

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



**Mémoire**

*En vue de l'obtention du diplôme de*

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : GENIE DES POLYMERES**

*Intitulé du mémoire*

Etude de l'effet de deux polymères  
« l'hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC) et le  
poly alcool vinylique (PVA) » sur l'élaboration des  
biofilms pour un usage topique

**Réalisé par :**

**M<sup>lle</sup> Mazouzi Nour-Djihane**

**Encadré par :**

**M<sup>me</sup> K. Boutemak**

Années universitaire 2018/2019



## Remerciements

*Avant tout, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné la force, le courage, 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,*

*Au terme de ce travail*

*J'exprime toute mes profondes gratitude à ma promotrice madame Khalida Boutemak ; Ce travail est le fruit de nos efforts. Je vous remercie vivement pour votre soutien, pour vos conseils qui m'ont permis d'atteindre les objectifs visés,*

*Je remercie les jurées qui ont accepté avec bienveillance de juger ce mémoire. Vos suggestions et remarques seront appréciées et me permettront de compléter mes connaissances,*

*Je remercie Dr Belhadji et dr Izroug Kaoutar pour leurs encouragements et pour leurs aides scientifiques.*

*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.*

# *Introduction*

**L**es polymères sont devenus une classe majeure de matériaux depuis leur développement au cours de la Seconde Guerre mondiale. En raison de leurs propriétés attrayantes telles que leur flexibilité, leur ténacité, leur faible poids, leur facilité de traitement et leur prix raisonnable, les polymères ont engendrés plusieurs domaines d'application telle que le domaine d'emballage, agro-alimentaire, automobile, biomédical, cosmétique et pharmaceutique etc. [1].

Les systèmes de formation de film polymérique sont prometteurs dans la science pharmaceutique pour les médicaments à usage topique, avec une composition de véhicule appropriée, ces films polymériques peuvent faciliter une première libération de médicament, créant un réservoir sur et / ou dans la couche cornée, à partir de laquelle une libération du médicament va se produire aux sites ciblés dans les couches inférieures de la peau [2].

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) et autres excipients doit être adapté aux propriétés du médicament administré.

Le système de formation du film polymérique est basé sur les solutions polymères filmogènes ce qui constitue une nouvelle approche pour l'administration de médicaments par la peau, c'est pourquoi on a développé et caractérisé un système de formulation de film polymérique selon les différentes propriétés.

Tout en développant et faisant varier le type et la teneur du polymère filmogène, ainsi que la nature et le contenu du plastifiant.

Ce mémoire est composé de trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une recherche bibliographique décrira les points principaux de ce travail. Afin d'éclairer les notions générales en ce qui concerne le travail. Ce chapitre exposera et décrira les différentes composées qui rentrent dans la préparation du film.

Dans le second chapitre on exposera d'abord les différents matériaux et méthode de formulation, caractérisations et analyse expérimentales utilisées pour l'élaboration des films ainsi que la mise en évidence de leur activité anti-inflammatoire seront détaillé.

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

Et on finira ce travaille avec une conclusion générale.

## ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو صياغة نظام للأغشية البوليمرية من بوليمر هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز وكحول البولي فينيل. للاستخدام الموضعي مع مقارنة تأثير تغيير التركيبة على خصائص الغشاء ، و أيضا اختبار النشاط المضاد للالتهابات من خلال استخدام الاغشية لزيوت النباتية المستخرجة من الكتان.

تقوم الاغشية بصياغة نوعين أساسيين من بوليمر هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز وكحول البولي فينيل.

بعد الصياغة ؛ تم إخضاع المحلول الأساسي للغشاء في اختبارات ريولوجية من أجل تقييم ثبات هذه المحاليل ومرونة اللزوجة وكذلك دراسة التدفق و ايضا في اختبارات ميكانيكية لتحديد خصائص الغشاء التي تم الحصول عليه ، إلى جانب تحليله بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لتحسين التمييز وتحديد المجموعات الوظيفية وطبيعة التفاعلات.

تستكمل هذه الدراسات من خلال اختبار في الجسم الحي لإظهار الاختراق والنشاط لمضاد لالتهابات للعنصر الفعال من خلال الاغشية التي تمت صياغتها من زيت نباتي مستخلص من بذور الكتان.

توضح النتائج تنوع الخصائص المختلفة عن طريق تغيير تركيبة الاغشية.

**الكلمات المفتاحية:** الكتان ، البوليمر الاغشية اللزجة ، الاغشية البوليمرية ، كحول بولي فينيليك ، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيلسلوز ، الريولوجيا ، الاختراق عبر الجلد ، نشاط مضادات الأكسدة.

## Résumé

L'objectif de cette étude est de formuler un système de film polymérique à base de deux type de polymère de l'hydroxypropyle méthyle cellulose et le polyvinyle alcool à usage topique toute en comparant l'effet du changement de la composition sur les propriétés du film, ainsi de Tester l'activité anti-inflammatoire à travers les films en employant une l'huile végétale extraite a partir de *Linum usitatissimum*.

Après la formulation ; les solutions filmogènes ont été passées par des tests rhéologique afin d'évaluer la stabilité ces solutions et 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 un test in vivo pour mettre en évidence la pénétration et l'activité anti-inflammatoire du principe actif a travers les films qu'on a formulé, dans notre étude une huile végétale extraite par vois solvant a partir *Linum usitatissimum* (graine de lin).

Les résultats on montré que le comportement physico-chimique et le comportement rhéologiques des biofilms varie à la variation des différentes compositions du film.

**Mots-clés :** *Linum usitatissimum*, polymère, films viscoélastiques, films polymérique, PVA, HPMC, rhéologie, pénétration transdermique, activité antioxydant, principe actif , huile de lin

## **Abstract**

The objective of this study is to formulate a topical polymeric film system with two basic types of polymers the hydroxypropyle methyl cellulose and the polyvinyl alcohol. While comparing the effect of the change of the composition on the properties of the film, and to test the anti-inflammatory activity through the films by using a. vegetable oil extracted from *Linum usitatissimum*.

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

Then, these studies are completed by an in vivo test to demonstrate the penetration and the anti-inflammatory activity of the active principle through the films that have been formulated, in our study a vegetable oil extracted by solvent from *Linum Usitatissimum* (flax seed).

The results show that the physic-chemical characterization and rhetorical characterization are varying by varying the composition of the film.

**Keywords:** *Linum usitatissimum*, polymer, viscoelastic films, polymeric films, PVA, HPMC, rheology, transdermal penetration, antioxidant activity.

# *Sommaire*

Remercîment	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1
<b>Chapitre I : Synthèse bibliographique</b>	
<b>I.1</b> Introduction	<b>3</b>
<b>I.2.</b> Polymères	<b>3</b>
<b>I.2.1</b> Polysaccharides	<b>3</b>
<b>I.2.2.</b> La cellulose	<b>3</b>
<b>I.2.2.1</b> Les dérivés de la cellulose	<b>5</b>
<b>I.2.2.1.1</b> Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC)	<b>5</b>
<b>I.2.3</b> les Polymère vinylique	<b>7</b>
<b>I.2.3.1</b> Le poly alcool vinylique	<b>8</b>
<b>I.3</b> Les plastifiants	<b>9</b>
<b>I.4</b> Linum usitatissimum	<b>10</b>
<b>I.4.1</b> Graines de lin	<b>10</b>
<b>I.4.1.1</b> Généralités	<b>10</b>
<b>I.4.1.2</b> Description botanique	<b>11</b>
<b>I.4.1.3</b> Composition	<b>12</b>

<b>I.4.2</b> Huile de lin	<b>13</b>
<b>I.5</b> physiologie et Inflammation de la peau	<b>14</b>
<b>I.5.1</b> La peau	<b>14</b>
<b>I.5.1.1</b> Structure de la peau	<b>14</b>
<b>I.5.1.2</b> Rôle de la peau	<b>15</b>
<b>I.5.2.</b> inflammation de la peau	<b>16</b>
<b>I.5.2.1</b> mécanisme de l'inflammation	<b>16</b>
<b>I.6</b> les gels	<b>17</b>
<b>I.6.1</b> Généralité	<b>17</b>
<b>I.6.2</b> Les Types de gel	<b>17</b>
<b>I.7</b> Médicament	<b>18</b>
<b>I.7.1</b> Capacités de pénétration des produits dans la peau	<b>18</b>
<b>I.7.2</b> Mécanisme de formation du film et de pénétration du médicament	<b>19</b>

## **Chapitre II : Matériels et méthodes**

<b>II.1</b> Matériels	<b>20</b>
<b>II.2</b> Méthodes	<b>21</b>
<b>II.2.1</b> Préparation des sol/gel :	<b>21</b>
<b>II.2.2</b> Caractérisation et méthode analytique	<b>22</b>
<b>II.2.2.1</b> Temps de séchage et épaisseur des films :	<b>22</b>
<b>II.2.2.2</b> Dissolution dans l'eau	<b>23</b>
<b>II.2.2.3</b> Détermination de la perméabilité à la vapeur d'eau	<b>23</b>
<b>II.2.2.4</b> Etude mécanique	<b>24</b>
<b>II.2.2.5</b> Etude rhéologique	<b>27</b>
<b>II.2.2.5.1</b> Etude du comportement viscoélastique	<b>27</b>

<b>II.2.2.5.2</b> Etude d'écoulement	28
<b>II.2.2.6</b> Caractérisations par spectroscopie infrarouge a transformé de fourrier (FTIR)	28
<b>II.2.3</b> Test de l'activité anti-inflammatoire de l'huile de lin à travers les films	28
<b>II.2.3.1</b> Extraction de l'huile de lin	28
<b>II.2.3.2</b> Protocole expérimental d'extraction de l'huile végétale	30
<b>II.2.3.3</b> Caractérisation de l'huile de lin	30
<b>II.2.3.3.1</b> Détermination de rendement en huile	30
<b>II.2.3.3.2</b> Densité relative	31
<b>II.2.3.3.3</b> Mesure de l'indice d'acide (IA)	31
<b>II.2.3.3.4</b> Mesure de l'Indice de saponification (IS)	33
<b>II.2.3.3.5</b> Indice de peroxyde IP	34
<b>II.2.3.3.6</b> Mesure de l'Indice d'iode (II)	35
<b>II.2.4</b> Activité anti inflammatoire de l'huile de lin a travers le film polymérique	36
<b>II.2.4.1</b> Contrôle de l'activité anti-inflammatoire	36

### **Chapitre III : Résultats et discussions**

<b>III.1</b> Caractéristiques dissolutions filmogènes / films	39
<b>III.1.1</b> Temps de séchage et épaisseur des films	39
<b>III.1.2</b> Dissolution dans l'eau	40
<b>III.1.3</b> Perméabilité à la vapeur d'eau PVE	41
<b>III.1.4</b> Essai Mécanique	42
<b>III.1.5</b> Etude rhéologique	44
<b>III.1.5.1</b> Etude d'écoulement	44
<b>III.1.5.2</b> Etude de la stabilité	45
<b>III.1.5.3</b> Etude de la viscoélasticité	47

<b>III.1.6</b>	<b>Caractérisations par spectroscopie infrarouge a transformé de fourrier (FT-IR)</b>	<b>47</b>
<b>III.1.6.1</b>	<b>Caractérisations de polyvinyle alcool</b>	<b>47</b>
<b>III.1.6.2</b>	<b>Caractérisations d'Hydroxypropyle méthyle cellulose</b>	<b>48</b>
<b>III.1.6.3</b>	<b>Caractérisations de films formulés</b>	<b>49</b>
<b>III.2</b>	<b>Mise en évidence de l'activité anti inflammatoire</b>	<b>50</b>
<b>III.2.1</b>	<b>Huile de lin extraite</b>	<b>50</b>
<b>III.2.2</b>	<b>Rendement d'extraction de l'huile de lin</b>	<b>51</b>
<b>III.2.3</b>	<b>Analyse physico-chimiques de l'huile de lin</b>	<b>51</b>
<b>III.2.3.1</b>	<b>Analyse physique</b>	<b>51</b>
<b>III.2.3.2</b>	<b>Analyse chimique</b>	<b>51</b>
<b>III.3</b>	<b>Activité anti-inflammatoire du film polymérique</b>	<b>52</b>
	<b>Conclusion</b>	
	<b>Référence</b>	
	<b>Annexe</b>	

# *Liste des tableaux*

## **Chapitre I Synthèses bibliographiques**

<b>Tableau I.1</b> : Propriétés et principale découvertes D'HPMC	<b>7</b>
<b>Tableau I.2</b> : Propriétés et principales découvertes du PVA	<b>9</b>
<b>Tableau I.3</b> : Plastifiants Utilisé dans la formulation des films	<b>10</b>
<b>Tableau I.4</b> : Acides gras de l'huile de lin	<b>12</b>
<b>Tableau I.5</b> : Composition chimique (%) des grains de lin	<b>13</b>

## **Chapitre II Matériels et Méthodes**

<b>Tableau II.1</b> : Différents types de réactifs utilisés	<b>20</b>
<b>Tableau II.2</b> : Polymères et plastifiants utilisés dans la formulation des filmogènes.	<b>22</b>
<b>Tableau II.3</b> : 3 <sup>ème</sup> étape de la mesure de l'activité anti inflammatoire	<b>37</b>
<b>Tableau II.4</b> : 4 <sup>ème</sup> étapes de la mise en évidence de l'activité anti inflammatoire	<b>38</b>

## **Chapitre III Résultats et discussions**

<b>Tableau III.1</b> : Temps de séchage et épaisseur des films formuler	<b>40</b>
<b>Tableau III.2</b> : Résultat de dissolution dans l'eau des films	<b>41</b>
<b>Tableau III.3</b> : Résultats de test de perméabilité à la vapeur d'eau	<b>41</b>
<b>Tableau III.4</b> : Valeurs de la contrainte à la rupture ( $\sigma$ ), l'allongement à la rupture ( $\epsilon$ ) et le module d'élasticités (E)	<b>43</b>
<b>Tableau III.5</b> : Paramètres physico-chimiques de l'huile de lin	<b>51</b>
<b>Tableau III.6</b> : Epaisseur de l'oreille gauche des trois lots et le pourcentage d'œdème	<b>53</b>
<b>Tableau III.7</b> : Poids de l'oreille gauche et droite des trois lots et le pourcentage d'œdème	<b>54</b>



# *Liste des figures*

## **Chapitre I : Synthèse bibliographique**

<b>Figure I.1</b> : Représentation moléculaire des organismes végétaux : organisation des molécules de la cellulose.	<b>4</b>
<b>Figure I.2</b> : Représentation de la structure de la cellulose en plusieurs monomères de glucoses (n)	<b>5</b>
<b>Figure I.3</b> : HPMC (Hydroxypropyle méthyle cellulose)	<b>6</b>
<b>Figure I.4</b> : Structure moléculaire de l'hydroxypropyle méthyle cellulose ou R peut être H, CH <sub>3</sub> ou CH <sub>3</sub> CH-(OH)-CH <sub>2</sub>	<b>6</b>
<b>Figure I.5</b> : Synthèse du polyéthylène	<b>7</b>
<b>Figure I.6</b> : PVA (Poly alcool vinylique)	<b>8</b>
<b>Figure I.7</b> : Synthèse d'obtention du polyalcool vinylique	<b>8</b>
<b>Figure I.8.</b> Schématisation du mécanisme de plastification à l'échelle moléculaire	<b>10</b>
<b>Figure I.9</b> : Fleur bleue de <i>Linum usitatissimum</i>	<b>11</b>
<b>Figure I.10</b> : Fruit et graine de lin	<b>12</b>
<b>Figure I.11</b> : Coupe transversale de la structure de la peau	<b>14</b>
<b>Figure I.12</b> : mécanisme de l'inflammations	<b>17</b>
<b>Figure I.13:</b> Mécanisme de formulation du film.	<b>19</b>

## **Chapitre II Matériels et Méthodes**

<b>Figure II.1</b> : Graines de lin	<b>21</b>
<b>Figure II.2</b> : Pier a coulisse digitale	<b>23</b>
<b>Figure II.3</b> : Film sec	<b>23</b>
<b>Figure II.4:</b> Dessiccateur	<b>24</b>
<b>Figure II.5</b> : Schématisation d'une éprouvette lors d'un test de traction	<b>25</b>
<b>Figure II.6</b> : Modèle d'une courbe de traction	<b>25</b>
<b>Figure II.7</b> : Echantillon lors de l'essai de traction	<b>26</b>
<b>Figure II.8</b> : Rhéomètre MCR 302 Anton Paar Physica.	<b>27</b>
<b>Figure II.9</b> : spectrophotomètre infrarouge Shimadzu	<b>28</b>
<b>Figure II.10:</b> Montage Soxlet pour l'extraction de l'huile de lin	<b>29</b>
<b>Figure II.11</b> : Séparation du solvant avec un rota vapeur	<b>30</b>
<b>Figure II.12</b> : Changement de couleur au cours du teste indice du virage d'acidité	<b>32</b>
<b>Figure II.13</b> Souris après application de l'huile de croton	<b>37</b>

## Chapitre III Résultats et discussions

<b>Figure III.1 :</b> Aspect du film: Formation d'un film flexible transparent lors de l'application après séchage.	<b>39</b>
<b>Figure III.2:</b> Mécanisme de séchage du film	<b>40</b>
<b>Figure III.3:</b> Histogramme de la perméabilité de la vapeur d'eau	<b>42</b>
<b>Figure III.4 :</b> Courbes d'élasto-plasticité de divers films polymériques préparés.	<b>43</b>
<b>Figure III.5 :</b> Courbe d'écoulement des solutions filmogènes à 20°	<b>44</b>
<b>Figure III.6 :</b> Variation des deux modules de conservation G' et de perte G'' des solutions filmogènes à T=20°C	<b>46</b>
<b>Figure III.7 :</b> Variation du module de conservation G' des films à 20°C	<b>47</b>
<b>Figure III.8 :</b> Spectre Infrarouge de Polyvinyle Alcool (PVA)	<b>48</b>
<b>Figure III.9 :</b> Spectre Infrarouge de L'Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC)	<b>49</b>
<b>Figure III.10 :</b> Spectres infrarouge des différents films formulés	<b>50</b>
<b>Figure III.11 :</b> Huile de Lin extraite.	<b>50</b>
<b>Figure III.12 :</b> Oreilles droite et gauche de lot essai	<b>54</b>

# *Liste des abréviations*

**JECFA**: Joint Expert Committee for Food Additives

**HPMC** :Hydroxypropyl méthyl cellulose

**PVA** : Poly alcool vinylique.

**FTIR** : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.

$\sigma$  : contrainte à la rupture (MPa).

$\varepsilon$  : l'allongement à la rupture (%).

**E** : le module d'élasticités (MPa).

**Rdt** : rendement

$\rho_h$  : la masse volumique de l'huile

$\rho_e$  : la masse volumique de l'eau

**d** : la densité

**IA** : l'indice d'acide

**IS** : l'Indice de saponification

**IP** :Indice de peroxyde

**II** : Indice d'iode

**G'** : module élastique

**G''** : module visqueux

## I.1. Introduction

Ces dernières années, un certain engouement pour les biomatériaux en général et pour les biopolymère en particulier sont apparus. En effet, l'industrie pharmaceutique s'oriente vers des matières premières issues du naturel d'où une conception de produits et de procédés permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances nocives. Ces polymères connaissent un réel essor à cause de leurs origines naturelles et surtout de leur caractère biodégradable et biocompatible [2].

## I.2. Polymères :

### I.2.1 Polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères d'oses de très hautes masses molaires. Ils sont issus de différentes sources et ont été largement étudiés et utilisés pour leurs propriétés techno-fonctionnelles dans les secteurs pharmaceutiques, cosmétiques, de l'industrie papetière, agroalimentaire, et dans l'extraction pétroliers [3].

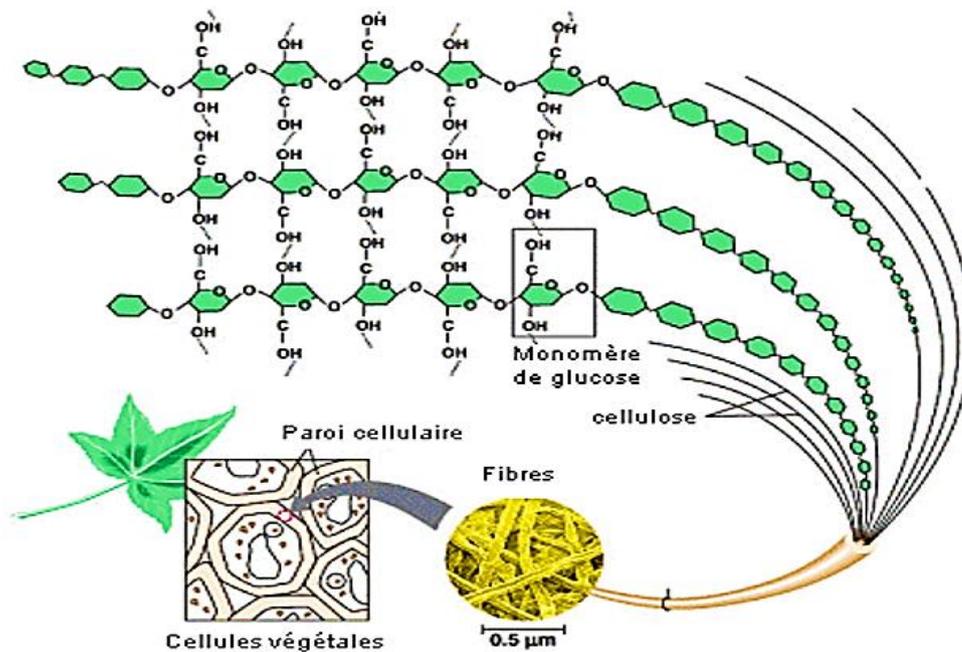
Les sources de polysaccharides sont très diverses. Ils peuvent provenir de plantes supérieures, de champignons, d'algues et de bactéries [4]. Les polysaccharides peuvent être des composés de réserve comme l'amidon, des macromolécules de structure telles que la cellulose ou les hémicelluloses.

L'isolement, la purification et l'utilisation des polysaccharides dépendent de leurs caractéristiques structurales mais également des matrices biologiques où ils sont présents. Les structures des polysaccharides isolés à partir de biomasses d'origines diverses sont extrêmement complexes et variées. Elles sont très majoritairement constituées d'hexoses et/ou de pentoses liés les uns aux autres par des liaisons O-glycosuriques. On distingue les homopolysaccharides constitués d'un seul type d'oses et des hétéropolysaccharides constitués de plusieurs oses.<sup>5</sup>

### I.2.2. La cellulose

Les macromolécules de cellulose associées forment des micro-fibrilles, qui elles-mêmes associées en couches, forment les parois des fibres végétales. Cela est renforcé par l'établissement de liaisons hydrogènes entre les molécules de glucose des différentes chaînes

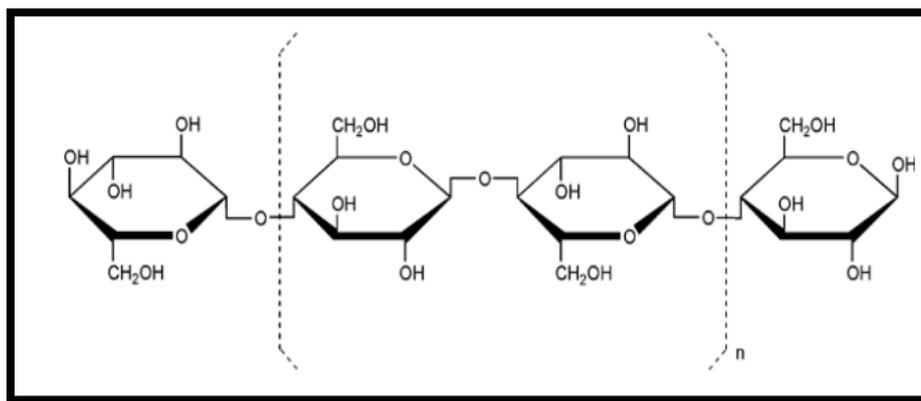
[6,7]. La cellulose est le principal constituant du bois, elle se situe dans la membrane cytoplasmique des cellules comme représentée dans la **Figure I.1**



**Figure I.1** : Représentation moléculaire des organismes végétaux : organisation des molécules de la cellulose

La cellulose constitue la matière organique la plus abondante dans la nature ; en effet elle représente plus de 50 % de la biomasse. La quantité synthétisée par les végétaux est estimée à 50-100 milliards de tonnes par an, ce qui lui donne une position spéciale. C'est une des matières premières les plus utilisées dans le domaine industriel.

La cellulose est un polymère correspondant à la combinaison de plusieurs molécules de glucose, liées entre elles. Sa structure est donnée par formule suivante représentée dans la **Figure I.2** ci-dessous. Les différents monomères de glucose sont liés entre eux par des liaisons bêta 1-4, conduisant à une structure linéaire [8,9].



**Figure I.2** : Représentation de la structure de la cellulose en plusieurs monomères de glucoses (n) [10].

### I.2.2.1 Les dérivés de la cellulose

Les principales familles de dérivés cellulosiques sont les esters et les éthers [7]. Les esters de celluloses sont obtenus par estérification de la cellulose ; on peut noter comme exemple l'acétate de cellulose.

Les éthers de cellulose quant à eux sont obtenus par éthérification. En fonction du groupement éther, on distingue les éthers de celluloses insolubles dans l'eau comme l'éthylcellulose et les éthers de cellulose solubles dans l'eau, comme :

- Les carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique CMC(E 466),
- La méthylcellulose (E 461),
- L'hydroxypropylcellulose HPC (E 463),
- L'éthylméthylcellulose MEC(E 465),
- L'hydroxypropylméthylcellulose HPMC(E 464)).

Les dérivés de cellulose sont généralement produits en différentes qualités qui se distinguent par leur degré de substitution et de polymérisation (viscosité). L'un des agents matriciels des plus utilisés est l'hydroxypropylméthylcellulose.

#### I.2.2.1.1 Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC)

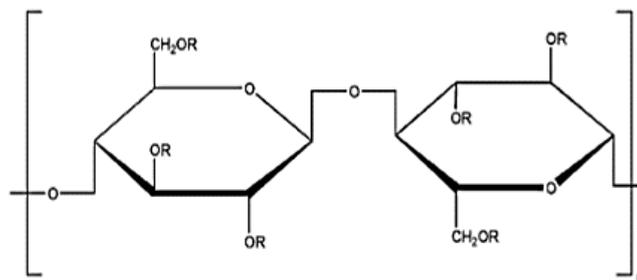
- L'Hydroxypropyl méthyl cellulose est une poudre fluide, sans odeur et sans goût, légèrement blanchâtre, fibreuse ou granuleuse, le JECFA [11]. a confirmé sa sécurité dans

l'utilisation des aliments. L'HPMC à une capacité de formation de film à des concentrations de 2-20% les différentes propriétés d'HPMC sont mentionnées dans le **Tableau I.1**.



**Figure I.3 :** Présentation de la poudre du polymère Hydroxypropyl méthyl cellulose

L'HPMC est une modification synthétique du polymère naturel 'la cellulose'. Plus précisément, il s'agit d'une modification de la cellulose alcaline, qui est produite lorsque la pâte de bois purifiée est traitée avec une solution à 18% d'hydroxyde de sodium. Des groupes éther méthylique et hydroxypropylique sont introduits dans la molécule en faisant réagir la cellulose alcaline avec du chlorure de méthyle et de l'oxyde de propylène, respectivement. Ces groupes ajoutés confèrent à la molécule ses propriétés uniques d'être solubles dans l'eau froide, tout en présentant une gélification réversible lorsqu'ils sont chauffés et refroidis [12,13].



**Figure I.4 :** Structure moléculaire de l'hydroxypropyle méthyle cellulose ou R peut être H, CH3 ou CH3CH-(OH)-CH2 [10].

L'HPMC est largement utilisé dans les industries des produits alimentaires, des médicaments et des compléments alimentaires. Les propriétés physiques et chimiques de HPMC décrites ci-dessus font de ces matériaux utiles dans l'industrie alimentaire en tant que stabilisants d'émulsions et de mousses, en remplacement de la graisse et en masse non calorique. Agent dans les aliments, comme barrière à l'huile et à la rétention d'humidité, et comme liant. HPMC confère peu ou pas de goût aux aliments)[14].

Tableau I.1 : propriétés et principale découvertes D'HPMC

Propriétés	principales découvertes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poudre blanche, crémeuse, sans odeur et sans goût</li> <li>• M 10 000–1 500 000</li> <li>• Soluble dans l'eau froide, mais insoluble dans le chloroforme et l'éthanol</li> <li>• Viscosité (<math>\eta</math>) 3–100 000 MPa. s</li> <li>• Polymère non ionique.</li> <li>• Les solutions sont stables à pH 3,0 à 11,0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacité de formation de film à des concentrations de 2-20%</li> <li>• Utilisé généralement pour la libération contrôlée et / ou retardée de la substance actif</li> <li>• Libération initiale du médicament par éclatement suivie d'une diffusion lente ou prolongée du médicament.</li> </ul>

### I.2.3 Les Polymère vinylique : [15]

Les polymères vinyliques sont faits de monomères vinyliques, c'est à dire de petites molécules contenant des doubles liaisons carbone-carbone.

C'est la plus grande famille de polymères. on passe d'un monomère vinylique à un polymère vinylique en utilisant le plus simple des polymères vinyliques, le polyéthylène comme exemple (**Figure I.5**), la synthèse du polyéthylène est fait à partir du monomère «éthylène» Après la polymérisation les molécules d'éthylène sont attachées selon l'axe de leur double liaison, pour former une longue chaîne de plusieurs milliers d'atomes de carbone contenant uniquement des liaisons simples entre les atomes.

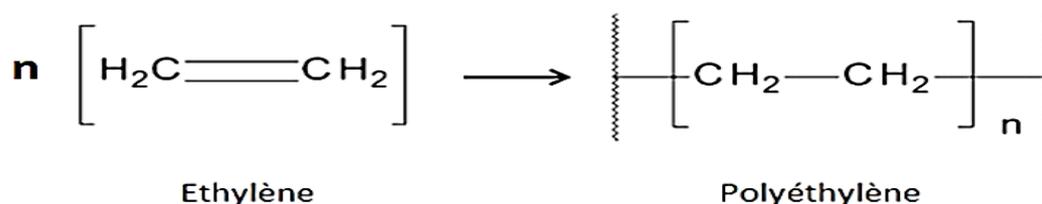


Figure I.5 : Synthèse du polyéthylène

On trouve des polymères vinyliques plus sophistiqués, faits de monomères dans lesquels un ou plusieurs des atomes d'hydrogène de l'éthylène ont été remplacés par un autre atome ou groupe d'atomes.

### I.2.3.1 Le poly alcool vinylique : [16]

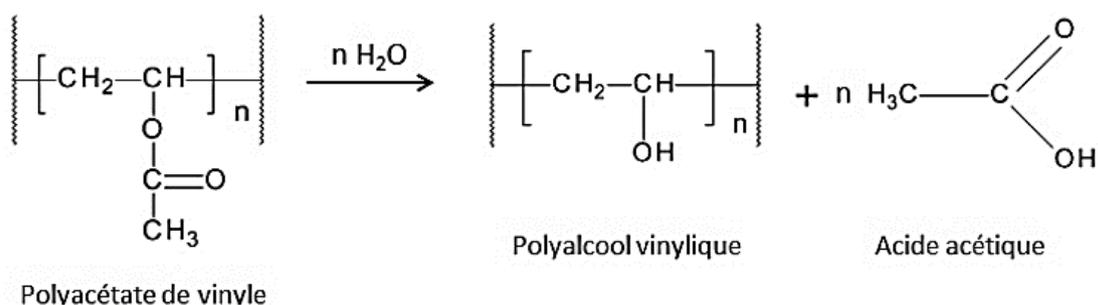
Le PVA est une résine blanche ou légèrement jaunâtre, insoluble dans les solvants organiques et soluble dans l'eau, surtout à chaud ces principales propriétés sont mentionnées dans le **Tableau I.2**.

Le PVA II est obtenu par hydrolyse du polyacétate de vinyle. Le produit final peut contenir un nombre variable de groupements "acétyle".



**Figure I.6** : présentation de la poudre du polymère Polyalcool vinylique (PVA)

Le poly (alcool vinylique) a une des structures  $-\text{[CH}-\text{CHOH}]_n-$  c'est la plus simple de tous les polymères hydrosolubles.



**Figure I.7** : Synthèse d'obtention du polyalcool vinylique [16].

Le PVA a des propriétés adhésives, sa résistance aux solvants, sa biocompatibilité et sa capacité à diminuer la tension de surface en solution, il a trouvé des applications multiples à la fois dans la papeterie, l'industrie textile, les cosmétiques, les médicaments ou encore comme émulsifiants et dispersants [17].

**Tableau I.2 :** propriétés et principales découvertes du PVA

Propriétés	Principale découvertes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poudre granulaire blanche à crème de couleur</li> <li>• PM 20 000-200 000</li> <li>• Polymère synthétique hydrosoluble</li> <li>• Polymère non ionique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Films très souples</li> <li>• Principalement utilisés dans les préparations polymères ophtalmiques à Concentration 3-5%</li> <li>• Valeurs d'allongement à la rupture plus élevées</li> </ul>

### I.3 Les plastifiants

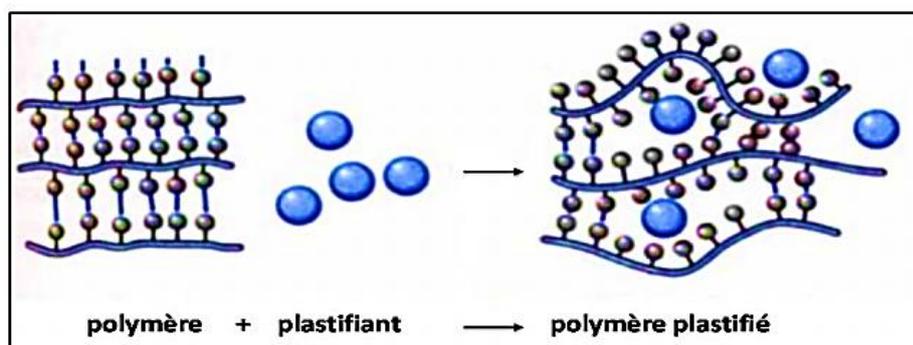
Les plastifiants sont généralement des additifs de bas poids moléculaire qui confèrent de la flexibilité à un polymère.

Les esters organiques, les esters de phosphate, les esters d'acides gras et les dérivés du glycol sont des exemples des plastifiants couramment utilisés, l'incorporation d'un plastifiant a pour effet de réduire la fragilité du film, en lui rend plus résistant et plus souple [18,19]. Cette amélioration des propriétés mécaniques est une conséquence du fait que le plastifiant augmente le volume libre entre les chaînes de polymères, et augmentant ainsi leur mobilité [18]. De plus, cette caractéristique souhaitable s'adapte au mouvement de la peau.

En outre, la présence des plastifiants modifie les propriétés fonctionnelles des films avec en général une diminution de la résistance, de la rigidité et des propriétés barrière, et une augmentation de la flexibilité et de l'élongation maximale.

Des exemples de plastifiants de lipophilie variable (sont présentés dans le tableau). En général, les plastifiants les plus efficaces ont des caractéristiques structurelles communes avec le ou les polymères dans lesquels ils sont incorporés [20].

La compatibilité des plastifiants et les polymères peuvent également avoir un effet important sur la libération du médicament [21].



**Figure I.8.** Schématisation du mécanisme de plastification à l'échelle moléculaire [22].

Le tableau au-dessus 'Tableau I.3' représente quelque plastifiant utilisé dans la formulation des films polymérique.

**Tableau I.3 :** Plastifiants Utilisé dans la formulation des films [23].

Groupe	Hydrophile/Lipophilie	Plastifiant
Glycérol et esters	Hydrophile	Glycérine, Glycérine triacétate, Glycérol tributyrate
Glycol dérivatives	Hydrophile	Propylène glycol, Polyéthylène glycol
acide Phtalique esters	Lipophile	Dibutyl phtalate, Diéthyl phtalate

## I.4 Linum usitatissimum

### I.4.1 Graines de lin

#### I.4.1.1 Généralités

Lin ou fax ou l'Insee, est une des plus anciennes plantes cultivées (**Figure I.9**) pour son huile et sa fibre. Le nom botanique, *Linum usitatissimum* a été donné par Linnaeus en 1857 dans son livre "Spécifs Plant arum [24].



**Figure I.9** : Fleur bleue de *Linum usitatissimum*

L'usage du lin par l'homme est attesté depuis plus de 30 000 ans. La plante est originaire d'Asie de l'Ouest et de la Méditerranée, cultivée comme source de fibre depuis au moins 5000 ans avant JC, elle est devenue principalement cultivée pour son huile.

Son nom latin « *Linum usitatissimum* » (lin de tous les usages) est amplement mérité, C'est une plante rare à l'état spontané, elle est cultivée en qualité de plante textile ou oléagineuse en fonction de la variété considérée.

Il existe environ 180 variétés de lin cultivé (*Linum usitatissimum*). Il y a plus de 200 variétés cultivées dans la liste de l'organisation du commerce et développement économique (OCDE), destinée au commerce international. Dans le monde, il y a environ 10 000 lignées pures ou écotypes conservés dans des collections. La production annuelle de lin est de 3,06 millions de tonnes. Le Canada est le plus grand producteur de lin, environ 38% de la production mondiale, suivie par la Chine, les Etats-Unis, l'Inde et l'UE [24].

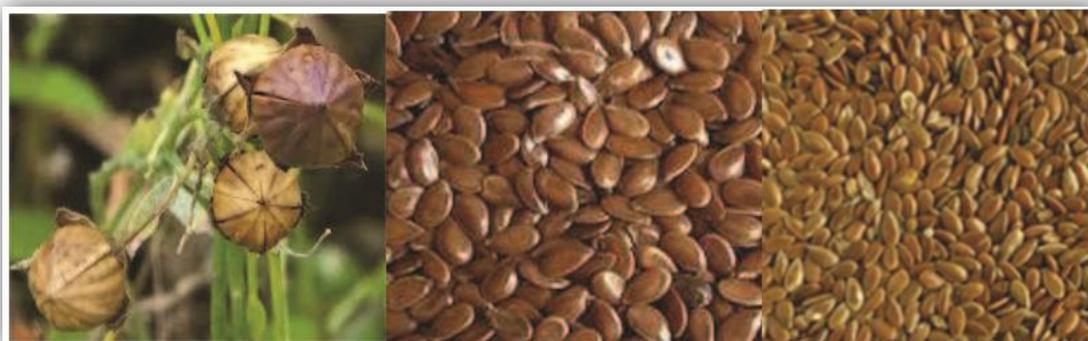
#### **I.4.1.2 Description botanique :**

C'est une plante dicotylédone autogame qui appartient à la famille des linacées et au genre *Linum*. Le lin est une plante annuelle, bisannuelle ou vivace, d'une extrême finesse, assez peu profondément enracinée (racine pivotante) car le lin est arraché, il n'est pas fauché.

Cette plante pousse à une hauteur maximale de 60 cm, aux formes élancées et des tiges très fibreuses, feuilles lancéolées ayant trois veines, jusqu'à 4 cm de long et 4 mm de large et ses fleurs bleu vif ont jusqu'à 3 cm de diamètre.

Les capsules de fruits sphériques contiennent deux graines dans chacune des cinq compartiments. La graine est plate et ovale avec une extrémité pointue (**Figure I.10**). Elle possède une surface lisse et brillante. Sa couleur varie du brun foncé au jaune.

La texture de la graine de lin est croquante et moelleuse possédant un goût agréable de noisette [24].



**Figure I.10** : Fruit et graine de lin

#### **I.4.1.3 Compositions**

L'huile de lin est unique parce qu'elle est composée de 73% d'acides gras polyinsaturés (AGPI), de 18% d'acides gras mono-insaturés (AGMI) et de 9% d'acides gras saturés (AGS), ce qui en fait un aliment pauvre en graisses saturées (**Tableau I.2**). Elle est également connue comme étant la source la plus riche en oméga-3 (n-3) acides gras, ALA, qui comprend 55% des acides gras totaux. Le pourcentage de matières grasses que l'ALA dans l'huile de lin est 5,5 fois plus élevé que celle des noix et de l'huile de canola) [24].

**Tableau I.4** : Acides gras de l'huile de lin

<b>Paramètres</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Acide Gras Saturé</b>	9
<b>AG Mono insaturé</b>	18
<b>Acide Linoléique (omega-6)</b>	16
<b>Acide <math>\alpha</math>-Linoléique (omega-3)</b>	57

La graine contient environ 40% lipides, 30% de fibres alimentaires et 20% de protéines (**Tableau I.3**). Elle est riche en lipides, essentiellement des huiles insaturées : l'acide alphalinolenique (ALA) ou omega-3, l'appellation linoléique provient de l'allemand lein oïl (huile de lin). La composition chimique varie considérablement entre les variétés et dépend aussi des conditions de l'environnement dans lesquelles la plante est cultivée. Les cotylédons contiennent 75% de lipides et 76% de la protéine est trouvée dans les semences. L'endosperme contient seulement 23% des lipides et 16% de protéines [24].

**Tableau I.5** : Composition chimique (%) des grains de lin

Humidité	Protéine	Lipide	Fibre	Cendre
7,4	23,4	45,2	-	3,5
4-8	20-25	30-40	20-25	3-4

#### I.4.2 Huile de lin

L'huile de lin ou huile de graines de lin est une huile de couleur jaune d'or, tirée des graines mûres du lin cultivé, pressées à froid et/ou à chaud ; ou elle est extraite par un solvant, en vue de l'usage industriel ou artistique. En plus des utilisations comestibles de cette huile, elle est connue comme huile anti-inflammatoire, antioxydante et analgésique, par conséquent, en raison des propriétés bénéfiques mentionnées, il est utilisé dans plusieurs études sur divers sujets tels que le rhumatisme, les affections dermatologiques, le cancer du sein et même la kératoconjonctivite [25].

L'utilisation topique de l'huile de lin a été approuvée pour une variété de problèmes de peau. Par exemple, la pharmacopée nationale brésilienne a approuvé son administration topique dans les cas de prurit et chez les patients brûlés, en outre, certaines études ont porté sur l'utilisation topique de ce composé dans des modèles animaux de cicatrisation de plaies cutanées et dans la prévention de l'excoriation cutanée lors d'une péri-iléostomie. Aucune toxicité n'a été rapportée dans de telles études l'huile de lin pourrait jouer un rôle anti-inflammatoire lorsqu'elle est utilisée par différentes voies d'administration [25].

En fait, son inhibition sur la prostaglandine E<sub>2</sub>, le leukotriène B<sub>4</sub>, l'histamine et la bradykinine peut en faire un puissant agent anti-inflammatoire contre les phases inflammatoires distinctes, comparable à l'aspirine standard, de plus, L'activité analgésique de

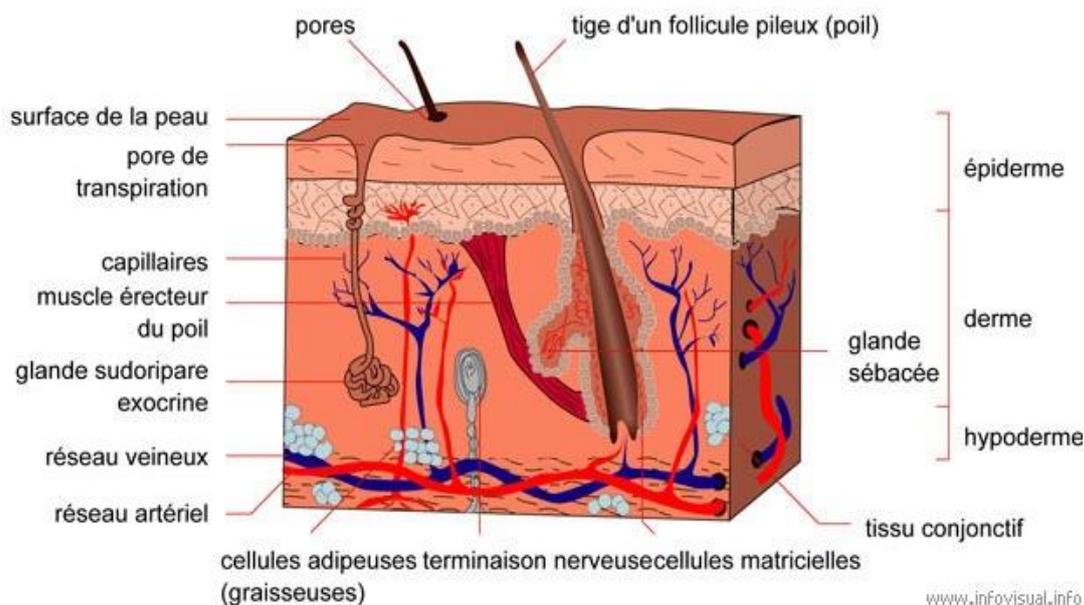
l'huile de lin peut être due à une combinaison de son effet inhibiteur de prostaglandine, d'histamine, de bradykinine et d'acétylcholine, en outre, l'huile de lin est un médicament bien connu et fréquemment utilisé dans la médecine traditionnelle iranienne (MIT) [25].

## I.5 physiologie et Inflammation de la peau

### I.5.1 La peau

#### I.5.1.1 Structure de la peau :

La peau, plus qu'une enveloppe est un organe à part entière, C'est un organe membraneux, doux, épais, résistant, flexible, imperméable, recouvrant tout le corps comme une enveloppe protectrice et le sépare de l'environnement. Il comprend de la superficie en profondeur trois couches l'épiderme, le derme et l'hypoderme [26].



**Figure I.11 :** Coupe transversale de la structure de la peau

#### ➤ L'épiderme :

L'épiderme est la partie superficielle de la peau, non vascularisé, mince [27], C'est un épithélium pavimenteux stratifié constitué de plusieurs couches, avec des cellules basales qui se chargent progressivement de kératine, et migrent vers la surface en perdant leur noyau pour régénérer l'épiderme : les kératinocytes, et par le même mécanisme, les possibilités de cicatrisation spontanée de toute brûlure.

On y trouve également des cellules chargées de mélanine : les mélanocytes, ainsi que les cellules de langerhans qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire, et les cellules de Merkel qui jouent un rôle dans la sensibilité tactile [28].

➤ **Le derme :**

Le derme est la deuxième couche de la peau, il se situe en dessous de l'épiderme [28], Il est un tissu conjonctif richement vascularisé et innervé, contenant du collagène et des fibres élastiques (fibroblastes). C'est également là que l'on trouve les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares.

Il a un rôle de soutien, de nutrition et conditionne la qualité de la cicatrisation [28].

➤ **L'hypoderme :**

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau située sous le derme. C'est une couche graisseuse sous-cutanée mal vascularisée, d'épaisseur variable, il joue deux rôles:

- Diminuer les pressions auxquelles la peau est soumise.
- Il protège l'organisme contre les variations de température [29].

**I.5.1.2 Rôle de la peau :**

La structure complexe sert de barrière entre le milieu extérieur et l'intérieur du corps et possède deux rôles majeurs :

- a) **Un rôle de communication :** entre l'organisme et le milieu environnant : la peau permet de capter les stimuli de l'environnement grâce à ses récepteurs (toucher, pression, douleur et température) ou encore de réguler la température corporelle via la transpiration [29].
- b) **Rôle de protection :** La peau a un rôle de protection vis-à-vis des agents traumatisants grâce à la combinaison des propriétés de dureté, de fermeté, d'élasticité et d'amorti le tissu cutané et assurer l'imperméabilité par la couche cornée et le film hydrolipidique.  
La peau est imperméable à l'eau et aux ions ainsi qu'à certains agents chimiques, la couche cornée permet aussi des échanges gazeux (respiration cutanée) [30].
- c) **Rôle dans l'immunité :** L'immunité est assurée par divers éléments de la peau :
  - Flore bactérienne endogène, rôle de la structure épidermique
  - Cellules immunitaire épidermiques et les Cellules immunitaires dermiques [31].

**d) Rôle dans la régulation thermique :** La peau assure :

- La sudation est assurée par les glandes sudoripares, l'évaporation permet de diminuer la température superficielle. Les poils jouent aussi un rôle en facilitant l'évaporation.
- Une vasodilatation entraîne une diminution de la température corporelle, une vasoconstriction l'augmente et isolation thermique du tissu adipeux hypodermique [32].

**e) Rôle dans la fonction sensorielle :**

La fonction sensorielle est assurée par les nombreuses terminaisons nerveuses permettant de ressentir différents stimuli et rôle des cellules de Merkel. La densité de répartition des terminaisons nerveuses varie selon les endroits du corps. Les poils jouent un rôle en amplifiant le contact [33].

**f) Rôle de transformation :-** Transformation de la vitamine D :

Synthèse de cholécalciférol au niveau cutané, à partir du cholestérol sous action des rayons UV.

**I.5.2. inflammation de la peau :**

L'irritation ou inflammation de la peau est un problème dermatologique qui correspond à un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression. Celle-ci peut être externe comme une blessure, une infection, un traumatisme, ou internes [35] comme « l'urticaire » accompagnée par la sensation de brûlure et de démangeaison, peut entraîner l'apparition des cloques et des réactions allergiques généralement elle est causées par certains médicaments, aliments ou produits chimiques, aussi on a « L'eczéma » qui est aussi une maladie de peau non contagieuse. La peau devient enflammée, rouge, sèche et prurigineuse, il peut être causé par le stress, par des produits chimiques irritants ou par des allergènes etc. [36].

**I.5.2.1 mécanisme de l'inflammation [36]**

C'est la présence sur la peau des quatre points cardinaux de l'inflammation :

- La rougeur.
- La chaleur.
- Le gonflement.
- Et la douleur.

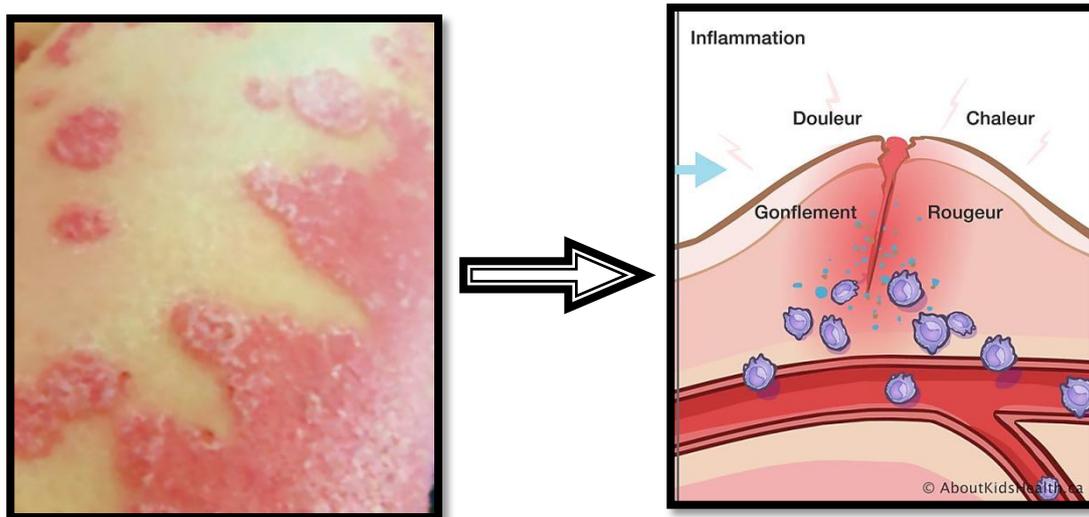


Figure I.12 : mécanisme de l'inflammation [37,38]

## I.6 les gels

### I.6.1 Généralité

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 [40].

Le développement de formulations transdermiques est centré sur l'emploi de plusieurs polymères en tant qu'agents de formation de film ainsi que des agents gélifiants. L'administration du gel qui a un pouvoir pour la formation de film comprend l'application d'une dose sur les bras, les épaules, les parties internes des cuisses ou abdominaux pour former un film bio adhésif mince sur la peau [41].

La substance médicamenteuse est dissoute dans un véhicule filmogène et est ainsi incorporé dans le film formé sur la peau. Le film peut fonctionner comme un réservoir externe ou limiter la fourniture de la substance médicamenteuse sur la peau en contrôlant ainsi la libération du médicament [41].

### I.6.2 Les Types de gel :[42]

Selon la Pharmacopée européenne, les gels sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants.

- Les gels lipophiles, les excipients sont habituellement la paraffine liquide additionnée de polyéthylène ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc [42].
- Les gels hydrophiles ou les hydrogels sont des gels aqueux contenant des polymères hydrophiles qui forment réseau tridimensionnel dans l'eau [39]. l'excipient est habituellement sont l'eau, du glycérol ou du polyéthylène glycol, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium

Donc on parle d'hydrogels si la phase liquide est l'eau et d'oléogels si elle est huileuse

### **I.7 Médicament : [43]**

La pénétration du médicament à travers la peau est principalement déterminée par la solubilité, la structure moléculaire, et lipophilicity.

En général, les composés plus petits diffusent plus facilement à travers la peau que les plus grands et les flux maximums de médicaments dont le poids moléculaire est supérieur à 500 Dalton

En ce qui concerne les Filmogènes, la perméabilité cutanée reste dépendante de la nature du médicament, le type de polymère utilisé qui à un impact sur la libération et la percutané et absorption du principe actif par la suite.

En ce qui concerne l'effet «réservoir» de la peau, il est évident que les médicaments, qui sont plus lipophiles sont des candidats «idéaux» pour une pénétration, conviendrait mieux pour atteindre le profil de délivrance soutenu recherché par le film résiduel de filmogène.

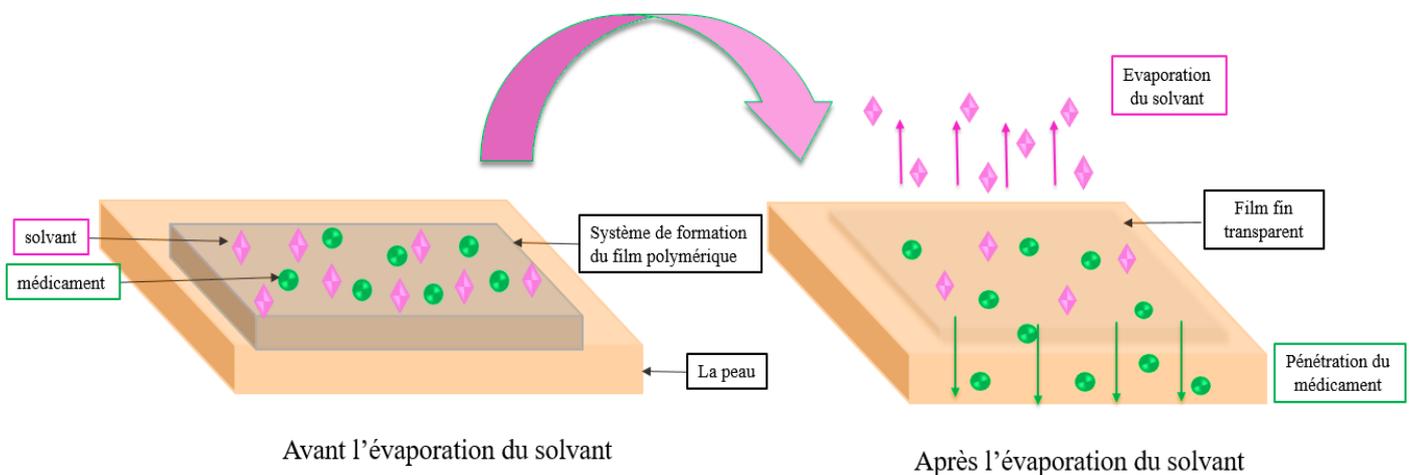
#### **I.7.1 Capacités de pénétration des produits dans la peau [44]**

L'obstacle principal à la pénétration des médicaments appliqués sur la peau est constitué par la couche cornée (Stratumcorneur), partie la plus superficielle de l'épiderme.

Le stratum corneum est une couche de faible épaisseur (10 à 20 microns) mais très importante dans le maintien de l'homéostasie cutanée et dans la régulation des échanges thermiques et hydriques avec L'extérieur, il est réalisé par la différenciation terminale des kératinocytes de l'épiderme et constitue littéralement un mur peu perméable à la pénétration des substances actives.

### I.7.2 Mécanisme de formation du film et de pénétration du médicament :

Le système de formation de film s'applique directement sur la peau et forme un film fin et transparent in situ lors de l'évaporation du solvant, comme indiqué dans la figure I.13. Après l'application de la formulation sur la peau, la composition du système de formation du film change considérablement en raison de la perte de la composante volumique du véhicule qui entraîne la formation de film résiduel à la surface de la peau. Augmentation du flux de médicament à travers la peau en augmentant l'activité thermodynamique de la formulation sans affecter la barrière cutanée, réduisant ainsi les effets secondaires ou l'irritation [45, 46].



**Figure I.13 :** Mécanisme de formulation du film.

## Objectif de travail

L'objectif de ce travail est de formuler et élaborer un biofilms polymérique a base d'hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC) et le polyvinyle alcool (PVA) à usage topique d'une part et étudié les propriétés thérapeutiques du film à travers l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire du l'huile de lin.

### II.1 Matériels

- **Réactifs** : Les réactifs utilisés dans les différentes étapes de la formulation des gels sont représentés dans le **Tableau II.1** :

**Tableau II.1** : différents types de réactifs utilisés.

Réactifs	Origine
Hydroxypropyl methyl cellulose K15M (HPMC)	BIOPHARM, SPAEl Khroub
Polyvinyle Alcool (PVA)	BIOPHARM, SPA El Khroub
Dibutyl Phtalate (DBP)	Giréne Ain Beniane
Glycérol ( $\text{CH}_3\text{H}_8\text{O}_3$ )	Panreac, Espagne
Ethanol 97% ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	Panreac, Espagne
Hexane	Panreac, Espagne
Triéthanolamine	Venus, Blida

- **Matière végétale (graine de lin) :**

Les graines de lin utilisées pour extraire l'huile dans le laboratoire sont des graines commercialisées. Exporté de l'inde, Ces graines sont broyées en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique.



**Figure II.1** : Graine de lin

## II.2 Méthodes

### II.2.1 Préparation des sol/gel :

#### ✓ Gels/solution type A :

Une quantité appropriée du Hydroxypropyl Méthyle Cellulose (HPMC) a été trempé dans l'eau froide et laissé dissolus pendant 18h jusqu'à la dissolution totale du polymère, puis on ajoute le plastifiant et de l'éthanol, ensuite on laisse la solution sous agitation pendant 2h, suivi par une neutralisation avec de la triéthanolamine (TEA) sous agitation jusqu'atteindre un pH égale à (6.8 à 7).

#### ✓ Gels type B :

Une quantité appropriée du Polyvinyle alcool (PVA) a été trempé dans de l'eau chaude (70°C) jusqu'à dissolution total du polymère, puis on ajoute la quantité suffisante du plastifiant et de l'éthanol et on place la solution sous agitation pendant 2h suivi par une neutralisation avec de la triéthanolamine (TEA) sous agitation jusqu'atteindre un pH égale à (6.8 à 7).

#### ✓ Gels type C

Une quantité d' HPMC a été dissolus dans l'eau froide et laissé pendant 18h sous agitation jusqu'à la dissolution totale du polymère. D'autre part, une quantité appropriée du PVA a été trempé dans de l'eau chaude (70°C) jusqu'à dissolution total du polymère, puis laisser sous agitation pendant 18h à température ambiante.

On fait mélanger les deux solutions, ensuite on adopte la même méthode décrite précédemment.

**Tableau II.2 :** Polymères et plastifiants utilisés dans la formulation des solutions filmogènes.

Type	N°	Polymères	W%	Plastifiants	W%	Solvant
<b>A</b>	01	HPMC	4%	Glycérol	20%	EOH/Eau
	02	HPMC	3%	DBP	30%	EOH/Eau
	03	HPMC	3%	DBP/Glycérol	30%	EOH/Eau
<b>B</b>	01	PVA	3%	Glycérol	20%	EOH/Eau
	02	PVA	2%	DBP	20%	EOH/Eau
	03	PVA	2%	DBP/Glycérol	20%	EOH/Eau
<b>C</b>	01	PVA/HPMC	2%/2%	DBP	20%	EOH/Eau
	02	PVA/HPMC	2%/2%	Glycérol	40%	EOH/Eau
	03	PVA/HPMC	2%/2%	DBP/Glycérol	30%	EOH/Eau

## II.2.2 Caractérisation et méthode analytique

### II.2.2.1 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.2**).



**Figure II.2 :** Pier à coulisse digitale

### II.2.2.2 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.

### II.2.2.3 Détermination de la perméabilité à la vapeur d'eau [47]

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.3 :** Film sec

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 de 58% d'humidité relative.

Ils sont maintenus à une température déterminée pendant 3 h et pesés après des intervalles prédéterminés (chaque 20/50/110/170 min).



**Figure II.4:** 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  $A$  (cm<sup>2</sup>) et le temps  $t$  (h) :

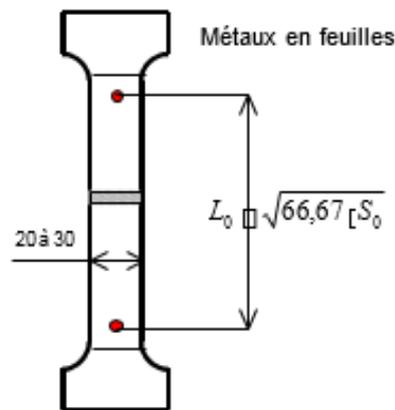
$$WVP = \frac{W}{tA} \quad \text{(Equation II.1)}$$

#### II.2.2.4 Etude mécanique [48]

##### ❖ Essai de traction

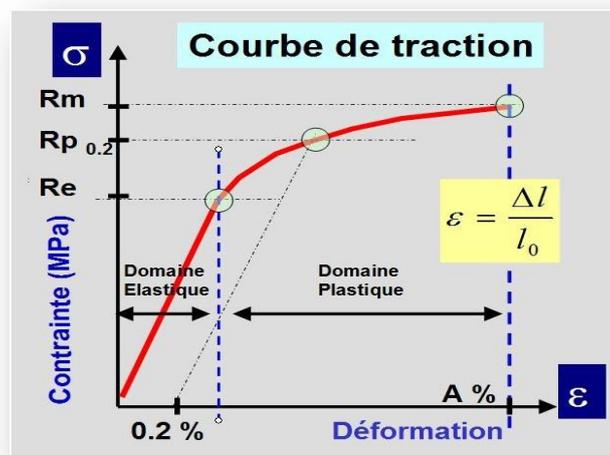
L'Essai de traction a été effectuée au niveau du CRTI de CHERAGA, ce test consiste à soumettre une éprouvette normalisée à un effort uniaxiale jusqu'à la rupture pour déterminer les caractéristiques mécanique du matériau (limite d'élasticité, résistance à la rupture, allongement à la rupture ...).

Les essais sont réalisés à la température ambiante sur des éprouvettes (films) normalisées dimensionnée de 30\*50\*0.05 mm, à l'aide d'une machine de capacité de 600 kN.



**Figure II.5** : schématisation d'une éprouvette lors d'un test de traction

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



**Figure II.6** : 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 1 mm/min jusqu'à rupture.



**Figure II.7:** échantillon lors de l'essai de traction

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

- ❖ La contrainte maximale à la rupture  $\delta$  (MPa) :

$$\delta = \frac{F_{max}}{S} \quad \text{(Equation II.2)}$$

Avec :

S est la section initiale de l'éprouvette ( $m^2$ ) et égale au produit de l'épaisseur p ar 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 :

$$E = \frac{\delta}{\varepsilon} \quad \text{(Equation II.3)}$$

Avec :  $\delta$  la contrainte (N/m<sup>2</sup> ou MPa) et  $\varepsilon$ , la déformation (%).

- ❖ Le pourcentage de déformation nominale (allongement) du film au point de rupture % Il correspond au rapport entre l'allongement et la longueur de référence (initiale) :

$$\varepsilon_n = \left( \frac{\Delta l}{l_0} \right) \times 100 \quad \text{(Equation II.4)}$$

Avec :

$\Delta L = \ell - \ell_0$  : Allongement à la rupture (mm).

$\ell_0$  : longueur initiale de l'éprouvette.

$\ell$  : longueur finale de l'éprouvette.

### II.2.2.5 Etude rhéologique : [49]

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 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.4**). Les tests ont été effectués à température ambiante.



**Figure II.8** : Rhéomètre MCR 302 Anton Paar Physica.

#### II.2.2.5.1 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.2.2.5.2 Etude d'écoulement

Dans un écoulement de cisaillement simple, le fluide est placé entre deux plans parallèles distants de "0.5 mm", dont l'un est en translation par rapport à l'autre.

### II.2.2.6 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.9).



**Figure II.9** : 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 PVA et HPMC et sous forme des films pour les échantillons à 25 ° C, La région spectrale variait de 4000 cm<sup>-1</sup> à 500 cm<sup>-1</sup>.

## II.2.3 Test de l'activité anti-inflammatoire de l'huile de lin à travers les films

### II.2.3.1 Extraction de l'huile de lin :

#### ❖ Extraction par Soxhlet [27]

La méthode d'extraction solide-liquide la plus utilisée dans les laboratoires reste néanmoins la méthode de Soxhlet. La technique consiste à placer un échantillon solide dans une cartouche de cellulose poreuse. Ce réceptacle est ensuite positionné dans un extracteur de Soxhlet muni d'un réfrigérant et d'un ballon de distillation contenant le solvant adapté à l'extraction de l'analyte cible (**Figure.II.10**). Son fonctionnement consiste en un lavage itératif de l'échantillon solide par l'intermédiaire de volumes de solvant fraîchement distillés.

Les volumes de solvant sont siphonnés régulièrement dans le ballon de distillation créant des cycles de lavage répétés jusqu'à épuisement complet du solide considéré ou jusqu'à obtention d'un pourcentage suffisant d'extrait. Suite à l'évaporation totale du solvant contenu dans le ballon de distillation, l'extrait sec peut être recueilli en vue de son analyse.

❖ **Appareillage :**

L'extraction d'huile végétale des graines de lin par Soxlet en utilisant le dispositif expérimental schématisé dans la figure **II.10**.



**Figure II.10:** Montage Soxlet pour l'extraction de l'huile de lin

Il est composé de :

- Une source de chaleur (chauffe ballon),
- Un ballon de distillation de capacité de 500 ml rempli au 300ml d'hexane surmonté par un Soxhlet contenant la matière végétale,
- Un coude reliant le Soxhlet au réfrigérant,
- Le réfrigérant est alimenté par un système de refroidissement.

### II.2.3.2 Protocole expérimental d'extraction de l'huile végétale [51]

L'extraction a été réalisée à l'aide d'un extracteur de Soxhlet, une masse d'échantillon solide (45 g de graines de lin), pesée est placée dans un papier filtre bien fermé de manière à éviter les transferts des particules d'échantillon solides dans le ballon de distillation à son tour placé dans la chambre d'extraction d'un appareil de Soxhlet de 250 mL de capacité. L'échantillon solide est ensuite extrait sous reflux. Le papier filtre est alors retiré de la chambre du Soxhlet. L'huile végétale est récupérée après l'évaporation de l'hexane dans un évaporateur rotatif à 68°C, ensuite elle est mise dans un flacon propre, pesée et conservée à 4°C à l'abri de la lumière pour d'autres utilisations.



**Figure II.11** : Séparation du solvant avec un rota vapeur

### II.2.3.3 Caractérisation de l'huile de lin

#### ❖ Analyse physique :

#### II.2.3.3.1 Détermination de rendement en huile : [50]

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

$$Rdt = \left( \frac{m_0}{m_1} \right) \times 100 \quad \text{(Equation II.5)}$$

Où :

$m_0$  : Masse en grammes de l'huile récupérée.

$m_1$  : Masse en grammes de la prise d'essai (les graines broyées).

### II.2.3.3.2 Densité relative :

#### Mode opératoire :

Par peser 1 ml d'huile obtenue puis calculer la masse volumique

✓  $\rho_h = m/v$  (g/ml)

✓  $\rho_e = 1$  g/ml

✓  $d = \rho_h / \rho_e$

#### ❖ Analyses chimiques :

### II.2.3.3.3 Mesure de l'indice d'acide (IA) :

#### ➤ Définition :

L'indice d'acide d'un corps gras est la quantité d'hydroxyde de potassium (KOH) exprimée en milligramme nécessaire pour neutraliser les acides gras libres contenus dans un gramme de corps gras.

C'est un dosage qui nous permet de connaître le degré d'altération de l'huile et d'estimer le taux d'acides gras libres dans l'huile [50]

#### ➤ Principe :

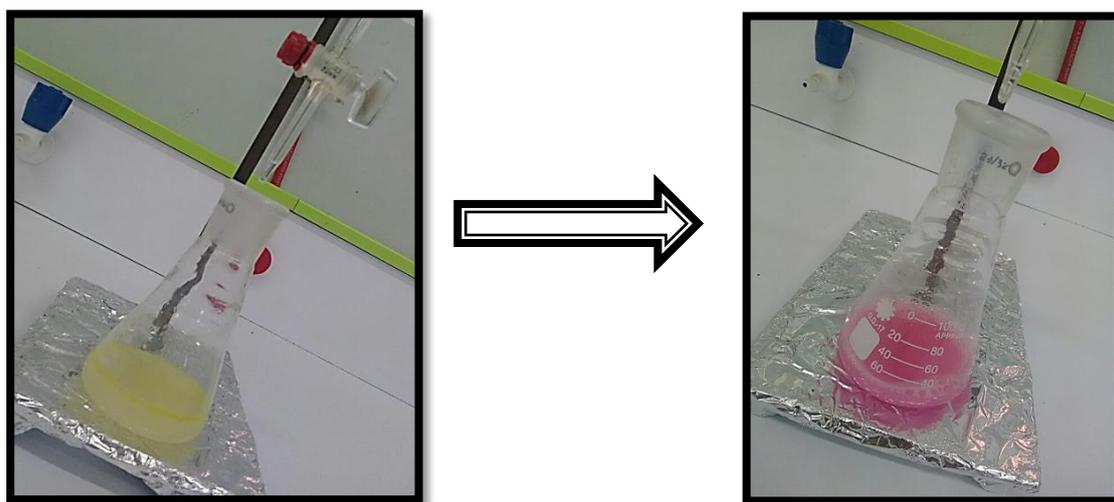
Il consiste à neutraliser les acides libres de la matière grasse par une solution alcoolique KOH titré dans l'éthanol en présence de phénolphtaléine (indicateur coloré).

Cette neutralisation se traduit par la réaction chimique suivante :



**➤ Mode opératoire :**

- On pèse 2 g de **l'huile de lin** et on l'introduit dans un erlenmeyer en verre, ensuite on ajoute 5 ml d'**éthanol à 95%** et 5 gouttes de **phénophtaléine (PP) à 0,2%**. On neutralise en ajoutant grâce à une burette la solution éthanolique de **KOH (0,1 mol/l)** jusqu'à obtention d'une couleur rose.



**Figure II.12** : changement de couleur au cours du teste indice du virage d'acidité

**➤ Méthode de calcul :**

L'indice d'acide est calculé par la formule suivante:

$$IA(\%) = \frac{56.1 \times V \times C}{m} \quad \text{(Equation II.6)}$$

Où :

56,1 : est la masse molaire (g/moles) de l'hydroxyde de potassium(KOH).

V : est le volume (ml) d'hydroxyde de potassium utilisé.

C : est la concentration exacte, en moles par litre, de la solution titrée d'hydroxyde de potassium utilisée.

m : est la masse en grammes de la prise d'essai.

**II.2.3.3.4 Mesure de l'Indice de saponification (IS)****➤ Définition :**

L'indice de saponification correspond aux nombres de milligrammes de potasse nécessaires pour saponifier les acides gras contenus dans un gramme de matière [50].

**➤ Principe :**

Il s'agit de traiter l'ester par de la potasse suffisamment concentrée et chaude, ce qui régénère suivant une réaction totale d'alcool et le sel de potassium de l'acide puis on donne naissance à l'ester.

**➤ Mode opératoire :**

On pèse 2g **d'huile de lin** dans un **ballon** puis on ajoute 25 ml de **KOH** de concentration 0,5 mol/l. On chauffe pendant une heure, ensuite on ajoute 0,5 ml de **phénolphthaléine** à 0,2%. A la fin, **on titre** l'excès de **KOH** avec la solution d'acide chlorhydrique (**HCl**) à 0,5 mol/l jusqu'au virage à l'incolore de la **phénolphthaléine**. Parallèlement, on effectue un essai à blanc dans les mêmes conditions.

**➤ Méthode de calcul :**

L'indice de saponification (IS) se détermine ainsi :

$$IS = \frac{(V_0 - V_1) \times C \times 56.1}{m} \quad \text{(Equation II.7)}$$

Où :

$V_0$  : est le volume d'acide chlorhydrique (ml) nécessaire pour titrer le blanc.

$V_1$  : est le volume d'acide chlorhydrique (ml) nécessaire pour titrer l'essai.

$C$  : est la concentration exacte, en moles par litre, de la solution titrée d'acide chlorhydrique utilisée.

$m$  : est la masse (g) de la prise d'essai

### II.2.3.3.5 Indice de peroxyde IP

#### ❖ Définition :

L'indice de peroxyde est le nombre de microgrammes d'oxygène actif contenus dans un gramme de corps gras et susceptibles d'oxyder l'iodure de potassium. Il est exprimé en microgrammes par gramme ou plus souvent en milliéquivalent d'oxygène actif par kilogramme [50].

#### ➤Principe :

Une prise d'essai est mise en solution dans un mélange d'acide acétique (CHOOH) et de chloroforme, traitée ensuite par une solution d'iodure de potassium (KI). On titre l'iode libéré par une solution de thiosulfate de sodium (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) en présence d'empois d'amidon (indicateur coloré).

#### ❖ Mode opératoire :

On pèse 2g huile de lin dans un erlenmeyer. On ajoute 10ml de **chloroforme** et 15 ml **d'acide acétique** puis 1 ml solution d'iodure de potassium saturée (**KI**). La solution est bien agitée et laissée pendant 5 min à l'abri de la lumière. Ensuite on ajoute **75 mld'eau distillée** et quelque goutte **d'empois d'amidon**. On titre l'iode libéré avec la solution de thiosulfate de sodium Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.002N) en agitant jusqu'à décoloration totale de la solution.

#### ➤Méthode de calcul :

L'indice de peroxyde (IP) s'effectue de la manière suivante :

$$IP = \frac{N(V_1 - V_0)}{m} \times 100 \text{ (Equation II.8)}$$

Où :

V<sub>0</sub> : est le volume de témoin qui égale à 0.

V<sub>1</sub> : est le volume de thiosulfate de sodium (ml) nécessaire pour la détermination.

N : est la concentration exacte, en moles par litre, de la solution titrée de thiosulfate de sodium utilisée.

m : est la masse (g) de la prise d'essai

### II.2.3.3.6 Mesure de l'Indice d'iode (II)

#### ➤ Définition :

L'indice d'iode appelé aussi indice de Hübl, est la masse en grammes d'iode fixé sur les doubles liaisons présentes dans 100 g de corps gras.

La méthode de Wijs est certainement la plus utilisée (possibilité de trouver dans le commerce du réactif prêt à l'emploi) [50].

#### ➤ Principe :

Addition à une prise d'essai d'une solution de mono chlorure d'iode dans un mélange formé d'acide acétique et de tétrachlorure de carbone. Après un temps donné de réaction, réduction de l'excès de mono chlorure d'iode par addition d'une solution d'iodure de potassium et d'eau et titrage de l'iode libéré par une solution titrée de thiosulfate de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ).

#### ➤ Mode opératoire :

On pèse 0,13 g d'huile de lin dans une fiole de 500 ml. On ajoute 20 ml d'**éthanol** et 25 ml de réactive de Wijs. La solution est agitée et placée dans une fiole dans un endroit sombre pendant une heure. On titre avec la solution de thiosulfate de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) (**0,0992 N**) jusqu'à obtention d'une **couleur jaune**. Puis, on ajoute quelques gouttes d'**empois d'amidon** et on poursuit le titrage jusqu'au moment où la disparaitre, après avoir agité vigoureusement le contenu. On prépare un essai à blanc de la même façon.

#### ➤ Méthode de calcul :

L'indice d'iode est donné comme suit :

$$II = \frac{12.69C(V_1 - V_2)}{M} \quad \text{(Equation II.9)}$$

Où :

C : concentration, en moles par litre, de la solution de thiosulfate de sodium utilisée.

$V_1$ : volume, en millilitres, de la solution  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  utilisé pour l'essai à blanc.

$V_2$  : volume, en millilitres, de la solution  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  utilisé pour la détermination.

M : masse, en gramme, de la prise d'essai.

#### II.2.4 activité anti inflammatoire de l'huile de lin à travers le film polymérique

Les formulations résultantes ont été évaluées positive selon les critères précédente on lui incorpore une quantité spécifiée du principe actif designer l'huile de lin (1%) avec de twine-80 comme une tension actif, le mélange a été agité délicatement jusqu'à l'homogénéation du mélange, tous les échantillons ont été laissai à équilibrer pendent au moins 24h à la température ambiante.

##### II.2.4.1 Contrôle de l'activité anti-inflammatoire : [51]

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire ; l'effet topique des extraits a été testé par le modèle de l'oreille 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 droit de chaque souris, et ceci par l'application de 15 $\mu\text{l}$  d'une solution acétone-eau (1:1 V/V) contenant 80  $\mu\text{g}$  d'huile de croton comme agent irritant

Cette analyse a été effectué au niveau du laboratoire de pharmacotoxicologie du centre de recherche 'CRD' SIDAL

#### ✓ Protocole :

**1<sup>er</sup> étape** : Constitution des lots

On fait choisit 5 à 6 souris pour chaque lot ayant un poids qui varie entre 22 à 25 g.

- Lot témoin T
- Lot référence R
- Lot essai E

**2<sup>ème</sup> étape** : On fait préparé une solution inflammatoire a base du huile de croton composé de 15  $\mu\text{l}$  d'acétone/ eau (avec un rapport de 50/50), puis on l'ajoute 80 $\mu\text{l}$  de l'huile de croton qui provoque une puissante irritation et des lésions cutanées sévères.

3<sup>ème</sup> étape :Tableau II.3 : 3<sup>ème</sup> étape de la mesure de l'activité anti inflammatoire

Temps	Lot témoin	Lot référence	Lot essai
T <sub>0</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>On mesure l'épaisseur initiale de l'oreille droite des animaux à l'aide d'un pied à coulisse</li> <li>On applique l'huile de croton délicatement sure l'interne et l'externe de l'oreille droite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>On mesure l'épaisseur initiale de l'oreille droite des animaux à l'aide d'un pied à coulisse</li> <li>On applique l'huile de croton délicatement sure l'interne et l'externe de l'oreille droite</li> <li>Puis on applique une quantité de 2 mg du gel Diclofénac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>On mesure l'épaisseur initiale de l'oreille droite des animaux à l'aide d'un pied à coulisse</li> <li>On applique l'huile de croton délicatement sure l'interne et l'externe de l'oreille droite</li> <li>Puis on applique une quantité de 2 mg du gel formulé (dans notre cas on a testé le gel A1)</li> </ul>

Après l'application de l'huile de croton on remarque une inflammation au niveau de l'oreille gauche des deux lots (référence et essai) comme la montre la figure au-dessus

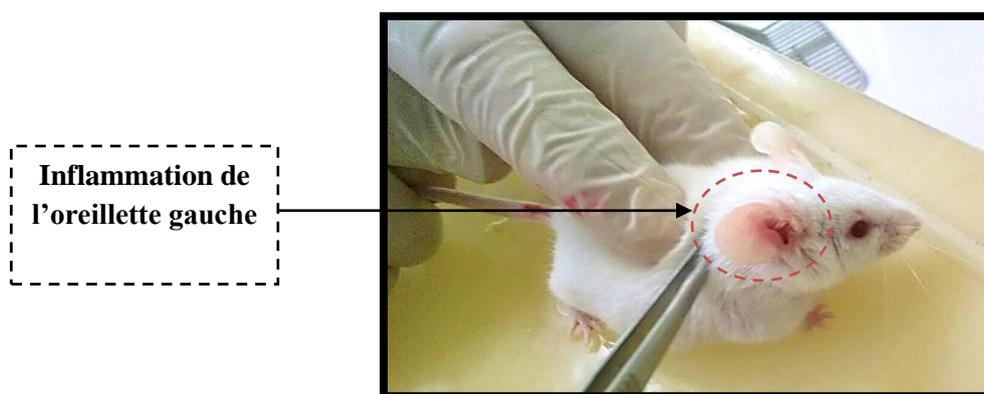


Figure II.13 : Souris après application de l'huile de croton

4<sup>ème</sup> étape :Tableau II.4 : 4<sup>ème</sup> étapes de la mise en évidence de l'activité anti inflammatoire

Temps	Lot témoin	Lot référence	Lot essai
T <sub>4h</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après 4h on remesure la nouvelle épaisseur de l'oreille droite des animaux à l'aide d'un pied à coulisse</li> <li>▪ Sacrifier les animaux avec dislocation cervicales.</li> <li>▪ Couper les oreilles (droite et gauche)</li> <li>▪ Faire les pesé sur une balance analytique de précision</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après 4h on remesure la nouvelle épaisseur de l'oreille droite des animaux à l'aide d'un pied à coulisse</li> <li>▪ Sacrifier les animaux avec dislocation cervicales</li> <li>▪ Couper les oreilles (droite et gauche) (figure II.13)</li> <li>▪ Faire les pesé sur une balance analytique de précision</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Après 4h on remesure la nouvelle épaisseur de l'oreille droite des animaux à l'aide d'un pied à coulisse</li> <li>▪ Sacrifier les animaux avec dislocation cervicales</li> <li>▪ Couper les oreilles (droite et gauche)</li> <li>▪ Faire les pesé sur une balance analytique de précision</li> </ul>

On fait calculer les deux pourcentages d'oedème et d'inhibition (inflammation) puis on compare les pourcentages d'inhibition du lot essai et la référence afin de mettre en évidence l'activité anti inflammatoire et la pénétration de notre principe actif à travers de système de formulation de films polymérique (film A1).

Il existe de méthode de calcul la méthode de l'épaisseur et la méthode de la pesé

**Méthode d'épaisseur :**

$$\% \text{Oedème} = \frac{T_{4h} - T_0}{T_0} \times 100 \quad \text{(Equation II.10)}$$

$$\% \text{Inhibition} = \frac{\% \text{Oedemedutemoin} - \% \text{Oedemedel'essai}}{\% \text{Oedemedutemoin}} \times 100 \quad \text{(Equation II.11)}$$

**Méthode de la pesé :**

$$\% \text{Oedème} = \frac{O_d - O_g}{O_d} \times 100 \quad \text{(Equation II.12)}$$

$$\% \text{Inhibition} = \frac{\% \text{Oedemedutemoin} - \% \text{Oedemedel'essai}}{\% \text{Oedemedutemoin}} \times 100 \quad \text{(Equation II.13)}$$

### III.1 Caractérisation des solutions filmogènes / films

#### III.1.1 Temps de séchage et épaisseur des films

Les solutions filmogènes peuvent être appliquées et laissées sécher, à fin d'évaluer le temps de séchage, la formulation est appliquée sur les côtés intérieurs de l'avant-bras **figure III.1.**



**Figure III.1** : Aspect du film: Formation d'un film flexible transparent lors de l'application après séchage.

Après une période de temps déterminée à l'aide d'un chronomètre, une lame de verre est placée sur le film sans pression. Si aucun liquide n'est visible sur la lame de verre après son retrait, le film est considéré comme étant à sec. Si des restes de liquide sont visibles sur la lame de verre., un bon film devrait avoir un temps de séchage minimum le cas des films a base du PVA (film type B) qui ont marquer un temps quasi-idéal avec 3 a 4 min , les résultats de l'expérience sont détaillés dans le tableau III l'importance de minimisé le temps de séchage c'est pour éviter un long temps d'attente pour l'utilisateur.[44]

L'épaisseur de films varie en changeant la composition des films les car les films a base d'HPMC (films de type A) sont plus épais que les films a base de PVA (films de type B)

Tableau III.1 : Temps de séchage et épaisseur des films formuler

Echantillon	Temps de séchage (min)	Epaisseur (mm)
A1	5 ±0.7	0.05
C3	7±0.8	0.04
B3	4±0.6	0.04
B1	3±0.8	0.03
C2	5±0.8	0.05
A3	6±0.6	0.05

Le mécanisme de séchage est basé sur l'évaporation du solvant volatil la figure III.2 illustre l'opération

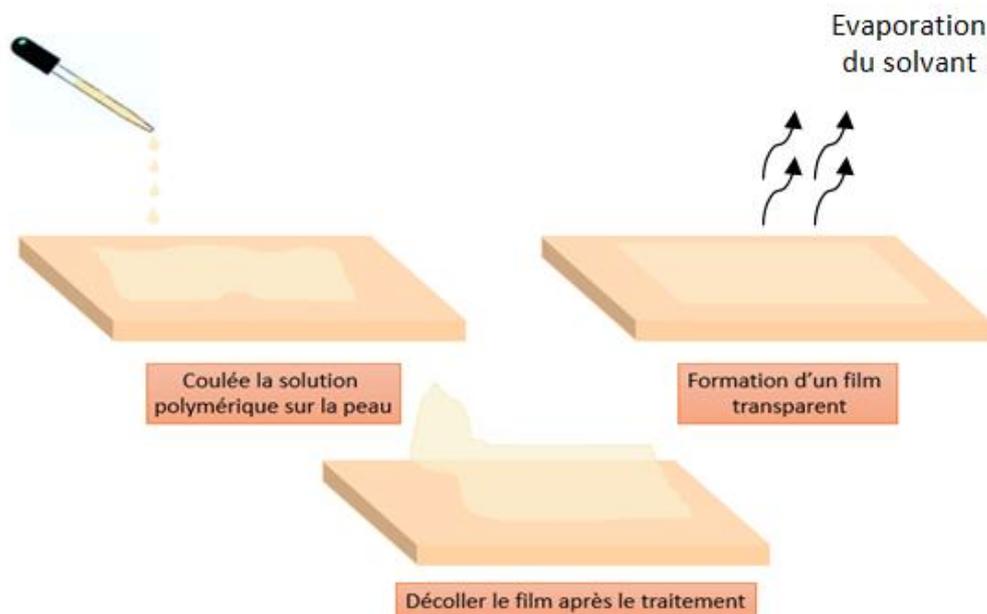


Figure III.2: Mécanisme de séchage du film [48]

### III.1.2 Dissolution dans l'eau :

Ce test nous a permis d'évaluer la dégradation du film en présence de l'eau en fonction du temps le tableau III.2 représente le temps nécessaire des différents films a se dissolus dans l'eau ainsi que leurs type de dissolution, il est remarquable que les films qui contient le

polvinyle alcool (PVA) films de type B se dissolus totalement au bout de 3 a 4 min de temps par contre les films qui contient de l'hydroxypropyle méthyle cellulose (cas des filme de type C et le mélange d'HPMC avec le dibutyle phtalate ) il se dégrade aussi au bout de 3 a 4 min mais avec une dissolution partielle.

**Tableau III.2** : Résultat de dissolution dans l'eau des films

Echantillon	Temps de dissolution (min)	Type de dissolution
A1	3	Totale
C3	4	Partielle
B3	4	Totale
B1	3	Totale
C2	4	Partielle
A3	3	Partielle

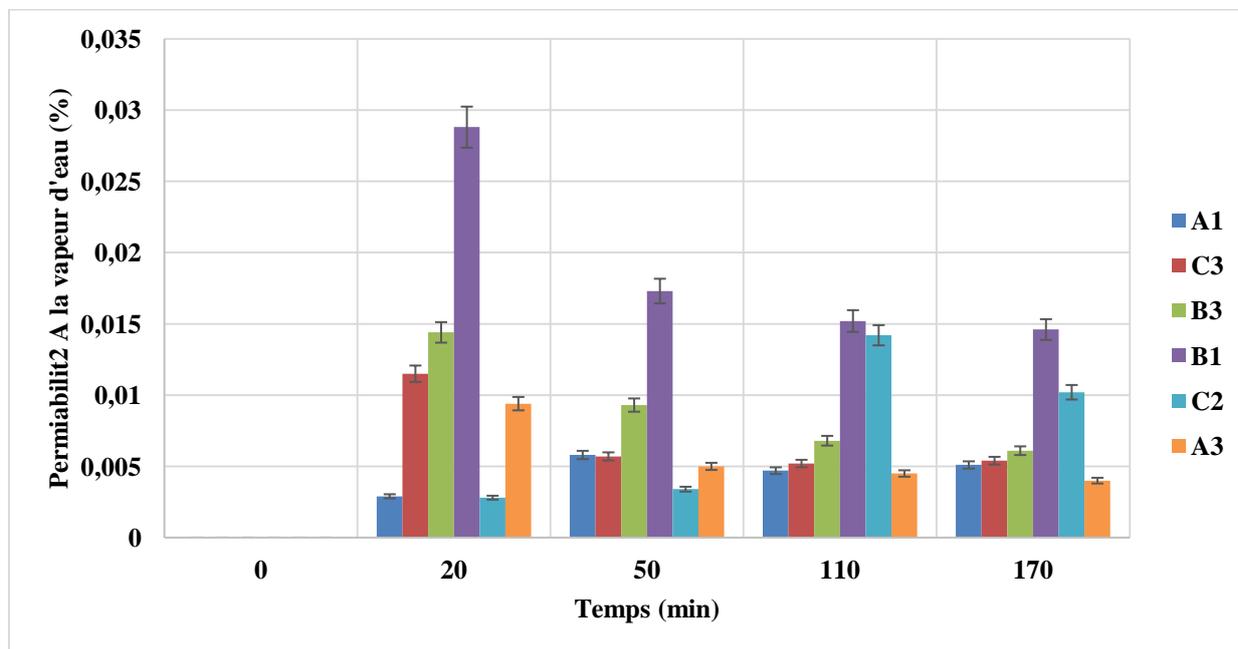
### III.1.3 Perméabilité à la vapeur d'eau PVE :

L'histogramme présenté dans la figure III. 3 résume les donnée du tableau III.3 ce qui montre la perméabilité a la vapeur d'eau des films formulé ; on remarque qu'il y a une augmentation de la perméabilité des films à la vapeur d'eau, cela indique une bonne adhésion entre le support (la peau) et le film appliqué. Il est aussi remarquable que le film B1 (composé d'PVA/Glycérol) représente la valeur maximale du PVE comparant d'autre films.

**Tableau III.3** : Résultats de test de perméabilité à la vapeur d'eau

t min	A1	C3	B3	B1	C2	A3
0	0	0	0	0	0	0
20	0,0029	0,0115	0,0144	0,0288	0,0028	0,0094
50	0,0058	0,0057	0,0093	0,0173	0,0034	0,005
110	0,0047	0,0052	0,0068	0,0152	0,0142	0,0045
170	0,0051	0,0054	0,0061	0,0146	0,0102	0,004

Il est aussi remarquable que le film B1 (composé d’PVA/Glycérol) représente la valeur maximale du PVE comparant d’autres films.



**Figure III.3:** Histogramme de la perméabilité de la vapeur d'eau

### III.1.4 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 ( $\sigma_r$ ), l'allongement à la rupture ( $\epsilon_r$ ) et le module d'élasticité ( $E$ ).

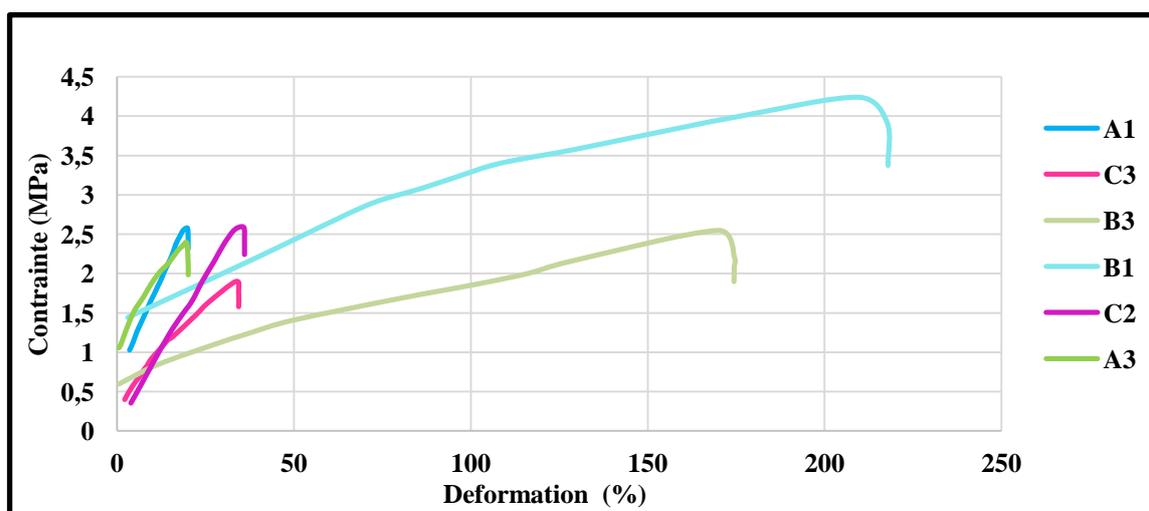
Un polymère mou et faible est caractérisé par un faible contrainte à la rupture ( $\sigma_r$ ), l'allongement à la rupture ( $\epsilon_r$ ) et le module d'élasticité ( $E$ ); Un polymère dur et fragile est défini par une contrainte à la rupture ( $\sigma_r$ ) moyenne, un module d'élasticité ( $E$ ) moyen et un allongement à la rupture ( $\epsilon_r$ ) bas; tans disque un polymère tendre et résistant est caractérisé par une contrainte à la rupture ( $\sigma_r$ ) modéré, un faible module d'élasticité ( $E$ ) et un fort allongement a la rupture ( $\epsilon_r$ ) ; Un polymère dur et résistant se caractérise par des valeurs élevées de  $\epsilon_r$ ,  $E$  et  $\sigma_r$ , Le tableau III.4 décrit les propriétés mécaniques de diverses préparations de films .

**Tableau III.4 :** Valeurs de la contrainte à la rupture ( $\sigma$ ), l'allongement à la rupture ( $\epsilon$ ) et le module d'élasticité (E)

Echantion	A1	C3	B3	B1	C2	A3
<b>Déformation à la rupture (%)</b>	19,95	33,56	169,89	209,64	35,83	19,74
<b>Contrainte à la rupture (MPa)</b>	2,56	1,90	2,54	4,23	2,58	2,38
<b>Module d'élasticité (MPa)</b>	0,165	0,089	0,026	0,040	0,080	0,318

Une différence significative a été observée dans tous les paramètres évalués au sein du film de type polymère respectif ; les deux films à base d'HPMC (films de type A) sont considéré comme des films mou mais en même temps fragile ils se fracturent facilement c'est du à leurs faible paramètre (contrainte à la rupture, l'allongement à la rupture et le module d'élasticité), d'autre part on a les films à base du PVA (films de type B) qui ont présenté des bonnes propriétés élastique d'où ils sont considéré comme des films polymériques mou et tenace caractérisé par une contrainte à la rupture ( $\sigma_r$ ) modéré, un faible module d'élasticité (E) et un fort allongement a la rupture ( $\epsilon_r$ ).

Tandis que le mélange des deux polymères (films de type C) sont caractérisés par leurs moyen module d'élasticité ainsi que la contrainte à la rupture avec un faible allongement à la rupture ce qui lui confère des propriétés dur mais fragile. La figure III.4 décrit les différentes courbes d'élasto-plasticité de diverses préparations de films.



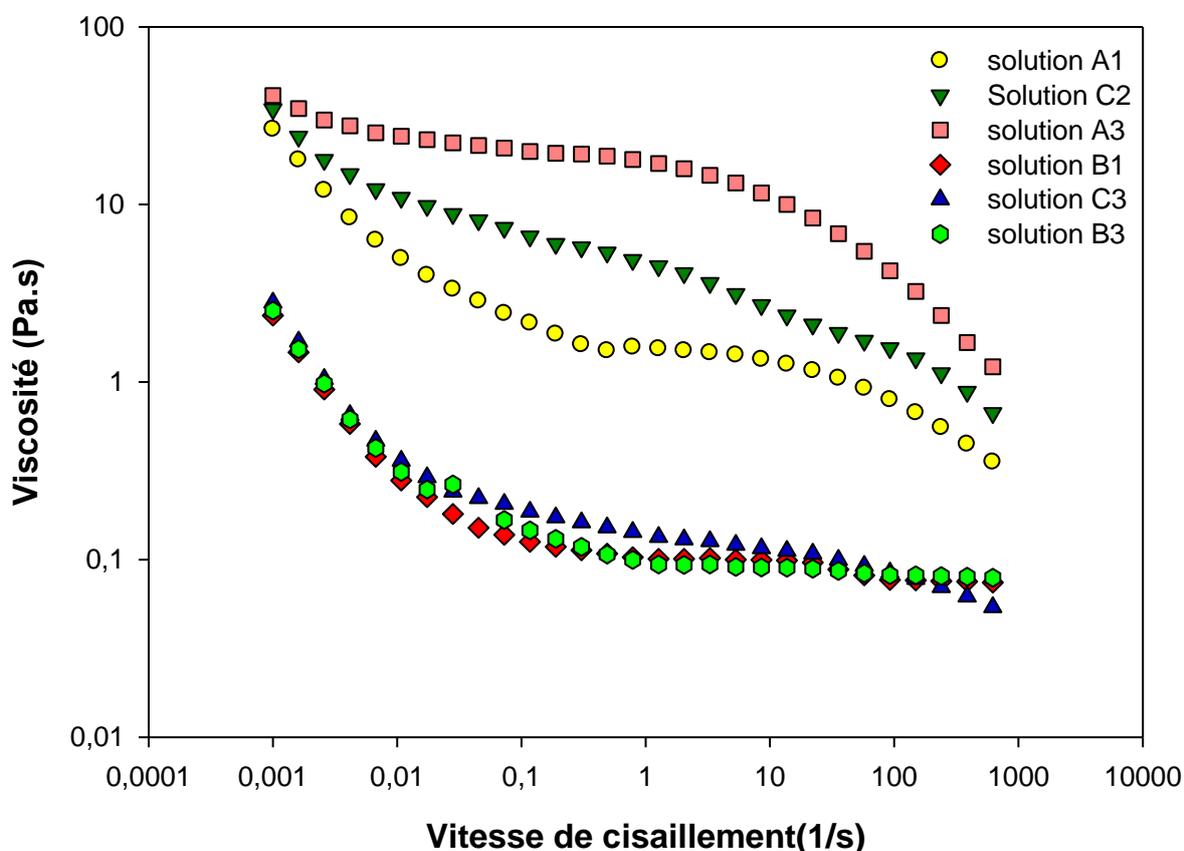
**Figure III.4 :** Courbes d'élasto-plasticité de divers films polymériques préparés.

### III.1.5 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.1.5.1 Etude d'écoulement :

La **figure III.5** représente l'évolution de la viscosité apparente des solutions filmogènes en fonction de la vitesse de cisaillement.



**Figure III.5** : Courbe d'écoulement des solutions filmogènes à 20°C

On peut distinguer deux types de solution :

Le premier est celle des solutions composées d'HPMC (solution A1, A3 et le C2) leurs tronçon marque une viscosité comprise entre 10 et 100 Pa.s aux cours de progression du cisaillement, la viscosité commence à chuter progressivement, jusqu' atteindre une viscosité de 1 Pa.s ce qui correspond au comportement d'un fluide rhéofluifiant.

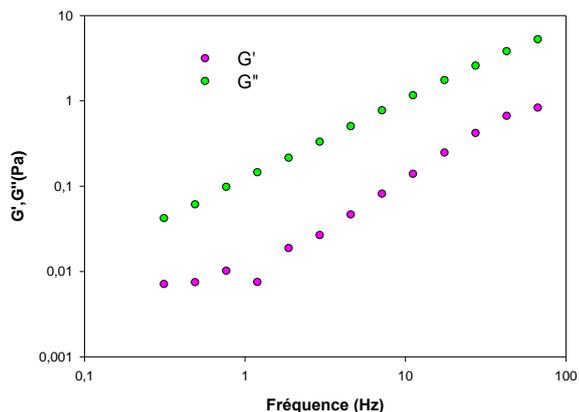
Le deuxième type et celui des solutions composé du polyvinyle alcool (solution B1, B3 et C2)

Ils présentent une viscosité comprise entre 1 et 10 Pa.s, l'évolution de leurs courbes représente deux régions différentes la première correspond : Aux faible cisaillements (comprise entre  $10^{-3}$  et  $1 \text{ s}^{-1}$ ), c'est la région du comportement rhéofluifiant et la deuxième région correspond aux cisaillements élevés on remarque l'apparition de la deuxième région Newtonien ; la viscosité appelé viscosité à cisaillement infini; Cette région correspond à l'orientation et la dispersion de toutes les macromolécules de polyvinyle alcool (PVA).

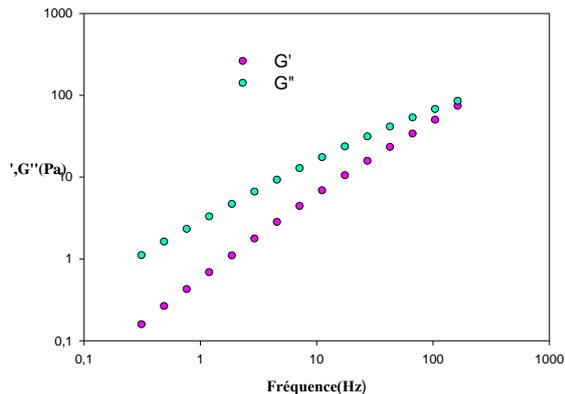
### III.1.5.2 Etude de la stabilité :

Afin d'étudié la stabilité des solutions filmogène à  $20^\circ\text{C}$ , 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.

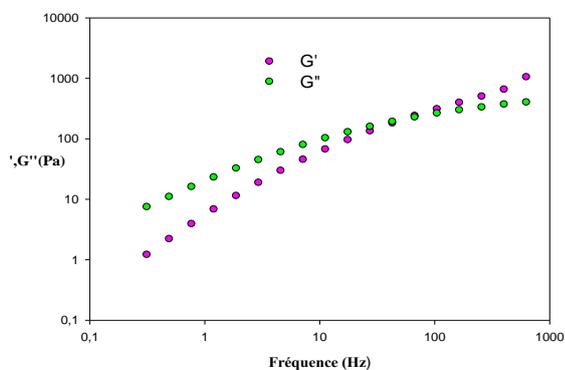
D'après la figure III.6 qui illustre la variation de ces deux caractéristiques en fonction de la fréquence; On remarque pour les fig. 1/2/3 que  $G'$  est inférieur à  $G''$  cela explique que notre solution filmogène n'est pas stable, cet te instabilité est dus au plastifiant utilisé Par contre les fig. 4/5/6 enregistre un plateau entre 1 et 0,01 Hz et que  $G'$  est supérieur à  $G''$ , Ceci indique de la nature élastique de l'échantillon mis au point.



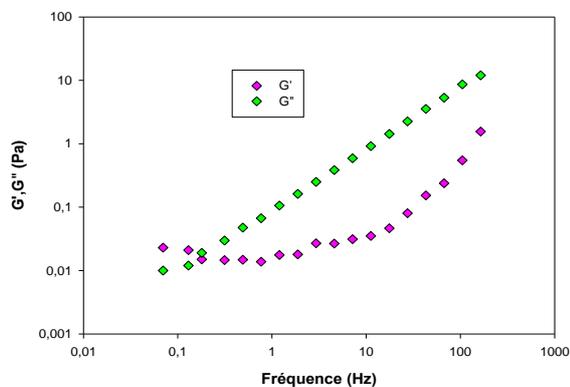
1. Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  de la solution C3 en fonction de la déformation  $T = 20^\circ\text{C}$



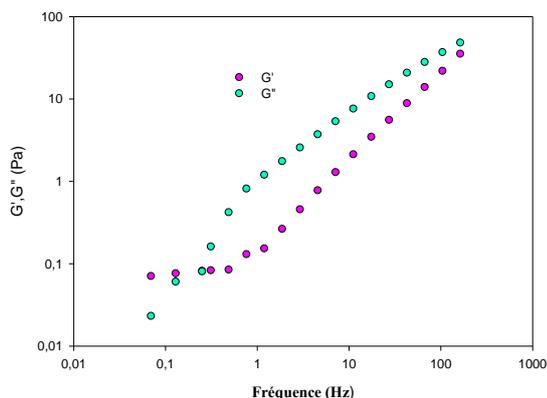
2. Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  de la solution C2 en fonction de la déformation  $T = 20^\circ\text{C}$



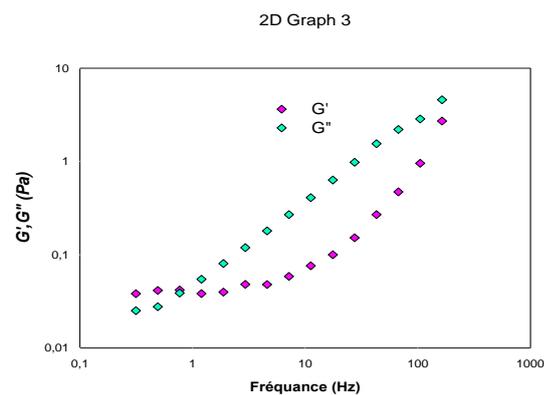
3. Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  de la solution A3 en fonction de la déformation  $T = 20^\circ\text{C}$



4. Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  de la solution B3 en fonction de la déformation  $T = 20^\circ\text{C}$



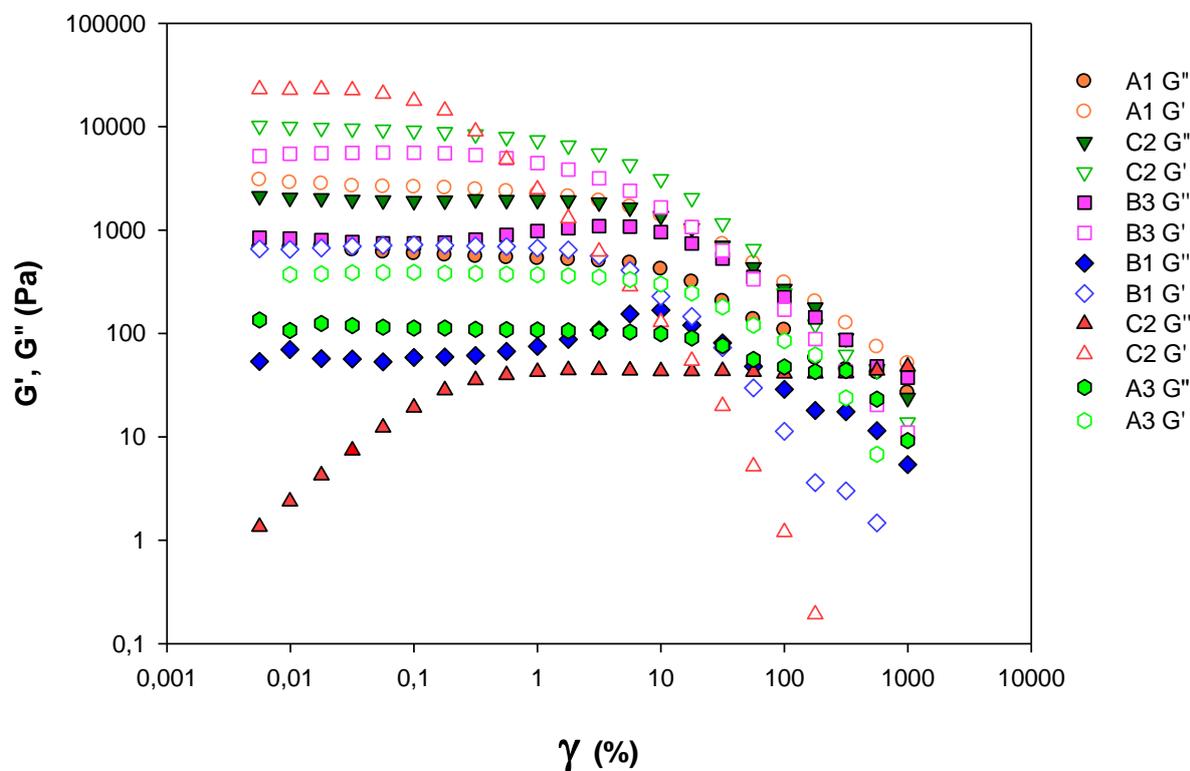
5. Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  de la solution A1 en fonction



6. Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  de la solution B1 en fonction

**Figure III.6 :** Variations des deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$  des solutions filmogènes à  $T=20^\circ\text{C}$

## III.1.5.3 Etude de la viscoélasticité :



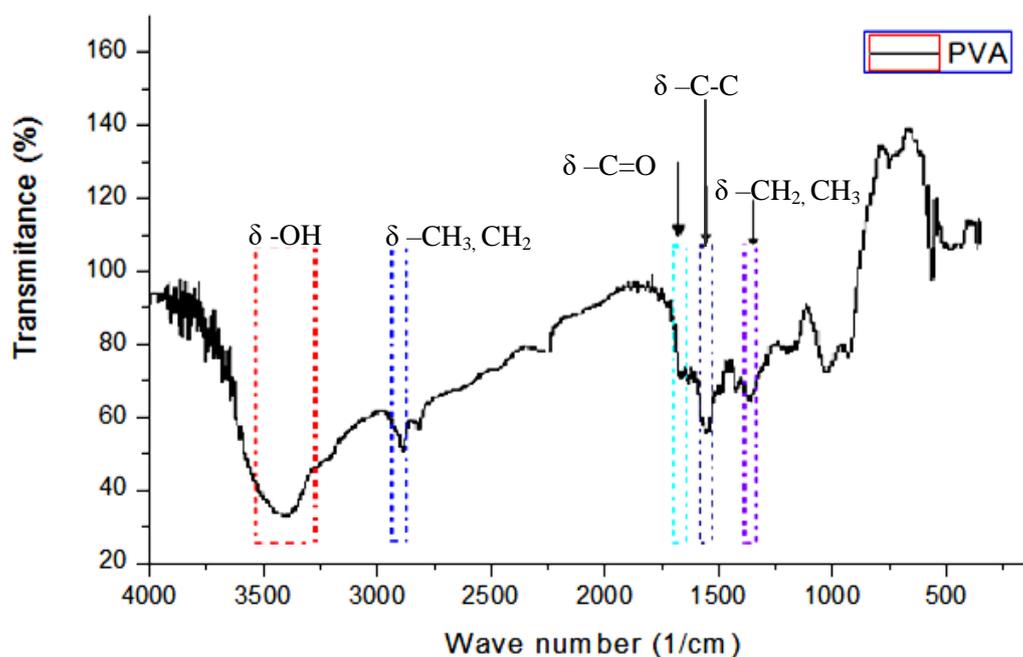
**Figure III.7** : Variation du module de conservation  $G'$  et module de pertes  $G''$  des films à  $20^{\circ}\text{C}$

L'évolution du module de conservation  $G'$  et module de perte  $G''$  en fonction de la déformation de cisaillement est illustrée dans la figure III.7. Aux faibles déformations, on remarque bien que le module de conservation est constant, ce qui correspond au domaine de la viscoélasticité linéaire, appelé, Linear Visco-Elastic Range (LVE range). Dans ce domaine, le comportement du film est viscoélastique et les déformations enregistrées sont récupérables.

## III.1.6 caractérisations par spectroscopie infrarouge a transformé de fourrier (FT-IR)

## III.1.6.1 Caractérisations de polyvinyle alcool :

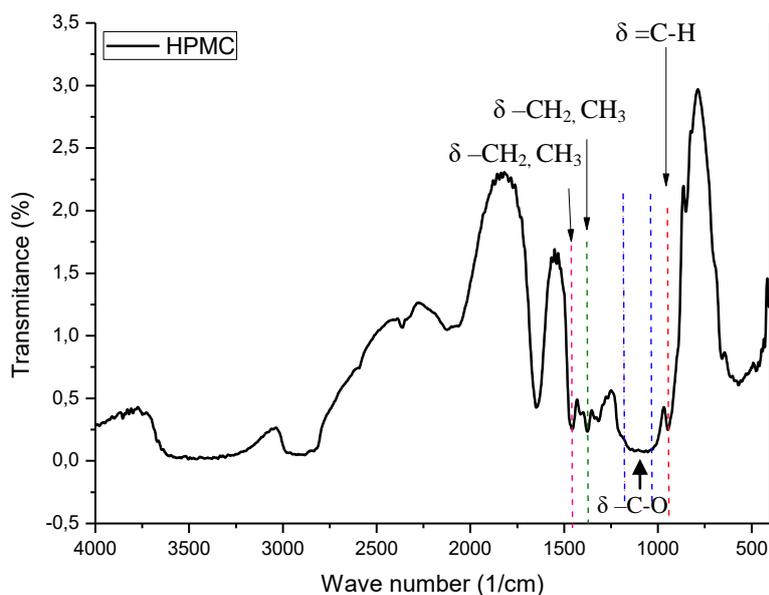
Le spectre infrarouge (figure III.8) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le polyvinyle alcool (PVA) telles que les bandes  $3427\text{ cm}^{-1}$  présence des groupements  $-\text{OH}$  et  $1735\text{ cm}^{-1}$  indication des groupements ester [51].



**Figure III.8 :** Spectre Infrarouge de Polyvinyle Alcool (PVA) [51].

### III.1.6.2 Caractérisations d'Hydroxypropyle méthyle cellulose:

Le cas de l'hydroxypropyle méthyle cellulose le spectre infrarouge représenté dans la figure III.9 ; les différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le polyvinyle alcool (PVA) telles que les bandes  $994\text{ cm}^{-1}$  (groupement des alcane monosubstitué  $=\text{C}-\text{H}$ ),  $1053\text{ cm}^{-1}$  (indicateur des groupements alcool  $-\text{C}-\text{O}$ ) et la bande  $1372\text{ cm}^{-1}$  (groupement des hydrocarbures  $-\text{CH}_3, \text{CH}_2$ ),  $1452\text{ cm}^{-1}$  (groupement des hydrocarbures  $-\text{CH}_2, \text{CH}_2$ ).

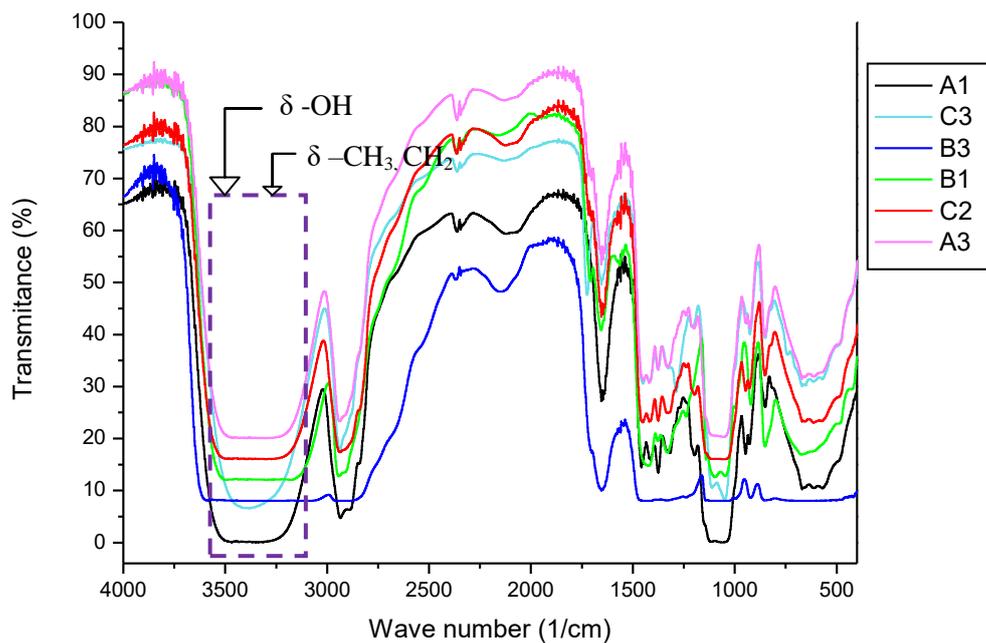


**Figure III.9 :** Spectre Infrarouge de L'Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC)

L'identification de différentes bandes caractéristiques de ce spectre se fait à l'aide de table de table de spectres infrarouge

### III.1.6.1 Caractérisations de films formulés :

Le spectre de la figure III.10 représenté le spectre infrarouge des films, l'interprétation du spectre se fait a base du de spectre celui du PVA et d'HPMC seules, les spectres de l'analyse FT-IR représentent une conservation structural car il n'y'a pas d'apparitions ou disparitions de nouvelle bandes spectrales, les bandes caractéristiques du Polyvinyle alcool (PVA) et l'Hydroxypropyle méthyle cellulose (HPMC) sont toujours présents ; le plateau former entre la vibration  $3040\text{ cm}^{-1}$  et  $3600\text{ cm}^{-1}$  est dus au fusion des deux pic du groupements alcool (-OH) et alcane aliphatique (-CH<sub>2</sub>,CH<sub>3</sub>) a cause du concentration élevé des films.la conservation des autres bandes spectrales caractéristiques implique qu'il y a que des interactions physiques et non pas des interaction chimique.



**Figure III.10:** Spectres infrarouge des différents films formuler

## III.2 Mise en évidence de l'activité anti inflammatoire

### III.2.1 Huile de lin extraite :

L'huile de lin obtenue est une huile hautement grasse avec une couleur jaune doré, montré dans la **figure III.11** au-dessus



**Figure III.11 :** Huile de Lin extraite.

### III.2.2 Rendement d'extraction de l'huile de lin :

L'huile de graines de *Linum usitatissimum* a été extraite par la méthode Soxlet en utilisant l'hexane comme solvant.

Dans notre travail le rendement, obtenu après une heure d'extraction est de 39.75%, Ce rendement est supérieur de celui (2017) obtenu par **Mesaoudi Ahlam** qui est de 33.54%.

### III.2.3 Analyse physico-chimiques de l'huile de lin :

Les résultats obtenus des analyses physico-chimiques sont représentés dans le tableau.

**Tableau III.5** : Paramètres physico-chimiques de l'huile de lin

Paramètres physico- chimiques	Valeurs
Densité à 20 ° C	0.928
Indice d'acide (mg de KOH/g d'huile)	0.951
Indice d'iode (g/100 g 'huile)	189.45
Indice de saponification (mg de KOH /g d'huile)	176.15
Indice de peroxyde méqd'O2/kg d'huile	0.54
PH	6.8

#### III.2.3.1 Analyse physique :

##### ✓ La densité relative :

La détermination de la densité d'une huile nous renseigne sur sa pureté, elle est en fonction de la composition chimique des huiles et de la température. L'huile de lin possède une densité de 0.928 similaire à celle trouvée par **Ahlam Mesaoudi 2017** (0.9320), et elle est comprise entre 0.925-0.935 selon la norme donnée par le codex alimentarius.

#### III.2.3.2 Analyse chimique :

##### ✓ Indice d'acide :

La connaissance d'indice d'acides d'un corps gras est un bon moyen pour déterminer son altération par hydrolyse, c'est un critère de pureté de l'huile. Les normes L'huile de lin

présente un indice d'acide (0.951) qui est supérieur à celui obtenu par **Ahlam Messaoudi 2017** (0.81).

✓ **indice saponification :**

L'indice de saponification est en relation avec la longueur des acides gras constituants de l'huile. L'indice de saponification de notre huile (176.15) est supérieur de celui trouvé par Ahlam Messaoudi 2017 (173.51) , et il est proche de l'intervalle de la norme du le codex alimentarius qui les a fixés entre 187 et 197.

✓ **Indice de peroxyde :**

L'indice de peroxyde est un critère de qualité, il permet de voir l'état d'oxydation des huiles et de contrôler les premières étapes de l'altération oxydative. L'indice de peroxyde est lié aux conditions de conservation et aux modes d'extraction. La valeur de l'indice de peroxyde trouvée dans cette étude est de l'ordre de 0.54 méq O<sub>2</sub>/Kg d'huile, cette valeur est inférieure de celle de Ahlam Mesaoudi 2017 (0.69)

✓ **Indice d'iode :**

L'indice d'iode met en évidence le degré d'instauration de l'huile. La valeur trouvée dans cette étude est de l'ordre de 189.15 (g/100g huile), valeur superieur à celle trouvé par Ahlam Messaoudi 2017 (171 g/100g huile)

La valeur d'indice d'iode de notre huile montre qu'il est conforme à la norme établie par le codex alimentarius qui les a fixés entre 170 et 203

### **III.3 Activité anti-inflammatoire du film polymérique**

Afin d'évaluer l'effet de l'huile extraite à partir des graines de lin sur l'inflammation aigue, le modèle de l'œdème de l'oreille induit en utilisant l'huile de croton sur les souris.

Quatre heures après le traitement avec la solution d'huile de croton, les souris du groupe traité localement par 1 mg de diclofénac (lot référence), on remarque une réduction très significative de l'épaisseur de l'oreille par rapport à celle des souris du lot essai, qui passe de 0.44 mm à  $0.18 \pm 0.5$  mm ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 64.87 % légèrement inferieure a celle du lot référence qui veau 73.31%.

Résultat obtenue du teste de l'activité anti-inflammatoire par la méthode d'épaisseur de l'œdème sont présenté dans le tableau III.6 au-dessus

Souris	Lot tém oin		Lot référence		Lot essai	
	T <sub>0</sub> (mm)	T <sub>4h</sub> (mm)	T <sub>0</sub> (mm)	T <sub>4h</sub> (mm)	T <sub>0</sub> (mm)	T <sub>4h</sub> (mm)
1	0.1	0.44	0.12	0.16	0.12	0.24
2	0.19	0.45	0.12	0.15	0.10	0.23
3	0.2	0.34	0.14	0.19	0.14	0.22
4	0.21	0.31	0.1	0.14	0.17	0.17
5	0.18	0.35	0.02	0.22	0.09	0.19
<b>Moyenne</b>	0.176	0.37	0.136	0.176	0.124	0.172
<b>% d'œdème</b>		110.22		29.41		38.71

**Tableau III.6 :** Epaisseur de l'oreille gauche des trois lots et le pourcentage d'œdème

➤ **Méthode d'épaisseur :**

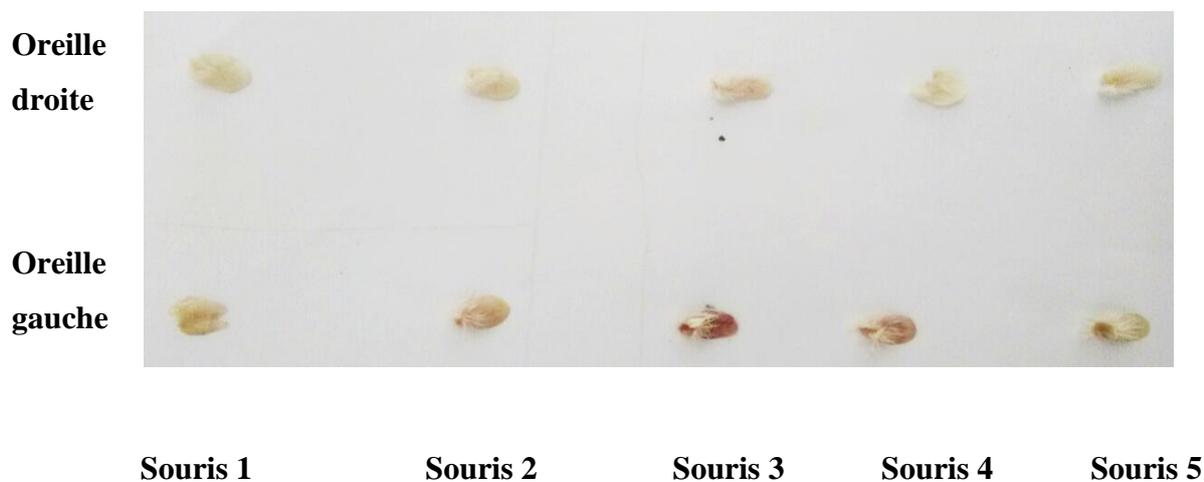
• **Pourcentage d'inhibition**

$$\%I_{\text{Référence}}=73.31\%$$

$$\%I_{\text{Essai}}=64.87\%$$

➤ **Méthode de poids**

Par contre la méthode de la pesé qui consiste a sacrifier les souris avec une dislocation cervicale puis la pesé de leurs oreilles (figure III.12) a prouver que les souris du groupe traité localement par 1 mg de diclofénac (lot référence), ont présenté une réduction de  $0.014 \pm 0.004$  g de poids de l'oreille par rapport à celle des souris du lot essai, qui vaut de  $0.010 \pm 0.005$  g ce qui correspond à une inhibition de l'inflammation de 55.43 % légèrement inférieure a celle du lot référence qui veau 43.66%.



**Figure III.12 :** Oreilles droite et gauche de lot essai

Résultat obtenu du teste de l'activité anti-inflammatoire par la méthode d'épaisseur de l'œdème sont présenté dans le tableau III.7.

**Tableau III.7 :** poids de l'oreille gauche et droite des trois lots et le pourcentage d'œdème.

Souris	Lot témoin		Lot référence		Lot essai	
	Oreille droite (g)	Oreille gauche (g)	Oreille droite (g)	Oreille gauche (g)	Oreille droite (mm)	Oreille gauche (mm)
1	0.117	0.06	0.101	0.074	0.107	0.045
2	0.161	0.048	0.152	0.073	0.165	0.056
3	0.179	0.058	0.163	0.074	1.88	0.068
4	0.148	0.058	0.187	0.06	1.54	0.041
5	0.122	0.052	0.184	0.084	1.62	0.059
<b>Moyenne</b>	0.157	0.073	0.145	0.073	0.155	0.054
<b>% d'œdème</b>		115.06		178.84		65.16

- **Pourcentage d'inhibition**

$$\% I_{\text{Référence}} = 55.43\%$$

$$\% I_{\text{Essai}} = 43.66\%$$

L'inflammation aiguë est caractérisée par des symptômes classiques, comme la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur. La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par les agents phlogistique comme l'huile de croton.

L'huile de croton est un agent irritant extrait de *Croton tiglium* L., il a un effet irritant sur la peau. Induit une réaction inflammatoire aiguë.

L'œdème de l'oreille induit par l'huile de croton est une méthode largement utilisée pour étudier le processus inflammatoire de la peau, ainsi qu'identifier les agents anti-inflammatoires qui pourraient être utiles dans le traitement des troubles de la peau, et dans la recherche d'extraits et de composés anti-inflammatoires qui agissent à différents niveaux [51].

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

# *Conclusion*

En conclusion l'objectif initial été de formuler et élaborer un système des films polymériques à usage topique pour traiter une activité inflammatoire avec une huile végétale extraite.

Les formulations résultantes ont été évaluées selon cinq critères : temps de séchage, viscoélasticité, écoulement et stabilité, ainsi que la détermination d la perméabilité à la vapeur d'eau (PVE). Les Formulations avec une évaluation positive pour les cinq critères d'essai. Ont ensuite été étudiées pour leur résistance à la traction et leur allongement à la rupture. Des tests in vivo pour la mise en évidence de la pénétration de la substance actif et l'activité anti inflammatoire à travers le système de film formuler après l'incorporation d'une huile végétale comme un principe actif.

Les résultats on montré que les films à base du Polyvinyle alcool (PVA) procèdes des propriétés meilleur que celle à base d'hydroxypropyle méthyle cellulose car ce sont plus élastique résistant et avec un temps de séchage plus rapide, ainsi que leurs biodégradation totale. La perméabilité à la vapeur d'eau est un autre paramètre qui prouvé un autre avantage pour le PVA en comparant avec l'HPMC cela indique une bonne adhésion entre le support (la peau) et le film appliqué.

La formulation des films est basée sur des interactions purement physiques ; car il n'y'a pas une apparaissons ou disparition des nouvelles fonctions chimique.

Les résultats de l'effet anti inflammatoire de l'extraits huileux du graine de lin évaluer dans cette étude montre que cette huile végétale procède une activité anti inflammatoire et donc notre films est perméable a la substance actif.

# Annexes

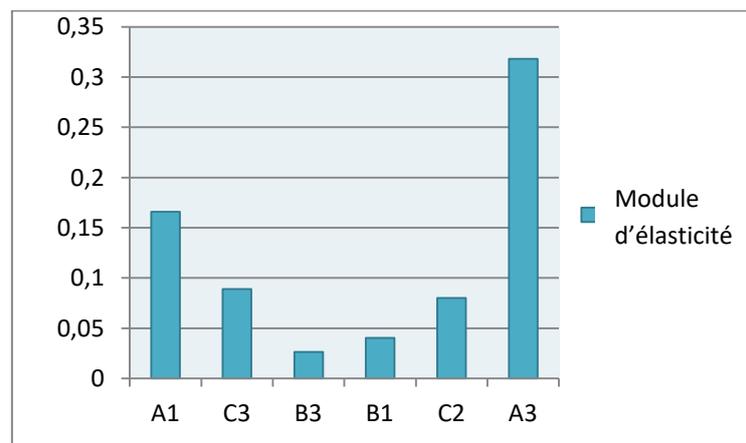
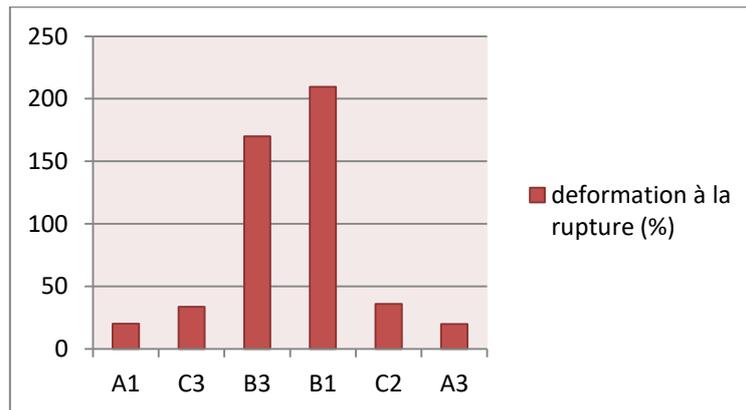
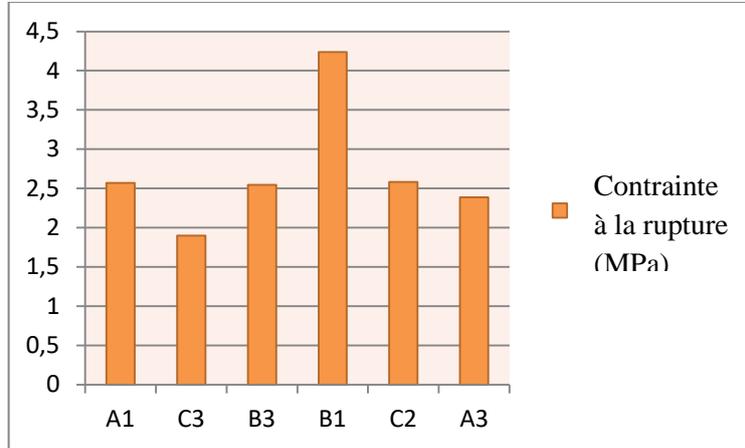
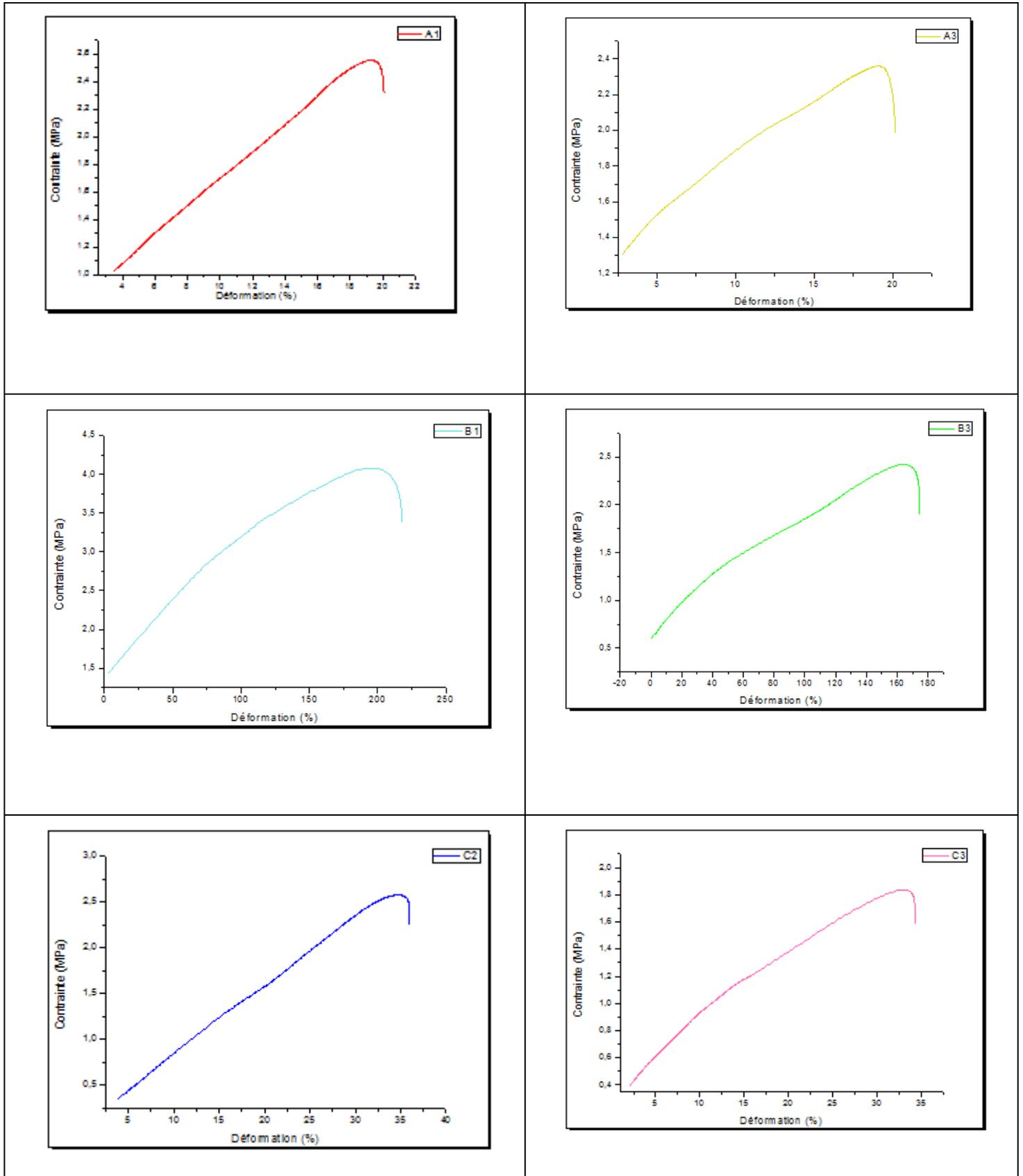
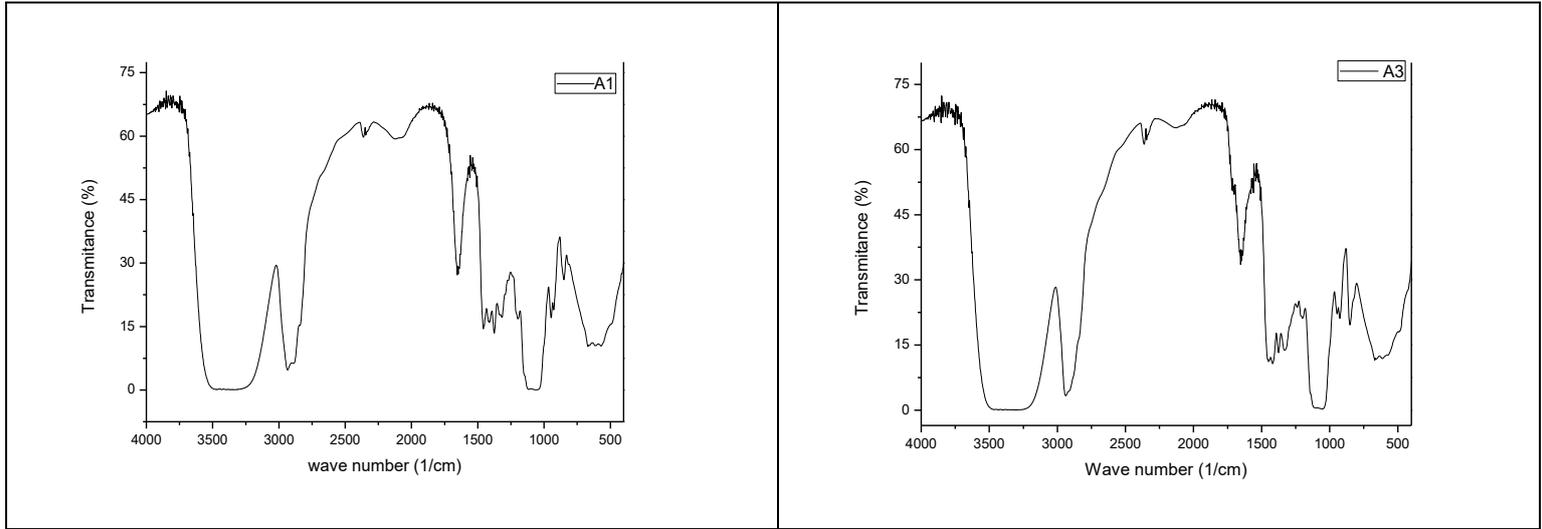
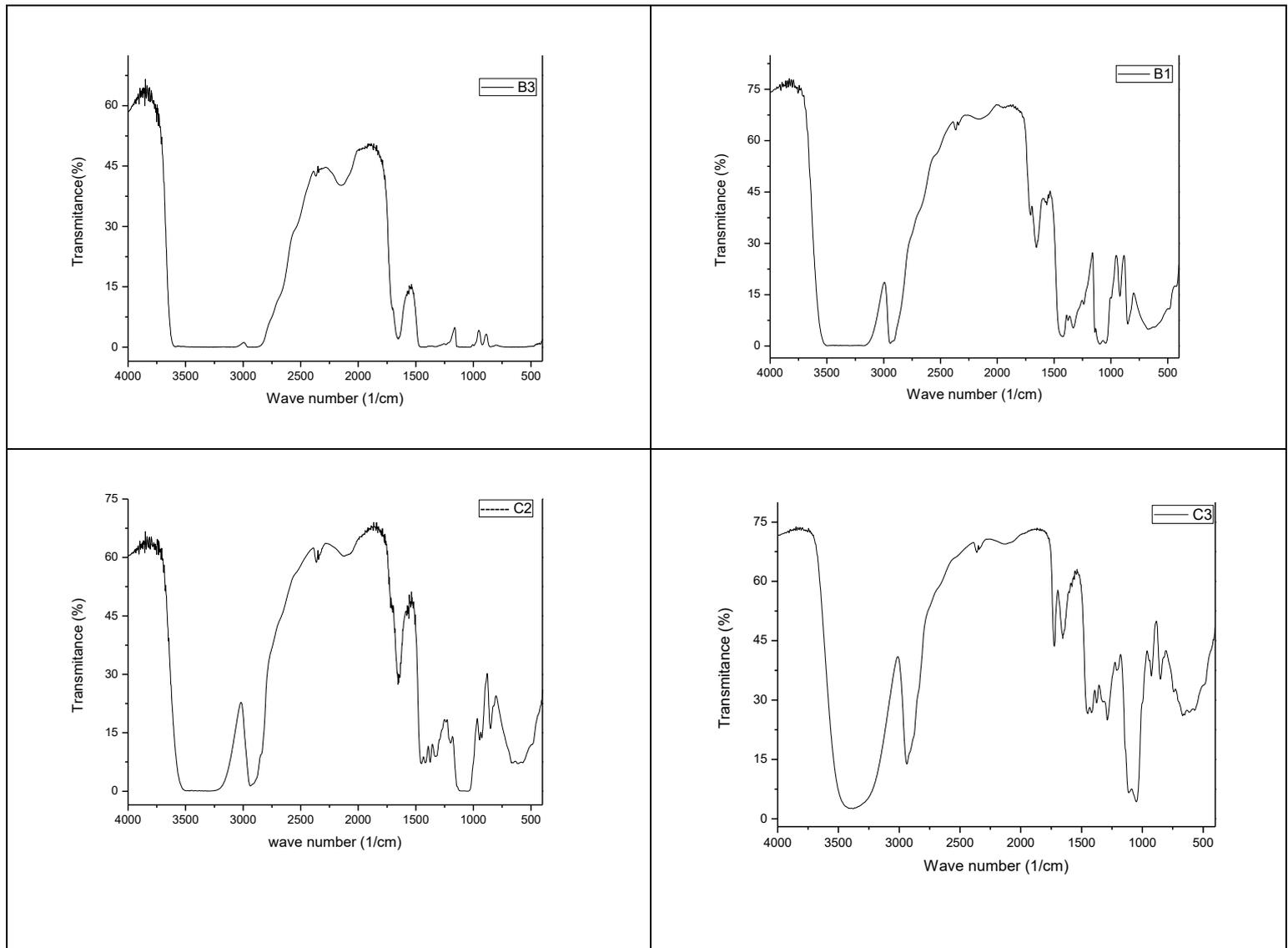


Figure : histogramme de variation module d'élasticité, contrainte à la rupture, déformation à la rupture des films formulés.

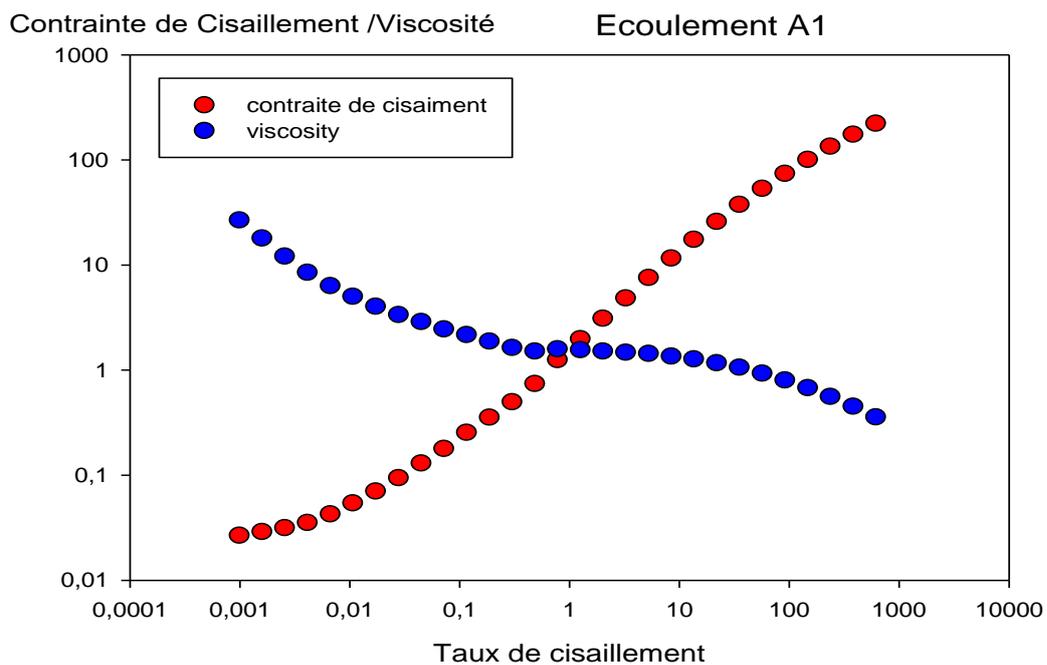




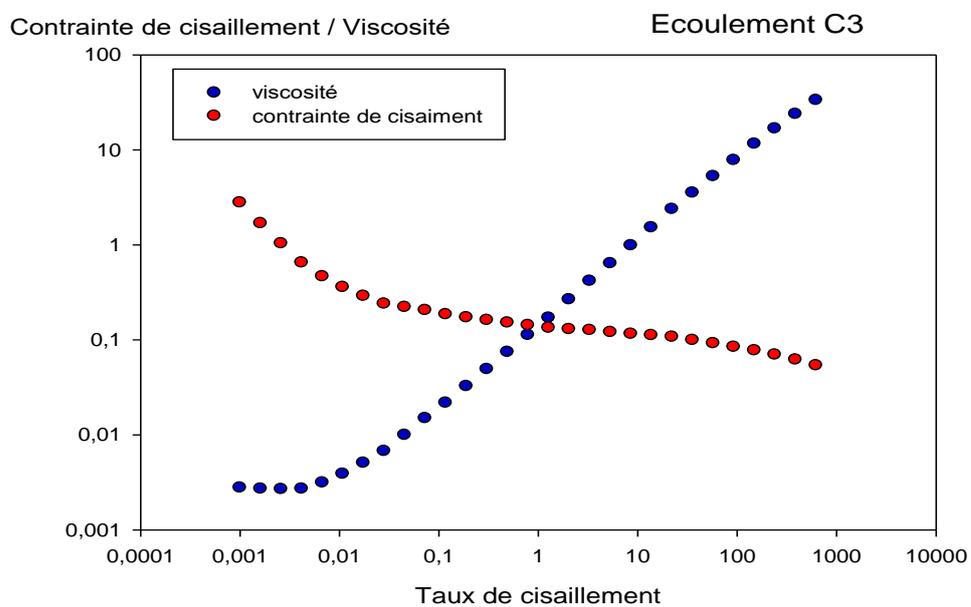
**Figure : Courbes de traction des films formulé.**



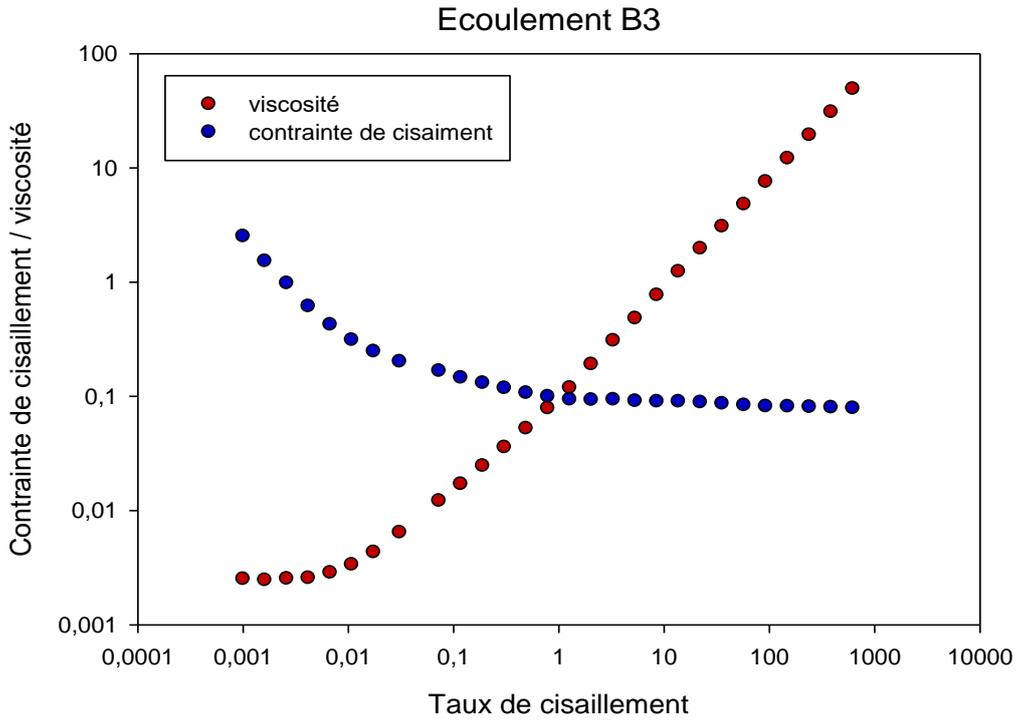
**Figure : les spectres infrarouge des films formulés :**



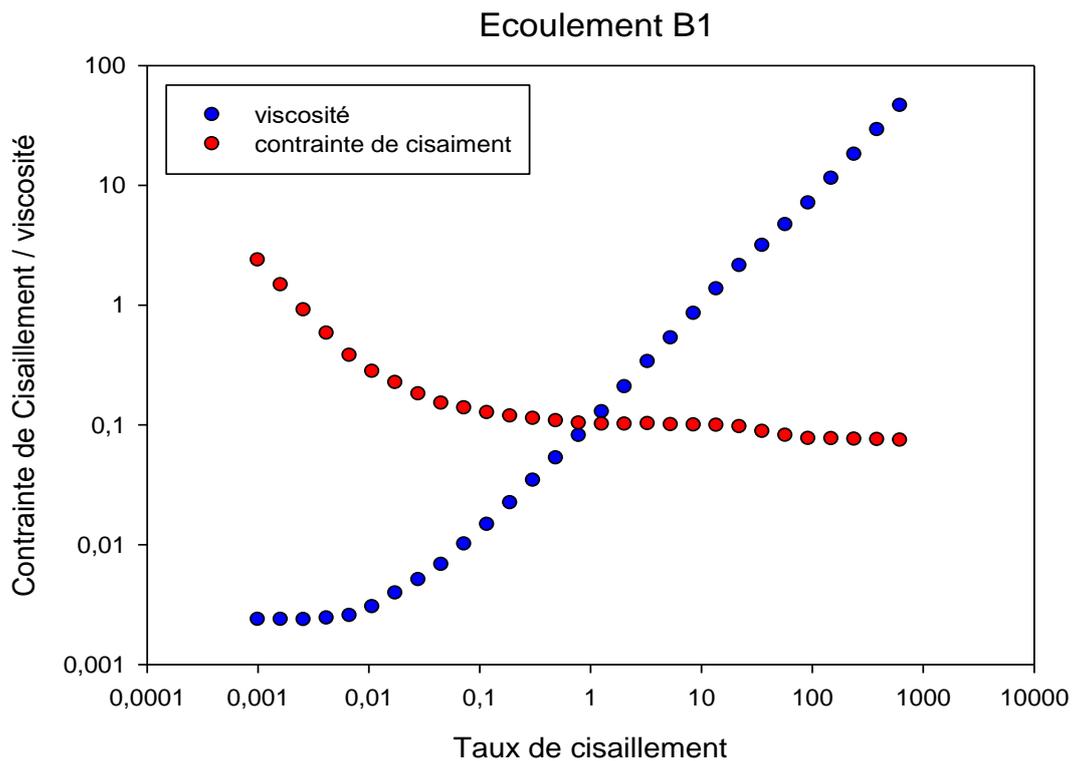
**Figure:** Résultats du test d'écoulement d'échantillon A1



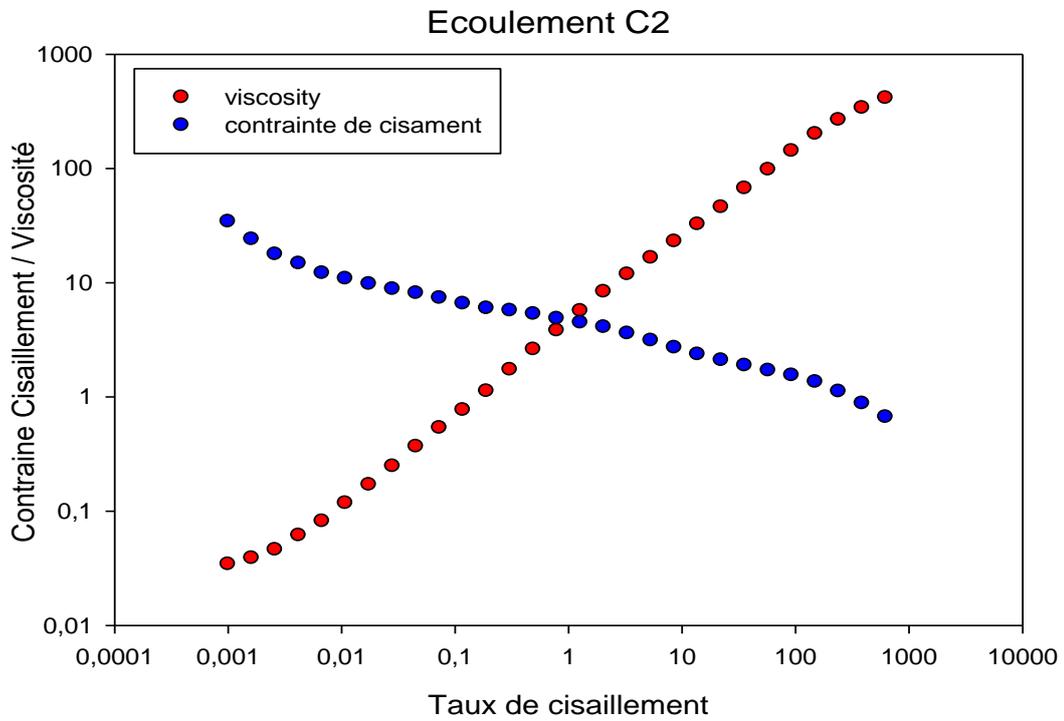
**Figure** : Résultats du test d'écoulement l'échantillon C3



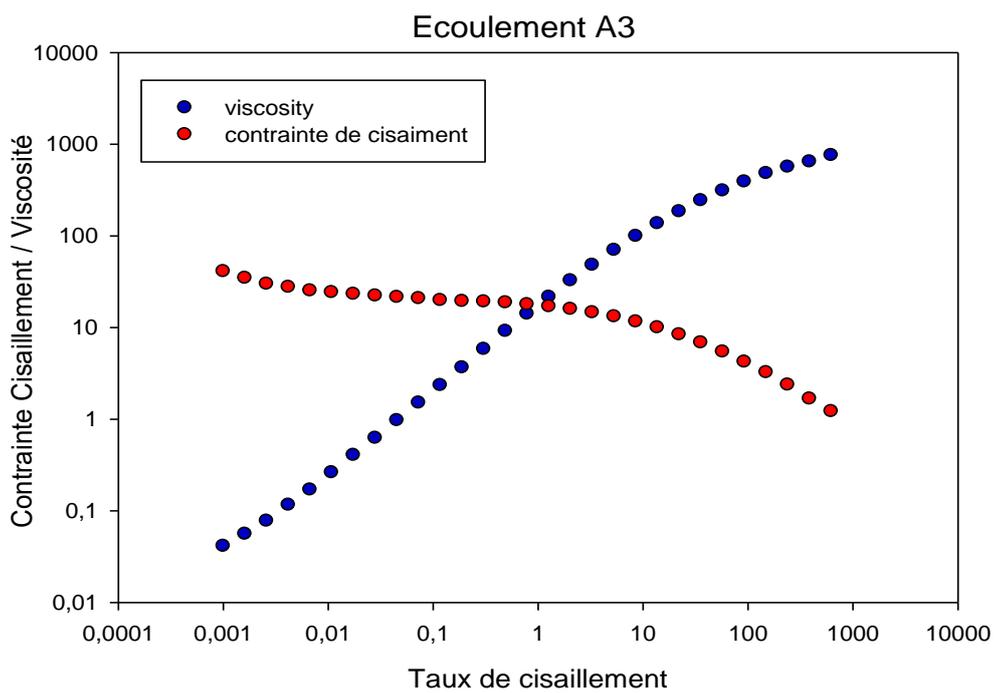
**Figure** : Résultats du test d'écoulement l'échantillon B3



**Figure:** Résultats du test d'écoulement d'échantillon B1.

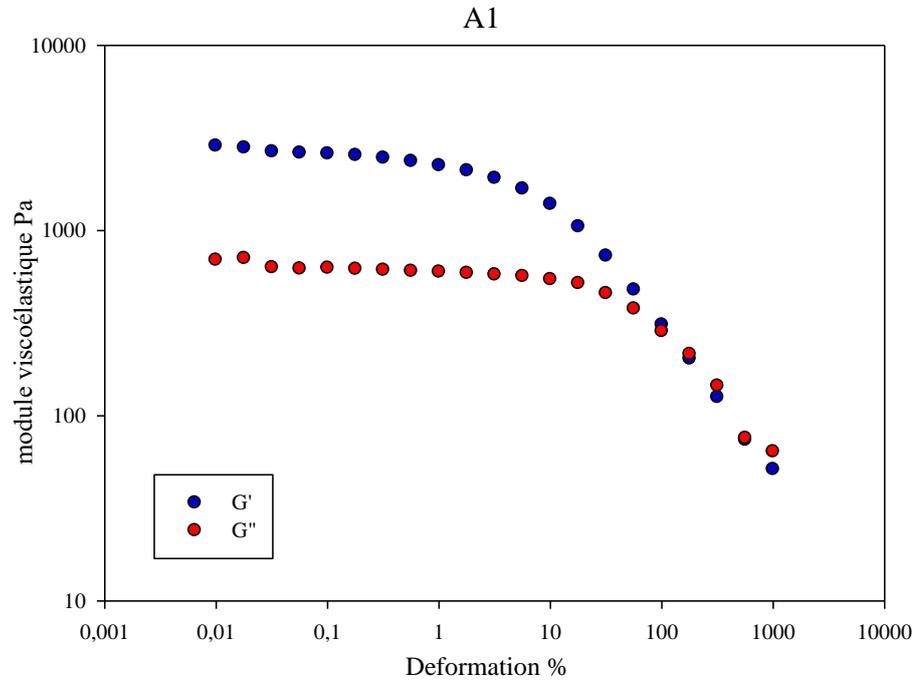


**Figure :** Résultats du test d'écoulement l'échantillon C2.

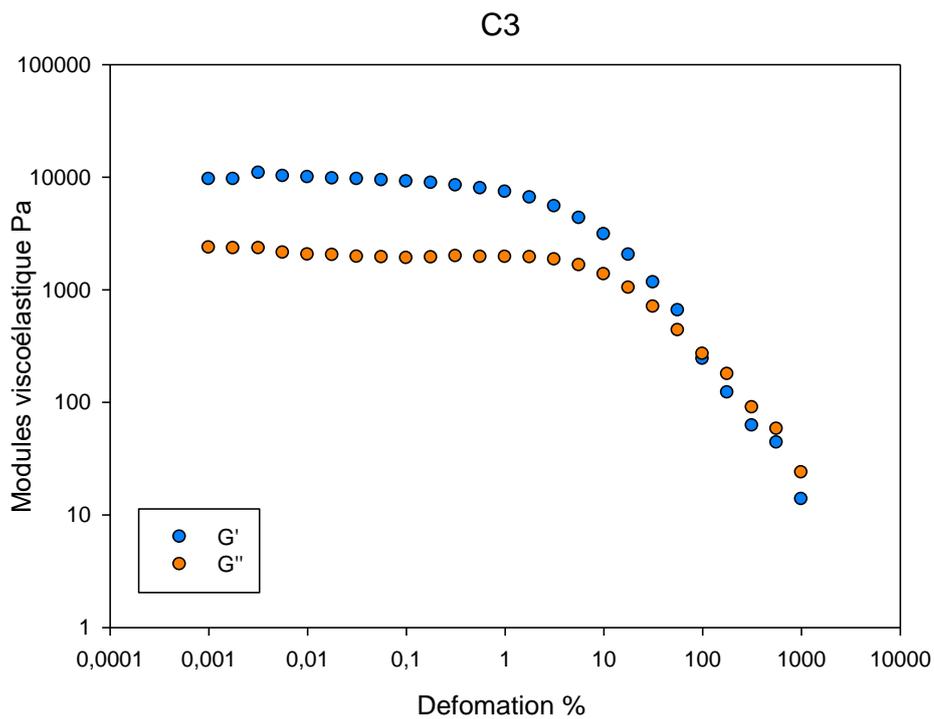


**Figure:** Résultats du test d'écoulement l'échantillon A3

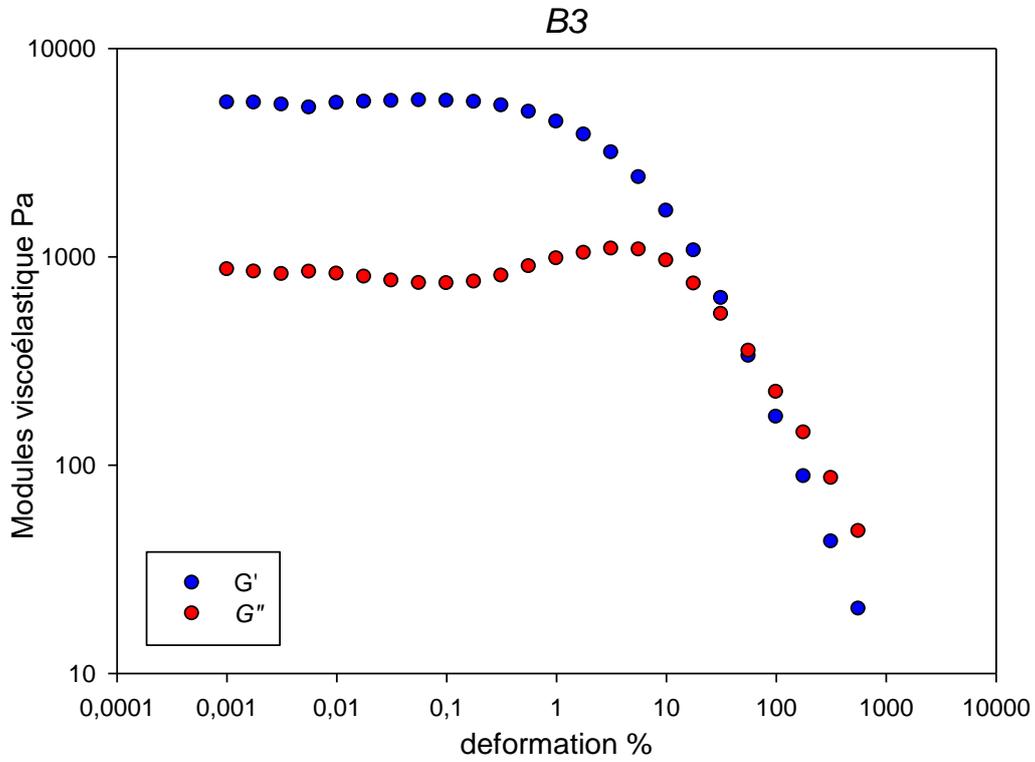
➤ **Viscoélasticité :**



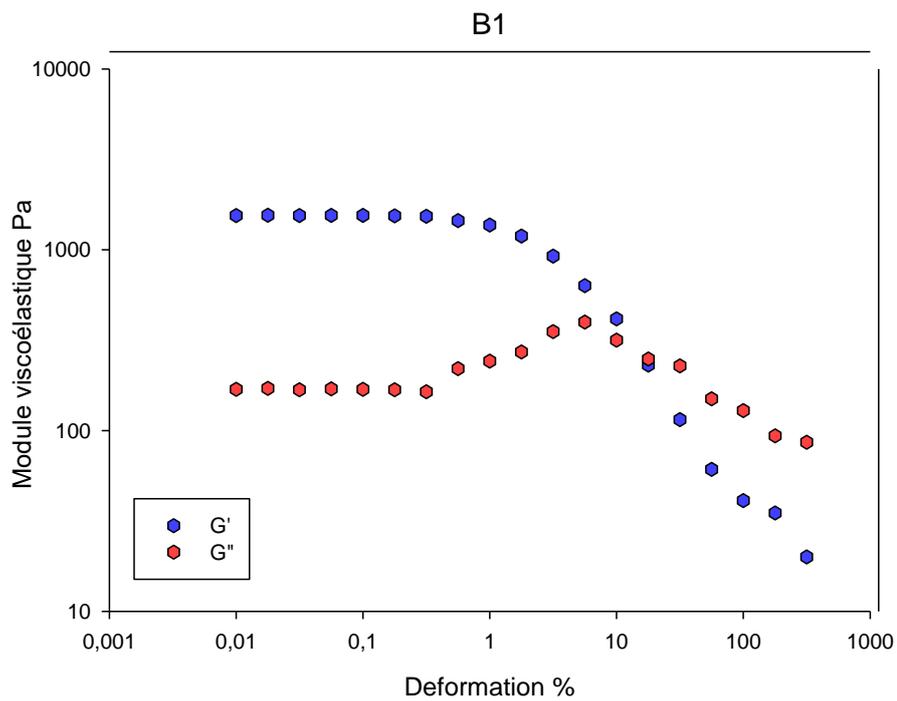
**Figure :** Résultats du test de viscoélasticité de l'échantillon A1



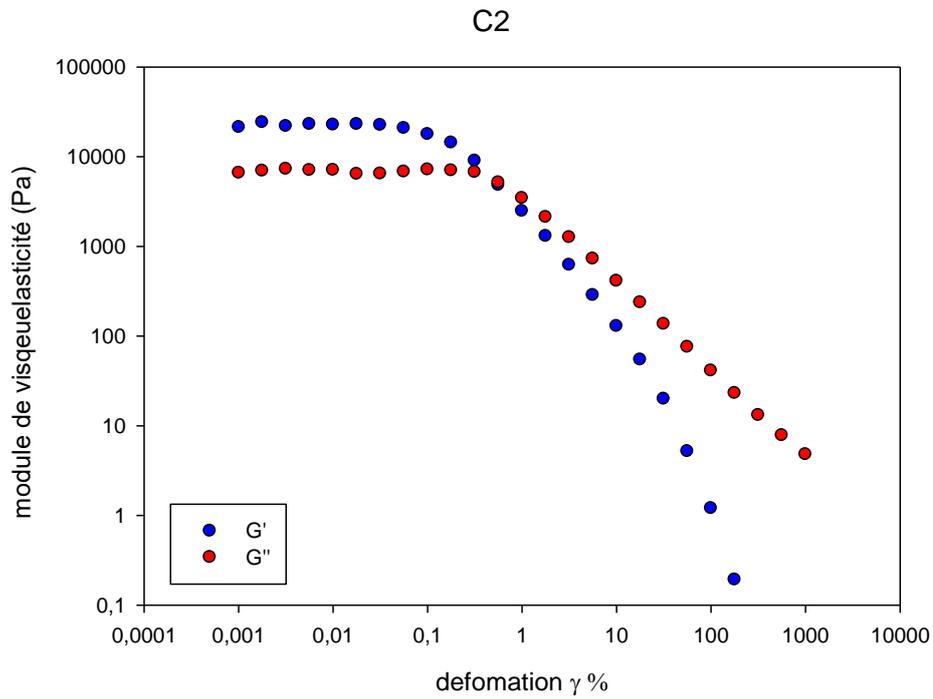
**Figure:** Résultats du test de viscoélasticité de l'échantillon C3



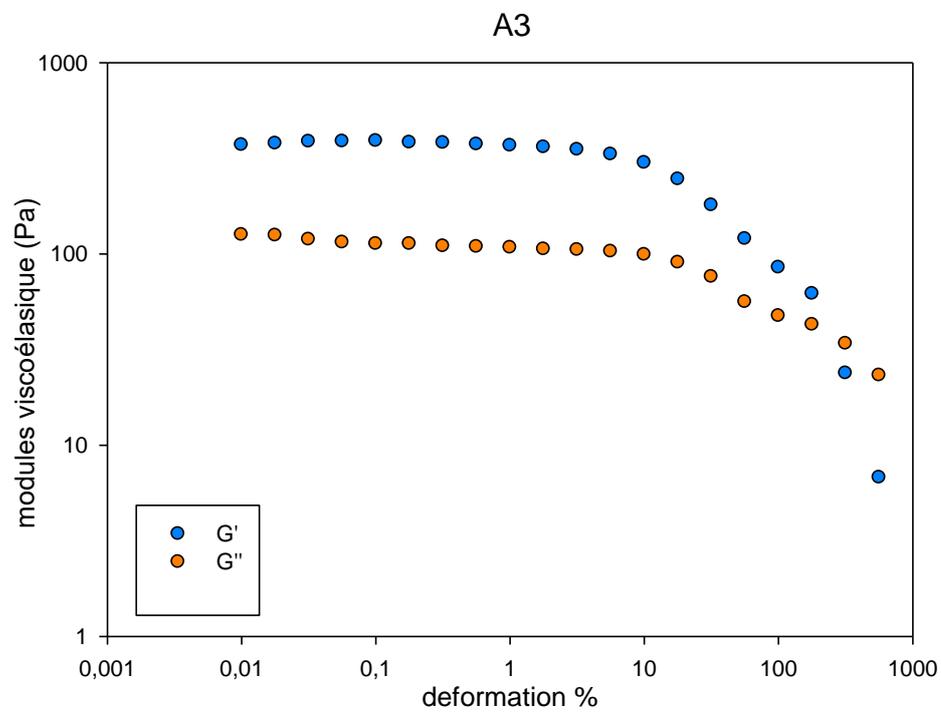
**Figure:** Résultats du test de viscoélasticité de l'échantillon B3



**Figure :** Résultats du test de viscoélasticité de l'échantillon B1



**Figure :** Résultats du test de viscoélasticité de l'échantillon C2



**Figure:** Résultats du test de viscoélasticité de l'échantillon A3

# Références

- [1]. Saphwan Al-Assaf, Xavier Coqueret, Khairul Zaman, Haji Mohd Dahlan, Murat Sen, Piotr Ulanski; *The Radiation Chemistry of Polysaccharides*
- [2]. Ines Zurdo Schroeder Patrick Franke Ulrich F. Schaefer Claus-Michael Lehr *Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery,*
- [3]. Liu, J., Willför, S., & Xu, C. (2015). A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 5(1), 31-61.
- [4]. Srivastava, R., & Kulshreshtha, D. K. (1989). Bioactive polysaccharides from plants. *Phytochemistry*, 28(11), 2877-2883.
- [5]. Fatima Benaoun, *Caractérisation structurale et potentiel biologique des polysaccharides issus de Plantago notata Lagasca (Plantaginaceae) et Urginea noctiflora Batt.Trab (Liliaceae)*, (2017), Shi, L. (2016). Bioactivities, isolation and purification methods of polysaccharides from natural products: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*,
- [6]. BOUDENDOUNA Abd el Hakim, *Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée.* »
- [7]. Etude physico-chimique des solutions de cellulose dans la NMethylmorpholine-N-Oxyde, in Collège doctoral. ECOLE DES MINES: PARIS (2002).
- [8]. EGAL, M., *Structure and Properties of Cellulose/NaOH : Aqueous Solutions, Gels and Regenerated objects*, ECOLE DOCTORALE SFA, ECOLE DES MINES: PARIS, (2006).
- [9]. HARWOOD, R., *Hypromellose*, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6ème édition 2006*, Pharmaceutical Press. p. 146-149.
- [10]. Muhammad Javeed Akhtar *Functionalization and Characterization of Bioactive Films Based on HPMC: Influence of Antioxidants Inclusion on Films Properties and Food Preservation* (2017),
- [11]. Kibbe, A. H. *Hydroxypropyl methylcellulose*. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, third ed. American Pharmaceutical Association, Washington, DC, (2000). pp. 252–255.

- [12]. Reilly, W. J. Pharmaceutical necessities. In: Gennaro, A. R. (Ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, (2000). PA, p. 10-32.
- [13]. BeMiller, J. N., & Whistler, R. L.. Carbohydrates. In: Fennema, O.R. (Ed.), Food Chemistry, third ed. Marcel Dekker, Inc., New York, NY, (1996), pp. 205-207.
- [14]. Anonyme, polymères vinyliques, Department of Polymer Science | University of Southern Mississippi (<https://pslc.ws/french/vinyl.htm>).
- [15]. Anonyme, Plastiques, Risque et Analyse Thermique Polyalcool de vinyle Page 1 / 3 Polyalcool de vinyle PVAL ([www.inrs.fr/plastiques](http://www.inrs.fr/plastiques))
- [16]. Léonard-Ionut Atanase , Contribution à l'étude des complexes Poly (vinyle alcool - vinyle acétate) / tensioactifs anioniques: caractéristiques colloïdales des nanogels et extension aux copolymères à blocs
- [17]. Rowe RC. Materials used in the film coating of oral dosage forms. In: Florence AT, editor. Materials used in pharmaceutical formulation. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1984. p. 1-36.
- [18]. Richard H. Guy & Karsten Petersson ,The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs Kit Frederiksen, 2015
- [19]. Shao Z, Morales L, Diaz S, et al. Drug release from kollicoat SR 30D-coated nonpareil beads: Evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition. AAPS PharmSciTech. 2002.
- [20]. 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):1-13
- [21]. Nasreddine Benbettaieb, Influence de traitements de réticulation sans solvant sur les propriétés de films à base de gélatine et chitosan encapsulant ou non des antioxydants naturels : caractérisations physico-chimiques et application, (2015).
- [22]. Sevgi Güngör, M. Sedef Erdal and Yıldız Özsoy, Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems; Istanbul University Faculty of Pharmacy Department of Pharmaceutical Technology, Beyazıt- Istanbul Turkey.
- [23]. Katiba Beroual, impact de linum usitatissimum sur la regeneration epitheliale et sur la pousse de poils.
- [24]. Kaithwas G, Mukerjee A, Kumar P, Majumdar DK 2011, Linum usitatissimum (linseed/flaxseed) fixed oil: antimicrobial activity and efficacy in bovine mastitis, InflammoPharmacology. 19: 45-5

- [25]. Latoui Kenza, Koulougli Bouchra, Formulation et application d'une crème bio à base des polyphénols extraits à partir de marc de raisin, (2018).
- [26]. HAZOTTE A.-Laure R- LEBEL Laurène Année 2011-2012 IH A TDS.
- [27]. El mellaoui I. la prise en charge des brulures chez l'enfant au service de chirurgie infantile de l'hopital al farabid'oujda , thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, université sidi Mohammed ben Abdellah année 2011, thèse n° 083/11.
- [28]. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie. 2009 ; 136(6) :S247-S251.
- [29]. Marieb EN « le système Tégumentaire »(chapitre 5) dans anatomie et physiologie Humaines. De Boeck, (1999).
- [30]. Ann Dermatol Venereol,. « Les grandes fonctions de la peau ». (Comprendre la peau "Plaies et cicatrisations (2005).
- [31]. N.Varaud, J.C Ferrandez (cahiers de kinésithérapie "Kinésithérapie de la cicatrice et de la paroi thoracique de la mastectomisée pré et postreconstruction mammaire (1998).
- [32]. Suren Bahidsky, Traitement de l'inflammation de la peau | Quelles méthodes existent-elles ? NaturalSwiss, 2017. <https://www.magazine-mode-de-vie.com/sante/traitement-de-l-inflammation-de-la-peau>
- [33]. DOCTEUR DENISE CAZIVASSILIO, INFLAMMATION DE LA PEAU, pays ?? (2017)
- [34]. <https://www.toutvert.fr/wp-content/uploads/2017/05/Psoriasis-1.jpg>
- [35]. <https://tse4.mm.bing.net/th?id=OIP.eBf8QScuEic9sPRpfy5TEgHaFR&pid=Api&P=0&w=218&h=156>
- [36]. Kashmira Kathe, Harsha Kathpalia, Film forming systems for topical and transdermal drug delivery, (2017),
- [37]. T.S. Nerkar, N.A. Gujarathi, B.R. Rane, et al. In-situ gel: novel approach in sustained and controlled drug delivery system Pharma Sci Monitor An Int J Pharm Sci, 4 (4) (2013), pp. 1-18
- [38]. 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, 79 (3) (2011), pp. 574-583
- [39]. N.N. Vij, R.B. Saudagar Formulation, development and evaluation of film-forming gel for prolonged dermal delivery of terbinafine hydrochloride Int J Pharm Sci Res, pays?? 5 (9) (2014), pp. 537-554

- [40]. <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Gel>
- [41]. Richard H. Guy & Karsten Petersson , The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs Kit Frederiksen, (2015)
- [42]. Pharmacologie des médicaments appliqués par voie topique Cours sémiologie – CEDEF France, (2011).
- [43]. 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: JohnWiley & Sons; 2015. p. 97– 107.
- [44]. Perrin J.L. 1992. Manuel des Corps Gras, tome 2. Edition. Technique et documentation. Lavoisier, Paris.
- [45]. Patrick Franke a, Ulrich F. Schaefer b, Claus-Michael Lehr 2006 Development and characterization of film forming polymeric solutions for skin drug delivery Ines Zurdo Schroeder a,b,
- [46]. Sandeep Karki, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na, Dohyun Shin, Kanghee Jo, Jaehwi Lee Thin films as an emerging platform for drug delivery 2016
- [47]. Kaouther BEN AZOUZ AHMED Relations entre propriétés rhéologiques et structure microscopique de dispersions de particules d’argile dans des solutions de polymères 2010
- [48]. MESSAOUDI Ahlem ; Contribution à l’étude de la qualité de l’huile de lin (linum usitatissimum) par des méthodes physico-chimiques 2017.
- [49]. Meghlaoui Bahia 2012 ; élaboration et caractérisation des mélange a base de polyvinyle alcool et de diisocyanate renforcé par la farine de bois ; univ de farhat abbas
- [50]. Ollé M. 2002. Analyse des corps gras. Bases documentaires : techniques d’analyses ; Référence P3325 ; Edition. Techniques de l’ingénieur. <http://www.techniquesingenieur.fr>
- [51]. FERRADJI Ayoub 2011 Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies Pistacia lentiscus. UNIV FARHAT ABBAS.