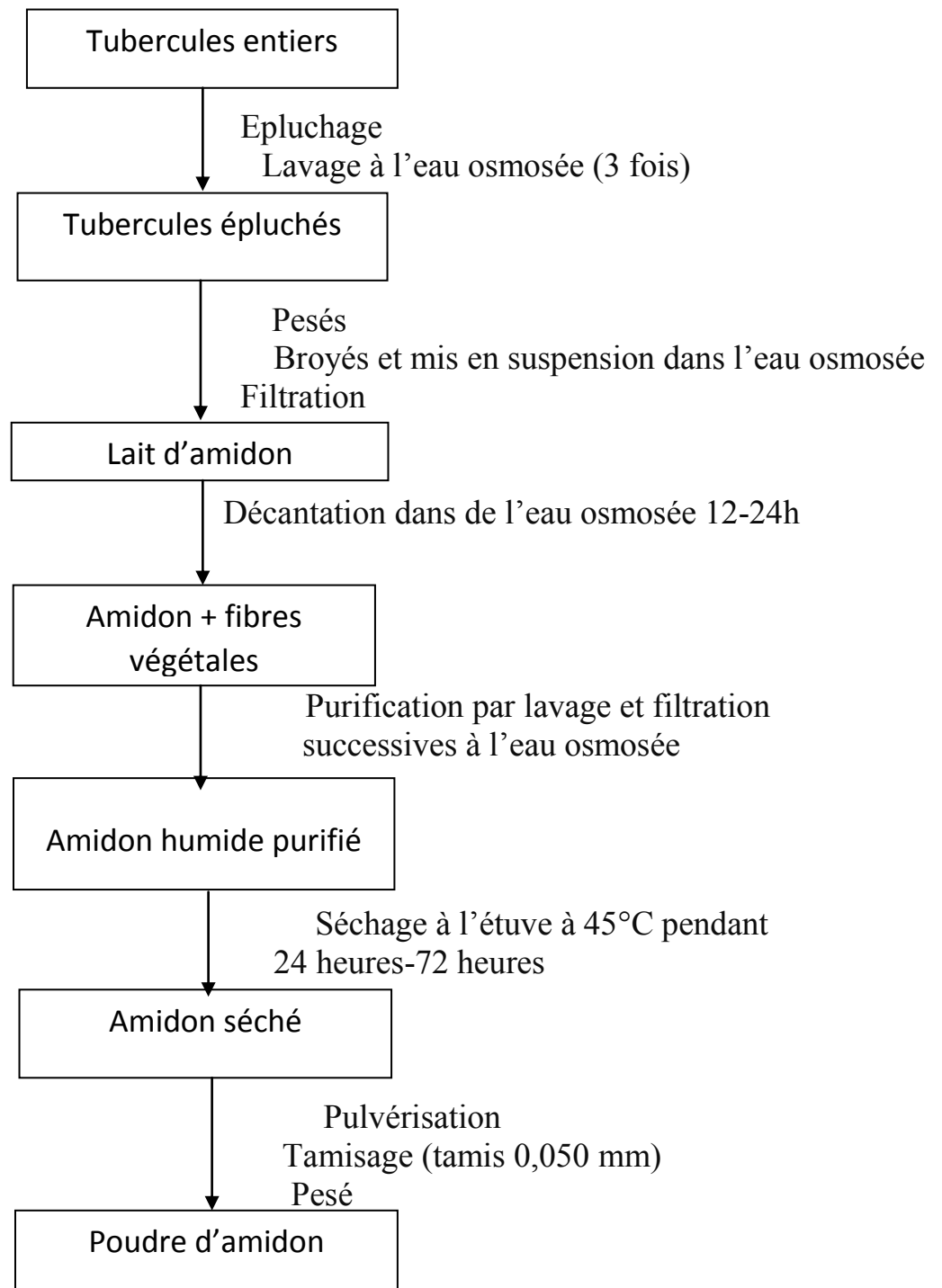


Figure 10 : schéma d'extraction de l'amidon [60]

II-2 PREPARATION DES EMPOIS D'AMIDONS A DIFFERENTES CONCENTRATIONS

Les empois d'amidons à différentes concentrations ont été réalisés selon le mode opératoire suivant :

- Introduire la quantité d'eau déminéralisée nécessaire dans le bécher de 250ml
- Ajouter X g de la poudre d'amidon par fraction en agitant à l'aide de la tige de verre
- Porter la solution au bain-marie Bain
- Agiter sans arrêt jusqu'à ce que le gel se forme pendant 30 à 45 minutes entre 80°C – 90°C
- Mesurer le pH de la préparation à l'aide du papier pH

Tableau II : préparation des empois d'amidons à différentes concentrations.

| Concentrations (w/w) | 1% | 2% | 3% | 4% | 5% | 6% | 7% | 8% | 9% | 10% |
|------------------------|------|----|------|----|------|----|------|----|------|-----|
| Amidon (g) | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3 | 3,5 | 4 | 4,5 | 5 |
| Eau déminéralisée (ml) | 49,5 | 49 | 48,5 | 48 | 47,5 | 47 | 46,5 | 46 | 45,5 | 45 |
| pH | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 |

II-3 PREPARATION DES SOLUTIONS DE POLOXAMER 407

La préparation des solutions de poloxamer 407 s'est faite à froid selon la méthode de Schomolka dans l'eau déminéralisée

➤ Méthode de SCHOMLKA [53]

- Introduire la quantité d'eau déminéralisée nécessaire dans un bécher de 250 ml
- Placer le bécher sous agitation dans un bac rempli de glace
- Ajouter la poudre de poloxamer 407 par petites portions dans le bécher sous agitation au microvortex à 1000 tours/minute pendant 4 heures jusqu'à dissolution complète du P 407.
- Placer le mélange obtenu au réfrigérateur à 4°C pendant 24h pour éliminer les bulles d'air
- Homogénéiser après 24h la solution par agitation douce pendant 15 minutes.

Deux solutions mères à 35% et 20% (g/g) ont été préparées. (Tableau III)

Tableau III : Réalisation de 80 g de gel à 20% et à 35% de poloxamer 407

| | X g de poloxamer 407 | X g d'eau |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| 20% de poloxamer 407 | 16 | 60 |
| 35% de poloxamer 407 | 28 | 45 |

II-4 PREPARATION DU GLYCEROLE D'AMIDON

Le glycérolé d'amidon a été préparé selon la formule inscrite dans la Pharmacopée Européenne [48] : Exemple du glycérolé d'amidon de patate douce

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Amidon pulvérisé de patate douce..... | 6,6 g |
| Eau distillée..... | 6,6 g |
| Glycérine..... | 86, 6 g |

- Peser la quantité d'eau distillée prescrite dans un bécher.
- Placer le bécher dans un bain-marie pour le chauffage
- délayez progressivement la poudre d'amidon de patate douce
- Ajouter la glycérine à la quantité prescrite et homogénéiser
- Chauffer entre 100-105°C en agitant continuellement jusqu'à épaissement du mélange.
- Continuer l'agitation hors de la source de chaleur jusqu'à refroidissement et obtention d'une masse translucide molle.
- Conditionnez dans un flacon 250 ml.

Précautions : ne pas chauffer à une température supérieure à 105°C, éviter les capsules en acier inoxydable.

II-5 PREPARATION DU GEL MIXTE (EMPOIS D'AMIDON /POLOXAMER 407)

II-5-1 Préformulation

Pour la préparation la solution de poloxamer 407, nous avons choisi le poloxamer à 20% car à cette concentration la formation de micelle est suffisante pour former un gel donc nécessaire pour une thermoreversion « solution-gel ». Par contre à la concentration de 35%, le poloxamer 407 se solidifie rapidement empêchant ainsi la formation de gel.

On prélève 7 ml de poloxamer 407 à 20% et 3 ml d'empois d'amidon (1%,2%,3%,4% ,5%,6%,7%,8%,9%,10%) à l'aide d'une seringue 5cc, introduit dans un flacon contenant une barre aimantée, le flacon est déposé au réfrigérateur pendant cinq minutes, ensuite déposé dans un bain de glace et l'ensemble est placé sur un agitateur magnétique.

Tableau IV : Aspects macroscopiques des gels formulés à base d'empois d'amidon et de poloxamer 407

| Mélange P407/EA | P407 à 20% (g) | EA (g) | Aspects macroscopiques |
|---|----------------|--------|---------------------------------|
| 20%/0 | 7 | 0 | Homogène, transparent, visqueux |
| 20%/1%, 20%/2%, 20%/3% | 7 | 3 | Liquide, séparation de phase |
| 20%/4%, 20%/5%, 20%/6%, 20%/7%, 20%/8%, 20%/9%, 20%/10% | 7 | 3 | visqueux, séparation de phase |

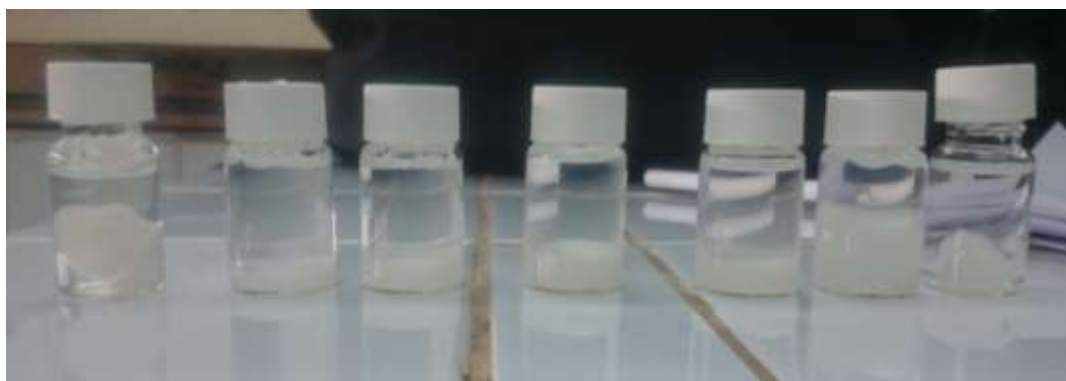


Figure 11 : Aspects macroscopiques des gels à base d'empois d'amidon et de poloxamer 407.

II-5-2 Formulation

Le mélange le plus stable est la préparation qui présente une bonne répartition de la phase dispersée, une bonne homogénéité au cours du temps.

Le mélange des systèmes avec l'empois d'amidon n'était pas homogène, pour une amélioration des systèmes, nous avons essayé le glycérolé d'amidon pour remplacer l'empois d'amidon.

Tableau V : Aspects macroscopiques des gels à base de glycérolé d'amidon de patate et de poloxamer 407

| Mélange P407/GA | P407 à 20% (g) | GA (g) | Aspects macroscopiques |
|--------------------|-------------------|-----------|--------------------------------------|
| P407/GA | 10 | 2,5 | Homogène, pas de séparation de phase |
| P407/GA | 10 | 5 | Légère séparation de phase |
| P407/GA | 10 | 10 | Liquide |

II-6 CARACTERISATION DES GELS

II-6-1 Contrôle macroscopique

II-6-1-1 Contrôle organoleptique

Immédiatement après la préparation et après 48 heures de conservation, les paramètres étudiés étaient l'odeur, la couleur et l'aspect du gel [12].

II-6-1-2 Contrôle de l'homogénéité

Ce contrôle a été réalisé par étalement du gel en vue de vérifier la présence ou l'absence de grumeaux et de bulles d'air.

II-7 ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES ET GALENIQUES

II-7-1 Détermination du pH

Elle a consisté à mesurer le pH du gel à l'aide de pH-mètre.

II-7-2 Analyse microscopique

Elle a consisté à déposer sur une lame une petite goutte du gel mixte la recouvrir d'une lamelle et à l'observer au microscope optique OPTIKA Italie B-3383 POL au grossissement x10.

Nous avons apprécié la forme et l'homogénéité de la taille des particules d'amidon, tout en précisant la présence de bulles d'air, de phénomènes de floculation, de coalescence.

La taille des particules d'amidon a été ensuite mesurée au micromètre sur environ 300 particules.

II-7-3 Etude du comportement rhéologique

Le viscosimètre rotatif type Haake VISCOTESTER 550 a été utilisé pour étudier l'écoulement de notre gel à base de poloxamer 407 et de glycerolé d'amidon de patate.

Nous avons imposé une vitesse de cisaillement 60 trs/mn, à différentes températures comprises entre 5°C et 71°C. L'échantillon était placé dans un bécher de type SVDIN 807-0792 dans lequel tournait un rotor de type SDIN 222-0505.

A partir d'un tableau de bord, la vitesse de cisaillement (trs/mn) était fixée. Il était alors possible de lire la viscosité (mPa.s)

L'évolution de ces deux paramètres nous ont permis d'apprécier le caractère rhéofluidifiant du gel préparé.

CHAPITRE II : RESULTATS

II-1 CALCUL DU RENDEMENT DE LA METHODE D'EXTRACTION

Tableau VI : Rendement de la méthode d'extraction de notre amidon de patate.

| Tubercules | Poids des tubercules épluchés (g) | Poids d'amidon obtenu après séchage (g) | Rendement (%) |
|---------------------|--|--|----------------------|
| Patate douce | 5348 | 1011 | 18,90 |

Interprétation

La teneur en hydrates de carbone des tubercules de patate douce varie entre 16 et 28% [32].

Notre méthode nous ayant permis d'obtenir un rendement compris entre 16 et 28% pour la patate douce comme décrit dans la littérature (16 à 20% selon la Pharmacopée Française) ; nous pouvons conclure que notre méthode d'extraction est bonne.

II-2 PREPARATION DU GEL

Nous avons préparé 150 g de gel pour réaliser tous les essais



Figure 12 : Gel mixte composé de 10g de P407 à 20% et de 2,5g de glycérolé d'amidon de patate

II-3 QUELQUES ESSAIS SUR LES GELS

II-3-1 Essais organoleptiques

Le gel obtenu était homogène de couleur blanche, de consistance épaisse et onctueuse au toucher.

II-3-2 Essais physicochimiques et galéniques

II-3-2-1 pH du gel

Le pH du gel était de 6,74 au pH-mètre à 37°C

II-3-2-2 Analyse microscopique

La taille des particules doit être comprise entre 1-100µm. La taille des particules était de 1,69µm à 37°C. En lumière polarisée, les grains d'amidon sont effectivement biréfringents en croix de Malte dont les branches se rejoignent au niveau du hile. La biréfringence est positive ce qui indique une organisation radiale des chaînes à l'intérieur du grain.

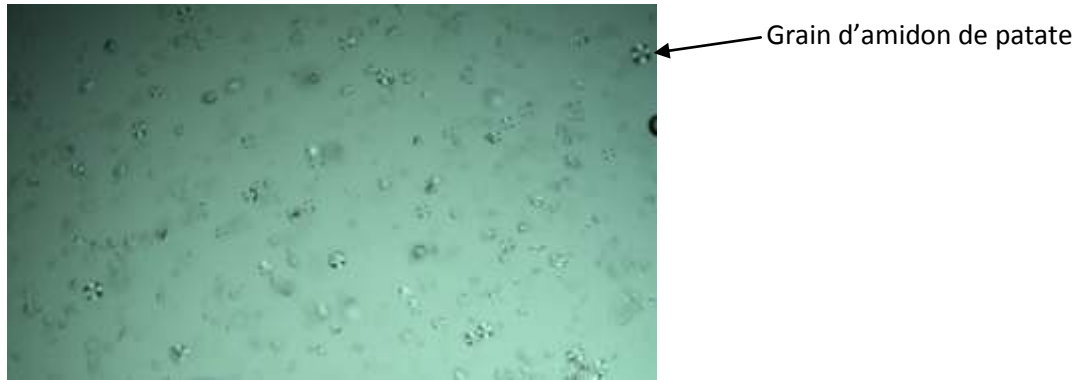


Figure 13 : Aspect du gel mixte (10g de P407 /2,5g de glycérolé d'amidon) au microscope au microscope polarisé au grossissement x10.

II-4 ETUDE DU COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE DU GEL

II-4-1 Evolution de la viscosité en fonction de la température

Les viscosités sont mesurées en fonction de la température entre 5°C et 71°C avec une vitesse de cisaillement constante (60trs/min).

La viscosité du gel mixte (10g p407 à 20%/ 2,5g GA) diminuait avec l'augmentation de la température. Le gel mixte a donc présenté un comportement thermofluidifiant.

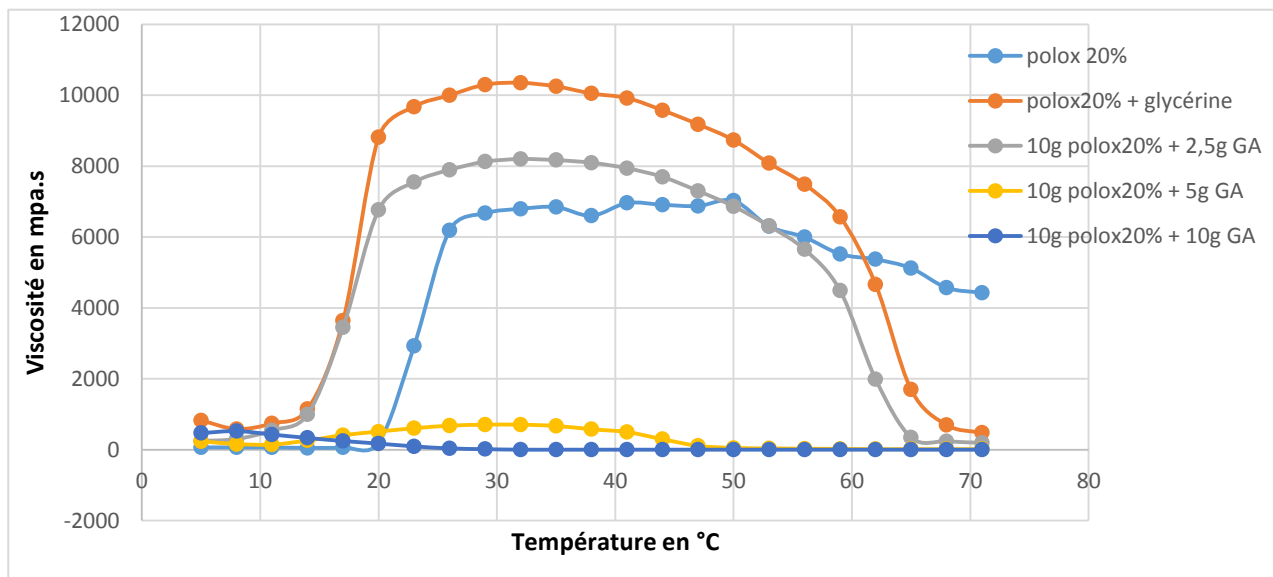


Figure 14 : Evolution de la viscosité du gel mixte en fonction de la température.

L'ajout de la glycérine au P407 à 20% montre une augmentation de la viscosité par rapport au gel mixte (10g P407 à 20%/ 2,5g GA) qui présente aussi une augmentation de la viscosité par rapport au P407 pur à 20%. Le P407 pur à 20% a une température de gélification de 23°C, l'ajout de la glycérine au P407 pur à 20% a entraîné une baisse de la température de gélification à 17°C qui reste la même lorsque nous augmentons de façon progressive la quantité en glycérolé d'amidon de patate (2,5g-5g-10g) dans 10g de P407 à 20%. La viscosité des gels mixtes à 5g de GA et 10g de GA est diminuée par rapport au P407 pur à 20%. Le mélange de 10g GA et de 10g P407 à 20% est liquide ce qui montre que le GA a une influence sur les propriétés du P407 à 20%, le GA a imposé son comportement au P407.

II-4-2 Evolution de la viscosité en fonction de la température et selon la température de conservation.

L'étude de la viscosité au cours du temps à 25°C et à 37°C a montré que celle-ci augmentait globalement quelle que soit la température de conservation du gel. (Figures 15 et 16)

Toutefois, quelle que soit la température de mesure, la viscosité était plus élevée pour les gels à 40°C et moins élevée pour les gels conservés à 5°C.

La viscosité du gel mixte (10g P407/2,5g GA) augmentait avec l'élévation de la température.

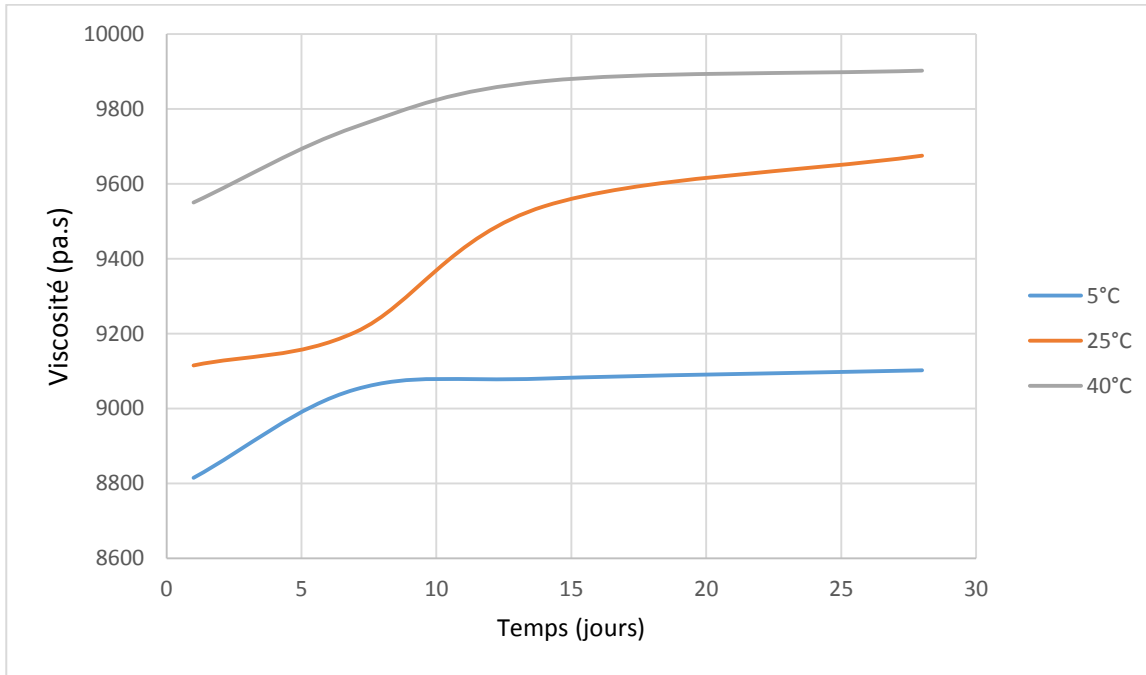


Figure 15: Evolution de la viscosité en fonction du temps (mesurée à 60 trs/min) du gel mixte à base 10g P407/2,5g glycérolé d'amidon (conservée à différentes températures) à 25°C à J28.

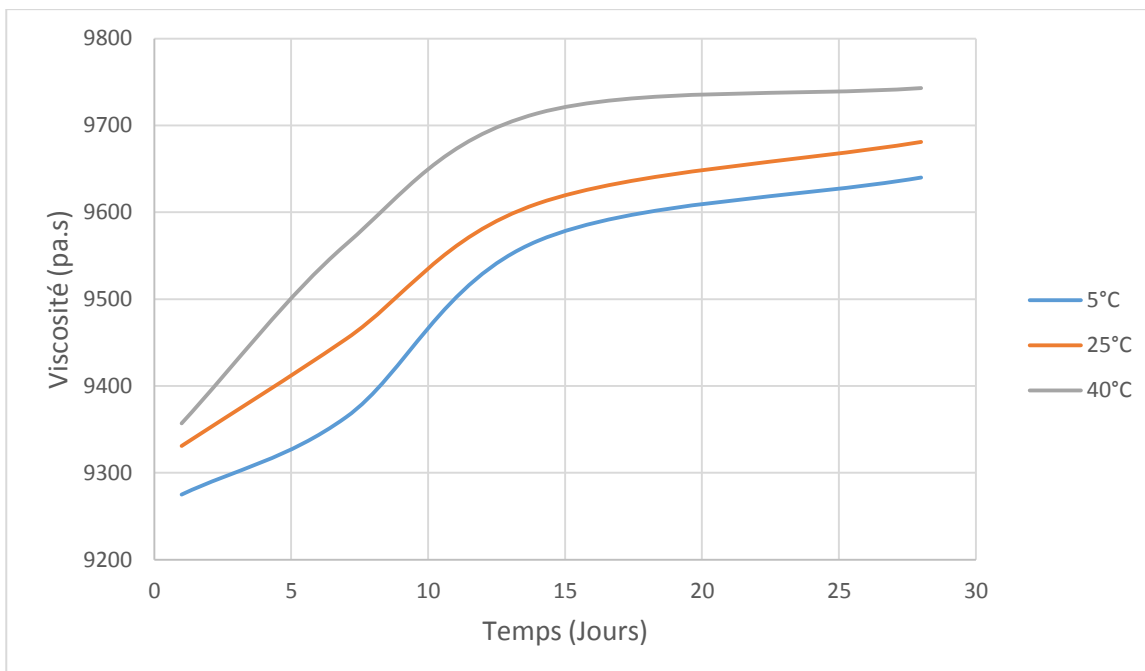


Figure 16 : Evolution de la viscosité en fonction du temps (mesurée à 60 trs/min) du gel mixte à base 10g P407/2,5g glycérolé d'amidon (conservée à différentes températures) à 37°C à J28.

III-4-3 Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement.

Les viscosités mesurées à 25°C et à 37°C sur le gel mixte à (2,5g GA et 5g GA) ont permis d'obtenir les rhéogrammes. (Figure 17 et Figure 18)

Les différents rhéogrammes ont montré que la viscosité diminuait avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement. Ces gels ont donc présenté un caractère rhéofluidifiant.

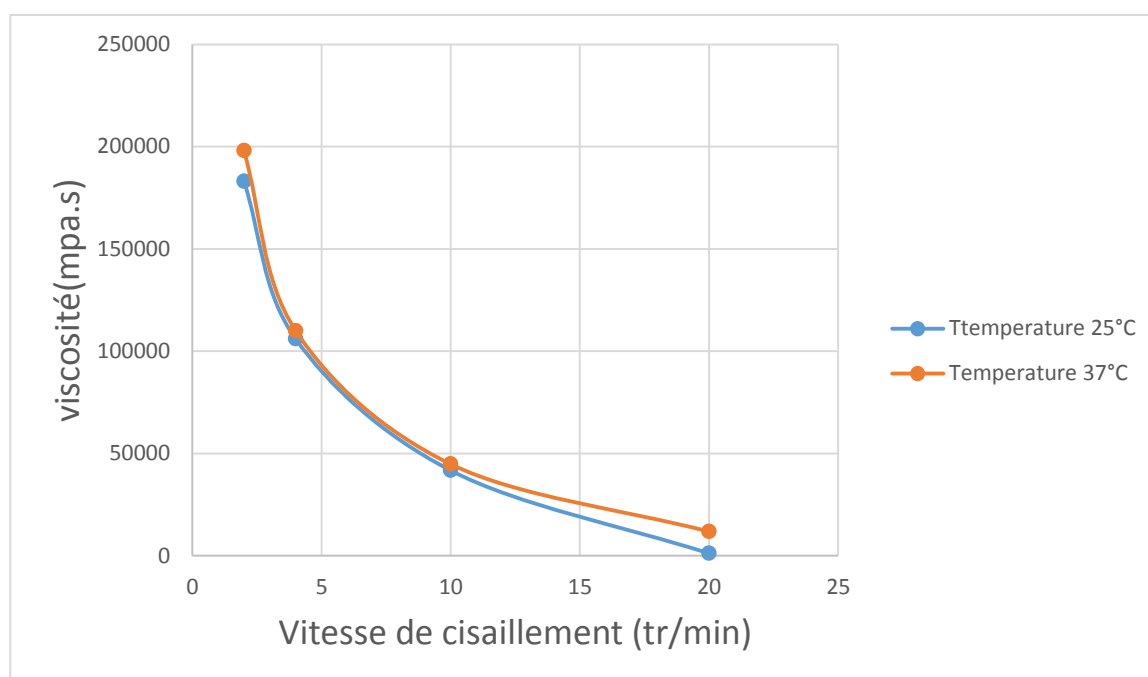


Figure 17 : Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA).

Les viscosités mesurées à 37°C du gel mixte (2,5g GA/10g P407 à 20%) coïncident à celles obtenues à 25°C entre une vitesse 5 et 10 tr/min.

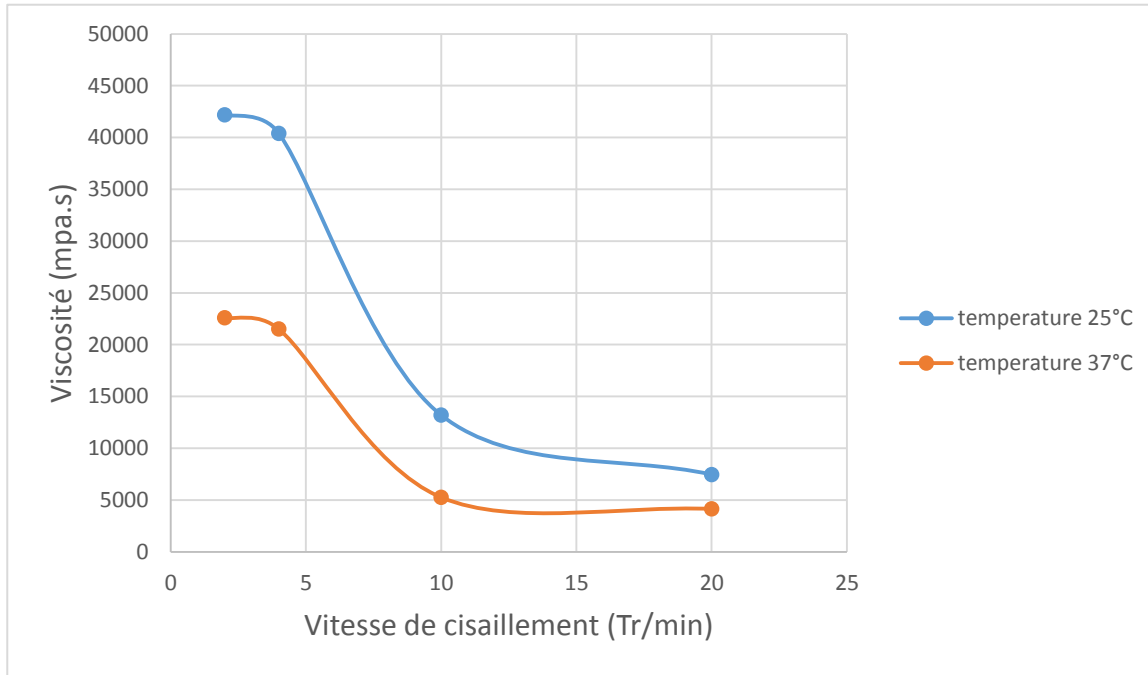


Figure 18 : Evolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/5g GA)

Les viscosités mesurées à 25°C du gel mixte (5g GA/10g P407 à 20%) sont élevées par rapport à celles obtenues à 37°C ceci montre l'influence du GA sur les propriétés du P407.

III-4-4 Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.

Les forces de cisaillement mesurées à 25°C et à 37°C sur le gel mixte ont permis d'obtenir les rhéogrammes présentés aux figures 19 et 20.

Les différents rhéogrammes ont montré que la force de cisaillement du gel mixte (2,5g GA et 5g GA) à 25°C et à 37°C croissait avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement. Ces gels mixtes ont donc présenté un caractère rhéofluidifiant.

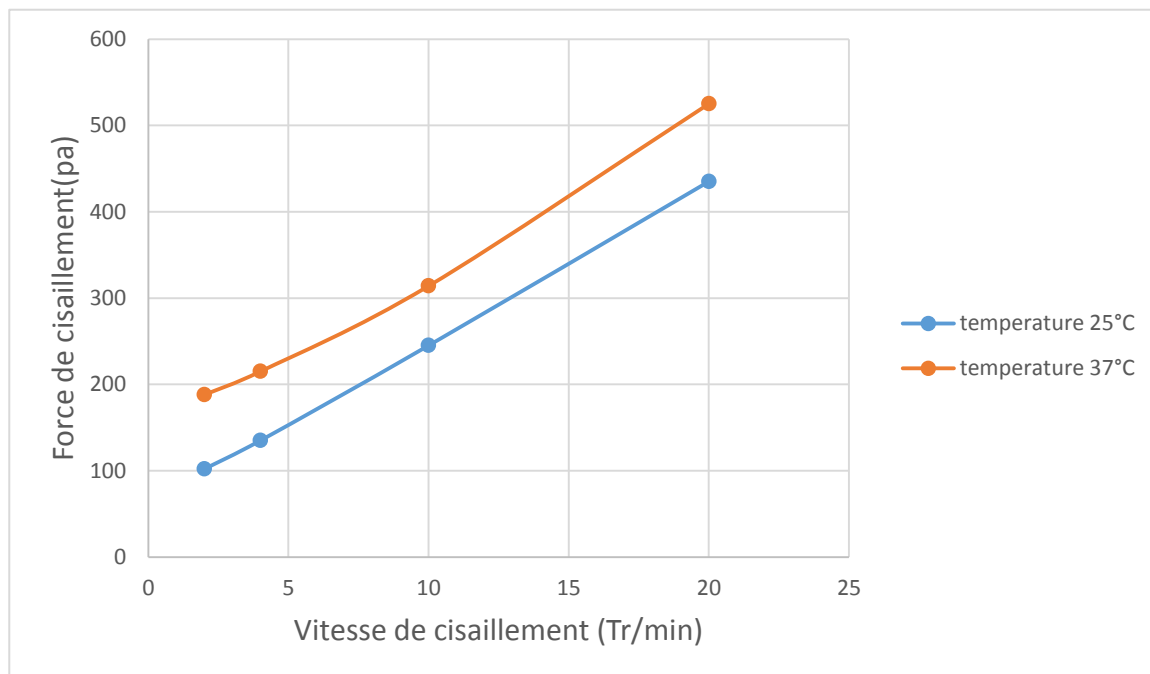


Figure 19: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse du gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA)

Les forces de cisaillements à 37°C du gel mixte (2,5g GA/10g P407 à 20%) sont élevées par rapport à celles obtenues à 25°C.

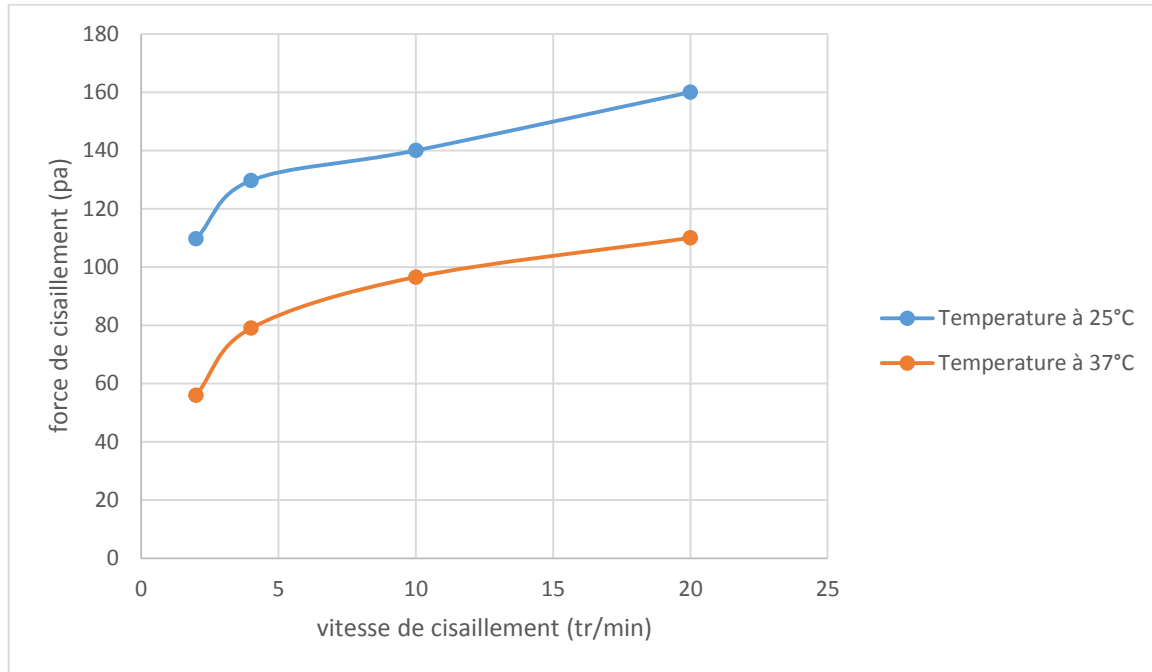


Figure 20: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement du gel mixte (10g P407 à 20%/5g GA).

Les forces de cisaillements à 37°C du gel mixte (5g GA/10g P407 à 20%) sont faibles par rapport à celles obtenues à 25°C, ceci montre l'influence du GA sur les propriétés du P407.

Les forces de cisaillements mesurées à 25°C et 37°C du gel mixte (2,5g /10g P407 à 20%) sont élevées par rapport à celles du gel mixte (5g GA/10g P407 à 20%) (Figures 19 et 20)

III-5 ETUDE DU COMPORTEMENT THIXOTROPE

L'étude du comportement thixotropique a été évaluée à partir des tracés représentant la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement en charge et décharge.

Le tracé de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement a été réalisé en augmentant la vitesse de cisaillement jusqu'à 20 tours/mn puis en la réduisant immédiatement jusqu'à son état initial. (Figures 21 et 22)

Notons que les courbes ascendantes et descendantes ne coïncident pas. Cette variation entre les courbes ascendantes et descendantes correspondait au temps de repos.

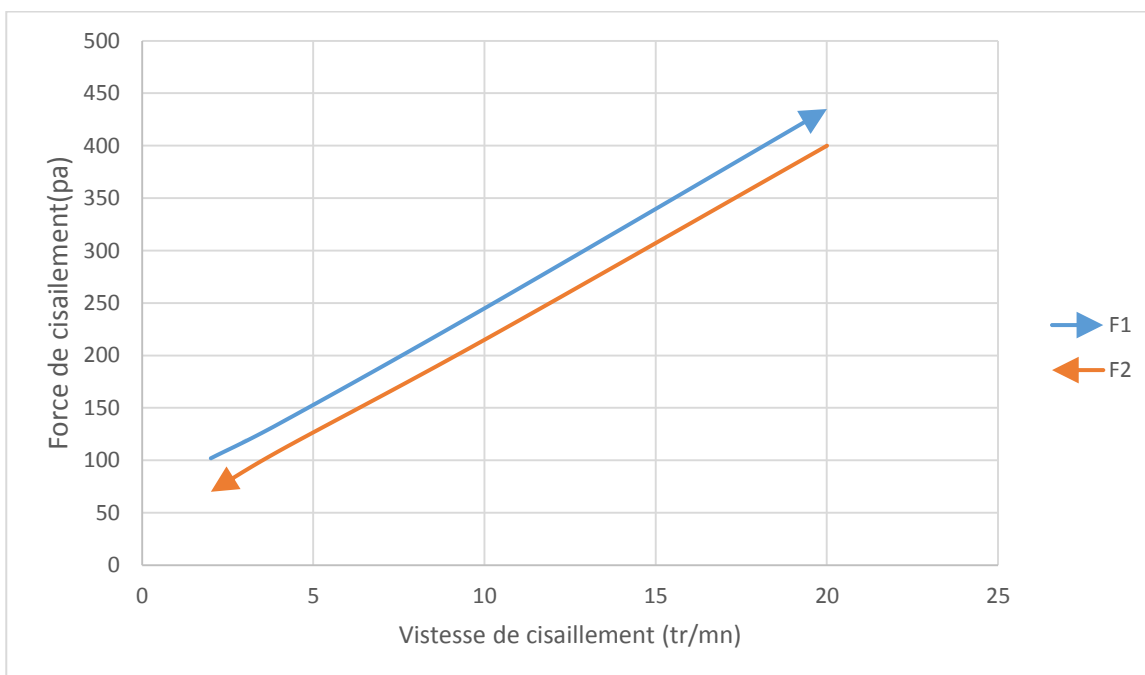


Figure 21: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement à 25°C à J28 du gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA)

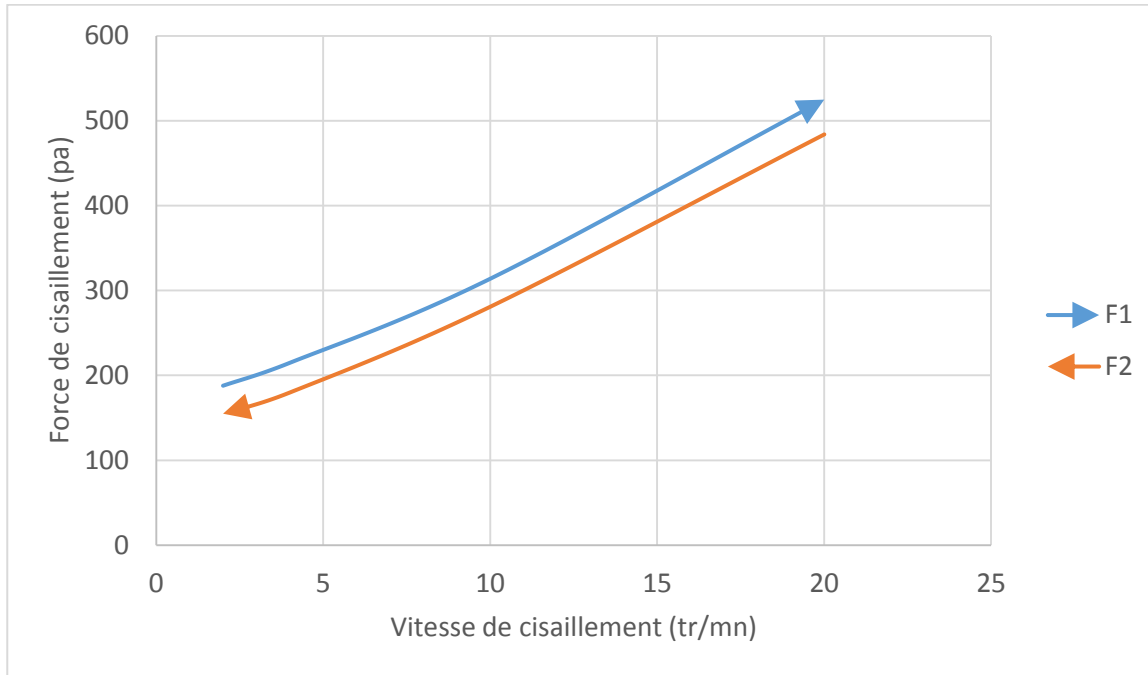


Figure 22: Evolution de la force de cisaillement en fonction de la vitesse cisaillement à 37°C à J28 du gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA)

Le gel mixte (10g P407 à 20%/2,5g GA) a présenté un caractère thixotrope avec un temps de reprise de plus court à 37°C qu'à 25°C à J28.

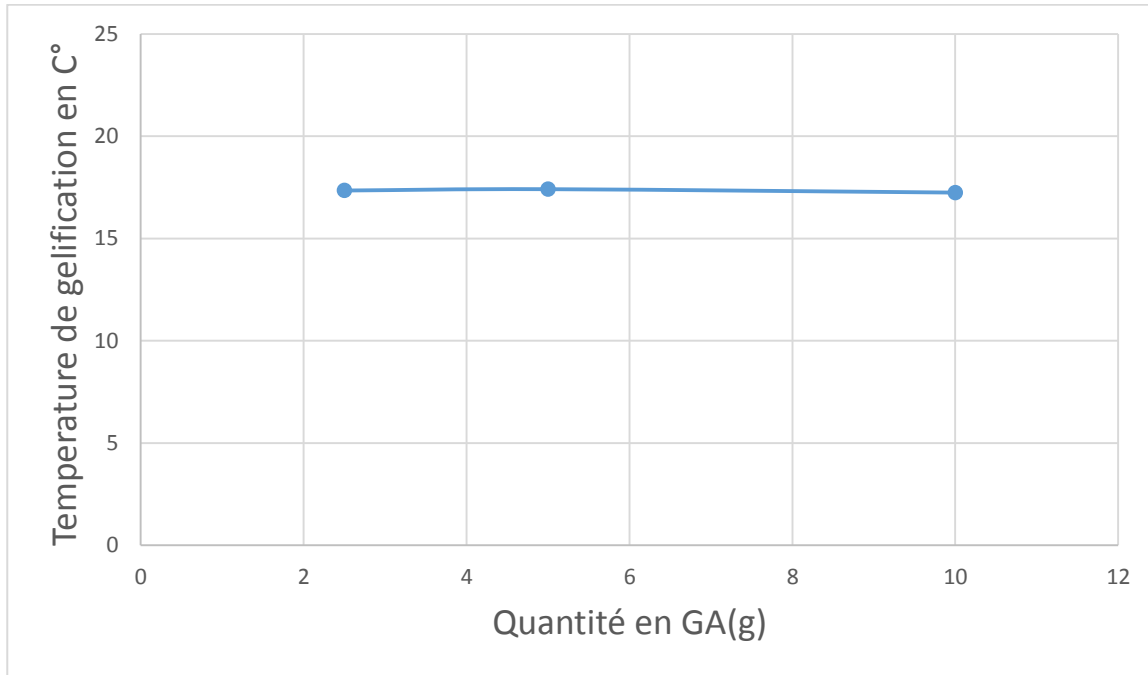


Figure 23: Evolution de la température de gélification en fonction de la quantité en GA

Lorsque la concentration en glycérolé d'amidon de patate augmente de façon progressive dans les systèmes, il n'y a pas de variation très importante de la T_{gel} qui est de 17°C.

DISCUSSION

A cet effet, nous avons d'abord évalué quelques paramètres organoleptiques, physico-chimiques et galéniques. Nous avons ensuite étudié la viscosité du gel mixte (2,5g de GA/10g de P407).

I-FORMULATION ET ESSAIS ORGANOLEPTIQUES DU GEL MIXTE A BASE DE 10g P407 à 20%/2,5g GA

Les études réalisées au départ avaient porté sur un mélange d'empois d'amidon de patate qui est une substance organique à une substance minérale le P407 qui est thermosensible. Les gels mixtes obtenus par le mélange de différentes concentrations d'empois d'amidon (1% à 10%) avec le P407 à 35% et à 20% présentaient une séparation de phase donc non homogènes. Les empois d'amidon sont solubles à chaud tandis que le P407 est insoluble à chaud. Le P407 est mélangé à 4-5°C avec les autres composants et de l'eau préalablement refroidie jusqu'à obtenir une solution homogène. Il est possible de préparer facilement le P407 a une concentration de 20-30%, tandis que pour une concentration de 35% il est nécessaire de placer le P407 dans un congélateur pendant quelques minutes pour liquéfier la préparation [4].

A cette haute concentration de 35% en P407, notre gel mixte était très visqueux au départ ce qui ne permet pas une dispersion des empois d'amidon. Nous avons opté pour le P407 à 20% en raison de l'abondance de la littérature sur son utilisation dans le domaine médical, aussi pour sa facilité à permettre l'incorporation de substance naturelle, et pour le glycérolé d'amidon qui a été préparé selon la pharmacopée européenne en remplacement de l'empois d'amidon. Le gel mixte à base de 10g de P407 à 20% et de 2,5g de glycérolé d'amidon était stable, inodore, onctueux au toucher et homogène à l'œil nu. Nos résultats étaient proches de ceux de **Kouakou A et al. [35]** juillet 2017 sur la formulation d'un gel à base de P407 20% et 12%de beurre de karité. Au cours du temps (28 jours), les caractères organoleptiques de notre gel mixte sont restés constants. Notre gel mixte a donc présenté une stabilité macroscopique quelle que soit la température de conservation (5°C, 25°C et 40°C).

II-CONTROLES PHYSICO-CHIMIQUES ET GALENIQUES

II-1 DETERMINATION DU pH

Le pH de notre gel mixte à base 10g P407 à 20% et de 2,5g de glycérolé d'amidon était de 6,74 à 37°C. Ce pH correspond au pH des formules cosmétiques qui est généralement compris entre 5 et 7. Ces préparations sont donc adaptées pour une application cutanée puisque compatibles avec le pH de la peau compris entre 5-7 [8].

En ce qui concerne le pH de notre gel mixte, aucun changement significatif n'a été observé au cours des jours de conservation. Les conditions de conservation n'ont donc pas influencé la stabilité du pH de notre formulation qui est demeuré compatible avec celui de la peau [8]. D'un autre côté une stabilité du pH au cours du temps est un bon signe de non-prolifération microbienne. En effet selon la littérature, **Rosso et al, 1995** ont montré que la stabilité du pH au cours du temps est un marqueur qui pourrait être un indicateur de la non contamination microbienne.

II-2 ETUDE DU COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE

Cette étude rhéologique de notre gel mixte a montré une baisse de la température de gélification à 17,3°C par rapport au P407 pur dont la température de gélification était de 23,2°C. Cette baisse de la Tgel selon **Sagrado et al. [30]**, serait liée à une étape de micellisation plus rapide, due à une grande proximité des molécules de poloxamer 407.

Lorsque la concentration en glycérolé d'amidon augmente, il n'y a pas de variation très importante de la Tgel comme le montre les travaux de **Lia GJ [40]** sur la formulation et la caractérisation rhéologique de mélanges poloxamer407/chitosanes.

La viscosité de notre gel mixte à base de P407 à 20%/2,5g glycerolé d'amidon diminuait quand la vitesse de cisaillement augmentait tandis que la force de cisaillement de celui-ci augmentait avec la vitesse de cisaillement. Dans les cas de figures, notre gel mixte présentait un comportement rhéofluidifiant. Ce comportement montre le bon étalement du gel.

Notre gel mixte a présenté des contraintes en décharge plus faibles que celles en charge pour une même vitesse de cisaillement. Ceci montre que notre gel a un caractère thixotropique. Ceci a été constaté avec **Coussot et al. [18]** qui a expliqué ce phénomène par le fait de l'existence de deux effets antagonistes : la structuration et la déstructuration. Notre gel mixte d'un point de vue macroscopique, physicochimique, rhéologique, mécanique après 28 jours de conservation, à 5°C, 25°C, 40°C. Ces températures de conservation miment respectivement, la température au réfrigérateur, la température ambiante de conservation dans les pays tropicaux et la température corporelle maximale. Au cours du temps notre gel conservait un comportement thermofluidifiant, rhéofluidifiant et thixotrope.

CONCLUSION

Notre travail s'est proposé de développer des gels thermogélifiants et stables à base de glycérolé d'amidon de patate et de poloxamer 407.

Des essais de préformulation effectués à base de mélange d'empois d'amidon (1% à 10%) et de P407 à 35% et à 20% ont montré des systèmes non homogènes. Dans le but d'avoir un système stable et amélioré, les empois d'amidon ont été remplacés par le glycérolé d'amidon qui est un excipient déjà décrit dans la pharmacopée, tout en faisant varier la concentration de celui-ci. Tout ceci nous a permis d'identifier une formulation à base de 10g P407 à 20%/2,5g GA qui était stable, inodore, onctueux au toucher et homogène à l'œil nu. Elle était stable à différentes températures (5°C, 25°C, 40°C). Notre préparation étant thermofluidifiante, rhéofluidifiante et thixotrope. Ce gel peut présenter une bonne application cutanée.

Il existe un réel intérêt non seulement médical mais également de santé publique, à développer d'autres voies de traitement de certains ulcères cutanés.

L'incorporation d'un principe actif dans ce gel mixte peut présenter un effet thérapeutique dans certains ulcères cutanés tout en épousant le contour de ceux-ci.

Durant 28 jours, les évaluations comprenant les contrôles organoleptiques, les contrôles physico chimiques et galéniques, et l'étude du comportement rhéologique ont montré que le gel mixte demeurerait stable quelle que soit la température de conservation.

RECOMMANDATIONS

A l'issue de ce travail se dégagent les recommandations suivantes :

Au laboratoire de pharmacie galénique

- ✓ Réalisation d'un contrôle microbiologique
- ✓ Effectuer des tests d'adhésion à 37°C
- ✓ Etude de stabilité sur une longue durée

Au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

- ✓ Encourager la mise au point des formulations à base de substances naturelles
- ✓ Equiper les laboratoires de recherche en matériels adéquats

Aux industries pharmaceutiques

- ✓ Collaborer de manière étroite avec le laboratoire de pharmacie galénique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Agnely F, Chaumeil JC, Dumortier G, Grossiord JL.

A review of poloxamer407 pharmaceutical and pharmacological characteristics.

Pharm Res. 2006; 23(12): 2709-28. E pub 11/11/2006.

[2] Agnely F, Grossiord JL, Koffi AA, Ponchel G.

Modulation of the rheological and mucoadhesive properties of thermosensitive poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine, Eur.J.pharm.Sci. 2006; 27: 328-35.

[3] Aka AA.

Développement de la contamination par le VIH chez la femme [Thèse]. France : Université Paris Sud ; 2012. 210 p.

[4] Alakow V, Batrakova E, Kabanova E.

Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. J Control Release. 2002; 82(2-3): 189-212.

[5] Allen JR, Howard CA, Nicholas GP.

Ansel's pharmaceutical dosage forms and Drug Delivery sustems. 9th édition, Wolters Kluwer (India), 2010.pp. 331-75

[6] Andrews GP, Bruschi ML, Freitas DE, Gremiao MP, Jones DS, Lara EH.

Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of ther more sponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platfarms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity.International journal of pharmaceutics. 2009; 372(1-2):49-58.E pub 12/05/2009.

[7] Ansart M.

Le poids et la diversité des débouchés industriels de l'amidon. IAA.1990; 6: 541-45.

[8] Bajard S, Flandrois JP, Lobry JR, Rosso L. (1995).Description of the combined effect of and pH on microbial growth by a convenient model. *Applied and Environmental Microbiology*. 1995; 61: 610-16.

[9] Basf.

Ludwigshafen pluronic® and tetronic® surfactants. Performance chemicals BASF. Ludwigshafen: BASF.p1-37

[10] Boursier B.

Amidons natifs et amidons modifiés alimentaires. Techniques de l'ingénieur [Internet]. 2005 [Visité le 15/04/2018]. En ligne: <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agroth2/agroalimentaire-ti700/amidons-natifs-et-amidons-modifies-alimentaires-f4690/amidons-modifiesphysiquement-f4690niv10004.html>

[11] Brookes LG, Gilbert JC, Hadgraft J.

Drug release from pluronic f-127 gels.Int.J.Pharm.1986; 32: 223-28.

[12] Brossard D, Chaumeil JC, Le HIR.

Pharmacie Galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 10^{ème} édition. Elvier Masson. Parue le 10/2016.

[13] Carnevale P, Coll, Mouchet J.

Typologie du paludisme en Afrique. Cahier santé. 1993; 3(4): 220-38

[14] Chang JY, Choi H, OH YK.

Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int.j.Pharm.* 2002; 241: 155-63.

[15] Charbonnière R, Delpeuch F, Favier JC.

Caractéristiques des amidons de plantes alimentaires tropicales. *Ann.Technol. Agric.* 1978; 27(4): 809-26.

[16] Chem M, Miyazaki S, Takada, Takeuchi C, Yokouchi C.

Pharm.Bull. 1984 ; 32 (10) : 4205

[17] Chi SC, Lee YC.

Yakche hakhoechi 1995 ; 25(3): 177-84

[18] Coussot et al.

Coexistence of liquid and solid phases in flowing soft-glassy materials. *Phys Rev.* 2002; Lett 88:218-301.

[19] Cronquist.

The taxonomy, evolution and genetic diversity of sweet potatoes and related wild species. Anonyme 2015 ; [Visité le 11/04/2018]. En ligne: <http://inpn.fr/espece/cd/nom/445573/tab/taxo>.

[20] Deasy PB, Kelly HM, Ziaka et al.

Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis *international journal of pharmaceutics*.2004; 274:167-83

[21] De Paulin DF.

Guide pour l'étude de quelques plantes tropicales. Ed gautier. Paris: Williams ;
1990.35p

[22] Dukova KJ.

Formulation of Topical Preparations for Local Treatment of Burns. acta pharma univ
comeniana, 1990; 44: 19-42.

[23] Engelson SB, Kouwijzer M, Mazeau K, Perez S.

Modeling Polysaccharides: Present Status and Challenges, J. Mol. Graphics 14,
307, 1996. [Visité le 15/05/2018]. En ligne :
<http://glyco3d.cermav.cnrs.fr/glyco3d/lessons/modeling/index.html>

[24] FAO

Le rôle des racines, tubercules et bananes plantains dans la sécurité alimentaire en
Amérique latine et aux Caraïbes 14^{ème} session du comité de la sécurité alimentaire
mondiale, Rome, 1990.

[25] FAO

Perspectives de l'alimentation, N°2, Rome.1998.

[26] Faostat

Appui à la promotion de la patate douce à chair orange/projet change (CNRA/HKI)
2015 ; [Visité le 03/04/2018]. En ligne : <http://faostat3.fao.org/download/Q/QC/E>.

[27] Florence AT, Luong TT, Paris J, Prasad KN, Puisieux F, Seiller M, et al.

``Surface activity and association of ABA Polyoxyethylene-Polyoxypropylene block
copolymers in aqueous solution.`` J. of Coll. And Interf. Sci. 1979; 69: 225-32.

[28] Gandra, Sarath C.

« The preparation and characterization of poloxamer-based temperature-sensitive hydrogels for topical drug delivery » 2013. Theses and Dissertations. 75p.

[29] GUILLEMIN JP.

Rhéologie de suspensions concentrées des matériaux énergétiques recyclables .2008 : Ecole Nationale Supérieure des mines de Saint Etienne.

[30] Guzman M, Molpeceres J, Sagrado F.

Pluronic copolymer-characteristics, properties and pharmaceutical applications. Pharmaceutical technology Europe, 1994; 46-56

[31] Henry RL, Schmolka IR

``Burn wound coverings and the use of poloxamer preparations.`` Crit. Rev. in Biocomp. 1989; 5(3): 207-220

[32] Herrera H.

Potato protein: nutritional evaluation and utilization Univ. Etat du Michigan.The Doct, 1998.

[33] Juhasz J, Lenaerts V, Ong H, Raymond P.

Biomaterials 10, (1989); 265

[34] http://julientap.free.fr/travail_fichiers/les_amidons.pdf visité le 12/03/2018

[35] Kouakou AS.

Formulation d'un gel à base de poloxamer 407, de carboxyméthyl cellulose sodique, de beurre de karité, et d'artémether/lumefantrine [Thèse]. Abidjan : Université Félix Houphouët Boigny ; 2017. P88-89

[36] Kouakou KH.

Etude technologique et formulation galénique de comprimés d'Amoxicilline à base d'amidon d'*Ipomea batatas* (Convolvulaceae) [Thèse]. Abidjan : Université Félix Houphouët Boigny ; 2004. 127 p.

[37] D. LAFARGUE.

Etude et élaboration de films à base de polysaccharides pour la fabrication de gélules pharmaceutiques. [Thèse]. France : Université de Nantes ; 2007[Visité le 13/03/2018]. En ligne :

http://www.inra.fr/les_partenariats/collaborations_et_partenaires/entreprises/en_direct_des_labos/des_gelules_pharmaceutiques_vegetales

[38] Le HIR A.

Pharmacie Galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Ed Masson (Eds). Paris: 2001. 237-375

[39] Le Ray A, et al.

Development of a continuous flow adhesion cell for the assessment of hydrogel adhesion. Drug Dev Ind Pharm, 1999 ; 25(8): 897-904.

[40] Lia GJ.

Formulation et caractérisation rhéologique d'un gel associant le poloxamer 407 et le chitosane. [Master]. France: 2008. P20-23.

[41] Mingzhao H.

Slurry rheology of limestone and limestone and its effects on wet ultra-fine grinding, licentiate thesis, University of technology, SE-97187, 2005; Luella, Sweden.

[42] Monnet D.

Etude de l'évolution des propriétés mécaniques de matériaux amyliques par sélection et/ou modifications structurales dirigées, Université de Reims Champagne-Ardenne, 2008 [Visité le 10/03/2018]. En ligne : <http://ebureau.univ-reims.fr/slide/files/quotas/SCD/theses/exl-doc/GED00000984.pdf>

[43] NAE HN

Introduction to rheology, in rheological properties of cosmetics and toiletries. 1993; 13: 9-33.

[44] Olivier A.

``Les gels thermosensibles à base de poloxamers: caractérisation rhéologique et structurale – Evaluation des propriétés diffusionnelles des principes actifs modèles au sein des systèmes.`` [Mémoire]. Paris : Université Paris XI-Faculté de Pharmacie ; 2003.

[45] Ofner CM.

Dans Klech-Gelotte, 2002. Encyclopedia of pharmaceutical Technology, informa healthcare Inc, 20 USA.

[46] Pereira, Quim N,

Formulation and characterization of poloxamer 407 : thermosensible gel containing polymeric microparticles and hyaluronic acid. 2013; 36(8): 1121-25.

[47] Pharmacie Galénique:

Gel, modification de cette page le 03/03/17 [Visité le 02/02/2018]. En ligne : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gel>

[48] Pharmacopée Européenne.

Préparations semi- solides pour application cutanée : les gels. 6^e Ed.2008 p 801.

[49]. Puolakkainen PA, et al.

The enhancement in wound healing by transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) depends on the topical delivery system. J Surg Res, 1995; 58(3): 321-9.

[50] RNA. RECENSEMENT NATIONAL DE L'AGRICULTURE.

2001. Analyse des données niveau national. Sept.2004. PP.29-34.

[51] Ryu J et al.

Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum. J Control Release, 1999; 59(2): 631-72.

[52] Schwach E.

Etude de systèmes mutiphases biodégradables à base d'amidon de blé plastifié

Relations structure – propriétés Approche de la comptabilisation, 2004 [Visité le

07/03/2018]. En ligne : <http://ebureau.univreims.fr/slide/files/quotas/SCD/theses/exl-doc/GED00000112.pdf>

[53] Schmolka IR.

Artificial skin I. Preparation and properties of pluronics F-127 gels for treatments of burns, J Blomed Mater Res, 1972; 6: 571-82

[54] Sihem BH.

Nanoparticules d'amidon: préparation, pouvoir renforçant et utilisation comme agent de stabilisation [Thèse]. Tunisie : Université de Sfax ; 2015. 267 p

[55] Snv. [Visité le 19/02/2018]. En ligne :<http://jussieu.fr/bmedia/cours de biologie cellulaire/sucre/sucre3.html>

[56] *The Molecular Organisation of the Crystalline Structures* [Visité le 12/04/2018]. En ligne: <http://glyco3d.cermav.cnrs.fr/glyco3d/lessons/starch/page.php.73.html>

[57] Tubercules de patate douce [Visité le 29/03/2018]. En ligne : <http://www.Yabiladi.com>

[58] **Wolfe JA.**

The potato in the human diet. Cambridge university press 1997.

[59] **Yeh TP.**

Utilization of sweet potatoes for animal feed and industrial uses: potential and problems. In Villareal, RL Griggs; TD, Ed. Int. Symp. Sweet potato 1, Taiwan, 1992-AVRDC

[60] **Yobouet KP.**

Valorisation des substances naturelles à usages pharmaceutiques : Etudes technologiques et formation galénique de comprimé à base d'amidon de trois variétés de *Dioscorea* sp (igname) de Côte d'Ivoire en tant qu'excipient. [Thèse]. Abidjan: Université d'Abidjan; 2000.159p

[61] **Yong C, et al.**

Effect of sodium chloride on the gelation temperature, gel strength and bioadhesive force of poloxamer gels containing diclofenac sodium. Int J Pharm, 2001; 226(1-2): 195-205.

ANNEXES



ANNEXE I: Viscosimètre rotatif HAAKE relié à un cryostat JULABO F12



ANNEXE II: Etuve MEMMERT type UL 40 n° 800963



ANNEXE III : Agitateur MULTISTIRRER SERIES-VEL scientifica



ANNEXE IV: Tamiseuse Retsch AS 200



ANNEXE V: Broyeur Retsch GM 300



ANNEXE VI: Microscope polarize OPTIKA ITALY B-3383POL

RESUME

Justification

Les amidons natifs et leurs dérivés sont parmi les excipients les plus utilisés en pharmacie. Certains amidons doivent être connus de l'industrie pharmaceutique et peuvent remplacer avantageusement certains excipients de synthèse plus chers. Les plus utilisés dans les pays tropicaux, sont les amidons de blé, de maïs, de riz et de pomme de terre. La patate douce, bien que cultivée en Côte d'Ivoire n'a pas bénéficié jusqu'à présent d'étude approfondie dans le domaine pharmaceutique. Dans le cadre de la valorisation des substances naturelles, qui répond à un besoin, d'avoir des excipients facilement accessibles et moins coûteux pour l'industrie locale, notre étude s'est faite sur l'amidon *d'Ipomeoa batatas*.

Objectif :

L'objectif de ce travail est d'obtenir un gel mixte composé d'amidon de patate et de poloxamer 407 et d'en étudier quelques propriétés rhéologiques.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé des essais pré-formulation à base de poloxamer 407 à 20% et d'empois d'amidon (de 1% à 10%) (m/m) aussi que des formulations à base de poloxamer 407 à 20% et de glycérolé d'amidon de patate douce (2,5g ; 5g ; 10g). Les essais macroscopiques, microscopiques à l'aide d'un microscope OPTICA polarisé et physico-chimiques, nous ont permis de sélectionner la formulation adéquate à base de P407 à 20% et 2,5g de glycérolé d'amidon. Des études rhéologiques ont été réalisées à l'aide d'un viscosimètre de type HAAKE et enfin des études de stabilités sur 28 jours ont été réalisées sur ce gel adéquat.

RESULTATS

Le gel à base de 10g P407 à 20%/2,5g GA était homogène, rhéofluidifiant, thixotrope et thermosensible avec une $T_{gel}=17,3^{\circ}C$. Le pH de notre formulation était de 6,74 à $37^{\circ}C$. La taille des particules était de 1,69 micromètre à $37^{\circ}C$. Ce gel peut donc présenter une très bonne application cutané.

CONCLUSION

Les résultats paraissent encourageants et des évaluations plus approfondies devraient être réalisées afin d'incorporer un principe actif pour en faire un médicament.

Mots clés : gel, rhéologie, amidon, poloxamer 407, patate douce