

N° d'ordre

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE


THEME

***Formulation, optimisation et caractérisation d'une
crème à base du *Carthamus caeruleus L****

Présenté par : KEDDACHE Samia & BAKHELAL Faiza

Soutenu publiquement, le 08/07/2018, devant le Jury composé de :

Mr SAAL Amar	MCA-UMMTO	Président
Mr MECHOUET Mourad	MCA-UMMTO	Examineur
Mr RAHAL Foudil	MAA-UMMTO	Examineur
Mr BENCHOU LAK Mounir	MAA-UMMTO	promoteur
M ^{elle} TOUATI Zouhra	Ingénieur-doctorante à l'E N PA	Co-promotrice



*Dédicaces A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre
Quand il y a le souci de réaliser un dessein
Tout devient facile pour arriver à nos fins
Malgré les obstacles qui s'opposent
En dépit des difficultés qui s'interposent
Les études sont avant tout
Notre unique et seul atout
Ils représentent la lumière de notre existence
L'étoile brillante de notre réjouissance
Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal
Espérant des lendemains épiques
Un avenir glorieux et magique
Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Nous prions dieu que cette soutenance
Fera signe de persévérance
Et que nous serions enchantés
Par notre travail honoré*



A mon père,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma mère,

la personne la plus chère à mes yeux qui a tout sacrifié pour ses enfants, qui a veillé à notre éducation, qui sans elle je ne serai pas ce que je suis, Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie.

A mes frères Sid Ali et Moh Said,

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes sœurs Saliha, Anissa, Fadhila, Djidjiga et hassina,

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes beaux frères Rabah, Samir et Kamel

A mes anges Lydia, Mohamed, Milissa, Ouissame

A ma chère binôme Faiza

A toutes mes copines et mes amis surtout AIBOUD Dahbia

Samia

Dédicaces

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je
Dédie ce travail :*

*A la mémoire de ma grand-mère Tassadit puisse Dieu l'accueillir dans son infinie
miséricorde,*

A ma très chère mère SALIHA,

*Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.
Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous
les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance
et même à l'âge adulte.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant,
vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.*

A mon père,

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai
toujours eu pour vous.*

*Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma
Formation.*

A mes frères et mes sœurs : Nassim, Nordin, Khaled, Yassemin, celia,

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes belles sœurs : Nissa, yassemina, sihem

A mon futur mari Hichem

A ma très chère binôme Samia,

Je te remercie pour tout.

*A tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement
supérieur*

A tous mes amis et collègues de la promotion 2018

A toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu ou encouragé au long de mes études.

Faïza

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Glossaire	
Introduction général	1

Synthèse bibliographique

Chapitre I

I.1. La peau.....	3
I.1.1. Définition de la peau.....	3
I.1.2. La structure de la peau	3
I.2. Les brûlures.....	3
I.2.1. Définition	3
I.2.2. Causes	4
I.2.3. Facteurs de gravité	5
I.2.4. Les degrés de brûlure	6

Chapitre II

II.1. Classification botanique	7
II.2. Description botanique.....	7
II.3. Distribution géographique	8
II.4. Composition phytochimique des racines de la plante	8
II.5. Actions et utilisations traditionnelles	8
II.6. Actions et utilisations médicinales.	8
<input type="checkbox"/> Activité antioxydant	8
<input type="checkbox"/> Propriété cicatrisante	9

Chapitre III

III.1 Définition des systèmes dispersés	10
III.2. Classification.....	10
III.2.1. Classification selon la nature de la phase dispersante	10
III.2.2. Classification selon la forme pharmaceutique.....	11
III.3. Les crèmes.....	11

III.3.1. Définition	11
III.3.2. Formulation.....	11
III.3.2.1. Les principales matières premières utilisées.....	11
III.3.2.1.1.La phase lipophile	11
III.3.2.1.2. La phase hydrophile	12
III.3.2.1.3. Les émulsionnants	12
A) Surfactifs :.....	12
□ Classification.....	12
□ Applications des agents de surface	12
B) Polymères	13
III.3.2.1.4. Les additifs.....	13
III.3.3. Fabrication.....	13
a- Le procédé d'émulsification directe.....	13
b- La technique d'inversion de phases	14
III.3.4 Les caractères physico-chimiques.....	14
□ Aspect visuel	14
□ Détermination du pH	14
□ Conductivité	14
□ Potentiel Zeta.....	14
III.4. Méthodologie d'optimisation	15
III.4.1 Notions générales	15
III.4.1.1. Réponse.....	15
III.4.1.2. Facteurs	15
III.4.1.3. Matrice d'expériences.....	16
III.4.2. Les Plans de surface de réponse	16
□ Les plans composites	17
□ Optimisation.....	17

Partie expérimental

I.1. Objectif	18
I.2 Matériels utilisés	18
I.2.1 Equipements de préparation.....	18
I.2.2 Equipements de caractérisation	19
I.3 Matières utilisées	20

I.3. 1 La phase aqueuse.....	20
I. 3. 2 La matière végétale	20
I.4 Méthodologie de travail	21
I.4.1 Les essais préliminaires	21
I.4.1.1 Sans tensionactif	21
I.4.1.2 Avec tensionactif	22
I.4.2 Matrice d'expériences.....	23
I.4.3 Caractérisation des crèmes optimales	25

Résultats et discussion

I.1 Résultats des tests préliminaires :	26
I.2. Caractérisation des crèmes.....	27
I.2.2 Mesure du pH.....	27
I.2.3 Mesure de la conductivité électrique :.....	28
I.2.4 Densité :	29
I.3 Etude statistique des résultats	29
I.3.1 Validation du modèle.....	30
I.3.1.1 Adéquation du modèle.....	31
I.3.1.2 Facteurs significatifs.....	33
I.3.1.3 Analyse de la variance (ANOVA).....	34
I.3.1.4 Etude des résidus.....	34
I.3.2 Phase d'optimisation.....	35
Conclusion générale	37

Référence bibliographique

Annexe

Résumé

Signes et abréviations

H	Hydrophile.
L	Lipophile.
M	Masse molaire
E/H	Eau dans Huile
H/E	Huile dans Eau
HIB	Balance Hydrophile- Lipophile
pH	Potentiel d'Hydrogène.
TA	Tensioactif
µs /cm	Micro siemens par centimètre unité de la conductivité électrique
MPE	Méthode des Plans d'Expériences
X1, X2, X3	Facteurs
Y	Réponse de facteur
R²	Coefficient de détermination.
UMMTO	Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
D	Densité
min	minute
h	heure

Listes des figures

Figure.1 : Schéma de la structure de la peau humaine.....	03
Figure.2 : Brûlure thermique par retour de flamme.....	04
Figure.3 : Brûlure électrique au niveau du pouce et de l'index gauche.....	04
Figure.4 : Brûlure profonde par alcalins et l'acide sulfurique.....	05
Figure.5 : Schéma histologique de la peau et de la profondeur des brûlures.....	05
Figure.6 : Exemple de brûlure du premier degré : le coup de soleil.....	06
Figure.7 : Brûlure du deuxième degré superficiel.....	06
Figure.8 : Brûlure de la face.....	06
Figure.9 : Brûlure du troisième degré de la main.....	06
Figure.10 : <i>Carthamus caeruleus</i> L.....	8
Figure.11 : Balance analytique	18
Figure.12 : pH-mètre.....	19
Figure.13 : Conductimètre.....	19
Figure.14: Zêta-mètre.....	19
Figure.15 : Pycnomètre	19
Figure 16: Etapes de préparation des racines humides	21
Figure.17 : Le filtrat obtenu après filtration.....	22
Figure .18 : Le filtrat obtenu après filtration des préparations contenant du TA.....	22
Figure.19 : les formulations gélifier et non gélifier	26
Figure.20 : la variation du pH en fonction de la formulation	27
Figure.21 : La variation de la conductivité électrique en fonction de la formulation..	27
Figure.22 : Représentation de la densité des crèmes.....	28
Figure.23: Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la densité.....	30
Figure.24 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la gélification.....	31
Figure.25 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées du potentiel zêta	32
Figure.26 : Histogramme de l'influence des coefficients sur le potentiel zêta ³	32
Figure.27 : Evolution des résidus en fonction des valeurs prévues pour le potentiel zêta.....	34

Liste des tableaux

Tableau.1 : Les degrés de brûlures	06
Tableau.2 : Classification botanique de <i>Carthamus caeruleus L</i>	07
Tableau.3 : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante	10
Tableau.4: Les équipements de caractérisation	19
Tableau.5 : Les propriétés physico-chimiques de tween 80.....	20
Tableau.6 : Quelques indices biochimiques du <i>Carthamus caeruleus L</i>	21
Tableau.7 : Domaine de variation de chaque facteur	24
Tableau.8 : Matrice d'expériences	24
Tableau.9 : Plan d'expériences et réponses enregistrées.....	25
Tableau.10 : Résultats des formulations avec le TA pour les formes humide et sèche	29
Tableau.11 : matrice linéaire et les réponses enregistrés	30
Tableau.12 : Analyse de la variance pour le potentiel zêta	34
Tableau.13: Solutions optimales pour la crème	36

Glossaire

Erythème : Maladie de peau caractérisée par une rougeur superficielle.

Phlyctène : Une phlyctène (ou ampoule, cloque) est une Bulle sur la peau, remplie de sérosité (Liquide organique sécrété) transparente.

Chélateur : produit chimique qui forme avec les ions bi et trivalent (notamment les métaux lourds toxiques) des complexes stables, non toxique, éliminables dans les urines

Lipophile : C'est un composé qui a de l'affinité pour les solvants apolaires comme les lipides (corps gras).

Hydrophile : un composé ayant une affinité pour l'eau et tendance à s'y dissoudre

Emulsifiant : Substance chimique ou naturelle qui favorise la formation et/ou la stabilisation d'une émulsion.

Tension interfacial : est une force qui existe au niveau de toute interface entre deux milieux différents conduisant à leur séparation.

Principe actif : substance ayant un effet pharmacologique démontré et un effet thérapeutique démontré.

Excipient : sont des substances auxiliaires inertes destinées à faciliter l'administration et la fabrication du médicament.

Médicament : substance ou composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animal ou servant à établir un diagnostic.

Composition Phytochimique : Les composés phytochimiques sont des composés chimiques organiques présents naturellement dans les végétaux, le préfixe « phyto- » signifie « plante » en grec

Les conservateurs antimicrobiens : Ce sont des substances capables de s'opposer au développement des germes bactériens et fongiques qui peuvent se retrouver dans les préparations pharmaceutiques et cosmétiques.



Introduction générale

A coté des substances médicamenteuses, les différentes plantes médicinales sont à l'origine de synthèse de molécules bioactives, capables d'exercer un effet équivalent à celui des médicaments et ce grâce à la nature chimique de ces constituants majoritaires.

La grande majorité des populations rurales se soigne exclusivement avec des plantes médicinales en dépit de la toxicité des produits chimiques et le coût élevé des médicaments prescrits par la médecine moderne et à l'éloignement et/ou l'insuffisance des centres de santé. De nos jours, les vertus thérapeutiques des plantes présentent un regain d'intérêt grâce à l'amélioration des techniques extractives et aux progrès des méthodes d'analyses structurales pour la découverte de nouveaux principes actifs.

Les plantes constituent une source immense de molécules chimiques complexes (métabolites secondaires), largement exploités dans les industries cosmétologiques, agroalimentaires et pharmaceutiques.

Dans certaines régions d'Algérie, en Kabylie notamment, la médecine naturelle occupe toujours une place de choix dans le traitement de nombreuses pathologies, parmi ces remèdes naturels on cite *Carthamus caeruleus L.*

De ce fait, nous avons formulé des crèmes à base de cette plante utilisée pour le traitement des brûlures, La formulation de ces crèmes est basée sur l'addition des excipients suivants : eau (phase aqueuse), Tween 80 à la poudre obtenu à partir des racines de plante. Le logiciel Modde 6 © version 6 (2001), a été utilisé pour établir la matrice d'expériences et de bien planifier les essais de formulation.

Dans ce contexte, les objectifs à atteindre par ce présent travail sont :

- L'optimisation du protocole de préparation.
- Formulation d'une crème anti brûlure à usage cutanée.

Pour atteindre ces objectifs notre travail a été réalisé au niveau de laboratoire des recherches scientifique de Mouloud Mammeri de Tizi ouzou.

Cette étude comporte trois grandes parties :

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique : généralité sur la peau et les brûlures et une présentation botanique de *Carthamus caeruleus L* ainsi qu'une généralité sur les crèmes cutanée.

La deuxième partie concerne l'expérimentation réalisée sur la plante étudiée, et formulation d'une crème pour application cutanée.

La dernière partie de ce mémoire présente les résultats obtenus et leurs interprétations.

Enfin, nous concluons notre travail par une conclusion.



Synthèse bibliographique



Chapitre I

La peau et les brûlures

I.1. La peau

I.1.1. Définition de la peau

La peau est l'organe le plus important de l'organisme, avec une surface d'environ $1,8 \text{ m}^2$ et un poids d'environ 4 kg pour un adulte de 70 kg. C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes. Son épaisseur est variable, allant de 1 mm au niveau des paupières à 4 mm au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds. L'épaisseur moyenne du reste du corps est estimée à 2 mm en moyenne [1].

I.1.2. La structure de la peau

La peau est composée de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure.1)

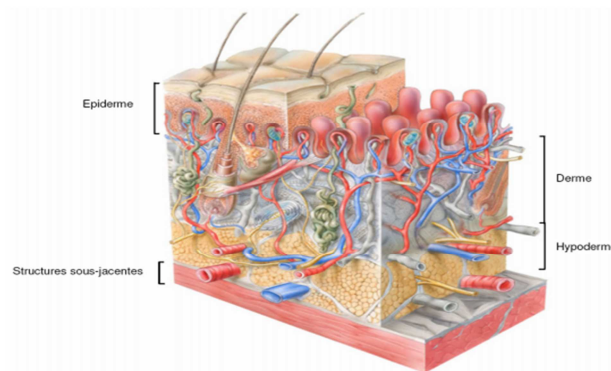


Figure.1 : Schéma de la structure de la peau humaine [2].

I.2. Les brûlures

Qui ne s'est jamais brûlé en cuisinant ou en faisant du feu ? Une brûlure est toujours douloureuse et peut avoir plusieurs causes : une source chaude, un frottement, le soleil, la combustion, l'électricité.

I.2.1. Définition

La brûlure cutanée se définit comme étant une perte de substance partielle ou totale de la peau voire des tissus sous-jacents, ayant, souvent dans le cas de brûlures graves, des conséquences majeures sur l'organisme d'ordre physique et/ou psychologique. Les agents responsables des lésions peuvent être d'origine thermique, chimique, électrique ou radioactive [1].

I.2.2. Causes

- Brûlures thermiques : Les brûlures thermiques sont les brûlures les plus fréquentes et représentent 90 % des brûlures voire plus. Elles sont définies par la triade suivante : nature de l'agent brûlant, température et temps de contact. (Figure. 2)



Figure.2 : Brûlure thermique par retour de flamme.

Les origines possibles de ce type de brûlure sont :

- Le contact avec des flammes.
- Les explosions.
- Le contact avec un solide brûlant.
- Brûlures électriques : Elles représentent 5 à 7% des causes des brûlures. Lors de l'électrisation, le courant électrique traverse le corps entre un point d'entrée et un point de sortie, et en fonction du voltage, les conséquences seront plus ou moins importantes. On distingue les brûlures à basse tension et les brûlures à haute tension.



Figure. 3 : Brûlure électrique au niveau du pouce et de l'index gauche.

- Brûlures chimiques : Elles représentent environ 2% des brûlures. Ces brûlures sont provoquées par des acides, des bases et des chélateurs projetés sur la peau lors d'accidents du travail en laboratoire, d'accidents domestiques ou d'agressions (à l'acide sulfurique).



Figure. 4 : Brûlure profonde par alcalins (a) et l'acide sulfurique(b).

I.2.3. Facteurs de gravité

L'évaluation de la gravité de la brûlure est nécessaire pour l'orientation des brûlés et la prise en charge thérapeutique. Nous avons trois facteurs :

- La surface brûlée
- La localisation et la profondeur.

La profondeur : la profondeur de la brûlure dépend de l'agent vulnérant et de la durée d'exposition à celui-ci. C'est l'aspect de la brûlure qui permettra ensuite une estimation de sa profondeur [1].

Actuellement, il existe quatre degrés de profondeur pour les brûlures ; ainsi on les classe en quatre groupes :

- Le premier degré.
- Le deuxième degré superficiel.
- Le deuxième degré profond.
- Le troisième degré.

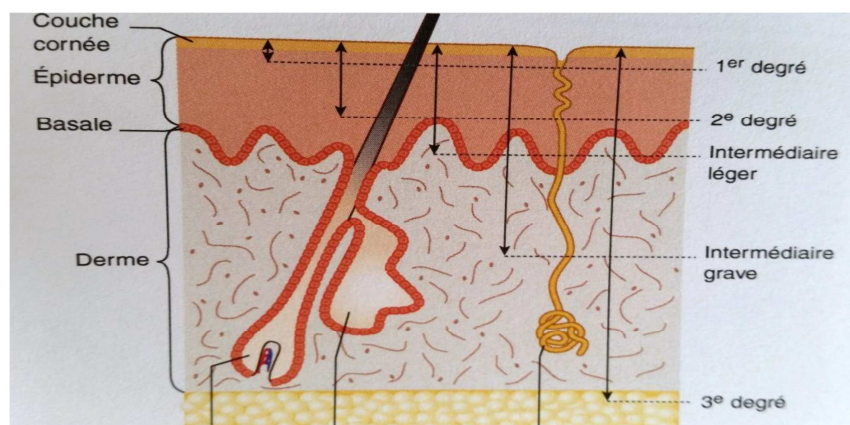






Figure. 5 : Schéma histologique de la peau et de la profondeur des brûlures

I.2.4. Les degrés de brûlure

Tableau 1: Les degrés de brûlure

<p>Premier degré</p>	<p>Les brûlures du premier degré se présentent sous forme d'une rougeur persistante appelée érythème.</p>	 <p>Figure. 6 : Exemple de brûlure du premier degré : le coup de soleil</p>
<p>Deuxième degré superficiel</p>	<p>la totalité des couches de l'épiderme est atteinte et la membrane basale est partiellement touchée.</p>	 <p>Figure. 7: Brûlure du deuxième degré superficiel</p>
<p>Deuxième degré profond</p>	<p>L'atteinte de la lame basale est quasi complète et le derme réticulaire est attaqué. Les lésions sont suintantes, rouges à brunes, voire blanches dans les zones les plus profondes. Il peut y avoir des phlyctènes ici aussi.</p>	 <p>Figure. 8 : Brûlure du deuxième degré profond : brûlure de la face</p>
<p>Troisième degré</p>	<p>Toutes les couches de la peau sont détruites jusqu'à l'hypoderme.</p>	 <p>Figure. 9 : Brûlure du troisième</p>



Chapitre II

Carthamus caeruleus L

Le genre botanique *Carthamus* regroupe des plantes de la famille des Astéracées (ou Composées) et comprend environ 29 espèces qui se rencontrent en région méditerranéenne, jusqu'en Asie. Ce sont des plantes annuelles ou vivaces, le plus souvent très épineuses [3].

II.1. Classification botanique

Tableau .2: Classification botanique de *Carthamus caeruleus L* [4].

Règne	plantea
Famille	Asteraceae
Sous famille	Carduoideae
Classe	Cardueae
Sous classe	Centaureinae
Ordre	Asterales
genre	Carthamus
espèce	<i>Carthamus caeruleus L</i>
Synonyme	<i>Carthamus caeruleus L</i> / <i>Carduncellus caeruleus L</i> / <i>Kentrophyllum caeruleum</i> / <i>Onobroma cearuleus L</i>
Nom arabe	Merghres Ghers, Kenjdar, Gergaa, Qartum
Nom berbère	Amegresdes

II.2. Description botanique :

L'espèce *Carthamus caeruleus L* est connue également sous le nom carduncelle bleu appartient à la famille des astéracées ; est une plante vivace à tige dressée et velue, haute de 0.2 à 0.6 m, ses feuilles glabres ou pubescentes, les supérieures sont fortement dentées et Piquantes, les fleurs sont bleues à corolle tubuleuse.



Figure.10 : La carduncelle bleu (*Carthamus caeruleus* L)

II.3. Distribution géographique

C'est une espèce peu commune qu'on peut rencontrer dans les terrains maigres de Provence et de Corse. Elle préfère les lieux secs et ensoleillés du bassin méditerranéen, elle est originaire du Sud-ouest d'Asie, d'Orient, mais répandue depuis dans le reste de l'Asie, en Afrique du Nord, en Australie même dans les deux Amériques, ainsi qu'en Europe [5].

II.4. Composition phytochimique des racines de la plante

Le rhizome est particulièrement riche en : amidon (0.23 ± 0.01 g/g de masse humide), stérols, saponines, acides gras polyinsaturés et mucilages (ont un pouvoir calmant sur les tissus irrités).

II.5. Actions et utilisations traditionnelles

La plante étudiée est très connue dans le Nord Algérien notamment en Kabylie, ses rhizomes sont utilisés dans le traitement des brûlures cutanées sous forme de crème préparée à partir des rhizomes préalablement lavés et épluchés puis les faire bouillir dans de l'eau. La crème obtenue est appliquée directement sur la partie brûlée et des résultats spectaculaires ont été observés chez des personnes traités par cette dernière [6].

II.6. Actions et utilisations médicinales.

➤ Activité antioxydant

L'extrait de racine de *Carthamus caeruleus* L est un inhibiteur efficace de xanthine oxydase, et il a des propriétés antioxydants significative de piégeage de radicaux libres, a cause de sa richesse en acides phénoliques et des flavonoïdes.

➤ **Propriété cicatrisante**

Des expériences de guérison de la peau d'animaux brûlés, où ayant subi une incision, par l'application de la crème de *Carthamus caeruleus* L, après observation macroscopique a montré qu'il y a une guérison presque complète après 15 jours [3].



Chapitre III

Généralités sur les crèmes

On sait que la matière existe sous l'une des trois formes classiques : solide, liquide ou gazeuse. Mais il existe des états qui ne sont pas les formes les plus stables de la matière et qui ne constituent pas de nouvelles phases, mais bien plutôt un mode particulier de coexistence de phases. Ce sont les systèmes dispersés.

III.1 Définition des systèmes dispersés :

La dispersion résulte de la fragmentation d'une substance en particules de petite taille distribuée de façon homogène au sein d'une autre substance. Ces deux substances ne peuvent pas se mélanger et peuvent se trouver sous différents états physiques, solide, liquide ou gazeux [7].

III.2. Classification :

III.2.1. Classification selon la nature de la phase dispersante :

La classification selon la nature de la phase dispersante se fait comme suite :

Tableau.3 : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante [8].

Milieu dispersé				
		Solide	Liquide	Gaz
Milieu dispersant	Solide	Dispersion solide -Plastique chargé -Verre -Transformation des matières plastiques	Emulsion solide -Beure -Margarine -Agro-alimentaire	Mousse solide -Plastique expansée (mousse polyuréthane) -Bâtiment -Ameublement
	Liquide	Suspension -Encre -Fabrication des papiers -fabrication des céramiques -clarification des boissons -crèmes cosmétique	Emulsion colloïdale : -H/E, E/H et microémulsion -lait -peinture -extraction liquide/liquide	/
	Gaz	Aérosol solide : -Fumées -Dépoussiérages	Aérosol liquide : -Brouillard -Cosmétique -Formulation de médicament et produit phytosanitaire	/

III.2.2. Classification selon la forme pharmaceutique

Le classement se fait comme suit :

Les pommades

Les pommades sont des préparations semi-solides à excipient monophasé dans lequel le ou les principes actifs sont dissous/dispersés.

Les pâtes

Les pâtes dermatiques sont des préparations semi-solides à forte proportion de poudres.

Les gels

Les gels sont des préparations semi-solides de liquide (hydrophile ou lyophile) gélifiées par des agents appropriés. Les principes actifs sont généralement dissous dans les solvants.

Emulsions

Les émulsions sont des systèmes hétérogènes dans lesquels deux liquides non-miscibles sont dispersés sous forme de gouttelettes. Ce système est thermodynamiquement instable et nécessite l'addition d'un stabilisant, appelé émulsifiant.

III.3. Les crèmes

III.3.1. Définition

Les crèmes sont des préparations multiphasées composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse qui sont non miscibles. Ce sont donc des émulsions, c'est-à-dire des systèmes dispersés. Comme tout système émulsionné, les crèmes doivent obligatoirement être stabilisés par des émulsifiants ou tensio-actifs ou surfactifs [9].

III.3.2. Formulation

La formulation recouvre l'ensemble des opérations nécessaires à la réalisation d'un produit par mélange de matières premières.

III.3.2.1. Les principales matières premières utilisées :

Les matières premières fréquemment rencontrées dans les formulations des crèmes sont les solvants, les corps gras, les tensioactifs, les conservateurs antimicrobiens, les antioxydants, les agents viscosifiants, les aromatisants et les colorants [10].

III.3.2.1.1. La phase lipophile :

La phase huileuse, appelée également phase grasse, ou phase organique, comporte des huiles, des cires et des graisses d'origine végétale, animale ou minérale [11].

III.3.2.1.2. La phase hydrophile :

La phase aqueuse contient l'eau et divers composants hydrosolubles. Parmi les solvants rencontrés dans la formulation des crèmes, l'eau est la plus utilisée à cause de ces propriétés de solvation, hydratantes et adoucissantes [12].

III.3.2.1.3. Les émulsionnants :

Les émulsionnants utilisés sont divisés comme suit :

A) Surfactifs :

(Ou agent de surfaces) sont des corps amphiphiles caractérisés par la présence dans leur molécule de deux parties : l'une hydrophile ou polaire et l'autre lipophile ou apolaire. En présence de deux phases liquides non miscibles, l'une aqueuse, l'autre huileuse, ils viennent se placer à l'interface où ils s'orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve dans l'eau et la partie lipophile dans l'huile [12].

 **Classification**

Quatre catégories d'agent de surface sont identifiées selon leur charge :

- Agent de surface anionique.
- Agent de surface cationique
- Agent de surface amphotère.
- Agent de surface non ionique.

 **Ils agissent :**

- Soit en diminuant la tension interfaciale. C'est le cas des surfactifs dont les molécules viennent former un film à l'interface.
- Soit en augmentant la viscosité de la préparation (épaississant, gommes).
- Soit en agissent à la fois sur la tension interfaciale et sur la viscosité [13].

 **Applications des agents de surface**

- Pouvoir solubilisant
- Pouvoir moussant
- Pouvoir anti-mousse
- Pouvoir émulsionnant
- Pouvoir mouillant
- Pouvoir dispersant

Notion d' HLB :

Le HLB est étroitement lié à la structure de la molécule du tensioactif. Sa valeur est d'autant plus élevée que celui-ci est hydrophile. Les valeurs sont déterminées selon une échelle arbitraire allant de 0 à 20 dans laquelle on admet que les émulsionnants présentant une valeur de HLB entre 0 et 8 sont lipophiles, ceux compris entre 8 et 12 sont dits « intermédiaires » et ceux entre 12 et 20 hydrophiles [11].

Critères de choix des tensioactifs

Pour stabiliser une émulsion, le tensioactif doit présenter une bonne affinité pour la phase continue. L'obtention d'une émulsion huile-dans-eau nécessite un tensioactif à caractère hydrophile prépondérant, et inversement une émulsion eau-dans-huile fera appel à un tensioactif à caractère lipophile.

B) Polymères

Les polymères les plus utilisés comme émulsionnants sont Les gommes, notamment la gomme arabique, Les dérivés de la cellulose,...etc [11].

III.3.2.1.4. Les additifs

- ❖ Les antioxydants
- ❖ Les agents viscosifiants
- ❖ Les adjuvants (matières aromatiques et colorantes)

III.3.3. Fabrication

Les procédés utilisés pour la fabrication des crèmes sont habituellement l'émulsification directe et la méthode d'inversion de phase.

a- Le procédé d'émulsification directe:

Les différents constituants de la formulation sont pesés à l'aide d'une balance appropriée, bien équilibrée. Les deux phases de l'émulsion sont ensuite constituées, suivant la solubilité des différents composants de la formulation:

- La phase huileuse comporte les différents corps gras (huiles, cires), les émulsionnants lipophiles, l'agent viscosifiant lipophile et les antioxydants lipophiles.
- La phase aqueuse contient l'eau purifiée, les viscosifiants hydrosolubles, les émulsionnants hydrosolubles, les conservateurs antimicrobiens et les antioxydants hydrosolubles.

b- La technique d'inversion de phases :

Uniquement valable pour la réalisation des émulsions H/E, elle diffère de la méthode d'émulsification directe par le fait que les émulsifiants (lipophiles et /ou hydrophiles) se trouvent dans la phase huileuse et que la phase dispersante est ajoutée goutte à goutte à la phase dispersée [10].

III.3.4 Les caractères physico-chimiques :**➤ Aspect visuel**

L'examen macroscopique des émulsions et l'évaluation de leurs caractères organoleptiques (couleur, consistance, odeur et toucher) sont en général d'une importance capitale, elle fait partie des tests importants qui indique la présence ou non d'un phénomène de déstabilisation de système.

➤ Détermination du pH :

La mesure du pH doit être déterminée à l'aide d'un pH mètre, En effet, il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou sur celle d'un principe actif, ou modifier les caractères rhéologiques ou l'activité des conservateurs, ou être responsable d'une incompatibilité entre excipient et substances médicamenteuses [14].

➤ Conductivité:

La conductivité électrique de l'émulsion est celle de sa phase aqueuse.

Une émulsion du type H/L est plus conductrice que sa phase aqueuse tandis que celle du type L/H est beaucoup moins conductrice.

La conductivité de la préparation a été mesurée à température ambiante (environ 25°C) en utilisant un conductimètre et elle est exprimée en microsiemens ($\mu\text{s/cm}$).

➤ Potentiel Zeta

Le potentiel Zeta est défini comme le potentiel électrique au plan de cisaillement (limite entre la partie mobile et immobile) de la goutte d'émulsion, est un paramètre utile pour l'évaluation de la stabilité ; la valeur du potentiel Zeta mesuré indique la force de répulsion présente et permet de prédire la stabilité à long terme de l'émulsion. Si toutes les particules en suspension ont un potentiel Zeta négatif ou positif important, elles tendent à se repousser mutuellement et ne peuvent se rassembler. En revanche, si leur potentiel Zeta est faible aucune force ne les empêche de se rassembler et de flocculer [15].

Un certain nombre de facteurs tels que le pH, la force ionique, le type et la concentration des émulsifiants et la présence d'électrolytes peuvent affecter le potentiel zêta du système.

III.4. Méthodologie d'optimisation :

III.4.1 Notions générales :

La méthodologie de la recherche expérimentale (M.R.E), aussi appelée plans d'expériences, est préconisée afin d'optimiser l'organisation des essais. Cette organisation permet d'obtenir le maximum d'informations avec le minimum d'essais. L'information doit être de qualité.

La M.R.E est basé sur des règles mathématiques strictes et exige une démarche rigoureuse de la part de l'expérimentateur.

❖ Avantages des plans d'expériences :

- Possibilité d'étudier un très grand nombre de facteurs.
- Détection des interactions éventuelles.
- Détermination des résultats avec une bonne précision.
- Permettent de repérer rapidement les facteurs influents avec un minimum d'expériences.
- Optimise l'organisation des essais de façon à obtenir le maximum d'informations avec un minimum d'essais.
- Minimise le coût d'obtention d'une information fiable.

Pour approfondir cette approche, il faut introduire quelques notions particulières et une terminologie spécifique aux plans d'expériences.

De manière générale, on cherchera à déterminer et établir le (s) lien (s) existant entre les facteurs et une ou plusieurs réponses [16].

III.4.1.1. Réponse

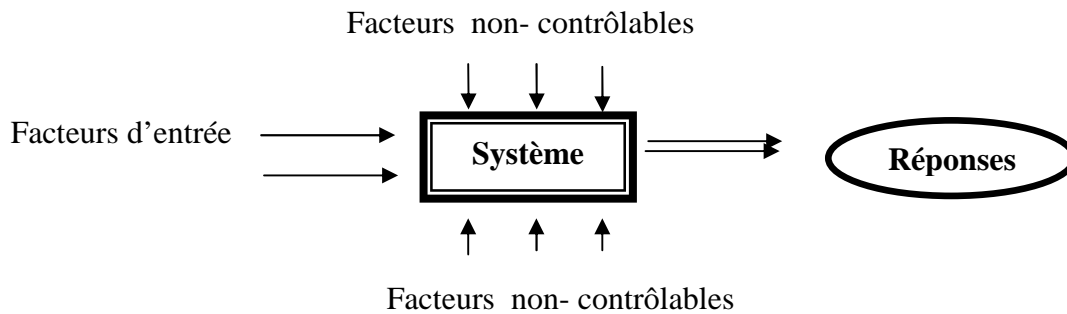
C'est une grandeur physique qui représente le résultat d'une expérience ou d'une simulation numérique. La valeur d'une réponse ne peut être modifiée qu'en agissant d'une manière indirecte, c'est-à-dire en faisant varier les facteurs.

III.4.1. 2. Facteur

Un facteur est une variable qui peut éventuellement avoir une influence sur la réponse observée. Il peut être qualitatif ou quantitatif, continu ou discontinu (discret).

Parmi ces facteurs, on distingue :

- ✓ **Les facteurs contrôlables** : qui dépendent directement du choix du technicien
 - ✓ **Les facteurs non-contrôlables** : qui varient indépendamment du choix du technicien
- Les facteurs incontrôlables sont des variables perturbatrices, difficiles à maîtriser.



En général, un facteur varie entre deux bornes :

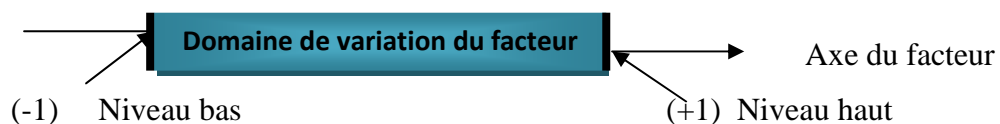
- La borne inférieure (niveau bas)
- La borne supérieure (niveau haut)

Dans le langage des plans d'expériences, le niveau bas est généralement noté -1 et le niveau haut +1. Ces variables sont dites codées, normées ou centrées réduites.

III.4.1.3. Domaine de variation du facteur

Il s'agit de l'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut.

Un facteur peut prendre plusieurs niveaux à l'intérieur de son domaine de variation.



III.4.1.4. Matrice d'expériences

Une matrice d'expériences est un objet mathématique qui peut être utilisé dans divers domaines (chimie, physique, biologie, ...). Toujours écrite sous forme codée, elle représente l'ensemble des expériences à réaliser. Elle comprend N lignes et K colonnes correspondant respectivement à N expériences à réaliser et à K facteurs à faire varier.

III.4.2. Les Plans de surface de réponse

Le plan d'expérience est une technique qui permet de quantifier les effets de divers facteurs sur une réponse et de les optimiser dans des domaines expérimentaux bien déterminés. Afin de décrire la méthode permettant d'obtenir la réponse optimale une suite d'essais consistant à manipuler les facteurs est organisée. La méthodologie de surface de réponse fait partie du plan d'expérience utilisé pour l'optimisation.

Les plans composites

Les plans composites présentent trois parties :

- Le plan factoriel : c'est un plan factoriel complet ou fractionnaire à deux niveaux par facteurs. Les points expérimentaux sont aux sommets du domaine d'étude.
- Le plan en étoile : les points du plan en étoile sont sur les axes et ils sont, en général, tous situés à la même distance du centre du domaine d'étude.
- Les points au centre du domaine d'étude. On prévoit toujours des points expérimentaux situés au centre du domaine

Optimisation

L'optimisation consiste à atteindre les spécifications imposées et ce, de façon optimale, en suivant les variables qui correspondent aux paramètres opératoires du système étudié.

Quand un modèle mathématique est construit pour décrire un phénomène, il peut être utilisé pour prédire les réponses dans le domaine d'étude ou pour trouver les conditions expérimentales qui conduisent à la réponse optimale [17].

L'optimisation de la formulation pharmaceutique a pour objectif d'aboutir à un degré de qualité acceptable quant aux objectifs de sécurité, d'efficacité et de qualité. Pour y arriver il faudra respecter certaines contraintes imposées aux niveaux de la fabrication par les bonnes pratiques [18].



Partie expérimentale

I.1. Objectif

Le but de notre travail est de préparer une crème à base d'une plante (*Carthamus caeruleus L*) pour le traitement des brûlures, optimiser la formulation de cette crème et de la caractériser.

I.2 Matériels utilisés :

I.2.1 Equipements de préparation :

- **Verrerie**

La verrerie utilisée a été soigneusement nettoyée et séchée avant chaque manipulation :

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Béchers | <input type="checkbox"/> Spatule |
| <input type="checkbox"/> Fiole graduée | <input type="checkbox"/> cristalliseur |
| <input type="checkbox"/> Eprouvette graduée | <input type="checkbox"/> barreau aimanté |
| <input type="checkbox"/> Ballon | <input type="checkbox"/> papiers filtre |
| <input type="checkbox"/> Tubes à essai | <input type="checkbox"/> mortier |
| <input type="checkbox"/> Tubes hermétiquement fermés | <input type="checkbox"/> Verre de montre |

- **Balance.**

Les quantités de différents ingrédients utilisés pour la formulation ont été mesurées à l'aide d'une balance de marque OHAUS (figure.11) avec une précision de $[\pm 0,1\text{mg}]$.




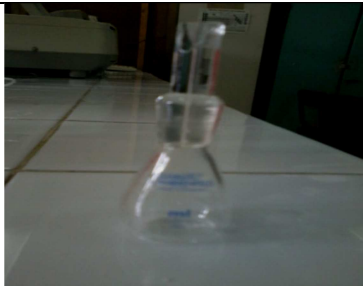


Figure.11 : Balance analytique

- **Thermomètre à mercure**
- **Plaque chauffante et agitation magnétique** de marque **STUART**
- **Buchner**
- **Etuve de marque MEMMERT**
- **Tamis**

I.2.2 Equipements de caractérisation :

Tableau.4 : Les équipements de caractérisation

Equipements	Description	Image
pH-mètre	Cet équipement a été utilisé pour le contrôle du pH des diverses préparations. De marque HANNA, instruments disponible à l'UMMTO	 <p>Figure .12 : pH-mètre</p>
Conductimètre	La valeur de la conductivité a été déterminée à l'aide d'un conductimètre de marque CONSORT disponible à l'UMMTO	 <p>Figure.13: Conductimètre</p>
Zêta-mètre	Les mesures ont été effectuées au sein de l'unité de Recherche Matériaux Procédés et Environnement de l'Université M'hamed Bougara de Boumerdes	 <p>Figure. 14: Zêta-mètre</p>
Pycnomètre	La densité de formulation est mesurée à l'aide d'un pycnomètre de 10,065 ml à une température de 20 C°. Les mesures ont été réalisées au laboratoire de recherche LCAGC de l'université Mouloud Mammeri de Tizi-ouzou	 <p>Figure.15 : pycnomètre</p>

I.3 Matières utilisées :

I. 3. 1 La phase aqueuse :

🚰 L'eau distillée :

Nous avons choisi comme liquide de dispersion de l'eau distillée fraîchement préparée afin d'éviter l'utilisation d'une eau contaminé au départ. L'eau distillée est bien disponible.

🚰 Tween 80 :

Tween 80 est un dérivé de polyéthoxyléde sorbitan et d'acide oléique. Les hydrophiles groupés de ce composé sont les poly éther également connus sous le nom de groupes polyoxyéthylène, qui sont des polymères d'oxyde d'éthylène.

Tableau.5 : Les propriétés physico-chimiques de Tween 80 [19].

Nom commerciale	Tween 80
Nom chimique	Polyoxéthylénique (20) le monooléate de sorbitan
Phase	Liquide visqueux jaune d'or
Masse molaire	1310 g / mol
Formule chimique	C ₆₄ H ₂₆ O ₁₂₄
Apparence	Ambre liquide visqueux de couleur jaune
pH	5-7
Viscosité (25°C)	300-500 mm ² /s
Point d'ébullition	>100°C
Densité (25°C)	1.6 à 1.9 g / cm ³
HLB	15
Solubilité dans l'eau	Très soluble
Solubilité dans d'autres solvants	soluble dans l'éthanol, l'huile de coton, l'huile de maïs, l'acétate d'éthyle, le méthanol, le toluène

I. 3. 2 La matière végétale :

Les racines de la plante *Carthamus caeruleus L* ont été récoltées pendant le mois de Mars-Mai 2018 de la région de DRAA EL MIZANE. L'identification botanique a été faite par Dr. LARIBI enseignant au sein du département de biologie de la faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques de l'UMMTO.

Les caractéristiques physicochimiques du *Carthamus caeruleus L* étudiées sont données dans le tableau.6 [20].

Tableau.6 : Quelques indices biochimiques du *Carthamus caeruleus L.*

Paramètres	Teneur moyenne
Humidité	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Rhizome conservé : } 18 \pm 1,52 \\ \text{Rhizome frais : } 60 \pm 0,80 \end{array} \right.$
pH	$5,38 \pm 0,07$
Lipides %	$8 \pm 0,9$
Amidon %	$22,82 \pm 1,33$
Saponines %	$4,06 \pm 0,71$
Pouvoirs réducteur (mg vit .C /100g)	85

I.4 Méthodologie de travail

I.4.1 Les essais préliminaires :

▪ Formule

Nous avons entamé notre travail par des essais préliminaires qui consiste à préparer plusieurs formulations en utilisant les racines de la plante sèches et humides avec et sans tensionactif.

I.4.1.1 Sans tensionactif :

A. Racines humides : cette préparation a subi plusieurs étapes :

- Lavage des racines avec de l'eau distillée plusieurs fois pour les nettoyer des impuretés. (Figure.16 a)
- Découpage et écrasement de 20g des racines en petit morceau à l'aide d'un mortier. (Figure.16 b)
- Mettre les 20 g des racines dans un ballon de 100 ml et ajouter 40 ml d'eau distillé sous un montage à reflux pendant 2h (Figure.16 c et d).

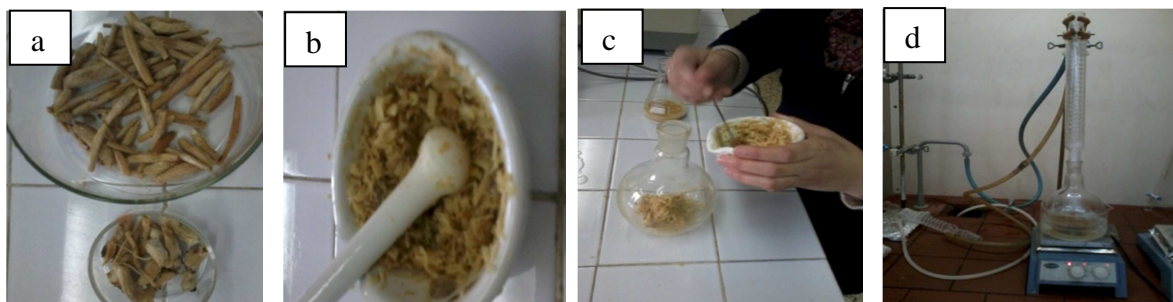


Figure.16 : Etapes de préparation des racines humides.

Après les 2h, le mélange est ensuite directement filtré avec un papier filtre Whatman.

B. Racines sèches :

- Séchage des racines du *carthamus caeruleus L* dans une étuve à une température égal à 105°C pendant 24h.
- Broyage des racines sèches à l'aide d'un broyeur électrique.
- Tamisage à l'aide d'un tamis.
- Obtention de la poudre.

Pour la préparation nous avons suivi le même mode opératoire précédant avec le volume de 80 ml de solvant au lieu de 40 ml.

L'image ci-dessous représente les deux filtrats obtenus après filtration en utilisant les racines humides (Figure.17 a) et les racines sèches (Figure.17 b).

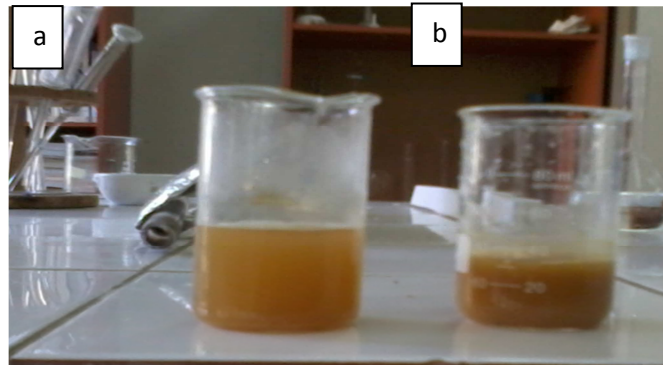


Figure.17 : Le filtrat obtenu après filtration des préparations sans TA.

I.4.1.2 Avec tensionactif :

Pour obtenir des meilleures conditions de stabilité on a suivi le même protocole des essais précédents pour les racines sèches et humides. Avec différents pourcentages de tensioactif. Les mêmes mesures et tests ont été réalisées sur les échantillons afin de déterminer son influence sur notre formulation.

L'image ci-dessous représente le filtrat obtenu :



Figure.18 : Le filtrat obtenu après filtration des préparations contenant du TA.

Dans le présent travail, la formulation de cette crème a été étudiée en se basant sur des résultats des essais préliminaires, nous avons utilisé la méthodologie des plans d'expériences. Nous avons gardé la même formulation de base et la même méthodologie mais nous avons varié les niveaux de chaque facteur afin de trouver la composition adéquate qui donne une meilleure stabilité de la crème cutanée.

Les trois facteurs variés sont :

- Pourcentage de tension actif (%) (essais préliminaires)
- le temps (minutes) (la littérature)
- Température (°C) (la littérature)

Et les facteurs fixés sont :

- Le volume de la phase aqueuse
- La vitesse d'agitation

I.4.2 Matrice d'expériences

Le nombre de facteurs à étudier étant ($k = 3$), nous aurons :

$$N_f = 2^3 = 8$$

$$N_{\alpha} = 6 \quad \text{Tel que : } \alpha = (N_f)^{1/4} \implies (8)^{1/4} = 1,68$$

$$N_0 = 3$$

Le nombre total d'expérience à réaliser donner par la relation suivante :

$$N = N_F + N_{\alpha} + N_0$$

$$N = 8 + 6 + 3 = 17 \text{ expériences}$$

N : nombre total de points

N_F : nombre de points du plan factoriel

N_0 : Nombre de points au centre du domaine d'étude

N_{α} : Nombre de points étoiles

Le domaine de variation de chacun des facteurs est donné par le tableau7.

Tableau.7: Domaine de variation de chaque facteur

Facteurs	Unité	Niveau -1	Niveau +1	Centre	Pas
X1 : Tension actif	%	0,4	1	0,7	0.3
X2 : Temps	min	25	45	37.5	10
X3 : Température	°C	80	100	90	10

La matrice d'expériences est donnée par le tableau 8.

Tableau.8 : Matrice d'expériences

N° Exp	X1	X2	X3
1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1
3	-1	1	-1
4	1	1	-1
5	-1	-1	1
6	1	-1	1
7	-1	1	1
8	1	1	1
9	-1.68	0	0
10	1.68	0	0
11	0	-1.68	0
12	0	1.68	0
13	0	0	-1.68
14	0	0	1.68
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0

Tableau.9: Plan d'expériences et réponses enregistrées

N	% TA	t (min)	T °C	Densité	Potentiel zêta	Gélication
1	-1	-1	-1	10.41	18,25	oui
2	1	-1	-1	10.16	20,04	Non
3	-1	1	-1	10.2	16,29	Non
4	1	1	-1	10.43	14	Oui
5	-1	-1	1	10.21	14,799	Non
6	1	-1	1	10.26	13,21	Oui
7	-1	1	1	10.21	18,01	Non
8	1	1	1	10.38	13,05	Oui
9	-1.68	0	0	10.78	19,901	Oui
10	1.68	0	0	10.44	16,769	Oui
11	0	-1.68	0	10.49	13,6658	oui
12	0	1.68	0	10.39	14,366	Oui
13	0	0	-1.68	10.53	16,06	Oui
14	0	0	1.68	10.23	18,1982	Non
15	0	0	0	10.34	17,9818	Oui
16	0	0	0	9.86	16,0628	Oui
17	0	0	0	10.39	16,0566	Oui

I.4.3 Caractérisation des crèmes optimales

Selon les moyens disponibles, nous avons effectué les contrôles suivants :

- pH
- Densité
- Conductivité
- Densité.



Résultats et discussions

Après la préparation de toutes les crèmes, conformément à l'ensemble des essais cités dans le chapitre précédent, nous avons évalué l'effet des différents facteurs sur les différentes réponses : densité, potentiel zêta et la gélification.





I.1 Résultats des tests préliminaires :

➤ La forme des racines :

Selon les valeurs élevées de la teneur en eau et du pH (tableau.6). Nous préconisons une stabilisation par séchage des racines et l'utilisation de la poudre comme matière de base à toute préparation pharmacologique [1].

➤ Le pourcentage de tensioactif :

Tableau.10 : Résultats des formulations avec le TA pour les formes humide et sèche.

Résultats avec TA pour la forme humide				
%TA \ Test	0,4	0,1	0,6	1
Ph	5,05	5,18	5,88	4,45
Aspect visuel				
Résultats avec TA pour la forme sèche				
% TA \ Test	0,1	0,4	0,6	1
Ph	5,31	5,34	5,32	5,06
Aspect visuel				

D'après les résultats illustrés dans le tableau.9 on a observé que le pourcentage de tensioactif est dans l'intervalle [0,4-1] % pour les deux formes sèche et humide.

I.2. Caractérisation des crèmes

I.2.1 Aspect visuel:

La totalité des préparations réalisées présentent une couleur marron avec une odeur du garon et après leurs gélifications les crèmes obtenues présentent une couleur beige et ceci est dû à la présence de l'amidon dans l'extrait, qui est un polysaccharide responsable de la gélification [21].

Les formulations 2, 3,5, 7 et 14 ne présentent pas un aspect d'une crème (Figure.19, b) ceci est dû à l'insuffisance de l'amidon extrait.

Les formulations 1, 4, 6, 8, 9, 10 ,11 ,12 ,13 ,15 ,16 et 17 montrent une stabilité de phase et formation de crème. (Figure.19, a).

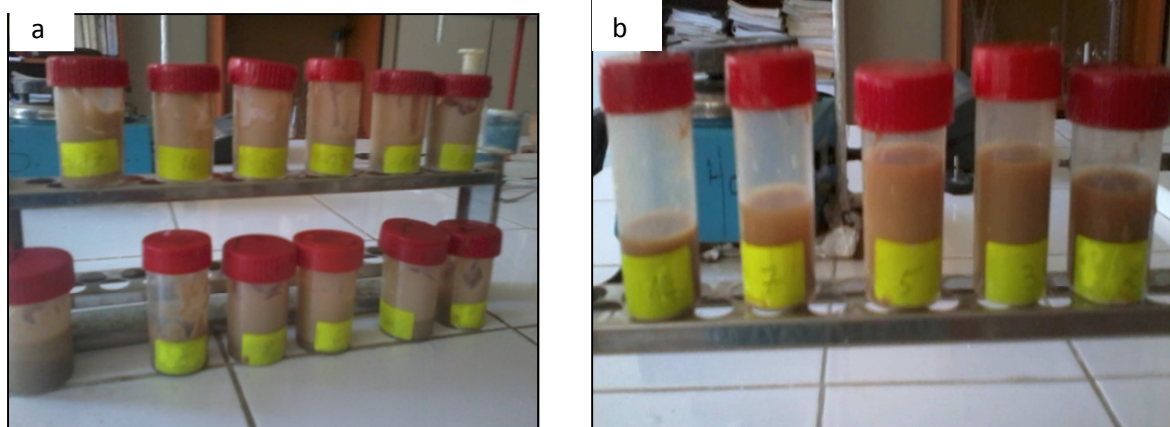
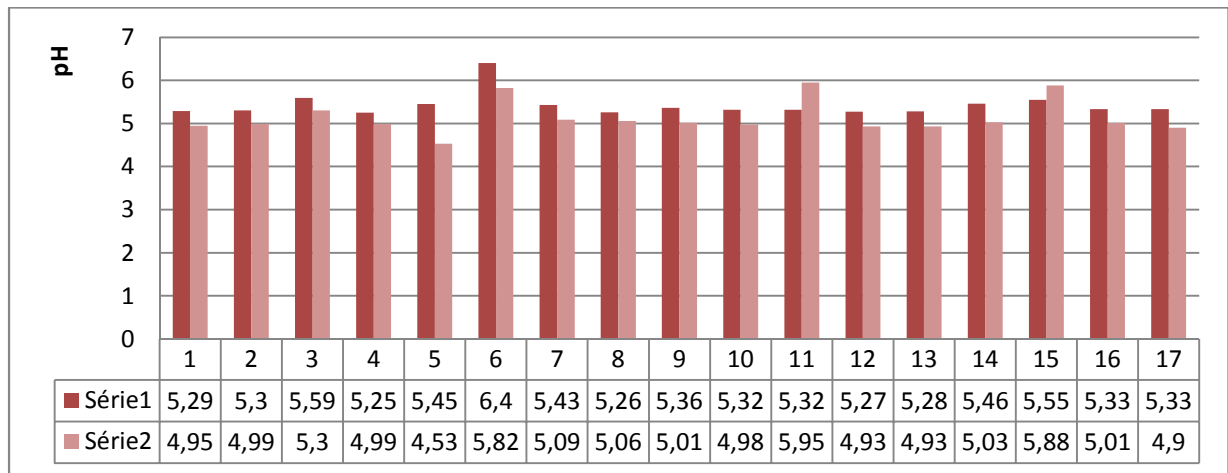


Figure.19: les formulations gélifiées et non gélifiées

I.2.2 Mesure du pH

Le potentiel hydrogène est un paramètre très important, il permet de contrôler la stabilité chimique des crèmes.

Les variations du pH à t₀ et après 8 jours pour les dix-sept formulations sont illustrées dans le graphe suivant :



Série 1 pH à t₀

Série 2 pH à t 8j

Figure.20 : la variation du pH en fonction de temps

La figure.20 indique que la variation du pH à t₀ et après 8j pour les dix-sept formulations est dans l'intervalle suivant [4 .90 ; 5.9]. On a constaté qu'il n'y avait pas de variation notable dans les valeurs du pH pour toutes ces formulations.

I.2.3 Mesure de la conductivité électrique :

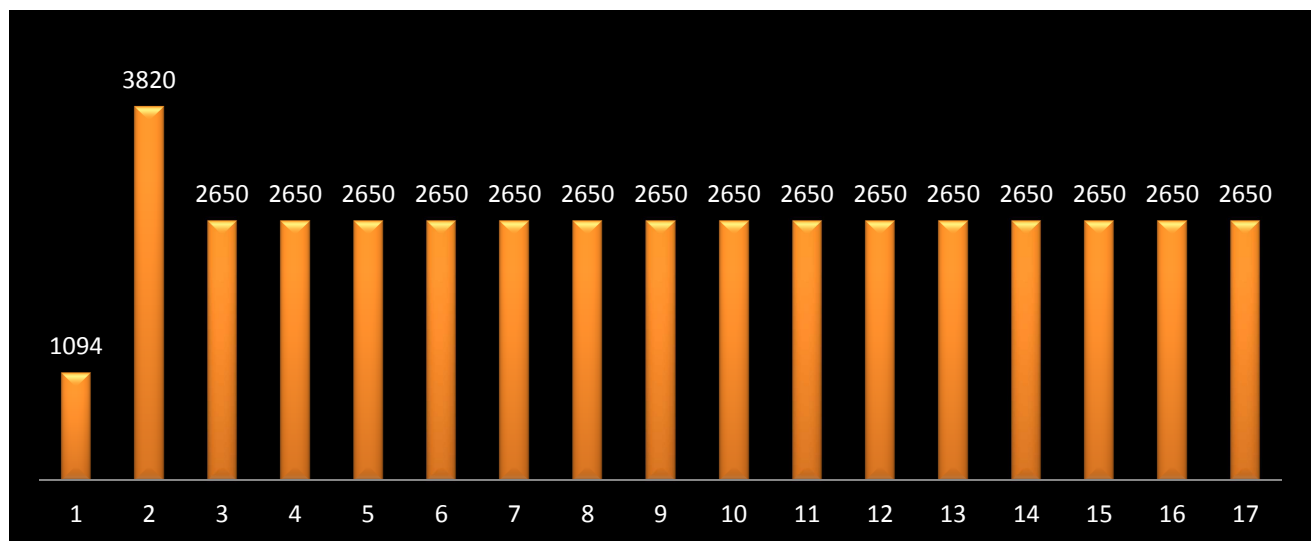


Figure.21 : La variation de la conductivité électrique en fonction de la formulation.

Les valeurs de la conductivité électrique sont élevées, montrant que toutes nos préparations conduisent le courant électrique. Cela implique que les phases externes de ces préparations sont aqueuses et leurs type est de H/E, la raison pour laquelle elles conduisent l'électricité.

I.2.4 Densité :

Pour le calcul des valeurs de la densité, nous avons utilisés la loi suivante :

$$D = \frac{(m \text{ pyc avec crème} - m \text{ pyc vide})/v}{(m \text{ pyc avec l'eau} - m \text{ pyc vide})/v}$$

m pyc : la masse de pycnomètre.

Les résultats obtenus sont illustrés dans le graphe suivant:

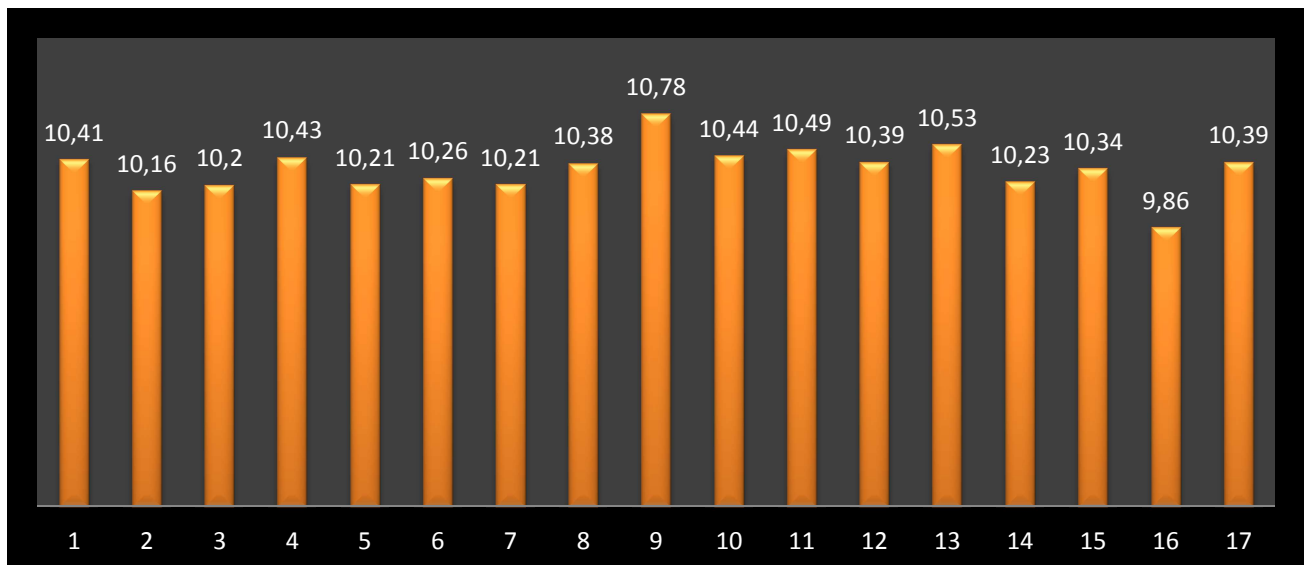


Figure.22 : Représentation de la densité des crèmes

La figure.22 montre que toutes les préparations ont presque la même densité car nous n'avons pas fait de variation de masse pour la poudre mais uniquement pour le tensioactif qui a été ajouté en faible quantité donc il n'a pas influencé sur la densité des préparations.

I.3 Etude statistique des résultats

Le choix de nos réponses était selon les moyens disponibles, et pour cela, on a choisi La densité, le potentiel zêta, la gélification comme réponses.

Le tableau.10 donne la matrice d'expériences ainsi que les résultats des mesures effectuées Pour chaque formulation.

I.3.1 Validation du modèle

Pour valider le modèle obtenu dans le domaine étudié, Il faut tout d'abord vérifier l'adéquation du modèle mathématique, puis l'analyse des coefficients du modèle qui nous permettra de déterminer les facteurs significatifs ainsi que les interactions pour pouvoir écrire l'équation du modèle. Et enfin l'analyse de la variance qui validera ou non le modèle.

Le plan de surface des réponses à été mise en œuvre dans le but d'évaluer les facteurs significatifs. Dans notre cas cette méthode n'était pas adéquate pour toutes les réponses, et pour cela, nous avons opté une autre statistique par un plan linéaire conduisant à la diminution du nombre des expériences de 17 à 11 essais.

✓ La matrice linéaire

Tableau.11 : Matrice linéaire

Exp No	%TA	T min	T°C	densité	gélification	Potentiel zêta
1	-1	-1	-1	10.41	1	18.25
2	1	-1	-1	10.16	0	20.04
3	-1	1	-1	10.2	0	16.29
4	1	1	-1	10.43	1	14
5	-1	-1	1	10.21	0	14.799
6	1	-1	1	10.26	1	13.21
7	-1	1	1	10.21	0	18.01
8	1	1	1	10.38	1	13.05
9	0	0	0	10.34	1	17.9818
10	0	0	0	9.86	1	16.0628
11	0	0	0	10.39	1	16.0566

I.3.1.1 Adéquation du modèle

L'adéquation est le degré d'approximation des résultats expérimentaux et ceux du modèle. La qualité du modèle polynomial adaptée est appréciée par le coefficient de détermination multiple (R^2), et le coefficient Q^2 qui représente la capacité du modèle de prédire la réponse (appelé aussi R^2 prédictif). Pour avoir un bon ajustement, R^2 et Q^2 doivent être proche de l'unité [22].

❖ Densité :

Comme le R^2 et Q^2 sont faibles pour la densité ($R^2= 0.337$; $Q^2= -2.581$), le modèle n'est pas adéquat.

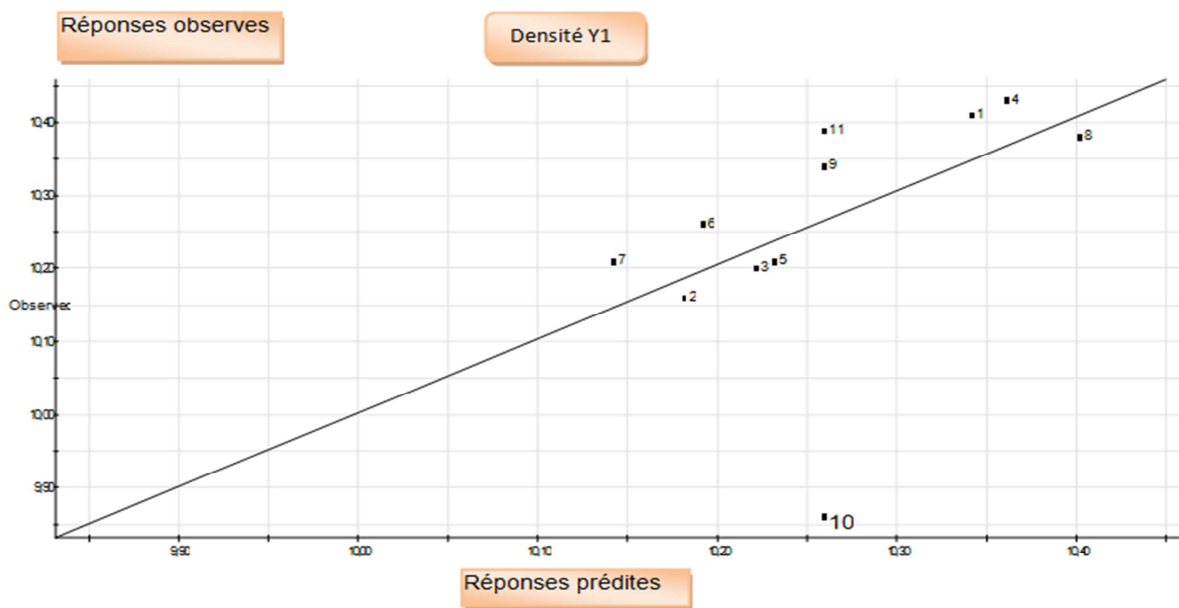


Figure.23: Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la densité

❖ La gélification

Comme le R^2 et Q^2 sont faibles pour la gélification ($R^2= 0.623$; $Q^2= -2.087$), le modèle n'est pas adéquat.

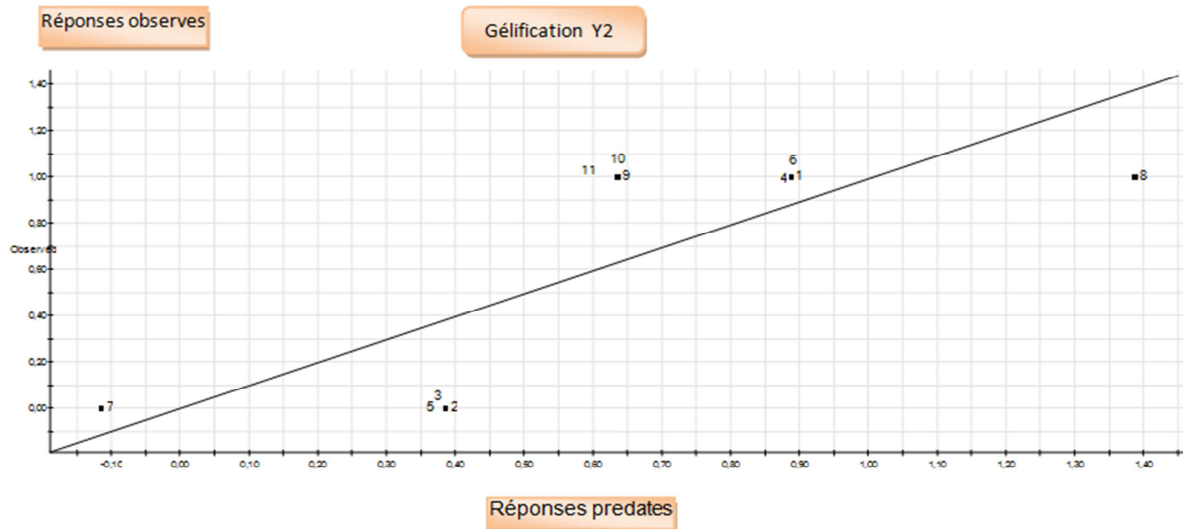


Figure 24 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées de la gélification

Les réponses (la densité et la gélification) sont non valides car leurs coefficients R^2 sont faibles, donc ces deux réponses sont éliminées.

❖ Potentiel zêta

La valeur élevée de ce coefficient ($R^2 = 0,927$) indique une très bonne qualité descriptive du modèle ce qui est bien illustré par la figure.25 ci-dessous.

On remarque que tous les points se rapprochent de la diagonale, donc les valeurs expérimentales sont proches des valeurs théoriques.

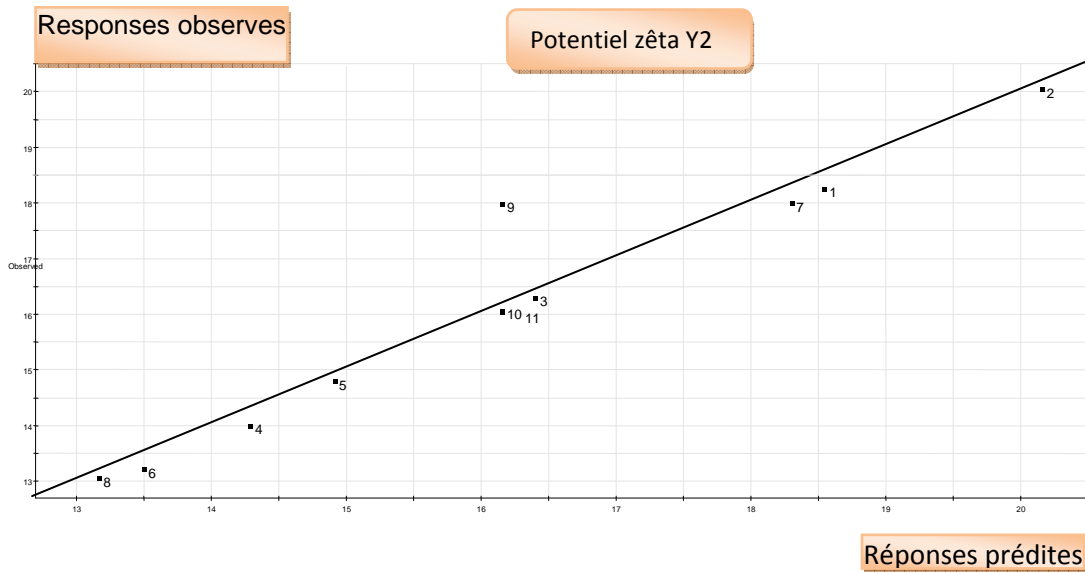


Figure.25 : Représentation graphique des valeurs observées en fonction des valeurs estimées du potentiel zêta.

I.3.1.2 Facteurs significatifs

L'effet d'un facteur est défini par la variation d'une réponse lorsque ce facteur passe du niveau inférieur (-1) à son niveau supérieur (+1) les autres étant fixés à leurs niveaux moyens (0). Le coefficient est significatif lorsque l'intervalle de confiance (matérialisé par la barre verticale) ne coupe pas l'axe horizontal (zéro) [2 3].

Le potentiel zêta

Les facteurs influençant sur le potentiel zêta sont illustrés dans la figure ci-dessous

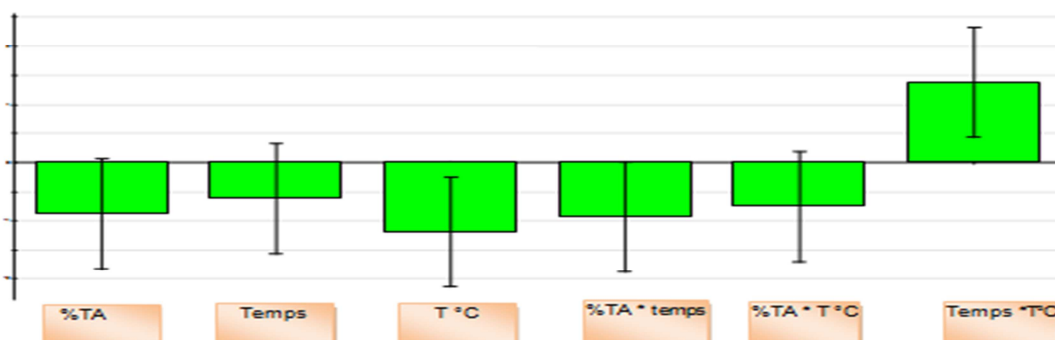


Figure 26 : Histogramme de l'influence des coefficients sur le potentiel zêta.

Au seuil de signification de 5%, le facteur significatif pour le potentiel zêta est l'interaction de (% de tensionactif/température) et de (temps/température). (Figure.26).

I.3.1.3 Analyse de la variance (ANOVA)

L'analyse de la variance s'effectue sur les modèles après exclusion des facteurs non significatifs. Les modèles avec des valeurs de p-value (la probabilité que le coefficient du modèle soit nul ou, autrement dit, sans importance ou peu significatif) proches de zéro sont statistiquement significatifs et considérés comme appropriés pour décrire la réponse correspondante étudiée.

La valeur F de Fisher est le rapport du carré moyen du modèle à celui des résidus. Cette valeur permet de calculer la probabilité que ces deux carrés ne soient pas égaux. Si le F de Fisher expérimental (F_{obs}) est supérieur à F de Fisher donné par les tables (F_{crit}), (l'annexe) les variations des réponses mesurées sont bien dues aux variations des facteurs, et le modèle est jugé valide [24].

D'après le (tableau.12) de l'analyse de la variance (ANOVA), la valeur de p-value est inférieure à 5% et $R^2 = 0,927$ donc le modèle est valide. $F_{crit} = F(\text{régression}/\text{résiduelle}) = F(0,05, 4,534) = 8,45$ au seuil de signification, $\alpha = 0,05$.

Tableau.12 : Analyse de la variance pour le potentiel zêta.

Potentiel zêta	DF	SS	MS	F	p	SD
			(variance)			
Regression	6	47,3593	7,89322	8,45452	0,029	2,80949
Residual	4	3,73444	0,933609			0,966234
Total	11	2923,38	265,762			

I.3.1.4 Etude des résidus

Pour compléter l'analyse statistique du modèle, Il faut s'assurer que les résidus ne soient pas anormalement importants [24]. Si le nuage de point est presque aligné le long d'une droite on conclut que les résidus sont normalement distribués. Seules des causes aléatoires sont alors à l'origine de la dispersion des résidus autour de leurs moyennes.

✓ Le potentiel zêta

La figure 27 représente l'évolution des résidus pour le potentiel zêta en fonction des réponses prévues. Celles-ci montrent bien que ces derniers sont normalement distribués et que leur dispersion est due à des causes aléatoires.

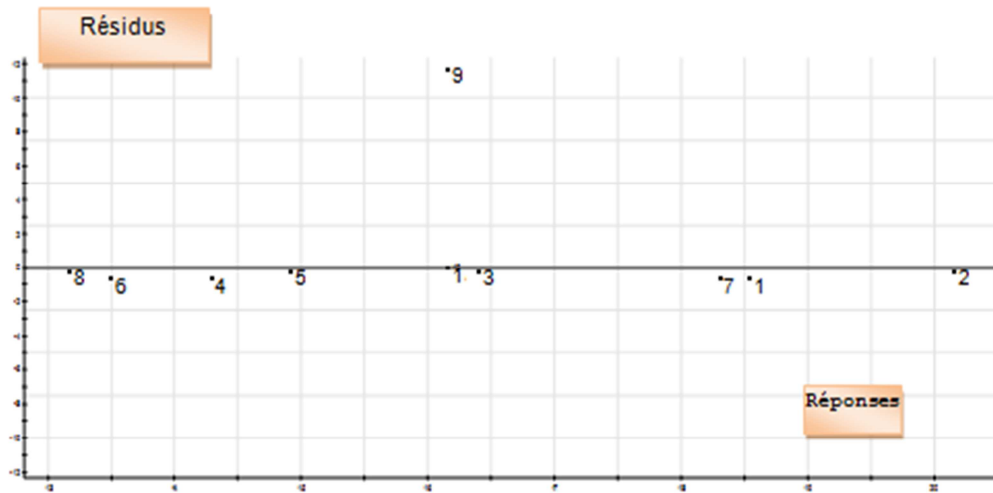


Figure.27 : Evolution des résidus en fonction des valeurs prévues pour le potentiel zêta.

La figure 10 présente l'évolution des résidus estimés en fonction des réponses prévues par le modèle estimé, le potentiel zêta. La dispersion des points observés montre une dispersion aléatoire des réponses.

I.3.2 Phase d'optimisation

Pour avoir la formule optimale de la crème, nous avons utilisé le module « optimizer » du logiciel Modde 6. Les options offertes par le logiciel Modde 6 ont été exploitées pour rechercher une formule optimale. La propriété désirée pour la formule est un potentiel zêta maximum.

Les propriétés souhaitées pour la formule sont données dans le Tableau.13

Tableau.13: Solutions optimales pour la crème.

N	Tensioactif %	Temps min	Température °C	Potentiel zêta	iter	log(D)
1	1	-1	-1	20,1544	27	-0,602
2	0,9999	-0,953	-0,9999	20,0162	252	-0,3127
3	1	-1	-0,9958	20,1403	292	-0,5678
4	-0,6978	-1	-1	18,7852	139	0,7814
5	-0,9999	-0,4885	-1	17,995	176	1,11
6	1	-1	-0,9414	19,9592	184	-0,2167
8	-1	1	1	18,3016	161	0,9968

Les solutions renvoyées indiquent toutes des niveaux élevés en potentiel zêta.

Parmi ces solutions nous avons choisi comme formule optimale la solution 1 composé de 1% de Tween, faire l'ébullition pendant pendant 25 min à 80°C. Cette solution a été choisi puisque elle donne la meilleure stabilité.



Conclusion générale

Dans ce présent travail, nous avons procédé à une formulation d'une crème anti brûlure à base d'une plante *Carthamus caeruleus L* destinée à une application cutanée, qui se suit à une évaluation de la variation des différentes caractéristiques physico-chimique. Dans notre étude nous avons préparé plusieurs formulations en étudiant les différents facteurs en utilisant les plan d'expérience qui nous permet d'organiser les expériences à réaliser et ce en fixant les paramètres suivants:

- Le volume d'eau distillé (80 ml).
- La masse de poudre (20g).
- La vitesse d'agitation (le maximum).

Et en variant les facteurs suivants :

- Température.
- pourcentage en tensioactifs.
- Temps d'agitation.

Pour l'évaluation de la stabilité des crèmes préparées, nous avons procédé à la caractérisation de ces préparations en étudiant leurs caractéristiques tel que : la densité, la gélification et le potentiel zêta.

D'après nos résultats nous pouvons noter que les facteurs influençant sur notre crème anti brûlure sont :

- L'interaction de température et de temps.
- L'interaction de température et de pourcentage de tensioactif.

Vu l'intérêt de ce travail, il sera intéressant de :

- Procéder à une méthode de préparation à froid telle qu'il est recommandé dans la littérature [20].
- Et à fin de caractériser de façon approfondie notre formulation, d'autres tests peuvent être réalisés, comme l'étude rhéologique et les tests microbiologiques.

Référence bibliographique

- [1] D. Lafourcade. Prise en charge de la brûlure cutanée thermique : parcours- type du centre de traitement des brûlés jusqu'à celui de rééducation. Sciences pharmaceutiques. 2015.
- [2] H.V. Tran. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM. Université de Technologie de Compiègne, 2007,
- [3] P. Mioulane ., Encyclopédie universelle des 15000 plantes et fleurs de jardin. Larousse. 2004,
- [4] P. Quézel ., Santa S. Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. 1963,
- [5] S. Boullard ., Plantes médicinales du monde (Réalités et croyances), ESTEM, ISBN 2001,
- [6] A. Fazouane ., technologie alimentaire université m'hmed BOUGARA 2013,
- [7] S. Slimani, A. Massinissa, Etude de la stabilité physique d'une émulsion à base d'huile de soja, Mémoire de master, 2012.
- [8] P. Denis, W. Djewe. Formes galénique administrées par voie cutanées. Thèse, université Joseph Fourier de greonoble, année universitaire, 2010/2011.
- [9] H. Delfosse, M. Duyckaerts B, J. Feront-Vanslambrouck. Mémento de Pharmacie Galénique. Bruxelles: APB / Service Scientifique, 1995 ;
- [10] M. Toé, S. Lawaldia, N. Tchaida. Essais de mises au point de formulation de cremes et laits corporels a base du beurre de karite du burkinafaso. Thèse 2003-2004
- [11] O. Doumeix. Opérations unitaires en génie biologique. Tome 1: Les Émulsions CRDP d'aquitaine.2011.
- [12] A. Le Hir. Pharmacie Galénique : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments. 9e édition. Paris : Masson, 2009.
- [13] R. Denine , F. Ghanassi, H. Boudendouna. M .Nouas, S. Dgeraba. Cours de pharmacie galénique ; Université d'Alger, 2002.
- [14] Monique Seiller- Marie Claude Martini. *Formes pharmaceutiques pour applicatio locale*. 1996. p.98,101-102,141-142.
- [15] F. Sadeghipour . Gels-crèmes- pommade, Ecole pharmacie Genève- Lausanne (EPGL), Université de Genève.2003.

- [16] G. Jcques. Pratiquer les plants d'expériences, 2005.
- [17] I. Yahiaoui. Les plans d'expériences Initiation à la construction et l'analyse des plans factoriels complets à deux niveaux et du plan composite centré. Université Bejaia ,2014/2015.
- [18] T. Kougnassoukou. Développement pharmaceutique d'un comprimé pellicule gastro- résistant en remplacement d'une forme générique dragéifiée. Thèse, université Rabat, 2012.
- [19] M. Graca, J. H Bongaerts, J. R. Stokes , S. Granick . Friction, adsorption de polyoxyéthylène aqueuse (Tween) les tensioactifs au hydrophobic surfaces des surfaces hydrophobe, Journal des colloïdes et Interface Science 315 (2007).
- [20] F. Hamadi¹, K. Boudi GT f¹, H. Gougam², Caractérisation d'une préparation semi-solide traditionnelle Anti brûlure, Springer-Verlag 2014
- [21] V. Afonso , R . Champy, D. Mitrovic, P. Collin, et A , Lomri. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : Rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 2007.
- [22] S. Touzouirt, C. Limani, F. Oukaci, T. Ahmed Zaïd, M. Nabiev. Optimisation de la stabilité d'une émulsion de Pickering H/E à l'aide de la méthodologie des surfaces de réponses, the canadian journal of chemical engineering, 95, 1, 77–82. 2016.
- [23]. A.H. Fairlamb, G.B. Henderson, A. Cerami. Trypanothione is the primary target for arsenical drugs against African trypanosome , Proc. Natl. Acad. Sci ,1989.
- [24] Umetrics AB, MODDE Pro, Version 6, MKS Data Analytics Solutions, Umeå 2001
- [25] A. Lesschafft. study of the compatibility of various suspendins agents . Drug standard, 1954.

ANNEXE

Quantiles d'ordre 0.95 de la loi de Fisher Le degré de liberté du numérateur est sur la première ligne. Le degré de liberté du dénominateur est sur la colonne de gauche.

Tableau 16. Table de Fisher-Snedecor ($\alpha= 5\%$)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5	241.9
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40
3	10.13	9.552	9.277	9.117	9.013	8.941	8.887	8.845	8.812	8.786
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.999	5.964
5	6.608	5.786	5.409	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.772	4.735
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.099	4.060
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.677	3.637
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.687	3.581	3.500	3.438	3.388	3.347
9	5.117	4.256	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.179	3.137
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.135	3.072	3.020	2.978
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896	2.854
12	4.747	3.885	3.490	3.259	3.106	2.996	2.913	2.849	2.796	2.753
13	4.667	3.806	3.411	3.179	3.025	2.915	2.832	2.767	2.714	2.671
14	4.600	3.739	3.344	3.112	2.958	2.848	2.764	2.699	2.646	2.602
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.790	2.707	2.641	2.588	2.544
16	4.494	3.634	3.239	3.007	2.852	2.741	2.657	2.591	2.538	2.494
17	4.451	3.592	3.197	2.965	2.810	2.699	2.614	2.548	2.494	2.450
18	4.414	3.555	3.160	2.928	2.773	2.661	2.577	2.510	2.456	2.412
19	4.381	3.522	3.127	2.895	2.740	2.628	2.544	2.477	2.423	2.378
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.514	2.447	2.393	2.348
21	4.325	3.467	3.072	2.840	2.685	2.573	2.488	2.420	2.366	2.321
22	4.301	3.443	3.049	2.817	2.661	2.549	2.464	2.397	2.342	2.297
23	4.279	3.422	3.028	2.796	2.640	2.528	2.442	2.375	2.320	2.275
24	4.260	3.403	3.009	2.776	2.621	2.508	2.423	2.355	2.300	2.255
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.282	2.236
26	4.225	3.369	2.975	2.743	2.587	2.474	2.388	2.321	2.265	2.220
27	4.210	3.354	2.960	2.728	2.572	2.459	2.373	2.305	2.250	2.204
28	4.196	3.340	2.947	2.714	2.558	2.445	2.359	2.291	2.236	2.190
29	4.183	3.328	2.934	2.701	2.545	2.432	2.346	2.278	2.223	2.177
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.211	2.165

Résumé

Le travail porte sur la préparation et la caractérisation d'une crème anti brûlure à base d'une plante sauvage qui fait partie de la grande panoplie des plantes médicinales. La plante en question est *Carthamus caeruleus L*, une espèce spontanée très utilisée en médecine traditionnelle Algérienne pour soigner les brûlures.

En utilisant le plan d'expérience afin d'atteindre cet objectif, l'influence des facteurs : pourcentage de Tween 80 (0.4-1) % , le temps d'ébullition (25-45) min et la température (80-100) °C sur la densité, le potentiel zêta, et la gélification du crème a été étudiée. Les résultats d'analyse mathématiques ont permis de valider le modèle obtenu pour le potentiel zêta. Pour la densité et la gélification le modèle n'est pas ajusté.

Mots clé : crème anti brûlure, *Carthamus caeruleus L*, analyse mathématique, plan d'expérience, facteurs.

Abstract

The work focuses on the preparation and characterization of an anti-burning cream based on a wild plant that is part of the wide range of medicinal plants, using the experimental design. The plant in question is *Carthamus caeruleus L*, a spontaneous species widely used in traditional Algerian medicine to cure burns. In order to achieve this objective the influence of the factors: percentage of Tween 80 (0.4-1) % and the boiling time (25-45) min and the temperature (80-100) ° C, Density, potential zeta, Cream gelation was studied. The results of mathematical analysis validated the model obtained for the zeta potential. For density, gelation the model is not adjusted. The result obtained showed the validation of preparation of the cold cream no longer hot.

Key words: anti-burn cream, *Carthamus caeruleus L*, mathematical analysis , experimental design, factors.

ملخص

يركز هذا العمل على إعداد و تخصيص كريمة مضاد للحروق بالاعتماد على نبة برية (*Carthamus caeruleus L*) التي تشكل جزءاً من مجموعة واسعة من النباتات الطبية وهي نوع من النباتات العفوية التي تستخدم على نطاق واسع في الطب الجزائري التقليدي لعلاج الحروق، باستخدام التصميم التجريبي (plan d'expériences) من أجل تحقيق هذا الهدف ندرس تأثير العوامل: النسبة المئوية للتوين 80 (0.4-1) %، وقت الغليان (25-45 دقيقة) ودرجة الحرارة (80-100) درجة مئوية على ، الكثافة ، الإمكانيات زيتا و الهلامية . نتائج التحليل الرياضي التي أنجزت باستعمال تقنية التصميم التجريبي (plan d'expériences) سمحت بإثبات صحة النموذج المتحصل عليه بالنسبة الإمكانيات زيتا. من أجل للكثافة، و الهلامية النموذج لم يتم تعديله.

الكلمات المفتاحية: كريمة مضاد للحرق، *Carthamus caeruleus L* ، تحليل رياضي ، تصميم تجريبي ، عوامل.