

République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ DE SAAD DAHLEB BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie de Procèdes



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GÉNIE DES PROCÈDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Élaboration et caractérisation d'un film à base
d'Hydroxypropyl méthyle celluleuse (HPMC) incorporer
par un extrait phénolique de Fenouil et renforce par
l'Oxyde de magnésium (MgO).
*Etude de l'activité anti-inflammatoire***

Réalisé par :

M^{lle} Chagrouche Yousra

Encadré par :

Mme K. Boutemak

Mme N. Mazouzi

Années universitaire

2021/2022



Remerciements

Au terme de ce travail,

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus profonds tout d'abord au bon Dieu le tout puissant de m'avoir accordé santé donné la force, le courage, la volonté, la persistance et m'a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite,

J'exprime toute mes profondes gratitudes à ma promotrice madame Khalida Boutemak pour son encadrement de qualité ; sa disponibilité, la confiance qu'elle nous accordée tout en nous laissant libre dans notre choix et pour vos conseils qui m'ont permis d'atteindre les objectifs visés,

Je remercie madame Mazouzi Nour Co promotrice de ce travail elle nous a soutenue et guidée dans notre travail et, nous a aidée à trouver des solutions pour avancer.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail, sans oublier ma famille pour le soutien tout au long de la période mes études.

Merci à moi.



Dédicace

Tout d'abord je tiens de dire alhamdoulillah

Je dédie ce modeste travail :

*-A mes chers parents, en témoignage de ma profonde affection et
ma reconnaissance pour leur amour, soutient, confiance et qui
m'ont donné une éducation sans laquelle je n'avais pas pu évoluer
dans la vie.*

-A mon chère frère bachir.

-A ma chère famille.

-A mes copines Cerine, Dina, Hamida ,Sara

*-A ceux qui m'ont soutenus de près ou de loin et me souhaités
toujours la réussite et le bonheur.*

-A toute la promotion 2021-2022(PHI).

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو صياغة نظام غشاء بوليمري للاستخدام المعدي مع مقارنة تأثير التغيير في التركيب وتأثير أكسيد المغنيسيوم على خواص الفيلم ، وبالتالي إطلاقه لتقييم تأثير الجهاز الهضمي. لاختبار النشاط المضاد للالتهابات من خلال صانعي الفيلم (الأفلام) عن طريق استخدام مستخلص نبات البوليفينول المستخرج من الشمر. ثم دراسة إطلاق الدواء والنشاط المضاد للميكروبات لمستخلص البوليفينوليك من الشمر ومن خلال محضرات الفيلم التي تحتوي على خلاصة الشمر.

تمت صياغة الأغشية باستخدام هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز بوليمر مع أنواع مختلفة من المدنات الجلسرين والبولي إيثيلين جلايكول.

بعد التركيب تم تمرير حلول تشكيل الفيلم من خلال الاختبارات الريولوجية من أجل تقييم اللزوجة المرنة بالإضافة إلى دراسة التدفق والاختبارات الميكانيكية لتحديد خصائص الفيلم الذي تم الحصول عليه والتحليل بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لمحول فورييه (FT-IR) لتحسين التفريق بين المجموعات الوظيفية وتحديد طبيعة التفاعلات.

بعد ذلك ، يتم استكمال هذه الدراسات باختبارات في الجسم الحي لتأكيد التأثير الوقائي المعدي تجاه القرحة ، وبالتالي لإثبات نوع الإطلاق والنشاط المضاد للالتهاب للمبدأ النشط من خلال المواد الهلامية والأغشية. وأخيرا أنهينا دراستنا باختبارات الذوبان في المختبر للوصول إلى إفراز الأدوية. تحديد النشاط المضاد للميكروبات.

الكلمات الرئيسية: شمر ، بوليمر ، أفلام بوليمرية ، HPMC ، MgO ، ريولوجيا ، نشاط مضاد للالتهابات ...

Résumé

L'objectif de cette étude est formuler un système de film polymérique à usage gastrique tout en comparant l'effet du changement de la composition et l'effet des oxyde de magnésium sur les propriétés du film, et la libération ainsi d'évaluer l'effet Gastro-protecteur et de tester l'activité anti-inflammatoire à travers les filmogènes (les films) en employant un extrait polyphénolique végétal extraite à partir de Fenouil. Ensuite étudier la libération du médicament et l'activité antimicrobienne de l'extrait polyphénolique de Fenouil et à travers les filmogènes contient du l'extrait de Fenouil.

Les films sont formulés à base d'un polymère Hydroxypropyle méthyle cellulose à différents types de plastifiants Glycérol et Polyéthylène Glycol.

Après la formulation ; les solutions filmogènes ont été passées par des tests rhéologique afin d'évaluer leurs viscoélasticité ainsi que l'étude de l'écoulement, des tests mécanique pour déterminer les caractéristiques du film obtenus et des analyses par spectroscopie infrarouge de transformée de Fourier (FT-IR) pour mieux différencier et identifier les groupements fonctionnelles et la nature des interactions.

Ensuite, ces études sont complétées par des tests *in vivo* pour confirmer l'effet Gastro-protecteur vis-à-vis l'ulcère ainsi pour mettre en évidence le type de la libération et l'activité anti-inflammatoire du principe actif à travers les gels et les films qu'on a formulés. En fin on conclut nos études par des tests *in vitro* la dissolution pour aboutir la libération des médicaments. Déterminer l'activité antimicrobienne.

Mots-clés : Fenouil, polymère, films polymérique, HPMC, MgO, rhéologie, activité anti-inflammatoire...

Abstract

The objective of this study is to formulate a polymeric film system for gastric use while comparing the effect of the change in composition and the effect of magnesium oxide on the properties of the film, and the release thus to assess the Gastro effect. -protective and to test the anti-inflammatory activity through the film formers (the films) by employing a plant polyphenolic extract extracted from fennel. Then study the drug release and antimicrobial activity of polyphenolic fennel extract and through film formers contains fennel extract.

The films are formulated with a hydroxypropyl methyl cellulose polymer with different types of plasticizers Glycerol and Polyethylene Glycol.

After formulation; the film-forming solutions were passed through rheological tests in order to evaluate their viscoelasticity as well as the study of the flow, mechanical tests to determine the characteristics of the film obtained and analysis by infrared spectroscopy of Fourier transform (FT-IR) to better differentiate and identify functional groups and the nature of interactions.

Then, these studies are supplemented by in vivo tests to confirm the Gastro-protective effect vis-à-vis the ulcer. Thus to demonstrate the type of release and the anti-inflammatory activity of the active principle through gels and films. that we formulated, Finally we concluded our studies by in vitro dissolution tests to achieve the release of drugs. Determine antimicrobial activity.

Keywords: Fennel, polymer, polymeric films, HPMC, MgO, rheology, anti-inflammatory activity ...

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste d'abréviation	
Introduction	01
Chapitre I : synthèse bibliographique	
I.1. Différents formes pharmaceutique	03
I.1.1. Formes pharmaceutiques sèches	03
I.1.2. Formes pharmaceutique liquides	03
I.1.3. Formes pharmaceutiques semi solide ou pâteuse	03
I.1.4. Frome pharmaceutiques pâteuse	04
I.2. Gels	04
I.2.1 Généralité	04
I.2.2 Types de gels	04
I.3. Les filmogènes	05
I.4. Composants des Systèmes Filmogènes	05
I.4.1. Polymères	05
I.4.2 Solvants	06
I.4.3 Plastifiants	06
I.4.4. Le principe actif	07
I.4.5 Autres excipients	08
I.5. Application des systèmes filmogènes	08
I.6. Le séchage	09
I.6.1. Définition	09
I.6.2 les différents modes de séchage	09
I.6.2.1. Séchage physique	09
I.6.2.2. Séchage chimique	10
I.7 Mécanisme de formation du film	11
I.8. Vois d'administration des films minces	12
I.8.1. Voie orale	12
I.8.2. Voie buccale	12
I.8.3. Voie oculaire	13
I.8.4. Voie transdermique	14
II.1. Les affections gastro-intestinales	14
II.1. Histologie de la paroi gastrique	15
II.2. Physiopathologie Ulcère gastrique	17
II.3. Symptômes et complication	17
II.4. Traitements	17

III. Le Fenouil	18
III.1. Description botanique de la plante	18
III.2. Classification	19
III.3. Composition chimique de fenouil	20
III.4. Indication thérapeutique	21

Chapitre II : matériels et méthode

II.1 Matériels	23
II.1. Réactifs et matières premières	23
II.2 Méthodes	25
II.2.1. Préparation des gels / solution :	25
II.2.2. Préparation des solution/gel renforce par MgO	25
II.2.3. Extraction des polyphénols à partir de Fenouil	26
II.3. Caractérisation et méthode analytique	29
II.3.1 propriétés organoleptique	29
II.3.2 Temps de séchage et épaisseur des films :	29
II.3.3. Dissolution dans l'eau	29
II.3.4. Dissolution dans le milieu acide	29
II.3.5 Détermination de la perméabilité à la vapeur d'eau	30
II.3.6. Mesure de la résistance a l'eau	31
II.3.7 Etude mécanique	31
II.3.8 Etude rhéologique	33
II.3.8.1 Etude de viscoélasticité	34
II.3.8.2 Etude d'écoulement	34
II.3.9 Caractérisations par spectroscopie infrarouge a transformé de fourrier (FTIR)	34
II.4. Caractéristique de la matière végétale Fenouil	35
II.4.1. Les rendements en extrait sec obtenus a partir de l'espace étudiée	35
II.4.2. Dosage des polyphénols totaux	35
II.4.2.1 Principe	36
II.4.2.2 Mode d'opérateur	36
II.4.3 Dosage des flavonoïdes	36
II.4.3.1 Principe	37
II.4.3.2 Mode d'opérateur	37
II.5. Evaluation de l'effet Gastro-protecteur de fenouil <i>in vivo</i>	37
II.6. Etude de l'activité anti inflammatoire de fenouil <i>in vivo</i>	39
II.7. Etude de libération de fenouil <i>In vitro</i>	41
II.8. Etude de l'activité antimicrobienne	43

Chapitre III : résultats et discussion

III.1 Caractéristiques des filmogènes / films	46
III.1.1 Caractérisation organoleptiques	46

III.1.2 Temps de séchage et épaisseur des films	47
III.1.3. Dissolution dans l'eau	48
III.1.4. Dissolution dans le milieu acide	48
III.1.5 Perméabilité a la vapeur d'eau PVE	49
III.1.6 Mesure de la résistance d'eau	51
III.1.7 Essai Mécanique	52
III.1.8 Etude rhéologique :	54
III.1.8.1 Etude de la viscoélasticité	54
III.1.8.2 Etude d'écoulement	56
III.9 caractérisations par spectroscopie infrarouge a transformé de fourrier (FT-IR)	57
III.9.1. caractérisations d'Hydroxypropyle méthyle cellulose	57
III.9.2 caractérisations d'MgO	57
III.9.3 caractérisations de films formulés	58
III.2 Caractérisation de l'extrait de Fenouil	59
III.2.1 Propriétés organoleptique	59
III.2.2 Rendement d'extraction de Fenouil:	60
III.2.3 Dosage des polyphénols totaux	60
III.2.4. Dosage des flavonoïdes	61
III.3. Evaluation de l'effet Gastro-protecteur de fenouil <i>in vivo</i>	62
III.4. Etude de l'Activité anti-inflammatoire de fenouil <i>in vivo</i>	63
III.5. Etude de libération de principe actif Fenouil <i>in vitro</i>	65
III.6. Etude de l'activité antimicrobienne	67
Conclusion	69
Référence bibliographique	71
Annexe	78

Liste des figures

Chapitre I : synthèse bibliographique

Figure I.1 : Schématisation du mécanisme de plastification	07
Figure I.2 : Les différents domaines d'applications des systèmes filmogènes	08
Figure I.3 : Forces Adhésives et Cohésives	09
Figure I.4 : Formation d'un film par évaporation du solvant	10
Figure I.5 : Schémas des processus de formation du film	11
Figure I.6 : Tuniques de la paroi gastrique	16
Figure I.7 : Ulcération de la muqueuse gastrique	17
Figure I.8 : Différents Partie De la Plante De Fenouil	20

Chapitre II Matériels et Méthodes

Figure II.1. HPMC (Hydroxypropyle méthyle cellulose)	24
Figure II.2. Oxyde de magnésium MgO	25
Figure II.3 : Fenouil sèche.	26
Figure II.4 : Protocole expérimental d'extraction de l'extrait brut	27
Figure II.5 : Macération hydro alcoolique de fenouil	27
Figure II.6: Filtration pour l'extraction du l'extrait brut	28
Figure II.7 : Séparation du solvant avec un rota vapeur.	28
Figure II.8 : Séparation de phase	29
Figure II.9 : Pier a coulisse digitale	29
Figure II.10 : les films secs	30
Figure II.11: Dessiccateur	31
Figure II.12: Modèle d'une courbe de traction	32
Figure II.13 : échantillon lors l'essai de traction	32
Figure II.14 : Rhéomètre Anton PaarModular Compact Rhéomètre (MCR 30)	34
Figure II.15 : spectromètre infrarouge Shimadzu	35
Figure II.16 : Les lots de souris	38
Figure II.17 : Le lot de souris	39
Figure II.18 : Schéma des types d'appareil de test de dissolution.	41
Figure II.19 : Dissolutest (Erweka, GmbH, Allemagne) type II (type Paddle).	42
Figure II.20 : Dissolutest (Erweka, GmbH, Allemagne) type I (type Panie).	42
Figure II.21 : Les souches bactériennes	44

Chapitre III Résultats et discussions

Figure III.1 : Aspect du film: Formation d'un film flexible transparent après séchage.	47
Figure III.2: Les films d'un milieu acide	48
Figure III.3: histogramme de la perméabilité de la vapeur d'eau d'HPMC/Gly	50
Figure III.4: histogramme de la perméabilité de la vapeur d'eau d'HPMC/PEG	50
Figure III.5 : Taux de gonflement d'HPMC-GLY en fonction du temps	52
Figure III.6 : Taux de gonflement d'HPMC-PEG en fonction du temps	52
Figure III.7 : Courbes d'élasto-plasticité de divers films polymériques HPMC/MgO-Gly.	54
Figure III.8 : Courbes d'élasto-plasticité de divers films polymériques HPMC/MgO-PEG..	54
Figure III.9: Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' des solutions filmogènes à $T=20^{\circ}\text{C}$	55
Figure III.10: Courbe d'écoulement des solutions filmogènes à 20°	56
Figure III.11 : Spectre Infrarouge de L'Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC)	57
Figure III.12: Spectre Infrarouge de Oxyde de magnésium (MgO)	58
Figure III.13 : spectres infrarouge des différents films formuler HPMC renforce par MgO-Gly	58
Figure III.14 : spectres infrarouge des différents films formuler HPMC renforce par MgO-PEG	58
Figure III.15 : Une gamme de concentrations de l'acide gallique	60
Figure III.16 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique	61
Figure III.17 : Une gamme de concentrations de quercétine	62
Figure III.118: Courbe d'étalonnage des flavonoïdes	62
Figure III.19 : Macroscopie des estomacs de souris	63

Figure III.20 : Patte droite et patte de lot essai	64
Figure III.21 : Illustration de la variation de la libération du PA à travers les gels	66
Figure III.22 : Illustration de la variation de la libération du PA à travers les films	67
Figure III.23 : L'activité antimicrobienne de l'extrait testée par différents souches et levure.	68

Liste des tableaux

Chapitre II Matériels et Méthodes

Tableau II.1 : différents types de réactifs utilisés	23
Tableau II.2 : Polymères et plastifiants utilisés dans la formulation des filmogènes.	26
Tableau II.3 : Tableau VII : Transcription des valeurs des diamètres d'inhibition	45

Chapitre III Résultats et discussions

Tableau III.1 : les différentes caractérisations organoleptiques des formulations.	46
Tableau III.2 : Temps de séchage et épaisseur selon le type de films	47
Tableau III.3 : résultat de dissolution des films dans le milieu acide	49
Tableau III.4 : résultats de test de perméabilité à la vapeur d'eau d'HPMC/GLY	49
Tableau III.5 : résultats de test de perméabilité à la vapeur d'eau d'HPMC/PEG	50
Tableau III.6 : Taux de gonflement (%) des films a base d'HPMC/GLY	51
Tableau III.7 : Taux de gonflement(%) des films a base d'HPMC/PEG	51
Tableau III.8 : Valeurs de la contrainte à la rupture (σ), l'allongement à la rupture (ϵ) et le module d'élasticités (E)	53
Tableau III.9 : Valeurs de la contrainte à la rupture (σ), l'allongement à la rupture (ϵ) et le module d'élasticités (E)	53
Tableau III.10 : Propriétés organoleptiques de fenouil	59
Tableau III.11 : poids de la patte gauche et droite des trois lots et le pourcentage d'œdème	64
Tableau III.12 : Paramètres de libération pour des différents types de formulation	66
Tableau III.13 Les résultats de l'activité antibactérienne de l'extrait phénoliques de	68

Liste des abréviations

HPMC : Hydroxypropyl méthyle cellulose.

MgO : Oxyde de magnésium.

Gly : Glycérol

PEG : polyéthylène glycol.

FTIR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.

σ : contrainte à la rupture (MPa).

ε : l'allongement à la rupture (%) .

E : le module d'élasticités (MPa).

G' : module élastique

G'' : module visqueux

Rdt : Rendement

DCF : Déclofenac

OMP : Oméprazol

PA : Principe actif

INH : Inhibition

SG : Sol-gel

Abs : l'absorbance

mm : millimètre

ul : microlitre

g : gramme

Introduction

Les médicaments sont des produits jouent un rôle important sur la santé humaine, ils préviennent la propagation des maladies et améliorent la qualité de vie. Toute forme pharmaceutique nécessite la présence d'un ou de plusieurs principes actifs qui, après formulation, doivent répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité. [1].

L'origine des médicaments peut être naturelle lorsque les principes actifs sont isolés à partir du règne animal, règne végétal ou règne minéral, ou semi-synthétique lorsque la substance naturelle est additionnée de substances chimiques, ou bien synthétique lorsqu'il s'agit de molécules nouvelles qui ne se trouvent pas telles qu'elles dans la nature : elles sont obtenues par synthèse organique [2].

Le médicament peut se présenter sous différentes formes pharmaceutiques, également appelée forme galénique, qui doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. La forme est un élément important du médicament, car elle permet d'adapter le mode d'administration qui est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

Les filmogènes sont une nouvelle approche dans ce domaine qui pourrait présenter une alternative aux formes galéniques conventionnelles. Le système de formation du film (SFF) peut être utilisé comme alternative aux formulations topiques, transdermique, ophtalmiques, gastriques, sublinguale, buccales et orales. Ce système a récemment attiré beaucoup d'attention pour améliorer l'administration du médicament [3], qui peut faciliter une première libération de médicament.

La littérature actuelle n'identifie pas une «recette» unique pour une formulation des films polymériques idéaux. Plutôt, il est clair que le choix du polymère, plastifiant, solvant (s), principe actif et autres excipients doit être adapté aux propriétés du médicament administré. Toute en développant et faisant varier le type et la teneur du polymère filmogène, ainsi que la nature et le contenu du plastifiant.

Le but de cette étude est une contribution à la recherche des alternatives aux formes conventionnelles afin de réduire les affections gastro-intestinales, améliorer les propriétés d'adhérence et améliorer la libération du principe actif.

Ce mémoire est composé de trois chapitres :

Le premier chapitre englobe la partie bibliographique où on présentera des généralités sur les différentes formes pharmaceutiques, les filmogènes, un aperçu sur le mode de séchage des films, les voies d'administration et les affections gastro-intestinales.

Dans le second chapitre on exposera d'abord les différents les matières premières matériels et méthode utilisées pour l'élaboration des films, la caractérisation ainsi que la mise en évidence de leur effet Gastro-protecteur et la détermination de l'activité anti-inflammatoire et de l'activité antimicrobienne.

Le dernier chapitre illustre les différents résultats obtenus avec une discussion et interprétation des résultats expérimentaux.

I.1 Différentes formes pharmaceutiques

Le médicament peut se présenter sous différentes formes pharmaceutiques, également appelée forme galénique, qui doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. La forme est un élément important du médicament, car elle permet d'adapter le mode d'administration qui est gage de meilleure efficacité et de moindre risque.

Il existe une grande variété de formes pharmaceutiques et chacune d'entre elles possède un usage et des précautions particulières [4].

I.1.1. Formes pharmaceutiques sèches

C'est une forme galénique très populaire. La raison de cette domination s'explique par les avantages proposés aussi bien aux industriels qu'aux malades comme l'emploi facile et un dosage précis par unité de prise. La saveur désagréable peut être masquée par l'enrobage et l'association des principes actifs incompatibles. Parmi les différents types disponible : nous citons les comprimés, les gélules, les granulés, les pilules, les poudres... [5].

I.1.2. Formes pharmaceutiques liquides

C'est une forme importante appliquée à cause de ses avantages, elle est homogènes, facilement administrables, généralement bien tolérées, elle ne présente pas le problème de délitement ou de dissolution dans le tube digestif comme les collyres, les émulsions buvables, les liquides oral, les sirops, les suspensions buvables... [6].

I.1.3. Formes pharmaceutiques semi solide ou pâteuse

Les systèmes pâteux sont des formes galéniques sous un état physique intermédiaire entre un matériau solide et un liquide. Ce sont des préparations semi-solides pour application cutanée ; elles sont définies comme des « préparations formulées en vue d'une libération locale ou transdermique des substances actives, ou pour leur action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect homogène, peuvent être

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

constituées d'un excipient simple ou composé dans lequel sont habituellement dissoutes ou dispersées une ou plusieurs substances actives. Il existe plusieurs catégories de préparations semi-solides pour application cutanée comme les pommades, les crèmes, les gels... [6].

I.1.4. Formes pharmaceutiques pâteuse

La pharmacopée européenne définit les systèmes pâteux comme des «préparations semi solides destinées principalement à l'application cutanée», mais aussi à d'autres voies d'administration (auriculaire, nasale, ophtalmique, rectale, vaginale). La définition spécifie bien les propriétés mécaniques, mais elle indique aussi le domaine d'application [6].

I .2. Gels

I .2.1. Généralités

Les gels sont définis comme forme de dosage semi-solide contenant à la fois des composants solides et liquides. Le composant liquide peut être hydrophobe ou hydrophile dans la nature, immobilisé dans un réseau tridimensionnel de composants solides interconnectés [7].

On peut définir un gel comme un système colloïdal, les molécules gélifiantes appelées également hydro-colloïdes sont des macromolécules qui en se solvant vont former un réseau.

Selon la pharmacopée Européenne, « les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. » [8].

I .2.2. Types de gels

On distingue deux types de gels :

Gels hydrophobes

Ils sont aussi appelés oléo-gels. Ils sont composés d'excipients lipophiles : huile de paraffine liquide associé à du polyéthylène (le plus souvent), huiles grasses gélifiées par de l'oxyde de zinc colloïdal ou des savons d'aluminium ou de zinc.

Gels hydrophiles

Ils portent le nom d'hydrogel. Leurs excipients sont généralement de l'eau, du glycérol et du propylène-glycol gélifiés au moyen de substances gélifiantes appropriés telles que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des silicates de magnésium, d'aluminium ou des polymères carboxyle-vinyls [9]

I.3. Les filmogènes

Une substance filmogène est une substance qui est appliquée en couche mince, sous forme sol/gel, sur un support, et qui devient ensuite une pellicule solide, ou film, ou feuille [10]. Dans le monde de l'art, liants, adhésifs et vernis sont des substances filmogènes, on peut cependant trouver des exemples de produits filmogènes dans d'autres domaines comme les cosmétiques telle que crème d'épilatoire, mascara, vernis à ongles, etc..., ou les produits agroalimentaires telle que l'enrobage, le glaçage, ou dans le domaine pharmaceutique telle que les patchs topique, ophtalmique, gastrique [10].

Les produits filmogènes sont classés selon le mode de formation du film, c'est-à-dire le mode de séchage, donc on parle des formulations qui sèchent en formant un support de film pour des substances actives lors de l'évaporation du solvant. Ce film formé est un matériau polymérique solide qui joue le rôle de matrice pour la libération prolongée et / ou contrôlée du médicament sur le support destiné. Le type de formulation réellement utilisé pour cette formation de film est souvent une solution ; mais d'autres conceptions, telles qu'un gel, peuvent potentiellement être utilisées [3].

I.4. Composants des Systèmes Filmogènes :

I.4.1 Les polymères :

Les polymères sont le squelette des formulations de films et divers polymères sont disponibles pour la préparation de films minces [11]. Les polymères employés doivent être non toxique non irritant, et l'absence d'impuretés lixiviables est requise.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Pour obtenir les propriétés de film souhaitées, ces polymères peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres polymères filmogènes. Ces polymères doivent former un film clair et flexible à la température du support destinée [12].

Une variété de polymères est disponible pour la préparation de système de formation du film (SFF) ; parmi ces polymères : [13]

- Hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC)
- Carboxymethyl cellulose (CMC)
- Hydroxypropyl cellulose (HPC)
- Poly (vinylpyrrolidone) (PVP)
- Poly (vinylalcohol)(PVA)
- Poly (ethyleneoxide) (PEO)
- Chitosane
- Alginate de Sodium
- Pullulan
- Pectine
- Gelatine
- Carraghénane

I.4.2. Solvants:

Les solvants forment un composant important dans la formation du film. Le solvant utilisé dans les systèmes de formation du film aide à la solubilisation des principes actifs et ont également un impact sur la perméation des médicaments [14]. Le solvant doit être volatil pour permettre la formation du film et, pour cette raison, des solvants organiques, tels que les alcools inférieurs (éthanol, isopropanol), sont préférés. La solubilité des polymères dans les solvants organiques est généralement élevée et, moins nocifs. L'évaporation rapide des composés organiques volatils, conduit à des temps de séchage courts et un meilleur confort pour le patient [15].

I.4.3. Les plastifiants :

Le rôle principal d'un plastifiant est de faciliter la formation du film et augmenter la flexibilité du film résultant [16]. Le plastifiant utilisé doit être compatible avec les polymères utilisés et doit présenter une faible perméabilité de la peau.

Les plastifiants couramment utilisés sont :

- La glycérine
- Le propylène glycol
- Le sorbitol
- Le phtalate de dibutyle
- Le polyéthylène glycol PEG
- Le citrate de triéthyle[17].

La compatibilité des plastifiants et les polymères peuvent également avoir un effet important sur la libération du médicament [18].

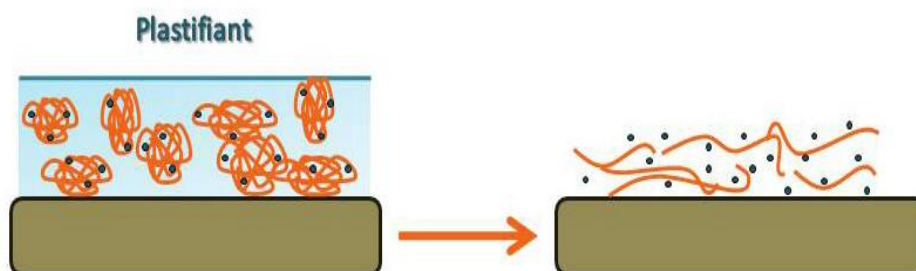


Figure I.1. Schématisation du mécanisme de plastification [10].

I.4.4. Le principe actif :

Les principes actifs applicables à ces systèmes sont très puissants, pénètrent rapidement dans la peau, ils ne provoquent pas d'irritation de la peau et sont relativement stables aux enzymes présents dans l'épiderme. D'autres propriétés du principe actif, telles que le coefficient de partage, déterminent la voie qu'un principe actif suivra à travers la peau. Aussi, le poids moléculaire du principe actif est un facteur important dans la perméation du principe actif car de petites molécules traversent la peau humaine par rapport aux grosses molécules.

I.4.5 Autres excipients :

L'incorporation d'agents améliorant la pénétration dans les SFF peut augmenter la deli-

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

vance de médicaments. L'ampleur de l'amélioration dépend d'un certain nombre de facteurs (y compris la concentration).

L'incorporation d'un excipient lipidique, tels que les triglycérides à chaîne moyenne, dans un SFF a été montré qu'il en résulte un film polymérique structuré à deux phases. Les inclusions plus riches en lipides fournissent un environnement dans lequel le PA solubilisé est dans une phase initiale, puis de manière soutenue par la suite [19].

I.5. Applications des systèmes filmogènes :

Au début, les systèmes de formation du film étaient principalement utilisés dans le domaine de la chirurgie ou du soin des plaies. Des solutions ou des gels filmogènes ont été utilisés comme colles tissulaires pour la fermeture des plaies opératoires. Ces préparations de soin des plaies peuvent être sans PAs ou avec des agents antimicrobiens pour prévenir les infections dans les plaies [20].

Il peut également être utilisé à des fins non médicales, telles que la délivrance de principes actifs contenus dans des produits de beauté, comme les technologies de formation de film de silicone utilisées dans la préparation de crèmes et de pommades cosmétiques [21].

Il peut également être utilisé comme technologie de masque pelable transparent pour le traitement d'hydratation de la peau, les problèmes d'acné, etc. [22].

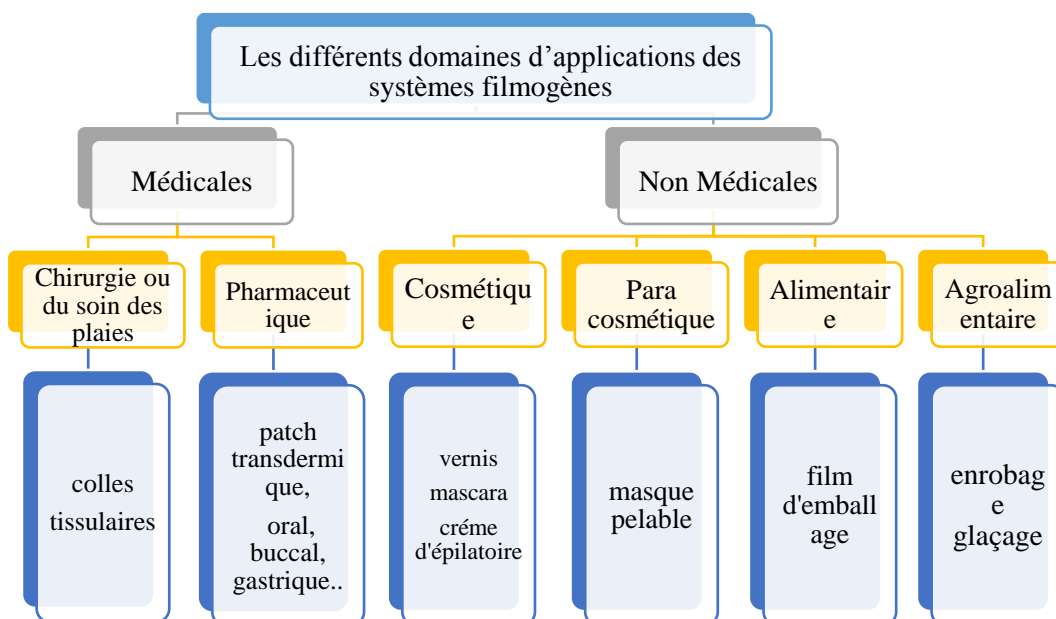


Figure I.2 : Les différents domaines d'applications des systèmes filmogènes

I.6. Le séchage

I.6.1. Définition :

Le séchage représente un ensemble des transformations physiques et/ou chimiques qui provoquent le passage irréversible du film de l'état liquide à l'état solide. On obtient alors un film homogène.[10]

I.6.2. Les différents modes de séchage :

Il y a formation de liaisons physiques et/ou chimiques :

- Entre les molécules de liant (cohésion) ;
- Entre les molécules de liant et les molécules du support (adhésion)

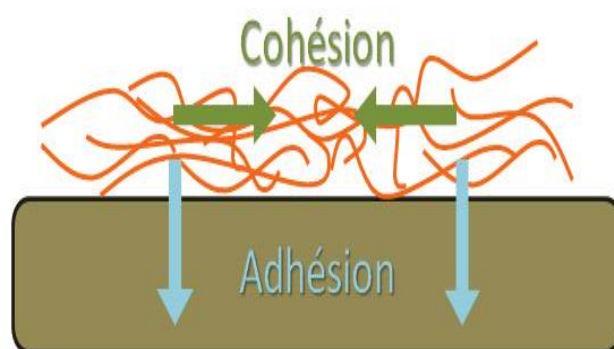


Figure I.3 : Forces Adhésives et Cohésives

I.6.2.1. Séchage Physique

C'est principalement le cas des liants thermoplastiques. On a alors formation de liaisons physiques (Van der Waals, liaisons hydrogène) entre les macromolécules. On distinguera 3 modes de séchage physique :

- Simple évaporation du solvant :

Le séchage par évaporation du solvant est un séchage plus rapide, qui permet facilement d'obtenir des hauts brillants. Dans ce cas, le liant est solubilisé. Le système est donc homogène dès le départ (solution) : on obtient donc, par simple évaporation du solvant, un film homogène. Le séchage par évaporation du solvant est un séchage très rapide [10].

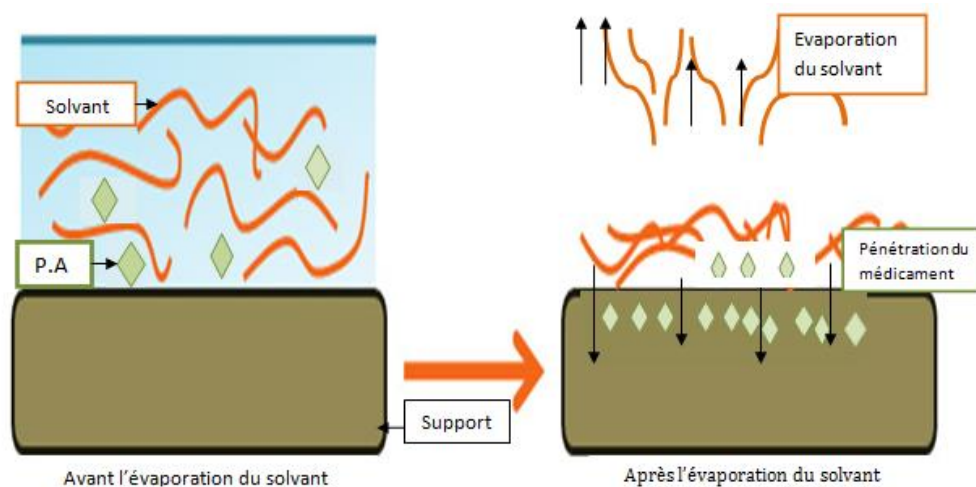


Figure I.4: Formation d'un film par évaporation du solvant [11]

- Coalescence : cas des liants thermoplastiques en dispersion (en phase aqueuse dans la majorité des cas) ;
- Fusion : cas des produits solides (poudres, adhésifs « hot-melting »)

I.6.2.2. Séchage Chimique :

C'est principalement le cas des liants thermodurcissables, dont les macromolécules sont capables de former entre elles des liaisons covalentes, ce qui provoque leur durcissement. [12]

On distinguera 4 modes de séchage chimique :

- Siccation : séchage provoqué par l'oxygène de l'air ;
- Mélange de deux composants (base + durcisseur) ;
- Cuisson ou catalyse ;
- Action des rayonnements (ultraviolets dans la majorité des cas).

I.7. Mécanisme de formation du film :

Les SFF peuvent être des dispersions ou des solutions de polymère filmogène, en fonction de la solubilité du polymère dans le solvant choisi.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

En solution, le polymère est à l'état de solution sous forme moléculaire : l'élimination progressive du solvant provoque le rapprochement et l'enchevêtrement des chaînes polymériques. L'élimination totale du solvant conduit à la densification du film pour former spontanément un réseau continu et compact [23].

Le mécanisme de formation du film à partir d'une solution de polymère présente sur la Figure I.5

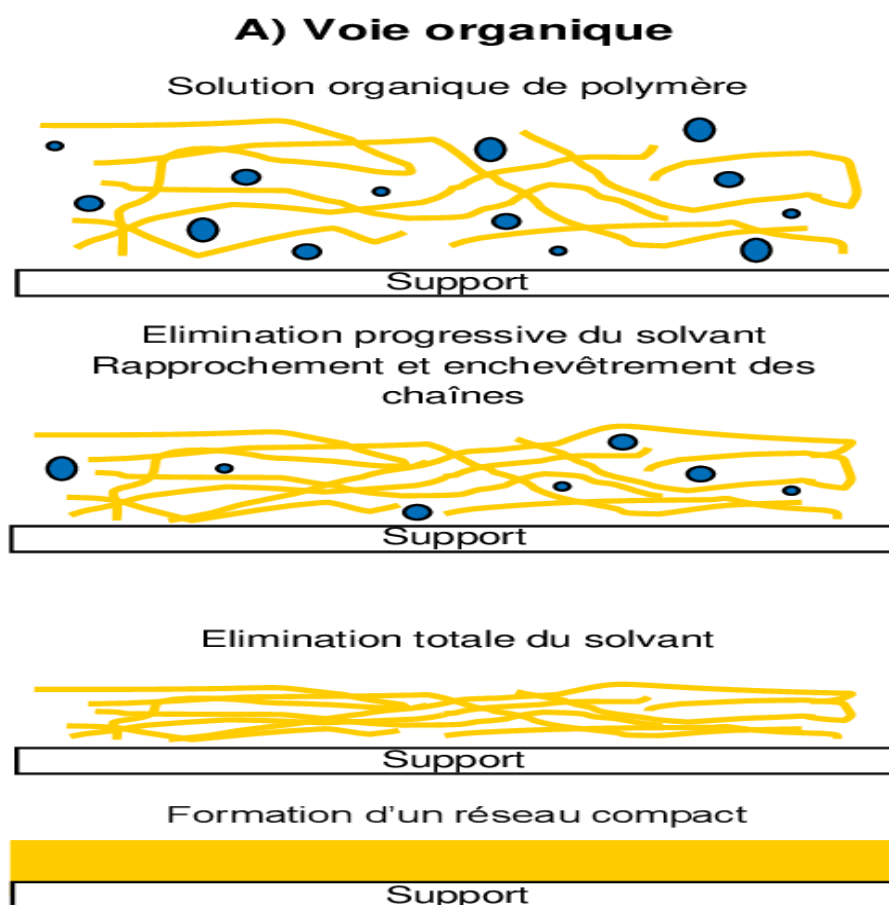


Figure I.5: Schémas des processus de formation du film.

I.8. Voie d'administration des films minces

Un film mince gagne en popularité et en acceptation dans l'arène pharmaceutique en tant que nouvelle forme posologique d'administration de médicament. Des efforts

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

considérables ont été faits pour formuler des films minces polymères qui sont administrés généralement par les voies buccale, sublinguale, oculaire et cutanée [24, 25].

Parmi les différents itinéraires :

I.8.1. Voie orale

Films minces oraux(OTF) sont comparables au système de désintégration, qui est trempé dans la salive et collé au site d'application. Le taux de désintégration est rapide, ce qui permet au médicament de se libérer et suivi de l'absorption oromuqueuse.

De nombreux médicaments qui subissent une dégradation dans le tractus gastro-intestinal sont administrés en utilisant cette voie [26].

Dans le contexte du produit commercialisé du film mince oral, les nutraceutiques et les médicaments en vente libre ont été parmi les premiers à être introduits sur le marché, et inclus les actifs incorporés tels que les vitamines, les extraits végétaux et non végétaux.

En 2001, Pfizer a présenté un produit à couche mince de Listerinepocketpaks® développé comme rafraîchisseur de bouche. La société Bio-film s'est efforcée de développer des films minces oraux. Non seulement les produits pharmaceutiques mais ils utilisent également des nutraceutiques tels que les vitamines, les aphrodisiaques, le booster d'énergie et les coupe-faim qui cible une population spécifique d'un certain groupe d'âge.

Le booster d'énergie se compose de divers composés tels que la caféine, le guarana et le thé vert extrait pour maintenir les niveaux d'énergie [27]. Un certain nombre d'entreprises ont tenté de développer une plate-forme d'administration de médicaments basée sur des films polymères. La plupart d'entre eux ont déjà ont réussi à obtenir un film à libération rapide avec de meilleurs résultats [28].

I.8.2. Voie buccale

Le développement de films polymères a permis d'améliorer la biodisponibilité du médicament et l'adhérence du patient au traitement médicamenteux par voie buccale.

Les caractéristiques anatomiques et physiologiques de la muqueuse buccale, telles que l'existence de muscles lisses avec perfusion vasculaire élevée, accessibilité facile et contournement du premier passage. Le métabolisme en fait une voie favorable pour la

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

délivrance du médicament [29]. La cavité buccale se compose de lèvres, joue, langue, palais dur, palais mou et plancher de la bouche [28]. Par rapport aux autres muqueuses, les voies buccale et sublinguale sont préférables car elles offrent une meilleure perméabilité du médicament [30].

La pénétration de l'eau à travers la muqueuse buccale était 10 fois plus élevée que la peau [31]. De même, la muqueuse buccale était de 4 à 4 000 fois plus perméable à un médicament hydrophile que la peau [32].

En revanche, la voie buccale est préférée pour le traitement des maladies chroniques, lorsqu'une libération prolongée du médicament est souhaitée [33].

L'existence de plusieurs facteurs environnementaux tels que le volume de fluide, le pH, l'activité enzymatique et la perméabilité de la muqueuse buccale déterminent le sort de l'absorption du médicament chez la muqueuse buccale.

Les films contenant le mélange polymère seraient une plate-forme idéale pour l'administration de médicaments dans la cavité buccale en raison de son confort et de sa flexibilité [34]. Au cours de la dernière décennie, il y a eu une énorme augmentation dans le développement de films buccaux comme une alternative à l'administration de médicaments pour classes diverses telles que les anti-inflammatoires, les analgésiques, les anesthésiques et les protéines et peptides.

I.8.3. Voie oculaire :

Plus de 90% de la formulation oculaire commercialisée se présente sous forme de solutions ou suspension; cependant cette forme posologique conventionnelle ne permet pas d'obtenir des résultats thérapeutiques prometteurs succès [35].

L'instillation fréquente de collyre est nécessaire pour susciter une réponse thérapeutique. Cela conduit généralement à la non-observance du patient et à une administration pulsée. De plus, les médicaments appliqués localement dans l'œil pénètrent généralement dans la circulation systémique via le nasolacrymal qui peuvent également causer des effets secondaires et une toxicité systémique [36].

Avec la visée d'améliorer la biodisponibilité oculaire et de surmonter les barrières oculaires d'administration de médicaments, le développement du film ophtalmique devient populaire ces jours-ci [37].

Les films ophtalmique s'entraînent une réduction de la fréquence des doses, moins d'effets secondaires systémiques et un meilleur résultat. Par conséquent, les films ophtalmiques pourraient ouvrir des opportunités intéressantes en tant que livraison plate-

forme thérapeutique pour remplacer les formes posologiques traditionnelles pour atteindre un succès et adhésion des patients.

I.8.4. Voie transdermique :

Les films transdermiques chargés de médicaments sont l'alternative pour remplacer les formes posologique. De nombreux systèmes de livraison soutenue ou contrôlée ont été conçus, ou un le médicament est dissous ou dispersé dans les films [38]. Le système filmogène a été pratiqué pour l'administration transdermique d'hormones stéroïdiennes, analgésiques, anesthésie locale et antiémétique pour effets systémiques [39-40].

Seul un petit nombre de médicaments sont conçus pour l'administration transdermique de films plusieurs facteurs affectent la biodisponibilité du médicament tels que la taille moléculaire, la polarité, le pH du médicament, état de l'hydratation cutanée, réservoir sous-cutané de médicament et métabolisme du médicament par la peau flore [41].

Le film mince peut posséder une meilleure efficacité thérapeutique et une meilleure acceptation par le patient par rapport à les formes posologiques transdermiques courantes telles que les timbres ou les gels [42].

II. Les affections gastro-intestinales

Les affections gastro-intestinales sont produites par une irritation ou une ulcération de l'appareil gastro-intestinal. Elles sont dues à une mauvaise digestion, une tension nerveuse excessive, un empoisonnement alimentaire ou une infection. Les douleurs d'estomac peuvent entraîner des vomissements et des diarrhées. L'ail et le souci guérissent des infections digestives. La camomille allemande, la réglisse, la mousse d'Islande, le tilleul et le fenouil soulagent les spasmes de l'estomac et réduit l'acidité ou, associés à d'autres plantes dites «carminatives», qui favorisent l'évacuation des gaz, tandis que le fenouil s'avère extrêmement efficace dans de nombreuses affections gastro-intestinales [43].

II.1. Histologie de la paroi gastrique

La paroi gastrique a une épaisseur moyenne de 5 mm et se constitue de l'intérieur vers l'extérieur par la superposition de la muqueuse, d'une sous muqueuse, d'une musculuse et d'une séreuse (Figure I.10). [44]

- **Muqueuse :**

C'est la couche la plus profonde, est une membrane humide qui tapisse la cavité, ou lumière de l'organe [45]. Elle est constituée par un épithélium de recouvrement dont la surface est parsemée de nombreuses cryptes glandulaires [46].

- **Sous-muqueuse :**

C'est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Dans la sous-muqueuse se trouve le plexus nerveux de Meissner. Ce pacemaker contient autant de neurones que la moelle épinière et donne au tube digestif la possibilité de régler dans une large mesure son propre fonctionnement [47].

- **La musculuse :**

Composée de trois couches de fibres musculaires, l'une «externe» à fibres longitudinales, l'autre «interne» à fibres circulaires (formant un sphincter), et aussi une couche moyenne à fibres obliques [48].

- **Séreuse (péritoine) :**

C'est la tunique externe de la paroi. Elle est formée de tissu conjonctif lâche recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral. [49]

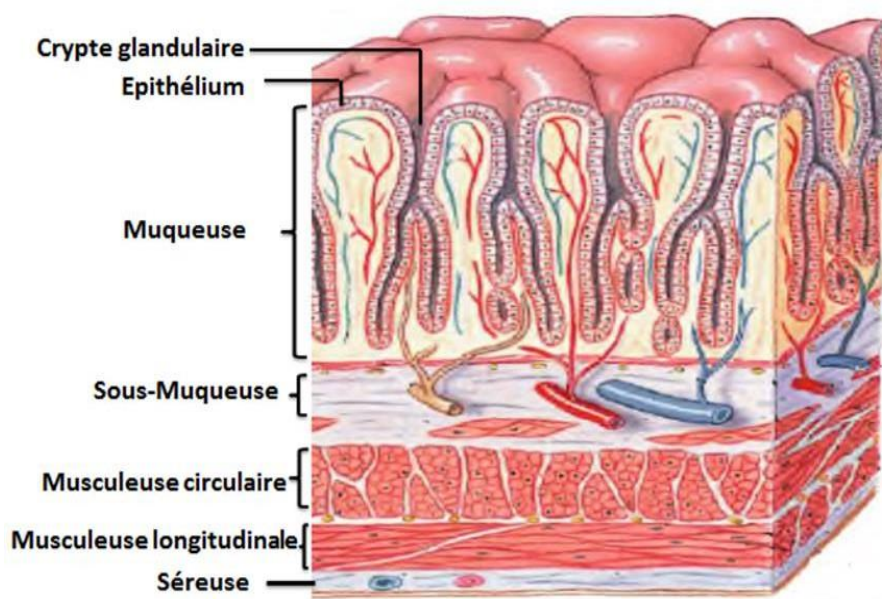


Figure I.6 : Tuniques de la paroi gastrique

II.2. Physiopathologie Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique est une lésion nécrotique profonde, impliquant toute la profondeur de la muqueuse et la musculeuse, caractérisé par la perte des substances au niveau gastrique allant jusqu'à la destruction de la muqueuse et la mise à nue de la musculeuse [50]. L'ulcère gastrique est une maladie fréquente (figure I.11), dont l'étiologie est multifactorielle [51]. La physiopathologie de ce trouble est considérée comme un déséquilibre net entre les facteurs défensifs muqueux tels que le bicarbonate, la prostaglandine, les facteurs de croissance et les facteurs offensifs tels que les acides et les pepsines [52]. Il est généralement accompagné avec des douleurs à l'abdomen. Ces douleurs proviennent du contact entre l'acide sécrété et les plaies ou les ulcérations. Ces lésions s'accompagnent souvent d'une inflammation de la muqueuse[53]. Selon la profondeur de la lésion, on peut avoir :

- **Un ulcère vrai** : C'est une perte de substances amputant la musculeuse qui se trouve transformée en bloc scléreux.

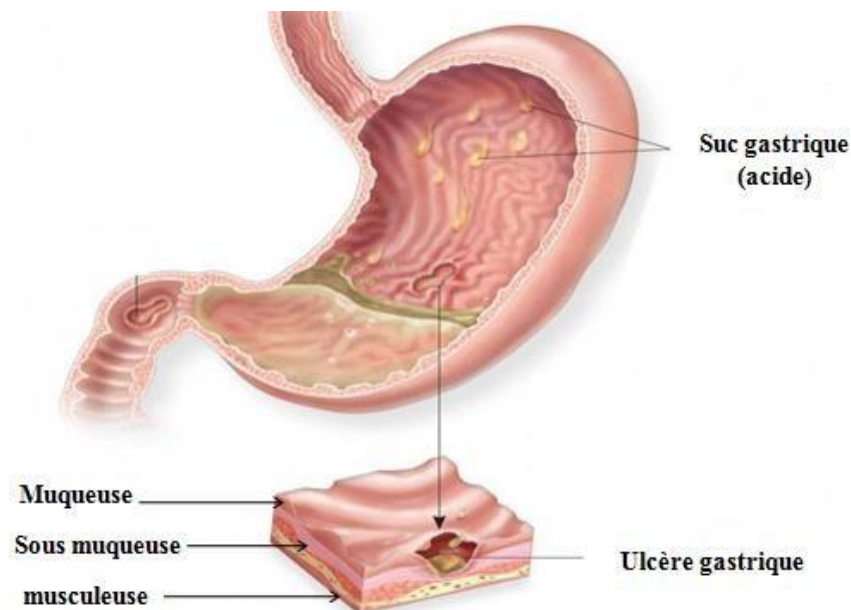


Figure I.7 : Ulcération de la muqueuse gastrique [54].

II.2.2. Symptômes et complications

Les ulcères gastriques peuvent causer une douleur rongeant ou semblable à une brûlure dans la région épigastrique. La douleur se manifeste souvent une à trois heures après les repas et disparaît après l'ingestion de nourriture. Elle est associée à un manque d'appétit, des éructations, des nausées, et des vomissements [45]. Les complications d'un ulcère de l'estomac sont l'hémorragie, la perforation, la sténose et la transformation cancéreuse. Pour cette dernière complication seule l'ulcère gastrique peut devenir cancéreux[55].

II.2.3.Traitements

Le traitement de l'ulcère gastrique peut être médical ou chirurgical ou phytothérapie.

a. Traitement médical

Le traitement médical peut être curatif lorsque l'affection est déjà confirmée ou préventif dans le cas contraire. Plusieurs traitements sont utilisés dans la thérapeutique de l'ulcère gastrique et les protecteurs de la muqueuse, une antibiothérapie est aussi utilisée lorsqu'il y a une infection à l'*H.pylori*[56].

b. Traitement chirurgical

Les échecs du traitement médical sont rares, il arrive cependant qu'un pourcentage minime d'ulcères résiste à un traitement bien conduit, dans ce cas on fait recours à la chirurgie [57].

c. Phytothérapie

Puisque la plupart des traitements médicamenteux présentent des effets secondaires, l'utilisation de phytoconstituants pour traiter les affections majeures s'est révélée cliniquement efficace et moins toxique [58]. En médecine traditionnelle, plusieurs plantes sont utilisées dans le traitement des ulcères. Parmi ces plantes, nous rencontrons le fenouil, une espèce très utilisée dans notre région et en Algérie en générale.

III. Le Fenouil

Le Fenouil est une plante d'origine méditerranéenne. Sa popularité comme plante médicinale remonte à la haute Antiquité.

Les préparations faites à base de Fenouil ont été depuis les temps anciens employées en médecine populaire par les peuples de l'Est et des pays méditerranéens. Des décoctions préparées à partir des fruits secs du fenouil ont été employées par le peuple. Du Moyen-Orient dans le traitement de diverses affections de l'appareil urinaire. Ces préparations servies comme diurétique dans le but de soulager les douleurs intenses résultant de la présence de pierres urétrales. Préparés à base de fenouil et sous la forme de décoction et de teinture, des médicaments ont par ailleurs été introduits dans la pharmacopée égyptienne en 1934[59].

III.1. DESCRIPTION BOTANIQUE DE LA PLANTE:

Le Fenouil est une grande plante herbacée aromatique de un à deux mètres de hauteur. C'est une plante vivace plus ou moins glauque. Les feuilles supérieures sont découpées en

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

fines lanières presque filiformes munies d'une gaine bien développée plus longue que le limbe.

Les inflorescences, observées de juillet à septembre, sont formées par de grandes ombelles de petites fleurs jaunes verdâtres possédant jusqu'à 25 rayons. Le calice montre au sommet un rebord assez épais et les pétales sont enroulés endedans et légèrement échancrés au sommet. Le fruit est un diakène formé de deux méricarpes. Il est elliptique de un centimètre de long et deux à trois millimètres de large et n'est pas aplati parallèlement à la cloison. Chaque moitié du fruit présente cinq côtes saillantes non ailées. La racine principale est fusiforme, plus ou moins ramifiée, blanchâtre longue et renflée [60].

III.2. Classification

Le Fenouil appartient au [61]:

- **Règne** : Plantea
- **Embranchement** : Magnoliophyta.
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Ordre** : Apiales
- **Famille** : Apiaceae
- **Genre** : *Visnaga*.



Figure I.8 : Présentation de la plante de fenouil

III.3. COMPOSITION CHIMIQUE DE FENOUIL

Le fenouil contient de 18,5% - 42,3% de sucres, 13,4% de minéraux, 10% de matières grasses, 9,5% de protéine, de haute teneur en fibres et les vitamines [62]

Les minéraux et les oligo-éléments présents dans le fenouil sont :

Le calcium, le potassium, le sodium, le manganèse, le sélénium, le cuivre, le zinc, le fer et le phosphore.[62]

Les fruits de cette plante renferme de l'extrait dont les principaux composants sont anéthol ;antibactérien ; antimycosique ; antispasmodique ;camphène ; limonène; pectine [63].

❖ **Glucides :**

Du saccharose a été trouvé en proportion notable dans la racine de Fenouil.

❖ **Acides organiques :**

Des acides organiques sont renfermés dans le Fenouil tels que :

- Acides malique, fumanique et tartrique ;
- Acides benzoïque, parahydroxybenzoïque, cinnamique et vanilique ;
- Acides caféïque, férulique, sinapique et procatéchique;
- Acide chlorogénique.

❖ **Flavonoïdes :**

Des flavonoïdes présents dans les feuilles de Fenouil, sont surtout :

- Lekaempferolsous forme de 3glucoronideet3arabinoside,
- Laquercetine sous forme de rutine isoquercitrine, 3 glucoronide et 3 arabinoside (foeniculine).
- L'isorhamnétine sous forme glucosides non spécifiés.

❖ **Dérivés coumariniques :**

Des dérivés coumariniques renfermés dans plusieurs parties de la plante y compris dans la racine sont constitués par l'ombelliférone et la bergaptène. Les constituants plus spécifiques de la racine de Fenouil sont les coumarines, l'acide alcool et acide phénol et l'huile essentielle

III.4. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

➤ **Pour la digestion**

La racine de Fenouil est essentiellement connue pour ses propriétés diurétique et apéritive. Elle est utilisée contre l'oligurie, la néphrite, les calculs et les inflammations de la vessie et des reins. Elle stimule également la digestion et est donc prescrite dans les cas de calculs et insuffisance biliaire. [62]

Riches en fibres, elles améliorent la digestion et dégonflent le ventre : les fibres contenues dans le fenouil sont importantes pour faciliter le passage des aliments le long du tractus intestinal et nous aident à éliminer les toxines, purifiant notre corps également grâce à ses propriétés diurétiques [64]

La plante entière est antispasmodique, stomachique, tonique, galactogène et à forte dose emménagogue. En cataplasme, la plante entière calme les douleurs et les inflammations. [62]

De plus, ce dernier utilise comme Spasmolytique pour stimuler la digestion, limite la formation des gaz intestinaux. Apéritif, digestif et carminatif. Diurétique[61].

Il est également un Antispasmodique : contre les spasmes et les maux de l'estomac et du côlon, pour stimuler l'appétit. Une panacée pour ceux qui souffrent de gonflement abdominal. [61]

➤ **Pour le buccale**

De plus, l'extrait de Fenouil renferme des acides gras inhibant la croissance des microorganismes responsables de caries dentaires et autres affections buccale. [62]

L'infusion de feuilles est efficace contre les irritations de la gorge et constitue un expectorant léger.

➤ **Antioxydants [64]**

Le fenouil est riches en antioxydants, contiennent des fibres qui aident à digérer et dégonfler le ventre,

Action antioxydant et prévention du cancer : les flavonoïdes contenus dans le fenouil en font d'excellents antioxydants.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Ils préviennent le vieillissement prématuré en neutralisant l'action néfaste des radicaux libres, réduisent également le stress oxydatif du système cardiovasculaire en prévenant les dommages neurologiques.

Les antioxydants présents dans ce précieux fenouil sont également des alliés dans la lutte contre le cancer du côlon car, avec les fibres, ils éliminent les toxines de l'intestin.

➤ **Anti-inflammatoires**

L'action anti-inflammatoire de fenouil est utile pour traiter des maladies telles que la maladie de Crohn et l'**arthrite**, deux maladies auto-immunes majeures [64]

➤ **Des activités antibactériennes**

Propriétés antibactériennes qui aident à combattre les germes qui causent la **mauvaise haleine**, aident également à augmenter la production de salive, qui est fonctionnelle pour avoir une bouche moins sèche et plus propre, un milieu de croissance plus défavorable pour les bactéries.[64]

➤ **Aromathérapie** Le fenouil détient une agréable saveur anisée, il l'utilise sans danger en aromathérapie

Chapitre II : Matériels et méthodes

Objectif de travail

L'objectif de ce travail est de formuler et élaborer un biofilm polymérique à base d'extrait phénolique de fenouil à usage gastrique pour traiter une activité anti-inflammatoire.

II.1. Matériel :

II.1.1. Réactifs et matières premières

- **Réactifs** : Les caractéristiques des réactifs ainsi que leur rôle dans la formulation

Des Filmogènes décrits comme suit :

Tableau II.1 : Différents types de réactifs utilisés

Réactifs	Fournisseur	Le rôle
Hydroxypropyl méthyle cellulose K15M (HPMC) $C_{56}H_{108}O_{30}$	BIOPHARM	Propriétés filmogènes
	_EL KHAROUB	permettant la production de films transparents. agent à libération prolongée
Oxyde de Magnésium (MgO)	VWR International	Antiacide utilisé avec un polymère pour retarder la libération du médicament
	BVBA B-3001 Leuvun Belgium	
Glycérol (CH₃H₈O₃)	Panreac -Espagne	Augmente-la flexibilité des films polymérique.
Polyéthylèneglycol600 (PEG) $HO(C_2H_4 O)_n H$	BIOCHEM	Augmente-la flexibilité des films polymérique.
	Chemopharma ZA Cosne sur loire, 58200 FRANCE	

➤ **Hypromellose**

Hydroxypropyl méthyle cellulose (HPMC)

L'Hydroxypropyl méthyle cellulose est une poudre fibreuse ou granulaire inodore et insipide, blanche ou blanc crème. [64]

L'HPMC est largement utilisée dans la formulation pharmaceutique orale, ophtalmique, nasale et topique. Il est également utilisé pour la formation du film à des concentrations allant de 2 à 20%. [64,65]. C'est un agent filmogène agent à libération prolongée ou et contrôle, $pH= 5,8$. Il absorbe l'humidité de l'atmosphère Solubilité soluble dans l'eau froide, formant une solution colloïdale visqueuse; pratiquement insoluble dans l'eau chaude, le chloroforme, l'éthanol 95% et l'éther.



Figure II.1 : Présentation de la poudre du polymère Hydroxypropyl méthyle cellulose.

➤ **Oxyde de magnésium MgO**

L'oxyde de magnésium également appelé magnésie, présent sous forme de poudre fine, de couleur blanche et inodore. Il possède une structure cristalline cubique. Il est hygroscopique et absorbe rapidement l'eau et le dioxyde de carbone lorsqu'il est exposé à l'air.

L'oxyde de magnésium possède de nombreuses utilisations en fonction de sa réactivité, Il est également utilisé comme additif alimentaire et comme antiacide pour calmer les brûlures d'estomac, aussi comme laxatif osmotique. Il est utilisé comme un anti-agglomérant, un agent émulsifiant [64]. L'oxyde de magnésium peut également se complexer avec des polymères pour retarder la libération du médicament (64). Il est du $pH= 10,3$



Figure II.2 : présentation de la poudre MgO

II.2. Méthodes

II.2.1. Préparation des solution/gel:

La préparation des formulations solution/gel a été réalisée en utilisant les polymères : HPMC avec un plastifiant qui est le glycérol ou PEG, Pour obtenir une solution/gel qui va être transformé par la suite sous forme de film lors de l'évaporation de solvant.

La solution filmogène à base du Hydroxypropyl Méthyle Cellulose (HPMC) a été préparée en dispersant la poudre d'HPMC dans de l'eau distillée sous agitation magnétique et à une température ambiante pendant 48h pour assurer la dissolution complète du polymère. Une fois qu'une solution polymérique claire est obtenue, d'autres composants tels qu'un plastifiant est ajouté. Le plastifiant a été ajouté sous agitation 2h pour obtenir une solution homogène, conservée pendant un certain temps pour éliminer les bulles. Puis coulée dans les boîtes de Pétri pour obtenir les films.

II.2.2. Préparation des solution/gel renforcé par MgO:

Dans cette étape la préparation de sol/gel renforcé par MgO, est basée sur le mélange précédant de la matrice polymérique de HPMC renforcée par différents pourcentages de la poudre d'oxyde de magnésium; Les pourcentages des oxydes sont de : 0%,0.1%, 0.3%,0.5%, 0.7% et 1%.

Une quantité d'MgO a été dissolus dans l'eau froide et laissé pendant 2h sous agitation, après la dissolution du MgO on ajoute dans la solution filmogène et laisse sous agitation jusqu'à le mélange totale. Les différents mélanges obtenus ont été versés sur des boites de Pétri avec des quantités identique.

Chapitre II : Matériels et méthodes

Tableau II.2 : Différents types de formulation des solution/gel renforce par MgO

Type	N°	Polymères	W%	Plastifiants	W%	Renfort	W%	Solvant
A	0	HPMC	2%	Glycérol	20M	MgO	0%	Eau
	01	HPMC	2%	Glycérol	20%	MgO	0.1%	Eau
	02	HPMC	2%	Glycérol	20%	MgO	0.3%	Eau
	03	HPMC	2%	Glycérol	20%	MgO	0.5%	Eau
	04	HPMC	2%	Glycérol	20%	MgO	0.7%	Eau
	05	HPMC	2%	Glycérol	20%	MgO	1%	Eau
	06	HPMC	2%	PEG	20%	MgO	0%	Eau
	07	HPMC	2%	PEG	20%	MgO	0.1%	Eau
	08	HPMC	2%	PEG	20%	MgO	0.3%	Eau
	09	HPMC	2%	PEG	20%	MgO	0.5%	Eau
	10	HPMC	2%	PEG	20%	MgO	0.7%	Eau
	11	HPMC	2%	PEG	20%	MgO	1%	Eau

➤ Le principe actif Matière végétal (Fenouil) :

Le Fenouil utilisé pour extraire son extrait brut qui est riche en poly phénol par une macération hydro alcoolique. Fabrique en nord d'Algérie la région de Mitidja.



Figure II.3 : Image représentant le fenouil sèche.

II.2.3.Extraction des polyphénols à partir de Fenouil:

Protocole expérimental d'extraction de l'extrait brut:

Le fenouil est matériel végétal son extrait brut extraits par macération dans un mélange hydro alcoolique : éthanol/eau (50/50 : V/V) à température ambiante et à l'obscurité, cette opération est laisser pendant 48h. Le rapport solvant / matériel végétal utilisé était

Chapitre II : Matériels et méthodes

de 10/1 (ml / g). L'extrait hydro alcoolique est récupéré après filtration. Ensuite le mélange éthanol/eau est éliminé du filtrat par évaporation permettant d'obtenir l'extrait brut de l'espèce. [66]

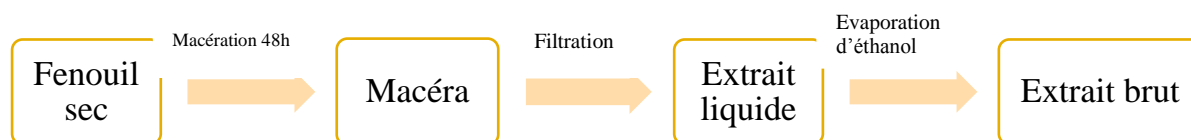


Figure II.4 : Protocole expérimental d'extraction de l'extrait brut

❖ Macération hydro alcoolique

L'extraction a été réalisée par macération hydro alcoolique, une quantité de 1000g de fenouil a été sèche pendant 24h dans une étuve de produit, pesée est placée dans un bécher, ajoutes 250ml Éthanol 97% (C₂H₅OH) et 250ml eau distille à température ambiante et à l'obscurité. Laisser l'opération 48h.



Figure II.5 : Macération hydro alcoolique de fenouil

Filtration [26]:

Le mélange éthanol/eau est éliminé du filtrat par filtration permettant d'obtenir l'extrait brut de l'espèce.

Chapitre II : Matériels et méthodes

L'extrait hydro alcoolique est récupéré après filtration en utilisant le dispositif expérimental schématisé dans la figure II.10.



Figure II.6 : Filtration pour l'extraction de l'extrait brut.

Il est composé de :

- Une pompe à vide
- Un erlenmeyer
- Un entonnoir
- Papier filtre

Séparation du solvant :

L'extrait brut est récupéré après l'évaporation de l'éthanol dans un évaporateur rotatif à 79°C.

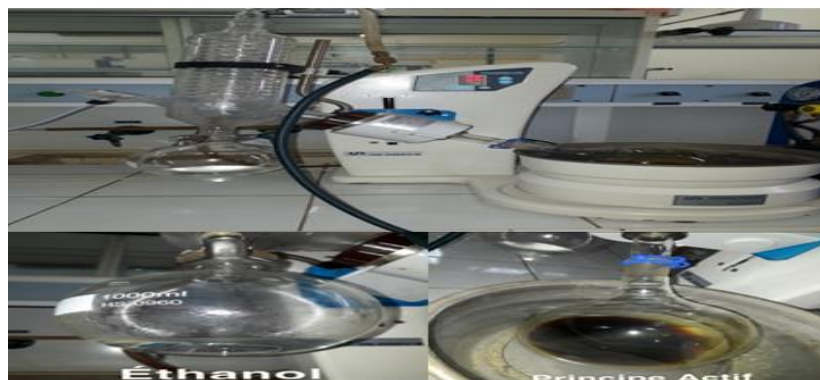


Figure II.7 : Séparation du solvant avec un rota vapeur.

❖ Centrifugation :

L'extrait brut est placé dans une centrifugeuse SIGMA pour séparer les différents composants durant 10 min à 5000rpm.



Figure II.8:Séparation de phase

L'extrait brut est mis dans un flacon propre, pesée et conservée à 4C°à l'abri de la lumière pour d'autres utilisations.

II. 3 Caractérisation et méthode analytique

II.3.1 propriétés organoleptique

Les films ont été évalués visuellement pour l'apparence telle que la surface lisse, la transparence, la couleur ...

II.3.2 Temps de séchage et épaisseur des films :

Le temps de séchage est défini par le temps nécessaire pour que le gel/ solution se transforme en film. Après le séchage complet des films, on mesure leurs épaisseurs à l'aide d'un pied à coulisse digitale (figure II.5).



Figure II.9: Pier a coulisse digitale

II.3.3 Dissolution dans l'eau

Les films sont maintenus dans des boîtes pétries toute on lui ajouter 15 ml d'eau distiller et on mesure le temps nécessaire pour la dégradation et la dissolution du film.

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.3.4 Dissolution dans le milieu acide

Les films sont maintenus dans des boîtes pétries toute on lui ajouter 5ml de milieu acide 0.1N HCL a 37 C et on mesure le temps nécessaire pour la dégradation et la dissolution du film.

II.3.5 Détermination de la perméabilité à la vapeur d'eau [76]

La perméabilité à la vapeur d'eau est déterminée par la quantité d'eau transmise dans une unité de minute. Cette donnée est importante pour déterminer les caractéristiques de perméabilité du film car elle a une influence sur les propriétés de la peau telles que l'hydratation de la couche cornée, le flux sanguin et la température de la peau.

❖ Protocole :

Les films sont produits avec une technique d'évaporation du solvant sur des boîtes pétries et séchés pendant 24 h à température ambiante

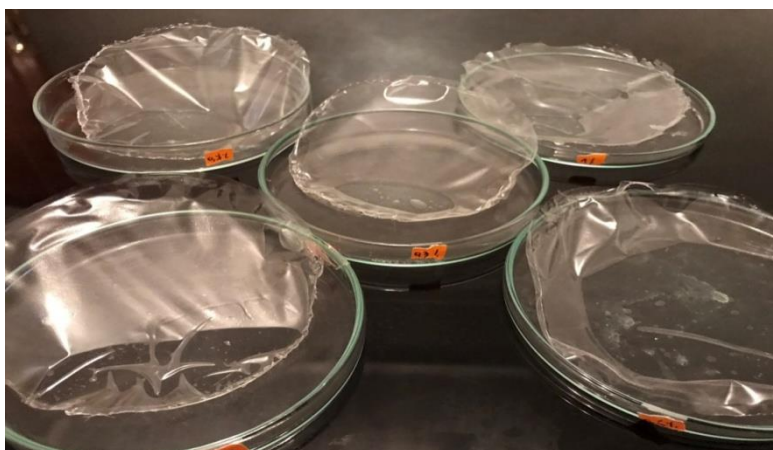


Figure II.10 : les films secs.

Pour la préparation des échantillons, les flacons en verre avec une ouverture sont remplis d'eau distillée, recouverts des échantillons de film circulaire découpés a un diamètre de flacon et d'une bague élastique, et bien fermer avec un bouchon en aluminium pour flacons.

Après détermination du poids du flacon, ces derniers sont placés dans un dessiccateur créant une atmosphère d'humidité relative.

Chapitre II : Matériels et méthodes

Ils sont maintenus à une température déterminée pendant 3 h et pesés après des intervalles prédéterminés (chaque 30/60/90/120/150/180 min).



Figure II.11: Dessiccateur

A partir de la perte de poids des flacons W (g) de la vapeur d'eau la perméabilité est calculée comme la quantité d'eau qui traverse le film en relation avec la surface A (cm²) et le temps t (h) :

$$WVP = \frac{W}{tA} \quad (\text{Equation II.1})$$

II.3.6. Mesure de la résistance à l'eau ...

La résistance à l'eau a été mesurée à la température ambiante. Des échantillons de masse initiale (m_0) pris des différentes formulations sont placés dans des petits flacons contenant de l'eau distillée, puis ils sont pesés à des intervalles de temps définie (m_t). Ainsi, on définit le taux de gonflement TG selon la relation suivante:

$$TG\% = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100 \quad (\text{Equation II.2})$$

Avec:

TG (%) = Augmentation en pourcentage du poids pendant l'immersion.

m_t = Masse humide mesurée à un temps définie.

m_0 = Masse initiale.

II.3.7. Etude mécanique [67]

❖ Essai de traction

L'Essai de traction a été effectuée au niveau du CRTI de CHERAGA, ce test consiste à soumettre une éprouvette normalisée à un effort uniaxiale jusqu'à la rupture pour déterminer les caractéristiques mécanique du matériau (limite d'élasticité, résistance à la rupture, allongement à la rupture ...).

Les essais sont réalisés à la température ambiante sur des éprouvettes (films) normalisées dimensionnée de 35*60*0.05 mm, à l'aide d'une machine de capacité de 600 kN.

La courbe de traction d'un matériau présente les caractéristiques nominales ou apparentes

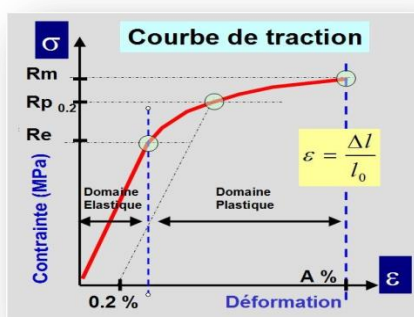


Figure II.12 : Modèle d'une courbe de traction

Les propriétés mécaniques de différents films ont été évaluées à l'aide d'une machine de traction.

Les échantillons préconditionnés ont été soumis à un essai de traction uniaxiale (capteur de force de 300) à une vitesse constante 2 mm/min jusqu'à rupture.

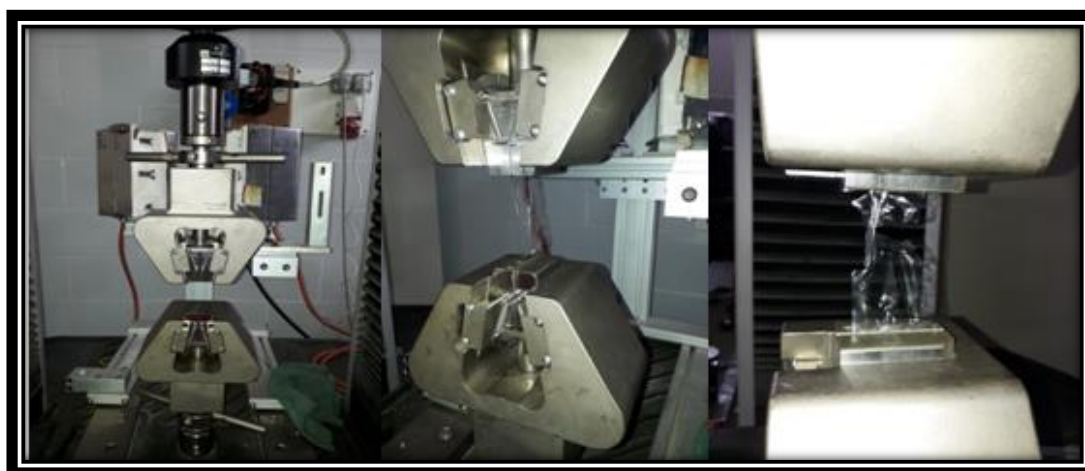


Figure II.13: échantillon lors de l'essai de traction

Chapitre II : Matériels et méthodes

A partir des courbes contrainte déformation enregistrées automatiquement (Force (F) en N en fonction de l'allongement (ΔL) en millimètre), nous avons calculé :

- ✓ La contrainte maximale à la rupture δ (MPa) :

$$\delta = \frac{F_{max}}{S} \quad (\text{Equation II.3})$$

Avec :

S est la section initiale de l'éprouvette (m²) et égale au produit de l'épaisseur par sa largeur, et F max, la force maximale à la rupture (N).

- ✓ Le module d'élasticité ou module de Young E (MPa)

Correspond à la pente de la partie linéaire de la courbe (contrainte déformation) aux faibles déformations :

$$E = \frac{\delta}{\varepsilon} \quad (\text{Equation II.4})$$

Avec :

δ la contrainte (N/m² ou MPa) et ε , la déformation (%).

- ✓ Le pourcentage de déformation nominal (allongement) du film au point de rupture %

Il correspond au rapport entre l'allongement et la longueur de référence (initiale) :

$$\varepsilon_n = \left(\frac{\Delta l}{l_0} \right) \times 100 \quad (\text{Equation II.5})$$

Avec :

$\Delta L = l - l_0$: Allongement à la rupture (mm).

l_0 : longueur initiale de l'éprouvette.

l : longueur finale de l'éprouvette.

II.3.8 Etude rhéologique : [78]

Le mot « rhéologie » a été proposé par Eugene Cook Bingham, en 1928, pour désigner « la science qui étudie les déformations et l'écoulement de la matière ». Plus exactement, l'objet de la rhéologie est l'étude du comportement mécanique, c'est-à-dire des relations entre les déformations et les contraintes de la matière. Ensuite, s'appuyant sur la connaissance de ce comportement, on calculera, grâce à la mécanique des milieux

Chapitre II : Matériels et méthodes

continus, la répartition non uniforme des contraintes et des déformations dans un corps sous l'effet des forces extérieures.

Dans ses calculs pratiques, l'ingénieur fait appel aux disciplines appliquées, telles la résistance des matériaux.

Cette étude a été faite au laboratoire d'analyse fonctionnelle en utilisant un rhéomètre ANTON PAAR (figure II.14). Les tests ont été effectués à température ambiante.



Figure II.14 : Rhéomètre Anton Paar Modular Compact Rhéomètre

II.3.8.1 Etude du comportement viscoélastique :

Le caractère viscoélastique est un comportement non-Newtonien très important et très fréquent dans les solutions de polymères. La réponse du fluide à une déformation présente à la fois un aspect élastique (contrainte proportionnelle à la déformation) et un aspect visqueux (Contrainte proportionnelle à la vitesse de déformation)

Le film est placé entre deux plans parallèles distants de 0.50 mm, dont l'un est en translation par rapport à l'autre.

II.3.8.2 Etude d'écoulement :

Dans un écoulement de cisaillement simple, le fluide est placé entre deux plans parallèles distants de 0.50 dont l'un est en translation par rapport à l'autre.

II.3.9. Caractérisations par spectroscopie infrarouge a transformé de fourrier (FTIR)

Les spectres ATR – FT-IR des films et leurs polymères de base ont été obtenus utilisant un spectromètre infrarouge SHIMADZU (figure II.8).



Figure II.15 : spectromètre infrarouge Shimadzu

Une lecture de fond a été effectuée avant chaque série de mesures. Les spectres des échantillons en poudre pour les matières premières HPMC, PECTINE et MgO. Et sous forme des films pour les échantillons à 25 ° C, La région spectrale variait de 4000 cm⁻¹ à 500 cm⁻¹.

II.4.Caractéristiques de la matière végétale (Fenouil)

II.4.1.Les rendements en extraits secs obtenus à partir de l'espèce étudiée

Le rendement est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait obtenue et la masse du matériel végétal utilisé pour cent. Après récupération d'extrait, le rendement est calculé par la formule suivante :

$$Rdt = \left(\frac{m_0}{m_1} \right) \times 100 \quad (\text{Equation II.6})$$

Où :

m_0 : Masse en grammes de l'extrait récupérée.

m_1 : Masse en grammes de la prise d'essai (le Fenouil sec).

II.4.2.Dosage des polyphénols totaux

La quantité de phénols contenue dans les différents extraits de la plante est mesurée par la méthode de Folin-ciocalteu. Cette méthode mesure le potentiel d'oxydoréduction des phénols.

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.4.2.1. Principe

Le réactif de Folin-Ciocalteu est un acide de couleur jaune, constitué de polyhétérocycles acides contenant l'acide phosphotungstique $H_3PM_{12}O_{40}$ et l'acide phosphomolybdique $H_3PW_{12}O_{40}$ dont la réaction est : Oxydation des phénolates, réduction des polyhétérocycles et formation d'un complexe molybdène(Mo_8O_{23})-tungstène (W_8O_{23}) stable de couleur bleu qui absorbe fortement à une longueur d'onde de l'ordre de 760 nm. Le phénol standard utilisé dans cette méthode est l'acide gallique.

La concentration en composés phénoliques extractibles totaux a été déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, les résultats sont exprimés en milligramme d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait de plante (μg EAG / g E).

Le total des composés phénoliques est déterminé selon l'équation suivante

$$T = C.V/M$$

T : Représente le total des composés phénoliques (μg EAG / g d'extrait sec de la plante)

C : Concentration d'extrait éthanolique équivalente à l'acide gallique, obtenue à partir de la courbe d'étalonnage ($\mu g/ml$)

V : le volume d'extrait éthanolique (ml)

M : masse sec d'extrait éthanolique de la plante (g)

II.4.2.2. Mode opératoire [66]

1 ml de l'extrait brut méthanolique est introduit dans des tubes à essai à différentes concentrations. 9 ml d'eau distillée et 1 ml du réactif Folin- ciocalteu sont mélangés. Après 5 min, 10 ml de la solution de 7 % Na_2CO_3 sont ajoutés. La solution est ensuite ajustée à 25ml avec l'eau distillée et agitée. Après incubation à 23°C pendant 90 min, l'absorbance est lue contre le blanc à 750 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre UV/VIS. La même procédure est appliquée pour chaque extrait de plante.

Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide gallique comme contrôle positif.

II.4.3. Dosage des flavonoïdes

La détermination de la teneur flavonoïdes totaux dans les différents extraits de la plante est mesurée par la méthode de trichlorure d'aluminium.

II.4.3.1. Principe

La quantification des flavonoïdes se fait par le trichlorure d'aluminium. Le trichlorure d'aluminium forme un complexe jaune avec les flavonoïdes qui absorbe dans le visible à 430 nm. Le flavonoïde standard utilisé dans cette méthode est la quercétine.

La quantification des flavonoïdes à été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage linéaire ($y = a x + b$) réalisé par un standard étalon "la rutine" et les résultats sont exprimés en microgrammes d'équivalent de rutine par gramme d'extrait ($\mu\text{g EQ/g}$ d'extrait).

II.4.3.2. Mode opératoire [66]

Une gamme de 5 concentrations de quercétine allant de 2.5 à 25 $\mu\text{g/ml}$ a été préparée à partir d'une solution mère de 40 $\mu\text{g/ml}$ de concentration. 1 ml de chaque extrait et du standard a été ajouté à un volume égal d'une solution d' AlCl_3 (2% dans le méthanol). Le mélange a été vigoureusement agité et l'absorbance à 430 nm a été lue après 10 minutes d'incubation à l'aide d'un spectrophotomètre UV/VIS.

II.5. Évaluation de l'effet Gastro-protecteur de fenouil *in VIVO*

1. Entretien et traitement des animaux

L'étude de l'activité anti-inflammatoire est réalisée sur des souris femelle de la souche swiss albinos, pesant entre 25 et 35g. Fournies par Sidal d'Alger (figure II.12). Les animaux répartis en groupes, sont hébergés dans des cages de polypropylène à une température ambiante de 22°C, une humidité relative de 60 % et à un cycle de lumière/obscurité de 12 /12 h, avec accès libres à l'eau et à l'aliment. Après une période d'adaptation, les souris sont pesées, marquées avant leur utilisation.

L'activité Gastro-protecteur de Fenouil a été testée sur l'ulcère expérimentalement induit par le Diclofénac, selon le protocole décrit par Saiah et *al.*, (2017)[69]. Les animaux sont répartis en 5 lots de 4 rats chacun.

Chapitre II : Matériels et méthodes

Plusieurs réactifs chimiques et solvants ont été utilisés dans nos expériences, parmi ces produits : Diclofénac, Oméprazol, eau distillée, formol, éthanol(C_2H_5OH) et Solution de lavage chlorure de sodium ($NaCl$) 0,9 % stérile.

3. Protocole

Pour la détermination de la toxicité de la solution. La substance à tester est administrée par voies oral (figure II.14) pendant 3 jours; le quatrième jour du traitement. Les lots ont été mis en observation pendant une semaine en notant les différents perturbation et les décès du premier jour du traitement. Les animaux sont mis en condition favorables de température ambiante à raison de 4souris par cage avec accès libre en eau et en nourriture.

Les souris ont été réparties selon l'homogénéité de leur poids sur 5 lots de souris chacun.



Figure II.16: Les lots de souris

Protocol consiste à suivre les étapes suivantes:

- ❖ **Lot 1 (Témoin)** : Les souris reçoivent quotidiennement (Matin et soir) 0,5 ml de l'eau distillée par voie orale pendant 3 j.
- ❖ **Lot 2 (Diclofénac)** : Les souris reçoivent quotidiennement 0,5 ml de l'eau distillée par voie orale pendant 3 j, et 0,5 ml de Diclofénac (150 mg /kg) par voie orale dans le quatrième jour.
- ❖ **Lot 3 (filmogène sans l'extrait poly phénolique + Diclofénac)** : Les souris reçoivent quotidiennement (Matin et soir) 0,5 ml de la solution sans l'extrait poly phénolique par voie orale à la dose de (100 mg/kg/j) pendant 3 j et 0,5 ml de Diclofénac (150 mg /kg) par voie orale dans le quatrième jour.

Chapitre II : Matériels et méthodes

❖ **Lot 4 (filmogène avec l'extrait poly phénolique + Diclofénac) :** Les souris reçoivent quotidiennement (Matin et soir) 0,5 ml de la solution avec l'extrait poly phénolique par voie orale à la dose de (100 mg/kg/j) pendant 3 j et 0,5 ml de Diclofénac (150 mg /kg) par voie orale dans le quatrième jour.

❖ **Lot 5 (Oméprazol+Diclofénac) :** Les souris reçoivent quotidiennement 0,5 ml de l'Oméprazol par voie orale à la dose de (20 mg/kg/j) pendant 3 j et 0,5 ml de Diclofénac (150mg /kg) par voie orale dans le quatrième jour.

3. Le sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons biologiques

Le sacrifice des rats a été réalisé 4h après l'administration du Diclofénac[69], le sang est récupéré sur des tubes héparines pour le dosage de la CRP, et les estomacs de chaque rat sont prélevés pour l'évaluation des paramètres de stress oxydant et l'étude histologique macro-et microscopique. Les jus gastriques ont été récupérés immédiatement afin de déterminer l'acidité gastrique, le volume du jus gastrique a été mesurer immédiatement.

Étude Macroscopique et détermination de l'indice d'ulcère

Les estomacs ont été ouverts le long de la plus grande courbure puis rincés avec de l'eau physiologie pour éliminer le contenu gastrique et étalés pour faciliter le comptage des lésions.

II.6. Étude de l'activité anti-inflammatoire de fenouil *in vivo*

Pour mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'extrait polyphénolique de fenouil, un modèle expérimentale d'inflammation aigue de la patte des souris induit par la carragénine a été sélectionné selon la méthode de (Winter et al. 1963)[70]. Pour cela, 20 souris ont été mises à jeune 12 heures avant l'essai et sont répartis en 3 lots de 5souris chacun comme suit:



Figure II.17 : Le lot de souris.

Chapitre II : Matériels et méthodes

- **Lot 1 (Carragénine) :** Les souris reçoivent 0,5 ml de la carragénine à 1 % par injection sous cutanée sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.
- **Lot 2 (Carragénine + Diclofénac) :** Les souris reçoivent 0,5 ml de Diclofénac à 150 mg /kg par gavage gastrique 30 min après l'injection de la carragénine à 1 % en sous cutanée sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite
- **Lot 3 (Carragénine + filmogène avec l'extrait poly phénolique):** Les souris reçoivent 0,5 ml de l'extrait poly phénolique à 100mg/kg par gavage gastrique 30 min après l'injection sous cutanée de la carragénine à 1 % sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite.

On considère la patte arrière gauche de chaque souris comme témoin.

L'œdème causé par la carragénine sera traduit en volume, ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire et de comparer cette activité à celle d'un anti-inflammatoire de référence.

La mesure du pourcentage d'inhibition (% INH) de l'œdème de la patte arrière droite de souris traitées par rapport au lot 1 traité par la carragénine seule permet d'évaluer l'activité anti-inflammatoire selon la formule suivante :

$$\% \text{ INH} = 100(\text{VTf}-\text{VTP})/\text{VTf} \quad (\text{Equation II.7})$$

VTf : le volume de l'œdème chez les souris témoins ayant reçu uniquement la carragénine 1%.

VTP : le volume de l'œdème chez les souris traitées.

Le volume de l'œdème VT à un temps t donné est calculé comme suit :

$$\text{VT} = \text{Vt} - \text{V0} \quad (\text{Equation II.8})$$

V₀ : volume initial de l'œdème.

Vt : volume du l'œdème au temps t.

II.7. Étude de libération de fenouil *In vitro*

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée de principe actif dissout en fonction du temps, la dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement par dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution). Deuxièmement mesure l'absorbance de ces solutions utilisant un spectrophotomètre double faisceau UV/Vis Shimadzu UV-1601 tout en calculons les pourcentages à partir ces absorbance en fonction du temps.

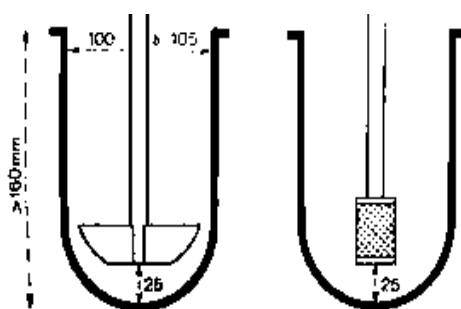


Figure II.18 : Schéma des types d'appareil de test de dissolution.

A. Les Sol-Gels

Le taux de libération de fenouil à partir des gels a été réalisé avec un Dissolutest (Erweka, GmbH, Allemagne) utilisant un type II appareil de test de dissolution (type Paddle). Le support de libération de 900 ml étaient constitués d'un liquide gastrique simulé. Sans enzymes (HCl 0,1 N, pH 1,2) à 75 tr/min et une température de $37 \pm 0,5$ C [46]. Un échantillon (10 ml) de la solution a été soutiré de l'appareil de dissolution toutes les heures pendant 7 heures, et les échantillons ont été remplacés par du milieu de dissolution frais.

Les échantillons ont été filtrés à travers un filtre à membrane de $0,45 \mu\text{m}$ et dilué à une concentration appropriée avec du HCl 0,1N.

L'absorbance de ces solutions a été mesurée à 315 nm en utilisant un spectrophotomètre double faisceau UV/Vis Shimadzu UV-1601 (Kyoto, Japon).



Figure II.19 : Dissolutest (Erweka, GmbH, Allemagne) type II (type Paddle).

B. Les films

Le protocole suivis était suivant avec modification [71], Le profil de version d'un ODF formulation a été réalisé en utilisant le dis-appareil Dissolutest (Erweka, GmbH, Allemagne) de type panier. Le support de libération de 250 ml étaient constitués d'un liquide gastrique simulé. (HCl 0,1 N, pH 1,2). Température a été maintenue à $37 \pm 0,5$ C. Le milieu de dissolution est agité à 100 rpm. 5 ml des échantillons ont été prélevés à 15 min d'intervalle pendant 4h. la solution a été ajouté pour remplacer les échantillons prélevés. Les échantillons prélevés sont déterminé par spectrophotomètre UV. Le pourcentage de médicament libéré a été tracé- contre le temps.



Figure II.20 : Dissolutest (Erweka, GmbH, Allemagne) type I (type Panier).

II.8. Étude de l'Activité antimicrobienne

Cette activité a pour but d'étudier qualitativement l'effet antimicrobien d'extrait de *fenouil* par la méthode de diffusion sur un milieu solide. En déterminant leurs efficacités bactéricides. Un produit est dit bactéricide lorsqu'il possède la propriété de tuer les bactéries dans des conditions bien définies. Ce teste est effectuée au groupe CRD Saida Alger.

II.8.a. Principe de la méthode utilisée

L'évaluation qualitative de l'activité antimicrobienne des extraits consiste à estimer l'inhibition de la croissance des micro-organismes (bactéries et levures) soumis aux contacts des extraits de plantes, et ceci par la méthode de diffusion sur plaque de gélose en utilisant des disques absorbants [73] Cette technique repose sur la diffusion de l'extrait analysé dans un milieu gélosé l'équilibre de concentration, il se produit une zone d'inhibition signifiant une activité positive de l'extrait vis-à-vis des souches testées. Cette méthode est celle adaptée de la technique de titrage des antibiotiques[73].

II.8.b. Protocole expérimental

▪ **Préparation de la première couche du milieu**

Les milieux de culture Muller- Hinton (M-H) et Sabouraud, sont fondus dans un bain marie à 95°C ; ensuite on verse aseptiquement une première couche des 2 milieux dans des boîtes de Pétri à raison de 15 ml par boîte avec 2 répétitions par souche. Laisser refroidir et solidifier sur pailleasse.

Les souches utilisées :

a. Les bactéries :

Bacillus subtilis ATCC : 6633

Escherichia colis ATCC : 8739

b. Les levures :

Candida albicans ATCC : 10231

Saccharomyces cerevisiae ATCC : 9763

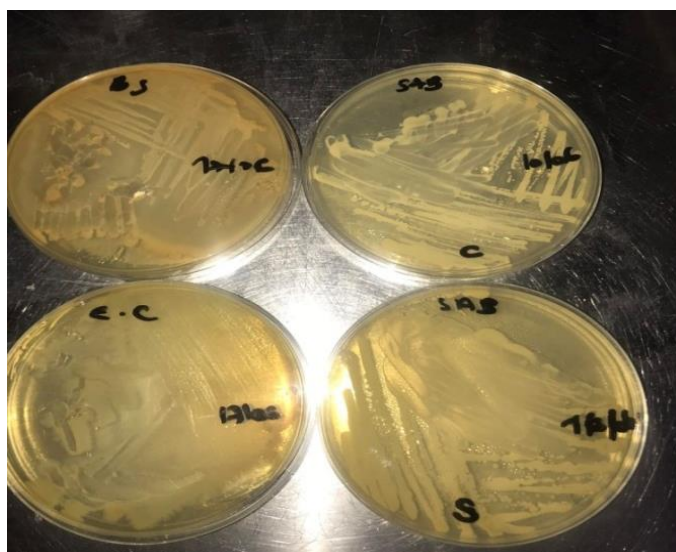


Figure II.21 : Les souches bactériennes et les levures utilisées.

▪ Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture jeune de 18 h pour les bactéries et de 48 h pour les levures, on réalise des suspensions troubles en prélevant 3 à 5 colonies bien isolées et identiques, qu'on dépose dans 5 ml d'eau physiologique stérile, puis on agite au vortex ; on réalise une première lecture de la concentration de la suspension à l'aide d'un spectrophotomètre en estimant la transmittance, qui doit être comprise entre 22% et 32% pour les bactéries et entre 2% et 3% pour les levures et cela à une longueur d'onde de 620 nm ; les valeurs comprises dans les intervalles cités ci-dessus correspondent à une concentration optimale de 107 - 108 germes / ml ; si une des valeurs trouvée à la première lecture n'est pas comprise dans l'intervalle, on l'ajuste soit en ajoutant de l'eau physiologique si elle est inférieure à la valeur minimale, ou en ajoutant des colonies si elle est supérieure à la valeur maximale ; à chaque fois une nouvelle lecture de transmittance est réalisée jusqu'à l'ajustement de la suspension aux valeurs désirées ; l'inoculum doit être utilisé dans les 15 minutes suivant sa préparation[73].

▪ Préparation de la deuxième couche du milieu

Fondre les 2 milieux Muller- Hinton et Sabouraud, les laisser refroidir à une température ambiante puis remplir des flacons de 50 ml de milieu pour chacune des souches. Ensemencer ces flacons avec 200 micro-litres de chaque suspension et agiter manuellement. Déposer rapidement 4 ml de chaque milieu ensemencé sur la surface de la

Chapitre II : Matériels et méthodes

première couche (couche support) de gélose solidifiée et étale immédiatement la couche en faisant pivoter la boîte sur elle-même pour avoir une surface uniforme, laisser solidifier sur la paillasse. [73]

▪ Dépôt des disques

A l'aide d'une pince stérile, prélever à chaque fois un disque stérile, et l'imbiber avec l'extrait en mettant seulement en contact le bout du disque avec l'extrait, celui-ci va être absorbé progressivement jusqu'à imprégnation totale de tout le disque, puis le déposer sur la surface de la gélose. Laisser diffuser les boîtes de Pétri sur paillasse pendant 30 minutes, puis incuber à 37°C pendant 24 heures les bactéries, et à 25°C pendant 48 heures les levures.

La sensibilité des différentes souches vis-à-vis des extraits étudiés est évaluée selon le diamètre d'inhibition, elles sont mentionnées dans le tableau II.3.

Tableau II.3: Transcription des valeurs des diamètres d'inhibition (DI)

Inhibition	Transcription	Sensibilité
$D < 8\text{mm}$	-	Résistante
$9\text{mm} \geq D \leq 14\text{mm}$	+	Sensible
$15\text{mm} \geq D \leq 19\text{mm}$	++	Assez sensible
$D \geq 20\text{mm}$	+++	Extrêmement sensible

Il est important de noter que la quantité de l'extrait déposée sur le disque varie selon les auteurs, excluant toute comparaison des valeurs des diamètres mesurés.

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1 Caractéristiques de filmogènes / films

III.1.1 Caractérisations organoleptiques

Tableau III.1 : les différentes caractérisations organoleptiques des formulations.

Formulation	Observation
FA 0%	Viscosité considérable Film a couleur transparent Un peu élastique
FA1 0,1%	Sol-gel visqueux a une couleur transparente Film élastique transparent
F A2 0,3%	Sol-gel visqueux a une couleur transparent Film élastique transparent +
FA3 0,5%	Sol-gel visqueux a transparent Film élastique transparent +
FA4 0,7%	Sol-gel visqueux a une couleur transparent Film élastique transparent ++
FA5 1%	Sol-gel visqueux a une couleur légèrement blanche + Film élastique +++
FA6 0%	Viscosité considérable Film a couleur transparent Un peu élastique
FA7 0.1%	Sol-gel visqueux a une couleur transparente Film élastique + transparent
FA8 0.3%	Sol-gel visqueux a une couleur transparent Film élastique+ transparent +
FA9 0.5%	Sol-gel visqueux a transparent Film élastique+ transparent +
FA10 0.7%	Sol-gel visqueux a une couleur transparent Film élastique+ transparent ++
FA11 1%	Sol-gel visqueux a une couleur légèrement blanche + Film élastique -

Les films ont un aspect transparent, avec une tendance vers la couleur blanche au fur et à mesure que la concentration de MgO augmente. Cependant, l'aspect des films incorporés avec de l'extrait brut a donné une couleur jaune claire.



Figure III.1 : Aspect du film: Formation d'un film flexible transparent après séchage.

III.1.2 Temps de séchage et épaisseur des films

Après une période de temps déterminée à l'aide d'un chronomètre, le temps du séchage des films à base du HPMC/MgO-glycérol ont marqué un temps quasi-idéal à 5 min à une température de 100 °C et un temps égal à 35 ± 1 min à une température de 37 °C. Cependant les films à base HPMC/MgO-PEG ont pris plus de temps : 7min à température de 100°C et 37 ± 1 min à la température de 37 °C.

L'épaisseur de films varie en changeant la composition des films car les films à base d'HPMC/Glycérol (films A1) sont plus épais que les films à base d'HPMC PEG (films A6).

Tableau III.2 : Temps de séchage et épaisseurs selon le type de films

Les types de film	Temps de séchage (min)	Epaisseur
F A0 A1 A2 A3 A4 A5	5 ± 1min à 100 °C	0.06 ±0.01
	35 ± 1min à 37 °C	
FA6 A7 A8 A9 A10 A11	7 ± 1min à 100 °C	0.04 ±0.01
	37 ± 1min à 37 °C	

III.1.3. Dissolution dans l'eau :

Ce test nous a permis d'évaluer la dégradation du film en présence de l'eau en fonction du temps nécessaire pour se dissoudre. L'examen des résultats montre que les films à base d' HPMC/Glycérol films (formule A1) se dissout totalement au bout de 3 a 4 min, alors que les films à base de HPMC/PEG se dégrade aussi au bout de 3 a 4 min mais avec une dissolution partielle.

III.1.4 Dissolution dans le milieu acide:

Ce test nous a permis d'évaluer la dégradation du film en présence d'un milieu acide 0.1HCL en fonction du temps à une température 37°C(milieu de pH=1.2 et T similaire à celui de l'estomac). Le tableau III.3 représente le temps nécessaire des différents films dissouts dans le milieu acide ainsi que leurs type de dissolution,il est remarquable que les films qui contient de l'HPMC-GlyA0 A1 A2 il se dégrade au bout de 3 a 4 min dans le milieu acide avec une dissolution complète. Par contre les films A3 A4 A5 il se dégrade aussi au bout de 3 à 4min mais avec une dissolution partielle. Ce qui explique la résistance du film quelle est du de l'oxyde de magnésium. qu'il retarde la dégradation du film dans le milieu acide.



Figure III.2 : Les films dans un milieu acide

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau III.3 : résultat de dissolution des films dans le milieu acide.

Echantillon	Temps de dissolution (min)	Type de dissolution
A0	4	Totale
A1	3	Totale
A2	4	Totale
A3	4	Partielle
A4	3	Partielle
A5	4	Partielle

III.1.5. Perméabilité à la vapeur d'eau :

L'histogramme présenté dans la figure III. 3 résume les données du tableau III.3 ce qui montre la perméabilité à la vapeur d'eau des films formulé ; on remarque qu'il y a une diminution de la perméabilité des films à la vapeur d'eau, cela indique une bonne formulation du film on obtient une couche non fissurée, Il est remarquable que les films A3 (composé d'HPMC MgO 0.5%- Gly).Et le film A9 (composé d'HPMC MgO 0.5%- PEG)représente la valeur minimal de la perméabilité à la vapeur d'eau, en comparant avec d'autres films.

Tableau III.4 : résultats de test de perméabilité à la vapeur d'eau d'HPMC/GLY

T min	A1	A2	A3	A4	A5
30	0,1127	0,1107	0,1089	0,1113	0,1139
60	0,0563	0,0553	0,0544	0,0555	0,0569
90	0,0375	0,0368	0,0362	0,037	0,0379
120	0,0281	0,0277	0,0272	0,0278	0,0284
150	0,0225	0,022	0,0217	0,0222	0,0227
180	0,0187	0,0184	0,0181	0,0184	0,0189
12h	0,0046	0,0045	0,0044	0,0045	0,0046

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau III.5 : résultats de test de perméabilité à la vapeur d'eau d'HPMC/PEG

T min	A7	A8	A9	A10	A11
30	0,1157	0,1156	0,1112	0,1098	0,1178
60	0,0578	0,0577	0,0555	0,0549	0,0589
90	0,0385	0,0384	0,037	0,0365	0,0392
120	0,0289	0,0288	0,0277	0,0274	0,0294
150	0,0231	0,023	0,0222	0,0219	0,0235
180	0,0192	0,0192	0,0185	0,0182	0,0196
12h	0,0047	0,0047	0,0045	0,0045	0,0048

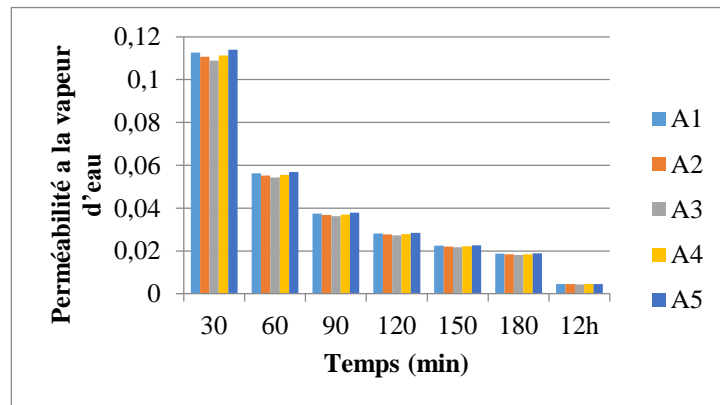


Figure III.4 : histogramme de la perméabilité de la vapeur d'eau d'HPMC/GLY

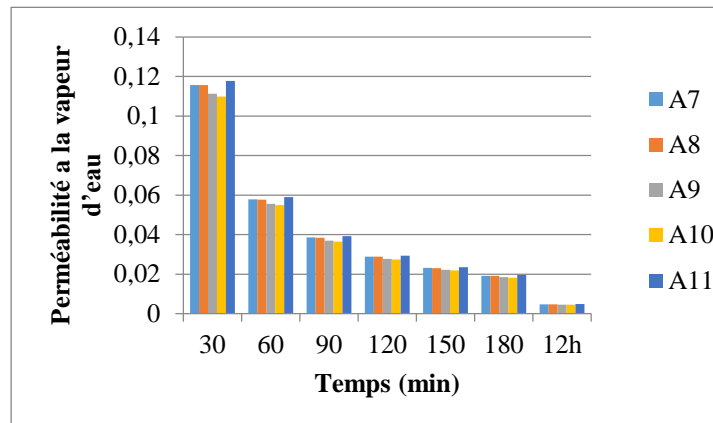


Figure III.5 : histogramme de la perméabilité de la vapeur d'eau d'HPMC/PEG

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1.6. Mesure de la résistance à l'eau :

Les films obtenus ont été pesés et placés dans des boîtes pétries contenant de l'eau distillé.

La résistance à l'eau a été mesurée à la température ambiante.les variations de taux de gonflement pour les différentes formulations en fonction du temps sont représentées dans le Tableau III.6 Tableau III.7 suivant :

Tableau III.6 : Taux de gonflement (%) des films a base d'HPMC/GLY

Films	F A7	F A8	F A9	F A10	F A11
Masse initiale m_0 (g)	0.09	0.06	0.08	0.02	0.04
Masse finale m_f (g)	4.39	3.5	3.73	1.54	2.62
TG %	47.77	57.33	45.62	76	64.5

Films	F A0	F A1	F A2	F A3	F A4
Masse initiale m_0 (g)	0.11	0.08	0.09	0.1	0.07
Masse finale m_f (g)	4.044	2.849	4.073	5.149	4.66
TG %	35.76	34.61	44.25	50.49	65.65

Tableau III.7 : Taux de gonflement (%) des films a base d'HPMC/PEG

Le comportement d'absorption d'eau à un effet important sur les propriétés mécaniques de films.On remarque qu'il y a une diminution de taux de gonflement, cela indique une bonne adhésion entre le support et le film appliqué.les résultats obtenus sont présentés sur la Figure III.4 et Figure III.5. Ces derniers montrent que l'absorption d'eau était intense et en relation avec les différents formulations réalisées.L'observation des résultats ont montré que le film HPMC-MgO 0.1 % (A1) a enregistré le taux de gonflement le plus faible a une concentration de 34.61% suivi par le

Chapitre III : Résultats et discussion

film A9 (HPMC/MgO 0.5%-PEG) 45.62% cela n'ose pas à l'élimination du film au supporte.

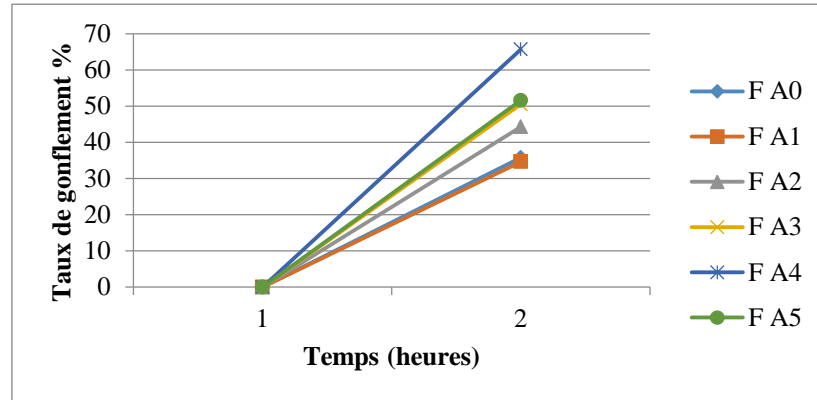


Figure III.7 : Taux de gonflement d'HPMC-GLY en fonction du temps

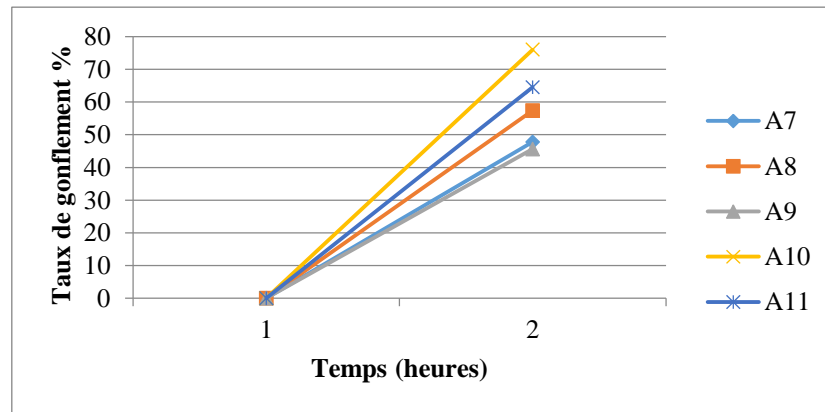


Figure III.8 : Taux de gonflement d'HPMC-PEG en fonction du temps

III.1.7. Essai Mécanique

Les essais de traction donnent une indication de la résistance et de l'élasticité du film, reflétées par trois paramètres, contrainte à la rupture (σ_r), l'allongement à la rupture (ϵ_r) et le module d'élasticités (E).

Chapitre III : Résultats et discussion

Un polymère mou et faible est caractérisé par un faible contrainte à la rupture (σ_r), l'allongement à la rupture (ϵ_r) et le module d'élasticités (E); Un polymère dur et fragile est défini par une contrainte à la rupture (σ_r) moyenne, un module d'élasticité (E) moyen et un allongement à la rupture (ϵ_r) bas; sans disque un polymère tendre et résistant est caractérisé par une contrainte à la rupture (σ_r) modéré, un faible module d'élasticité (E) et un fort allongement a la rupture (ϵ_r) ; Un polymère dur et résistant se caractérise par des valeurs élevées de ϵ_r , E et σ_r , [47] Le tableau III.8 décrit les propriétés mécaniques de diverses préparations de films .

Tableau III.8: Valeurs de la contrainte à la rupture (σ), l'allongement à la rupture (ϵ) et le module d'élasticités (E)

Echantillon	F A0	F A1	F A2	F A3	F A4	F A5
déformation à la rupture (%)	30.33	14.77	24.62	13.58	30.82	12.69
contrainte à la rupture (MPa)	0.85	3.28	1.85	1.22	1.25	1.65
module d'élasticité (MPa)	0,0748	0,3295	0,0708	0,3985	0,1907	0,4612

Echantillon	F A7	F A8	F A9	F A10	F A11
déformation à la rupture (%)	37.51	31.39	21.67	29.90	15.16
contrainte à la rupture (MPa)	1.44	2.86	1.37	1.17	1.23
module d'élasticité (MPa)	0,189	0,676	0,385	0,219	0,445

Tableau III.9 : Valeurs de la contrainte à la rupture (σ), l'allongement à la rupture (ϵ) et le module d'élasticités (E)

Une différence significative a été observée dans tous les paramètres évalués au sein du film formuler à base d'HPMC renforcés par MgO ont présenté des bonnes propriétés élastique d'où ils sont considérés comme des films polymériques mou et tenace caractérisé par une contrainte à la rupture (σ_r) modéré, un faible module d'élasticité (E) et un fort allongement à la rupture (ϵ_r).

Les films à base HPMC renforcés par MgO-GLY ayant un pourcentage de 0,3% et 0,7% on montré une résistivité plus que celles des pourcentages restant, ces derniers ont présenté un comportement plus rigide. Aussi, Pour les films à base d'HPMC renforcé par MgO-PEG ayant un pourcentage de 0,1% et 0,7% ont montré une résistivité.

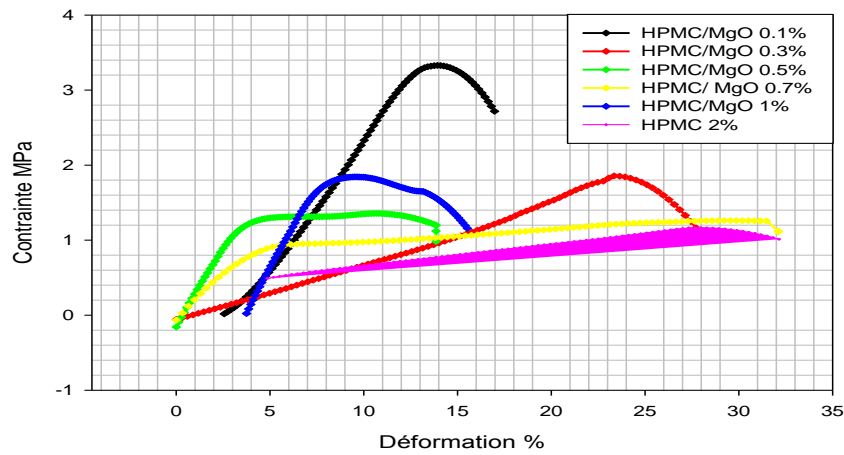


Figure III.9 : Courbes d'élasto-plasticité de divers films polymériques HPMC/MgO-GLY.

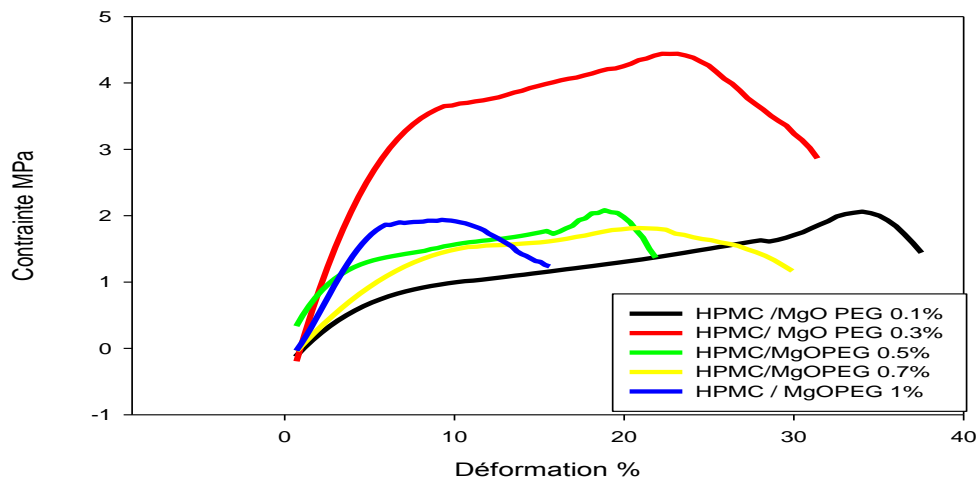


Figure III.10 : Courbes d'élasto-plasticité de divers films polymériques HPMC/MgO-PEG.

III.1.8. Etude rhéologique :

Pour l'étude rhéologique un rhéomètre du laboratoire d'analyse fonctionnelle a température de 20°C et un gap de 0.500 mm.

III.1.8.1 Etude de la viscoélasticité :

Chapitre III : Résultats et discussion

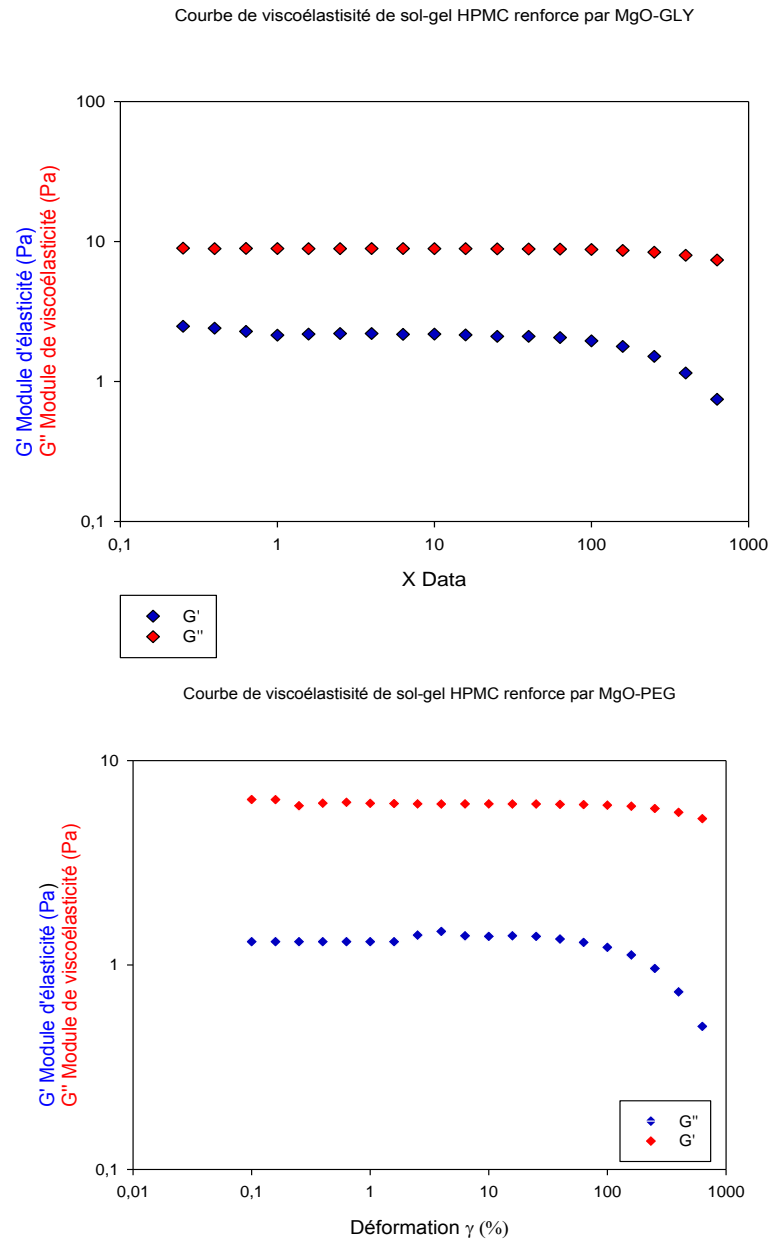


Figure III.11: Variation du module de conservation G' des Sol-Gel à 20°C

L'évolution du module de conservation G' en fonction de la déformation de cisaillement est illustrée dans la figure III.8. Aux faibles déformations, on remarque bien que le module de conservation est constant, ce qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, appelé, LinearVisco-Elastic Range (LVE range). Dans ce domaine, le comportement du Sol-gel est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables. On remarque que G'' supérieure à G' ce qui implique un comportement liquide viscoélastique.

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1.8.2. Etude d'écoulement :

La figure III.12 représente l'évolution de la viscosité apparente des solutions filmogènes en fonction de la vitesse de cisaillement.

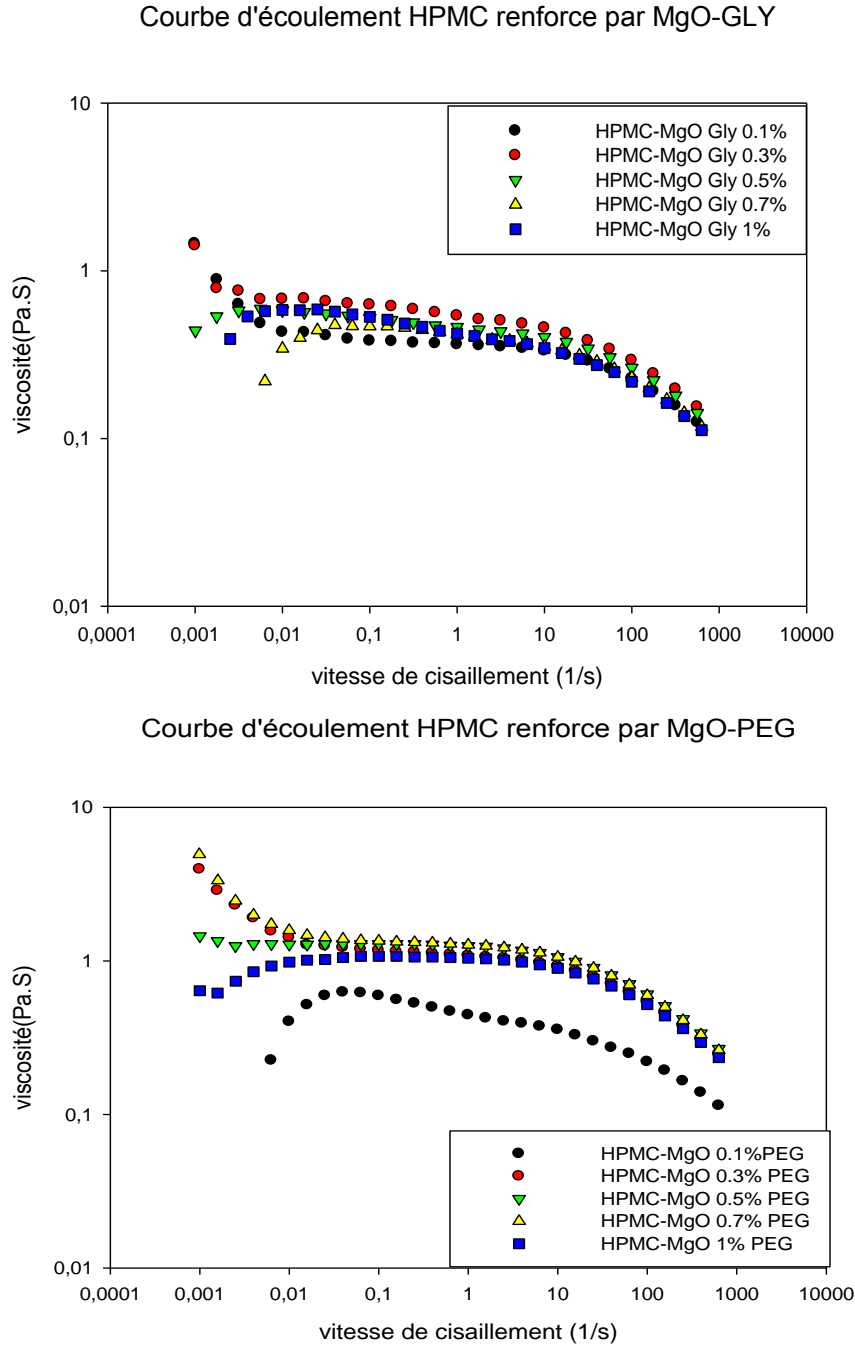


Figure III.12 : Courbe d'écoulement des solutions filmogènes à 20°C

Les solutions composées d'HPMC renforcés pas MgO-Gly ont la même allure , on remarque aussi que les solutions HPMC-MgO 0.1%G et HPMC-MgO 0.3%G , on

Chapitre III : Résultats et discussion

observe une diminution progressivement, jusqu'à atteindre une viscosité de 0.01 Pa.s, ce qui correspond à un comportement d'un fluide rhéofluidifiant.

Les solutions composées du d'HPMC renforcés par MgO-GlyHPMC-MgO 0.3% PEG, HPMC-MgO 0.5% PEG et HPMC-MgO 0.7% PEG

L'observation de la courbe montre la présence de trois régions différentes :

- La première région : Aux faibles cisaillements (comprise entre 10^{-3} et 1 s^{-1}), notre produit manifeste un comportement rhéofluidifiant et la deuxième région correspond aux forts cisaillements, où la viscosité est appelée viscosité à cisaillement infini; Cette région correspond à l'orientation et la dispersion de toutes les macromolécules d'HPMC.

III.1.9. Caractérisations par spectroscopie infrarouge à transformé de fourrier (FT-IR)

III.1.9.1. Caractérisations d'Hydroxypropyle méthyle cellulose:

Le spectre infrarouge représenté dans la figure III.13 ; les différentes bandes caractéristiques des groupements constituant l'HPMC telles que les bandes 994 cm^{-1} (groupement des alcanes monosubstitués =C-H), 1053 cm^{-1} (indicateur des groupements alcool -C-O) et la bande 1372 cm^{-1} (groupement des hydrocarbures -CH₃, CH₂), 1452 cm^{-1} (groupement des hydrocarbures -CH₂, CH₂).

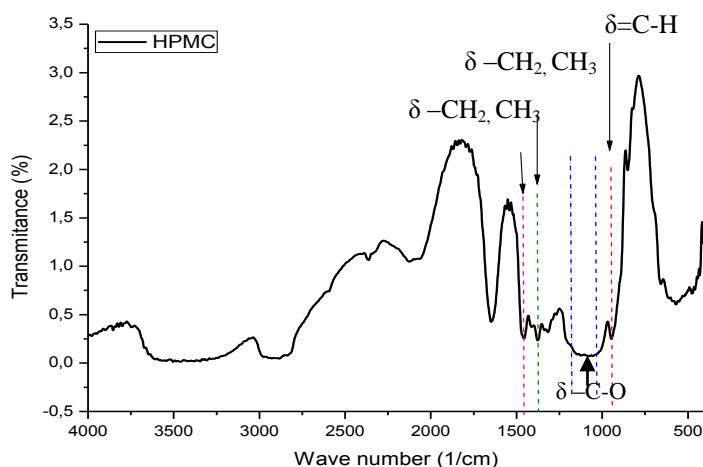


Figure III.13: Spectre Infrarouge de L'Hydroxypropyle Méthyle cellulose (HPMC)

III.1.9.2. Caractérisation de l'oxyde de magnésium:

Le spectre infrarouge (figure III.14) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant l'Oxyde de magnésium telles que les bandes 3427 cm^{-1} présence des groupements $-\text{OH}$ et 1735 cm^{-1} indication des groupements ester [51]. 1500 cm^{-1} (indicateur des groupements alcool $-\text{C}-\text{C}$), 1452 cm^{-1} (groupement des hydrocarbures $-\text{CH}_2, \text{CH}_3$).

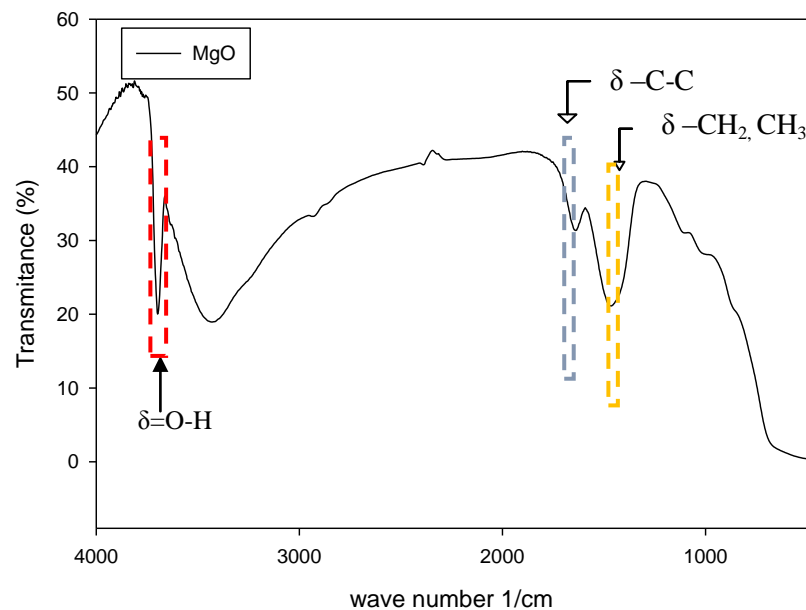


Figure III.14: Spectre Infrarouge d'Oxyde de magnésium(MgO)

III.1.9.3. Caractérisations de films formulés :

Le spectre de la figure III.12 représente le spectre infrarouge des films, les spectres de l'analyse FT-IR représentent les bandes caractéristiques du l'Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC) renforcé par MgO-Gly. Le plateau formé entre la vibration 3040 cm^{-1} et 3600 cm^{-1} est dus au fusion des deux pic des groupements alcool ($-\text{OH}$) et alcane aliphatique ($-\text{CH}_2, \text{CH}_3$).

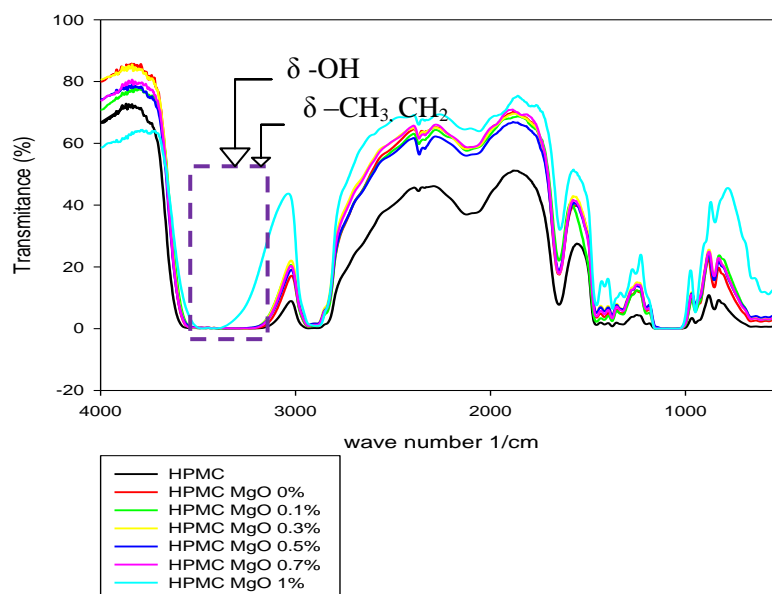


Figure III.15: spectres infrarouge des différents films HPMC renforce par MgO-Gly

En comparant les bandes caractéristiques spectres infrarouge du l'HPMC MgO-PEG, il n'ya aucune interaction sont toujours aussi présente et il n'y'a aucune pas d'apparitions ou disparitions de nouvelle bandes spectrales.

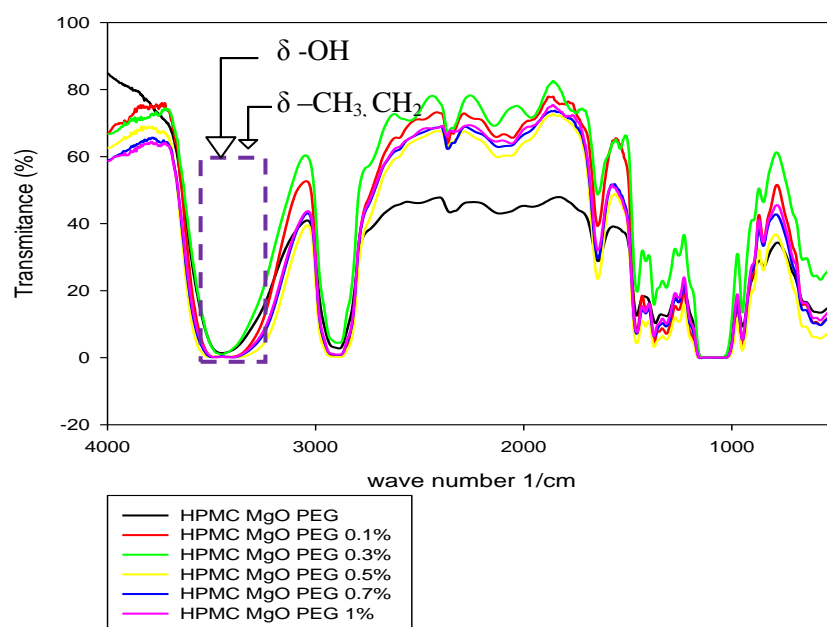


Figure III.16: spectres infrarouge des différents films HPMC renforce par MgO-PEG

III.2. Caractérisation de l'extrait de Fenouil

L'extrait brut de fenouil obtenu et un extrait limpide, avec un rendement de 38.71%.

Tableau III.17 : Propriétés organoleptiques de fenouil

Propriétés		Extrait Fenouil
Organoleptique	Aspect	Liquide limpide et fluide
	Couleur	Jaune claire à jaune fonce plus au moins soutenu
	Odeur	Une odeur particulièrement anisés et âcre

III.2.2. Les rendements en extraits secs obtenus à partir de l'espèce étudiée

L'extrait phénolique de Fenouil a été extrait par la méthode une macération hydro alcoolique en utilisant l'éthanol comme solvant.

Dans notre travail le rendement, obtenu après une heure d'extraction est de 38.71%.

II.2.3. Dosage des polyphénols totaux

La teneur en phénols totaux a été déterminée par la méthode colorimétrique de Folin-Ciocalteu, en utilisant la courbe d'étalonnage obtenu avec l'acide gallique.

La concentration en composés phénoliques extractibles totaux à été déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, La densité optique de L'extrait de fenouil a été mesurée afin de déterminer la concentration de l'extrait Fenouil. La masse de l'extrait de fenouil correspondante aux concentrations peut être déterminée et exprimée en mg d'équivalent acide gallique par gramme d'extrait (mg EAG / g Extrait).

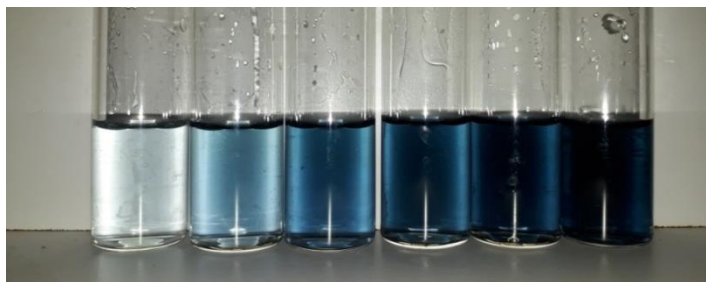


Figure II.17 : Une gamme de concentrations de l'acide gallique

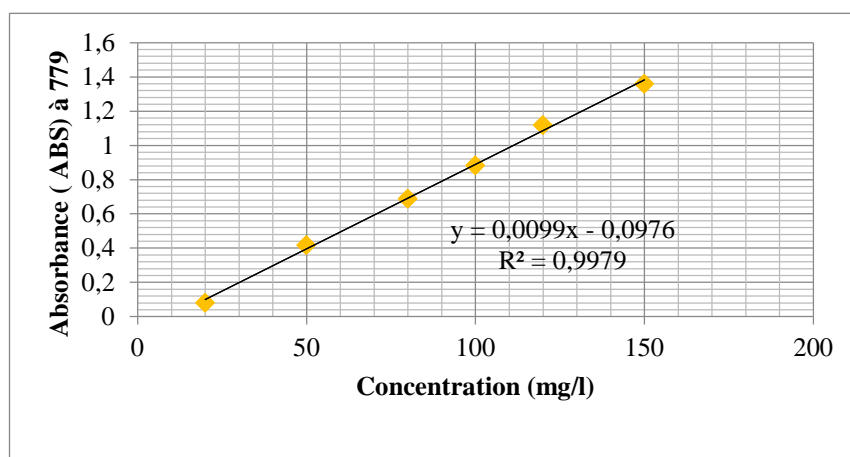


Figure II.18 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique

Les résultats du dosage des phénols totaux ont permis d'enregistrer de fortes teneurs pour l'extrait de fenouil avec une valeur de 108.11mgEAG/gd'extrait. Ce résultat est supérieur de celui obtenu par Latrech Sabrina en 2012 [72] qui est de 90mgEAG/gd'extrait.

Les variations importantes des teneurs en phénols totaux du Fenouil s'expliqueraient, en plus de l'aspect purement génétique, par des facteurs environnementaux tels que le climat, l'altitude, l'exposition etc...., qui influenceraient directement sur le métabolisme de la production des composés phénoliques (métabolites secondaires). Il faut cependant noter, qu'en plus des facteurs intrinsèques à la plante influençant la teneur en phénols totaux, les conditions et les méthodes d'extraction affectent directement la concentration finale en composés phénoliques [72]. En général, la teneur en polyphénols d'un extrait dépend de la méthode d'extraction utilisée, de la nature du solvant ainsi que du matériel végétal utilisé [72].

II.2.4. Dosage des flavonoïdes

L'extrait du fenouil enregistre une teneur en flavonoïdes totaux d'une valeur de 44,4 mg eq. qr/g d'extrait. Ce résultat est supérieur de celui (2012) obtenu par Latrech Sabrina [72] qui est de 33.75mgeq.qr/g d'extrait.

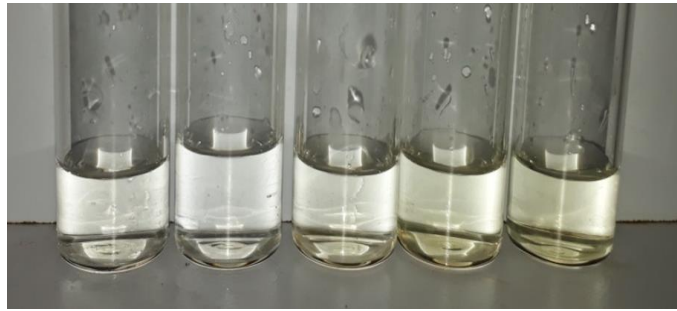


Figure II.19: Une gamme de concentrations de quercétine

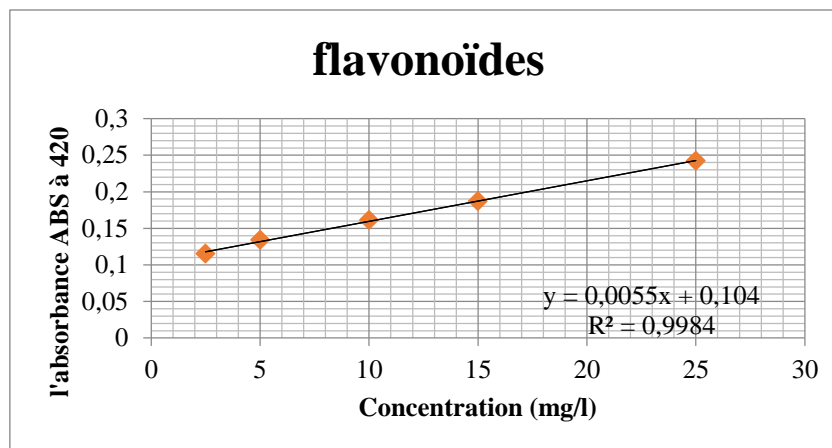


Figure II.20 : Courbe d'étalonnage des flavonoïdes

II.3. Evaluation de l'effet Gastro-protecteur de fenouil *in VIVO*

L'ulcère se traduit par la réduction de la production du mucus, associée à une diminution des taux des prostaglandines qui sont des facteurs Gastro-protecteurs importants [69].

3.1.1. Etude macroscopique

Les différences macroscopiques et les types de lésions gastriques observés chez les souris traités par le Diclofénac seul à (150 mg/kg) ou en cas de prétraitement par filmogèneFenouil, filmogèneFenouil sans Fenouil ou par l'Oméprazol (20 mg/kg), pendant 3 jours, sont représentées dans la figure III.21.

Macroscopiquement, de nombreuses lésions profondes, des ulcérations et des hémorragies de la muqueuses gastrique au niveau de la portion glandulaire ont été enregistré chez les souris traités par le Diclofénac seule à (150mg/kg) dès la quatrième heure de leur administration (B), par rapport aux estomacs des souris traités par le véhicule (A), où la muqueuse gastrique présente un aspect normal et sain, résultats montrant l'effet ulcérogène du diclofenac. Ces observations sont identiques à ceux obtenues par Saiah et al, (2017)[69].qui ont effectués le même modèle d'ulcère.

Chapitre III : Résultats et discussion

Le diclofénac est associé à de graves effets indésirables gastro-intestinaux, apparaissent en raison de la réduction de la sécrétion de mucus et de bicarbonate qui protègent la muqueuse gastrique contre les lésions à cause de la diminution de synthèse des prostaglandines s[69].

Chez les souris prétraités par Le fenouil(C), une protection se traduisant par la réduction nette des lésions gastriques par rapport à celles signalées sous l'effet du diclofénac seul a été enregistrée (B), ces lésions étaient superficielles, et peu nombreuses. Ces observations confirment celles obtenues par *Saiah et al*[69]

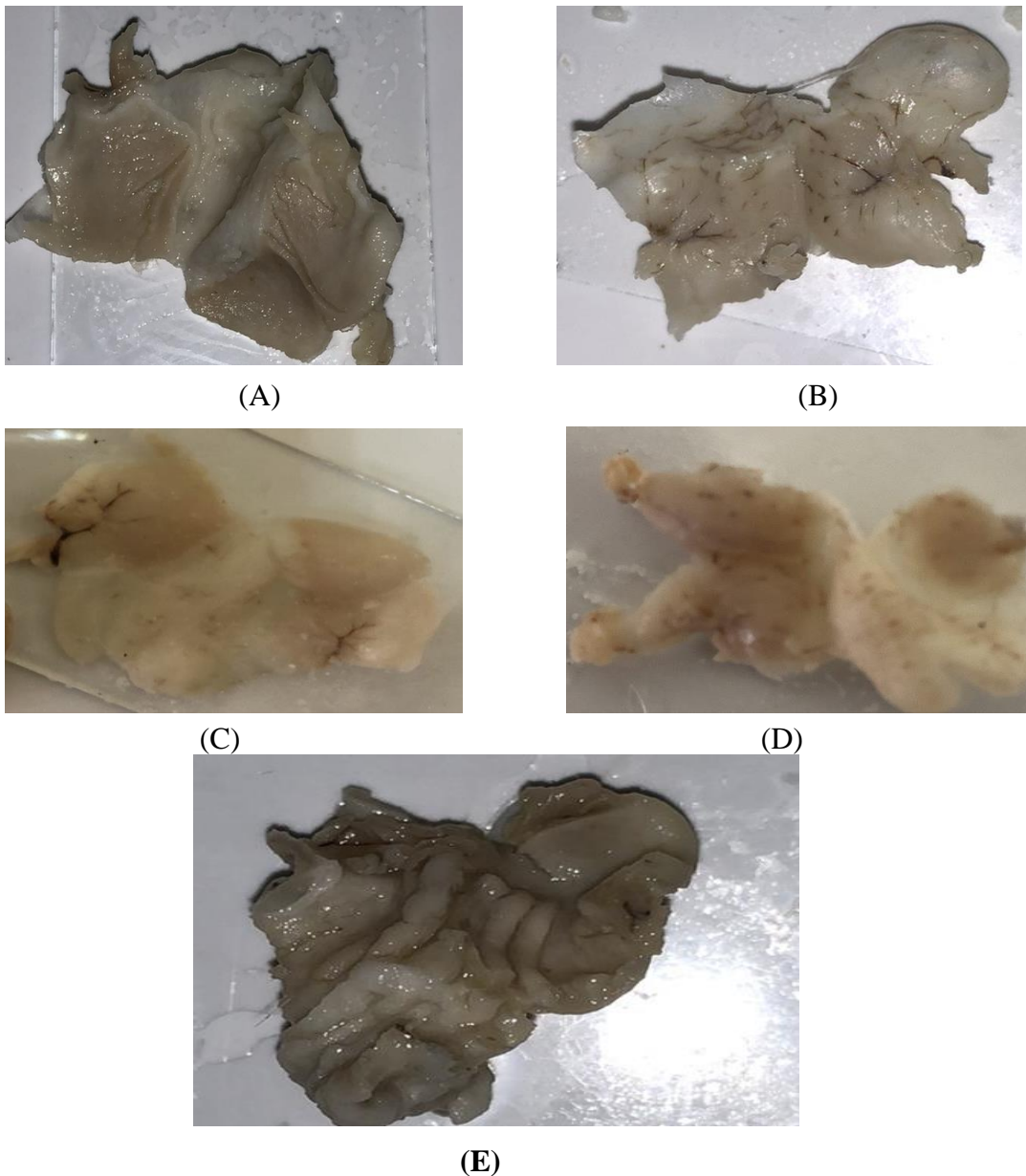


Figure III.21. Macroscopie des estomacs des souris (A) : Témoins traités par le véhicule.(B): Traités par diclofénac seul 150mg/kg. (C): Prétraités par filmogène Fenouil. (D): Prétraités par filmogène sans Fenouil.(E): Prétraités par Oméprazol à 20 mg/kg.

Chapitre III : Résultats et discussion

II.4. Etude de l'activité anti-inflammatoire de fenouil *in vivo*

L'expérience a été réalisée sur un modèle de l'œdème aiguë de la patte de souris induit par la carragénine.

La Carragénane est un mucopolysaccharide sulfaté provenant d'une Rhodophycée. L'injection de cette substance provoque la libération des médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire. L'œdème induit par cet agent pathogène est considéré comme un signe caractéristique de l'inflammation et un paramètre très important dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de plusieurs composés. Cette technique a été utilisée en raison de sa simplicité d'exécution et de sa rapidité d'induction [70].

Nous avons testé sur ce modèle l'effet par voie orale de fenouil pendant une heure de traitement. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de diclofénac (12mg/kg) et à ceux du contrôle ayant reçu la carragénine à 1%.

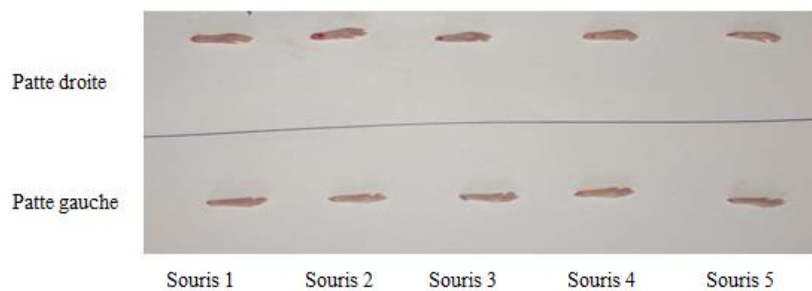


Tableau III.7 : poids de la patte gauche et droite des trois lots et le pourcentage d'œdème

Souris	Lot témoin		Lot référence		Lot essai	
	Patte gauche(g)	Patte droite (g)	Patte gauche(g)	Patte droite (g)	Patte gauche(g)	Patte droite(g)
1	0.115	0.076	0.160	0.130	0.162	0.158
2	0.109	0.062	0.160	0.120	0.199	0.189
3	0.103	0.089	0.170	0.125	0.175	0.154
4	0.125	0.084	0.20	0.150	0.208	0.148
5	0.095	0.068	0.155	0.170	0.217	0.160
Moyenne	0.109	0.0758	0.163	0.139	0.192	0.1618
% d'œdème		43.79		21.58		18.66

- **Pourcentage d'inhibition**

% $I_{\text{Référence}}=50.71\%$

% $I_{\text{Essai}}=57.38\%$

Après avoir sacrifié les souris avec une dislocation cervicale puis la pesé de leurs poids (figure III.23) a prouvé que les souris du groupe traité localement par 1 mg de diclofénac (lot référence), on induit une diminution significative ($P \leq 0,03$)g de poids de la patte par rapport à celle des souris du lot essai, qui vaut de ($P \leq 0,020$)g. ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 57.38 % ,ce qui était considérablement plus élevé que celui résultant de l'administration de Diclofénac 50.71%. D'autre part, ces résultats sont en accord avec plusieurs études montrant que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait peut s'expliquer en partie par la présence des composés polyphénoliques tels que les flavonoïdes [70]. Ces derniers sont des composants bien connus des plantes anti-inflammatoires. Certains flavonoïdes ont montré une action inhibitrice dans divers modèles animaux d'inflammation [70].

Ce test nous a fourni des preuves que l'extrait phénolique de Fenouil a un effet anti-inflammatoire dans ce modèle d'inflammation gastrique chez la souris. D'où on estime la capacité de notre film a diffusé la substance active (Fenouil)

II.5. Etude de libération de principe actif(fenouil)*In vitro*

Les formes galéniques matricielles, à matrice biopolymère tels que l'HPMC permettent une libération contrôlée du principe actif. Le processus de libération est contrôlé par diffusion. Pour simuler le contrôle de la libération du PA dans l'organisme, on a déterminé le pourcentage de cumulation de principe actif dissout en fonction du temps, le tableau III.8 représente Paramètres de libération pour des différents types de formulation En regard des paramètres là, les formulations réalisées à partir du polymère biodégradable HPMC ont eu pour conséquence une prolongation et une meilleure maîtrise de la libération du principe active notamment cette libération s'améliore en ajoutant l'oxyde de magnésium. Les formulations de gels a base HPMC/0.3% MgO s'est prolongé jusqu'à 7h du temps donc c'est 3fois le temps de libération du Principe actif à

Chapitre III : Résultats et discussion

travers le gel à base d'HPMC seul, également pour les films ; la libération s'est retardé plus que 2h que celle à base d'HPMC seuls.

Tableau III.8: 2. Paramètres de libération pour des différents types de formulation

Formulation	Gel		Film	
	T _{max} (h)	F%	T _{max} (h)	F%
HPMC	2	83,16%	3	94,96%
HPMC / 0,1% MgO	4	98,84%	3	97,45%
HPMC/ 0,3% MgO	7	80,83%	4	99,50%
HPMC/ 0,5% MgO	3	63,16%	5	90,57%
HPMC/ 0,7% MgO	8	29,87%	4	99,76%
HPMC /1% MgO	4	87,66%	6	99,98%

La figure III.23 représente un diagramme comparatif des différentes formulation de sol-gel ; les formulation ou on a incorporé l'oxyde de magnésium ont un temps de libération plus grand que celui de l'HPMC seul qui a montré une libération immédiate au bout de 2h du temps cependant on remarque que plus on augmente le pourcentage d'MgO la libération se retarde jusqu'à plus que 7h du temps, car ce dernier a pour rôle de retardé la dégradation du matrice polymérique ce qui explique la prolongation de la libération.

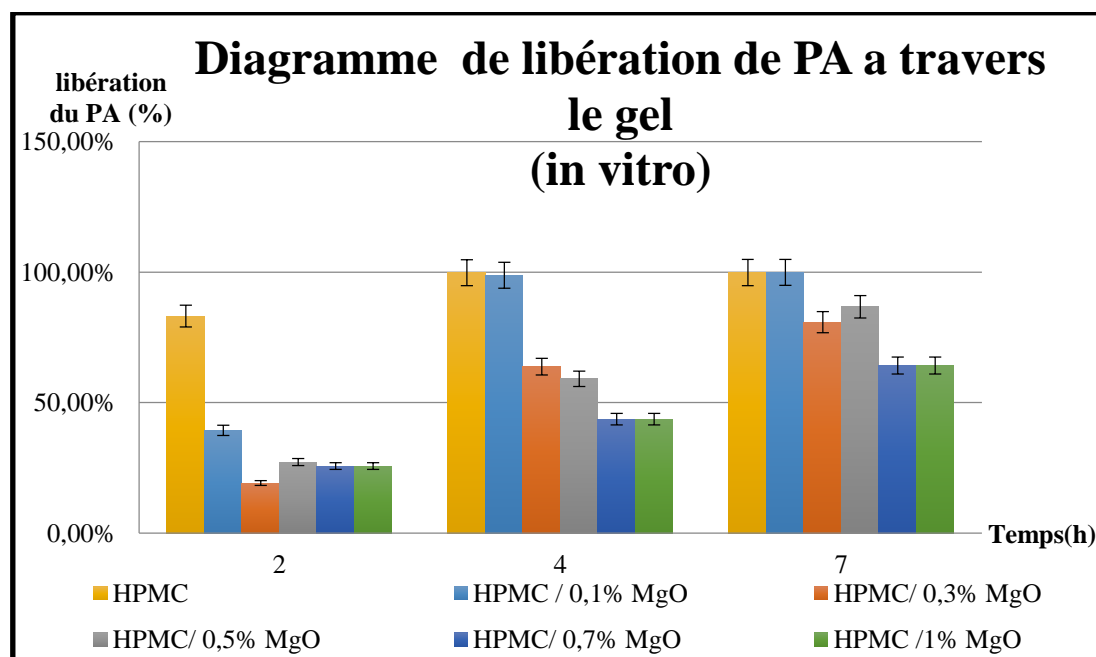


Figure III.23: illustration de la variation de la libération du PA à travers les gels

Chapitre III : Résultats et discussion

La variation de la libération du PA à travers les films illustré dans **La figure III.24** montre clairement que dans le système des films administrer les films ont confirmé leurs pouvoir de libération du principe actif dans le milieu, cette libération se prolonge dans le temps après qu'elle était médiante au bout de 2h pour le film a base HPMC seul et c similaire au resulta obtenue pour le gel de la même formule , par contre les films renforcé par le MgO ont aussi pour effet de retardé cette libération jusqu'à 5h du temps et c'est le cas des films a base d HPMC/MgO 0.7% et 1%, donc on peut estimer que les formulations de faible libération initiale pourraient également garantir une libération plus prolongée du principe actif, si la dégradation du système de libération devient très faible par exemple cause de sa faible porosité, ou de l'ajout du agent ayant ce rôle tel que Le MgO pour permettre et contrôler la libération du principe actif.

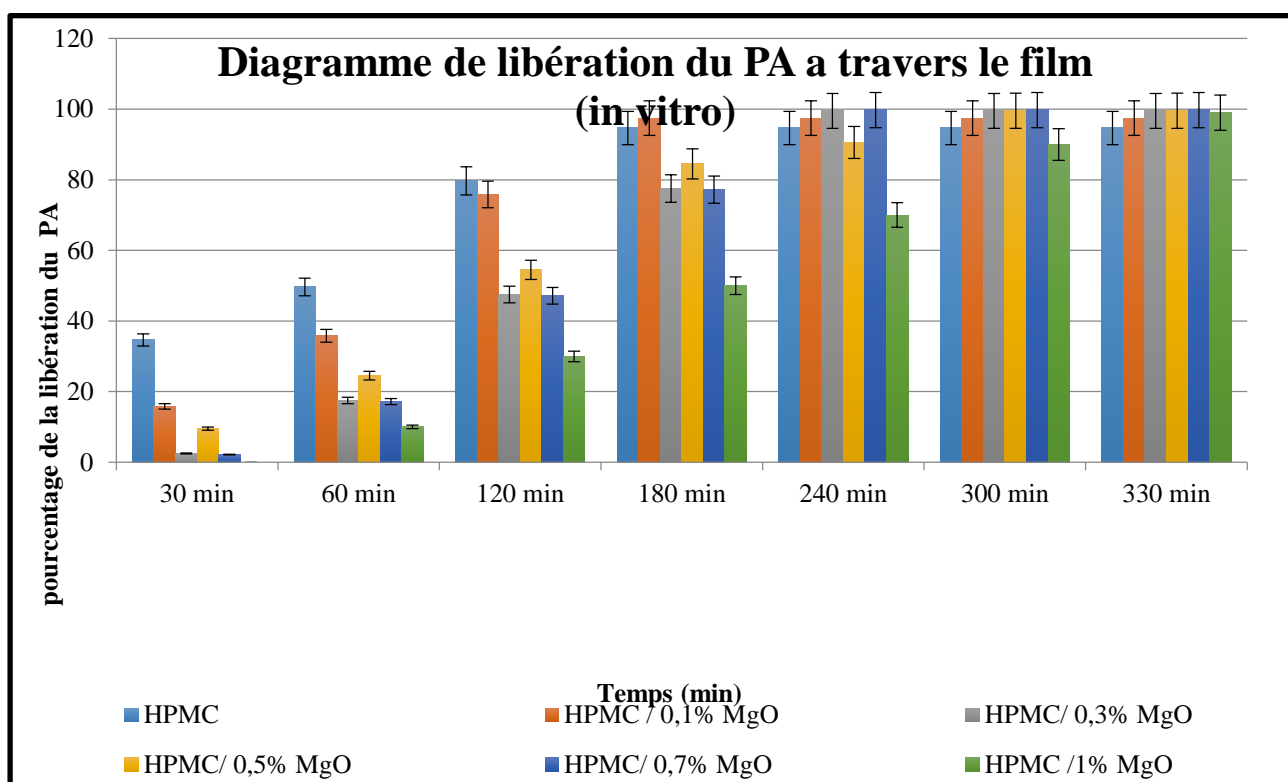


Figure III.24 : Illustration de la variation de la libération du PA à travers les films

II.6. Étude de l'Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de l'extrait été testée sur deux souches bactériennes et deux levures. Le pouvoir antimicrobien de ces échantillons est obtenu par la mesure des diamètres des zones d'inhibition (mm).

Chapitre III : Résultats et discussion

Les résultats des différents tests de l'activité antibactérienne de l'extrait phénoliques de Fenouil sont présentés dans le tableau III.9.

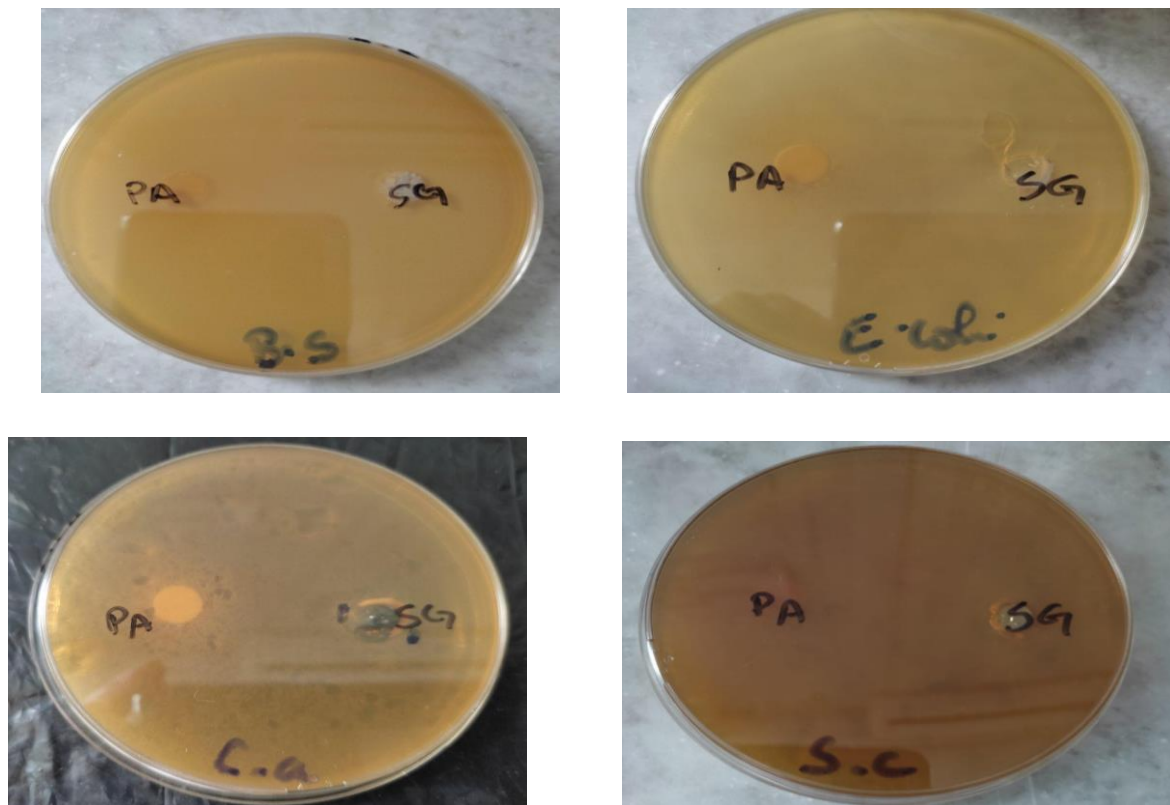


Figure III.25 : L'activité antimicrobienne de l'extrait testée par différents souches et levure.

Tableau III.9: Les résultats de l'activité antibactérienne de l'extrait phénoliques de Fenouil et zone d'inhibition des souches (<9 mm).

	PA		SG	
Bacillus subtilis	≤9	Résistant	≤9	Résistant
Escherichia coli	≤9	Résistant	≤9	Résistant
Candida Albicans	≤9	Résistant	11.5/12mm	Sensible
Saccharomyces cerevisiae	≤9	Résistant	≤9	Résistant

L'examen du tableau montre que presque toutes les souches bactériennes et les souches antifongique ne présentent pas une sensibilité vis-à-vis les extraits phénoliques de Fenouil avec une zone d'inhibition (<9 mm)

La souche Candida albicans est sensible à le Sol-Gel avec l'extrait phénolique Fenouil une zone d'inhibition de 11.5-12 mm. Ce qui indique l'activité antifongique.

Conclusion

L'objectif de notre étude c'était de formuler et élaborer un système de filmogène (films) polymérique à usage gastrique pour traiter une activité inflammatoire avec une matière végétale extraite.

Les différentes formulations résultantes ont été caractérisées et évaluées selon multiples critères : temps de séchage, gonflement, viscoélasticité, écoulement, ainsi que la détermination de la perméabilité à la vapeur d'eau (PVE) et les Formulations avec une évaluation positive pour les différents critères d'essai. Ensuite ont été étudiées pour leur résistance à la traction et leur allongement à la rupture. Des tests *in vivo* effectués pour montrer l'effet Gastro-protecteur et l'activité anti inflammatoire pour la mise en évidence de la pénétration de la substance active à travers le système formulé après l'incorporation de l'extrait phénolique Fenouil comme principe actif.

Ainsi des tests *in vitro* ont été étudiés pour aboutir à la libération de l'extrait phénolique de Fenouil et son activité antimicrobienne. Les résultats ont montré que les films à base d'Hydroxypropyle méthyle cellulose renforcés par MgO-Glycérol possèdent des propriétés meilleures que celle à base d'Hydroxypropyle méthyle cellulose renforcé par des MgO-PEG car ce sont plus élastiques résistants et avec un temps de séchage plus rapide, ainsi que leur libération totale. La perméabilité à la vapeur d'eau et le taux de gonflement autres paramètres qui prouvent un autre avantage pour l'HPMC/MgO-Gly en comparant avec l'HPMC/MgO-PEG cela indique une bonne adhésion entre le support (l'estomac) et le filmogène.

La formulation des films est basée sur des interactions purement physiques ; car il n'y a pas une apparition ou disparition de nouvelles fonctions chimiques ;

Les observations de l'effet Gastro-protecteur de l'extrait phénolique de Fenouil évaluer dans cette étude montre que cette matière végétale procède un effet Gastro-protecteur dans l'ulcère et donc notre films est perméable a la substance actif.

L'effet anti inflammatoire de l'extrait phénolique de Fenouil étudier est meilleur du celle de référence diclofenac. Ces résultats montrant que l'activité anti-inflammatoire de l'extrait peut s'expliquer en partie par la présence des composés polyphénolique tels que les flavonoïdes.

la libération du l'extrait phénolique Fenouil s'améliore en ajoutant l'oxyde de magnésium, plus on augmente le pourcentage d'MgO la libération se retarde ; car ce dernier a pour rôle de retardé la dégradation du matrice polymérique ce qui explique la prolongation de la libération.

Au final, l'étude de l'activité antimicrobienne de l'extrait phénolique de fenouil montre une zone d'inhibition dans les souches antifongique.

Références bibliographique

[1] : C. Chaumeil, D. Brossard, Le Hir, Pharmacie Galénique : Vie d'un médicament de la conception aux bonnes pratiques de fabrication, In : Les Bonnes Pratiques de Fabrication, 9e Edition, France : Elsevier Masson, 2009, p 2, collection « Abrégés de Pharmacie », ISBN : 978-2-294-61204-6.

[2] : LE CHAT : Un médecin grec à Rome, 1ère Edition, France : Les Belles Lettres, 2012, 416 p, collection « Histoire », n°117, ISBN : 978-2-251-38117-6.

[3] Mcauley WJ, Caserta F, Hoboken NJ. Film-forming and heated systems. In: Donnelly RF, Singh TRR. editors. Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery. United States: John Wiley and Sons; 2015. p. 97–107.

[4]: <http://webphysique.fr/forme-galenique-dun-medicament/>.

[5]: UMR 5253 institut de chimie moléculaire et des matériaux de mont pelier.

[6]: Marie-Alexandrine BOLZINGER, Stéphanie BRIANÇON, Yves CHEVALIER, François PUEL, Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides, 2015.

[7] Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drug delivery, cadre? Université? Pays? (2017), Guo R., Du X., Zhang R., et al. Bioadhesive film formed from a novel organic–inorganic hybrid gel for transdermal drug delivery system Eur J Pharm Biopharm, pays ??? 79 (3) (2011), pp. 574-583.

[8] : pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique.

[9] : Guide préparateur en pharmacie.

[10] Cabane, Bernard (2003). “Formulation des dispersions”. In : Techniques de l'Ingénieur J2185.

[11] : SWAPNIL S. BORNARE1*, SMITA S. AHER2, RAVINDRANATH B. SAUDAGAR3, FILM FORMING GEL NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM , International Journal of Current Pharmaceutical Research (2018),

DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ijcpr.2018v10i2.25886>.

[12] : Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, et al. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. Int J Pharm 2013;447:75–93.

[13] : Asian Journal of Pharmaceutical Sciences Received date: 21-4-2016 Accepted date: 12-5-2016 Please cite this article as: Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee, Thin films as an emerging platform for drug delivery, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences (2016), <http://dx.doi.org/doi: 10.1016/j.ajps.2016.05.004>.

[14]: Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drugdelivery,Asian Journal of Pharmaceutical Sciences (2017), doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.004, WilliamsAC, Walters KA. Chemical penetration enhancement: possibilities and problems. In: Walters KA,Roberts MS, editors. Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development: therapeutic and novelapproaches. NewYork: Informa Healthcare; 2007. p. 502 ISBN: 9780849375897.

[15]: KitFrederiksen, Richard H. Guy & KarstenPettersson (2015): The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs, Expert Opinion on Drug Delivery,

DOI: 10.1517/17425247.2016.1124412, Leichtnam ML, Rolland H, Wüthrich P, et al. Enhancement of transdermal testosterone delivery by supersaturation. Journal of Pharmaceutical Sciences.2006;95(11):2373-9.

[16] :SWAPNIL S. BORNARE^{1*}, SMITA S. AHER², RAVINDRANATH B. SAUDAGAR³, FILM FORMINGGEL NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM , International Journal of Current Pharmaceutical Research(2018), DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ijcpr.2018v10i2.25886>, Zhai H, Maibach HI. Occlusion vs.skin barrier function.Skin Res Technol 2002;8:1-6. N

[17] : Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drug delivery,Asian Journal of Pharmaceutical Sciences (2017), doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.004, Güngör S, Erdal SM, Özsoy Y. Plasticizers in transdermal drug delivery systems. In: Luqman M, editor. Recent advances in plasticizers. Intech; 2012. p. 92–99 ISBN: 9789535103639. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/32871>.

[18] : Richard H. Guy &KarstenPettersson ,The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs Kit Frederiksen, cadre? Université?,(2015). Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. Journal of Controlled Release. 2004; 99(1):1-13p.

- [19]: Kit Frederiksen, Richard H. Guy & Karsten Petersson (2015): The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs, *Expert Opinion on Drug Delivery*, DOI: 10.1517/17425247.2016.1124412
- [20]: Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drug delivery, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017), doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.004, Bajaj H, Kumar T, Singh V. Film forming gels: a review. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2016;7(4):2085–2091.
- [21] Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drug delivery, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017), doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.004, Klykken P, Servinski M, Thomas X. Silicone film-forming technologies for health care applications, 2009:2–8.
- [22]: Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drug delivery, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017), doi: 10.1016/j.ajps.2017.07.004, Tech-nature. Peel-off masks, second skin effect. Available from: <http://www.tech-nature.com/>. [Accessed 21 November 2016].
- [23] Qiaowen Yang. SYSTEMES POLYMERIQUES A BASE DE DISPERSION AQUEUSE ADMIN-ISTRES PAR VOIE ORALE POUR LA LIBERATION CONTROLEE DU PRINCIPE ACTIF. *Sci-ences pharmaceutiques*. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2009. Français. fftel-00451556ff
- [24] Ng YC, Yang Z, McAuley WJ, et al. Stabilisation of amorphous drugs under high humidity using pharmaceutical thin films. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;84:555–565.
- [25] Kumari A, Sharma P, Garg V, et al. Ocular inserts - Advancement in therapy of eye diseases. *J Adv Pharm Technol Res* 2010;1:291-296.
- [26] Haque SE, Sheela A. Development of polymer-bound fast-dissolving metformin buccal film with disintegrants. *Int J Nanomedicine* 2015;10:199–205.
- [27] Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Control Release* 2009;139:94–107.
- [28] Dixit RP, Puthli SP. Oral strip technology: Overview and future potential. *J Control Release* 2009;139:94–107.

- [29] Kaur G, Singh D, Brar V. Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery. *Int J BiolMacromol* 2014;70:408–419.
- [30] Gandhi RB, Robinson JR. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *AdvDrugDeliv Rev* 1994;13:43–74.
- [31] Lesch CA, Squier CA, Cruchley A, et al. The Permeability of Human Oral Mucosa and Skin to Water. *J Dent Res* 1989;68:1345–1349.
- [32] Galey WR, Lonsdale HK, Nacht S. The In Vitro Permeability Of Skin And Buccal Mucosa To Selected Drugs And Tritiated Water. *J Invest Dermatol* 1976;67:713–717.
- [33] Hao J, Heng PWS. Buccal delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm* [Internet]. 2003;29:821–32.
- [34] Perumal VA, Lutchman D, Mackraj I, et al. Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. *Int J Pharm* 2008;358:184–191.
- [35] de la Fuente M, Raviña M, Paolicelli P, et al. Chitosan-based nanostructures: A delivery platform for ocular therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:100–117.
- [36] Mahajan HS, Deshmukh SR. Development and evaluation of gel-forming ocular films based on xyloglucan. *CarbohydrPolym* 2015;122:243–247.
- [37] Franca JR, Foureaux G, Fuscaldi LL, et al. Bimatoprost-loaded ocular inserts as sustained release drug delivery systems for glaucoma treatment: In Vitro and in Vivo evaluation. *PLoSOne* 2014;9:1–11.
- [38] Padula C, Nicoli S, Colombo P, et al. Single-layer transdermal film containing lidocaine: Modulation of drug release. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;66:422–428.
- [39] Ammar HO, Ghorab M, Mahmoud AA, et al. Rapid pain relief using transdermal film forming polymeric solution of ketorolac. *Pharm Dev Technol* 2013;18:1005–1016.
- [40] Aktar B, Erdal MS, Sagirli O, et al. Optimization of biopolymer based transdermal films of metoclopramide as an alternative delivery approach. *Polymers* 2014;6:1350- 1062 1365.
- [41] Tanner T, Marks R. Delivering drugs by the transdermal route: Review and comment. *Ski Res Technol* 2008;14:249–260.

- [42] Schroeder IZ, Franke P, Schaefer UF, et al. Delivery of ethinylestradiol from film forming polymeric solutions across human epidermis in vitro and in vivo in pigs. *J Control Release* 2007;118:196–203.
- [43] : LAROUSSE ENCYCLOPEDIE DES PLANTES MEDICINALES IDENTIFICATION, PREPARATION, SOINS. *Foeniculumvulgare (Apiacées)* .p. 211-305
- [44] Bado A et Sobhani I. (2011). *Physiologie de la sécrétion gastrique*. Elsevier Masson SAS - gastro-entérologie. Paris. p.1-14.
- [45] Elain N et Marieb. (2008). *Anatomie et la physiologie du système digestif*. In : *Biologie humaine*. 2ème Edition. Éditions du Renouveau pédagogique .France. p. 513.
- [46] Marieb N. (1999). *Anatomie et physiologie humaine*. Boeck. p.1126.
- [47] Laurent B et Sokol H. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. *Histologie digestive*. Elsevier Masson. p.659.
- [48] Putz R et Pabst R. (2006). *Viscères abdominaux*. In : *Sobotta. Atlas d'anatomie humaine*. Tome 2. 5ème Edition .médicales internationales. p. 130.
- [49] Pocock et Richards (2004). *Physiologie humaine les fondements de la médecine*. Elsevier Masson. Paris. p.409-418.
- [50] Bouarioua N., Merrouche M., Pospai D et Mignon M. (2007). *Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'Helicobacter pylori*. Elsevier Masson-Gastro-entérologie. 2(4):1-12.
- [51] Saha L., Bhatia A et Chakrabarti A. (2016). *Gastroprotective effect of bezafibrate, a peroxisome proliferator activated receptor α agonist and its mechanism in a rat model of aspirin induced gastric ulcer*. *Advances in Digestive Medicine*. 3(3): 101-110.
- [52] Agrawal AK., Rao CV., Sairam K., Joshi VK et Goel RK. (2000). *Effect of Piper longum Linn, Zingiber officinalis Linn and Ferula species on gastric ulceration and secretion in rats*. *Indian Journal of Experimental Biology*. 38(10): 994-8.
- [53] Samsong W. (1980). *Physiologie appliqué à la médecine*. Médecine-science. Edition Flammarion. Paris. p. 475- 480.

[54] Carolyn J., Hildreth MD., CassioLynm MA., Richard M. ET Glass MD. (2008). Helicobacter pylori. The Journal of the American Medical Association. p11.

[56] Lesur G., Artru P etMitry E. (2000). Hémorragies digestives ulcéreuses : histoire naturelle et place de l'hémostase endoscopique. Gastroentérologie Clinique et Biologique. p. 345.

[57] Neal M. (2013). Médicaments qui agissent sur le tractus gastro-intestinal. In : Pharmacologie médicale. 4ème Edition. Boeck. Holland. p. 30-31.

[58] Rambaud JC. (2000). Physiologie de la maladie ulcéreuse duodénale et gastrique. Dans le traité de gastroentérologie. Flammarion. Paris. p. 331.

[59] Jainu M et Devi CS. (2006). Antiulcerogenic and ulcer healing effects of Solanum nigrum (L.) on experimental ulcer models: possible mechanism for the inhibition of acid formation. Journal of Ethnopharmacology. 104(1-2): 156-63.

[60] Maynard W., Quimby, 2008. Ammi Visnaga Lam. Massachusetts College of Pharmacy, Boston, Mass.

[61]: Bock B., 2011. Tela Botanica, Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France. BDNFF v 4.02.

[62] : Etude pharmacologique des propriétés diurétiques d'extraits d'orthosiphon, de piloselle, de sureau noir, de fenouil doux et de busserole chez le rat
par Dominique Beaux

[63] Rather. M et al. Foeniculum vulgare: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety, Arabian journal of chemistry, 2012, p3-4.

[64] LEVERT.MA est un journal électronique marocain dont l'activité principale est la communication sur l'environnement et le développement durable avec un ancrage local et des perspectives mondiales...

[64] Muhammad Javeed Akhtar Functionalization and Characterization of Bioactive Films Based on HPMC: Influence of Antioxidants Inclusion on Films Properties and Food Preservation (2017), Kibbe, A. H. Hydroxypropyl methylcellulose. Handbook of Pharmaceutical Excipients, third ed. American Pharmaceutical Association, Washington, DC, (2000). pp. 252–255. p. 146-149. p.

[65]. Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, et al. Oral films: Current status and future perspectives. J Control Release 2015;206:1–19.

- [66] Merghem R., " Etude du Polymorphisme génétique à l'aide de marqueurs biochimique chez une plante d'intérêt économique Thymus ", Thèse de Magister , Institut de Biologie, (1985
- [67] Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee
Thin films as an emerging platform for drug delivery 2016
- [68]Kaouther BEN AZOUZ AHMED Relations entre propriétés rhéologiques et structure microscopique de dispersions de particules d'argile dans des solutions de polymères 2010
- [69]Saiah W., Halzoune H., Djaziri R., Tabani K., Koceir EA et Omari N. (2017). Antioxidant and gastroprotective actions of butanol fraction of Zingiberofficinale against diclofenac sodium-induced gastric damage in rats. *Journal of Food Biochemistry*.42:1-12.
- [70],Winter C A., Risley EA etNuss GW. (1963). Carragenine-induced edemain indpaw of rat as an assay for anti-inflammatory drug. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 141: 369-373.
- [71],Development of orally dissolving films for pediatric-centric administration of anti-epileptic drug topiramate – A design of .experiments (DoE) study EmanZmailyDahmash a, AffiongIyire b, Hamad S. Alyami a Faculty of Pharmacy, Isra University, Amman, Jordan. Aston Pharmacy School, College of Health & Life Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom. Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Najran University, Najran, Saudi Arabia
- [72]Composition chimique et activité antioxydante d'extraits du fenouil annuel (*Ammi visnaga*Lamk.), du thé mexicain (*Chenopodiumambrosioides* L.) et d'une espèce de thym (*Thymus pallescens* de Noé) Présenté par : Mme DOUAR LATRECHE Sabrina Directeur : M. HAZZIT M. Maître de Conférences (ENSA) Président : Mme FERHAT Z. Maître de Conférences (ENSA) Soutenu le : 26-01-2012