

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté de technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

Master professionnel en génie des procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Contribution à la formulation d'un système de
formation du film polymérique pour
application transdermique**

Présenté par :

M^{elle} HADJ MIHOUB SIDI MOUSSA Meriem

Encadrées par :

Dr. BOUTEMAK Khalida

Année universitaire 2018/2019

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'études :

A MES TRÈS CHÈRES MÈRE ET PÈRE

Maman, papa, merci de m'avoir toujours soutenue, motivée et encouragée dans mes études merci tout simplement à vous deux d'avoir toujours cru en moi

Je t'aime ma chère maman

Je t'aime mon cher papa

A ma sœur maria et mes frères Abderrahmane et Abdelkarim

Que Dieu vous garde pour moi

A ma grand-mère

Aucun mot ne pourrait exprimer mon amour pour ton sacrifice, ton soutien, et tes conseils précieux

Je t'aime de tout mon cœur.

A mon cousin bilfel

Merci de m'épauler et de me soutenir inconditionnellement. Ta présence et ton aide me sont très précieuses, particulièrement lors de mes moments de stress.

A mes copines

Nardjes, Wissem, Meriem, Siham, on est tout simplement les meilleures copines au monde, vous êtes toujours à mes cotés pour le meilleur et pour le pire, vous m'avez accompagnées dans toutes les étapes de ma vie.

Merci à vous

Soumia, Djihane, c'est un réel plaisir de pouvoir partager des bons moments avec chacune de vous et de vous avoir près de moi. Le temps passé en votre compagnie m'a permis de me ressourcer pour mieux étudier par la suite.

A mes collègues de promotion.

REMERCIEMENT

En préambule à ce mémoire je tiens en premier lieu à remercier dieu de m'avoir donné la force et le courage pour réaliser ce travail.

Mes plus sincères remerciements vont à ma promotrice Mme Boutemak pour avoir accepté de diriger la réalisation de ce mémoire, pour son soutien, ses précieux conseils et encouragements qui m'ont été d'une grande utilité.

*Je tiens à remercier la personne qui m'a accompagnées durant tout ce travail, pour sa disponibilité, son aide, et ses conseils précieux, Mme
L. BELHADJI*

Un grand merci à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin. Sans oublier de remercier vivement tous nos enseignants du département de génie des procédés.

A tous les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Un spécial remerciement à tous ceux qui me sont chers, pour leur soutien inestimable et leurs encouragements interminables !

Enfin, j'adresse mes vifs remerciements à mes parents, qui m'ont toujours encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو انشاء تركيبات بوليمرية تجف علمستوى الجلد لتشكل فيلم يحتوي على العنصر النشط والسواغات تمت صياغة هذه التركيبات باستخدام اثنين من البوليمرات مع الملدنات وهي هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز, الكحول البولي فينيل والجلسرين بعد الانتهاء من هذه الصيغ ، تم ادراج الهلام النباتي باعتباره العنصر النشط لتأثيره المضاد للالتهابات

تم تقييم الصياغات الناتجة وفقا لأربعة معايير : وقت التجفيف , قدرة تشكيل الفيلم , المرونة , والمظهر العام للفيلم

ثم تمت دراسة التركيبات بواسطة تقنيات التوصيف المختلفة , الاختبارات بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء: أظهرت النتائج أنه لا يوجد تفاعل كيميائي بين الكواشف في التركيبة , الاختبار الميكانيكي (اختبار الشد) كشف أن الأفلام المستندة على الكحول البولي فينيل مرنة و عنيده ,بينما الأفلام المستندة على هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز ,مرنة وضعيفة ..أظهر الاختبار في الجسم الحي أن الهلام النباتي لديه القدرة على الحد من الالتهابات الناجمة عن زيت كروتون ولكن بنسبة أقل مقارنة بالمرجع

النباتي الهلام ,,الجلسرين ,فينيل البولي الكحول ,السليلوز ميثيل بروبيل الكلمات المفتاحية هيدروكسي

RESUME

Le présent travail consiste à élaborer des formulations filmogènes polymérique qui sèchent sur la peau après l'application pour former un film contenant le principe actif et les excipients. Ces formulations ont été formulées par l'utilisation de deux polymères avec un plastifiant, à savoir l'hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC), l'alcool polyvinylique (PVA), et le glycérol. Après la réalisation de ces formulations, le principe actif qui est le mucilage a été incorporé pour son effet anti-inflammatoire.

Les formulations résultantes ont été évaluées selon quatre critères : le temps de séchage, capacité filmogène, flexibilité et apparence général des films. Les formulations ont ensuite été étudiées par diverses techniques de caractérisation à savoir les tests de spectroscopie infrarouge : Les résultats ont montré qu'il n'y a pas une interaction chimique entre les réactifs dans la formulation, le test mécanique (essai de traction) a révélé que les films à base de PVA sont souple et tenace tandis que les films à base de HPMC sont souple et faible , L'étude rhéologique a prouvé que les deux solutions filmogènes comportent comme un fluide rhéofluidifiant , le test in vivo a montré que le mucilage a une aptitude à réduire l'inflammation causée par l'huile de croton mais avec un pourcentage inférieure par rapport à celui de la référence.

Mots clés : Hydroxypropyl méthyl cellulose, Alcool polyvinylique, Glycérol, mucilage.

Abstract

The present work consists of developing a polymeric film forming that dries on the skin after application, to form a film containing the active ingredient and the excipients, These formulations were formulated by using two polymers with a plasticizer, namely hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), polyvinyl alcohol (PVA) and glycerol. . After the completion of these formulations, the active ingredient which is mucilage has been incorporated for its anti-inflammatory effect.

The resulting formulations were evaluated according to five criteria : drying time, film forming capacity, flexibility and general appearance. The formulations were then studied by various characterization techniques namely Infrared spectroscopic analysis : The results showed that there is no chemical interaction between the reagents in the formulation, mechanical test (tensile test) revealed that PVA films are flexible and tenacious while HPMC films are flexible and low , The results obtained from the rheological characterization, in vivo test showed that mucilage has an ability to reduce inflammation caused by croton oil but with a percentage lower compared to that of the reference.

Keywords: hydroxypropyl methyl cellulose, polyvinyl alcohol, glycerol, mucilage.

Sommaire

Remerciment	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1
Chapitre I Synthèse bibliographique	
I.1. Généralités sur la peau humaine	3
I.1.1. Définition	3
I.1.2. Épiderme	3
I.1.2.1. Couche basale (stratum basale)	4
I.1.2.2. Couche cornée (stratum corneum)	4
I.1.2.2.1. Rôle du stratum corneum	4
I.1.3 Derme	5
I.1.4 L'hypoderme	5
I.1.5 Film hydrolipidique	6
I.1.5.1 Rôle du film hydrolipidique	6
I.1.6 les organes annexes :	6
I.1.7 Les fonctions de la peau	6
I.2 Application topique	7
I.3 Physiologie de la Pénétration cutanée	8
I.3.1 absorption transcutanée	8
I.3.2 Mécanisme de l'absorption transcutanée	11

I.3.2.1 voies de passage transcutané	11
I.3.2.2-cinétique du passage transcutané	11
I.4 L'intérêt de la peau (voie topique) par rapport aux autres voies	13
I.5. Généralités sur les filmogènes Systèmes de formation du film polymérique pour l'application transdermique	13
I.5.1. Définition	13
I.5.2. Comparaison des systèmes d'administration de médicaments topiques	14
I.5.3. Mécanisme de formation du film	16
I.5.4. Avantages de l'utilisation de systèmes filmogènes pour l'administration de médicaments	17
I.5.5. Applications des systèmes filmogènes	18
I.5.6 Composants des systèmes filmogènes	18
I.5.6.1 Principe actif	18
I.5.6.2 Polymères	19
I.5.6.3 Solvants	19
I.5.6.4 Plastifiants	19
I.5.6.5 Autres excipients	20

Chapitre II Matériels et méthodes

II.1. Matériel	21
II.1.1. Réactifs et matières premières	21
II.1.1.1. Les polymères	22
II.1.1.1.1. Alcool polyvinylique (PVA)	22
II.1.1.1.2. Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC)	22
II.1.1.2. Plastifiant	23
II.1.1.2.1. Glycérol	23
II.1.1.3. Le principe actif	23

II.2. Méthodes	24
II.2.1. Préparation des formulations	24
II.2.1.1. Préparation des films à base de HPMC	24
II.2.1.2 Préparation des films à base de PVA :	24
II.2.1.3 Préparation des films à base de HPMC en incorporant du principe actif	25
II.2.2. Techniques expérimentales de la caractérisation des films obtenus	26
II.2.2.1. Apparence générale	26
II.2.2.2 capacités de formation du film	26
II.2.2.3 Flexibilité du film	26
II.2.2.4 Temps de séchage	26
II.2.2.5 Epaisseur des films	27
II.2.2.6 Etude du comportement rhéologique	27
II.2.2.7 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	28
II.2.2.8 Propriétés mécaniques des films thermoplastiques :	28
II.2.2.9 Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire du film in vivo	29

Chapitre III Résultats et discussions

III.1 Obtention des films	33
III.2. Caractérisation des films obtenus	33
III.2.1. Capacité de formation du film	33
III.2.2 Apparence générale	33
III.2.3 Temps de séchage	34
III.2.4 Flexibilité du film	34
III.2.5 Epaisseur du film :	35
III.2.6 Caractérisation par spectroscopie infrarouge a transformé de Fourier (FT-IR)	35
III.2.7 Essai de traction	38
III.2.8 Etude du comportement Rhéologique	39

Conclusion

Annexes

Références

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET DES SYMBOLES

PA	principe actif
PH	potentiel d'hydrogène
°C	degré Celsius
ml	millilitre
%	pourcentage
mm	millimètre
µm	micro mètre
G'	module de conservation
G''	module de perte
t	temps
Hz	hertz
γ	La vitesse de cisaillement
F	fréquence
SC	stratum corneum
s	seconde
Pa	Pascale
Pa.s	Pascale x seconde
T°	température
N°	numéro
J	flux percutané
Kp	coefficient de perméabilité

Km	coefficient de partage couche cornée/véhicule
D	coefficient de diffusion
e	épaisseur de la couche cornée
SFF	système de formation du film
HPMC	Hydroxypropyl méthyl cellulose
PVA	Alcool polyvinylique
(W%)	fraction massique
E	Essai
R	Référence
T	Témoin

INTRODUCTION GENERALE

La peau est une cible intermédiaire pour la libération systémique, la route de libération transdermique représentant un moyen d'administration de plus en plus utilisé, car on peut éviter les effets adverses qui apparaissent dans le cas d'autres méthodes d'administration. En utilisant cette voie de libération des médicaments on peut bénéficier de la réduction de la dose thérapeutique à cause de l'évitement du premier passage au niveau du foie, mais aussi à cause de la capacité de viser les médicaments directement sur le lieu d'action [1].

Les formes posologiques actuelles, à savoir les patchs, les onguents, les crèmes, etc., sont associées à plusieurs limitations. Les patchs ont divers inconvénients, le plus souvent une irritation de la peau. Les préparations semi-solides telles que crèmes et onguents n'assurent pas un contact persistant avec la surface de la peau et peut être facilement effacé par les vêtements du patient. Aussi, ceux-ci laissent une sensation collante et grasse après application conduisant à une mauvaise observance du patient. Par conséquent, il est nécessaire de développer une forme posologique permettant un dosage moins fréquent en maintenant un contact étroit avec la peau pendant une période prolongée améliorant ainsi l'observance du patient.

Le système filmogène de formation du film est une nouvelle approche qui peut être utilisée comme alternative aux formulations topiques et transdermiques conventionnelles. Elle est définie comme une forme posologique non solide qui produit un film in situ, c'est-à-dire après application sur la peau ou sur toute autre surface du corps. Ces systèmes contiennent les substances actives et les excipients filmogènes dans un véhicule qui, au contact avec la peau, laisse derrière lui un film d'excipients avec le médicament lors de l'évaporation du solvant [2].

Les systèmes de formation du film (SFF) offrent une gamme d'avantages par rapport aux types de formulation conventionnels. Ces systèmes filmogènes sont moins irritants en raison de la forte volatilité des solvants organiques et de la nature potentiellement non occlusive des formulations. De plus, le caractère séchant / absorbant rapide des systèmes de formation du film permet de minimiser les pertes de transfert de produit sur les vêtements ou sur d'autres personnes [3]. La transparence est une caractéristique appréciable de ce système polymérique qui influence grandement l'acceptation du patient [2].

L'objectif de notre étude est l'élaboration des formulations filmogènes qui sèchent sur la peau pour former un film contenant le principe actif et les excipients. Les formulations préparées est axé sur l'utilisation des polymères et un plastifiant. Pour ce faire, deux polymères ont été sélectionnés pour leur mise au point, il s'agit de l'hydroxypropyl méthyl cellulose, et de l'alcool polyvinylique. Le choix de tels polymères est justifié par leurs biodégradabilités et leurs capacités à former des films complets, transparents et peu collants. Un plastifiant a été inclus pour étudier son effet sur les propriétés du film, il s'agit du glycérol. Après la réalisation de ces formulations, le mucilage qui a un effet anti-inflammatoire a été incorporé comme un principe actif aux formulations.

Ce manuscrit est structuré en deux grandes parties, la première est une synthèse bibliographique dans laquelle Nous aborderons d'abord des généralités sur la structure de la peau et la pénétration cutanée, ensuite nous parlerons des filmogènes Systèmes de formation du film polymérique pour l'application transdermique.

La deuxième partie est consacrée à l'aspect expérimental de ce travail. Elle est fractionnée en deux chapitres, le premier résume tous le matériel et les méthodes qui ont été utilisés pour réaliser la formulation et la caractérisation des échantillons formulés.

Le dernier chapitre est consacré à la présentation et à la discussion des principaux résultats obtenus durant l'étude.

A partir de l'interprétation des résultats expérimentaux, nous terminerons notre travail par une conclusion générale.

I.1. Généralités sur la peau humaine :

I.1.1. Définition :

La peau couvre entièrement le corps. Chez l'adulte moyen, sa superficie varie entre 1,5 et 2 m² et elle pèse environ 4 kg (soit 7% de la masse corporelle totale). Elle est aussi appelée tégument (ce qui signifie simplement « couverture »)

La peau, dont l'épaisseur varie entre 1,5 et 4 mm et plus dans certaines régions du corps [4], elle est constituée, principalement de trois couches superposées et d'organes annexes : **figure I.1** présente la structure de la peau

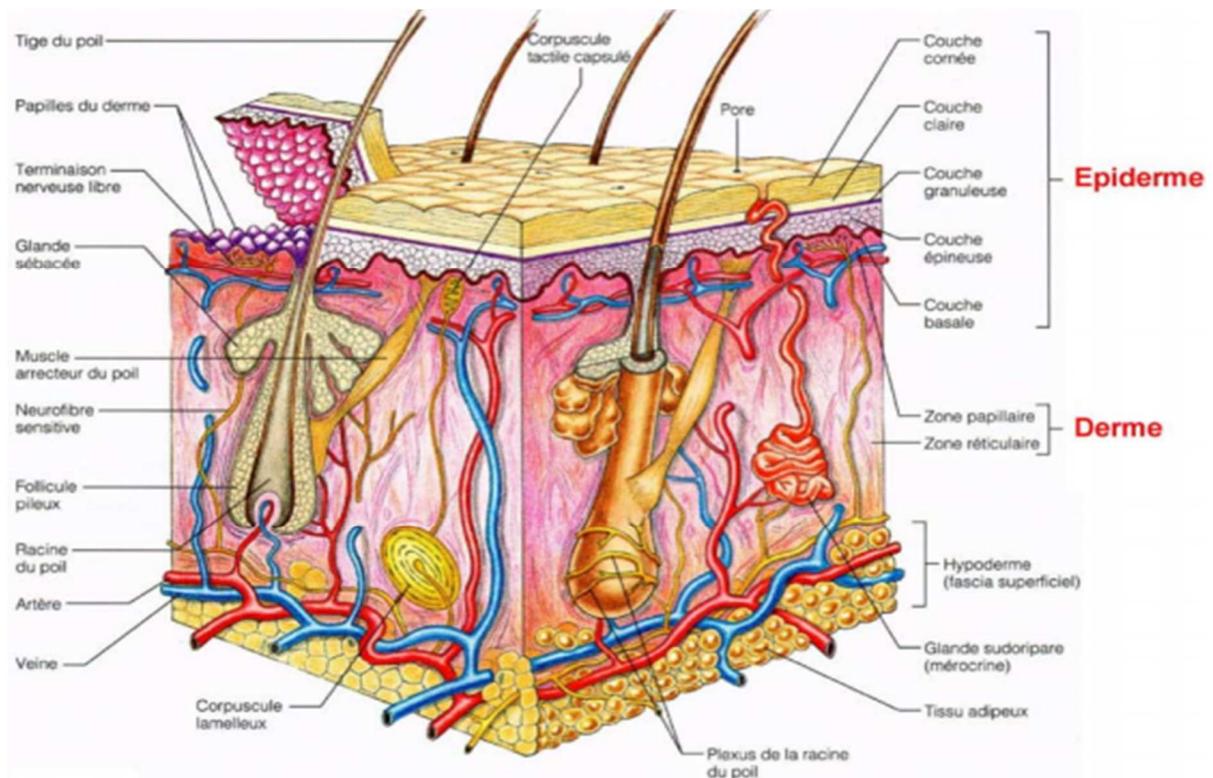


Figure I.1 : Structure de la peau [4].

I.1.2. Épiderme :

Limité à l'extérieur par la couche cornée ou Stratum corneum et à l'intérieur par la couche basale germinative. C'est la couche protectrice de la peau grâce à la présence de Kératine dans les cellules épidermique qui sont riche aussi en lipides et en cholestérol [5].

I.1.2.1. Couche basale (stratum basale) :

La couche basale, aussi appelée couche germinative, est solidement fixée au derme sous-jacent par une bordure ondulée. Elle se compose principalement d'une seule épaisseur de cellules constituée des kératinocytes les plus jeunes. Le grand nombre de cellules à l'un des stades de la mitose que l'on peut observer dans cette couche témoigne de la rapidité avec laquelle ces cellules se divisent pour donner les kératinocytes.

I.1.2.2. Couche cornée (stratum corneum) :

La couche cornée est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Elle se compose de 20 à 30 strates de cellules et peut occuper jusqu'aux trois quarts de l'épaisseur de l'épiderme. La kératine et les membranes plasmiques épaissies des cellules de la couche cornée protègent la peau contre l'abrasion et la pénétration. Cette couche procure donc au corps une « enveloppe » durable qui protège les cellules plus profondes des agressions de l'environnement (l'air) et de la déperdition d'eau. Elle empêche également la pénétration de substances chimiques et de bactéries dans le milieu interne tout en limitant les effets des conditions physiques de l'environnement [4].

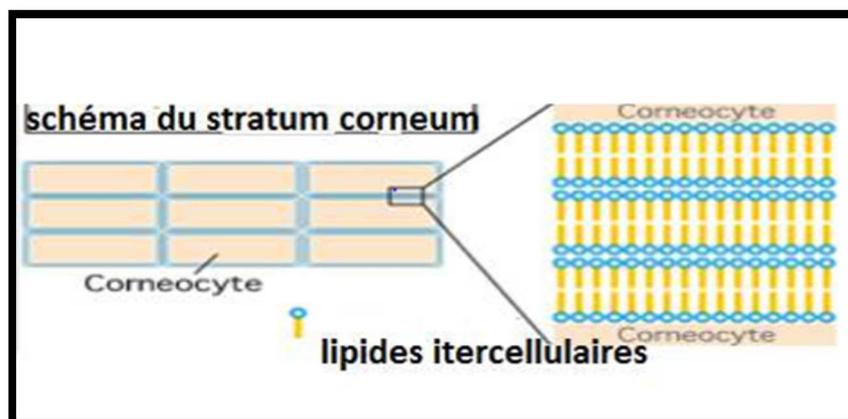


Figure I.2 : structure du stratum corneum [6].

I.1.2.2.1. Rôle du stratum corneum :

Le stratum corneum mérite que l'on s'y attarde car son rôle est considérable.

Responsable en particulier de ce que l'on appelle « l'effet barrière », il représente un lieu de stockage pour les substances lipidiques participe de façon très active au phénomène d'hydratation de la peau.

➤ **Effet barrière :**

La couche cornée est l'élément protecteur principal de la peau, bien que son épaisseur soit minime (environ 10 à 20 μm) par rapport à l'épaisseur total de la peau. Malgré cette minceur, elle réalise une barrière quasi imperméable, grâce à sa structure et à sa constitution chimique.

➤ **Rôle de réservoir :**

Il peut y avoir stockage de substances liposolubles au niveau du ciment lipidique intercellulaire. Les céramides, constituant principal de ce ciment, sont des sphingolipides (acide gras + sphingosine) plus ou moins polaires, qui s'organisent en une structure lamellaire capable d'intégrer d'autres molécules à l'intérieur de la bicouche ou entre les bicouches. Ces molécules vont ensuite diffuser lentement vers les couches inférieures du stratum corneum puis dans l'épiderme [6].

I.1.3 Derme :

La seconde couche de la peau, le derme (derma = peau), est constituée d'une épaisseur de tissu conjonctif, à la fois résistant et flexible. On y retrouve les cellules qui composent habituellement le tissu conjonctif proprement dit : des fibroblastes, des macrophagocytes et, à l'occasion, des mastocytes et des globules blancs. Sa matrice gélatineuse est imprégnée d'une grande quantité de collagène, d'élastine et de réticuline. Le derme enveloppe tout le corps à la manière d'un collant. On peut dire qu'il est notre « dépouille » [4].

I.1.4 L'hypoderme :

Couche la plus profonde de la peau, elle constitue la graisse plus ou moins épaisse selon les individus, elle est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme, ces fibres assurant à la fois la nutrition et la tenue de l'hypoderme. Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid [7].

I.1.5 Film hydrolipidique :

Il se situe à la surface du stratum corneum (donc à la surface de la peau). C'est une émulsion H/L (hydrophile/lipophile). Etant de nature lipidique, ce film est facilement éliminé par action des détergents et des solvants organiques.

I.1.5.1 Rôle du film hydrolipidique :

Le film hydrolipidique a pour rôle principale le maintien du pH acide de la peau.

Il joue aussi un certain rôle dans l'établissement de la barrière cutanée, quoiqu'il soit très inférieur à celui du stratum corneum. Il intervient enfin dans l'aspect esthétique de la couche cornée. En effet, un excès de substances, grasses à la surface de la peau lui confère un aspect luisant et huileux déplaisant.

En revanche et contrairement à ce qui est parfois prétendu, le film hydrolipidique n'a aucun rôle dans la protection de la peau [6].

I.1.6 les organes annexes :

Les annexes cutanées sont des invaginations profondes dans le derme. Ce sont de deux types:

- ✓ **Les glandes sudoripares** : long tube qui s'enfonce dans l'hypoderme en s'enroulant.
- ✓ **L'appareil pilosébacé** : qui comprend le poil entouré d'une gaine épithéliale dans laquelle se déverse le sébum sécrété par la glande sébacée [5].

I.1.7 Les fonctions de la peau :

Elles sont multiples, souvent méconnues. Toute altération de la peau retentit sur une ou plusieurs fonctions. Leur connaissance est donc indispensable avant tout geste esthétique

- **Maintien de la température corporelle**

La sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface. Elle diminue lorsque la température s'affaiblit.

- **Barrière de protection du milieu extérieur**

La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. C'est une barrière efficace face aux micro-organismes. Elle évite également les pertes de fluide corporel et représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur. La peau protège aussi notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des UV, et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons [7].

- **Réservoir sanguin**

Le réseau vasculaire de la peau est assez étendu et peut contenir environ 5 % du volume sanguin total du corps.

Puisque d'autres parties du corps, les muscles en action par exemple, ont besoin d'un plus grand apport de sang, le système nerveux provoque une constriction des vaisseaux sanguins dermiques afin que le sang qu'ils contiennent soit réparti dans les autres vaisseaux de la circulation sanguine systémique et mis à la disposition des muscles ou des autres organes.

- **Excrétion**

La faible quantité de déchets azotés (ammoniac, urée et acide urique) est éliminée du corps par l'intermédiaire de la sueur ; la grande majorité de ces déchets sont en fait excrétés dans les urines. Une transpiration abondante permet une élimination importante d'eau et de sel (chlorure de sodium) [4].

I.2 Application topique

L'application d'un produit sur la peau est appelée "application topique". Cette voie d'administration concerne des formulations pharmaceutiques et cosmétiques.

La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments. L'usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau dans plusieurs buts :

- a) Pour obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux.
- b) Pour obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique (par exemple des patches de nicotine pour cesser de fumer).
- c) Pour protéger la surface cutanée (par exemple antisolaire, désinfectants).
- d) Pour obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires) [1].

I.3 Physiologie de la Pénétration cutanée

Le terme de pénétration cutanée ou "perméation" décrit le cheminement d'une molécule à travers les différentes assises de la peau, depuis sa fixation dans les premières couches de cellules du stratum corneum jusqu'à son absorption transcutanée. L'absorption transcutanée ne devrait concerner que les molécules thérapeutiques [6].

I.3.1 absorption transcutanée :

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.

De nombreux facteurs conditionnent l'absorption percutanée des substances appliquées sur la peau comme par exemple :

- **Le rôle de la formulation** : concentration du principe actif, solubilité du principe actif dans l'excipient, coefficient de partition entre le principe actif et l'excipient, stabilité du principe actif.
- **Les propriétés physicochimiques du stratum corneum** : hydratation, température, pH, épaisseur, intégrité.
- **Le rythme d'application du médicament, l'application sous occlusion par un pansement** où un système de délivrance spécifique peut augmenter la pénétration de certains produits.

En pratique médicale trois éléments importants liés à l'hôte sont à considérer concernant les variations de pénétration d'un médicament administré par voie cutanée :

- **Le site d'application du produit** : l'épaisseur du stratum corneum varie de manière importante en fonction des différentes parties du corps.
- **L'âge du patient** : chez le petit enfant et chez le prématuré il existe une immaturité de la fonction barrière cutanée et du stratum corneum qui favorise une pénétration accrue des produits. Par ailleurs, chez l'enfant, le rapport surface cutanée / masse corporelle est plus élevé que chez l'adulte, ce qui contribue à un risque accru d'absorption par voie cutanée et d'effet systémique des médicaments administrés par voie topique
- **la pathologie cutanée** : de nombreuses maladies cutanées comportent des altérations du stratum corneum à l'origine d'une augmentation de la pénétration cutanée des médicaments (dermatite atopique, dermatoses bulleuses, brûlures, maladies génétiques affectant la barrière cutanée comme les ichtyoses ou le syndrome de Netherton) [8].

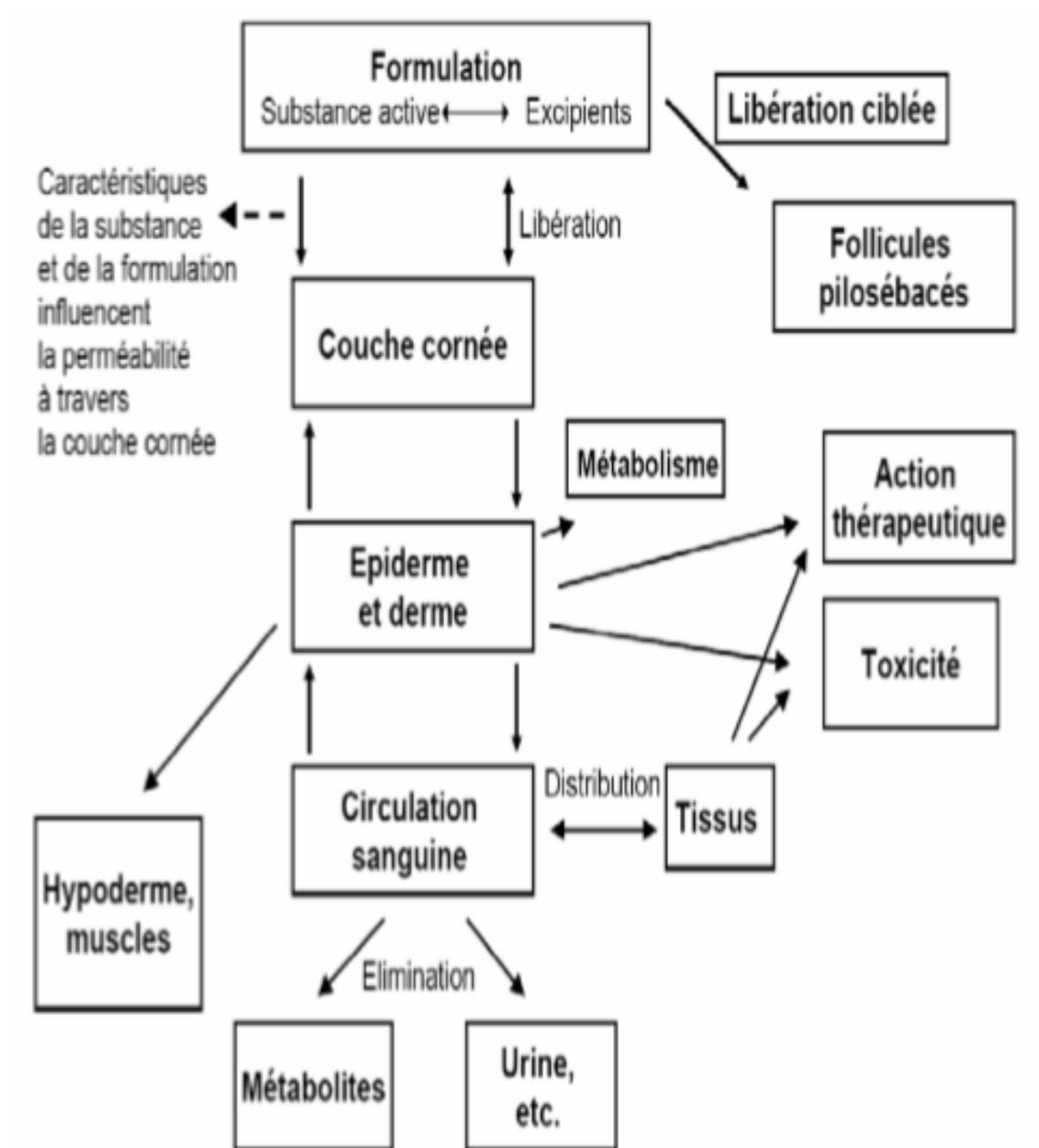


Figure 1.3 : Processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs, ainsi que différents résultats possibles [6].

I.3.2 Mécanisme de l'absorption transcutanée

I.3.2.1 voies de passage transcutané

Il existe plusieurs voies de passage franchissant la barrière de la couche cornée :

- Un passage transcellulaire direct emprunté surtout par les molécules de petite taille. On a longtemps pensé que cette voie était peu commune et réservée aux molécules de type hydrophile lorsque le stratum corneum était suffisamment hydraté, le plus souvent artificiellement (patch occlusif, gants imperméable, vaseline). Ce passage peut aussi faire intervenir la voie des cornéosomes, qui réalisent des pontages entre les cellules et peuvent, étant donnée leur nature protéique, devenir suffisamment amphiphiles d'où la possibilité de voir cette voie suivie par des molécules de ce type ou plus ou moins lipophiles.
- Un passage intercellulaire qui emprunte la voie tortueuse du ciment lipidique intercellulaire. Cette voie serait la plus couramment utilisée par toutes les molécules amphiphiles ou lipophiles.
- Un passage transfolliculaire qui fait intervenir les follicules pilosébacés, invagination profonde de l'épiderme dans le derme, pouvant conduire les molécules actives jusqu'au derme réticulaire. Il a été récemment démontré que cette voie était beaucoup plus empruntée que ce que l'on avait pu le supposer antérieurement. Elle se heurte cependant à différents écueils, en particulier celui des glandes sébacées qui ont tendance à capter les substances lipophiles et au flux de sébum qui s'écoule de l'intérieur vers l'extérieur et contrarie l'introduction de substances exogène

I.3.2.2-cinétique du passage transcutané :

L'absorption transcutanée est un phénomène de diffusion passive qui s'exerce au niveau de chacune des couches de la peau. Les molécules doivent d'abord traverser la barrière cutanée de nature lipidique, puis diffusent dans les différentes couches de l'épiderme totalement hydratées, pour ensuite continuer à diffuser dans le derme, également hydrophile. Là, elles entrent en contact avec le système vasculaire capillaire qui se charge d'en résorber une partie, qui passe alors dans la circulation générale pour fournir une action systémique. La diffusion peut se poursuivre dans l'hypoderme et même dans les tissus sous-cutanés [6].

- La cinétique de pénétration d'une substance au travers de la peau peut être schématiquement modélisée en trois phases :
 - ✓ La libération du principe actif à partir de son excipient
 - ✓ La pénétration du stratum corneum
 - ✓ La diffusion dans les tissus vivants : l'épiderme, le derme et la circulation systémique au travers des vaisseaux dermiques.
- La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$J = K_p \times \Delta c = (K_m \times D \times \Delta c) / e \quad \text{Equation (I.1)}$$

J = flux percutané ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)

K_p = coefficient de perméabilité (cm/h) = $(K_m \times D) / e$.

Il traduit la vitesse de diffusion. Il est fonction de l'épaisseur de la membrane (plus elle augmente et plus K_p diminue) et de la nature de la molécule et des excipients. La valeur de K_p des substances liposolubles serait 50 fois supérieure à celle des substances hydrosolubles (45).

Δc = différence de concentration de part et d'autre de la membrane ($C_1 - C_2$).

K_m = coefficient de partage couche cornée/véhicule.

Il correspond au rapport de solubilité de la substance diffusante dans la couche cornée et dans l'excipient. Une valeur élevée de K_m indique une affinité importante pour la couche cornée.

D = coefficient de diffusion (cm^2/s).

Il traduit la facilité avec laquelle une substance peut traverser les couches de l'épiderme et atteindre la circulation systémique. Plus la molécule a une masse moléculaire élevée et plus la diffusion est faible. Ce paramètre traduit également la valeur de l'imperméabilité des différentes couches de la peau. ($D = 10^{-9} \text{cm}^2/\text{s}$ pour le stratum corneum et $10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$ pour l'épiderme et le derme, ce qui signifie que la couche cornée est 1000 fois plus imperméable que les couches

sous-jacentes).

e = épaisseur de la couche cornée (μm).

Le flux est inversement proportionnel à e . Ce paramètre n'est donc pas constant, l'épaisseur du stratum corneum pouvant varier considérablement d'une région du corps à une autre [9].

I.4 L'intérêt de la peau (voie topique) par rapport aux autres voies :

À cause de sa localisation, la peau est soumise à un stress continu à cause des facteurs externes au potentiel nocif (agents thermiques, agents chimiques, radiations, attaques mécaniques) et souvent sa capacité de défense est dépassée. Les traumatismes produits imposent la nécessité du traitement local de maladies comme les infections fongiques, bactériennes, les réactions allergiques, les piqûres d'insectes, les brûlures, la perte des cheveux, les ulcères, les troubles viraux ou liés au cancer, etc. D'autre part, la peau est une cible intermédiaire pour la libération systémique, la route de libération transdermique représentant un moyen d'administration de plus en plus utilisé car on peut éviter les effets adverses qui apparaissent dans le cas d'autres méthodes d'administration. Par exemple, en utilisant les systèmes transdermiques on peut éviter les douleurs qui apparaissent à l'utilisation de ceux hypodermiques dans le cas de l'administration sous-cutanée, musculaire ou intraveineuse et des effets adverses comme les ulcérations, les douleurs abdominales, les irritations de la muqueuse intestinale, la vomissure, les indigestions produites par administration par voie orale des diverses molécules bioactives ou l'affection indirecte d'autres organes.

En utilisant ces principes de libération des médicaments on peut bénéficier de la réduction de la dose thérapeutique à cause de l'évitement du premier passage au niveau du foie mais aussi à Cause de la capacité de viser les médicaments directement sur le lieu d'action [1]

I.5. Généralités sur les filmogènes Systèmes de formation du film polymérique pour l'application transdermique

I.5.1. Définition :

Le système de formation du film (SFF) est une nouvelle approche qui peut être utilisée comme alternative aux formulations topiques et transdermiques conventionnelles. Ce système a récemment attiré beaucoup d'attention pour améliorer l'administration du médicament sur la peau.

Ce sont des formulations qui sèchent sur la peau pour former un film d'excipient avec les substances actives lors de l'évaporation du solvant. Le film formé est un matériau polymérique solide qui joue le rôle de matrice pour la libération prolongée du médicament sur la peau. 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 [10].

- Le système de formation du film est appliqué directement sur la peau et forme un film mince, et transparent in situ lors de l'évaporation du solvant, comme il est indiqué sur la **Figure I.4** [11].

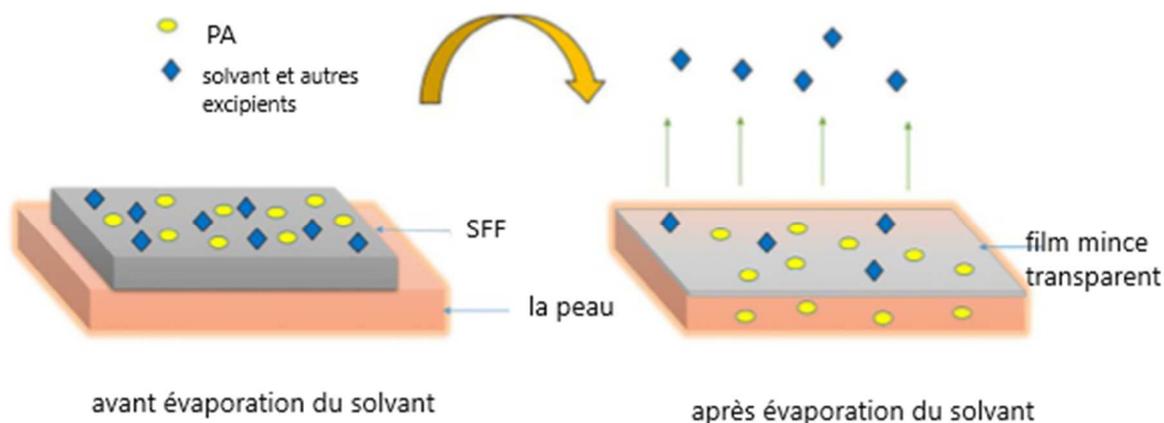


Figure I.4 : Mécanisme de formation du film [11].

I.5.2. Comparaison des systèmes d'administration de médicaments topiques :

Les SFF constituent un intermédiaire entre les patches transdermiques et les formes posologiques semi-solides. Présentant ainsi les avantages des deux systèmes. (Tableau I.1)

résume la supériorité des systèmes de formation du film sur les patchs et les onguents. **Figure I. 5** décrit le modèle de pénétration de principe actif des trois systèmes.

Tableau I.1 : Comparaison des systèmes d'administration de médicaments topiques [12].

Patchs	Système de formation du film	Semi-solides
Apparence visuelle	Très visible Visible	Presque invisible
Sensation de peau	Non collant, non gras Parfois collant, gras	Non collant, non gras
Administration	Pratique Parfois en désordre	Pratique
Ajustement de la dose	Faible Haute	Haute
Libération prolongée	Oui Non	Oui
Propriétés occlusives	Oui non	Non
Essuyer la résistance	Oui non	Oui
Restes résiduels	Possible non	Non

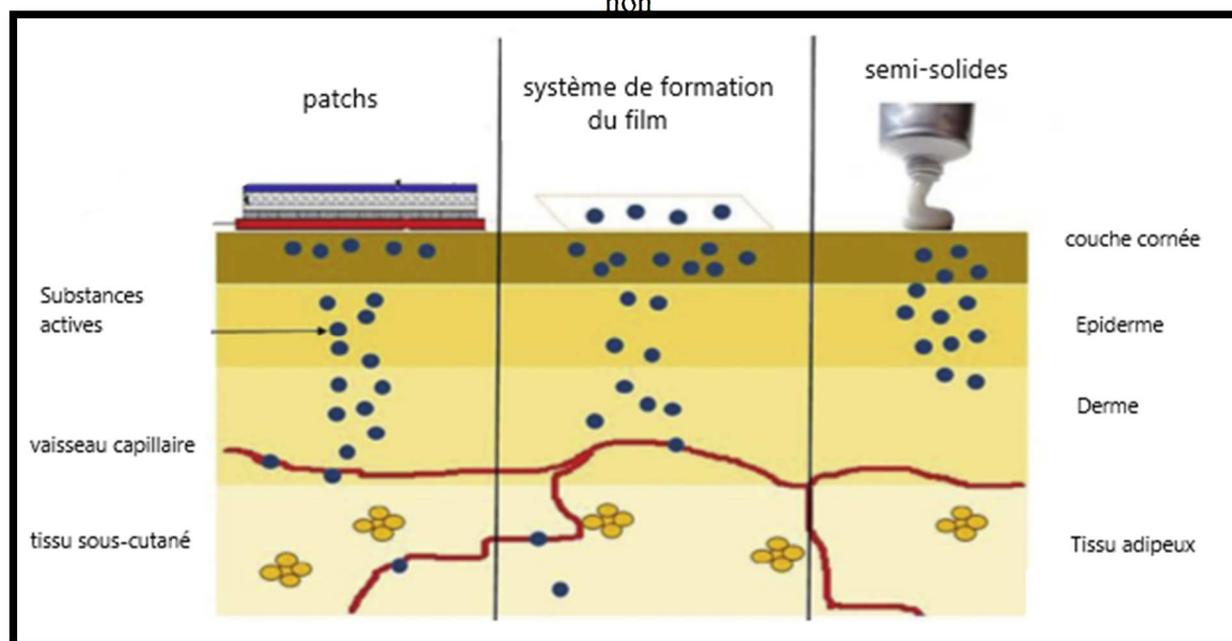


Figure I.5 : Profil de diffusion des systèmes d'administration de médicaments topiques et transdermiques [12].

En cas de patch transdermique, le PA est stocké dans un réservoir à partir duquel le PA est libéré lentement et absorbé dans les capillaires d'où il est transporté vers la circulation systémique ou il est formulé comme un patch topique afin de pénétrer dans la peau pour atteindre le tissu cible pour une action localisée. Les PAs incorporés dans les semi-solides montrent leur activité à la surface de la peau ou pénètrent dans les couches de la peau pour atteindre le site d'action, mais l'administration systémique de PA est limitée en raison de divers facteurs.

Les systèmes de formation de film peuvent fonctionner à la fois comme des semi-solides et des patches et peuvent fournir une administration topique aussi bien que transdermique selon les besoins.

SFF crée des systèmes sursaturés immédiatement après l'application sur la peau, surmontant ainsi le problème de la stabilité. Ainsi, il améliore la pénétration du médicament à travers la peau par rapport aux autres formes de dosage transdermiques [12].

I.5.3. 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.

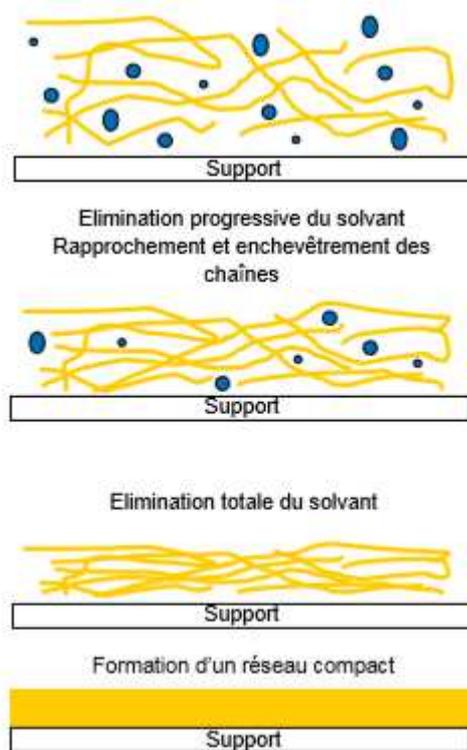
Le mécanisme de formation du film à partir d'une dispersion de polymère diffère du mécanisme de formation de film à partir d'une solution de polymère (schémas sur Figure 4).

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 (Figure I.6-A)

En dispersion, le mécanisme est plus complexe et les films obtenus sont souvent hétérogènes car le polymère se retrouve en microdispersion dans le solvant et non en solution (**Figure I.6-B**). Après dépôt de la dispersion sur le support, l'évaporation du solvant permet le

rapprochement des particules de polymère – initialement bien indépendantes grâce aux forces de stabilisation (électrostatique et/ou stérique) résultantes des charges présentes sur certains groupements des chaînes de polymères. Une forte pression capillaire provoque la déformation des particules et la fusion en un film continu. La capillarité et la mobilité des chaînes polymériques sont à l'origine de la coalescence complète des particules [13].

A) Solution de polymère



B) dispersion de polymère

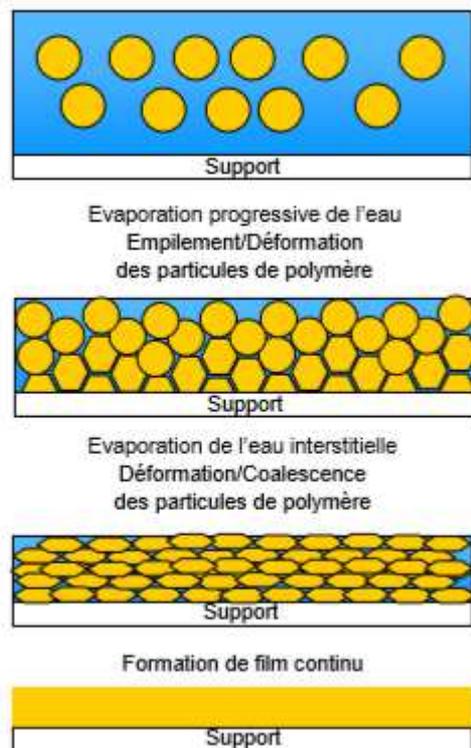


Figure I.6: Schémas des processus de formation du film

I.5.4. Avantages de l'utilisation de systèmes filmogènes pour l'administration de médicaments :

L'un des principaux avantages de l'utilisation de systèmes filmogènes est qu'ils peuvent utiliser la sursaturation ou au moins générer une activité thermodynamique élevée du médicament dans la formulation pour améliorer la perméation du substance active à travers la peau. La sursaturation offre la possibilité d'augmenter l'administration du substance active par la peau sans affecter la barrière cutanée. Le concept de sursaturation peut s'expliquer par la forme modifiée de la loi de diffusion de Fick. L'équation 5.1 montre la forme commune de la première loi de Fick utilisée pour modéliser les données de perméation de la peau dans des conditions de régime permanent. L'équation décrit le taux de pénétration de substance active (le flux, J), passant à travers une unité de surface de peau par unité de temps, D est le coefficient de diffusion du substance active, K est le coefficient de partage entre le véhicule et la couche superficielle de la peau, C est la concentration du substance active et h est l'épaisseur de la barrière à la diffusion.

$$J = \frac{DKCv}{h} \quad \text{Equation (I.2)}$$

À partir de cette équation, il est clair que le taux de pénétration de la substance active à travers la peau est proportionnel à la concentration de la substance active. Cependant, cela est vrai lorsque toute la substance active est dissoute dans le véhicule. L'équation 5.2 montre une autre adaptation de la première loi de Fick [5] dans lequel le coefficient de partage et la concentration en médicament dans le véhicule sont remplacés par le rapport entre l'activité thermodynamique du substance active dans la formulation (α) et l'activité thermodynamique du substance active dans la membrane (γ).

$$J = \frac{\alpha D}{\gamma h} \quad \text{Equation (I.3)}$$

Selon cette équation, le flux du substance active est directement proportionnel à l'activité thermodynamique du système, qui est lié à la saturation. Cependant, l'augmentation de la sursaturation augmente l'instabilité thermodynamique [14]

I.5.5. 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 [15].

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 [16]. Il peut également être utilisé comme technologie de masque pelable transparent pour le traitement d'hydratation de la peau, les problèmes d'acné, etc [17].

I.5.6 Composants des systèmes filmogènes :

I.5.6.1 Principe actif :

Pour l'application transdermique des systèmes filmogènes, les principes actifs doivent avoir des propriétés appropriées, indépendantes de la forme posologique. En général, les principes actifs applicables à ces systèmes sont très puissants, pénètrent rapidement dans la peau, 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. Deuxièmement, 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.5.6.2 Polymères :

Les polymères sont la base du SFF et une variété de polymères sont disponibles pour la préparation de ces systèmes. 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 de la peau [18]. La nature et la concentration du polymère affectent les propriétés mécaniques et les attributs cosmétiques du film formé, ainsi que sa capacité à délivrer le principe actif [19].

I.5.6.3 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 PAs et ont également un impact sur la perméation des médicaments [20]. 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 de composés organiques volatils, conduit à des temps de séchage courts et un meilleur confort pour le patient [21].

I.5.6.4 Plastifiants :

Le rôle principal d'un plastifiant est de faciliter la formation du film et augmenter la flexibilité du film résultant [22]. 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 polyéthylène glycol, le sorbitol, le phtalate de dibutyle, le propylène glycol, le citrate de triéthyle, etc. [23].

I.5.6.5 Autres excipients :

L'incorporation d'agents améliorant la pénétration dans les SFF peut augmenter la délivrance 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 libéré rapidement dans une phase initiale, puis de manière soutenue par la suite [24].

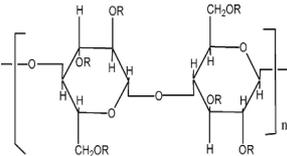
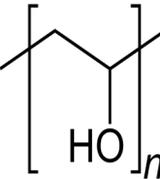
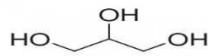
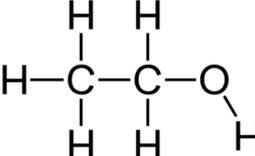
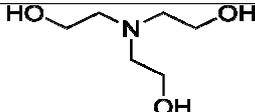
Dans ce chapitre nous présentons, en premier lieu, les matières premières utilisées pour la formulation. En second lieu, nous décrirons le procédé de formulation des solutions filmogènes qui se transforme en films après l'application sur la peau, Et enfin, nous exposerons, Les différentes méthodes d'analyse effectuées sur les solutions filmogènes et ainsi sur les films.

II.1. Matériel :

II.1.1. Réactifs et matières premières :

Les caractéristiques des matières premières ainsi que leur rôle dans la formulation sont décrites comme suit :

Tableau II.1 : Différents types de réactifs utilisés

Réactifs	Formule chimique	Fournisseur	Le rôle
Hydroxypropyl méthyl cellulose		BIOPHARM _EL KHAROUB	L'HPMC a des Propriétés filmogènes permettant la production de films transparents
Alcool polyvinylique.		BIOPHARM _EL KHAROUB	Le PVA a propriétés filmogènes permettant la production de films très souples
Glycérol		Panreac - Espagne	Augmente la flexibilité des films polymérique.
Ethanol		Panreac- Espagne	Agents favorisant la pénétration
Triéthanolamine		Venus	Compensateur de PH

II.1.1.1. Les polymères :

II.1.1.1.1. Alcool polyvinylique (PVA) :

L'alcool polyvinylique est un polymère synthétique Soluble dans l'eau ; légèrement soluble dans l'éthanol (95%) ; insoluble dans les solvants organiques. Représenté par la formule $(C_2H_4O)_n$. La valeur de n pour les matériaux disponibles dans le commerce se situe entre 500 et 5 000, ce qui équivaut à une plage de poids moléculaires d'environ 20000 à 200000. L'alcool polyvinylique se présente sous forme de poudre granuleuse blanche à crème, sans odeur [25].



Figure II.1 : Image représentant le PVA

II.1.1.1.2. Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC) :

HPMC est un dérivé de cellulose non-ionique et comestible. Soluble dans l'eau et insoluble dans l'éthanol. Représenté par la formule $C_{56}H_{108}O_{30}$. HPMC est largement utilisé dans les industries des aliments, des médicaments et des suppléments diététiques. L'HPMC se présente sous forme de poudre de couleur blanche, sans odeur ou à une légère odeur caractéristique, il est insipide [26].



Figure II.2 : Image représentant l'HPMC

II.1.1.2. Plastifiant :

II.1.1.2.1. Glycérol :

Le glycérol est un liquide hygroscopique clair, incolore, inodore, visqueux, au goût sucré, environ 0,6 fois plus douce que le saccharose, de structure chimique brute $C_3H_8O_3$, soluble dans l'eau et dans l'éthanol (95%). Il permet simplement d'augmenter le volume libre entre deux chaînes de polymères pour en diminuer les interactions et favoriser le mouvement de l'une par rapport à l'autre [25].

II.1.1.3. Le principe actif :

Mucilage :

Les mucilages sont des hydrocolloïdes polysaccharidiques constituent une classe structurellement diversifiée de macromolécules biologiques avec une large gamme de propriétés physico-chimiques [27]. Les mucilages ont été largement explorés en tant qu'excipients pharmaceutiques. Ils sont utilisés en raison de leur abondance dans la nature, non toxicité, faible coût et leur haute capacité de gonflement à l'eau [28].

II.1.1.3.1. Propriétés thérapeutiques du mucilage :

Les propriétés thérapeutiques des mucilages sont dues aux propriétés qu'ont ces substances de s'hydrater, de gonfler et de donner des solutions visqueuses et des gels. On peut les classer comme suit :

- Diminution de la sensation de douleur et du goût

Dans le cas d'inflammations des muqueuses des voies respiratoires ou digestives, les mucilages ont une action adoucissante de par le fait qu'elles forment sur la muqueuse une couche protectrice empêchant l'accès de substances irritantes.

Les solutions mucilagineuses ont également la propriété de diminuer dans une assez forte mesure la sensation du goût, spécialement du goût acide.

- Rétention d'eau et application prolongée de chaleur humide

On utilise très fréquemment les drogues à mucilages sous forme de cataplasmes dont le but est de produire une accumulation de chaleur et d'humidité, surtout sur les inflammations d'origine infectieuse et aussi d'origine rhumatismale, en provoquant ainsi une hyperémie locale qui permet au corps de mieux lutter contre les bactéries et les autres causes de la maladie.

- Pouvoir adsorbant et antidiarrhéique

De par leur nature colloïdale, les mucilages sont doués d'un certain pouvoir adsorbant sur beaucoup de substances. On peut ainsi les utiliser pour empêcher la résorption de poisons par l'intestin.

Les propriétés antidiarrhéiques des mucilages sont dues en partie à leur faculté d'adsorber dans l'intestin les substances irritantes, et, ce qui est encore discuté, même les bactéries.

D'autre part on explique également cette action en pensant qu'une forte dose de drogues mucilagineuses agit comme un « bouchon » chassant devant lui le foyer d'infection diarrhéique.

- Action laxative

Cette action est due aux propriétés qu'ont les substances mucilagineuses de retenir l'eau, de gonfler sous son action et de créer ainsi une certaine pression de gonflement. De cette façon elles vont augmenter le volume du bol intestinal et de par la pression qu'elles exercent sur la paroi intestinale, elles provoquent par voie réflexe l'augmentation des mouvements péristaltiques, ce qui contribue à faciliter l'élimination des selles.

Dans cette étude, le mucilage a été extrait à partir des graines de Fenugrec, où il a été étudié pour ses activités antiinflammatoires par d'autres études ultérieures



Figure II.3 : Image représentant le mucilage

II.2. Méthodes

II.2.1. Préparation des formulations :

La préparation des formulations a été réalisée en utilisant les polymères : PVA et HPMC, avec un plastifiant qui est le glycérol (**figure II.1**), Pour obtenir une solution/gel qui va être transformé par la suite sous forme de film lors de l'évaporation de l'éthanol. En adoptant le protocole suivant :

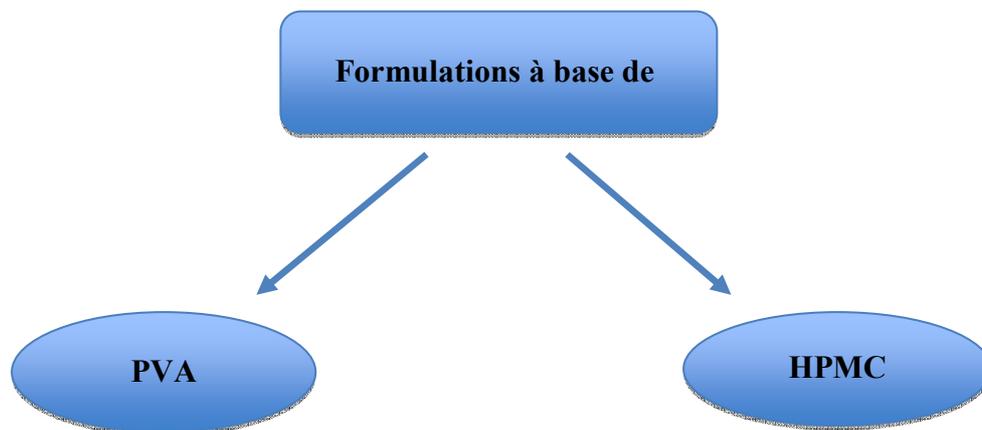


Figure II.4: Les formulations préparées

II.2.1.1. Préparation des films à base de HPMC

La solution filmogène à base de HPMC a été préparée en dispersant la poudre de HPMC dans de l'eau distillée sous agitation magnétique et à une température ambiante pendant une nuit pour assurer la dissolution complète du polymère. Une fois qu'une solution

polymérique claire est obtenue, d'autres composants tels qu'un plastifiant et l'éthanol sont ajoutés. Le plastifiant a été ajouté goutte à goutte sous agitation pour obtenir une solution homogène, Après l'ajout d'éthanol, la solution est agitée pendant 24 h et conservée pendant un certain temps pour éliminer les bulles, puis coulée dans les boîtes de Pétri après ajustement du PH par le triéthanolamine (PH=6.5) et laissé sécher à l'air libre.

II.2.1.2 Préparation des films à base de PVA :

La solution filmogène à base de PVA a été préparée en dispersant du solide dans de l'eau distillée à la température ambiante, suivie d'un chauffage du mélange à environ 90 ° C pendant 5 minutes[25]. Le mélange doit être poursuivi pendant que la solution chauffée est refroidie à la température ambiante (la dissolution de PVA) et laissé sous agitation pendant une nuit pour assurer la dissolution complète du polymère. Après dispersion complète de PVA, le plastifiant a été ajouté sous agitation. Après l'ajout d'éthanol, la solution est agitée pendant 24 h et conservée pendant un certain temps pour éliminer les bulles, Les étapes de neutralisation du PH, d'étalement sur une boîte de Pétri et de séchage des films sont les mêmes que pour les films de HPMC.

Tableau II.2 : Les différentes formulations réalisées.

Formulation	Polymère	Concentration de polymère (w%)	Solvants (W%) :	Concentration de plastifiant (w%)	
			Éthanol + Eau	Glycérol	
F1	PVA	2	20	1	
F2	HPMC	3	20	1	

W% : Fraction massique.

II.2.1.3 Préparation des films à base de HPMC en incorporant du principe actif :

L'incorporation du PA a été réalisée sur le mélange de formulation (F2). La solution filmogène à base de HPMC a été préparées comme décrite précédemment. 1% de mucilage a été ajouté à la solution filmogène (contenant déjà le glycérol) sous agitation après la dispersion du mucilage dans de l'eau distillée pendant 2h.

Le coulage et séchage de cette solution filmogènes contenant le mucilage ont été identiques aux procédures précédemment décrites.

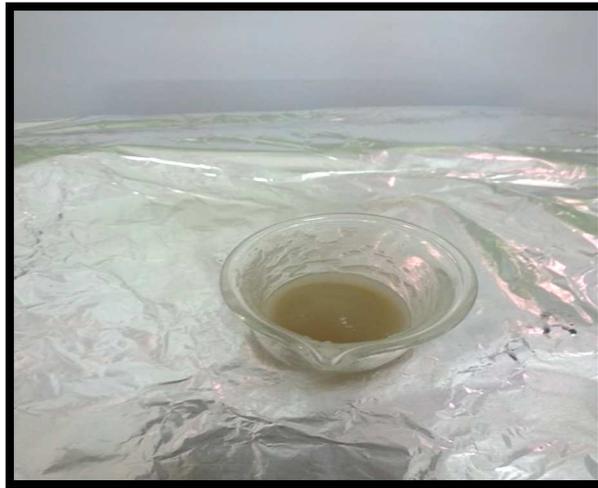


Figure II.5 : La dispersion du mucilage dans de l'eau distillée avant l'incorporation.

II.2.2. La caractérisation des films obtenus :

Les formulations résultantes ont été évaluées tout d'abord selon quatre critères : temps de séchage, apparence générale, capacité de formation de film, et la flexibilité du film, ces formulations ont ensuite été caractérisées par différentes techniques morphologiques, mécaniques, et rhéologiques. La description de ces différentes méthodes est exposée dans ce qui suit :

II.2.2.1. Apparence générale :

Les films ont été évalués par observation visuelle. Les aspects physiques du film sont donnés en termes de transparence ou opaque [29].

II.2.2.2 capacités de formation du film :

C'est la capacité du polymère à propos de la formation du film désirée. Les films ont été formés dans une boîte de Pétri : Les formulations préparées ont été coulées dans les boîtes de Pétri et laissées sécher à l'air libre

Elle est classée et évaluée en fonction de la formation du film : excellente, moyenne. Pauvre et très pauvre [29], [30].

II.2.2.3 Flexibilité du film

La flexibilité du film a été évaluée sur la base de la fissuration et de la fixation du film sur la peau.

II.2.2.4 Temps de séchage :

Pour l'évaluation du temps de séchage, la formulation a été appliquée sur les côtés intérieurs de l'avant-bras d'une volontaire. Le temps de séchage nécessaire pour chaque film a été noté [31].

Un bon Film devrait avoir un temps de séchage minimum pour éviter un long temps d'attente pour le patient.

II.2.2.5 Epaisseur des films :

L'épaisseur des films a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse digitale.

II.2.2.6 Etude du comportement rhéologique :

Les analyses rhéologiques sont exécutées sur le rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque MCR 302 Anton Paar Physica (Anton Paar, GmbH, Germany). Les résultats expérimentaux sont traités par un logiciel Rhéoplus/32 V3.62. Il est équipé de diverses géométries, tels que le plan-plan 8mm, le plan-plan 25mm et le cône-plan 60mm. Ce rhéomètre permet la détermination du comportement visqueux ou viscoélastique des matériaux.

La rhéologie permet donc une mesure macroscopique de la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement, ainsi d'évaluer la stabilité et la facilité de prise au moment de l'emploi. Alors, tous les éléments obtenus lors de cette étude permettent de cerner

le domaine de variation, auquel les films polymériques présentent un comportement rhéologique intéressant.

- Trois tests ont été effectués sur les résultats expérimentaux :
 - Le test de viscoélasticité a été effectué sur les films.
 - Le test d'écoulement et de stabilité ont été effectués sur les formulations gels/solution [32].



Figure II.6 : Image représentant le rhéomètre

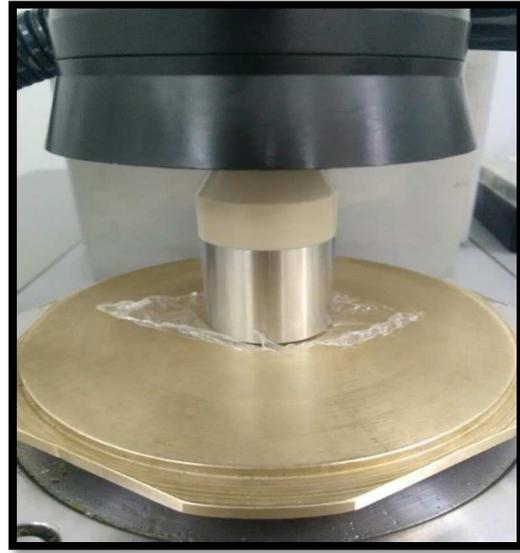


Figure II.7 : Échantillon d'un film

II.2.2.7 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

Principe de la méthode : La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse rapide et non destructive utilisée en analyse chimique permettant, via la détection de vibrations caractéristiques, d'identifier les fonctions chimiques des molécules présentes dans les matériaux analysés qui peuvent être présents sous forme solide, liquide ou gazeuse.

- Ce qui se passe à l'échelle des molécules :

Lorsque le rayonnement infrarouge passe à travers la substance, les énergies des photons infrarouges sont suffisantes pour provoquer des rotations et des vibrations (élongation ou déformation) de la molécule et des groupes chimiques mis en jeu autour de leur position d'équilibre. Selon la longueur d'onde de la radiation incidente, certains photons

infrarouges seront effectivement absorbés par la molécule provoquant la vibration de certains groupes caractéristiques et d'autres seront simplement transmis [33].



Figure II.8 : Spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier (FTIR).

II.2.2.8 Propriétés mécaniques des films thermoplastiques :

➤ Essai de traction :

L'essai en traction consiste à appliquer deux forces opposées sur un échantillon. Jusqu'à la rupture pour déterminer les caractéristiques mécaniques du matériau (limite d'élasticité, résistance à la rupture, allongement à la rupture ...). Les extrémités d'un échantillon de film ont été serrées entre les mâchoires de la machine d'essai en tension, l'une fixe et l'autre mobile

Les essais sont réalisés à la température ambiante avec une vitesse de traverse de 1mm/min à l'aide d'une machine de marque INSTRON de capacité de 600 km [34].



Figure II.9: application de deux forces opposées sur un échantillon d'un film Jusqu'à la rupture de ce dernier.

II.2.2.9 Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire in vivo :

Après la réalisation de notre formulation, le test in vivo a été fait pour vérifier le pouvoir et l'activité anti-inflammatoire.

- **Principe :**

Le principe du test est de déterminer l'aptitude de notre produit à réduire l'inflammation causée par l'huile de croton, agent phlogistique qui provoque le développement d'un œdème localisé au site d'application.

- **Solution de travail :**

Solution de l'huile de Croton : préparée par solubilisation de l'huile de croton dans l'acétone. L'eau distillée est ensuite ajoutée jusqu'à l'obtention du rapport de volume acétone-eau (1 :1).

- **Mode opératoire :**

- ✓ Répartition des animaux :

Des Souris pesant entre 23 à 28g ont été réparties en lots de 5 individus. Ont été utilisés lors de l'étude in vivo.

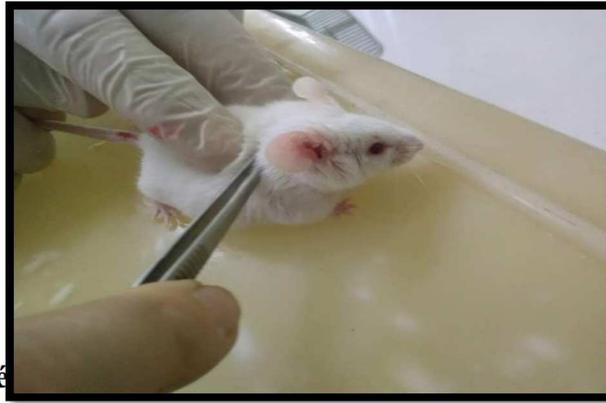
- ✓ Les lots ont été réparties comme suit :
- ✓ Lot référence: lot (R).
- ✓ Lot Témoin: lot(T).
- ✓ Lot d'essai: lot(E).



Figure II.10 : Photographie de lot d'essai

- ✓ Protocole expérimental :
- **Œdème de l'oreille induit par l'huile de croton chez la souris**

L'œdème de l'oreille est induit par l'huile de croton, selon la méthode de Manga et ses collaborateurs (2004). Pratiquement, une inflammation cutanée a été induite sur la face interne de l'oreille droite de chaque souris, et ceci par l'application de 15 μ l d'une solution acétone-eau (1 :1 V/V) contenant 80 μ g d'huile de croton comme agent irritant. L'oreille a été bien frottée avec cette solution jusqu'à rougeur et inflammation de cette dernière **figure**. Le groupe des souris (E) reçoivent localement 2 mg par oreille de notre produit en même temps avec l'agent irritant. Le groupe (R) reçoit 2 mg du gel de diclofénac avec l'agent irritant aussi. Les souris du groupe témoin (T) reçoivent uniquement la solution de l'huile de croton.



Deux méthodes ont été

nmée

✓ **Méthode de l'épaisseur :**

L'épaisseur de l'oreille a été mesurée à l'aide d'un pied à coulisse digital avant le traitement et quatre heures après l'induction de l'inflammation. La différence de l'épaisseur avant et après l'application de l'huile de croton est calculée.



Figure II.12 : Mesure de l'épaisseur de l'oreille à l'aide d'un pied à coulisse digital

- Le pourcentage d'inhibition de l'œdème est calculé par rapport au groupe témoin selon la formule suivante :

$$\% \text{ oedeme} = \frac{T_{4h} - T_0}{T_0} * 100$$

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\% \text{ oedeme oreille T} - \% \text{ oedeme oreille E}}{\%T} * 100$$

T0 : l'épaisseur de l'oreille droite avant traitement.

T4h : l'épaisseur de l'oreille droite après 4h du traitement.

✓ **Méthode du poids :**

- Les oreilles (droite et gauche) étaient ensuite coupées après quatre heures de traitement [35]. **Figure II.13** et pesés sur une balance analytique de précision.

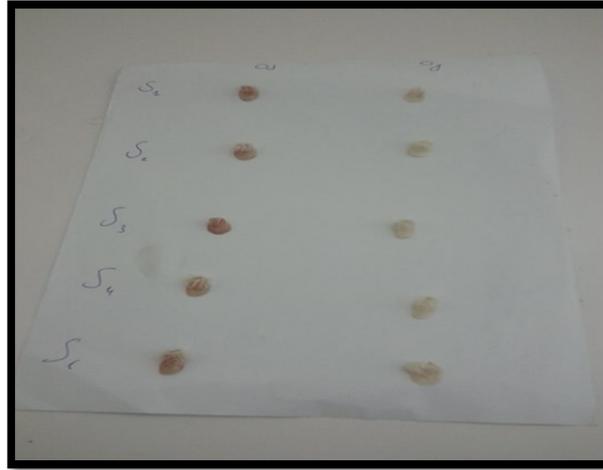


Figure II.13: Oreilles droite et gauche des souris

- Les calculs ont été fait selon les formules suivantes :

$$\% \text{ oedeme} = \frac{\text{oreille droite} - \text{oreille gauche}}{\text{oreille droite}} * 100$$

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\% \text{ oedeme oreille T} - \% \text{ oedeme oreille E}}{\% \text{T}} * 100$$

III.1 Obtention des films :

Les films obtenus ont été facilement démoulés. **Figure III.1** représente-les photographies des films obtenus.



Figure III.1 : Photographies des films obtenus.

III.2. Caractérisation des films obtenus

III.2.1. Capacité de formation du film :

La détermination de la capacité filmogène de toutes les formulations est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.1 : Capacité de formation des films

	Polymère	Plastifiant	Capacité de formation du film
F1	PVA	Glycérol	Excellente
F2	HPMC	Glycérol	Bien

- Le résultat a été salué par le fait que la capacité de formation de film de PVA avec le glycérol est excellente et que le polymère HPMC avec le glycérol a également donné une bonne capacité de formation du film.

III.2.2 Apparence générale :

La Détermination de l'apparence des films est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.2 : Apparence générale des films.

	Polymère	plastifiant	Apparence
F1	PVA	Glycérol	Transparent
F2	HPMC	Glycéro	Transparent

- Les apparences des films à base de PVA et HPMC étaient transparentes.

III.2.3 Temps de séchage :

La détermination du temps de séchage de toutes les formulations est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.3 : Temps de séchage des films.

	Polymère	Plastifiant	Temps de séchage (min)
F1	PVA	Glycérol	3
F2	HPMC	Glycérol	7

- Le temps de séchage des films à base de PVA et HPMC est de 3min et 7min respectivement.

Le film de HPMC a pris plus du temps que le film de PVA a cause de la déférente concentration de ces polymères dans la formulation (PVA=2%, HPMC=3%)

- ✓ Alors il peut être conclu que : une concentration plus élevée en polymère augmente également la viscosité du solution filmogène (SFF) et augmente son temps de séchage lors de l'application sur la peau.

III.2.4 Flexibilité du film :

La détermination de la flexibilité de toutes les formulations est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.4 : Flexibilité des films.

	Polymère	Plastifiant	Flexibilité du film
F1	PVA	Glycérol	Flexible
F2	HPMC	Glycérol	Flexible

Les deux films, à base de PVA et HPMC étaient flexibles

- ✓ Sur la base de l'aspect, de la capacité filmogène, de la flexibilité et du temps de séchage, le film à base de PVA est considéré comme le meilleur film.

III.2.5 Epaisseur du film :

L'épaisseur du film à base de PVA est de valeur de 0.04 mm, l'épaisseur du film à base de HPMC est 0.05 mm

II.2.6 Caractérisation par spectroscopie infrarouge a transformé de Fourier (FT-IR) :

Le spectre infrarouge (Figure III.2) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le polyvinyle alcool (PVA).

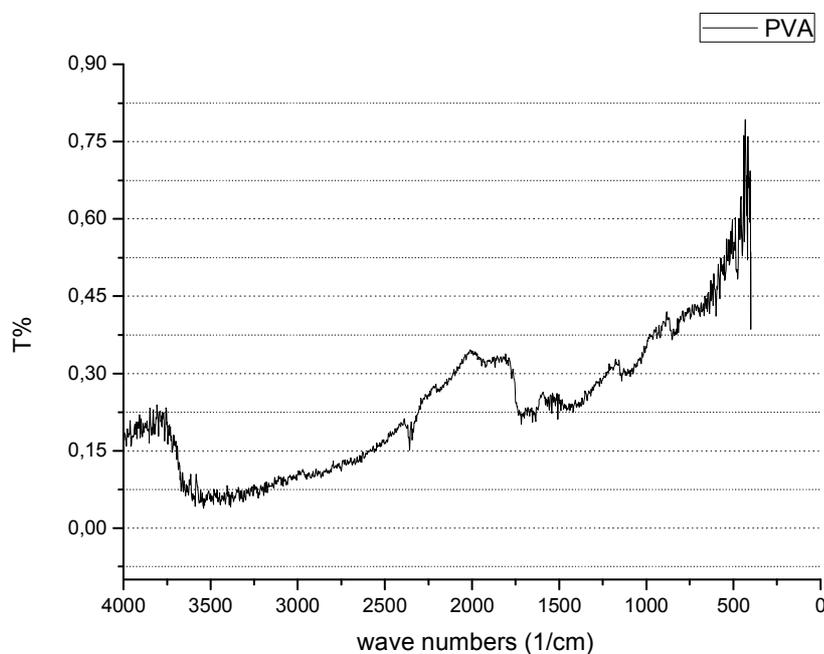


Figure III.2 : Spectre infrarouge du polyvinyle alcool (PVA).

Les différentes bandes caractéristiques de ce spectre sont regroupés dans le tableau suivant [36].

Tableau III.5 : Bandes caractéristiques les plus importantes du PVA.

Position du pic (cm-1)	Attribution des bandes
3500	Vibration de valence de groupement OH [motif (-CH- CH ₂ -OH)].
1735	Vibration d'élongation des groupements ester C=O avec une forte intensité.
1631	Vibration de valence de la liaison C-C de la chaîne polymérique de PVA avec une intensité moyenne.
1442	Vibration de déformation des groupements CH ₂ et CH ₃ avec une intensité moyenne.

- Le spectre infrarouge (**Figure III.3**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le Hydroxypropyl méthyl cellulose.

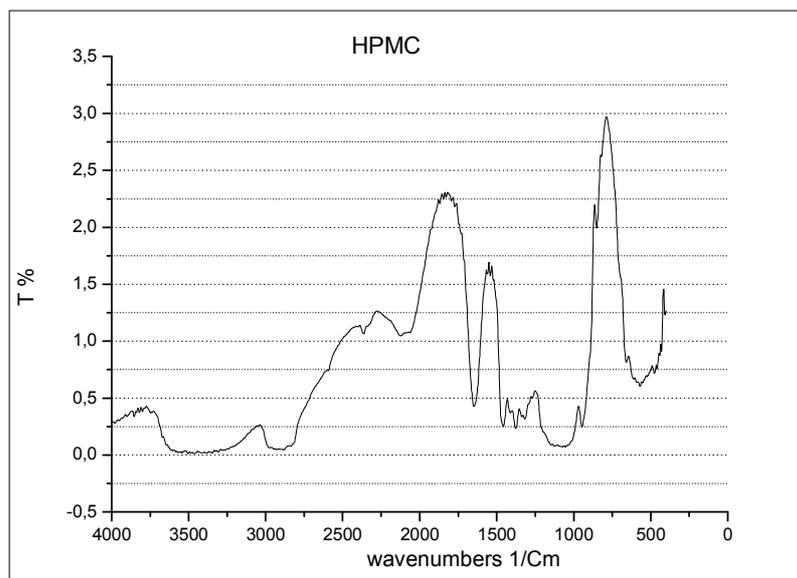


Figure III.3 : Spectre infrarouge de l'Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC).

- Les différentes bandes caractéristiques de ce spectre sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.6 : Bandes caractéristiques les plus importantes de l'HPMC.

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison	Groupe
994	=C-H	Alcool mono substitut
1053	C-O	Ethers
1452	CH ₂ -CH ₂ .	Hydrocarbure
1372	CH ₃ - CH ₂	Hydrocarbure
3200	-CH- CH ₂ -OH	Alcool

- La spectroscopie infrarouge des deux films (F1, F2) sont représentés dans la Figure suivante :

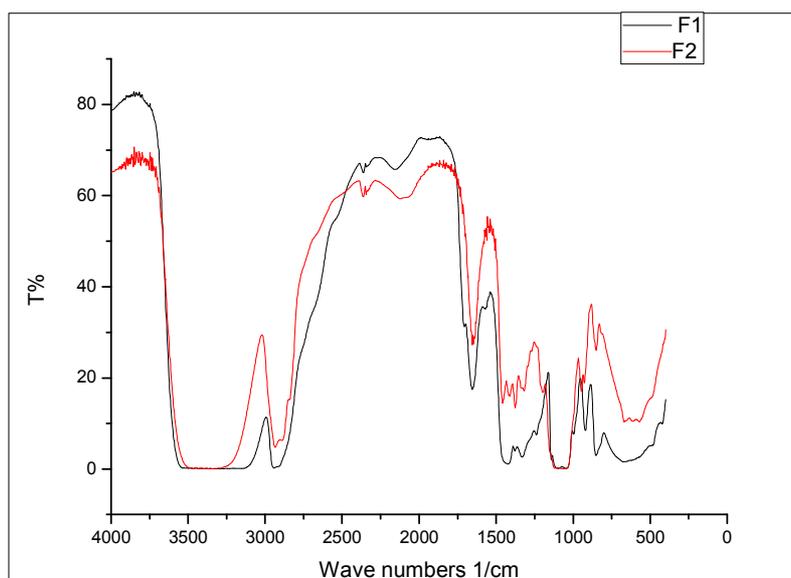


Figure III.4 : Spectres infrarouges des deux films : F1, F2

- Le spectre a montré des pics caractéristiques de -OH à 3500 Cm⁻¹, -C-H de 2900 à 3000 Cm⁻¹, C-C de 1631 Cm⁻¹, C-O (alcools tertiaires) a 1410 Cm⁻¹.

Ces groupements sont les mêmes qui caractérise le PVA et le HPMC, ce qui signifie purement d'une interaction physique avec une absence des interactions chimiques dans les films formulés.

III.2.7 Essai de traction :

Les films obtenus ont été subi des tests de traction. Les valeurs de la contrainte à la rupture et l'allongement à la rupture sont représentées dans la figure III.5 et rassemblées dans le tableau III.7.

Tableau III.7 : Valeurs de la contrainte à la rupture (σ) et de l'allongement à la rupture (ϵ).

Films	Allongement ϵ (%)	Contrainte σ (MPa)	E (MPa)
F1	209.64	4.238	0.04
F2	19.95	2.569	0.165

Pour le film F1, on remarque qu'il a présenté un meilleur allongement avec un pourcentage de 209.64 % et une meilleure contrainte de 4.238 MPa, tandis qu'il présente un faible module d'élasticité avec une valeur de 0.04 MPa, ce qui signifie que le film à base de PVA (F1) est un film souple et tenace. Par contre le film F2 présente un faible allongement et contrainte, et un module d'élasticité élevé de 0.165 MPa, ça prouve que le film à base de HPMC est un film souple et faible.

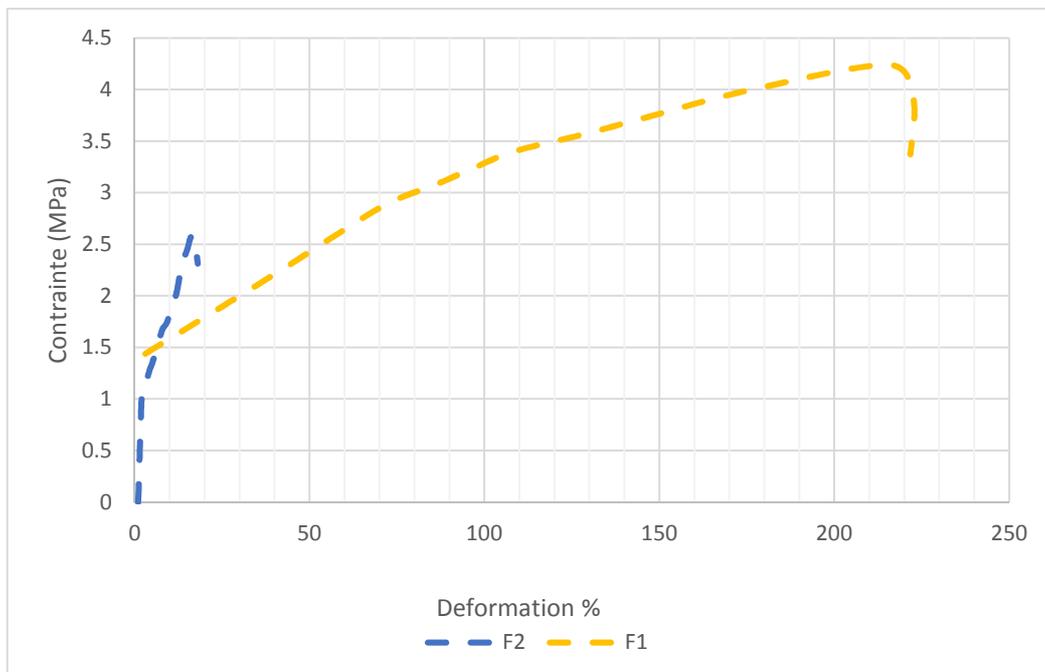
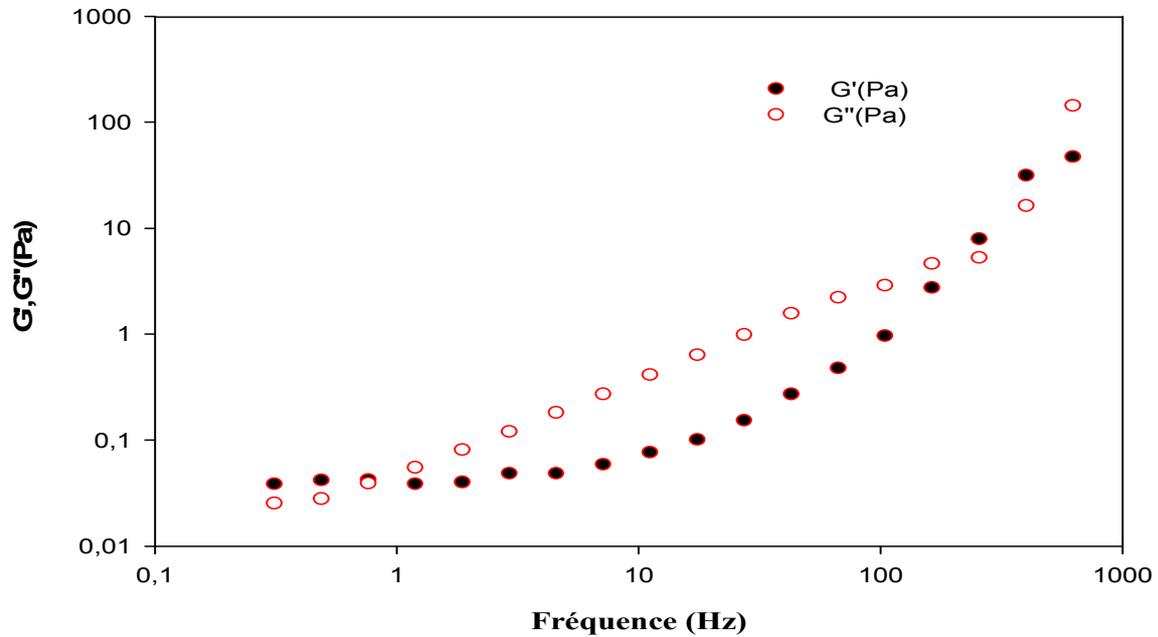


Figure III.5 : Essai de traction.

III.2.8 Etude du comportement Rhéologique :

- Stabilité des solutions filmogène (F1, F2)



Variation

Figure III.6 : Des deux modules de conservation G' et de perte G'' de la solution filmogène F1 à $T=20^{\circ}\text{C}$.

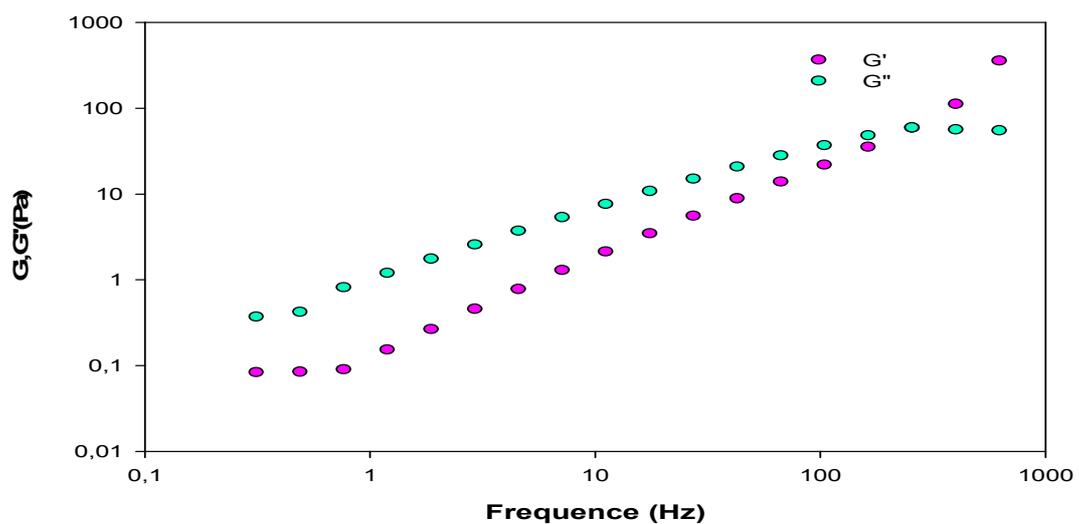


Figure III.7 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' de la solution filmogène F2 à $T=20^{\circ}\text{C}$

Afin d'appréhender la stabilité des solutions filmogène à 20°C, nous proposons de réaliser des analyses en régime dynamique dans le domaine de viscoélasticité linéaire, associé à une déformation fixe de 1% et sous une rampe décroissante en fréquence de 100 à 0,01Hz.

Les figures III.6 et III.7 qui illustrent la variation de ces deux caractéristiques en fonction de la fréquence. On remarque que pour la figure III.7 que G' est inférieur à G'' cela explique que notre solution filmogène n'est pas stable. Par contre la figure III.9 enregistre un plateau entre 1 à 0,1 Hz et que G' est supérieur à G'' , Ceci indique de la nature élastique de l'échantillon mis au point. Aussi, on peut-on conclure d'une stabilité potentielle de l'échantillon formulé, au vu de leur rigidité dans le temps.

➤ Ecoulement des solutions filmogènes (F1, F2) :

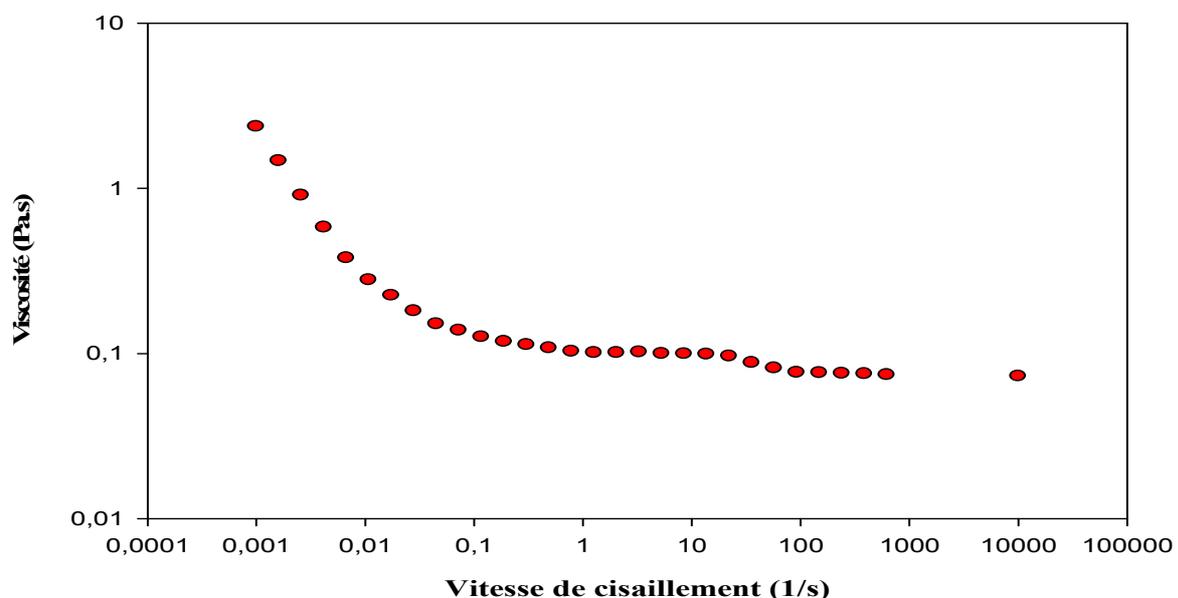


Figure III.8 : Courbe d'écoulement d'une solution filmogène F1 à T=20°C

La figure III.8 montre comment varie la viscosité apparente de la solution filmogène F1 en fonction de la vitesse de cisaillement. On peut remarquer qu'on a deux tronçons :

Le premier tronçon correspond : Aux très faibles cisaillements, la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant.

Le deuxième tronçon correspond : Aux cisaillements élevés, un deuxième plateau apparaît et la viscosité appelé viscosité à cisaillement infini ; c'est la seconde région

newtonienne. Cette région correspond à l'orientation et la dispersion de toutes les macromolécules polymériques de PVA

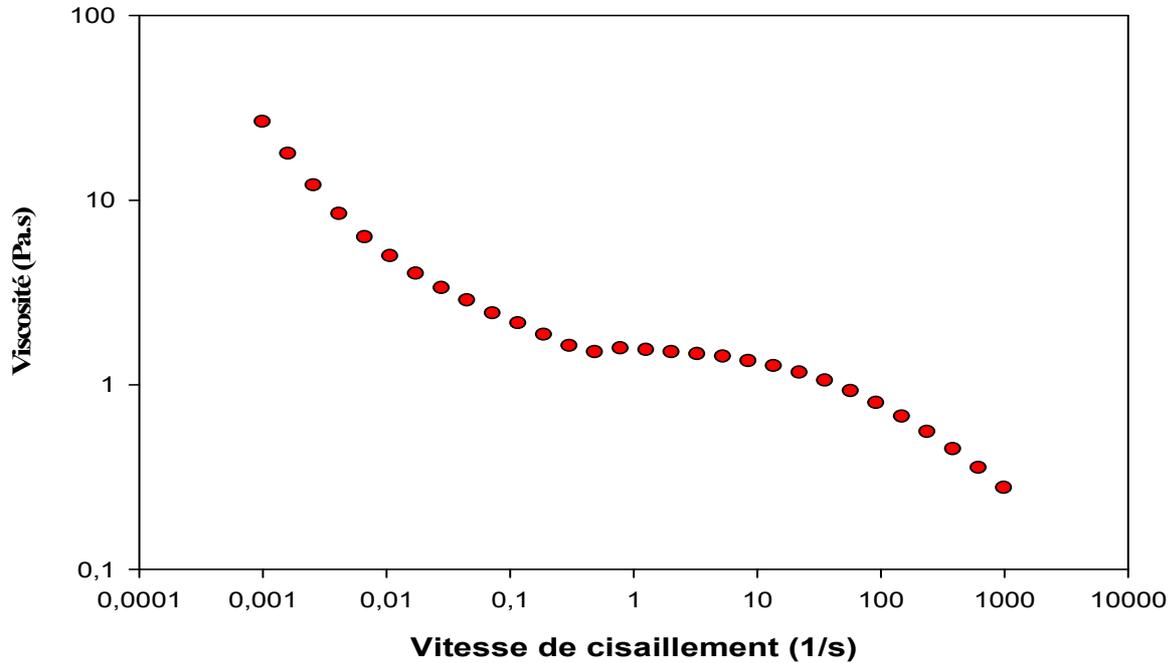


Figure III.9 : Courbe d'écoulement d'une solution filmogène F2 à T=20°C

La figure III.9 montre comment varie la viscosité apparente de la solution de filmogène F2 en fonction de la vitesse de cisaillement. On peut remarquer que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant.

➤ Viscoélasticité des films (F1, F2) :

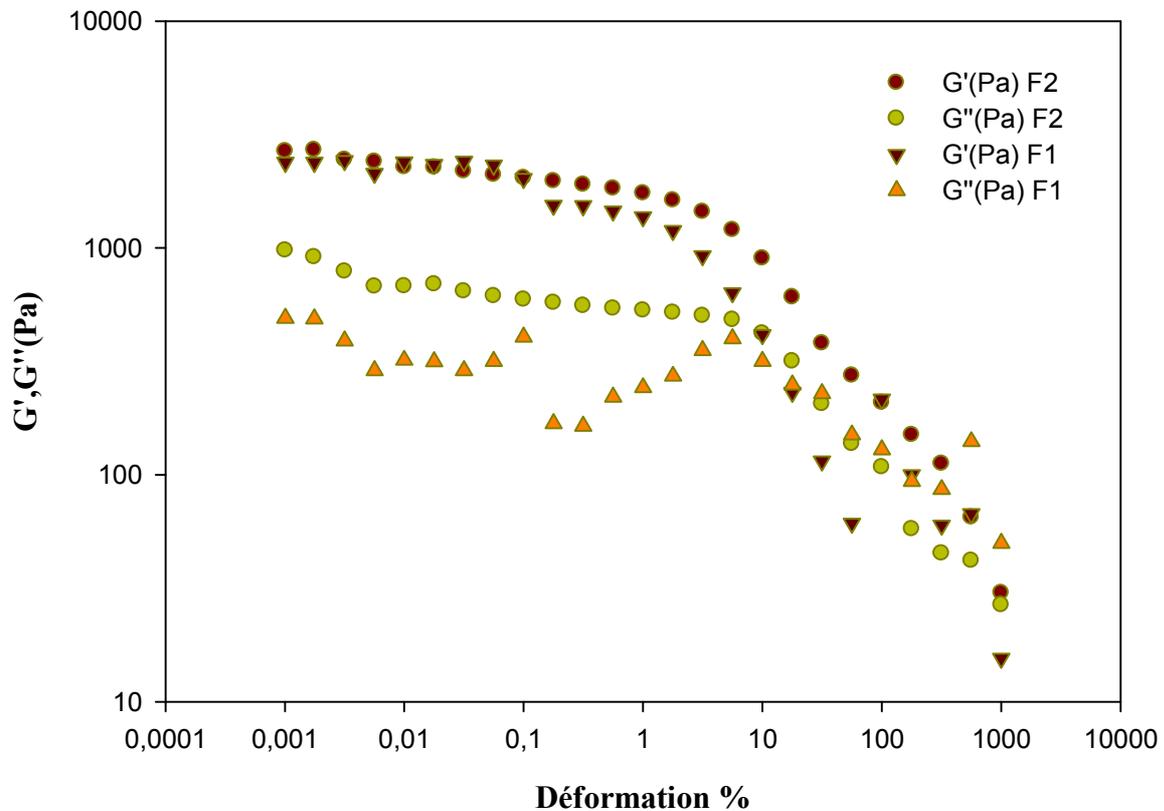


Figure III.10: Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' du film F1 et F2 en fonction de la déformation $T = 20^\circ\text{C}$

La figure III.10 illustre l'évolution des deux modules de conservation G' et de perte G'' des films F1 et F2 en fonction de la déformation. Aux faibles déformations, on remarque bien que les deux modules sont constants, ce qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, appelé, Linear Visco-Elastic Range, LVE range. Dans ce domaine, le comportement du gel est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables. Lorsque la déformation dépasse une certaine valeur, on remarque que G' diminue et intercepte G'' au point de gel. A ce stade le comportement s'inverse et devient celui d'un liquide plastique, auquel cas, les déformations ne sont plus réversibles.

III.2.9 Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire du film in vivo :

Afin d'évaluer l'effet de notre produit sur l'inflammation aiguë, le modèle de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton a été utilisé chez les souris.

- Le traitement des souris par 2 mg du gel de diclofénac (lot R) induit une diminution très significative de l'épaisseur de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin (0.28 ± 0.04), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 73.32%

Chez les souris du groupe traité localement par 2 mg de notre produit (lot E), on remarque une réduction de l'épaisseur de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin (0.26 ± 0.04), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 25.60 %. Cette inhibition est plus faible par rapport à celle obtenue avec le gel de diclofénac (lot R).

- Les résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode de l'épaisseur sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.8 : Résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode de l'épaisseur

Souris	Lot Témoin		Lot Référence		Lot Essai	
	T0	T4(mm)	T0	T4	T0	T4
1	0.1	0.44	0.12	0.16	0.13	0.18
2	0.19	0.45	0.12	0.15	0.10	0.27
3	0.2	0.34	0.14	0.19	0.10	0.17
4	0.21	0.31	0.1	0.14	0.08	0.11
5	0.18	0.35	0.2	0.22	0.09	0.18
Moyenne	0.176	0.37	0.136	0.176	0.1	0.182
% inhibition			73.32		25.50	

- Le traitement des souris par 2 mg du gel de diclofénac (lot R) induit une diminution très significative du poids de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin (0.016 ± 0.004), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 53.33 %.

Chez les souris du groupe traité localement par 2 mg de notre produit (lot E), on remarque une réduction du poids de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin, ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 25 %. Cette inhibition est plus faible par rapport à celle obtenue avec le gel de diclofénac (lot R).

- Les résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode du poids sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.9 : Résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode du poids

Souris	Lot Témoin		Lot Référence		Lot Essai	
	Oreille droite	Oreille gauche(g)	Oreille droite	Oreille gauche	Oreille droite	Oreille gauche
1	0.117	0.06	0.101	0.074	0.125	0.036
2	0.161	0.048	0.152	0.073	0.175	0.045
3	0.179	0.058	0.163	0.074	0.130	0.048
4	0.148	0.052	0.187	0.06	0.153	0.054
5	0.122	0.044	0.184	0.084	0.193	0.044
Moyenne	0.145	0.052	0.175	0.073	0.155	0.0454
% inhibition			53.33		25	

- ✓ D'après ce test de l'activité anti-inflammatoire, on peut prouver l'effet anti-inflammatoire du mucilage et la capacité du film à diffuser la substance active à travers la peau.

Résultats et discussion

III.1 Obtention des films :

Les films obtenus ont été facilement démoulés. **Figure III.1** représente-les photographies des films obtenus.



F1 : film à base de PVA F2 : film à base d'HPMC

Figure III.1 : Photographies des films obtenus.

III.2. Caractérisation des films obtenus

III.2.1. Capacité de formation du film :

La détermination de la capacité filmogène de toutes les formulations est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.1 : Capacité de formation des films

	Polymère	plastifiant	Capacité de formation du film
F1	PVA	Glycérol	Excellente
F2	HPMC	Glycérol	Bien

- Le résultat a été salué par le fait que la capacité de formation de film de PVA avec le glycérol est excellente et que le polymère HPMC avec le glycérol a également donné une bonne capacité de formation du film.

III.2.2 Apparence générale :

La Détermination de l'apparence des films est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.2 : Apparence générale des films.

	Polymère	plastifiant	Apparence
F1	PVA	Glycérol	Transparent
F2	HPMC	Glycérol	Transparent

- Les apparences des films à base de PVA et HPMC étaient transparentes.

III.2.3 Temps de séchage :

La détermination du temps de séchage de toutes les formulations est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.3 : Temps de séchage des films.

	Polymère	Plastifiant	Temps de séchage (min)
F1	PVA	Glycérol	3
F2	HPMC	Glycérol	7

- Le temps de séchage des films à base de PVA et HPMC est de 3min et 7min respectivement.

Le film de HPMC a pris plus du temps que le film de PVA a cause de la déférente concentration de ces polymères dans la formulation (PVA=2%, HPMC=3%)

- ✓ Alors il peut être conclu que : une concentration plus élevée en polymère augmente également la viscosité du solution filmogène (SFF) et augmente son temps de séchage lors de l'application sur la peau.

III.2.4 Flexibilité du film :

La détermination de la flexibilité de toutes les formulations est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III.4 : Flexibilité des films.

	Polymère	Plastifiant	Flexibilité du film
F1	PVA	Glycérol	Flexible
F2	HPMC	Glycérol	Flexible

- Les deux films, à base de PVA et HPMC étaient flexible
- ✓ Sur la base de l'aspect, de la capacité filmogène, de la flexibilité et du temps de séchage, le film à base de PVA est considéré comme le meilleur film.

III.2.5 Epaisseur du film :

L'épaisseur du film à base de PVA est de valeur de 0.04 mm, l'épaisseur du film à base de HPMC est 0.05 mm

III.2.6 Caractérisation par spectroscopie infrarouge a transformé de Fourier (FT-IR) :

Le spectre infrarouge (Figure III.2) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le polyvinyle alcool (PVA).

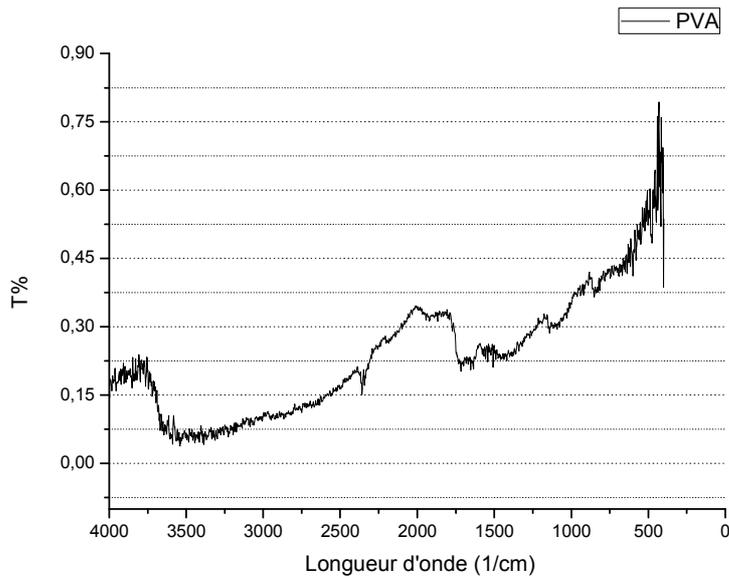


Figure III.2 : Spectre infrarouge du polyvinyle alcool (PVA).

- Les différentes bandes caractéristiques de ce spectre sont regroupés dans le tableau suivant [36].

Tableau III.5 : Bandes caractéristiques les plus importantes du PVA .

Position du pic (cm-1)	Attribution des bandes
3500	Vibration de valence de groupement OH [motif (-CH- CH ₂ -OH)].
1735	Vibration d'élongation des groupements ester C=O avec une forte intensité.
1631	Vibration de valence de la liaison C-C de la chaîne polymérique de PVA avec une intensité moyenne.
1442	Vibration de déformation des groupements CH ₂ et CH ₃ avec une intensité moyenne.

- Le spectre infrarouge (**Figure III.3**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le Hydroxypropyl méthyl cellulose.

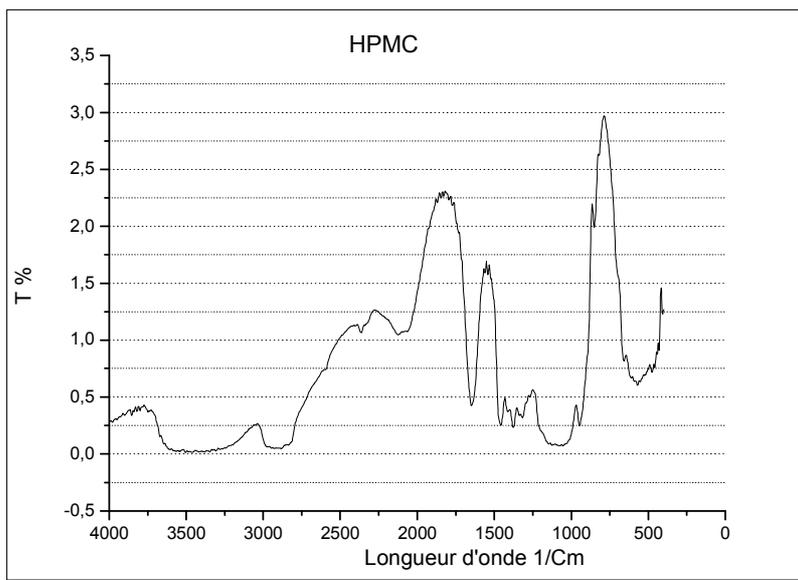


Figure III.3 : Spectre infrarouge de l'Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC).

- Les différentes bandes caractéristiques de ce spectre sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.6 : Bandes caractéristiques les plus importantes de l'HPMC.

Nombre d'onde (cm-1)	Liaison	Groupement
994	=C-H	Alcool mono substitut
1053	C-O	Ethers
1452	CH ₂ -CH ₂ .	Hydrocarbure
1372	CH ₃ - CH ₂	Hydrocarbure
3200	-CH- CH ₂ -OH	Alcool

- La spectroscopie infrarouge des deux films (F1, F2) sont représentés dans la Figure suivante :

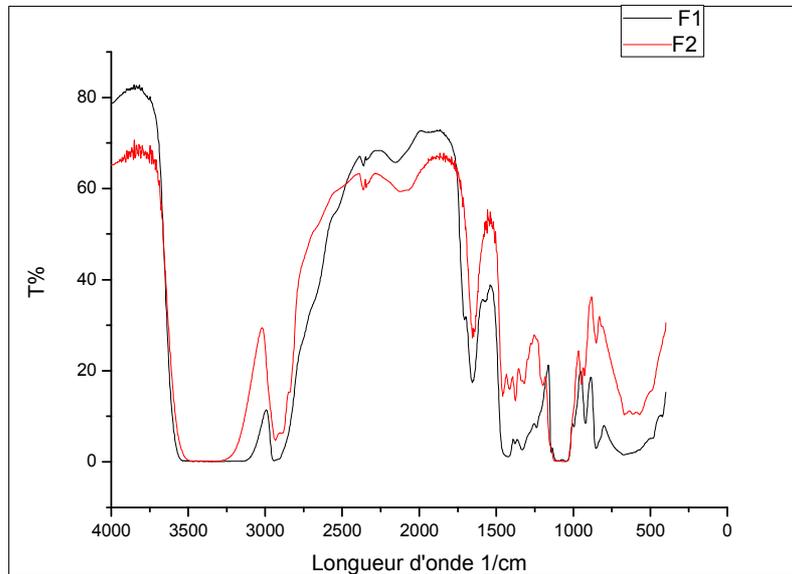


Figure III.4 : spectres infrarouges des deux films : F1, F2

- Le spectre a montré des pics caractéristiques de -OH à 3500 Cm^{-1} , -C-H de 2900 à 3000 Cm^{-1} , C-C de 1631 Cm^{-1} , C-O (alcools tertiaires) a 1410 Cm^{-1} .

Ces groupements sont les mêmes qui caractérise le PVA et le HPMC, ce qui signifie purement d'une interaction physique avec une absence des interactions chimiques dans la les films formulés.

III.2.7 Essai de traction :

Les films obtenus ont été subi des tests de traction. Les valeurs de la contrainte à la rupture et l'allongement à la rupture sont représentées dans la figure III.5 et rassemblées dans le tableau III.7.

Tableau III.7 : Valeurs de la contrainte à la rupture (σ) et de l'allongement à la rupture (ϵ).

Films	Allongement ϵ (%)	Contrainte σ (MPa)	Module d'élasticité E (MPa)
F1	209.64	4.238	0.04
F2	19.95	2.569	0.165

Pour le film F1, on remarque qu'il a présenté un meilleur allongement avec un pourcentage de 209.64 % et une meilleure contrainte de 4.238 MPa, tandis qu'il présente un faible module d'élasticité avec une valeur de 0.04 MPa, ce qui signifie que le film à base de PVA (F1) est un film souple et tenace. Par contre le film F2 présente un faible allongement et contrainte, et un module d'élasticité élevé de 0.165 MPa, ça prouve que le film à base de HPMC est un film souple et faible.

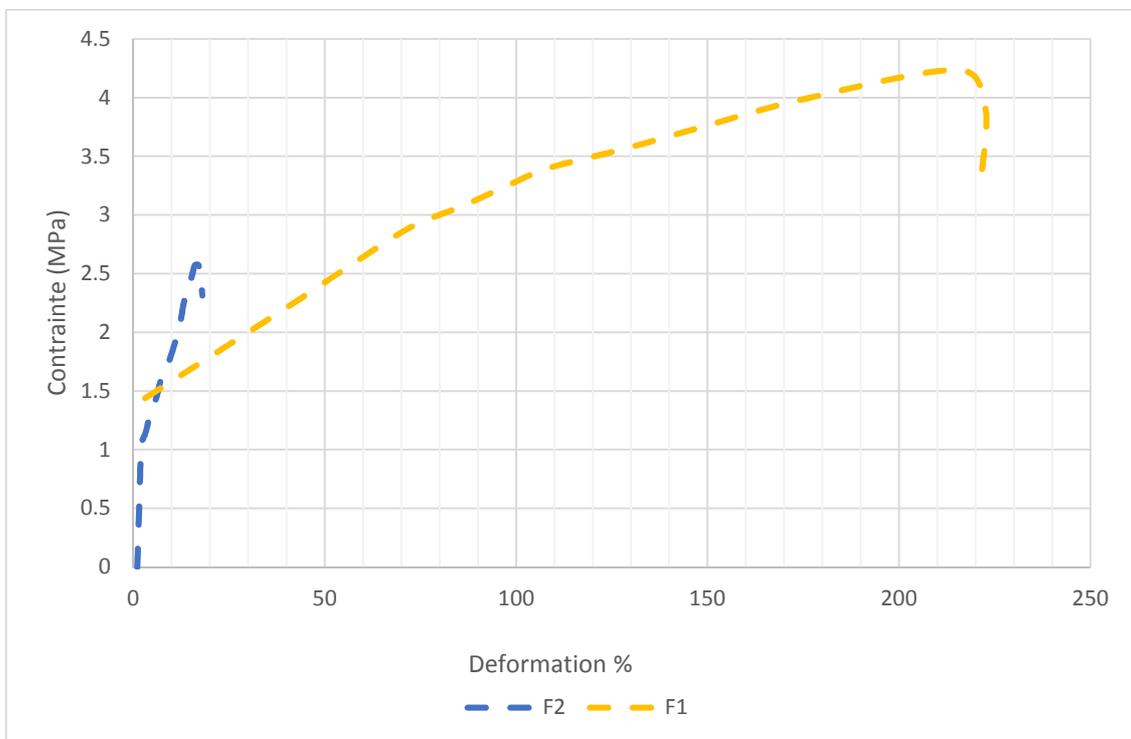


Figure III.5 : Essai de traction.

III.2.8 Etude du comportement Rhéologique :

➤ Stabilité des solutions filmogène (F1, F2)

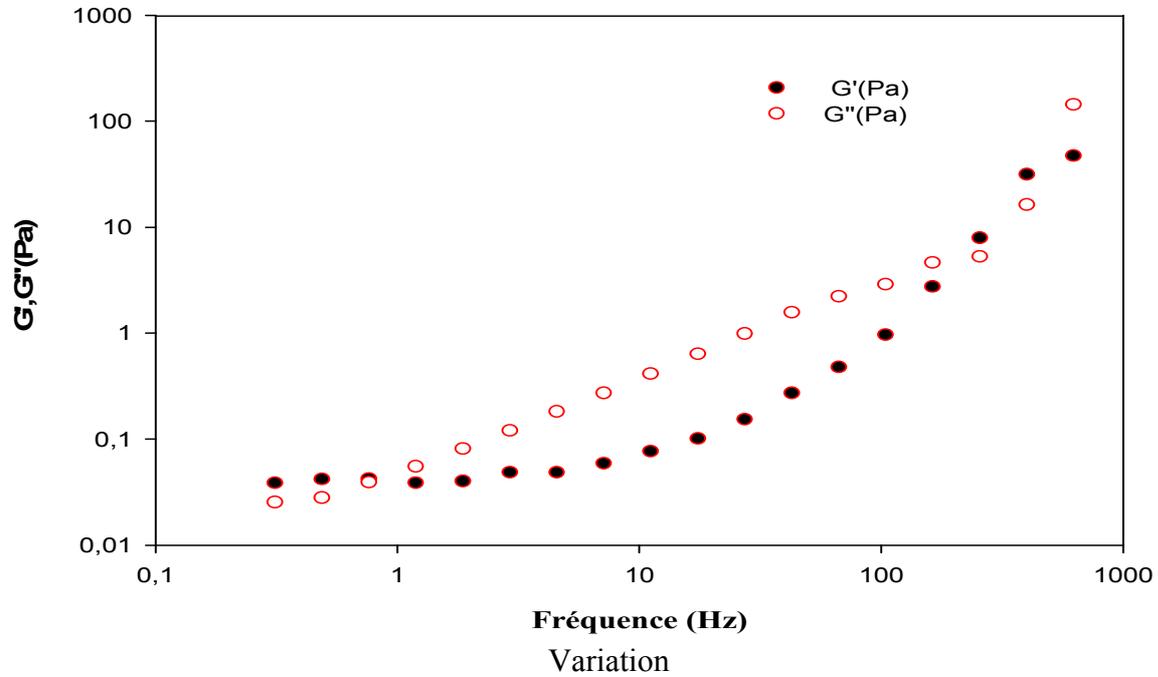


Figure III.6 : des deux modules de conservation G' et de perte G'' de la solution filmogène F1 à $T=20^{\circ}\text{C}$

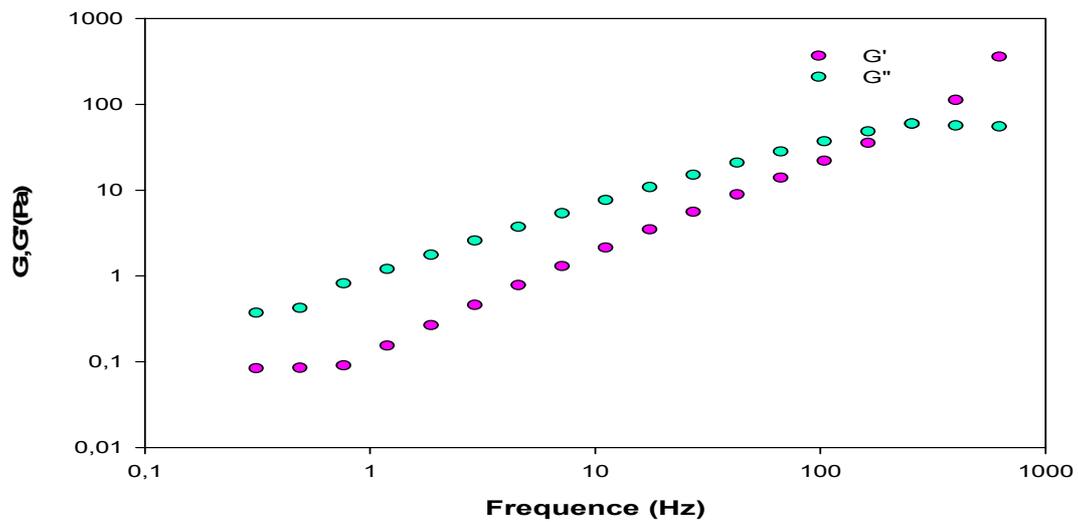


Figure III.7 : Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' de la solution filmogène F2 à $T=20^{\circ}\text{C}$

Afin d'appréhender la stabilité des solutions filmogène à 20°C, nous proposons de réaliser des analyses en régime dynamique dans le domaine de viscoélasticité linéaire, associé à une déformation fixe de 1% et sous une rampe décroissante en fréquence de 100 à 0,01Hz.

Les figures III.6 et III.7 qui illustrent la variation de ces deux caractéristiques en fonction de la fréquence. On remarque que pour la figure III.7 que G' est inférieur à G'' cela explique que notre solution filmogène n'est pas stable. Par contre la figure III.6 enregistre un plateau entre 1 à 0,1 Hz et que G' est supérieur à G'' , Ceci indique de la nature élastique de l'échantillon mis au point. Aussi, on peut-on conclure d'une stabilité potentielle de l'échantillon formulé, au vu de leur rigidité dans le temps.

➤ Ecoulement des solutions filmogènes (F1, F2) :

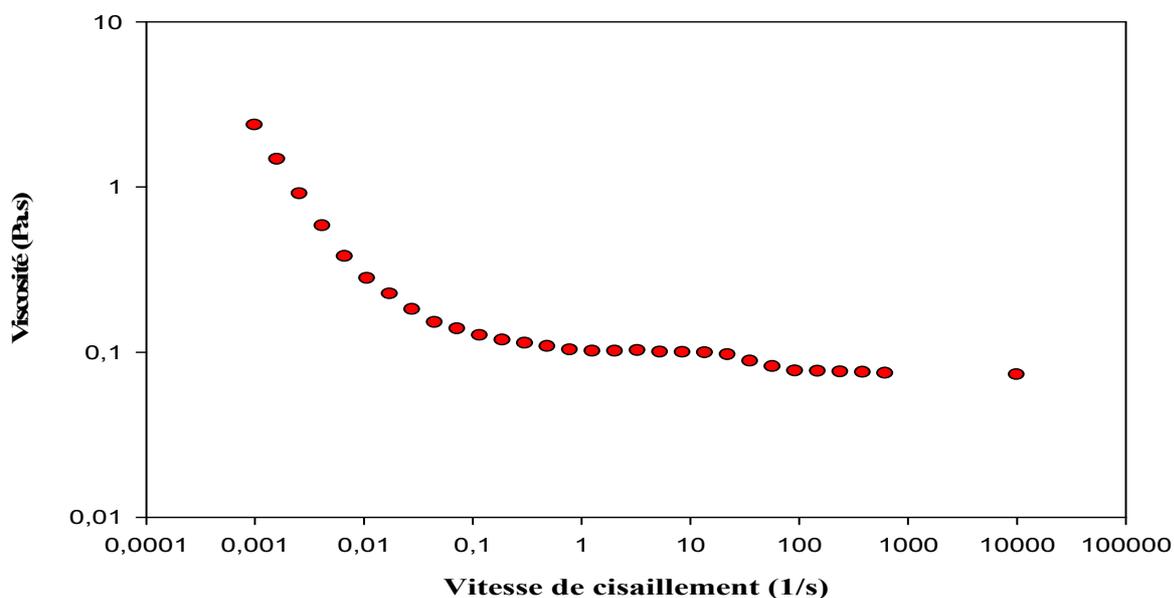


Figure III.8 : Courbe d'écoulement d'une solution filmogène F1 à T=20°C

La figure III.8 montre comment varie la viscosité apparente de la solution filmogène F1 en fonction de la vitesse de cisaillement. On peut remarquer qu'on a deux tronçons :

Le premier tronçon correspond : Aux très faibles cisaillements, la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant.

Le deuxième tronçon correspond : Aux cisaillements élevés, un deuxième plateau apparaît et la viscosité appelé viscosité à cisaillement infini ; c'est la seconde région newtonienne. Cette région correspond à l'orientation et la dispersion de toutes les macromolécules polymériques de PVA

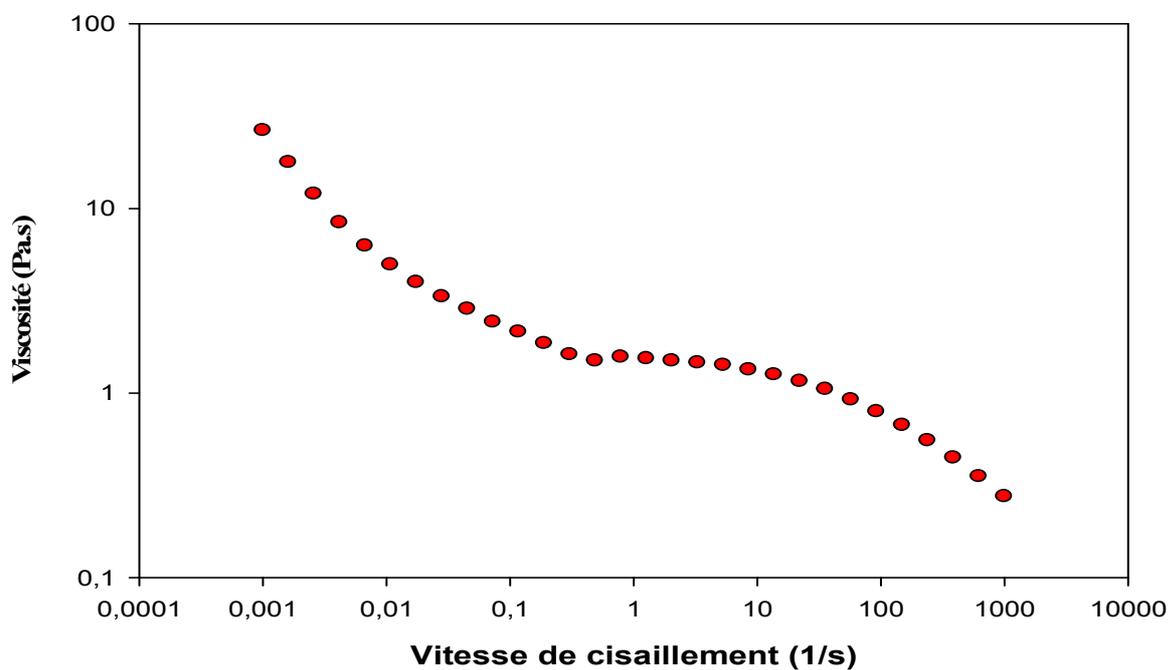


Figure III.9 : Courbe d'écoulement d'une solution filmogène F2 à T=20°C

La figure III.9 montre comment varie la viscosité apparente de la solution de filmogène F2 en fonction de la vitesse de cisaillement. On peut remarquer que la viscosité commence à chuter progressivement, ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluidifiant.

➤ Viscoélasticité des films (F1, F2) :

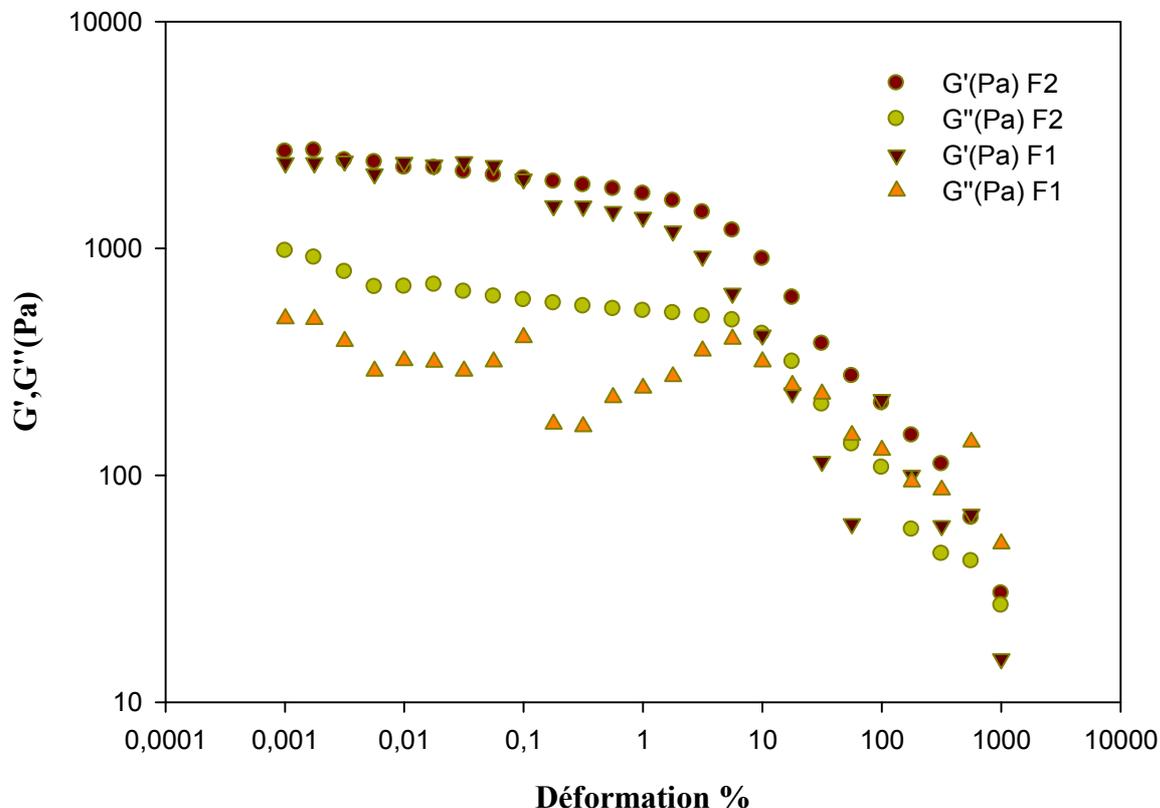


Figure III.10: Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' du film F1 et F2 en fonction de la déformation $T = 20^\circ\text{C}$

La figure III.10 illustre l'évolution des deux modules de conservation G' et de perte G'' des films F1 et F2 en fonction de la déformation. Aux faibles déformations, on remarque bien que les deux modules sont constants, ce qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, appelé, Linear Visco-Elastic Range, LVE range. Dans ce domaine, le comportement du gel est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables. Lorsque la déformation dépasse une certaine valeur, on remarque que G' diminue et intercepte G'' au point de gel. A ce stade le comportement s'inverse et devient celui d'un liquide plastique, auquel cas, les déformations ne sont plus réversibles.

III.2.9 Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire in vivo :

Afin d'évaluer l'effet de notre produit sur l'inflammation aigue, le modèle de l'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton a été utilisé chez les souris.

- Le traitement des souris par 2 mg du gel de diclofénac (lot R) induit une diminution très significative de l'épaisseur de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin ($0.28 \text{ mm} \pm 0.04$), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 73.32%

Chez les souris du groupe traité localement par 2 mg de notre produit (lot E), on remarque une réduction de l'épaisseur de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin ($0.26 \text{ mm} \pm 0.04$), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 25.60 %. Cette inhibition est plus faible par rapport à celle obtenue avec le gel de diclofénac (lot R).

- Les résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode de l'épaisseur sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.8 : Résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode de l'épaisseur

Souris	Lot Témoin		Lot Référence		Lot Essai	
	T0	T4(mm)	T0	T4	T0	T4
1	0.1	0.44	0.12	0.16	0.13	0.18
2	0.19	0.45	0.12	0.15	0.10	0.27
3	0.2	0.34	0.14	0.19	0.10	0.17
4	0.21	0.31	0.1	0.14	0.08	0.11
5	0.18	0.35	0.2	0.22	0.09	0.18
Moyenne	0.176	0.37	0.136	0.176	0.1	0.182
% inhibition			73.32		25.50	

- Le traitement des souris par 2 mg du gel de diclofénac (lot R) induit une diminution très significative du poids de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin (0.016 mm ± 0.004), ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 53.33 %.

Chez les souris du groupe traité localement par 2 mg de notre produit (lot E), on remarque une réduction du poids de l'oreille par rapport à celle des souris du groupe Témoin, ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 25 %. Cette inhibition est plus faible par rapport à celle obtenue avec le gel de diclofénac (lot R).

- Les résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode du poids sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III.9 : résultats de l'activité anti-inflammatoire par la méthode du poids

Souris	Lot Témoin		Lot Référence		Lot Essai	
	Oreille droite	Oreille gauche(g)	Oreille droite	Oreille gauche	Oreille droite	Oreille gauche
1	0.117	0.06	0.101	0.074	0.125	0.036
2	0.161	0.048	0.152	0.073	0.175	0.045
3	0.179	0.058	0.163	0.074	0.130	0.048
4	0.148	0.052	0.187	0.06	0.153	0.054
5	0.122	0.044	0.184	0.084	0.193	0.044
Moyenne	0.145	0.052	0.175	0.073	0.155	0.0454
% inhibition			53.33		25	

- ✓ D'après ce test de l'activité anti-inflammatoire, on peut prouver l'effet anti-inflammatoire du mucilage et la capacité du film à diffuser la substance active à travers la peau.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce travail était l'élaboration des solutions filmogènes pour formation d'un Système du film polymérique pour l'application transdermique et l'évaluation de la capacité du film à diffuser le mucilage à travers la peau pour traiter une inflammation.

Les formulations préparées est axé sur l'utilisation deux polymères : le PVA et l'HPMC. En incluant le glycérol pour améliorer les propriétés mécaniques des films obtenus.

La principale raison de l'ajout de plastifiants aux polymères c'est l'amélioration de la flexibilité du film. Les films résultants ont ensuite été étudiées par diverses techniques de caractérisation :

L'essai de traction appliqué sur les films polymériques afin de déterminer leurs contraintes ainsi que leurs déformations, a montré que le film à base de PVA a présenté le meilleur allongement, tandis qu'il présente un faible module d'élasticité, ce qui signifie que c'est un film souple et tenace. Des analyses par spectroscopie infrarouge (FT-IR) a montré l'absence des interactions chimiques entre les réactifs dans la formulation.

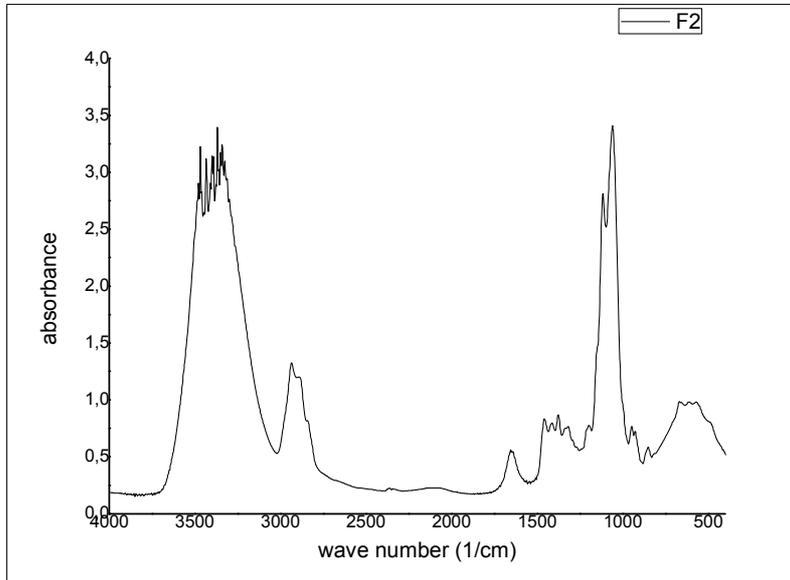
L'étude Rhéologique a prouvé que les deux solutions filmogènes comportent comme un fluide rhéofluidifiant.

Les résultats obtenus d'après le teste in vivo du mucilage montrent que ce dernier a une activité anti-inflammatoire.

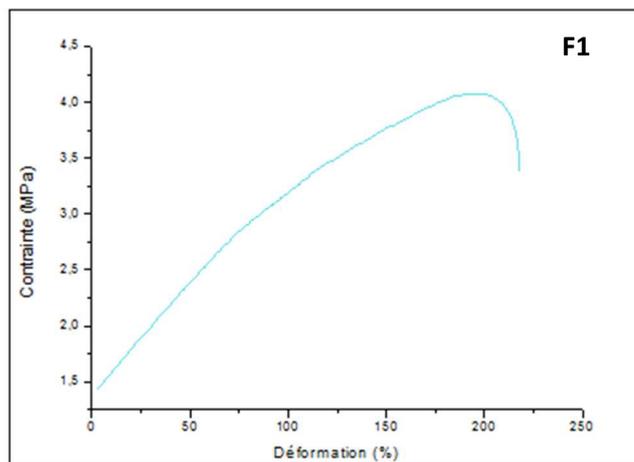
D'après ces techniques d'analyses, il peut être conclu que le film à base de PVA est considéré Comme le meilleur film.

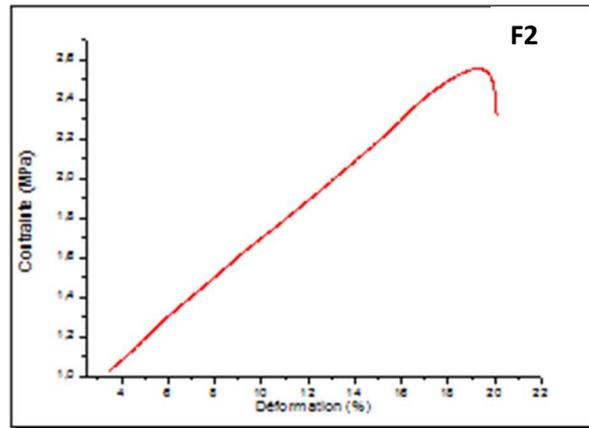
Annexes

Spectres infrarouges :

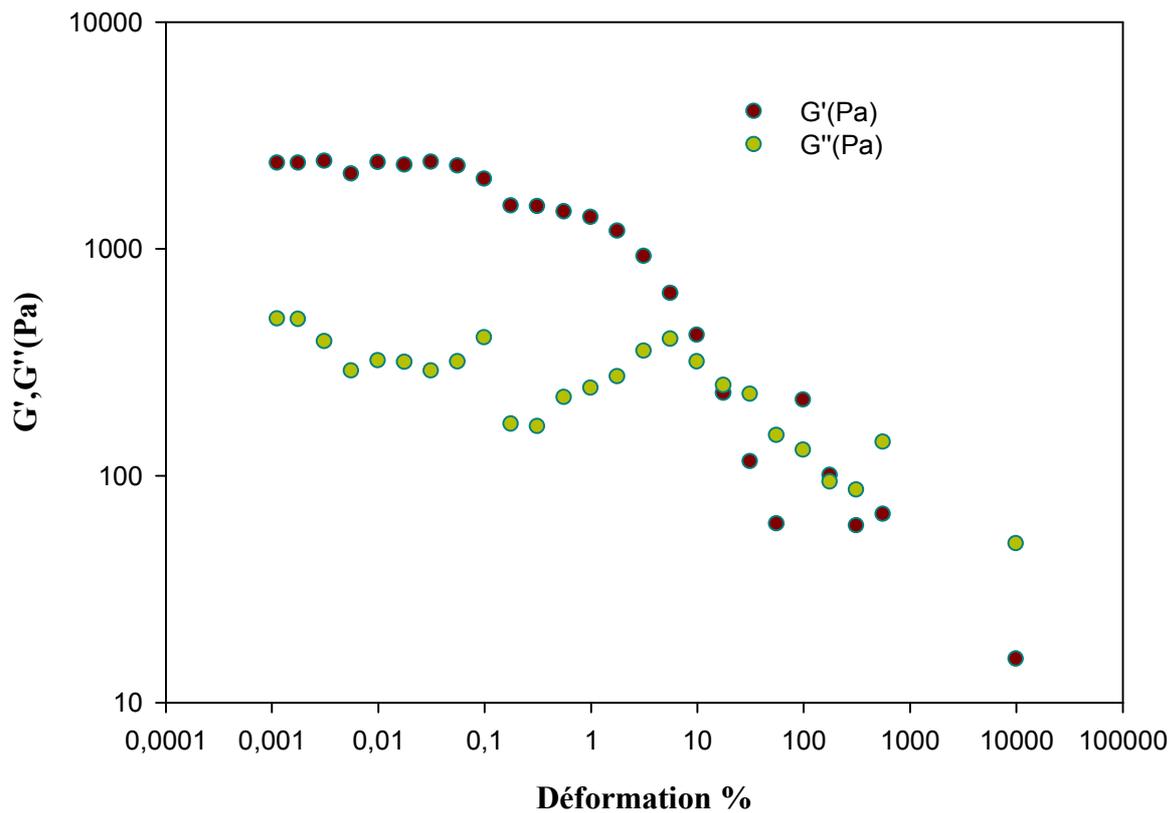


Courbes de traction :

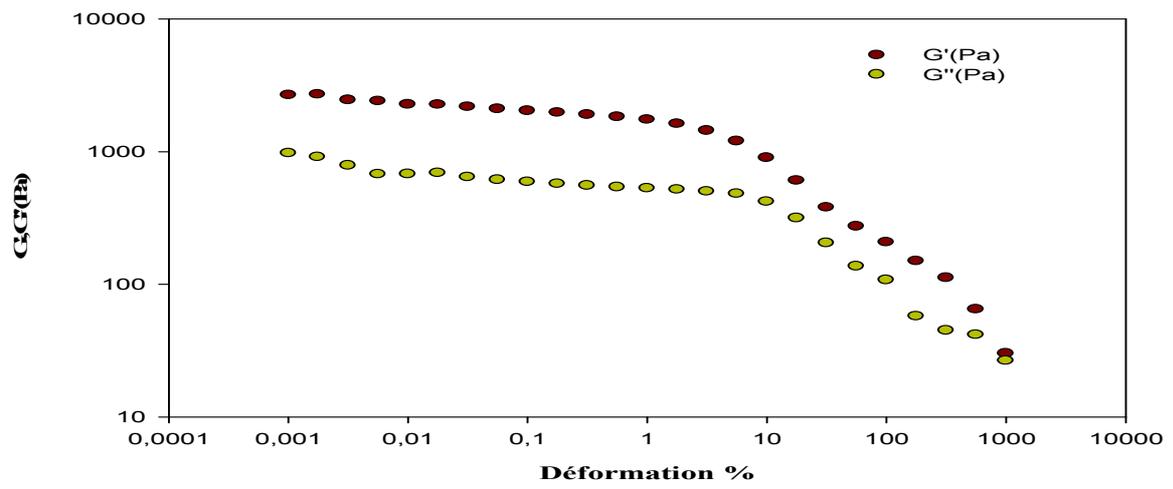




Courbes de rhéologie :



Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' du film F1 en fonction de la déformation $T = 20^\circ\text{C}$



Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' du film F2 en fonction de la déformation $T = 20^\circ\text{C}$