



Systèmes à libération contrôlée pH-dépendants de principes actifs hydrophobes à partir d'oléogels

Papa Mady SY^{1*}, Peggy Ngadou NTCHOBABA^{1,5}, Sidy Mouhamed DIENG⁴,
Louis Augustin D. DIOUF¹, Alphonse R. DJIBOUNE¹, Boucar NDONG²,
Mamadou SOUMBOUNDOU³, Gora MBAYE¹, Mamadou MBODJ², Guata Yoro SY⁵ et
Mounibé DIARRA¹

¹ Laboratoire de physique pharmaceutique, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.

² Laboratoire de Biophysique Médicale et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.

³ Service de Biophysique Médicale, UFR Santé, Université de Thiès, Sénégal.

⁴ Laboratoire de Pharmacie Galénique et Biopharmacie, UFR Santé, Université de Thiès, Sénégal.

⁵ Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, Université Cheikh Anta Diop, Dakar, Sénégal.

*Auteur correspondant ; E-mail : papamady.sy@ucad.edu.sn, mounibe.diarra@ucad.edu.sn;

Tel. : +221 775601528, +221 775022172, + 221 33 865 23 41

Received: 05-02-2021

Accepted: 14-04-2021

Published: 30-04-2021

RESUME

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont une cause importante d'invalidité dans le monde entier. De ce fait, les affections rhumatismales chroniques font peser une lourde charge sociale et économique sur toutes les sociétés, pas seulement sur celles où l'espérance de vie est élevée. L'objectif principal de ce travail était d'étudier le profil de libération pH-dépendante de principes actifs hydrophobes à partir d'oléogels oraux et/ou cutanés. La formulation des oléogels a été réalisée selon une méthode sol-gel, reproductible à grande échelle. La caractérisation et le suivi dans le temps ont montré une bonne stabilité des oléogels. Les valeurs de pH des oléogels étaient globalement acides (entre 4,3 et 5,8) et dépendaient de la quantité de gélifiant utilisée. Les études de libération du kétoprofène, principe actif hydrophobe, en fonction du pH des milieux de dissolution ont montré des profils de libération d'une cinétique du premier ordre d'équation $P_t = P_0 + A \cdot \exp^{Kt}$ avec des coefficients de détermination proches de 1 (milieux à pH égal à 1,2 et 5,5). Une meilleure libération du kétoprofène a été obtenue dans un milieu intestinal simulé (pH égal à 6,8) pour les formulations qui présentaient déjà une saturation en milieu gastrique simulé (pH égal à 1,2). Cette étude qui a permis de formuler, d'évaluer et de modéliser le profil de libération du kétoprofène à partir d'oléogels peut constituer une étape importante dans un objectif de souveraineté thérapeutique des pays d'Afrique subsaharienne notamment le Sénégal.

© 2021 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : Oléogels, rhumatismes inflammatoires chroniques, kétoprofène, libération contrôlée, pH-dépendant.

pH-dependent controlled release systems of hydrophobic active pharmaceutical ingredients from oleogels

ABSTRACT

Chronic inflammatory rheumatism is a major cause of disability around the world. As a result, chronic rheumatic diseases place a heavy social and economic burden on all societies, not just those with high life expectancy. The main objective of this work was to control the pH-dependent release of hydrophobic active pharmaceutical ingredients from oral and / or skin oleogels. The formulation of the oleogels was carried out using a sol-gel large-scale reproducible method. Characterization and monitoring over time have shown good stability of the oleogels. The pH values of the oleogels were overall acid (between 4.3 and 5.8) and depended on the amount of gelling agent used. The release studies of ketoprofen, a hydrophobic active pharmaceutical ingredient, as a function of the pH of the dissolution media have shown release profiles of first-order kinetics of equation $P_t = P_0 + A \cdot \exp^{Kt}$ with coefficients of determination close to 1 (media at pH equal to 1.2 and 5.5). Better release of ketoprofen was obtained in simulated intestinal medium (pH equal to 6.8) for formulations which already exhibited saturation in simulated gastric medium (pH equal to 1.2). This study, which made it possible to formulate, evaluate and model the release profile of ketoprofen from oleogels, may constitute an important step in an objective of therapeutic sovereignty of the countries of sub-Saharan Africa, particularly Senegal. © 2021 International Formulae Group. All rights reserved.

Keywords: oleogels - chronic inflammatory rheumatism - ketoprofen - controlled release – pH-dependent.

INTRODUCTION

Les pathologies rhumatismales sont des causes majeures d'inconfort et d'incapacité. Elles entraînent des douleurs articulaires importantes, une limitation fonctionnelle et une qualité de vie altérée (Jeandel et Roux, 2002; Seidel et al., 2015). La prévalence de celles-ci augmente avec l'âge. Ces pathologies sont associées à d'autres affections concomitantes, telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires, ce qui complique encore leurs traitements (Rother et Conaghan, 2013). Les traitements pharmacologiques, non pharmacologiques et chirurgicaux actuels, visent à soulager la douleur et la raideur articulaire et à maintenir ou améliorer la fonction physique (Derry et al., 2015; Rother et Conaghan, 2013). Parmi ces traitements, l'application topique et/ ou *per os* d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) contenant du kétoprofène, de l'ibuprofène, du diclofénac sous forme de pommades, de crèmes ou de gels, occupe une place importante. Les gels conservent une plus grande stabilité et une libération plus rapide des substances actives que les crèmes ou les pommades (Verma et al., 2013;

Mazurkeviciute et al., 2017). Un gel est une solution ou une suspension colloïdale qui subit une transformation physique ou chimique conduisant à un état semi-solide tout en conservant une grande partie du solvant à l'intérieur de sa structure (Mazurkeviciute et al., 2017; Dantas et al., 2016; Iwanaga et al., 2012). Divers agents gélifiants sont utilisés dans la production de gels : des polymères naturels, des dérivés de cellulose semi-synthétiques et des polymères synthétiques (Osada et al., 2004; Rehman et Zulfakar, 2014). Il existe plusieurs bases de classifications des gels : selon leur origine, avec les gels naturels ou synthétiques ; selon le type de liaison de la matrice polymère, avec les gels chimiques ou physiques ; selon la matière contenue dans la matrice polymère, avec les hydrogels, les organogels ou oléogels (Osada et al., 2004; Rehman et Zulfakar, 2014). Les oléogels sont des systèmes semi-solides obtenus avec un organo-gélateur et un liquide hydrophobe. Ils font l'objet de nombreuses recherches au cours des dernières années et qui pourraient jouer un rôle important en tant que réservoir pour la libération des principes actifs (PA) au niveau cutané et par voie générale (Esch et Feringa,

2000). La formulation de ces systèmes hydrophobes nécessite une certaine dextérité (Almeida et Bahia, 2006). L'objectif de ce travail était de formuler des oléogels et d'évaluer la libération du kétoprofène à partir de ces oléogels.

MATERIEL ET METHODES

Matériel

La gélatine, l'hydroxyde de sodium, le phosphate de potassium monobasique et le phosphate de potassium dibasique ont été obtenus auprès de Sigma-Aldrich. La phase huileuse utilisée tout au long de l'étude est une huile de paraffine officinale. La phase aqueuse utilisée est de l'eau distillée. Le kétoprofène a été obtenu auprès des laboratoires FAGRON S.A (Saint-Denis, France). Les filtres à seringue Acrodisc avec membrane en nylon et tube à membrane de dialyse (tube à membrane poreuse moléculaire Spectra / Por MWCO 12–14 kDa) ont été obtenus respectivement auprès des laboratoires PALL Life Sciences et Spectrum (USA). Tous les produits chimiques étaient de qualité analytique.

Méthodes

Formulation des oléogels

La formulation des oléogels a été réalisée en faisant fondre la cire avec une petite quantité d'huile de paraffine (température inférieure à 60 °C). Dans ce mélange, une quantité de kétoprofène exactement pesée, est incorporée avant l'ajout de la quantité d'huile restante, tout en agitant pour homogénéiser. Parallèlement, la solution polymérique est préparée en mélangeant l'eau avec de la gélatine à chaud. Enfin, les deux préparations sont mélangées en agitant et en chauffant (60 °C) pendant 1 min 30 s. L'oléogel obtenu est répartie dans des tubes à essai puis refroidie à température ambiante dans un bac contenant de l'eau tiède.

Le Tableau 1 présente les différentes quantités de produits utilisés pour la préparation des oléogels.

Caractérisation physico-chimique des oléogels

Examen macroscopique

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

Mesures de la conductivité et du pH

La résistance électrique et le pH des oléogels ont été mesurés à l'aide d'un conductimètre et d'un pH-mètre Schott Geräte muni d'une électrode de mesure. Le temps de lecture est fixé à deux minutes après l'introduction de la cellule.

Etudes de libération *in vitro* du Kétoprofène

Les profils de libération *in vitro* ont été obtenus en utilisant une membrane de dialyse (12000 - 14000 Da). Le tube de dialyse contenant 2 g d'oléogels et 2 ml du milieu de dissolution, a été introduit dans le milieu de libération *in vitro* contenant 250 ml du milieu de dissolution sous agitation à 100 tours/min. Ce milieu de dissolution est constitué d'une solution tampon à pH 5,5 simulant le pH cutané et d'une solution tampon à pH 1,2 et 6,8 simulant le pH du tractus gastro-intestinal. Les assemblages entiers ont été maintenus à une température de $37\text{ °C} \pm 1$. A intervalle de 15 minutes, les échantillons de solution ont été prélevés et analysés par spectrophotométrie-UV visible. Les conditions « sink » ont été maintenues en remplaçant chaque fois 5 ml du milieu de libération par un milieu frais à chaque point d'échantillonnage. Le pourcentage de PA libéré, a été obtenu à partir de la quantité de kétoprofène initialement présente dans la formulation, comparée à celle mesurée dans le milieu de libération. Toutes les mesures ont été réalisées trois fois.

Tableau 1 : Quantités de produits utilisés pour la formulation des oléogels contenant du kétoprofène.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
Huile de paraffine (g)	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4	15,4
Cire d'abeille (g)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Gélatine (g)	0,47	0,43	0,39	0,35	0,31	0,27	0,23	0,19	0,15	0,11
Eau (g)	10,88	10,92	10,96	11	11,04	11,08	11,12	11,16	11,20	11,24
Kétoprofène (g)	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75

RESULTATS

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

Caractérisation physico-chimique

Examen macroscopique

Après formulation, nous avons obtenu pour l'ensemble des gels, un aspect blanchâtre, visqueux avec une odeur de cire d'abeille (Figure 1).

Ces oléogels peuvent être classés en deux catégories : homogène et biphasique (Tableau 2).

La majorité des tubes a présenté un aspect homogène et stable sans formation de dépôts ni séparation de phase pendant toute la durée de conservation. Cependant, le tube T3 a présenté un aspect biphasique. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les gélifiants n'ont pas réussi à constituer une charpente qui retient la phase continue et se sont accumulés au fond du tube.

Conductivité

Au bout de 24 heures après formulation, la mesure de la conductivité a donné des valeurs quasi-nulles (environ 0,00 mS.cm⁻¹) dans tous les tubes. Ces valeurs ont été confirmées durant toute la durée de stockage. En effet, la phase liquide est continue et la phase solide constitue une charpente qui emprisonne la phase continue. Dans les

formulations d'oléogels, la phase continue est constituée par l'huile de paraffine, or la conductivité des huiles est quasi-nulle, ce qui justifie les résultats de conductivité obtenues.

Valeurs du pH

La Figure 2 montre l'évolution du pH des gels en fonction de la quantité de gélifiant. Le pH des formulations était acide durant toute la durée de conservation (entre 4,3 et 5,8). Ces valeurs de pH étaient fortement liées à la quantité de gélatine incorporée. En effet, pour des quantités de gélifiant comprises entre 0,1 et 0,2 g, les valeurs de pH étaient comprises entre 5,7 et 5,8, entre 5,1 et 5,4 lorsque les quantités de gélifiants passaient de 0,2 à 0,4 g. Enfin, les oléogels étaient plus acides (pH entre 4,3 et 4,8) quand on dépassait 0,4 g de gélifiant. Ces résultats se reproduisaient dans tous les tubes.

Etudes de libération in vitro du kétoprofène

Profils de libération du kétoprofène dans un milieu gastrique simulé suivi d'une étude dans un milieu intestinal simulé

La Figure 3 montre des profils de libération du kétoprofène dans un milieu gastrique simulé. Ces profils ont été modélisés selon une cinétique du premier ordre d'équation :

$$P_t = P_0 + A \cdot \exp^{Kt}$$

La modélisation des profils de libération du kétoprofène à partir des oléogels selon une cinétique du premier ordre, avec des coefficients de détermination (R²) proches de

1, montre que la concentration résiduelle du PA dans la matrice conditionnait la libération. En milieu gastrique simulé, du fait de la faible solubilité du kétoprofène (PA appartenant à la classe II du système de classification biopharmaceutique), sa concentration de saturation était rapidement atteinte. Ce qui faisait que les pourcentages de libération étaient inférieurs à environ 30 %.

Le Tableau 3 présente les paramètres de modélisation des profils de libération dans un milieu gastrique simulé (pH égal à 1,2). Nous remarquons que les coefficients de détermination (R^2) sont proches de 1. Ce qui montre une très bonne corrélation entre les profils obtenus et ceux d'une cinétique du premier ordre.

La Figure 4 montre des profils de libération du kétoprofène dans un milieu gastrique simulé suivi d'une étude dans un milieu intestinal simulé.

En augmentant les valeurs du pH (Milieu intestinal simulé), une meilleure libération du kétoprofène était obtenue. Ce qui

montre que la libération du kétoprofène est pH-dépendante et en jouant sur le pH de la formulation d'oléogels (notamment la quantité de gélifiant), on pourrait améliorer sa biodisponibilité.

Profils de libération du kétoprofène dans un milieu simulant le pH cutané (pH=5,5)

La Figure 5 montre des profils de libération du kétoprofène dans un milieu simulant le pH cutané (pH=5,5), modélisés selon une cinétique du premier ordre d'équation : $P_t = P_0 + A \cdot \exp^{Kt}$

Par rapport à un milieu simulant le pH cutané (pH égal à 5,5), la modélisation des profils de libération selon une cinétique du premier ordre a donné des coefficients de détermination (R^2) proches de 1. Ce qui montre également dans ce milieu comme le milieu gastrique simulé, la libération était fonction de la concentration résiduelle de kétoprofène dans la matrice.

Le Tableau 4 présente les paramètres de modélisation des profils de libération.



Figure 1 : Aspect macroscopique du tube T5 après formulation.

Tableau 2 : Différents aspects des oléogels après inspection visuelle.

Observations	Tubes
Oléogel homogène	T1, T2, T4, T5, T6, T7, T8, T9, T10
Oléogel biphasique	T3

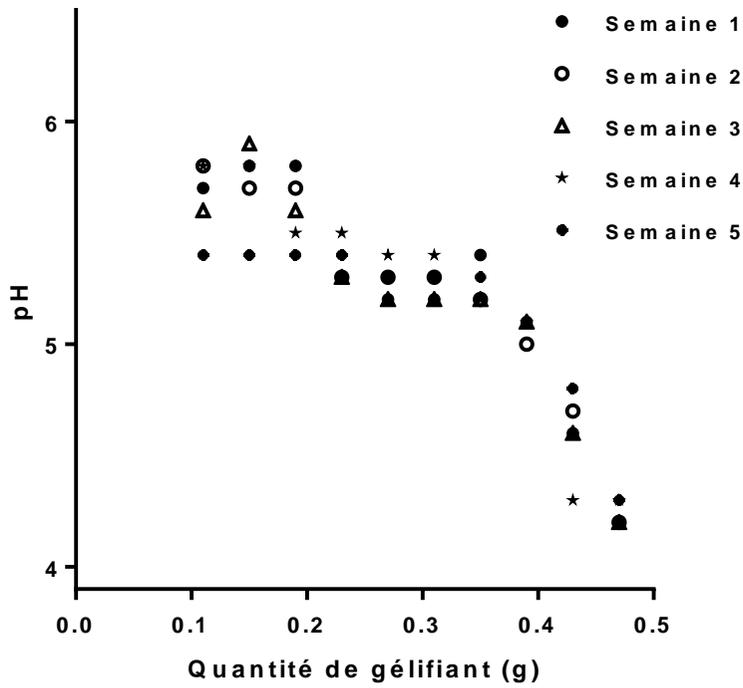


Figure 2 : Evolution du pH des formulations pendant 1 mois selon la quantité de gélifiant utilisée.

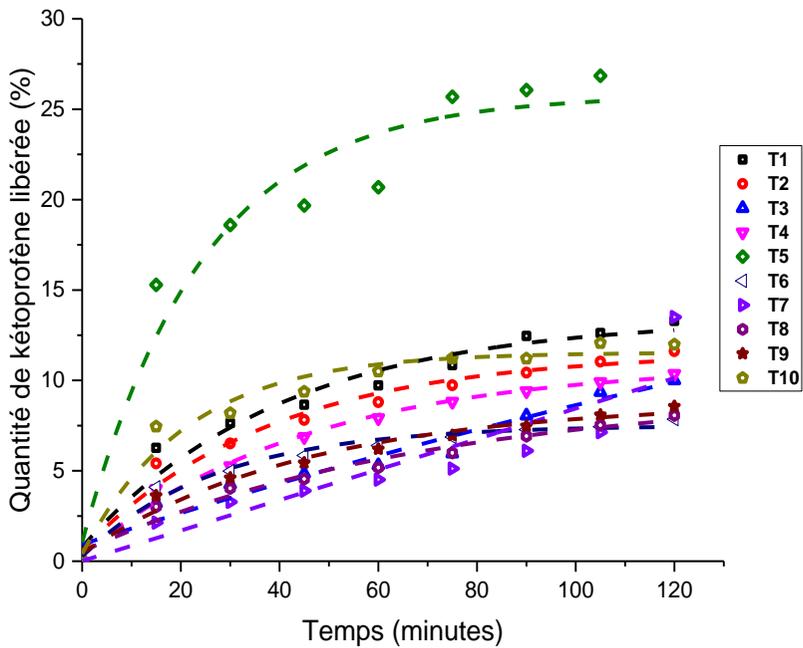


Figure 3 : Profils de libération du kétoprofène dans un milieu gastrique simulé à pH égal à 1,2.

Tableau 3 : Paramètres de modélisation des profils de libération dans un milieu à pH égal à 1,2 selon une cinétique du premier ordre.

	P ₀		A		K		R ²
	Valeur	Ecart-type	Valeur	Ecart-type	Valeur	Ecart-type	
T1	21,47	2,1	-20,59	1,9	-0,015	0,003	0,977
T2	15,8	0,7	-15,37	0,65	-0,019	0,002	0,991
T3	-57,42	179,82	56,005	177,83	0,0032	0,008	0,855
T4	15,92	0,2	-15,84	0,48	-0,07	0,005	0,992
T5	14,97	0,65	-14,99	0,59	-0,01	0,001	0,996
T6	32,5	3,8	-32,1	3,65	-0,006	0,001	0,997
T7	31,45	2,02	-31,17	1,92	-0,007	7,72 ^E -4	0,998
T8	9,12	0,69	-8,65	0,69	-0,021	0,0049	0,963
T9	13,42	0,51	-13,3	0,46	-0,011	7,78 ^E -4	0,998
T10	6,62	0,23	-6,41	0,39	-0,039	0,005	0,971

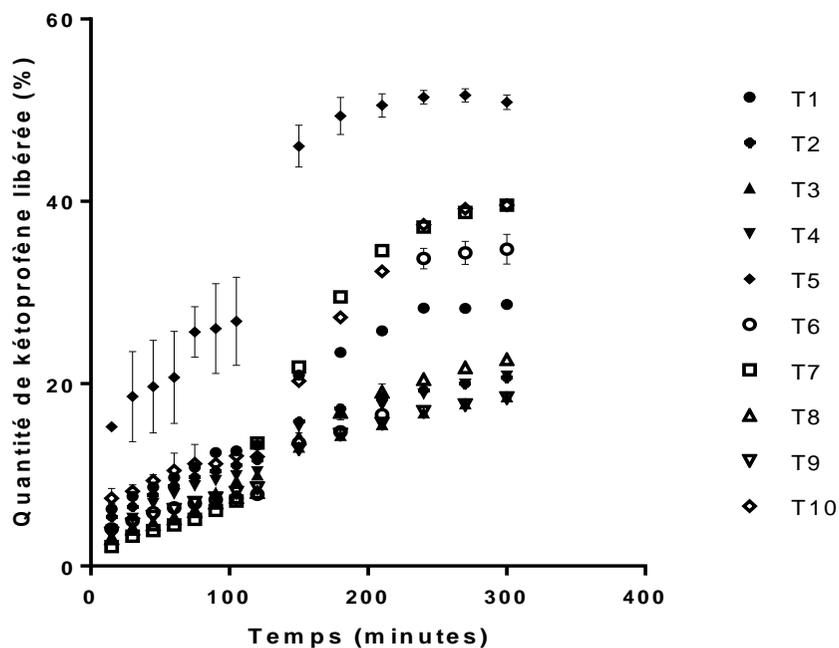


Figure 4 : Profils de libération du kétoprofène dans un milieu gastrique simulé pendant 2 heures suivie d'une libération dans un milieu intestinal simulé pendant 3 heures.

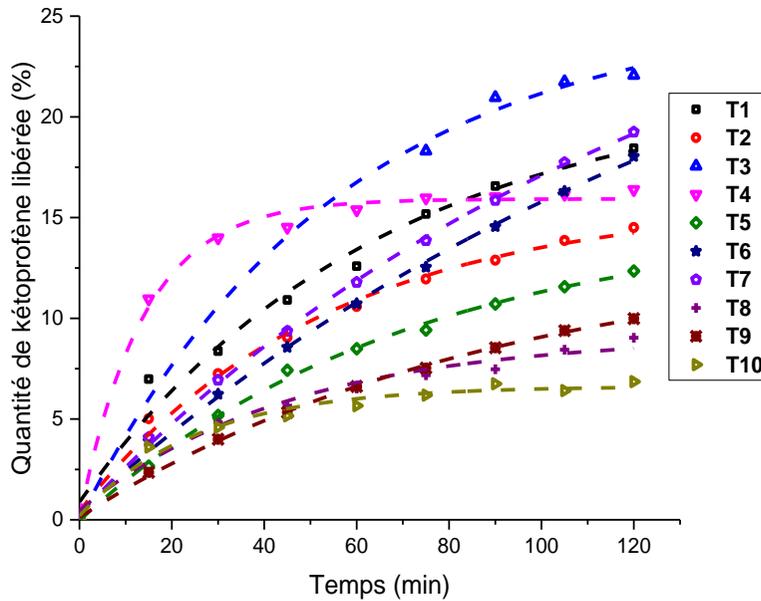


Figure 5 : Profils de libération du kétoprofène dans un milieu simulant le pH cutané (pH=5,5).

Tableau 4 : Paramètres de modélisation des profils de libération dans un milieu à pH égale à 5,5 selon une cinétique du premier ordre.

	P ₀		A		K		R ²
	Valeur	Ecart-type	Valeur	Ecart-type	Valeur	Ecart-type	
T1	13,4	1,007	-12,64	1,098	-0,02	0,005	0,951
T2	11,57	0,677	-10,99	0,776	-0,02	0,005	0,965
T3	29,71	41,633	-28,77	41,235	-0,003	0,005	0,936
T4	10,91	0,449	-10,61	0,453	-0,022	0,002	0,989
T5	25,76	1,694	-24,73	2,57	-0,04	0,01	0,929
T6	7,51	0,281	-7,24	0,443	-0,03	0,005	0,97
T7	12938,16	2,14E7	-1,29E4	2,14E7	-6,5E-6	0,01	0,773
T8	9,36	1,352	-8,82	1,221	-0,014	0,004	0,96
T9	8,78	0,613	-8,33	0,617	-0,022	0,004	0,968
T10	11,54	0,451	-11,13	0,865	-0,04	0,008	0,953

DISCUSSION

Les principaux résultats obtenus en ce qui concerne les propriétés physiques, ont montré que macroscopiquement la majorité des tubes a présenté un aspect homogène et stable sans formation de dépôts ni séparation de phases pendant toute la durée de conservation. Cependant, le tube T3 a présenté un aspect biphasique. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les gélifiants se sont accumulés au fond du tube. En effet, la quantité de gélifiants utilisée étant assez importante dans certains tubes (par rapport à la quantité d'eau dans la phase polymérique), il y'a eu un potentiel phénomène de saturation. Cependant, l'absence ou la présence de changement perçu à l'œil nu ne présage pas de la stabilité des gels. En outre, la nature de la liaison définit le type de gel. En effet, l'existence de liaisons fortes, comme les liaisons covalentes permet d'avoir des gels chimiques caractérisés par leur irréversibilité, cependant des liaisons de faible énergie comme des liaisons hydrogène et Van der Waals favorisent la formation de gels physiques. Pour ce qui est de cette étude, nous avons obtenu des gels physiques qui sont caractérisés par leur réversibilité (Philip et al., 2000; Pinhas, 2016; Martinez et al., 2019).

La conductivité des gels est quasi-nulle dans l'ensemble des tubes. Pour les gels lipophiles caractérisés par une faible polarité, la conductivité doit être proche de zéro. En effet, la phase liquide est continue et la phase solide constitue une charpente qui emprisonne la phase continue. Dans notre formulation, la phase continue est constituée par l'huile de paraffine, or la conductivité des huiles est quasi-nulle, ce qui justifie les résultats de conductivité obtenues. Des études ont montré que la conductivité des émulsions E/H doit être inférieure ou égale à $0,01 \text{ mS.cm}^{-1}$ et une valeur constante de la conductivité dans le temps, est un critère déterminant de la stabilité (Dantas et al., 2016; Bar-Cohen, 2004; Sagiri et al., 2014; Rehman et Zulfakar, 2014).

En ce qui concerne le pH, les résultats obtenus ont indiqué un caractère acide pour l'ensemble des tubes, avec des valeurs qui oscillaient entre 4,3 et 5,8. Nous avons également constaté que les valeurs du pH

étaient fortement influencées par la quantité de gélifiant. Ainsi, pour des quantités de gélifiant comprises entre 0,1 et 0,2 g, les valeurs de pH étaient comprises entre 5,7 et 5,8, entre 5,1 et 5,4 lorsque les quantités de gélifiants passaient de 0,2 à 0,4 g. Enfin, les oléogels étaient plus acides (pH entre 4,3 et 4,8) quand on dépassait 0,4 g de gélifiant. Ces résultats se reproduisaient dans tous les tubes. Ces valeurs de pH acide confirment les possibilités d'application cutanée des gels formulés, étant donné que le pH de la peau a une valeur comprise entre 5,4 et 5,9 en dehors des aisselles, des espaces interdigitaux et les orteils (Balata et al., 2014; Morales et al., 2009). Elles offrent également la possibilité d'administration par voie orale.

L'un des objectifs de notre étude était d'évaluer la libération *in vitro* du kétoprofène pour les différentes formulations dans les milieux simulant respectivement le milieu gastrique, intestinal et cutané. Il ressort de notre étude que le kétoprofène est bien libéré du réseau macromoléculaire et diffuse dans le milieu de libération à des proportions variables. Ainsi, les pourcentages libérés en kétoprofène atteignaient une concentration de saturation après 120 minutes d'étude. Ce qui faisait que les pourcentages libérés n'atteignaient pas 30% de la charge initiale en milieu acide (pH 1,2 et 5,5). Ainsi, plusieurs profils de libération en fonction du temps ont été obtenus. Ces profils ont été modélisés suivant une cinétique du premier ordre d'équation $P_t = P_0 + A \cdot \exp^{Kt}$ avec des coefficients de détermination, proches de 1. Ce qui fait que la quantité de Kétoprofène libérée était fonction de sa quantité résiduelle dans les oléogels. Dans le milieu intestinal simulé à pH = 6,8, nous avons trouvé un pourcentage de libération plus important à partir des oléogels qui présentaient déjà une saturation en milieu acide (pH=1,2). En effet, le kétoprofène présente une libération fortement influencée par le pH du milieu (Figure 4) et en jouant sur la quantité de gélifiant utilisée, on peut augmenter le pH du milieu et améliorer sa biodisponibilité (Sy et al., 2018).

Conclusion

Au terme de nos travaux, il ressort objectivement que les oléogels à base de gélatine contenant du kétoprofène à 2,5%, ont présenté des propriétés physico-chimiques optimales durant toutes leurs périodes d'observation à l'exception du tube T3 pour lequel une séparation des phases a été notée. Par ailleurs, des quantités importantes de principe actif ont diffusé dans le milieu de dissolution après libération à travers le réseau macromoléculaire du gel et passage à travers la membrane de dialyse. Cette capacité des oléogels à libérer les substances actives a été modélisée selon une cinétique du premier ordre d'équation $P_t = P_0 + A \cdot \exp^{kt}$ avec des coefficients de détermination (R^2) proches de 1. Cette modélisation a pour intérêt de pouvoir prédire la quantité de kétoprofène qui sera libérée en fonction du temps. Cette étude constitue une étape importante et préliminaire dans un objectif de souveraineté de l'industrie pharmaceutique locale notamment de production des formes orales ou à usage externe, en Afrique.

CONFLIT D'INTERETS

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

M-D et PM-S ont conçu l'étude ; PM-S, PN-N et SM-D ont réalisé toutes les expériences ; LAD-D, AR-D, G-M, PM-S et M-D ont analysé les données ; PM-S et PN-N ont rédigé l'article avec la contribution de tous les auteurs ; M-S, B-N, M-M, G-M, GY-S et M-D ont apporté leurs corrections et suggestions au manuscrit.

REMERCIEMENTS

Nous exprimons nos remerciements au Professeur Guata Yoro Sy et à toute l'équipe du Laboratoire de Pharmacologie et Pharmacodynamie de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Sénégal).

REFERENCES

Mazurkeviciute A, Ramanaukiene K, Ivaskiene M, Grigonis A, Briedis V.

2017. Modelling and biopharmaceutical evaluation of ciclopirox-olamine gels. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research (Polish Pharmaceutical society)*, **74**(2): 543-549.

Almeida IF, Bahia MF. 2006. Evaluation of the physical stability of two oleogels. *International Journal of Pharmaceutics*, **327**(1-2): 73-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.036>

Balata G, Nahas HME, Radwan S. 2014. Propolis organogel as a novel topical delivery system for treating wounds. *Drug Delivery*, **21**(1): 55-61. DOI: <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.847032>

Bar-Cohen Y. 2004. *Electroactive Polymer (EAP) Actuators as Artificial Muscles: Reality, Potential, and Challenges* (2nd edn). SPIE Press: Bellingham, USA. DOI: <https://doi.org/10.1117/3.547465>

Dantas MGB, Reis SAGB, Damasceno CMD, Rolim LA, Rolim-Neto PJ, Carvalho FO, Quintans-Junior LJ, Almeida JRGS. 2016. Development and Evaluation of Stability of a Gel Formulation Containing the Monoterpene Borneol. *The Scientific World Journal*, **2016**: 1-4. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/7394685>

Pinhas MD. 2016. Oleogels: a promising tool for delivery of hydrophobic bioactive. *Ther. Deliv.*, **7**: 7- 9. DOI: <https://doi.org/10.4155/tde.15.83>

Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. 2015. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**: CD007402. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007402.pub3>

Esch VJH, Feringa BL. 2000. New Functional Materials Based on Self-Assembling Organogels: From Serendipity towards Design. *Angewandte Chemie*, **39**(13): 2263-2266. DOI: [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000703\)39:13%3C2263::AID-ANIE2263%3E3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000703)39:13%3C2263::AID-ANIE2263%3E3.0.CO;2-V)

Iwanaga K, Kawai M, Miyazaki M, Kakemi M. 2012. Application of organogels as oral controlled release formulations of

- hydrophilic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **436**(1-2): 869-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.041>.
- Jeandel P, Roux H. 2002. Épidémiologie des affections rhumatologiques en Afrique subsaharienne. *Revue du Rhumatisme*, **69**(8): 764-776. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1169-8330\(02\)00389-7](https://doi.org/10.1016/s1169-8330(02)00389-7).
- Martinez RM, Rosado C, Velasco MVR, Lannes SCS, Baby AR. 2019. Main features and applications of organogels in cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science*, **41**(2): 109-117. DOI: <https://doi.org/10.1111/ics.12519>
- Morales ME, Gallardo V, Clarés B, García MB, Ruiz MA. 2009. Study and description of hydrogels and organogels as vehicles for cosmetic active ingredients. *Journal of Cosmetic Science*, **60**(6): 627-636. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00580_4.x
- Osada Y, Gong JP, Tanaka Y. 2004. Polymer Gels. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*, **44**(1): 87-112. DOI: <https://doi.org/10.1081/MC-120027935>
- Philip J, Bonakdar L, Poulin P, Bibette J. 2000. Viscous Sintering Phenomena in Liquid-Liquid Dispersions. *Phys. Rev. Lett.*, **84**(9): 2018-2021. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.84.2018>
- Rehman K, Zulfakar MH. 2014. Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **40**(4): 433-440. DOI: <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.828219>
- Rother M, Conaghan PG. 2013. A Randomized, Double-blind, Phase III Trial in Moderate Osteoarthritis Knee Pain Comparing Topical Ketoprofen Gel with Ketoprofen-free Gel. *The Journal of Rheumatology*, **40**(10): 1742-1748. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.130192>
- Sagiri SS, Behera B, Rafanan RR, Bhattacharya C, Pal K, Banerjee I, Rousseau D. 2014. Organogels as Matrices for Controlled Drug Delivery: A Review on the Current State. *Soft Materials*, **12**(1): 47-72. DOI: <https://doi.org/10.1080/1539445X.2012.756016>
- Seidel EJ, Rother M, Regenspurger K, Rother I. 2015. A randomised trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with oral ketoprofen and drug-free ultra-deformable Sequessome TM vesicles (TDT 064) for the treatment of muscle soreness following exercise. *Journal of Sports Sciences*, **34**(1): 88-95. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2015.1035667>
- Sy PM, Anton N, Gilet YI, Dieng SM, Messadeq N, Ennahar S, Diarra M, Vandamme T. 2018. Pickering nano-emulsion as a nanocarrier for pH-triggered drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, **549**(1-2): 299-305. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.07.066](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.066)
- Verma A, Sukhdev S, Rupinder K, Ajay K, Upendra KJ. 2013. Formulation, Optimization And Evaluation Of Clobetasol Propionate Gel. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **5**(4): 666-674. DOI: [10.1.1.954.9563](https://doi.org/10.1.1.954.9563)