

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique



Université A. Mira Bejaia

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



## Mémoire de fin de cycle

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER II

Filière: Génie des Procédés

Option :Science et Technologie du Médicament

## Thème

**Influence de la teneur de l'acide ascorbique sur les propriétés galéniques du comprimé effervescent polyvitamines et minéraux**

Réalisé par :

**M<sup>elle</sup> Keltoum AZIZI**  
**M<sup>elle</sup> Samia ALIOUI**

Encadré par :

**Mme H. BELKACEMI**

Membres du Jury :

**Président : Mr S. HADDAD**  
**Examinatrice : Mme Z. BOUARICHE**

Promotion 2013

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique**  
**Université A. Mira Bejaia**  
**Faculté de Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**

### **Résumé**

Le présent mémoire intitulé « L'influence de la teneur en acide ascorbique sur les propriétés galéniques d'un comprimé effervescent poly-vitamines et minéraux », subdivise en trois parties.

La première partie s'érige en guide théorique qui constitue la base référentielle à partir de laquelle des formules qualitatives et quantitative d'un comprimé effervescent prélèvent leurs repères, la seconde partie, s'applique à décrire les pratiques cognitives à l'œuvre, et en final, répondre à la problématique posée.

**Mots-clés:** influence –acide ascorbique –comprimé – effervescent – galénique – formule.

### **Etudiantes**

M<sup>elle</sup> ALIOUI Samia

M<sup>elle</sup> AZIZI Keltoum

### **Promotrice**

Mme H. BELKACEMI

## REMERCIEMENT

*La réalisation de ce travail n'aurait pas été possible que grâce au Bon DIEU et avec la présence et l'aide des personnes qui nous ont encadré et entouré durant ces trois mois passées au **laboratoire de génie pharmaceutique**. Nous voudrions tout d'abord remercier le Bon DIEU de nous avoir admis du courage et de faire en sorte que ce travail existe.*

*Nous remercions vivement la Directrice du travail, H.BELKACEMI, qui s'est montré toujours prête à discuter et à nous donner des précieux conseils sur l'avancement de nos travaux.*

*Nous voudrions également remercier les ingénieurs de laboratoire qui n'ont jamais hésités de participer activement pour nous aider avec leurs observations et recommandations, Mme AMRANI, Mme RABAHI, Mme K. ADRAR, Mme M.ADRAR, sans oublier Melle F.OULMOU pour son ample contribution.*

*Ce travail n'aurait pas pu être réalisé sans le soutien permanent de la part de nos familles et de nos amis qui nous encourage et ont su trouver les meilleurs mots pour nous motiver dans les moments difficiles. Nous les remercions tous !*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à*

*Mon très cher grand-père*

*ALIOUI Hocine*

*Ma mère qui s'est tant sacrifiés pour moi, en*

*Espérant un jour faire de même pour elle.*

*Mon unique frère Nourdine qui je lui souhaite tout le bonheur  
du*

*monde, sans oublié sa fiancée Siham*

*Mes deux grand-mère qui m'ont éclairées de  
leurs sagesses dans les sombres moments de ma vie.*

*Mes tantes qui sont toujours été à mes cotés.*

*Mes oncles, mes cousins, mes cousines et leurs enfants que j'aime  
beaucoup.*

*Toute ma famille.*

*A mes copines:*

*Koukou, Khoukha, Foufa, Toutou, Nadia, Fatiha, Samira, Safia,  
Hawa.*

*Samia*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes parents qui se sont tant sacrifiés pour moi, et qui m'ont éclairé de leurs sagesses dans les sombres moments de ma vie.*

*En espérant un jour faire de même pour eux.*

*Ma tante Fatima que j'adore.*

*Mes deux frères Omar et Ahcene et leurs épouses Sissa et*

*Foufa qui je leurs souhaitent tout le bonheur du monde.*

*Mes neveux Lyna et Cerine.*

*Mon très cher fiancé qui été à chaque instant près de moi,*

*m'a encouragé dans les moments difficiles.*

*Ainsi ma belle-famille.*

*Mon oncle Madani qui a toujours été à mes côtés.*

*Mes tantes Hakima, Souhila et Noura.*

*A ma très chère copine Samia.*

*Keltoum*

## TABLE DES MATIERES

<b>ACRONYMES</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>viii</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>x</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>01</b>

### SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>CHAPITRE I : MICRONUTRIMENTS, ROLE ET EFFETS SUR LA SANTE</b>	<b>03</b>
I.1. INTRODUCTION .....	03
I.2. MINERAUX.....	03
I.2.1. Bref historique .....	03
I.2.2. Définition .....	03
I.2.3. Calcium .....	03
I.2.3.1. Rôle physiologique .....	04
I.2.3.2. Rôle structurale .....	04
I.2.4. Magnésium .....	13
I.2.5. Phosphore .....	13
I.2.6. Zinc .....	14
I.2.7. Fer .....	14
I.3. VITAMINES .....	15
I.3.1. Vitamine B et dérivés .....	15
I.3.2. Vitamine D et dérivés .....	22
I.3.3. Acide ascorbique .....	25
<b>CHAPITRE II : MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES COMPRIMES EFFERVESCENTS</b> .....	<b>29</b>
II.1. GENERALITES SUR LES COMPRIMES .....	29
II.1.1. Historique .....	29
II.1.2. Définition .....	29
II.1.3. Compositions .....	29
II.1.4. Types des comprimés .....	31
II.2. COMPRIMES EFFERVESCENTS .....	33
II.2.1. Définitions .....	33
II.2.1.1. Effervescence .....	33
II.2.1.2. Comprimé effervescent.....	33
II.2.2. Compositions .....	33
II.2.3. Avantages et inconvénients d'un comprimé effervescent .....	34

II.2.4. Mode de fabrication .....	35
II.2.5. Conservation des comprimés effervescents .....	39
II.2.6. Les contrôles réalisés sur les comprimés effervescents .....	40
II.2.5.1. Contrôles galéniques .....	40
II.2.5.2. Contrôles biogaléniques .....	42
<b>CHAPITRE III : METHODES D'ANALYSES.....</b>	<b>43</b>
III.1. INTRODUCTION .....	43
III.2. SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS LE DOMAINE UV-VISIBLE .....	43
III.2.1. Définition .....	43
III.2.2. Principe .....	43
III.2.3. Appareillage .....	44
III.3. SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION DANS L'INFRA ROUGE ...	44
III.3.1. Définition .....	44
III.3.2. Principe .....	44
III.3.3. Appareillage .....	45
III.4. DIFFRACTION DES RAYONS X .....	45
III.4.1. Définition .....	45
III.4.2. Principe .....	45
III.4.3. Appareillage .....	46

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

<b>CHAPITRE IV : MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>47</b>
IV.1. INTRODUCTION .....	47
IV.2. FORMULATION .....	47
IV.3. CARACTERISTIQUE PHYSICOCHIMIQUE DES PRINCIPES ACTIFS ET DES EXCIPIENTS UTILISES .....	50
IV.3.1. Principes actifs .....	50
IV.3.2. Excipients .....	53
IV.4. IDENTIFICATION .....	56
IV.4.1. Identification par spectroscopie infrarouge .....	56
IV.4.2. Identification par spectroscopie UV-visible .....	57
IV.4.3. Identification par diffraction par rayon X .....	58
IV.5. PREPARATION DES COMPRIMES .....	59
IV.5.1. Mode de fabrication .....	61
IV.6. LES TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES .....	61
IV.6.1. Les contrôles galéniques .....	61
IV.6.2. Les contrôles biogaléniques .....	62
<b>CHAPITRE V : RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>67</b>

V.1. CARACTERISATION .....	67
V.1.1. Caractérisation de la matière première.....	67
V.1.1.1. Analyse par spectroscopie infrarouge .....	67
V.1.1.2. Analyse par spectroscopie UV-visible .....	71
V.1.1.3. Analyse par diffraction des rayons X .....	72
V.1.2. Caractérisation des formulations .....	74
V.1.2.1. Analyse par spectrophotométrie infrarouge .....	74
V.1.2.2. analyse par diffraction des rayons X .....	75
V.2. TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES .....	77
V.2.1. Tests réalisés sur les comprimés .....	77
V.2.1.1. Contrôles galéniques .....	77
V.2.1.1.2. Contrôles biogaléniques .....	80
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
<b>ANNEXES</b>	



## LISTE DES FIGURES

- **Figure I.1 :** Radiographie conventionnelle aux rayons X d'un enfant de deux ans atteint de rachitisme
- **Figure I.2 :** Image radiographique d'une colonne vertébrale d'une patiente présentant une ostéomalacie
- **Figure I.3 :** Image d'un os normal et os ostéoporotique
- **Figure I.4 :** Image radiographique d'une dysplasie fibreuse de l'extrémité supérieure du fémur
- **Figure I.5 :** Image radiographique d'une lésion d'ostéochondrose disséquante dans un boulet antérieur
- **Figure I.6 :** Image radiographique d'une trame osseuse de la maladie de Paget
- **Figure I.7 :** Structure chimique de thiamine (B<sub>1</sub>)
- **Figure I.8 :** Structure chimique de riboflavine (B<sub>2</sub>)
- **Figure I.9 :** Structure chimique de niacine (B<sub>3</sub>)
- **Figure I.10 :** Structure chimique de vitamine (B<sub>6</sub>)
- **Figure I.11 :** Structure chimique de biotine (B<sub>8</sub>)
- **Figure I.12 :** Structure chimique d'acide folique (B<sub>9</sub>)
- **Figure I.13 :** Structure chimique des différentes cobalamine (B<sub>12</sub>)
- **Figure I.14 :** Structure chimique de la 1,25- dihydroxyvitamine D ou calcitriol
- **Figure I.15 :** Formule structurelle de la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol)
- **Figure I.16 :** Formule structurelle de la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfiérol)
- **Figure I.17 :** Formule structurelle de l'acide ascorbique (AA)
- **Figure I.18 :** Formule structurelle de l'acide déhydroascorbique (DHA)
- **Figure II.1 :** Image d'un comprimé effervescent
- **Figure II.2 :** Les différentes étapes de compression dans une machine rotative
- **Figure II.3 :** Résumé des étapes de la fabrication d'un comprimé
- **Figure II.4 :** Conteneur tubulaire comportant un dispositif de compensation pour le conditionnement de comprimés effervescents.
- **Figure IV.1 :** Spectrophotomètre infrarouge
- **Figure IV.2 :** Spectrophotomètre UV-Visible
- **Figure IV.3 :** Diffractomètre
- **Figure IV.4 :** Mortier et pilon

- **Figure IV.5** : mode de fabrication d'un comprimé.
- **Figure IV.6** : Dessiccateur
- **Figure IV.7** : Appareil de dissolutest
- **Figure IV.8** : Spectrophotomètre UV-Visible
- **Figure V.1** : Spectre IR d'acide ascorbique et d'acide ascorbique de référence
- **Figure V.2** : Spectre IR de la vitamine B<sub>12</sub>.
- **Figure V.3** : Spectre IR d'acide citrique
- **Figure V.4** : Spectre IR de l'amidon.
- **Figure V.5** : Spectre d'absorption UV-visible de l'acide ascorbique dans le tampon pH=6.8
- **Figure V.6** : Spectre d'absorption UV-visible de la vitamine B<sub>12</sub> dans le tampon pH=6.8
- **Figure V.7** : Spectre DRX de carbonate de calcium.
- **Figure V.8** : Spectre DRX de sulfate ferreux.
- **Figure V.9** : Spectre DRX de l'acide citrique.
- **Figure V.10** : Spectre DRX du bicarbonate de soude.
- **Figure V.11** : Superposition des spectres IR de l'acide ascorbique, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Figure V.12** : Superposition des spectres DRX de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Figure V.13** : Histogramme de contrôle de l'uniformité de masse de F<sub>1</sub>
- **Figure V.14** : Histogramme de contrôle de l'uniformité de masse de F<sub>2</sub>
- **Figure V.15** : Histogramme de contrôle de l'uniformité de masse de F<sub>3</sub>
- **Figure V.16** : Histogramme de contrôle de pH.
- **Figure V.17** : Profil de dissolution de B<sub>12</sub> de F<sub>2</sub> en milieu pH= 6,8
- **Figure V.18** : Profil de dissolution de B<sub>12</sub> de F<sub>3</sub> en milieu pH= 6,8.
- **Figure V.19** : Profil de dissolution de l'acide ascorbique de F<sub>2</sub> en milieu pH=6,8
- **Figure V.20** : Profil de dissolution de l'acide ascorbique de F<sub>3</sub> en milieu pH=6,8

## LISTE DES TABLEAUX

- **Tableau I.1** : Les apports de la vitamine B<sub>12</sub> recommandés par l'OMS
- **Tableau I.2** : Signes et symptômes d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>
- **Tableau II.1** : Tolérance de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse
- **Tableau IV.1** : Les constituants de la formulation
- **Tableau IV.2** : Masse et pourcentage des principes actifs/ Cp de 2150 mg, de F<sub>1</sub>
- **Tableau IV.3** : Masse et pourcentage des excipients / Cp de 2150 mg, de F<sub>1</sub>
- **Tableau IV.4** : Masse et pourcentage des principes actifs/ Cp de 2150 mg, de F<sub>2</sub>
- **Tableau IV.5** : Masse et pourcentage des excipients / Cp de 2150 mg, de F<sub>2</sub>
- **Tableau IV.6** : Masse et pourcentage des principes actifs/ Cp de 2150 mg, de F<sub>3</sub>
- **Tableau IV.7** : Masse et pourcentage des excipients / Cp de 2150 mg, de F<sub>3</sub>
- **Tableau IV.8** : Caractéristiques physicochimiques de l'acide ascorbique
- **Tableau IV.9** : Caractéristiques physicochimiques de carbonate de calcium
- **Tableau IV.10** : Caractéristiques physicochimiques de la vitamine B<sub>12</sub>
- **Tableau IV.11** : Caractéristiques physicochimiques de sulfate ferreux
- **Tableau IV.12** : Caractéristiques physicochimiques de l'amidon
- **Tableau IV.13** : Caractéristiques physicochimiques de l'acide citrique
- **Tableau IV.14** : Caractéristiques physicochimiques de bicarbonate de sodium
- **Tableau IV.15** : Caractéristiques physicochimiques de fructose
- **Tableau IV. 16** : Caractéristiques de Phénolphtaléine
- **Tableau V.1** : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F<sub>1</sub>.
- **Tableau V.2** : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F<sub>2</sub>
- **Tableau V.3** : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F<sub>3</sub>
- **Tableau V.4** : Contrôle de l'alcalinité de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Tableau V. 5** : Tableau récapitulatif de l'étude de temps de désagrégation par effervescence de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Tableau V. 6** : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de dose de l'acide ascorbique de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Tableau V. 7** : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de dose du fer de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Tableau V. 8** : Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de dose du calcium de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>
- **Tableau V.9** : Données expérimentales de test de dissolution de F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> (B<sub>12</sub>)
- **Tableau V.10** : Données expérimentales de test de dissolution de F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> (AA)

## **ABREVIATIONS**

**AA** : Acide ascorbique.

**AJR** : Apports Journalières Conseillés.

**ANM** : Académie Nationale de Médecine

**AQR** : Apports Quotidiens Recommandés

**BME** : Besoins Moyens Estimé.

**Ca** : Calcium.

**Cp** : Comprimé

**DFO** : Dysplasie Fibreuse des Os.

**DHA** : Acide Déhydroascorbique.

**DMO** : Densité Minérale Osseuse.

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tetraacétique

**Fe** : Fer

**F<sub>1</sub>** : Formulation 1

**F<sub>2</sub>** : Formulation 2

**F<sub>3</sub>** : Formulation 3

**Mg** : Magnésium.

**NS** : Niveau Supérieur sans danger.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**P** : Phosphore

**PA** : Principe actif

**PEG** : poly-éthylène glycole

**PTH** : Hormone Parathyroïdienne.

**UV** : Ultra-Violet.

**Zn** : Zinc.

### INTRODUCTION

Les micronutriments, c'est-à-dire les vitamines, les minéraux et les oligo-éléments que l'on trouve dans les aliments naturels, transformés et fortifiés, sont essentiels à une croissance et à un développement normal d'un organisme sain. Les régimes monotones, à base d'aliments riches en glucides qui contiennent beaucoup de calories mais peu de micronutriments et d'autres éléments essentiels comme des graisses et des protéines de bonne qualité, ne sont pas suffisants pour vivre une vie saine et productive[1].

Aujourd'hui, deux milliards de personnes environ présentent des carences en un ou plusieurs micronutriments. Selon une étude de l'OMS[2], les carences en micronutriments les plus préoccupantes pour la santé publique concernent : le fer, la vitamine A et l'iode, viennent ensuite le zinc, l'acide folique (vitamine B9), la vitamine B12 et les autres vitamines du groupe B, la vitamine C, la vitamine D, et le calcium.

Ces carences sont observées particulièrement chez les enfants, les femmes enceintes, et les personnes âgées, qui sont les plus vulnérables étant donné leurs besoins plus importants en micronutriments. Ces déficits peuvent engendrer des troubles métaboliques, qui se manifestent par des symptômes plus au moins graves, et qui jouent un rôle important dans l'étiologie de diverses maladies[3]. Pour y remédier, une administration d'un complexe poly-vitaminique et de minéraux spécifiques à des doses adéquates est nécessaire pour l'organisme vivant.

L'une des formes pharmaceutiques la plus utilisée pour l'administration de ces complexes est « le comprimé effervescent », cela peut être expliqué par ses nombreux avantages ; un dosage précis par unité de prise, une administration plus facile sous forme solide, bien toléré par l'estomac, une action plus rapide car le principe actif est administré déjà dissous (appartient aux formes accélérées).

Dans cette optique on tentera de développer une formulation, qui aura pour but final l'obtention d'un comprimé effervescent conforme aux normes de la bonne pratique de fabrication du médicament.

Ce mémoire se compose de trois parties essentielles et d'une conclusion :

- La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique autour du thème. Elle est subdivisée en trois chapitres :
  - Nous donnerons au cours du premier chapitre un aperçu général sur les micronutriments, rôle et effets sur la santé.
  - Le second chapitre, est relatif à la mise en point bibliographique sur les comprimés effervescents.
  - Le troisième chapitre est consacré aux méthodes physiques d'analyses et de contrôles pharmaceutiques appliqués.
- Dans la deuxième partie sont présentées les formulations et les méthodes expérimentales exploitées.
- Enfin, la troisième partie englobe l'ensemble des résultats obtenus et leurs discussions.
- Nous terminerons notre mémoire par une conclusion générale.

## **I.1. INTRODUCTION**

Les micronutriments sont indispensables pour une bonne santé ; ils regroupent des vitamines et minéraux dont le corps n'a besoin qu'en petite quantité, mais qui sont importants pour un fonctionnement, une croissance et un développement normaux. La combinaison de micronutriments multiple a été proposée pour obtenir, à un coût raisonnable de multiples bénéfices. L'interaction entre les différentes carences en micronutriments est bien connue et un effet plus important pourrait donc être obtenu par la supplémentation multiple que par la supplémentation en un seul nutriment [1].

## **I.2. MINÉRAUX**

### **I.2.1. Bref historique**

L'existence de certains sels minéraux fut révélée au 18<sup>ème</sup> siècle par le médecin allemand SCHUSSLER qui publia un ouvrage « Abrégé de thérapeutique biochimique » sur leur action dans l'organisme [1].

### **I.2.2. Définition**

Les minéraux forment une vaste famille d'éléments inorganiques que l'on trouve dans notre alimentation et qui sont pour certains des substances indispensables.

Parmi ces substances on distingue [1] :

- Les macroéléments ou éléments minéraux majeurs : Na, K, Cl, Ca, P, Mg.
- Les oligoéléments ou éléments en traces : Fe, Zn, Cu, Mn, Ni, Se, I, ...etc.

### **I.2.3. Calcium**

Le calcium est métal alcalino-terreux, essentiel à tous êtres vivants. Nombre atomique 20. C'est un composant qui peut être lié aux protéines, enzymes et sels.

Le calcium, après l'oxygène, le carbone, l'hydrogène et l'azote est l'élément le plus abondant dans le corps humain [2].

#### **I.2.3.1. Rôle physiologique du calcium**

Le calcium est un minéral essentiel, jouant un rôle dans divers type de cellules. Il a une importance considérable dans la physiologie de l'organisme en intervenant dans de nombreux systèmes biologiques [2].

Les principales fonctions du calcium se résument dans deux différents rôles [2]

- Le premier est en masse entrant dans la composition de squelette ;

- Le second est en quantités infimes, sous forme solubles et ionisée, médiateur essentiel dans l'activité cellulaire.

### **I.2.3.2.Rôle structural**

En se combinant au phosphore, le calcium est un constituant essentiel et majeur de la matrice minérale de l'os et des dents.

L'os est un organe vivant en perpétuel renouvellement et fait fonction de réservoir de calcium échangeable, il est constitué d'une matrice protéique, sur laquelle se déposent des cristaux hydroxyapatite (phosphate de calcium), la combinaison adéquate d'éléments organiques (collagène, cellule osseuse) et inorganiques (phase minérale) permettant à cette structure d'être durable et résistante [2].

### **I.2.3.3.Rôle de transmission et de transport [2]**

La faible part du calcium corporel et extra-osseux est tout aussi importante que la vaste réserve squelettique, elle intervient par sa fraction ionisée dans les multiples fonctions :

- excitabilité neuromusculaire ;
- conduction nerveuse ;
- contraction musculaire ;
- coagulation sanguine ;
- libération d'hormone ;
- activation d'enzyme ;
- métabolisme de la vitamine D.

Le calcium joue un rôle à part dans la communication cellulaire, car il agit à la fois en tant qu'un ion porteur de charge, et donc impliqué dans la genèse du signal électro-physiologique, et en tant qu'une molécule dont les concentrations cytoplasmiques varient considérablement, assurant une fonction de signal métabolique.

### **I.2.3.4.Conséquence en cas de carence**

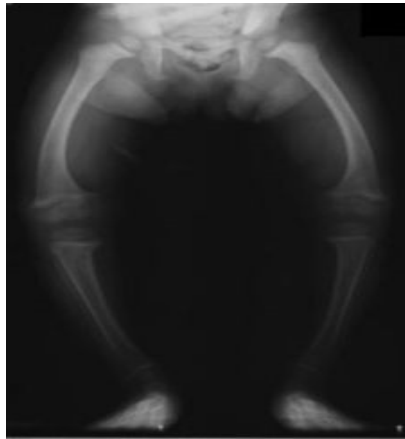
La carence en calcium affecte la croissance, la minéralisation, la maturation, et l'homéostasie osseuse, provoquant divers maladies, on distingue :

#### **I.2.3.4.1. Rachitisme**

Le rachitisme est une maladie du jeune qui se traduit par une faiblesse et une croissance irrégulière des os, avec des déformations comme l'inflexion des os longs et le gonflement des épiphyses[3].

La figure I.1 illustre une image radiographique d'un enfant atteint de rachitisme.





**Figure. I.1 :** Radiographie conventionnelle aux rayons X d'un enfant de deux ans atteint de rachitisme.

#### **I.2.3.4.1.1. Etiologie**

- **Alimentation**

Classiquement, le rachitisme est dû soit à un problème d'utilisation du phosphore, soit à un déséquilibre du rapport phosphocalcique associé à une carence en vitamine D.

Le rachitisme peut être aussi provoqué par une ration dont la teneur en calcium est adéquate mais carencée en phosphore ou contenant un large excès de P [3].

- **Génétique**

Il existe également des cas de rachitisme d'origine génétiques dus à un défaut d'absorption de Ca dans le duodénum [3].

#### **I.2.3.4.1.2. Symptômes et lésions**

Si l'origine du rachitisme est alimentaire, les symptômes sont une hypertrophie douloureuse des articulations, une déformation des membres et une grande fragilité des os longs et du bassin [3].

#### **I.2.3.4.1.3. Traitement et prévention**

Un traitement peut être efficace s'il est entrepris avant les déformations osseuses.

Le rapport phosphocalcique de l'alimentation doit être corrigé [3].

#### I.2.3.4.2. Osteomalacie

C'est une déminéralisation de la matrice osseuse chez l'adulte : les os sont moins rigides et plus fragiles [4]. La déminéralisation est causée par une insuffisance de fixation de Ca et de P sur la trame protéique de l'os qui devient incapable de résister aux efforts mécaniques [3].

La figure I.2 illustre une image radiographique d'une colonne vertébrale d'une patiente présentant une ostéomalacie.



**Figure I.2 :** Colonne vertébrale d'une patiente présentant une ostéomalacie.

##### I.2.3.4.2.1. Etiologie

La carence chronique en calcium entraîne une déminéralisation du squelette.

Les effets de cette déminéralisation se font sentir sur le long terme. Certains auteurs associent l'ostéomalacie avec une carence en vitamine D [3].

##### I.2.3.4.2.2. Les symptômes et les lésions

Les symptômes cliniques de l'ostéomalacie sont très variables. Ils sont fonction de la diminution des concentrations sériques de calcium d'une part, et de l'autre du manque de vitamine D 3 et de la moins bonne minéralisation de l'os. Il peut y avoir myasthénie, tétanie, douleurs osseuses diffuses et fractures. Le symptôme dominant de l'ostéomalacie est souvent une douleur osseuse diffuse, généralisée, la plus marquée au niveau des segments du squelette soumis à de fortes contraintes, tels que colonne lombaire, bassin et membres inférieurs (périostite sur déformation osseuse) [4].

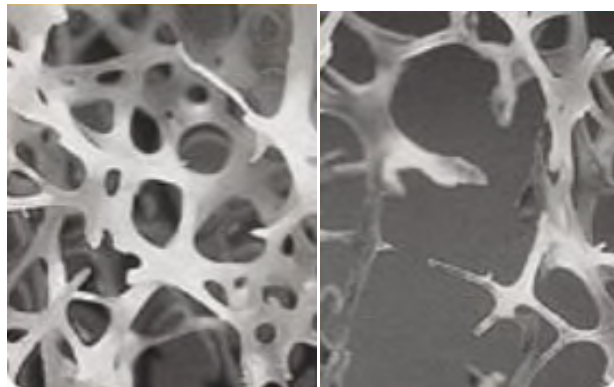
### I.2.3.4.2.3. Traitement et prévention

Le traitement causal de la carence en vitamine D consiste en une substitution de vitamine D<sub>3</sub>. En plus de la vitamine D<sub>3</sub> il faut également donner une supplémentation de calcium de 1000-1500 mg par jour, car les besoins en calcium augmentent sous traitement de vitamine D, l'ostéoïde non minéralisée se minéralisant davantage.

Le traitement des formes phosphopéniques d'ostéomalacie consiste à administrer des suppléments de phosphates à une dose de 1-3 gammes de phosphore élémentaire [4].

### I.2.3.4.3. Osteoporose

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une diminution de la masse de l'os et une détérioration de la structure interne du tissu osseux. Elle rend les os beaucoup plus fragiles et accroît donc considérablement le risque de fractures [4]. La figure I.3 illustre une image d'un os normale et un os ostéoporotique.



Os normal Os ostéoporotique

**Figure I.3 :** Image d'un os normale et os ostéoporotique.

#### I.2.3.4.3.1. Etiologie

L'ostéoporose peut être due à des causes alimentaires comme une carence en protéines ou un apport en calcium insuffisant pendant une longue période. Elle peut avoir une origine hormonale comme une sécrétion accrue de glucocorticoïdes ou d'hormones thyroïdiennes [3].

#### I.2.3.4.3.2. Symptômes et lésions

Les symptômes sont les mêmes que pour l'ostéomalacie. Les os étant fragilisés, les fractures sont possibles [3].

#### **I.2.3.4.3.3. Traitement et prévention**

- **Les traitements curatifs**

Les médicaments les plus utilisés contre l'ostéoporose sont ceux de la classe des bisphosphonates. Ces molécules freinent l'activité des ostéoclastes, les cellules qui dégradent l'os. Ils limitent donc la perte osseuse [5].

- **Les traitements préventifs**

A l'âge adulte, une supplémentation en calcium associée à la vitamine D chez les personnes carencées aide à renforcer les os, mais ne constitue pas un traitement suffisant contre une ostéoporose avérée. Une activité physique régulière permet également de freiner la perte de densité osseuse. Enfin, le tabagisme et l'alcoolisme sont à proscrire car ils font diminuer la DMO [5].

#### **I.2.3.4.4. Osteofibrose ou osteodysplasie fibreuse**

La dysplasie fibreuse des os (DFO) est une affection osseuse non héréditaire, où l'os normal est remplacé par un tissu pseudofibreux renfermant une ostéogenèse immature, elle est considérée comme une maladie rare asymptomatique (prévalence inférieure à 1 sur 2000)[6].

La figure I.4 illustre une image radiographique d'une dysplasie fibreuse de l'extrémité supérieure du fémur.



**Figure. I.4 :** Image radiographique d'une dysplasie fibreuse de l'extrémité supérieure du fémur.

**I.2.3.4.4.1. Etiologie**

Il a été démontré qu'un rationnement phosphocalcique déséquilibré en faveur du phosphore provoque une ostéodystrophie fibreuse (Lucio et al, 1972 ; Pointillard et Guéguen, 1978) [3].

L'os est progressivement remplacé par des sortes de « fibre ». Les os atteints peuvent alors devenir à la fois plus volumineux et plus fragiles [6].

**I.2.3.4.4.2. Symptômes et lésions**

La DFO est une maladie qui est souvent asymptomatique, c'est-à-dire qu'elle n'entraîne aucune manifestation.

Lorsqu'elle est symptomatique, la DFO est à l'origine de douleurs osseuses, de déformations, d'un handicap locomoteur (limitation de mobilité d'un segment de membre, boiterie...), d'une asymétrie de croissance, d'un préjudice esthétique, de complications fracturaires ou neurologique [7].

**I.2.3.4.4.3. Traitement et prévention**

Il n'y a pas de traitement qui permette de guérir de la DFO. La prise en charge consiste à diminuer les douleurs et à prévenir les complications, notamment les fractures. Le traitement dépend de l'âge de la personne et de l'ampleur de la maladie [6].

**▪ Traitement médical par biophosphonates**

Quelques publications récentes ont suggéré l'intérêt d'un biophosphonate de seconde génération, le pamidronate, qui diminuerait les douleurs de façon importante et serait associé à une reminéralisation progressive des zones ostéo-lytiques [7].

En parallèle, un supplément de calcium ou de vitamine D peut être pris pour potentialiser l'effet de biophosphonate [7].

**I.2.3.4.5. Osteochondrose**

Ostéochondrose est la dénomination générique sous laquelle on regroupe des affections survenant au cours de la croissance et qui intéressent les os courts, les épiphyses ou les apophyses des os longs. Cette affection touche surtout les articulations, liée à un défaut d'ossification endochondrale [3].

La figure I.5 illustre une image radiographique d'une lésion d'ostéochondrose disséquante dans un boulet antérieur.



**Figure I.5 :**Image radiographique d'une lésion d'ostéochondrose disséquante dans un boulet antérieur.

#### **I.2.3.4.5.1.Etiologie**

- **Cause traumatique**

Des micros traumatismes répétés, dus en particulier à une activité physique importante, pourraient favoriser la survenue de l'ostéochondrite [8].

- **Cause vasculaire**

L'ostéochondrose pourrait être le résultat d'une perturbation localisée de la vascularisation sanguine au niveau de l'os [8].

La vitesse de croissance est fréquemment mise en cause dans l'apparition et la gravité de l'ostéochondrose [3].

Sa survenue et son expression se révèlent habituellement entre 8 et 20 ans [8].

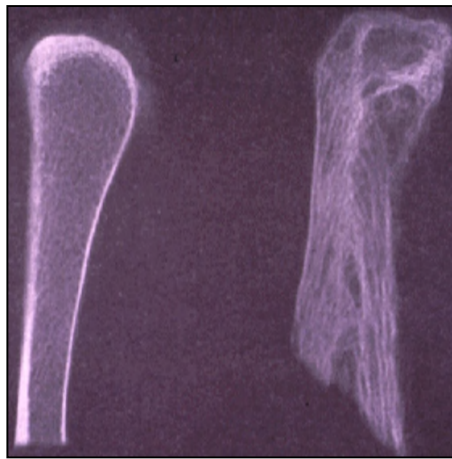
#### **I.2.3.4.5.2. Traitement**

Le but de traitement va être de favoriser la revascularisation de l'os sous-chondral et de restaurer la surface cartilagineuse si besoin. Le traitement peut être orthopédique ou chirurgical[9].

#### I.2.3.4.6. Maladie osseuse de paget

La maladie de Paget (ou ostéite déformante hypertrophique) est une maladie osseuse localisée, mono ou polyostotique, qui progresse lentement au sein des os atteints. Elle se caractérise par une accélération du remodelage osseux entraînant ; une résorption ; une reconstitution anarchique, des douleurs et un risque de complications osseuses, articulaires ou neurologiques [10].

La figure I.6 illustre une image radiographique d'une trame osseuse normale et une trame osseuse d'un os pagétique.



**Figure I.6 :** Imagerie radiographique d'une trame osseuse normale (à gauche) et une trame osseuse d'un os pagétique (à droite).

##### I.2.3.4.6.1. Etiologie

La cause de la maladie demeure inconnue [10].

- **Une hypothèse virale**

Des études en microscopie électronique ont permis de mettre en évidence, dans le cytoplasme des ostéoclastes, des structures cylindriques comparables aux résidus de nucléocapside des paramyxovirus, tels le virus de la rougeole, le virus respiratoire syncytial [10].

##### I.2.3.4.6.2. Symptômes

Le plus souvent, la maladie de Paget est découverte lors d'un bilan radiologique standard.

Quelques signes attirent parfois l'attention et motivent le bilan radiologique [10] :

- Douleurs osseuses ;
- Déformations ;
- Crânienne, tibia "en lame de sabre" ;
- Troubles vasomoteurs (hyperhémie cutanée en regard des lésions osseuses).

#### **I.2.3.4.6.3. Traitement[10]**

Il repose sur:

- les Biphosphonates, médicaments anti-ostéoclastiques qui vont limiter la résorption osseuse et donc l'hyperremodelage ;
- les antalgiques ;
- la chirurgie orthopédique.

#### **I.2.4. Magnésium**

Le magnésium (Mg) est un sel minéral qui intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires. Il participe aussi à la transmission neuromusculaire de l'influx nerveux. Il est souvent considéré comme un "antistress" naturel [1].

##### **❖ Rôles [1]**

- Production d'énergie ;
- synthèse de protéines ;
- transmission de l'influx nerveux ;
- régule le métabolisme du calcium, du glucose, du phosphore.

##### **❖ Conséquence d'une carence [1]**

- troubles neuromusculaires ;
- tremblements ;
- faiblesse musculaire ;
- rythme cardiaque irrégulier.
- spasmes vasculaires et hypertension ;
- mort subite par arrêt cardiaque.



### **I.2.5. Phosphore**

Le phosphore (P) est un élément chimique, lié au calcium dans le squelette, il est primordial dans le métabolisme calcique. Egalement, c'est un constituant de la membrane cellulaire et est un composant de la myéline qui entoure les fibres nerveuse. Les carences en phosphore, toutefois rares car celui-ci étant largement présent dans l'alimentation [1].

#### **I.2.5.1. Rôles [1]**

- constituant du squelette, des acides nucléiques, membranes cellulaire, énergie (ATP).
- composant de la myéline qui entoure les fibres nerveuses.

#### **I.2.5.2. Conséquence d'une carence [1]**

- rachitisme ;
- faiblesse musculaire ;
- une respiration irrégulière ;
- croissance ralentie.

### **I.2.6. Zinc**

Le zinc (Zn) est un oligo-élément qui intervient dans la synthèse des protéines, il est nécessaire au développement des organes reproducteurs. De plus, cet oligo-élément est un antioxydant puissant, stimule le système immunitaire, aide à la guérison des plaies, neutralise la surcharge en cuivre, et aide à éliminer le cadmium apporté par les cigarettes. De ce fait la carence est particulièrement grave, notamment chez les personnes prenant des diurétiques, de l'alcool... [1].

#### **❖ Rôles [1]**

- antioxydant ;
- stimule le système immunitaire ;
- synthèse protéique ;
- transcription du génome ;
- régule la glycémie, l'insulinémie, les contractions musculaires.

#### **❖ Conséquence d'une carence [1]**

- ongles cassants, dédoublés, tachés ;
- augmentation de la vulnérabilité aux infections ;
- ralentissement de la croissance chez l'enfant ;
- complication de la grossesse chez la femme enceinte.

### I.2.7.Fer

Le fer est un oligo-élément présent en faible quantité dans l'organisme humain, il rentre dans la composition de l'hémoglobine des globules rouges, et la myoglobine des muscles.

Le fer apporté par l'alimentation est plus ou moins bien absorbé. On en distingue deux sortes : le fer héminique qui se trouve dans les viandes et les poissons, bien absorbé par l'organisme (10 à 30 % est absorbé) et le fer non héminique qui se trouve dans les céréales, les légumes secs, les fruits, et les produits laitiers (1 à 5 % est absorbé) [11].

#### ❖ Rôles [11]

- prévient la fatigue ;
- guérit l'anémie ferriprive ;
- aide à lutter contre les maladies ;
- assure le transport de l'oxygène dans le sang.

#### ❖ Conséquence d'une carence [11]

- augmentation du risque d'anémie, d'asthénie, de pâleur, de formation de radicaux libres de tumeurs ;
- moins bonne résistance aux infections.

**Annexe 03:** Sources et apports recommandés des sels minéraux

## I.3. VITAMINES

Les vitamines sont des composés organiques sans valeur énergétique propre qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme, qui sont requises en quantités minimales et qui sont essentielles à la vie. Le terme vitamines désigne généralement des composés organiques des aliments naturels différents des glucides, lipides et protéines. Leur découverte est attribuée à un biochimiste polonais, en 1911, Casimir Funk, travaillait à l'isolation d'un facteur antibériberique. Étymologiquement le terme «vitamine» dérive de la contraction du mot latin Vita (vie) et du terme chimique amine qui témoignait de l'ancienne croyance selon laquelle toutes les vitamines contenaient de l'azote [12].

Il existe treize vitamines qui sont classiquement divisées en deux groupes en fonction de leur solubilité [12] :

- les vitamines liposolubles : vitamines A, D, E, et K.
- les vitamines hydrosolubles : les vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> et C.

### I.3.1. Vitamine B et dérivés

Les besoins en vitamines B sont définis comme la quantité minimale devant être présente dans l'alimentation afin d'éviter les symptômes de carences. Les huit vitamines B reconnues sont : la thiamine (B<sub>1</sub>), la riboflavine (B<sub>2</sub>), la niacine (B<sub>3</sub>), l'acide pantothénique (B<sub>5</sub>), le complexe B<sub>6</sub> (pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxine), la biotine (B<sub>8</sub>), l'acide folique (B<sub>9</sub>) et la cobalamine (vitamine B<sub>12</sub>) [12].

#### I.3.1.1. Thiamine (vitamine B<sub>1</sub>)

La thiamine fut la première vitamine B isolée et sa structure fut définie en 1934. Elle est composée d'une molécule de pyrimidine et d'une molécule de thiazole reliées par un pont méthylène (fig.I.7)[12].

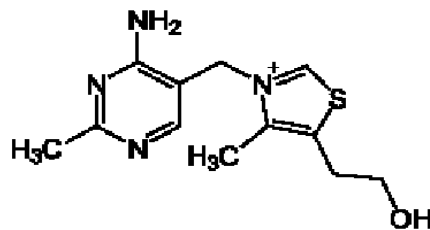
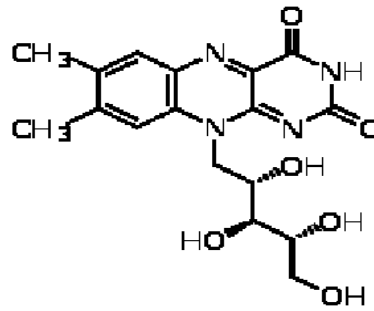


Figure I.7: Structure chimique de thiamine.

#### I.3.1.2. Riboflavine (Vitamine B<sub>2</sub>)

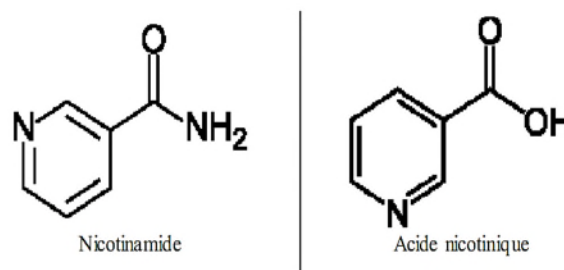
La riboflavine est la seconde vitamine B découverte et sa structure chimique a été définie peu après celle de la thiamine. La forme libre de B<sub>2</sub> est composée de la combinaison d'un noyau diméthyl-isoalloxazine, d'alcool, de ribose et d'une chaîne latérale de ribityl (fig.I.8) [12].



**Figure I.8:** Structure chimique de la riboflavine.

### I.3.1.3. Niacine ( Vitmine B<sub>3</sub>)

La niacine a été décrite pour la première fois en 1873 par Weidel. Elle fut extraite à partir du foie par Elvehjem qui en a identifié plus tard le principe actif alors connu comme facteur anti-pellagre et anti-langue noire vers 1938. Il existe deux formes de la vitamine: l'acide nicotinique comprenant le groupe carboxyle (COOH) et le nicotinamide ayant un groupe carboxamide (CONH<sub>2</sub>) (fig.I.9)[12].



**Figure I.9:** Structure chimique de la niacine.

### I.3.1.4. Vitamine B<sub>6</sub>

La vitamine B<sub>6</sub> fut découverte dans les années 1930 lors de recherches de nutrition chez le rat. Le terme vitamine B<sub>6</sub> fait référence principalement à un groupe de trois composés organiques différant légèrement sur le carbone en position quatre (fig.I.10): un alcool (pyridoxine), un aldéhyde (pyridoxal) ou une amine (pyridoxamine). Ces trois formes ont une activité similaire mais la principale forme métaboliquement active est la pyridoxal phosphat (PLP) (fig.I.10) [12].

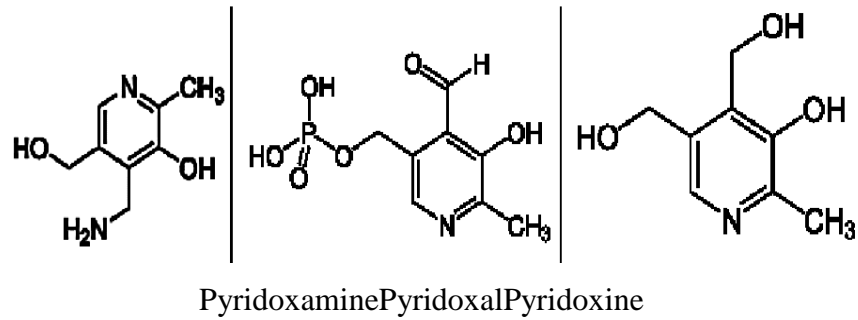


Figure I.10: Structures chimiques de la vitamine B<sub>6</sub>.

### I.3.1.5. Biotine (B<sub>8</sub>)

La biotine, aussi connue sous le nom de vitamine H, fut découverte en 1940. La structure chimique de la vitamine B<sub>8</sub> comprend un noyau de 2-imidazolinone fusionné à un noyau thiolane, auquel est rattaché un groupe acide propénoïque (fig.I.11) [12].

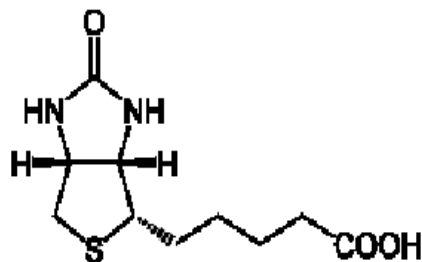
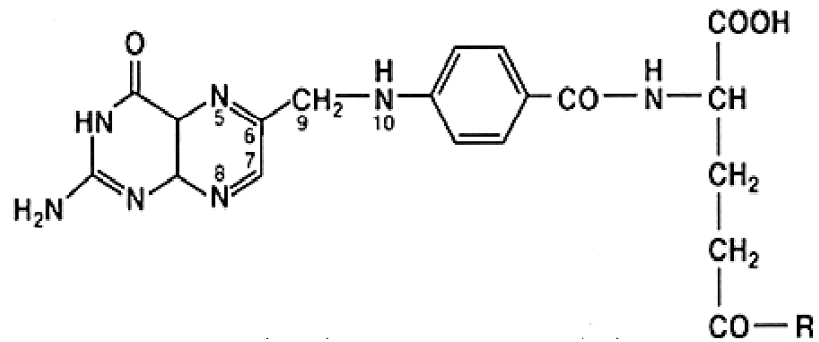


Figure I.11 : Structure chimique de la biotine.

### I.3.1.6. Acide folique (B<sub>9</sub>)

La vitamine B<sub>9</sub> (acide folique) fut découverte en 1943 et sa structure chimique déterminée en 1945. La forme synthétique de la vitamine B<sub>9</sub> est composée de trois parties: un noyau ptéridine, une molécule d'acide para-amino-benzoïque et une molécule d'acide glutamique (fig I.12). Les formes biologiquement actives sont les plus nombreuses connues à ce jour pour une vitamine (McDowell, 2000) [12].



**Figure I.12:** Structure chimique de l'acide folique.

### I.3.1.7. Vitamine B<sub>12</sub>

La vitamine B<sub>12</sub>, ou cobalamine est une vitamine hydrosoluble, peut exister naturellement sous forme d'hydroxocobalamine (ou aquocobalamine à pH < 8), de coenzyme B<sub>12</sub> et de méthylcobalamine. Ces différents composés sont présents dans les matrices alimentaires à l'état libre et/ou liés à des protéines. Dans les aliments complétementés, la vitamine B<sub>12</sub> est généralement ajoutée sous forme de cyanocobalamine [13].

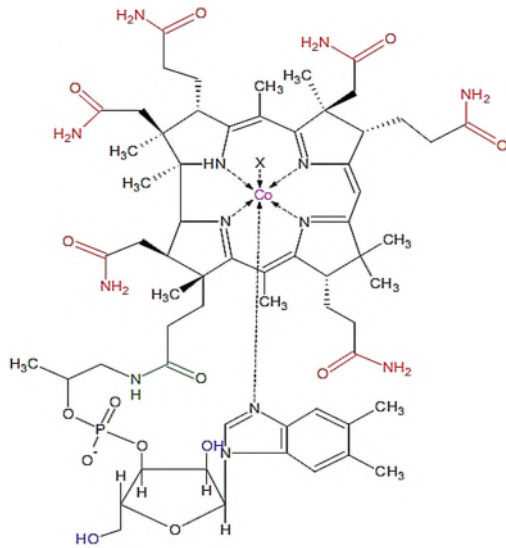
#### I.3.1.7.1. Bref historique

L'histoire de la vitamine B<sub>12</sub> se confond avec celle de l'anémie provoquée par sa carence. Cette anémie a été décrite successivement par Combe en 1822, Addison en 1849 et Biermer en 1872. En 1926, Minot et Murphy montrent qu'un régime de foie cru corrige l'anémie. Puis Castle montre en 1929 que l'anémie correspond à la fois en une carence en facteur intrinsèque gastrique. La vitamine B<sub>12</sub> est purifiée sous forme de cyanocobalamine par Folkers et Rikes aux Etats Unis et par Smith en Angleterre en 1948.

L'étude de sa structure par cristallographie en 1956 vaut à Hodgkin le prix Nobel de médecine. Le facteur intrinsèque est purifié pour la première fois en 1969 par Grasbeck et Coll [14].

#### I.3.1.7.2. Structures et formes chimiques

La cobalamine a une structure complexe [fig. I.13], cette vitamine possède en particulier un noyau corrine centré sur un atome de cobalt, un groupement chimique variable (X) lié à l'atome de cobalt et un nucléotide composé de phosphoribose et de 5,6-diméthylbenzimidazole [13].



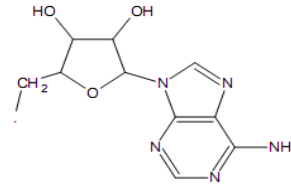
Avec :

X=CN pour la cyanocobalamine

X=OH pour l'hydroxocobalamine

X=H<sub>2</sub>O pour l'aquocobalamine

X=5'-déoxyadénosyl pour le coenzyme. B<sub>12</sub> :



**Figure I.13:** Structures chimiques des différentes cobalamines.

### I.3.1.7.3. Rôles et intérêt

Cette vitamine joue un rôle essentiel [13] :

- dans l'assimilation des acides aminés ;
- elle intervient dans la synthèse de l'ADN ;
- elle intervient dans la formation des globules rouges et le fonctionnement du système nerveux ;
- elle stimule la croissance et l'appétit chez l'enfant ;

La vitamine B<sub>12</sub>, stockée dans le foie, joue en effet un rôle important dans de nombreux processus enzymatiques. La méthylcobalamine est le coenzyme indispensable à la conversion de l'homocystéine en méthionine. C'est une réaction très importante car couplée à la transformation de l'acide 5-méthyltétrahydrofolique en tétrahydrofolique, composé qui participe ensuite à des réactions conduisant à la synthèse des acides nucléiques. Le coenzyme B<sub>12</sub> est le coenzyme qui permet la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, molécule intervenant ensuite dans le cycle de Krebs.

### I.3.1.7.4. Apports recommandés

Les besoins en vitamine B<sub>12</sub> sont estimés entre 2 et 10 µg pour un adulte normale ou un adolescent, alors que chez l'enfant nourri au sein et le fœtus ils sont évalués à 0,34 µg/j.

Les besoins augmentent pendant la croissance, au cours de la gestation, de l'allaitement maternel et dans les états d'hypermétabolisme [14].

Le tableau I.1 résume les apports recommandés de la vitamine B<sub>12</sub> par l’OMS.

**Tableau I.1:** Les apports de la vitamine B<sub>12</sub> recommandés par l’OMS [14]:

<b>Groupes d’âge</b>	<b>Vitamine B<sub>12</sub> (µg)</b>
0-12 mois	0,3
1-3 ans	0,9
4-9 ans	1,5
10 ans et plus	2
Femmes enceintes	3
Femmes allaitantes	2,5

#### **I.3.1.7.5. Les effets en cas d’insuffisance dans le corps**

Une carence en vitamine B<sub>12</sub> peut prendre des années à apparaître. Elle est souvent non reconnue, elle peut provoquer des symptômes neurologiques, gastro-intestinaux et hématologiques [15,16].

Le tableau I.2 donne quelques signes et symptômes d’une carence en vitamine B<sub>12</sub> [17-19]:



**Tableau I.2 :** Signes et symptômes d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>.

Neurologiques	Gastro-intestinaux	Hématologiques
-Démence	-Glossite	-Anémie mégaloblastique
-Dépression	-Stomatite	-Anémie pernicieuse
-Confusion	-Anorexie	-Thrombocytopénie
-Perte de mémoire		Leucopénie
-Psychose		
-Maladie vasculaire cérébrale (taux d'homocystéine augmentée)		
-Dégénérescence combinée subaiguë de la moelle		
-Ataxie		
-Perte de sens vibratoire		
-Spasticité		
-Démarche anormale		
-Paresthésie		
-Engourdissements		
-Faiblesse		
-Signe de Lhermitte		
-Incontinence urinaire et fécale		

#### I.3.1.7.6. Les effets en cas d'excès dans le corps

Aucune preuve de toxicité n'ait été démontrée, il est prudent de ne pas dépasser la dose dont le corps pourrait faire usage (comme pour tout supplément) .Il vaut mieux éviter une prise de 5000 µg par semaine, même s'il n'a pas été démontré que des doses plus élevées étaient toxiques [20].

#### I.3.1.7.7. Sources de la vitamine B<sub>12</sub>

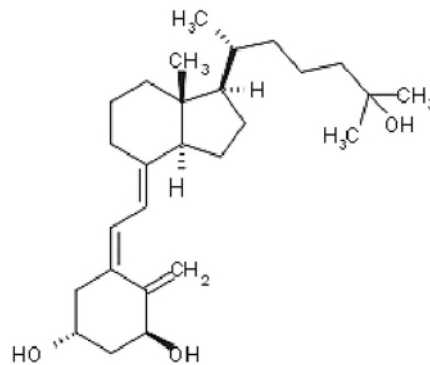
Toutes les formes naturelles de la vitamine B<sub>12</sub> proviennent d'une synthèse par certains micro-organismes qui sont ingérés par les animaux dans leur alimentation. Le foie est l'aliment le plus riche en cette vitamine de même que les reins et les fruits de mer, alors que les légumes, les céréales et les fruits en sont presque dépourvus [14].

### I.3.2. Vitamine D et dérivés

La vitamine D ou vitamine antirachitique fut découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby et McCollum. C'est une vitamine liposoluble mais qui doit être considérée comme une pro-hormone. Elle fait partie du groupe des sécostéroïdes, de par sa structure et son mode de fonctionnement similaires aux hormones stéroïdes. Elle possède deux origines, l'une alimentaire et l'autre issue de la synthèse cutanée à partir du rayonnement solaire [21].

#### I.3.2.1. Structures et formes chimiques [22]

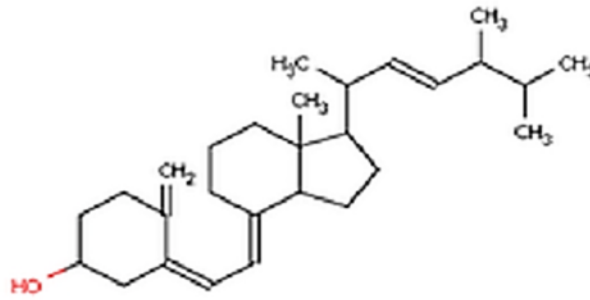
Il existe 2 formes de vitamine D : la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol (dérivée de l'ergot de seigle) et la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalférol (isolée à partir d'huile de poisson). Ces deux formes sont converties en leur principal métabolite actif : la 1,25-dihydroxyvitamine D, appelée vitamine D ou calcitriol (fig I.14).



**Figure I.14.** Structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol [23].

#### a) La vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciferol

La vitamine D<sub>2</sub> est la forme végétale de la vitamine D, elle n'est pas absorbée dans le tractus digestif de l'homme. Elle est présente surtout dans les aliments comme les levures, les champignons et les céréales, et en petite quantité dans tous les végétaux. Son précurseur, la provitamine D<sub>2</sub> ou ergostérol, est un dérivé du cholestérol. Sous l'action des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre et ensuite, sous l'effet de la température, survient une isomérisation : une double liaison se déplace donnant l'ergocalciférol [21].

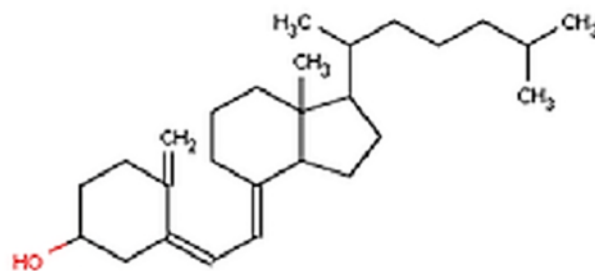


**Figure I.15 :** Formule structurale de la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) [23].

### b) La vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol

La vitamine D<sub>3</sub>(fig I.16) est d'origine animale ou humaine. Elle est synthétisée dans l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets à partir d'un précurseur, le 7-dehydrocholesterol, qui est alors transformé en pré vitamine D<sub>3</sub> puis en vitamine D<sub>3</sub> sous l'action de la chaleur.

On la retrouve dans certains aliments consommés par l'homme mais à dose infime : jaune d'œuf, foie, abats, lait enrichi, margarine, beurre, charcuterie, girolles. Et à des concentrations plus importantes dans les poissons de mer « gras » (morue, flétan, saumon.) [24,25].



**Figure I.16 :** Formule structurale de la vitamine D<sub>3</sub>(cholécalciférol) [23].

### I.3.2.2. Rôles et intérêt

La vitamine D est une vitamine produite par le corps grâce à la lumière du soleil. Elle joue un rôle très important [26] :

- elle active l'absorption intestinale du calcium ;
- elle augmente la mobilisation du calcium des os ;
- elle est responsable du développement osseux des enfants et ralentit la perte osseuse dans la population âgée ;
- elle maintient une fonction neuro-musculaire satisfaisante qui se traduit par une force musculaire correcte, une bonne marche et un bon équilibre ;
- elle assure une « bonne santé du squelette en particulier, et de l'individu en général » ;
- elle maintient une bonne homéostasie du métabolisme osseux tout au long de la vie.

**Annexe 03:** Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'ANM.

### I.3.2.3. Les effets en cas d'insuffisance dans le corps

Un déficit en vitamine D entraîne une diminution d'absorption du calcium intestinal. Il s'ensuit une tendance à l'hypocalcémie qui augmente les concentrations plasmatiques de PTH. Cette dernière favorise le remodelage osseux, contribuant à long terme à l'ostéoporose du sujet âgé.

L'hypovitaminose D chronique a des effets néfastes sur l'os (ostéomalacie) et les muscles (myopathie proximale), y compris chez l'adulte jeune par ailleurs en bonne santé : elle provoque une fragilisation de l'os, qui aboutira à plus ou moins long terme à une ostéoporose, le tout augmentant le risque de fractures [21].

### I.3.2.4. Les effets en cas d'excès dans le corps

Un surdosage conduit à une concentration trop élevée de calcium dans le sang (hypercalcémie), qui se manifeste par des troubles du rythme cardiaque, de la faiblesse, de la fatigue, des céphalées, des nausées, des vomissements et des troubles de la conscience. Dans les cas les plus graves, un tel phénomène peut provoquer des calculs rénaux ou une défaillance rénale, voire la mort [27].

**Annexe 03 :** liste des aliments riches en vitamine D.[28]

### I.3.3. Acide ascorbique

La vitamine C ou acide ascorbique est le plus important antioxydant hydrosoluble. Elle prend la forme d'un cristal ou d'une poudre blanche ou légèrement jaune, stable au contact de l'air, à la lumière du jour et à température ambiante, de saveur légèrement acide et qui s'oxyde rapidement en solution.

L'acide ascorbique est librement soluble dans l'eau, modérément soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme, l'éther et le benzène [29].

#### I.3.3.1. Bref historique

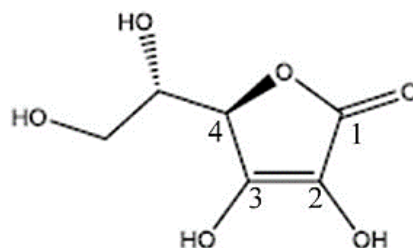
Le concept d'une vitamine antiscorbutique fut postulé par Funk en 1912. Plusieurs auteurs dont Zilva extrayèrent le facteur antiscorbutique à partir de citrons et montrèrent que ce facteur possédait des propriétés réductrices puissantes. L'isolement sous forme cristalline d'un acide ayant une activité antiscorbutique, l'acide hexuronique, fut réalisé à partir du jus d'orange, de chou et des glandes surrénales par Albert von Szent-Györgyi dès 1928. Cet acide fut alors nommé « acide ascorbique » ou « vitamine C » [30].

C'est un biochimiste anglais, Norman Howorth, qui synthétise l'acide D et L ascorbique pour la première fois. En 1936 débute la production industrielle de la vitamine C [29].

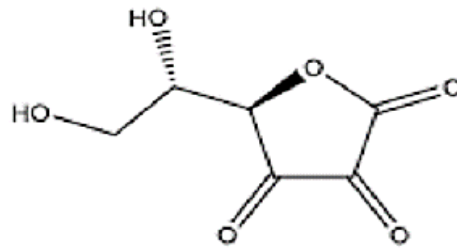
#### I.3.3.2. Structures et formes chimiques

L'acide ascorbique noté AA (figure I.17) possède deux isomères : l'acide L ascorbique et l'acide D ascorbique. Seule la forme L est métabolisée de façon efficace chez l'homme, tandis que la forme D est synthétisée et utilisée chez les eucaryotes inférieurs (champignons). Sa formule chimique est  $C_6H_8O_6$ . Il possède une fonction ène-diol, deux fonctions alcool et une fonction lactone qui unit les carbones  $C_1$  et  $C_4$ . Sa forme oxydée est l'acide déhydroascorbique noté DHA (figure I.18), de formule chimique  $C_6H_6O_6$ .

Les autres noms de l'acide ascorbique sont la vitamine C, l'acide L-thréo-hex-2-énoïque-gamma-lactone et l'acide L-xyloascorbique [29].



**Figure I.17 :** Formule structurale de l'acide ascorbique (AA) [29].

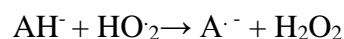


**Figure I.18** :Formule structurale de l'acide déhydroascorbique (DHA) [29].

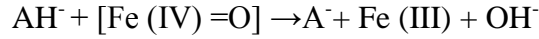
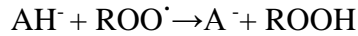
### I.3.3.3. Rôles et intérêt [31]

La vitamine C ou acide ascorbique joue un rôle essentiel dans les compartiments intra- et extra-cellulaires. Ses principaux rôles sont les suivants [31] :

- formation du collagène ;
  - Protection des différents tissus de l'organisme, des vaisseaux sanguins, des os, des ligaments, des dents ;
  - La biosynthèse de la carnitine qui intervient dans l'oxydation des acides gras fournissant l'énergie nécessaire à l'effort musculaire.
  - L'hydroxylation de la phénylalanine et de la tyrosine pour aboutir aux différents neurotransmetteurs : la dopamine puis la noradrénaline et enfin l'adrénaline ;
  - aide à stopper certaines hémorragies ;
  - lutte contre les effets néfastes du tabac ;
  - favorise l'absorption du fer ;
  - aide à traiter les rhumes ;
  - diminue la cholestérolémie ;
  - a une action anti-cancérogène et renforce le système immunitaire ;
  - a un rôle antioxydant.
- Le rôle antioxydant de l'acide ascorbique découle de ses propriétés réductrices. C'est le plus puissant des antioxydants hydrosolubles. Il est capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées. Il réduit l'anion superoxyde sous forme acide ou basique :



- Il limite la peroxydation lipidique en réagissant avec les radicaux peroxy et les complexes oxoferryle :



- Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques en tant que transmetteur d'électrons. Il permet aussi de régénérer la vitamine E. Son pouvoir antioxydant l'implique dans les mécanismes de défense contre plusieurs pathologies [29].
- Enfin la vitamine C est un additif alimentaire ajouté dans les aliments en tant qu'agents anti-oxygène, il empêche le dioxygène d'oxyder d'autres molécules, ce qui permet d'éviter un rancissement (mauvais goût) ou un changement de couleur (brunissement) [31].

#### I.3.3.4. Apports recommandés

Une dose habituellement recommandée de vitamine C (acide ascorbique) peut varier considérablement. Les États-Unis apports nutritionnels de référence recommande 90 mg de vitamine C par jour jusqu'à un maximum de 2 gramme par jour, selon les besoins individuels.

La dose protectrice moyenne d'acide ascorbique chez les adultes est de 70 à 150 mg quotidiennement. Pour le traitement du scorbut, on recommande des doses quotidiennes de 300 mg à 1 gramme. Pour améliorer la cicatrisation, des doses quotidiennes de 300 à 500mg pour une période d'une semaine à dix jours, sont généralement considérées comme adéquates. Pour le traitement de brûlures, les doses dépendent de la gravité de la lésion tissulaire. Pour les brûlures graves, on recommande des doses quotidiennes de 1 à 2 grammes. Pour les autres affections dans lesquelles le besoin d'acide ascorbique est augmenté, de trois à cinq fois l'apport quotidien optimal semble être adéquat [32].

#### I.3.3.5. Les effets en cas d'insuffisance dans le corps

La carence en vitamine C se manifeste par le scorbut qui est une association de gingivite ; hémorragie et dégénérescence musculaire. Son déficit provoque une fatigue, des douleurs articulaires et osseuses, une anémie, des retards de cicatrisation et une susceptibilité accrue aux infections [32].

**I.3.3.6. Les effets en cas d'excès dans le corps**

La vitamine C est soluble dans l'eau et régulièrement éliminée par le corps. Bien que la vitamine C est généralement non-toxiques, et les effets secondaires et les symptômes de plus de l'utilisation sont rares, cependant, à doses élevées (plus de 2.000 mg par jour), il peut provoquer des diarrhées, des gaz ou des maux d'estomac. A fortes doses, certaines personnes peuvent éprouver des effets secondaires gastro-intestinaux tels que des crampes d'estomac et de nausées, et peuvent augmenter le risque de développer des calculs rénaux.

La prise de grandes quantités de vitamine C peut éventuellement épuiser le corps de cuivre, un élément nutritif essentiel. La vitamine C augmente l'absorption du fer et devrait être évité par les personnes souffrant de maladies de surcharge en fer [33].

**I.3.3.7. Sources de la vitamine C**

L'acide ascorbique ou vitamine C est essentiellement présente dans les végétaux frais : fruits (les agrumes en contiennent beaucoup), légumes verts, pommes de terre [31].



## **II. INTRODUCTION**

Le médicament est fabriqué et par suite prescrit sous différentes formes aussi importantes qu'intéressantes les unes que les autres; bien sur celles-ci obéissent à une certaine logique permettant une meilleure efficacité et/ou une administration adéquate à chaque cas.

L'une des formes pharmaceutiques la plus utilisée et la plus prescrite est le comprimé.

A travers les années, les chercheurs dans leurs soucis d'amélioration et de découverte, mettent au point de formes de comprimés aussi utiles qu'intéressantes, l'une de ces formes est le comprimé effervescent.

### **II.1 GENERALITES SUR LES COMPRIMES**

#### **II.1.1 Historique**

Déjà au temps anciens, les Papyrus d'Ebers (1550 A.C) [34] rapportaient l'utilisation de médicament sous forme de mélange solide administré par voie orale. Mais ce n'est qu'au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle que les comprimés tels qu'on les connaît ont fait leurs apparitions ; en fait ce n'est qu'en 1843 que l'anglais Brokedonfit breveter la première presse à comprimer et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux USA par Remington [34,35].

#### **II.1.2. Définition**

Selon la pharmacopée européenne (6<sup>ème</sup> édition), on définit la forme comprimé comme : « des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par d'autres procédés de fabrication appropriés tels que l'extension, le moulage, ou la cryodessiccation (lyophilisation) » [36].

#### **II.1.3. Compositions**

Les comprimés sont constitués principalement d'un ou de plusieurs principes actifs dont le rôle est d'assurer l'activité thérapeutique, et d'excipients pour assurer la conservation du médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables.

##### **II.1.3.1. Principes actifs**

Toutes substances naturelles ou synthétiques, organiques ou minérales qui confèrent aux médicaments son effet thérapeutique [36].

### II.1.3.2. Excipients

Les excipients sont des substances minérales ou organiques, inertes chimiquement et physiologiquement, sont utilisées dans un médicament pour faciliter l'administration des principes actifs en les rendant mieux acceptés, et améliorer leur efficacité et surtout assurer leur stabilité [36].

Les excipients utilisés pour les comprimés, sont choisis en fonction des qualités et des défauts de la poudre. Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif, les qualités qui lui manquent [37].

#### ▪ Les diluants [37]

Ils jouent le rôle de remplissage, lorsque la quantité du principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres choisies en fonction de leurs propriétés secondaires : la solubilité ou non dans l'eau, le pouvoir absorbant et adsorbant, la neutralité, l'acidité ou l'alcalinité, ...etc.

On distingue : l'amidon, le lactose, les sels minéraux, ...etc.

#### ▪ Les agglutinants ou liants [37]

Leur rôle est de lier les particules entre elles si elles ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leurs présences permettent de réduire la force de compression.

Ils sont utilisés à l'état sec tel que les sucres, les gommes, celluloses, amidons, ou en solution aqueuse ou alcoolique : la gélatine, P.E.G (poly-éthylène glycole), des solutions de saccharose ou de sorbitol.

#### ▪ Les lubrifiants [37]

Ils jouent un rôle triple dans la fabrication :

- amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant) ;
- diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti-adhérent) ;
- réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir antifriction) ;
- Ils donnent, en plus, un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés.

### Exemples

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissant) on peut citer :le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique...etc.

Comme lubrifiants de compression (anti-adhérent et anti frictions) : le plus employé est le stéarate de magnésium, mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc, d'aluminium, l'acide stéarique et les huiles ;

Comme lubrifiants solubles : on emploie les PEG de haut poids moléculaire, le benzoate de sodium ... etc.

- **Adjuvants divers (les additifs) [37]**

D'autres adjuvants peuvent être utilisés dans la fabrication des comprimés, notamment :

- 1. Les agents mouillants**

Ils sont destinés à s'opposer aux propriétés hydrofuges de substances actifs ou de certains constituants. Ce sont essentiellement des agents tensioactifs. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

- 2. Substances tampon**

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses.Exemple : les sels de calcium (carbonates, citrates, phosphates, gluconates), les acides aminés ...etc.

- 3. Colorants**

Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre différents comprimés.

- 4. Aromatisants :** Leur rôle est d'atténuer (masquer) les saveurs désagréables.

- 5. Absorbants et adsorbants :**Pour retenir certains principes actifs volatils.

- 6. Les antioxydants :** Tels que les vitamines C et E.

- 7. Les conservateurs antimicrobiens :** Le méthyle paraben et le propylparaben.

#### II.1.4. Types des comprimés

Les comprimés peuvent être scindés en deux grands groupes ; les formes conventionnelles et les formes particulières (comprimés spéciaux).

**II.1.4.1. Les formes conventionnelles [38-40]**

Nous avons répertorié deux types de comprimés conventionnels :

**II.1.4.1.1. Les comprimés non enrobés**

Les comprimés dits classiques, ils ne contiennent aucun enrobage, ils sont avalés et dissous dans l'estomac puis absorbés.

**II.1.4.1.2. Les comprimés enrobés**

- comprimé dragéifié, le noyau est recouvert d'une couche de sucre, cette dernière n'influera nullement sur le cheminement du principe actif (PA).
- comprimé pelliculé, l'enrobage est en général un film plastique très fin utilisé pour cacher la couleur ou le goût du médicament.

**II.1.4.2. Formes particulières (comprimés spéciaux) [38- 40]**

Ces formes sont obtenues grâce à l'addition d'excipients particuliers qui permettent de changer le profil de libération du principe actif et/ou augmenter la stabilité d'un ou de plusieurs PA dans un même comprimé.

**II.1.4.2.1. Les formes à libération prolongées [41-43]**

Appelées aussi formes à libération progressives, la libération du PA se fait progressivement. La concentration plasmatique dans ce cas est maintenue plus longtemps par rapport aux formes conventionnelles.

**II.1.4.2.2. Les formes à libération accélérée**

Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court, ils comprennent :

- comprimé effervescent, est dissout dans l'eau avant l'administration.
- comprimé orodispersible, est mis sur la langue et est laissé fondre (comprimé très fragile car généralement il est issu de la lyophilisation) [38, 39].

## II.2. COMPRIMÉS EFFERVESCENTS

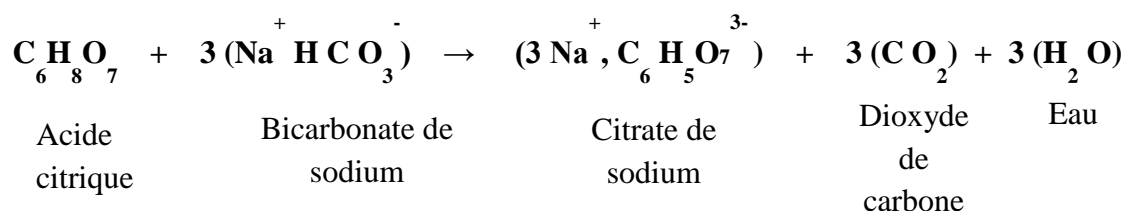
### II.2.1. Définitions

#### II.2.1.1. Effervescence

L'effervescence est un phénomène physicochimique qui apparaît lors d'un contact d'un acide et un sel. C'est la formation de bulles de gaz dans un liquide.

#### ❖ Réaction chimique

Réaction chimique entre l'acide citrique et bicarbonate de sodium :



#### II.2.1.2. Comprimé effervescent

Un comprimé effervescent est un comprimé conçu pour se fragmenter et se dissoudre rapidement dans l'eau, car il renferme dans sa composition des produits acides et bicarbonate qui libèrent de gaz carbonique, ce qui permet une dissolution rapide [44].



**Figure II.1 :** Image d'un comprimé effervescent

#### II.2.2. Composition

En plus d'excipients et les principes actifs, utilisés pour les autres types de comprimés, les comprimés effervescents contiennent : au moins un principe actif qui consiste à rendre le médicament soluble et des excipients qui permettent de changer le profil de libération du principe actif [44].

**❖ Excipients utilisés pour les comprimés effervescents****▪ Délitamment ou désagrégant [42]**

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau. Ce sont soit :

- des produits de solubilité différente de celle du principe actif ; exemples : les produits cités comme diluants ;
- des produits gonflants dans l'eau, ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains, exemples : amidon en poudre, carboxyméthylcellulose, poudre de silice, poudre de cellulose... ;
- des mélanges effervescents, dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact de l'eau. Le plus souvent c'est le gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse de comprimé, un carbonate ou un bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ) et un acide organique solide (acide citrique, acide tartrique, ou tartrate acide de potassium) en milieu parfaitement sec.

**II.2.3. Avantages et inconvénients d'un comprimé effervescent****▪ Avantage**

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont les suivants :

- dosage précis par unité de prise ;
- administration plus facile sous forme liquide ;
- bien toléré par l'estomac ;
- action plus rapide car le principe actif est administré déjà dissous (appartient aux formes accélérées).

**▪ Inconvénients**

Ses inconvénients sont moins nombreux :

- goût désagréable par fois ;
- difficiles à fabriquer ;
- difficiles à conserver : conditionnement étanche sous bande de complexe ou de tube avec gel de silice.

## II.2.4. Mode de fabrication

### ▪ Les procédés de compression [38- 40]

La fabrication d'un comprimé repose sur trois méthodes qui sont :

- la compression directe ;
- la granulation sèche ;
- la granulation humide.

Ces méthodes suivent les étapes suivantes :

#### II.2.4.1. Le mélange

Le mélange est une opération fondamentale qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs produits qui peuvent être solides, pâteux, liquides ou gazeux. Afin d'avoir un mélange homogène il faut intervenir sur plusieurs facteurs et avoir des informations sur les produits à mélanger, à savoir les caractéristiques physico-chimiques.

##### II.2.4.1.1. Mélange pour compression directe

C'est une méthode économique qui élimine l'utilisation de l'humidité et de la chaleur, optimise la désintégration et offre une meilleure stabilité pour les comprimés sur les plans, physique et chimique.

Les excipients pour compression directe dérivent des diluants classiques avec certains traitements physico-chimiques destinés à leur donner une bonne aptitude à la compression, grâce notamment à une granulométrie bien définie. Ils doivent présenter les propriétés suivantes :

- un écoulement aisé.
- une bonne aptitude au mélange. Ils doivent donc être disponibles dans différentes distributions granulométriques, adaptées à la granulométrie des principes actifs, afin de limiter les phénomènes de ségrégation lors de la fabrication.
- une bonne aptitude à développer de la cohésion sous l'effet de la pression.
- une faible sensibilité aux lubrifiants qui peuvent détériorer les propriétés en compression des matériaux à déformation plastique.

### II.2.4.1.2. Mélange pour granulation

La granulation est la transformation des particules des poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains. Elle est un stade intermédiaire très fréquent dans la fabrication des comprimés.

La granulation, en diminuant la finesse des particules, réduit leurs adhérences, celle-ci présente divers intérêts comme:

- agent régulateur d'écoulement ;
- meilleur remplissage des matrices ;
- fonctionnement sans grippage des pistons ;
- enfoncement plus facile des particules les une au contact des autres ;
- maintien d'homogénéité du mélange pendant la compression ;
- réduction du problème des poussières et les risques de contamination croisée de plusieurs produits ;
- bon écoulement permettant l'obtention de comprimés de masses régulières ;
- plus grande aptitude à la compression ;

La granulation des poudres peut se faire généralement par deux voies.

#### a. Granulation par voie sèche

La voie sèche est utilisée lorsque le principe actif ne supporte pas l'humidité et/ou la chaleur ou lorsqu'il est soluble dans les liquides de mouillage utilisés; pour assurer une bonne cohésion entre les particules, il est nécessaire alors d'ajouter à la poudre à granuler des liants ou agglutinants sous forme de poudre sèche.

Cette granulation est surtout employée dans la préparation des comprimés qui doivent être parfaitement stables.

#### b. Granulation par voie humide

La granulation par la voie humide est la plus courante en industrie pharmaceutique. La poudre ou le mélange pulvérulent à granuler est additionné à un liquide de mouillage dans un mélangeur.

Les liquides de mouillage peuvent être ajoutés directement dans le mélangeur ou bien avec un système de pulvérisation. Ils peuvent être classés en solvants (eau, alcool plus ou moins diluée) et en liquides agglutinants (gélatine), qui après évaporation vont coller les particules les unes aux autres.



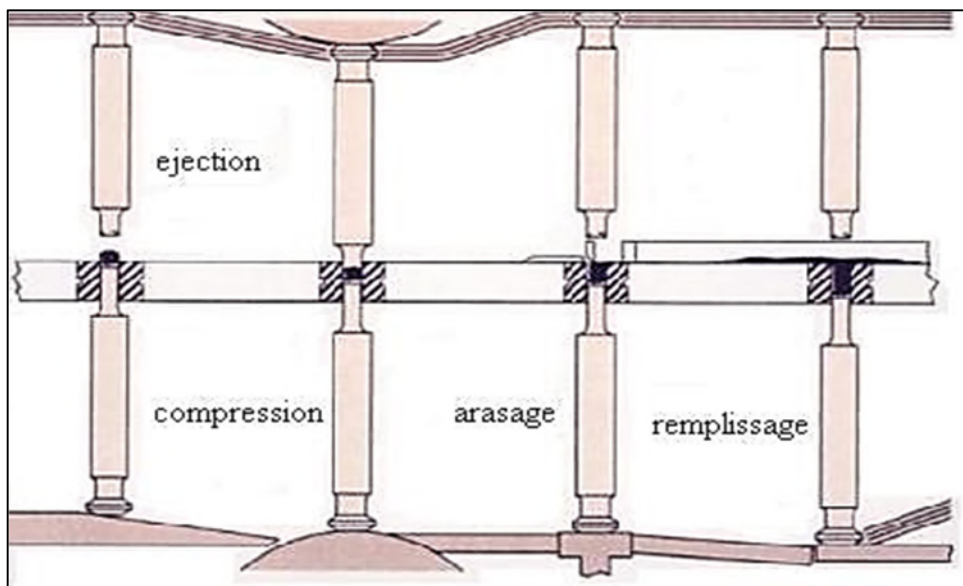
### II.2.4.2. Compression

Cette opération consiste à exercer une pression sur le mélange obtenu en amont dans le but d'obtenir une agglomération des grains et finalement un comprimé.

#### II.2.4.2.1. Etapes de compression

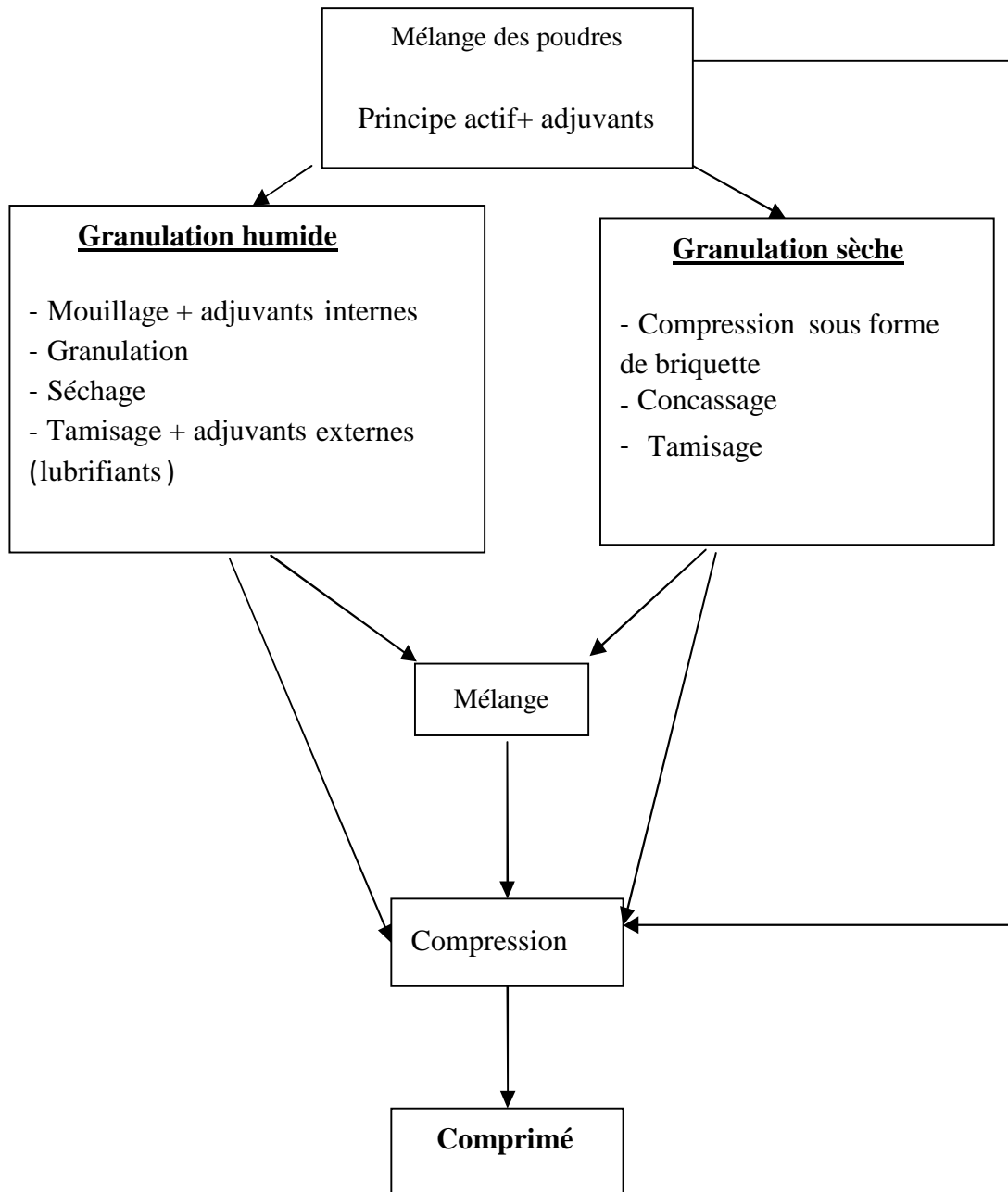
- **Remplissage** : par simple écoulement du grain.
- **Arasage**: le sabot de distribution se déplace horizontalement et élimine l'excès de grain.
- **Compression** : le poinçon supérieur descend brutalement et comprime le grain avec force.
- **Ejection** : remontée du poinçon inférieur ramenant le comprimé au bord supérieur de la matrice.

Toutes ces étapes sont résumées dans la figure II.2.



**Figure II.2** : Les différentes étapes de compression dans une machine rotative.

Pour mieux illustrer les différentes étapes de la fabrication des comprimés et leur chronologie, nous les avons résumés sur la figure II .3.



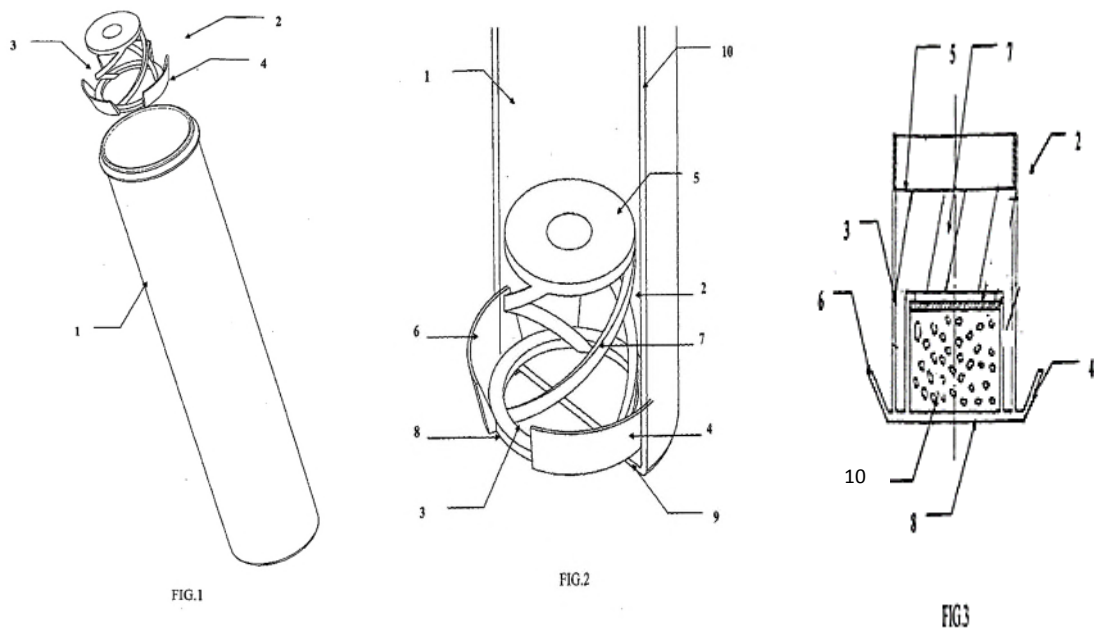
**Figure II.3 :** Résumé des étapes de la fabrication d'un comprimé.

### II.2.5. Conservation des comprimés effervescents [41]

Divers agents peut altérer un comprimé effervescent, dont la chaleur, l'humidité, l'air les radiations...etc. Le non-respect de conditions de conservation sur une longue période remet en cause la date de péremption et par conséquent l'efficacité du comprimé, le produit concerné doit être détruit. Cependant, sur une courte période, il est parfois possible de l'utiliser après renseignements auprès de laboratoire.

L'emballage d'un comprimé effervescent doit être imperméable à l'humidité et hermétiquement fermé. Il peut être un blister ou un récipient avec dessiccant intégré dans son couvercle (gel de silice)

La mention « à l'abri de l'humidité » est souvent mentionnée sur les conditionnements d'un comprimé effervescent, que signifie que le comprimé doit être conservé dans un endroit sec.



**Figure II.4 :**Conteneur tubulaire comportant un dispositif de compensation pour le conditionnement de comprimés effervescents.

Avec :

- (1) Conteneur tubulaire
- (2) Dispositif de compensation
- (3) Moyen de compensation
- (4) Moyen de fixation
- (5) Petite base
- (6) Éléments mécaniques
- (7) Moyen de liaison déformable
- (8) Grande base
- (9) Le fond
- (10) Moyen déshydratant

### II.2.6. Les contrôles réalisés sur les comprimés effervescents

Les tests pharmacotechniques occupent une place très importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils assurent avec les tests physiques, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

#### II.2.6.1. Contrôles galéniques

##### II.2.6.1.1. Uniformité de masse

La Pharmacopée Européenne [36] décrit l'essai d'uniformité de masse : 20 comprimés sont pesés individuellement puis la masse moyenne est calculée. La masse individuelle de 2 au plus de 20 comprimés peut s'écarter de la moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indiqué dans le tableau II.1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

**Tableau II .1** : Tolérance de la pharmacopée européenne pour l'uniformité de masse [36].

Forme Pharmaceutique	Masse moyenne	Écarts limites en pourcentages de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg	10
	$80 \text{ mg} < m < 250 \text{ mg}$	7,5
	250 mg ou plus	5

### II.2.6.1.2. Friabilité

La friabilité est une mesure de résistance mécanique, consiste à utiliser un tambour d'un diamètre intérieur de 283-291 mm, et une profondeur de 36-40 mm, en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies, et produisant le moins possible d'électricité statique (voir figure II.4). L'une des surface du tambour est amovible. A chaque rotation les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne de rayon intérieur de 75,5-85,5mm. Le diamètre extérieur de l'anneau central est de 24,5-25,5mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de  $25 \pm 1$  tr/min. Par conséquent, à chaque rotation les comprimés roule ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

Dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 650mg, prélever un échantillon de 10 comprimés [36]. Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai. Pesez exactement l'échantillon et placez les comprimés dans le tambour. Procédez à 100 rotations, puis sortez les comprimés du tambour, éliminez les poussières libres comme précédemment et pesez à nouveau exactement. Si l'échantillon comporte des comprimés visiblement filés, fissurés ou cassés, il ne satisfait pas à l'essai. [36]

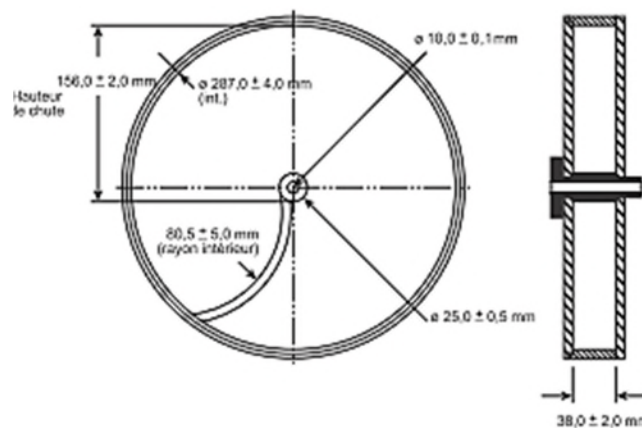
La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale :

$$F(\%) = \frac{P_0 - P_f}{P_0} \times 100 ;$$

Avec

$P_0$  : masse des 20 comprimés avant passage par le friabilimètre.

$P_f$  : Masse des 20 comprimés après passage par le friabilimètre.



**Figure II.5 :** Appareil de détermination de la friabilité pour les comprimés [36].

### **II.2.6.2. Contrôles biogaléniques**

#### **II.2.6.2.1. Uniformité de dose [36]**

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

Dans le cas des comprimés, la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 % et 115% de la teneur moyenne. Elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75% à 125% de la teneur moyenne.

#### **II.2.6.2.2. Temps de désagrégation par effervescence**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit. Deux tests sont applicables: l'un sous agitation mécanique et l'autre sans agitation. Vu que le test sans agitation est réalisé pour les comprimés effervescents, nous réaliserons dans notre étude le test sous agitation mécanique [36].

#### **II.2.5.2.3. Test de dissolution**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs en utilisant un appareil déterminé et des conditions opératoires bien définies. Ce test nous permet d'estimer la libération du principe actif dans le tractus digestif et connaître sa solubilité. Le test se compose d'un : Panier, Palette, cylindre réciproque et une cellule à flux continu. [36]

## METHODES D'ANALYSES

### III.1. INTRODUCTION

La chimie analytique est une branche de la chimie appliquée. C'est la méthodologie qui réunit l'ensemble des moyens physico-chimiques mis en œuvre dans la résolution des problèmes posés par l'analyse chimique. L'analyse d'une solution est l'opération visant à établir sa composition, tant qualitative que quantitative. On est ainsi conduit à distinguer des méthodes : d'identification et de dosage (Fleury, 1996). Parmi ces méthodes on peut trouver des méthodes spectroscopiques telles que la diffraction des rayons X et l'absorption dans l'UV-Visible ou dans l'infra-rouge (IR).

### III.2. SPECTROSCOPIE D'ABSORPTION DANS LE DOMAINE UV-VISIBLE

#### III.2.1. Définition

La spectrophotométrie d'absorption UV-Visible est l'une des méthodes d'analyse de la spectroscopie moléculaire, c'est l'une des plus utilisées. Elle permet l'analyse structurale de certaines molécules. Elle permet aussi de nombreuses déterminations quantitatives. En outre, elle s'avère une méthode très précieuse en chimie physique pour les études des équilibres et des cinétiques en solution (Burgot, 2006).

Le domaine d'absorption dans l'ultraviolet est compris entre 100 et 400nm, et celui du visible entre 400 et 800 nm (Hamon et al, 1980).

#### III.2.2. Principe

Le principe de la spectroscopie UV-Visible repose sur la transition d'un état fondamental vers un état excité, d'un électron d'une molécule, par excitation par une onde magnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme de photon (Teissier et Madet, 2004).

Supposons qu'un faisceau de lumière monochromatique traverse une épaisseur  $l$  de la solution d'un corps absorbant. Soit  $I_0$  l'intensité du faisceau lumineux à l'entrée de la solution et  $I$  sont intensité à la sortie, soit  $C$  la concentration du corps absorbant. La loi de Beer-Lambert s'exprime par (Charlot, 1978) :

$$\text{Log } I/I_0 = \epsilon lc \quad (\text{Avec, } \epsilon : \text{coefficient d'extinction}).$$

### III.2.3.Appareillage

Le spectre d'absorption est obtenu après analyse de la lumière transmise (cas des solutions ou des cristaux transparents), ou réfléchis (cas des solutions troubles, suspension, solides), par le milieu absorbant placé entre la source de lumière et le détecteur.

Les spectrophotomètres UV-Visible comprennent une ou deux source polychromatiques, un milieu dispersif qui sépare les différentes fréquences (monochromateur à prisme, ou à réseau ou les deux à la fois), une cellule contenant l'échantillon, un système de détection (photomètre). Le photomètre mesure et compare l'intensité lumineuse avant et après interaction avec la substance, ils comprennent aussi un système de collecte de données (Imelik et al, 1988).

## III.3. SPECTROPHOTOMETRIE D'ABSORPTION DANS L'INFRA ROUGE

### III.3.1. Définition

La spectroscopie infra rouge (IR) a été longtemps utilisée uniquement pour l'élucidation de structure des molécules. Depuis près de vingt ans grâce à l'évènement des spectrophotomètres à interféromètre de Michelson et à transformée de Fourier l'utilisation de la spectroscopie IR s'est généralisée aussi en analyse quantitative (Madet et Teissier, 2004). Le domaine de l'infrarouge se situe entre  $14300$  et  $10\text{ cm}^{-1}$  (Banwell et McCash, 1994).

### III.3.2. Principe

Le phénomène d'absorption dans le domaine de l'infrarouge est lié aux vibrations de l'énergie de vibration moléculaire. En première approximation, la vibration d'une molécule peut être considérée comme harmonique et décomposée de ce fait en un nombre fini de vibrations simples, dans le cas d'une molécule non-linéaire de  $N$  atomes. C'est vibrations qui impliquent une vibration du moment dipolaire, créent un champ électromagnétique périodique qui absorbe la radiation électromagnétique de même fréquence, l'intensité d'absorption étant proportionnelle au carré de la vitesse de variation du moment dipolaire (Drowning, 1974).



### III.3.3. Appareillage

Les spectrophotomètres utilisés pour l'enregistrement de spectres comprennent, une source de lumière appropriée, un monochromateur ou interféromètre, et un détecteur (**Pharmacopée européenne, 2006**).

Le principe de fonctionnement général des appareils peut être décomposé comme suit :

- le faisceau lumineux issu d'une source proche IR est envoyé sur un disperseur, qui fournit le spectre de cette lumière ;
- après la traversée du disperseur, il y a irradiation de l'échantillon à analyser.
- deux modes possibles : réflexion (totale ou atténuée) ou transmission suivant que le faisceau incident se réfléchit ou traverse l'échantillon.
- réception du faisceau réfléchi ou transmis sur des capteurs, conversion en signal : le spectre est alors obtenu (**Madet et Teissier, 2004**).

## III.4. DIFFRACTION DES RAYONS X

### III.4.1. Définition

La diffraction des rayons X est une technique non destructive permettant d'obtenir des informations détaillées sur la composition et la structure cristallographique de produits naturels ou synthétisés. L'analyse du profil de raies est une technique de diffraction utilisée pour obtenir des informations microstructurales sur tout le volume analysé [45].

### III.4.2. Principe

Les solides cristallisés ont la propriété de diffracter les rayons X selon des angles  $\theta$  qui dépendent de la distance ( $d$ ) entre deux plans réticulaires du réseau cristallin (c'est-à-dire entre deux plans de densité atomique) et de la longueur d'onde  $\lambda$  du rayonnement X utilisé. Un diffractogramme est la mesure de l'intensité de la diffraction des rayons X en fonction de l'angle d'incidence  $\theta$  lié à la distance entre les plans inter-réticulaires par la formule de Bragg :

$$n\lambda = 2 d \sin(\theta)$$

Les diffractogrammes de rayons X informent sur la structure cristalline de l'échantillon et sur l'état de cristallinité : plus les raies de diffraction sont fines, plus le réseau cristallin est organisé à grande échelle [46].

### III.4.3.Appareillage

Les analyses par diffraction X sont généralement effectuées au moyen de diffractomètres sur poudre ou d'appareils à chambre photographique.

Un diffractomètre sur poudre comprend généralement 5 parties principales : une source de rayon X, des éléments optiques agissant sur le faisceau incident (monochromatisation, filtrage, collimation et/ou focalisation, etc.), un goniomètre, des éléments optiques agissant sur le faisceau diffracté (monochromatisation, filtrage, collimation et focalisation ou parallélisations, etc.) et un détecteur. Des systèmes d'acquisition et de traitement des données sont également nécessaires et sont généralement inclus dans les appareils modernes.

Le type d'analyse à effectuer (identification de phases, analyse quantitative, détermination des paramètres de maille, etc.) conditionne la configuration instrumentale et le niveau de performance requis. L'instrument le plus simple permettant d'enregistrer des diffractogrammes de poudres est la chambre photographique. Parmi les différents types de chambres existants, 3 sont fréquemment utilisés : les chambres à focalisation de type Debye-Scherrer, Gandolfi et Guinier. Le remplacement du film photographique par des détecteurs photoniques comme outils de détection a conduit au développement de diffractomètres où la géométrie des éléments optiques n'est pas à véritable focalisation, mais à focalisation approchée comme dans la géométrie de Bragg-Brentano. Le montage en focalisation approchée de Bragg-Brentano, actuellement le plus utilisé [47].

## MATERIELS ET METHODES

### IV.1.INTRODUCTION

En se basant sur les caractéristiques de comprimé effervescent, ainsi que sur les résultats de la recherche bibliographique réalisée à partir de divers ouvrages référentiels, et d'autres articles définissant les normes théoriques d'utilisation des excipients, rentrant dans la composition d'un comprimé effervescent, une formule qualitative et quantitative de ce produit ont été arrêtés.

Notre objectif c'est la formulation et l'optimisation d'un comprimé effervescent (complexe poly vitamines et minéraux) de 2150 mg.

### IV.2. FORMULATION

#### ❖ Formule qualitative

Les normes bibliographiques d'utilisation des principes actifs et les excipients entrant dans la formulation des comprimés effervescents, ont été définis selon le rôle de chacun d'eux dans la formule et décrites dans le tableau IV.1.

**Tableau IV.1.** Les constituants de la formulation.

Constituant	Rôle
Calcium	Principe actif
Acide ascorbique	Principe actif
Vitamine B <sub>12</sub>	Principe actif
Fer	Principe actif
Amidon	Diluant, désintégrant
Bicarbonate de soude	Correcteur de l'acidité Agent d'effervescence
Acide citrique	Agent d'effervescence
Arome d'orange	Aromatisant
Fructose	Edulcorant

❖ **Formule Quantitative**➤ **1<sup>ère</sup> formulation F1**- **Principes actifs**

**Tableau IV.2.** Masses et pourcentages des principes actifs /Cp de 2150mg de la 1<sup>ère</sup> formulation.

<b>Principes actifs</b>	<b>Masse / Cp de (2150 mg)</b>	<b>Pourcentage</b>
Carbonate de Calcium	50mg	2,32%
Acide ascorbique	15 mg	0,70%
Vitamine B <sub>12</sub>	0,0215mg	0,001%
Sulfate ferreux	6,472	0,301 %

- **Excipients**

**Tableau IV.3.** Masses et les pourcentages des excipients /Cp de 2150 mg de la 1<sup>ère</sup> formulation.

<b>Excipients</b>	<b>Masse /Cp de (2150mg)</b>	<b>Pourcentage</b>
Amidon	1618,40	75,27%
Bicarbonate de soude	328,95	15,3%
Acide citrique	109,65	5,1%
Arome d'orange	10,75	0,5%
Fructose	10,75	0,5%

➤ **2<sup>ème</sup> formulation F2**- **Principes actifs**

**Tableau IV.4.** Masses et pourcentages des principes actifs /Cp de 2150 mg, de la 2<sup>ème</sup> formulation.

<b>Principes actifs</b>	<b>Masse / Cp de (2150 mg)</b>	<b>Pourcentage</b>
Carbonate de Calcium	50	2,32%
Acide ascorbique	30	1,395%
Vitamine B <sub>12</sub>	0,0215	0,001%
Sulfate ferreux	6,472	0,301%

- **Excipients**

**Tableau IV.5.** Masses et pourcentages des excipients /Cp de 2150 mg de la 2<sup>ème</sup> formulation.

<b>Excipients</b>	<b>Masse /Cp de (2150mg)</b>	<b>Pourcentage</b>
Amidon	1583,80	73,65%
Bicarbonate de soude	343,65	15,98%
Acide citrique	114,55	5,327%
Arome d'orange	10,75	0,5%
Fructose	10,75	0,5%

➤ **3<sup>ème</sup> formulation F3**

- **Principes actifs**

**Tableau IV.6.** Masses et pourcentages des principes actifs /Cp de 2150 mg de la 3<sup>ème</sup> formulation.

<b>Principes actifs</b>	<b>Masse / Cp de (2150 mg)</b>	<b>Pourcentage</b>
Carbonate de Calcium	50	2,32%
Acide ascorbique	60	2,79%
Vitamine B <sub>12</sub>	0,0215	0,001%
Sulfate ferreux	6,472	0,301%

- **Excipients**

**Tableau IV.7.** Les masses et les pourcentages de excipients /Cp de 2150 mg utilisés dans la 3<sup>ème</sup> formulation.

<b>Excipients</b>	<b>Masse /Cp de (2150mg)</b>	<b>Pourcentage</b>
Amidon	1513	70,40%
Bicarbonate de soude	373,65	17,379%
Acide citrique	122,55	5,593%
Arome d'orange	10,75	0,5%
Fructose	10,75	0,5%

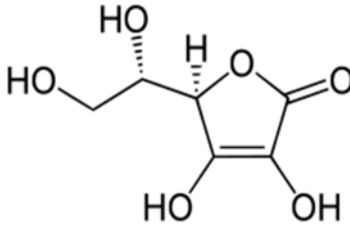
### IV.3. CARACTERISTIQUE PHYSICOCHIMIQUE DES PRINCIPES ACTIFS ET DES EXCIPIENTS UTILISES

#### IV.3.1.Principes actifs

##### 1 .Acide ascorbique

Les caractéristiques physicochimiques de l'acide ascorbique, sont résumées dans le tableau IV.8. [32]

**Tableau IV.8.**Les caractéristiques physicochimiques de l'acide ascorbique :

<b>Dénominations et présentations</b>	acide ascorbique, poudre de Granulométrie variable
<b>Dénominations chimiques</b>	Acide ascorbique ; acide l (+)-ascorbique ; 3-céto-gulofuranolactone ; 2, 3-déhydro-thréo-hexono-1, 4-lactone.
<b>Structure chimique</b>	
<b>Formule brut</b>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>
<b>Masse moléculaire</b>	176,13 g/mol
<b>Caractéristiques Physico-chimiques</b>	<p><b>-aspect :</b> poudre cristalline blanche ou Légèrement jaunâtre.</p> <p><b>-solubilité :</b> très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, insoluble dans l'éther.</p> <p><b>-stabilité :</b> relativement stable à l'air sec, très oxydable en solution aqueuse et en mélanges, surtout en présence d'alcalin, de cuivre et de fer.</p> <p><b>-pH :</b> 2,4 à 2,8 dans une solution aqueuse à 2 %.</p> <p><b>-intervalle de fusion :</b> 189°C-193°C avec une légère décomposition.</p>

## 2. Carbonate de calcium

Les caractéristiques physicochimiques de carbonate de calcium, sont résumées dans le tableau IV.9. [48]

**Tableau IV.9.** Les caractéristiques physicochimiques de carbonate de calcium.

<b>Formule chimique</b>	CaCO <sub>3</sub>
<b>Masse moléculaire</b>	100,09 g/mol
<b>Caractéristiques Physico-chimiques</b>	<p><b>-Aspect, couleur :</b> Poudre (ou éventuellement sous forme de cristaux) fine, blanche</p> <p><b>-Solubilité :</b> Pratiquement insoluble dans l'eau sa solubilité peut être augmentée en présence de CO<sub>2</sub> ou de sels d'ammonium; pratiquement insoluble dans l'alcool; soluble dans l'acide acétique en provoquant une effervescence, dans l'acide chlorhydrique et dans l'acide nitrique La présence de hydroxydes réduit la solubilité.</p> <p><b>-Acidité/Alcalinité :</b> pH= 9.0 (dispersion aqueuse 10% m/V).</p> <p><b>-Point de fusion :</b> Se décompose à 825°C (en caoet CO<sub>2</sub>principalement).</p> <p><b>-Stabilité :</b> Le carbonate de calcium est stable et peut être conservé facilement</p>
<b>Conservation</b>	Conserver dans un récipient bien fermé, dans un endroit frais et sec
<b>Application pharmaceutiques</b>	<p>Le carbonate de calcium est utilisé en tant qu'agent thérapeutique, antiacide, complément alimentaire calcium est utilisé en tant que antiacide.</p> <p>Le carbonate de calcium est utilisé aussi pour le traitement de</p> <p>Hyperphosphatémie chez des patients avec une insuffisance rénale chronique.</p>

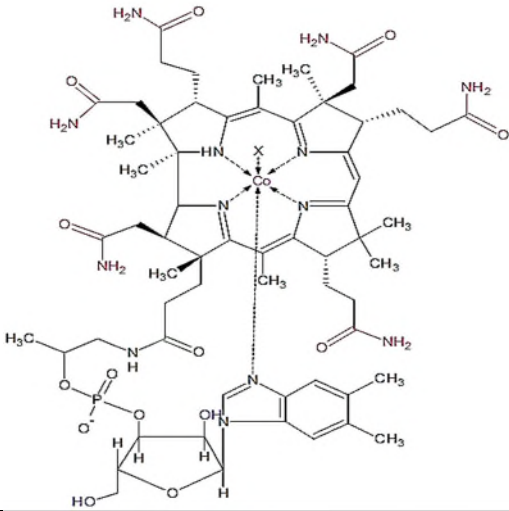
	Il est très aussi utilisé dans la préparation des formes solides en tant qu'agent diluant, en tant qu'agent tampon, capable de stabiliser le pH d'une préparation, en tant qu'agent de consistance et En tant qu'agent opacifiant dans l'enrobage des comprimés.
--	--

### 3 .Vitamine B<sub>12</sub>

La vitamine B<sub>12</sub> est hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines. [13]

Les caractéristiques physicochimiques de la vitamine B<sub>12</sub>, sont résumées dans le tableau IV.10.

**Tableau IV.10 :** Caractéristiques physicochimiques de la vitamine B<sub>12</sub>.

<b>Dénomination et présentation</b>	Cobalamine, poudre concentrée
<b>Structure chimique</b>	
<b>Poids moléculaire</b>	1335 daltons
<b>Caractéristiques Physico-chimiques</b>	- <b>Aspect :</b> poudre rouge <b>Solubilité :</b> soluble dans l'eau.
<b>Forme active</b>	Methylcobalamine Déoxyadénosylcobalamine



#### 4. Sulfate ferreux

Les caractéristiques physicochimiques de sulfate ferreux sont résumées dans le tableau IV.11 [36].

**Tableau IV.11.** Les caractéristiques physicochimiques de sulfate ferreux.

<b>Formule chimique</b>	FeSO <sub>4</sub> , 1,5 H <sub>2</sub> O
<b>Poids moléculaire</b>	151,91 g/mole
<b>Caractéristiques Physico-chimiques</b>	<b>Aspect :</b> poudre cristalline vert clair. <b>Solubilité :</b> facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, pratiquement insoluble dans l'alcool.

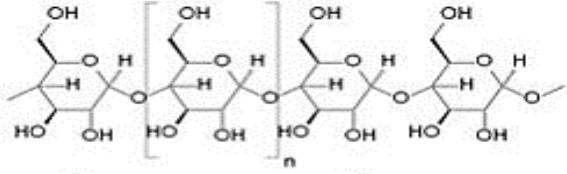
#### IV.3.2. Excipients

##### 1. Amidon

L'amidon est après la cellulose, la principale substance glucidique synthétisée par les végétaux supérieurs à partir de l'énergie solaire. Il constitue une source énergétique indispensable à l'alimentation des êtres vivants et de l'homme en particulier. [49]

Les caractéristiques physicochimiques de l'amidon sont résumées dans le tableau IV.12.

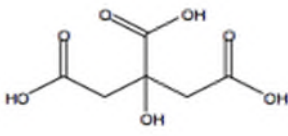
**Tableau IV.12.** Les caractéristiques physicochimiques de l'amidon.

<b>Formule brute</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> ) <sub>n</sub>
<b>Structure chimique</b>	
<b>Poids moléculaire</b>	Très élevé.
<b>Caractéristiques physicochimique</b>	-Insoluble dans l'eau. -Il forme à 70 °C une solution colloïdale. -La gélification commence à 50 °C. -Sous une action thermique l'amidon change de couleur et de goût. -Une action chimique et enzymatique, peut entraîner une hydrolyse partielle de l'amidon. [49]

## 2. Acide citrique

Les caractéristiques physicochimiques de l'acide citrique sont résumées dans le tableau IV.13 [39].

**Tableau IV.13.** Les caractéristiques physicochimiques de l'acide citrique.

<b>Nom du produit</b>	Acide citrique
<b>Structure chimique</b>	
<b>Formule brute</b>	$C_6 H_8 O_7$
<b>Nom chimique</b>	acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique
<b>Masse moléculaire</b>	192,12 g/mol
<b>Caractéristiques Physico-chimiques</b>	<p><b>T° fusion :</b> 426 K (153 °C)</p> <p><b>T° ébullition :</b> Se décompose au-dessous du point d'ébullition à 175 °C</p> <p><b>Solubilité :-</b> Soluble dans l'eau (592 g·l<sup>-1</sup> à 20 °C).</p> <p>- Soluble dans l'éther, l'acétate d'éthyle; insoluble dans le benzène, le chloroforme.</p> <p>- Soluble dans l'éthanol (383 g·l<sup>-1</sup> à 25 °C)</p> <p><b>Masse volumique :</b> 1,665 g·cm<sup>-3</sup> (20 °C)</p>

## 3. Bicarbonate de sodium

Les caractéristiques physicochimiques de bicarbonate de sodium sont résumées dans le tableau IV.14.

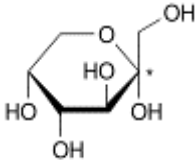
**Tableau IV.14:** Les caractéristiques physicochimiques de bicarbonate de sodium.

<b>Formule brute</b>	NaHCO <sub>3</sub>
<b>Masse molaire</b>	84,01g/mol
<b>Masse volumique</b>	2159 kg/m <sup>3</sup> à 20 °C
<b>Caractéristiques physico-chimiques</b>	Les cristaux de NaHCO <sub>3</sub> n'ont pas de point de fusion, ni de point d'ébullition, car ils se décomposent quand la température est supérieure à 50 °C. [50]

#### 4. Fructose

Les caractéristiques physicochimiques de fructose sont résumées dans le tableau IV.15[51].

**Tableau IV.15** : Les caractéristiques physicochimiques de fructose.

<b>Nom du produit</b>	Fructose
<b>Nom chimique</b>	(-)-D-Arabino-hex-2-ulopyranose (lévulose).
<b>Structure chimique</b>	
<b>Formule brute</b>	$C_6H_{12}O_6$
<b>Caractéristiques Physico-chimiques</b>	<p><b>Aspect</b> : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.</p> <p>Le fructose présente une saveur très sucrée.</p> <p><b>Solubilité</b> : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 %.</p>
<b>Applications pharmaceutiques</b>	<p>Le fructose est utilisé dans la préparation de comprimés, en tant qu'agent de sapidité et édulcorant. Le profil de la réponse à la douceur du fructose est ressentie plus rapidement dans la bouche, ce qui justifie l'utilisation du fructose en tant qu'édulcorant, pouvant ainsi masquer le goût désagréable de certains vitamines aux autres principes actifs [51].</p>

#### 5. Arôme

Les arômes sont des molécules simples, de faible masse moléculaire ( $M < 400$  daltons) et dont la tension de vapeur à la pression atmosphérique et à la température ambiante est suffisamment élevée pour qu'elles se retrouvent en partie à l'état de vapeur dans l'atmosphère gazeuse et puissent au contact de la muqueuse olfactive provoquer un stimulus. Dans notre cas, l'arôme utilisé c'est l'arôme d'orange.

## IV.4. IDENTIFICATION

L'identification permet de garantir l'authenticité et la pureté du produit.

### IV.4.1. Identification par spectroscopie infra rouge

#### IV.4.1.1. Identification de l'acide ascorbique

##### Préparation de la pastille

On mélange environ 80mg de KBr avec 1mg d'acide ascorbique secs, puis on prépare la pastille en utilisant une presse en comprimant la poudre à 90 kN (9 tonnes) pendant 5mn. La pastille compacte et translucide obtenue est analysée dans le spectrophotomètre IR.

##### Remarque

Vitamine B<sub>12</sub>, acide citrique, amidon, sont analysés par infrarouge en utilisant le même protocole cité dans le § IV.1.

##### Appareillage

- Les pastilles sont préparées à l'aide d'une presse hydraulique de marque SHIMADZU.
- Les pastilles sont analysées par un spectrophotomètre infra rouge de marque IRAFFINITY-1 SHIMADZU, illustré ci-dessous :



Figure IV.1 : Spectrophotomètre infra rouge

## IV.4.2. Identification par spectroscopie UV-Visible

### IV.4.2.1. Identification de l'acide ascorbique

#### ▪ Protocol expérimental

On établit une gamme d'étalonnage avec des dilutions successive de la solution standard de l'acide ascorbique de 500 mg/l, et on détermine le spectre d'absorption de l'acide ascorbique dans l'eau distillée pour la solution la plus concentrée. Ceci permet le choix judicieux de la longueur d'onde de dosage qui correspond au pic le plus élevé. (Annexe 2)

### IV.4.2.2. Identification de la vitamine B<sub>12</sub>

L'identification est réalisée en suivant le même protocole cité dans le §IV.2.1, en utilisant la solution standard de la vitamine B<sub>12</sub> de 666,6 mg/l.

### IV.4.2.3. Identification de fer

Les solutions utilisées pour cet essai sont :

- solution standard de sulfate ferreux de 84,92mg/l. (**Annexe 01**).
- solution tampon d'acétate d'ammonium. (**Annexe01**).
- solution d'orthophénantroline à 0,1%. (**Annexe 01**).

#### ▪ Protocol expérimental

On établit une gamme d'étalonnage avec des dilutions successive de la solution standard de sulfate ferreux 84,92 mg/l, on ajoutant à chaque étalon 5 ml d'orthophénantroline et 2 ml de tampon d'acétate d'ammonium, on détermine le spectre d'absorption du fer dans l'eau distillée pour la solution la plus concentrée. Ceci permet le choix judicieux de la longueur d'onde de dosage qui correspond au pic le plus élevé

## Appareillage

L'analyse des solutions est réalisée par un spectrophotomètre UV-Visible de marque **Spectro Scan 50**, illustré ci-dessous :



**Figure IV.2** : Spectrophotomètre UV-Visible

### IV.4.3. Identification par diffraction par rayon X

#### ❖ Protocol expérimental

La précision et la comparaison des résultats nécessitent une préparation soignée des échantillons.

La quantité idéale de poudre est de 400 mg. On place la poudre sur le porte-échantillon en acier inoxydable pourvue d'une cavité circulaire de profondeur 3mm et de 1 ou de 2 cm de diamètre, on presse légèrement avec une lame de verre, et on enlève le surplus de poudre à la surface de l'échantillon

Les échantillons analysés sont :

- carbonate de calcium ;
- sulfate ferreux ;
- acide citrique ;
- amidon ;
- bicarbonate de soude ;
- acide ascorbique.

## Appareillage

Le diffractomètre utilisé est de marque X-Pert-PROPAN analytical, illustré ci-dessous :



**Figure IV.3 : Diffractomètre**

## IV.5. PREPARATION DES COMPRIMÉS

La confection des comprimés fait appelle à plusieurs opérations pharmaceutiques unitaires :

- **La pesée**

Le matériel utilisé pour la pesée est une balance de précision  $\pm 0,1\text{mg}$  de marque **DENVER**<sup>®</sup>. Il s'agit de peser les constituants de la formule en quantité nécessaire. La pesée doit se faire individuellement, en évitant toute contamination avant le mélange. Il est recommandé de peser en premier les principes actifs

- **Le broyage**

Cette opération s'effectue, à l'aide d'un mortier et d'un pilon (fig.IV.4) afin d'obtenir des particules de dimensions réduites.



**Figure IV.4 : Mortier et pilon.**

- **L'homogénéisation**

Cette opération est très importante, son principe est de bien mélanger tous les constituants de la formule, afin d'obtenir une distribution uniforme des principes actifs.

#### IV.5.1. Mode de fabrication

La fabrication des comprimés fait appel au procédé suivant :

- **Remplissage**

On fait écouler la poudre du mélange dans la chambre de compression (la matrice) après avoir bien broyé et peser une masse de 2,15 g /Cp.

- **Compression**

Cette étape permet de densifier la poudre et de la comprimer en exerçant une force unidirectionnelle, pour la mettre sous forme d'un comprimé. Le poinçon supérieur vient s'enfoncer dans la matrice, en exerçant une pression de 2 tonnes pendant 10min

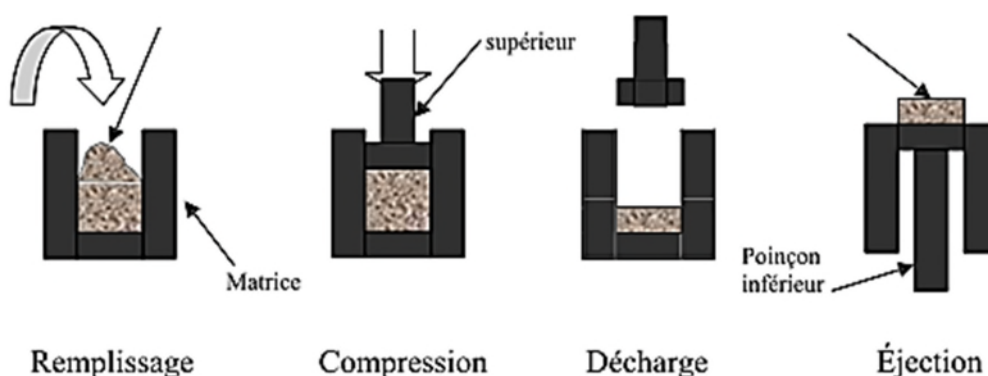
- **Décharge**

C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression, En effet, le retrait du poinçon, conduit directement à la décompression.

- **Ejection**

Cette opération est réalisée, par remontée du poinçon inférieur ou descente de la matrice.

La figure IV.5 résume le mode de fabrication d'un comprimé :



**Figure IV.5** : mode de fabrication d'un comprimé.



### IV .5.2. Mode de conservation

La conservation des comprimés effervescents préparés a été réalisée à l'aide de dessiccateur, illustré ci-dessous.



**Figure IV.6 : Dessiccateur**

## IV.6. LES TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES

Dans le but de contrôler le produit fini, des tests galéniques et biogaléniques sont réalisés sur les comprimés des différentes formulations.

### IV.6.1. Les contrôles galéniques

#### IV.6.1.1. Uniformité de masse

##### ❖ Protocol expérimental

On pèse 5 comprimés individuellement de chaque formulation, on utilisant une balance de précision DENVER®.

- Au cours de notre étude nous avons choisi de déterminer :
  - La masse moyenne( $\bar{x}$ ) ;
  - l'écart type (s);
  - Le coefficient de variation (CV);
  - Intervalle de validation(IV) au risque de 5%.

- Les paramètres cités au-dessus, seront déterminés en utilisant les formules suivantes :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} * \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$CV = \frac{s}{\bar{x}}$$

$$IV\ 0,05 = \bar{x} \pm 0,05 \bar{x}$$

## Résultats

- l'uniformité de masse des comprimés (Tableau II.1) doit être dans la fourchette de la masse moyenne plus ou moins un pourcentage ( $\pm 5\%$ ) selon la pharmacopée européenne.
- on admet que deux valeurs dépassent cette fourchette, c'est-à-dire le poids moyen  $\pm 5\%$ .
- mais aucune valeur de poids ne doit dépasser la fourchette de la masse moyenne plus ou moins le double du pourcentage ( $\pm 10\%$ ).
- le coefficient de variation (CV%) devrait être le plus faible possible, de préférence inférieur à 0.5% (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997).

### IV.6.2. Les contrôlebiogaléniques

#### IV.6.2.1. Alcalinité

Les solutions utilisées pour cet essai sont :

- Phénolphtaléine (3,3-bis (4-hydroxyphényl)-1-(3H)-monobenzofuranone), est un composé organique de formule brute  $C_{20}H_{14}O_4$ , utilisé en tant que indicateur de pH (ou un indicateur coloré), du virage permettant de détecter le point équivalent de titrage acido-basique. Pour cet indicateur chimique, le changement de couleur de la transparence au rose se produit au voisinage du pH=8.

**Tableau IV. 16** : Caractéristiques de Phénolphtaléine

<b>pH</b>	0-8,2	8,2-12
<b>Conditions</b>	Acide à peu basique	Basique
<b>Couleur</b>	Incolore	Rose

- Solution titrante d'acide chlorhydrique à 1 N (**Annexe 01**)

#### ❖ **Protocole expérimental**

On fait dissoudre 1g de F<sub>1</sub>, dans 100ml d'eau distillée, on laisse disperser pendant 15min. A l'aide d'un papier filtre, on filtre la solution obtenue, et on prélève 20 ml de celle-ci pour contrôler le pH en utilisant un pH mètre. Si la valeur du pH est supérieure à 7, on ajoute quelques gouttes de phénolphtaléine, et on titre avec une solution d'acide chlorhydrique 1N.

#### ☞ **Remarque**

Même protocole suivit pour F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>.

#### **IV.6.2.2. Temps de désagrégation par effervescence**

Ce contrôle a pour but de vérifier le temps de désagrégation des comprimés qui doit vérifier la norme (Ph. Eur. 6<sup>e</sup> édition) qui est de 5mn, temps maximal toléré pour les comprimés effervescents.

#### ❖ **Protocole expérimental**

- on introduit un comprimé (sur une série de 5 comprimés de même formulation) dans un bécher contenant 100ml d'eau distillée.
- on note le temps de désagrégation.

L'essai est satisfait, si tous les échantillons sont désagrégés au temps prescrit.

#### ☞ **Remarque**

Le comprimé est totalement désagrégé lorsqu' il n'ya plus d'émission de bulles.

## Résultats

L'essai est satisfait, si tous les échantillons sont désagrégés au temps prescrit par la norme ( $\leq 5$ mn).

### IV.6.2.3. Uniformité de dose

Ce contrôle est basé sur la détermination de la dose individuelle en substances actives, permettant de vérifier que la dose individuelle en substances actives se trouve dans les limites établies par rapport à la dose moyenne de comprimé.

#### ❖ **Protocole expérimental**

On prélève au hasard 5 comprimés de chaque formulation et on dose individuellement les substances actives au moyen d'une méthode analytique appropriée.

#### IV.6.2.3.1. Dosage d'acide ascorbique, vitamine B<sub>12</sub> et le fer dans le comprimé par UV-Visible

##### ❖ **Conditions opératoires**

- l'acide ascorbique est analysé à une longueur d'onde de 282 nm.
- la vitamine B<sub>12</sub> est analysée à deux longueurs d'ondes : 282 nm et 361 nm.
- le fer est analysé à une longueur d'onde de 520 nm.

##### ❖ **Protocole expérimental**

On broie un comprimé (sur une série de 5 comprimés de même formulation) et on disperse la poudre dans 100 ml d'eau distillée pendant 15 min. La solution obtenue est filtrée et analysée ensuite par l'UV-Visible. Cette dispersion doit se faire dans 100ml d'une solution 1N de HCl exceptionnellement pour le dosage des cations Fe<sup>2+</sup> pour dissoudre la totalité du fer existant dans la formulation et empêcher la précipitation des hydroxydes de fer.

#### IV.6.2.3.2. Dosage du calcium

Les solutions utilisées dans cet essai sont :

- solution d'EDTA-Na<sub>2</sub>(0,1N) (**Annexe 01**)
  - solution tampon ammoniacal (**Annexe 01**)
  - indicateur Noir-Eriochrome T(Net)
- Mélanger 0,025g du Net avec 5g de KCl dans un mortier, bien broyer et conserver dans une capsule.

**❖ Protocole expérimental**

- on fait broyer un comprimé sur une série de 5 comprimés de même formulation, on disperse la poudre dans 100ml d'eau distillée pendant 15min, ensuite on filtre la solution obtenue à l'aide d'un papier filtre.
- on prélève 10ml de la solution filtrée, on ajoute 10ml de la solution tampon ammoniacal, et une pincée du Net+KCl, dans un erlen de 250ml, après agitation manuelle on observe l'apparition d'une coloration violette.
- on titre avec la solution d'EDTA- $\text{Na}_2$  (0,1N), jusqu'au virage au bleu persistant, on note le volume.
- on répète le dosage pour les quatre autres comprimés de la 1<sup>ère</sup> formulation, et pour les cinq comprimés de la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> formulation.

**▪ Expression des résultats**

- la normalité du calcium est calculée selon la formule suivante :

$$Nca = \frac{(N.V)EDTA}{Ve}$$

- la concentration du calcium est calculée selon la formule suivante :

$$Nca = Cca . Z, \text{ donc } Cca = \frac{Nca}{Z}$$

**IV.6.2.4. Test de dissolution**

Cet essai vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutique solides orales aux exigences de dissolution.

L'appareil utilisé pour la dissolution est le PHARMATEST DT 70 illustré ci-dessous :



**Figure IV.7:** Appareil de dissolutest.

### ❖ Protocol expérimental

L'appareil de dissolution est composé d'un bain d'eau thermostaté, dans lequel baignent six bacs en verre de capacité 900ml maximale pouvant être remplis par le milieu physiologique phosphate de pH=6,8). Le bain d'eau permet de maintenir à l'intérieur des récipients une température de 37 °C et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution.

Chaque récipient est maintenu sous agitation, à 50 tours par minute par une palette verticale, positionnée de telle sorte que sa rotation soit uniforme. Pour l'essai, un comprimé de chaque formulation est introduit dans un réacteur, et à intervalle de temps régulier un échantillon de 5 ml du milieu de dissolution est prélevé à l'aide d'une seringue de 5 ml. Le volume prélevé est alors remplacé par un volume identique de milieu physiologique. Les échantillons prélevés sont filtrés avec des filtres micro-seringue de 0,45 ou 0,22  $\mu\text{m}$ , et ensuite analysés par le spectrophotomètre UV-visible.

#### IV.6.2.3.3. Dosage des fractions prélevées

L'appareil utilisé est un spectrophotomètre de marque OPTIZEN illustré ci-dessous.



**Figure IV.8 :** Spectrophotomètre UV-Visible

Les fractions prélevées sont stockées dans des tubes à essais qui feront l'objet d'une lecture au spectrophotomètre.

Il faut d'abord établir une gamme d'étalonnage avec des dilutions successives du principe actif dans le milieu de dissolution, et on détermine le spectre d'absorption du principe actif dans le liquide de dissolution. Ceci permet le choix judicieux de la longueur d'onde de dosage qui correspond au pic le plus élevé (bande d'absorption) situé à la longueur d'absorption maximale spécifique de la substance active.

## Résultats et discussions

### Partie : V.1. CARACTÉRISATION

Cette partie regroupe les résultats obtenus au cours de cette étude et leurs interprétations. Cette première partie renferme les résultats des différentes analyses expérimentales, qui ont été effectuées dans le but de caractériser les matières premières utilisées et les mélanges de différentes formulations (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>) des comprimés.

#### V.1.1. Caractérisation de la matière première

##### V.1.1.1 : Analyse par spectroscopie infra rouge

###### ❖ Acide ascorbique

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption d'acide ascorbique en IR.

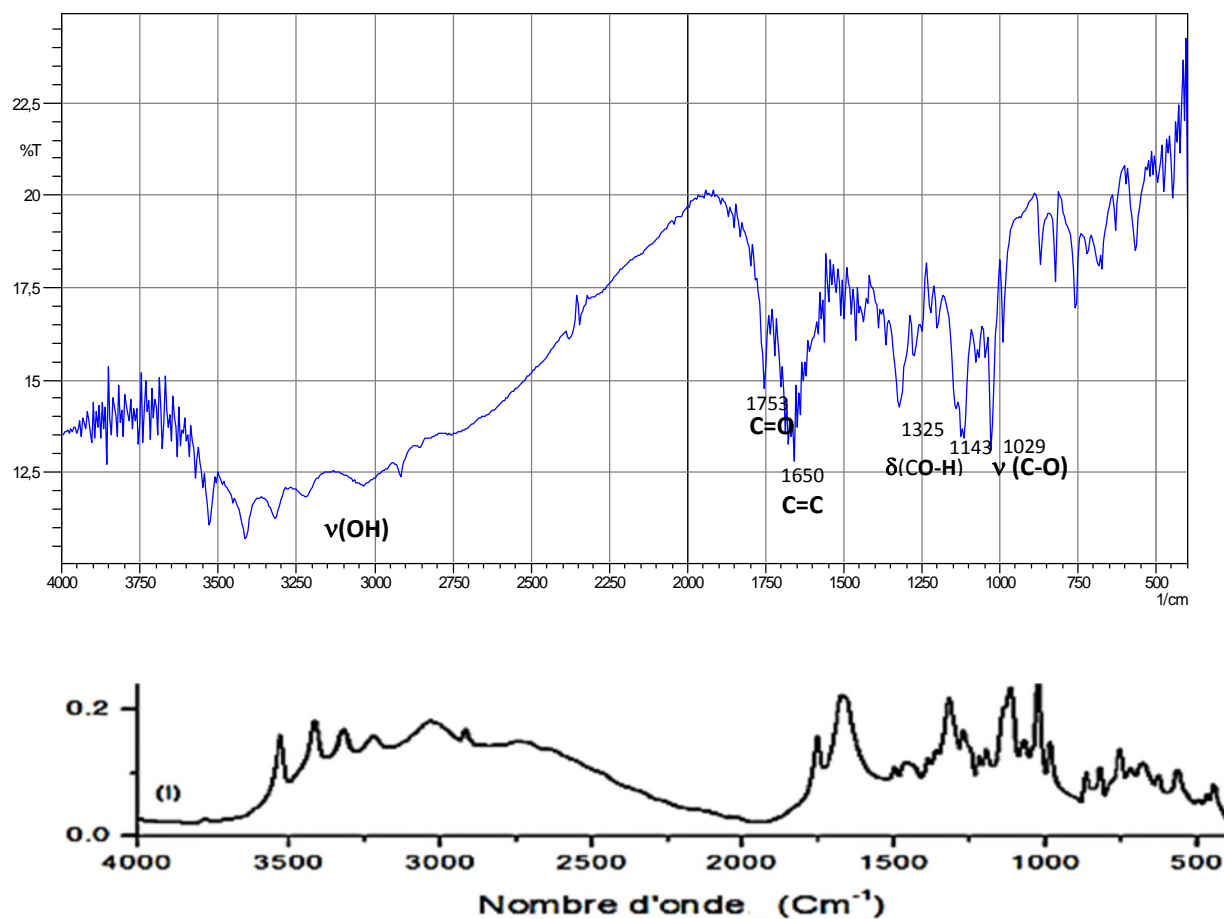


Figure V.1. Spectre IR d'acide ascorbique et d'acide ascorbique de référence [52]

### Discussion

On remarque la présence de la plus part des pics caractéristiques de l'acide ascorbique comparés à ceux relevés dans la littérature [52], qui montrent la pureté de ce produit:

- **3000-3600  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation OH de l'alcool.
- **1753  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation C=O de l'ester cyclique.
- **1650  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation C=C.
- **1325  $\text{cm}^{-1}$  et 1276  $\text{cm}^{-1}$**  : déformation du OH de l'alcool tertiaire et secondaire.
- **1143  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation de C-O de la fonction ester.
- **1029  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation de C-O d'alcool primaire.

### ❖ Vitamine B<sub>12</sub>

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> en infrarouge.

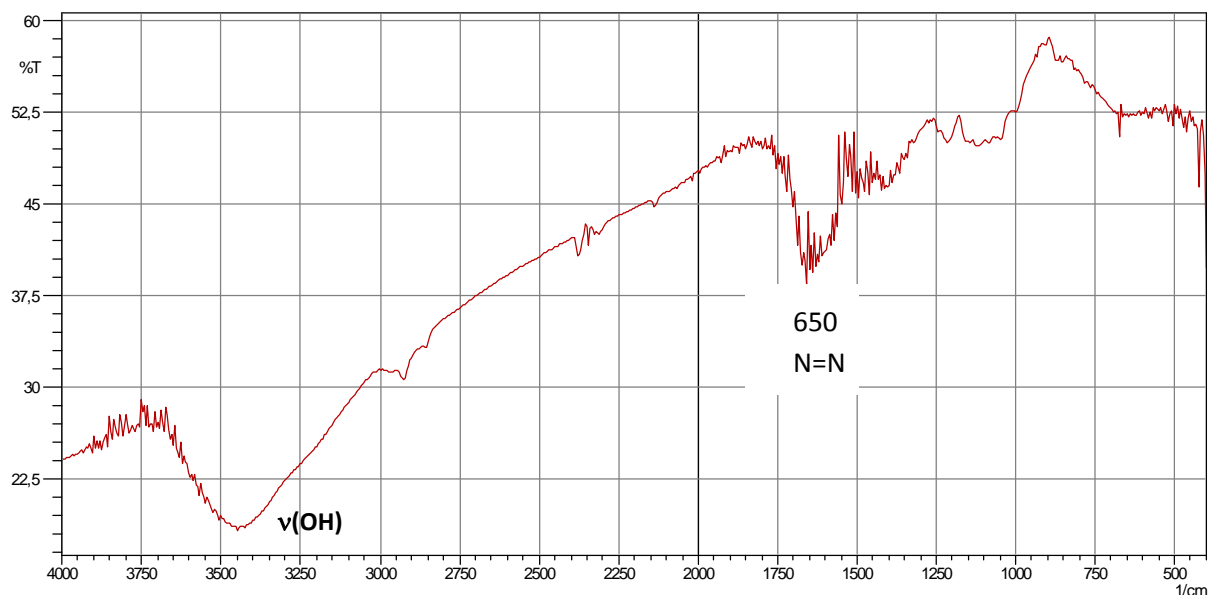


Figure V.2. Spectre IR de la vitamine B<sub>12</sub>.

### ▪ Discussion

On remarque la présence de la plus part des bandes d'absorption les plus caractéristiques dont celle du cycle corinne correspondant à l'élongation de la double liaison N=N du pyrole :

- **3300 – 3600  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation OH.
- **1650  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation N=N.



### ❖ Acide citrique

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption d'acide citrique par infrarouge.

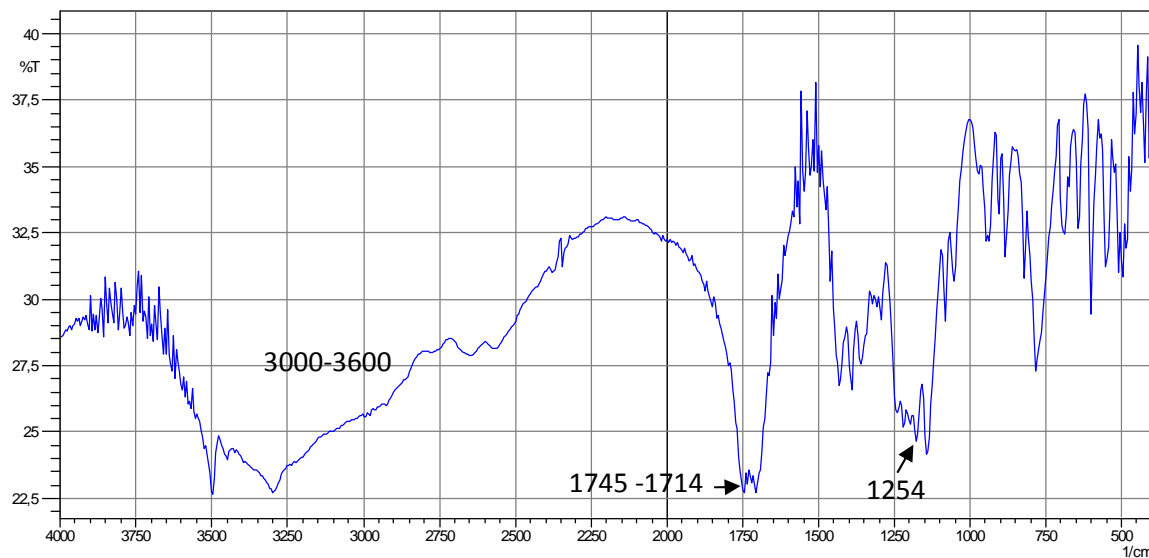


Figure V.3. Spectre IR de l'acide citrique.

#### ▪ Discussion

On remarque la présence de la plus part des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels de ce composé:

- **3000 -3600  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation des OH d'alcool et des acides.
- **1745  $\text{cm}^{-1}$  et 1714  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation de C=O de l'acide.
- **1437  $\text{cm}^{-1}$  ,1390  $\text{cm}^{-1}$  et 1354  $\text{cm}^{-1}$**  : déformation des CH<sub>2</sub>.
- **1254  $\text{cm}^{-1}$  ,1219  $\text{cm}^{-1}$  ,1198  $\text{cm}^{-1}$ , et 1177  $\text{cm}^{-1}$**  : ce sont les élongations de C-O des acides et des alcools.
- **780  $\text{cm}^{-1}$**  : déformation des CH et CH<sub>2</sub>.

### ❖ Amidon

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption de l'amidon en infrarouge.

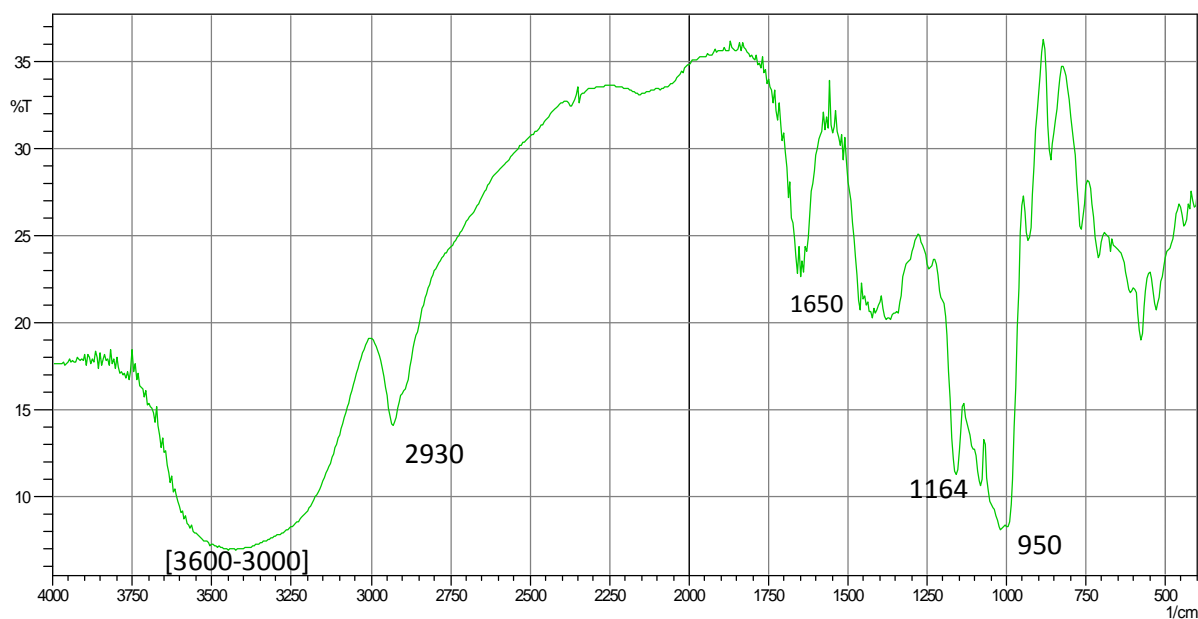


Figure V.4: Spectre IR de l'amidon.

#### ▪ Discussion

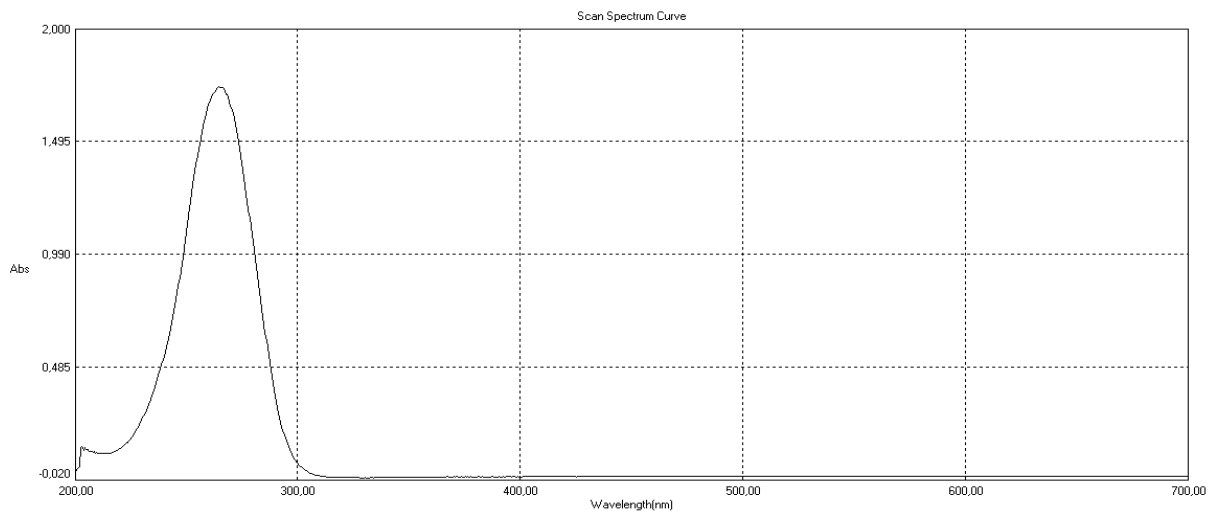
On remarque la présence de la plus part des bandes d'absorption IR caractéristiques des liaisons chimiques de l'amidon :

- **3600-3000  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation d'OH des alcools.
- **2930  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation de  $\text{CH}_2$  de l'alcool primaire.
- **1650  $\text{cm}^{-1}$**  : déformation des OH d'alcool tertiaire cyclique.
- **1500-1300  $\text{cm}^{-1}$**  : déformation de  $\text{CH}_2$  de cycle.
- **1164  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation de liaisons C-O-C de cycle glucoside.
- **1050-990  $\text{cm}^{-1}$**  : élongation des C-O des OH primaires.

### V.1.1.2 : Analyse par spectroscopie UV-Visible

#### ❖ Acide ascorbique

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption d'acide ascorbique en UV-Visible.



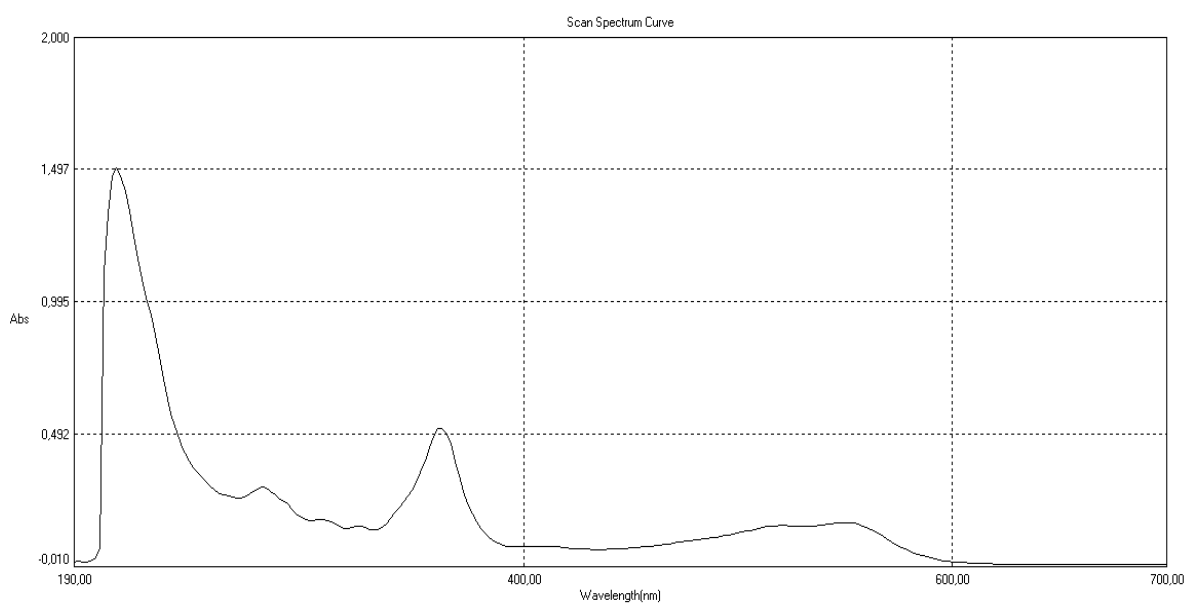
**Figure V.5 :** Spectre d'absorption UV-visible de l'acide ascorbique dans le tampon pH=6.8.

#### ▪ Discussion

A partir de cette courbe, on remarque que l'acide ascorbique absorbe à une longueur d'onde maximale égale à 282nm.

#### ❖ Vitamine B<sub>12</sub>

La figure ci-dessous représente le spectre d'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> en UV-Visible.



**Figure V.6 :** Spectre d'absorption UV-visible de la vitamine B<sub>12</sub> dans le tampon pH=6.8

### ▪ Discussion

A partir de cette courbe, on remarque que la vitamine B<sub>12</sub> absorbe à deux longueurs d'ondes maximales égales à 282 nm et à 361nm correspondant respectivement aux groupements chromophores, le cycle benzénique et le noyau ribonucléique. D'autres bandes apparaissant dans le visible de plus faibles intensités, entre 450 et 600 nm sont associées aux processus électroniques des chromophores du complexe corinne-Co(II).

### V.1.1.3 : Analyse par diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X nous a permis de déterminer les distances réticulaires qui séparent les plans cristallographiques et les paramètres de maille du cristal de chacun des échantillons de matières premières, pour cerner ainsi leur pureté.

#### ❖ Carbonate de calcium

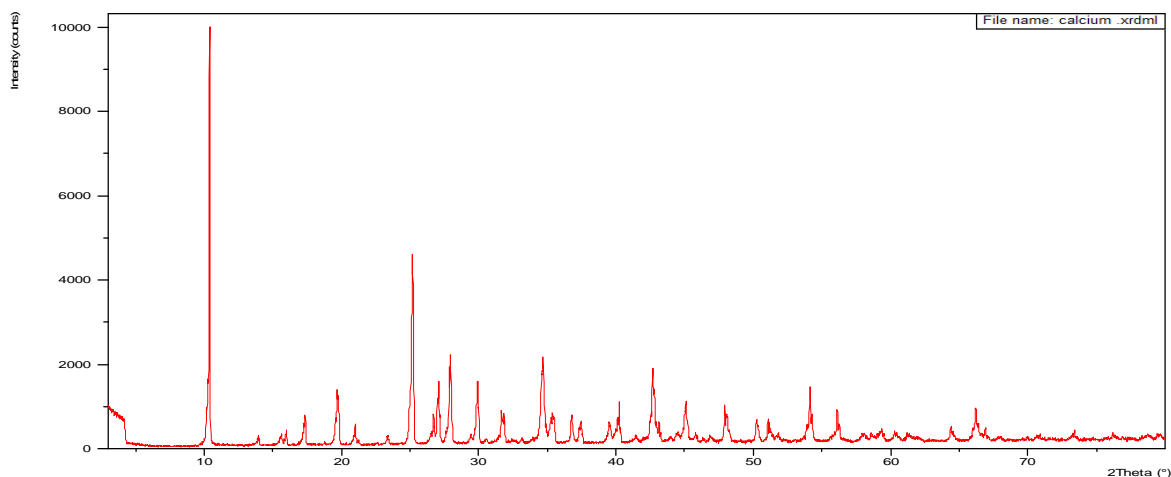


Figure V.7 : Spectre DRX de carbonate de calcium.

#### ❖ Sulfate ferreux

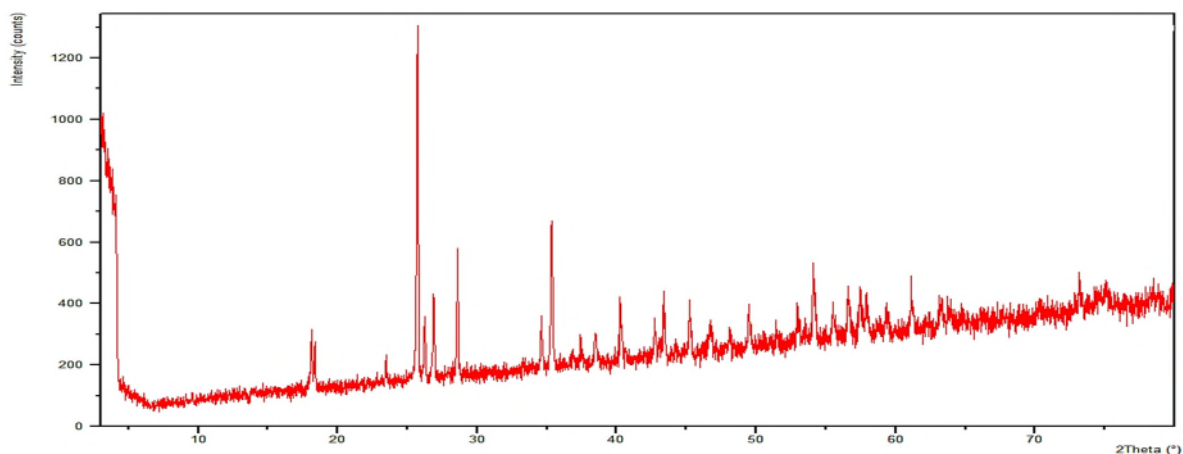


Figure V.8 : Spectre DRX de sulfate ferreux.

### ❖ Acide citrique

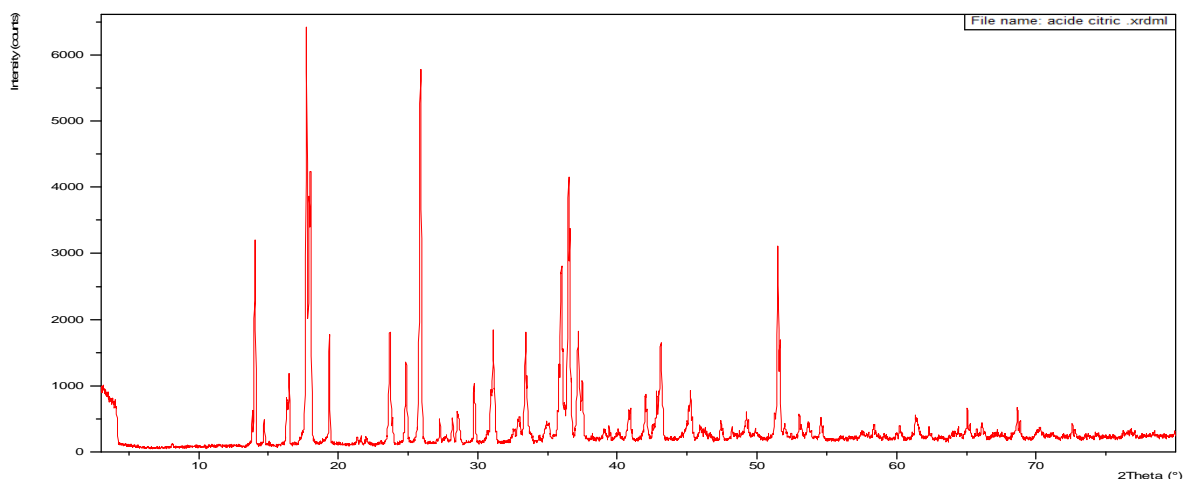


Figure V.9 : Spectre DRX de l'acide citrique.

### ❖ Bicarbonate de soude

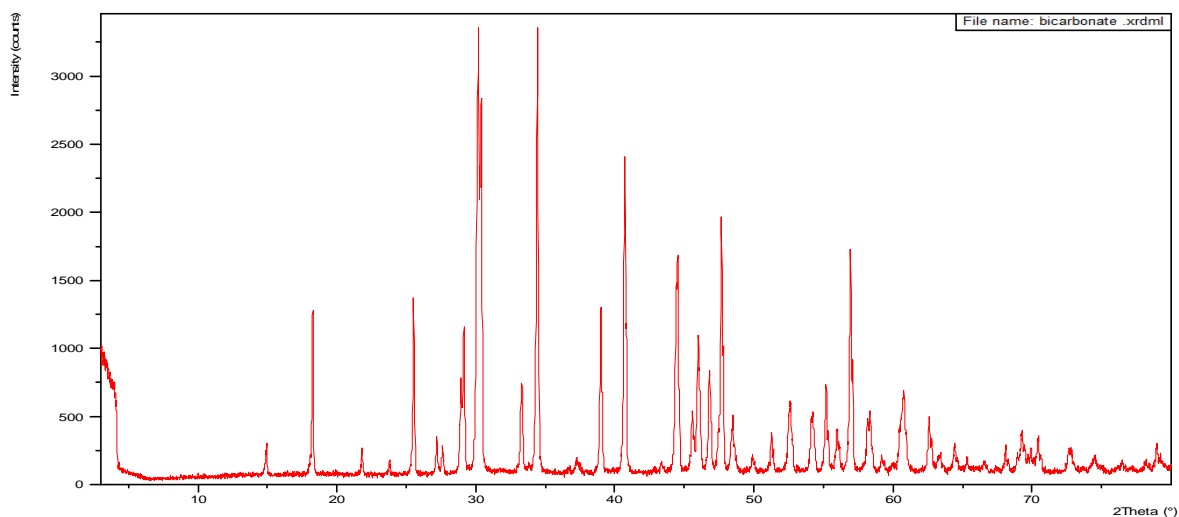


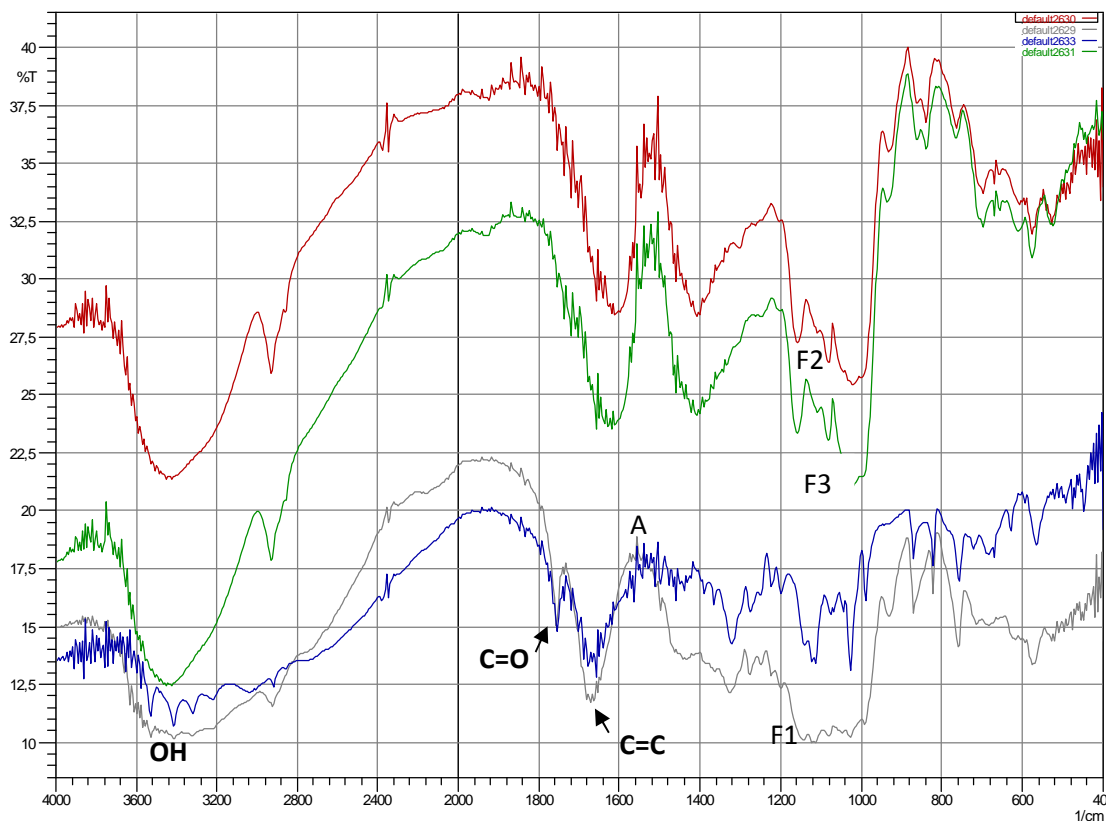
Figure V.10 : Spectre DRX du bicarbonate de soude.

### ▪ Discussion

Des différents diffractogrammes X obtenus, on conclut que les différentes poudres analysées correspondent à des produits non altérés et présentant une bonne cristallinité et pureté, comparés à des diffractogrammes X de référence. Voir (Annexe 04)

## V.1.2. Caractérisation des formulations

### V.1.2.1. Analyse par spectrophotométrie infrarouge



**Figure V.11** : Superposition des spectres IR de l'acide ascorbique et les formulations F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>

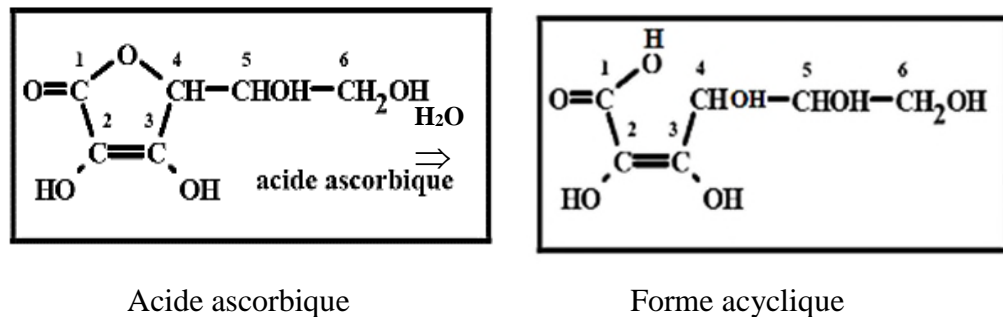
#### ▪ Discussion

Toutes les bandes de la zone des empreintes digitales inférieures à  $1500\text{cm}^{-1}$  de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>, ont les mêmes positions et intensités relatives. On peut conclure qu'il s'agit de spectres de mêmes types de compositions.

La molécule d'acide ascorbique (AA) possède une fonction ester cyclique à 5 chaînons, deux fonctions alcool (OH lié au carbone 5 et 6) de classe différentes et une fonction ene – diol très oxydable en C=O (groupe-OH lié à un carbone possédant une double liaison C=C caractéristique des alcènes) inscrite dans un cycle à 5 liaisons et subissant des contraintes cycliques non négligeables, qui ont pour effet d'augmenter la fréquence de la bande d'absorption à environ  $1650\text{cm}^{-1}$  de la double liaison ainsi que son intensité, conjuguée avec le C=O de l'ester. Ce dernier, présente une élévation moins forte à environ  $1750\text{cm}^{-1}$  (voir le schéma des molécules ci-dessous).

D'autres bandes caractéristiques des autres liaisons de l'acide ascorbique, qui se trouvent dans la région de  $720-500\text{ cm}^{-1}$ , ainsi que les bandes caractéristiques des groupements OH liés ( $3530-3220\text{ cm}^{-1}$ ), apparaissent sur les spectres des trois formulations.

Néanmoins, sur les spectres correspondants aux formulations F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>, certaines bandes caractéristiques de l'acide ascorbique n'apparaissent plus, telle que celle du C=O ester, en raison de l'altération en partie de l'acide ascorbique. Celui-ci peut subir une ouverture du cycle ester en donnant un produit acyclique de fonction acide (voir la figure ci-dessous), au contact de l'humidité de l'air. Ceci peut s'expliquer par une mauvaise conservation soit de la matière première, soit des comprimés lors des étapes de leurs formulations.



### V.1.2 .2 : Analyse par des rayons X

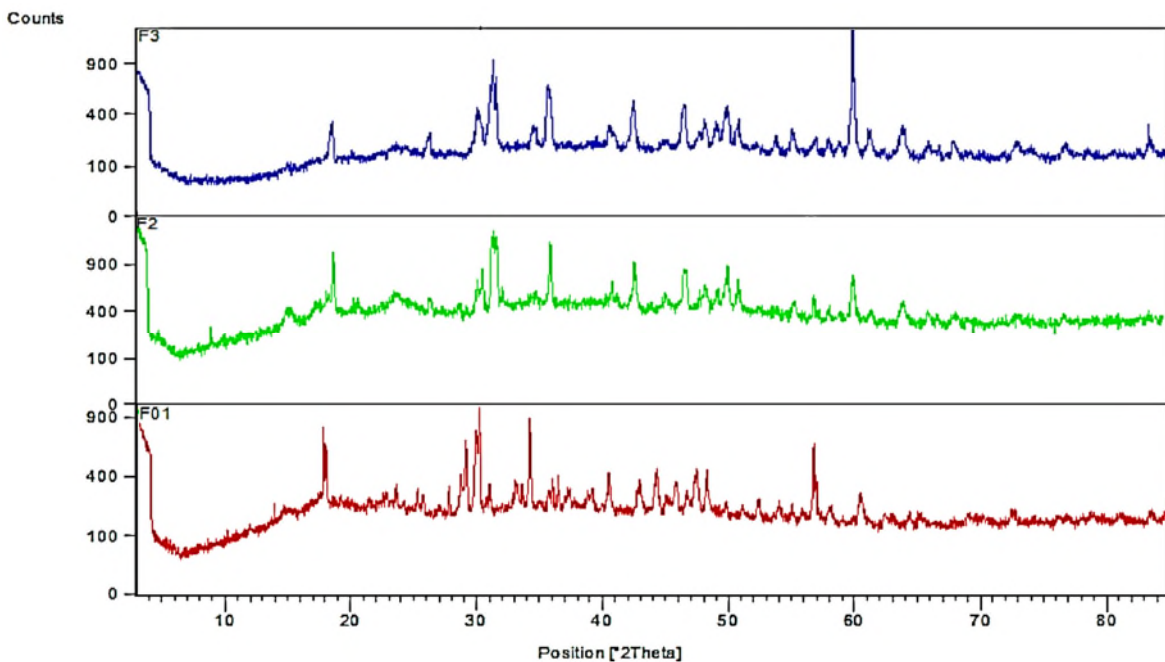


Figure V.12: Superposition des spectres DRX de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>

- **Discussion**

Les diffractogrammes X présentent des différences d'intensités pour quelques raies de diffraction en comparant celles de F<sub>1</sub> à F<sub>2</sub> et à F<sub>3</sub>. Ces différences sont dues à la variation des quantités de certains excipients des mélanges, tels que le bicarbonate de sodium, l'amidon et les quantités de l'acide ascorbique.



## PARTIE V.2 : TESTS RÉALISÉS SUR LES COMPRIMÉS

Dans cette partie, nous présentons les résultats et leurs interprétations, concernant les tests réalisés sur les comprimés, la validation statistique de la méthode de dosage, les contrôles galéniques et la cinétique de dissolution.

### V.2.1. Tests réalisés sur les comprimés

#### V.2.1.1. contrôles galéniques

##### V.2.1.1.1. Uniformité de masse

###### ➤ 1<sup>ère</sup> formulation F1

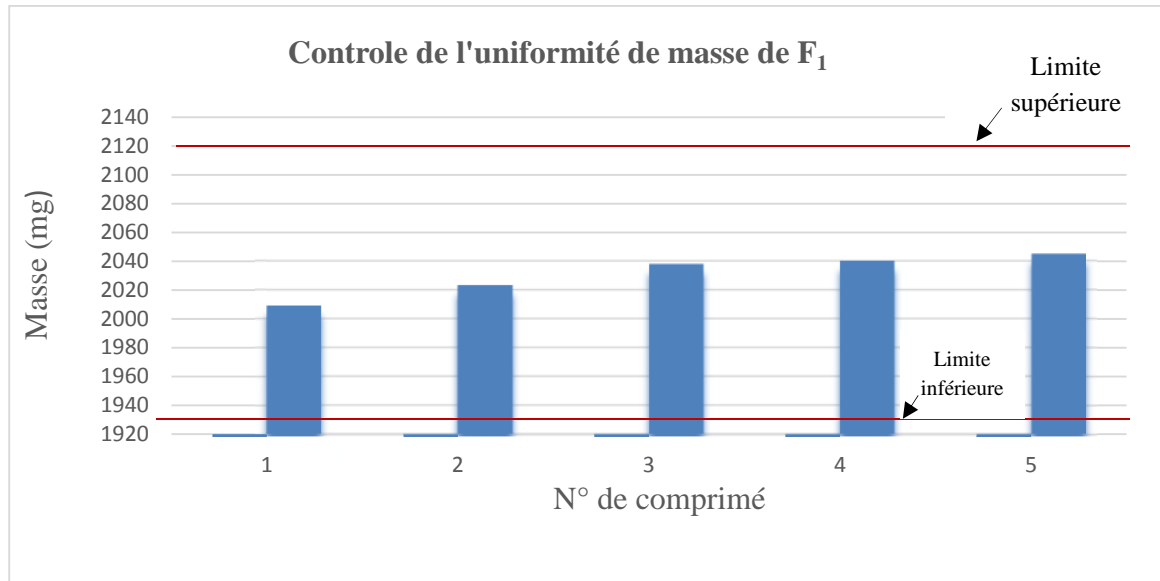
**Tableau V.1 :** Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F<sub>1</sub> :

N°	Masses (mg)	Moy (mg)	$((X-X_{moy})/X_{moy}) \times 100$ (%)	Ecart-type	Coefficient de variation	Intervalle de Validation
1	2009	2031	< 5% (conforme)	54	2,65%	2031±101 mg IV= [1930,2132]
2	2023		//			
3	2038		//			
4	2040		//			
5	2045		//			

#### ▪ Discussion

La masse de chaque comprimé appartient à l'intervalle de validation qui est [1930mg - 2132 mg], donc notre comprimé est acceptable (<5% domaine de confiance).

Nous présentons les résultats obtenus par la figure suivante, en précisant les domaines exigés par la pharmacopée:



**Figure V.13 :** Histogramme de contrôle de l'uniformité de masse de F<sub>1</sub>

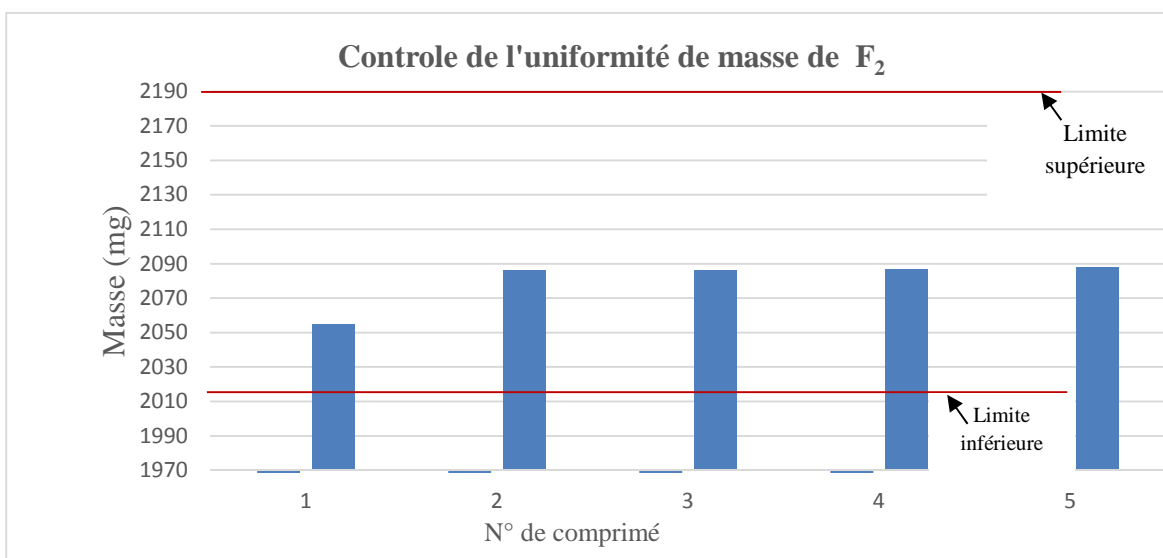
➤ **2<sup>ème</sup> formulation F2**

**Tableau V.2 :** Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F<sub>2</sub>

N°	Masses (mg)	Masse moyenne $\bar{x}$ (mg)	$((X-X_{moy})/X_{moy}) \times 100$ (%)	Ecart-type	Coefficient de variation CV (%)	Intervalle de Validation IV
1	2055	2080	< 5% (conforme)	14	0,67%	2080 ± 104 mg IV=[1976 ; 2184]
2	2086		//			
3	2086		//			
4	2087		//			
5	2088		//			

▪ **Discussion**

La masse de chaque comprimé appartient à l'intervalle de validation qui est [1976mg - 2184 mg], donc notre comprimé est acceptable (<5% domaine de confiance).



**Figure V.14 :** Histogramme de contrôle de l'uniformité de masse de F<sub>2</sub>

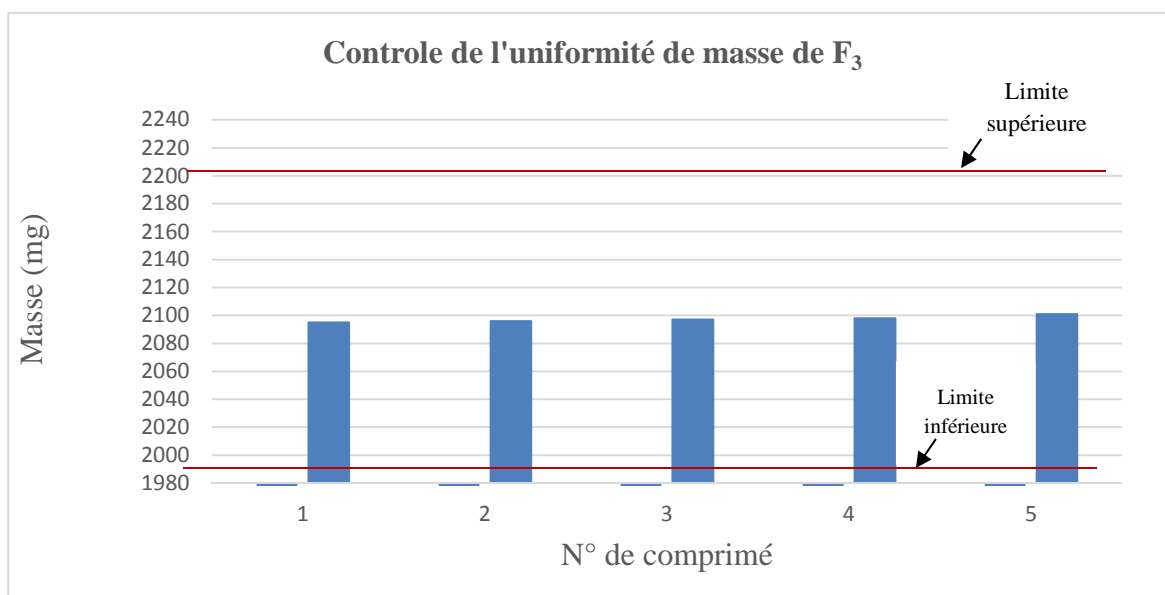
➤ **3<sup>ème</sup> formulation F3**

**Tableau V.3 :** Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de masse des comprimés de F<sub>3</sub>:

N°	Masses (mg)	Masse moyenne $\bar{x}$ (mg)	$((X-X_{moy})/X_{moy}) \times 100$ (%)	Ecart-type	Coefficient de variation CV (%)	Intervalle de Validation IV
1	2095	2097	< 5% (conforme)	2,3	0,1%	2097±104 mg IV= [1993 ; 2201]
2	2096		//			
3	2097		//			
4	2098		//			
5	2101		//			

▪ **Discussion**

La masse de chaque comprimé appartient à l'intervalle de validation qui est [1993mg - 2201 mg], donc notre comprimé est acceptable (figure V.16).



**Figure V.15:** Histogramme de contrôle de l'uniformité de masse de F<sub>3</sub>

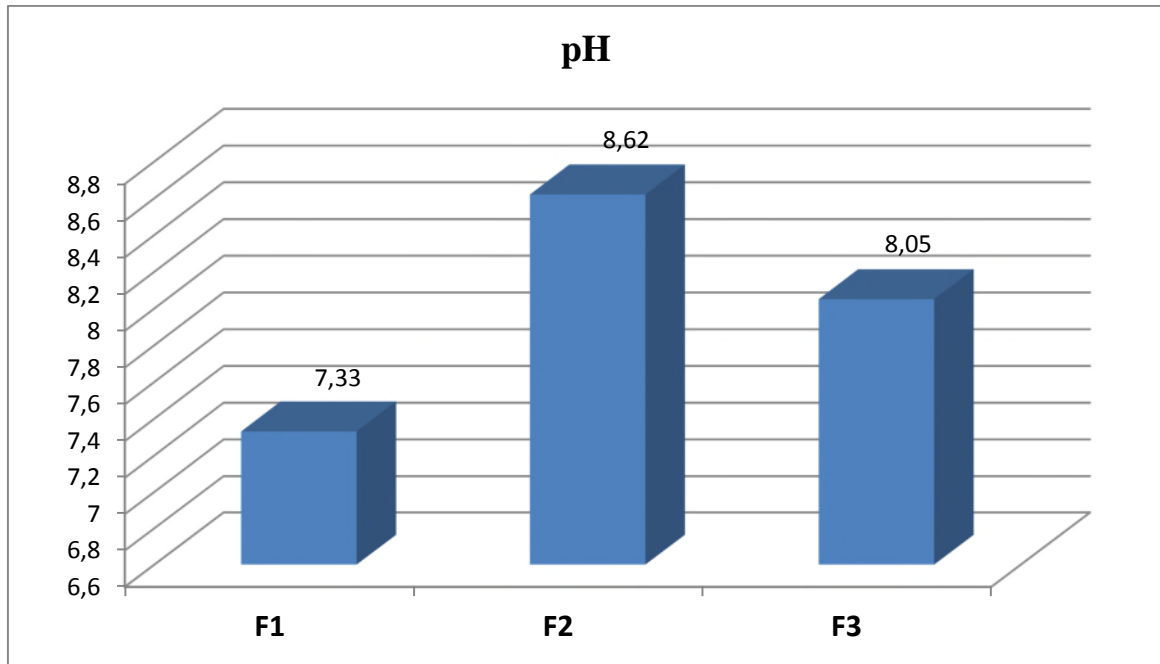
#### V.2.1.1.2. Les contrôles biogaleniques

#### V.2.1.1.3. Alcalinité

Les résultats de contrôle de l'alcalinité effectués sur les comprimés des 3 formulations sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

**Tableau V.4 :** Contrôle de l'alcalinité de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>.

N°	pH	Coloration	Normalité de l'alcalinité
F <sub>1</sub>	7,33	incolore	-
F <sub>2</sub>	8,62	Rose	0.02
F <sub>3</sub>	8,05	Rose très claire	0.02



**Figure V.16 :** Histogramme de contrôle de pH.

#### ▪ Discussion

L'alcalinité des formulations sont précisées par la mesure du pH et le titrage avec HCl. On remarque que toutes les valeurs du pH sont supérieures à 7, et la valeur maximale de 8,62 correspond à F2.

La meilleure valeur de pH d'environ 8 est attribuée à F3 qui est plus conforme à la norme de pH des comprimés effervescents (pH=8), et contenant la teneur la plus élevée en acide ascorbique (60mg/Cp).

L'ajout d'une quantité suffisante de bicarbonate est nécessaire, pour non seulement obtenir un bon effet effervescent du comprimé, mais aussi pour corriger l'acidité due à l'augmentation de la quantité d'acide ascorbique (PA).

La valeur minimale du pH est de 7,33 correspond à F1, due à une quantité insuffisante de bicarbonate dans cette formulation.

#### V.2.1.1.4. Temps de désagrégation par effervescence

Les résultats des temps de désagrégation par effervescence obtenus pour les trois formulations (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>) ainsi que les calculs effectués, sont regroupés dans les tableaux suivant :

Avec ; i : numéro de comprimé

J: numéro de la formulation

**Tableau V. 5:** Tableau récapitulatif de l'étude du temps de désagrégation par effervescence de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>.

N°	Ni/j	Temps (mn)	Temps moyen (mn)	Norme	Ecart type
F <sub>1</sub>	1/1	2,01	1,88	< 5mn	0,26
	2/1	2,05			
	3/1	2,38			
F <sub>2</sub>	1/2	1,51	1,45		
	2/2	1,28			
	3/2	1,58			
F <sub>3</sub>	1/3	1,18	1,15		0,03
	2/3	1,12			
	3/3	1,15			

#### ▪ Discussion

- Les temps moyen de désagrégation par effervescence obtenus pour les trois formulations (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>) sont respectivement : 1,88 ; 1,45 ; 1,15 min. Ces valeurs sont conformes à la norme exigée par la pharmacopée.
- On observe une diminution de temps de désagrégation en allant de F<sub>1</sub> à F<sub>3</sub>, et cela est expliqué par l'augmentation de la quantité de bicarbonate de soude dans les formulations F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>.

### V.2.1.1.5. Uniformité de dose

#### ➤ Dosage d'acide ascorbique

Les résultats des dosages des filtrats des différents comprimés sont regroupés dans le tableau qui suit :

**Tableau V. 6:** Tableau récapitulatif de l'étude de dose de l'acide ascorbique de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>.

N° formulation	Ni/j	Ci (mg/l)	C <sub>moy</sub> (mg/l)	C <sub>0</sub> (mg/l)	Mi (mg)	M <sub>0</sub> (mg)	Recouvrement (R %)	R <sub>moy</sub> (%)	Norme
F1	1/1	114,52	115,81	15	11,452	15	76,63	77,29	(85 - 115%)
	2/1	117,14			11,714		78,09		
	3/1	115,76			11,576		77,17		
F2	1/2	284,76	30	28,476	30	94,92	94,92		
F3	1/3	594,29	60	59,429	60	99,04	99,04		

Ci : concentration trouvée ; C<sub>0</sub> : concentration initiale introduite ; Mi : masse du comprimé trouvé ; M<sub>0</sub> : masse initiale de AA ; C<sub>moy</sub> et M<sub>moy</sub> : concentration et masse moyenne de n comprimés ; R et R<sub>moy</sub> : taux de recouvrement et recouvrement moyen.

$$R_{\text{moy}} (\%) = [(\sum_i (Mi / M_0) / n) \times 100]$$

#### ▪ Discussion

On remarque que les écarts entre les valeurs expérimentales du dosage de l'acide ascorbique diminuent en passant de la formulation F<sub>1</sub> à F<sub>2</sub> puis à F<sub>3</sub>. Les taux de recouvrements augmentent en passant de F<sub>1</sub> à F<sub>3</sub>.

Celui de F<sub>1</sub> n'est pas conforme tandis que ceux de F<sub>2</sub> et de F<sub>3</sub> sont conformes au domaine de validation correspondant à 85-115% selon la pharmacopée Eur.

On conclut, plus la teneur en acide ascorbique diminue plus celle-ci subit des altérations dues au contact avec l'atmosphère, soit par interactions avec certains des excipients du mélange. Notamment, la présence du fer et du bicarbonate qui favorisent soit l'oxydation ou bien la neutralisation et l'hydrolyse basique de l'acide ascorbique.

## ➤ Dosage du fer

**Tableau V. 7:** Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de dose du fer de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>.

N° Formulation	Ni/j	Ci (mg/l)	Cmoy (mg/l)	M <sub>0</sub> (mg)	Mi (mg)	Mmoy (mg)	R(%)	R <sub>moy</sub> (%)	Norme
<b>F1</b>	1/1	35,4	35,467	2,034	3,54	3,547	174	174,33	(85% - 115%)
	2/1	35			3,5		172		
	3/1	36			3,6		177		
<b>F2</b>	1/2	19,586	18,952	2,034	1,9586	1,8952	97	93,63	
	2/2	19,034			1,9034		94		
	3/2	15,586			1,5586		77		
	4/2	18,621			1,8621		92		
	5/2	21,931			2,1931		108,1 4		
<b>F3</b>	1/3	7,8	15,98	2,034	0,780	1,598	38,46	78,77	
	2/3	15,72			1,572		77,51		
	3/3	17,6			1,76		86,78		
	4/3	20,96			2,096		103,35		
	5/3	17,8			1,78		87,77		

## ▪ Discussion

Au vu des résultats des dosages du fer, on remarque que l'essai de l'uniformité de dose est validé pour seulement les comprimés de la formulation F<sub>2</sub>, avec un taux de recouvrement de 93,63% conforme à la norme. Les deux autres formulations affichent des valeurs très éloignées de la conformité. Pour la formulation F<sub>1</sub>, celles-ci sont très supérieures à la norme, tandis que pour la formulation F<sub>3</sub>, les valeurs sont au-dessous de la norme. Pour ce dernier, on pense que l'excès d'acide ascorbique favorise la complexation des cations ferreux ou leur réduction en Fe<sup>+</sup> et Fe natif, ce qui le rend indétectable par la méthode de dosage avec l'orthophénantroline. Quant à la première formulation, le mélange est probablement inhomogène ce qui donne des valeurs très différentes des deux autres formulations.



## ➤ Dosage du calcium

**Tableau V. 8:** Tableau récapitulatif de l'étude de l'uniformité de dose du calcium de F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, et F<sub>3</sub>.

Formulation	Ni/j	V <sup>(EDTA)</sup> (ml)	C (mg/l)	M <sub>0</sub> (mg)	M (mg)	R(%)	Norme
<b>F1</b>	1/1	32,8	2624	20	262,4	1312	>>>>norme
	2/1	/	/		/	/	
	3/1	/	/		/	/	
	3/1	/	/		/	/	
	5/1	/	/		/	/	
<b>F2</b>	1/2	33 ,5	2712	20	271,2	1356	
	2/2	33 ,5	2680		268	1340	
	3 /2	34,4	2752		279,2	1396	
	4/2	34 ,9	2792		279,2	1396	
	5/2	43 ,9	3512		351,2	1755	
<b>F3</b>	1/3	50	4000	20	400	2000	
	2/3	49.8	3984		398.4	1991	
	3/3	49.4	3952		395.2	1976	
	4/3	49.4	3952		395.2	1976	
	5/3	49.7	3976		397.6	1988	

## ▪ Discussion

Les résultats obtenus pour le dosage du calcium pour les trois formulations, ne reprend pas à la norme exigée par la pharmacopée.

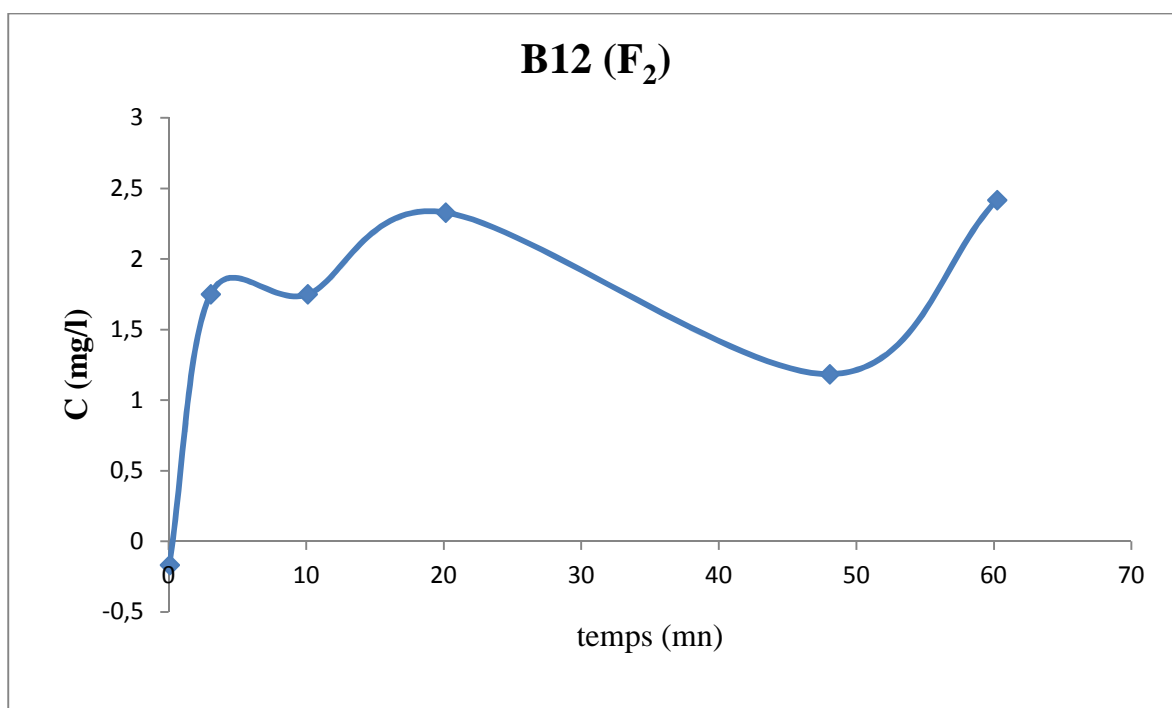
La méthode d'analyse utilisée n'est pas la méthode appropriée.

### V.2.1.1.6. Test de dissolution

Ce test permet d'obtenir les profils de dissolution traduisant la quantité des principes actifs, la B12 et l'acide ascorbique libérés en fonction du temps (figs V.17, V.19). Les résultats sont résumés dans les tableaux 9 et 10 ci-dessous :

**Tableau V.9:** Données expérimentales de test de dissolution de F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub> (B<sub>12</sub>) :

		Temps (mn)					
B <sub>12</sub>		0,060	3,06	10,11	20,12	48,06	60,21
F <sub>2</sub>	Absorbance	0,001	0,024	0,024	0,031	0,025	0,032
	Concentration (mg/l)	-0,167	1,75	1,75	2,33	1,184	2,417
F <sub>3</sub>	Absorbance	0,089	0,032	0,032	0,033	0,033	0,026
	Concentration (mg/l)	-	2,417	2,417	2,5	2,5	1,920

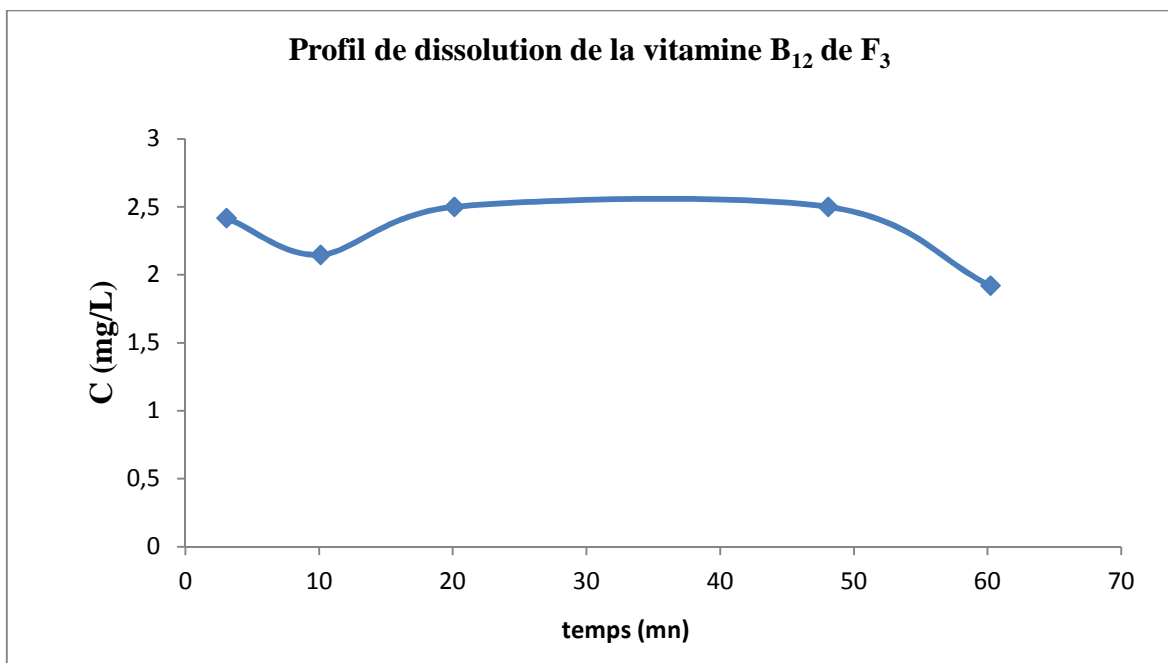


**Figure V.17:** Profil de dissolution de B<sub>12</sub> de F<sub>2</sub> en milieu pH= 6,8

### ▪ Discussion

Le profil cinétique de libération de la B<sub>12</sub> correspondant à F<sub>2</sub> montre deux domaines :

- Une première zone (de 0 à 20 mn) : deux paliers de libération de pseudo premier ordre qui croissent jusqu'à un maximum de 2,33mg/l de libération à t d'environ 20mn.
- Une décroissance de la concentration est observée pour la deuxième zone correspondant à des temps supérieurs à 20mn, et présentant un minimum à environ 48mn, qui montre une réabsorption de la B<sub>12</sub> par les microgranules formés par désagrégation du comprimé. Puis on note une deuxième croissance des valeurs jusqu'à 60mn (fin de dissolution) correspondant à un deuxième processus de libération du premier ordre qui atteint une concentration optimale de 2,42mg/l.



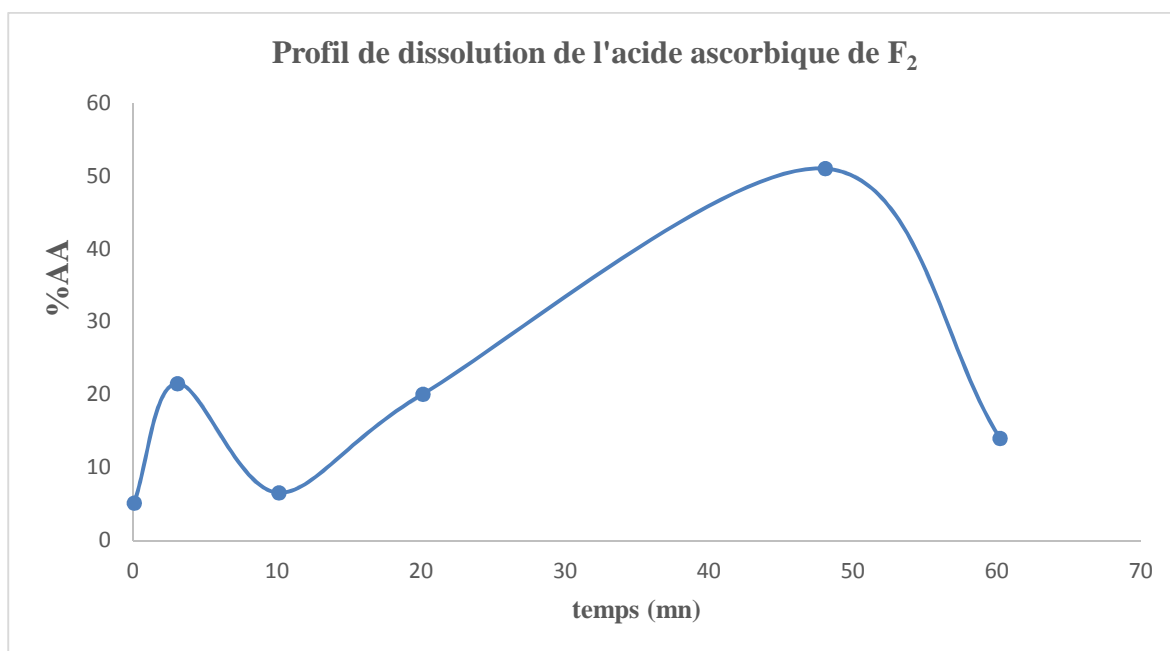
**Figure V.18** : Profil de dissolution de B<sub>12</sub> de F<sub>3</sub> en milieu pH= 6,8.

### ▪ Discussion

La dissolution du comprimé de la formulation F<sub>3</sub> présente un profil de libération de la B<sub>12</sub> très distinct du premier. Les concentrations atteignent le maximum dès les premiers instants de la libération puis diminuent légèrement au bout de 10mn. Les valeurs restent pratiquement constantes en fonction du temps de jusqu'à 48mn, conformément à une cinétique d'ordre zéro. Puis, la concentration décroît légèrement à 60mn, ce qui montre soit une dégradation partielle de la B<sub>12</sub>, soit une réabsorption d'une quantité libérée de B<sub>12</sub> à saturation, par les microgranules du comprimé désagrégé par effervescence.

**Tableau V.10** : Données expérimentales de test de dissolution de F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub> (AA).

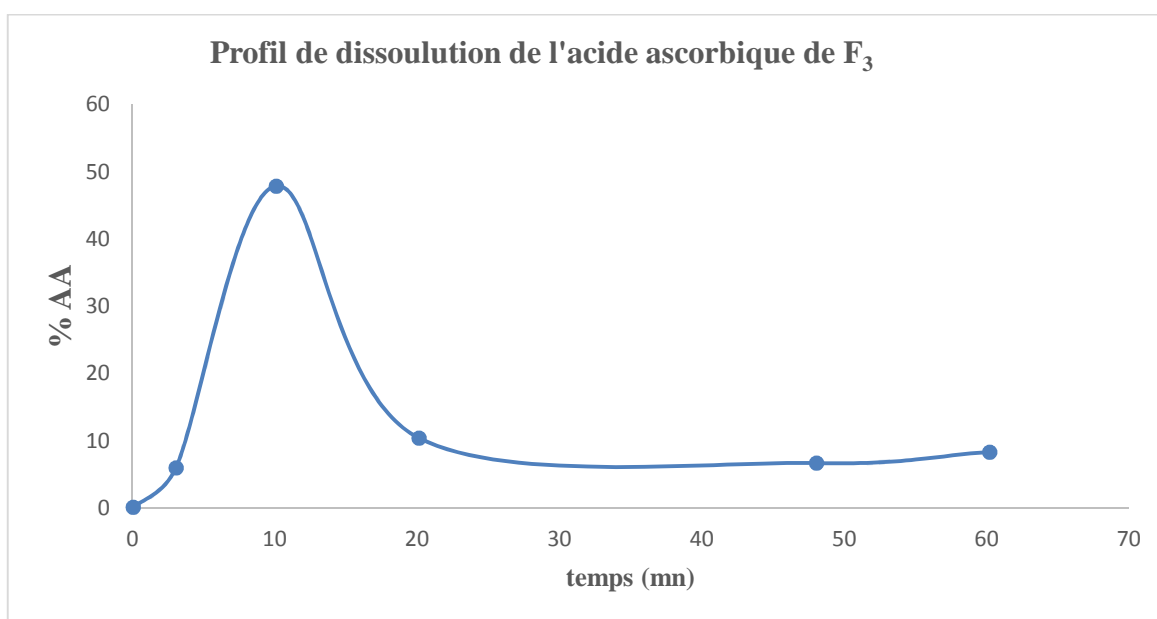
		Temps (mn)					
AA		0,060	3,06	10,11	20,12	48,06	60,21
F <sub>2</sub>	Absorbance	0,074	0,244	0,089	0,229	0,548	0,166
	Concentration (mg/l)	1,716	7,184	2,184	6,7	17,006	4,681
	PA (%)	5,148	21,554	6,553	20,102	51,023	14,044
F <sub>3</sub>	Absorbance	0,024	0,145	1,011	0,237	0,159	0,194
	Concentration (mg/l)	0,0903	4,003	31,939	6,952	4,468	5,568
	PA(%)	0,135	6,005	47,913	10,429	6,703	8,353

**Figure V.19** : Profil de dissolution de l'acide ascorbique de F<sub>2</sub> en milieu pH=6,8

### ▪ Discussion

Le profil de libération de l'acide ascorbique de F2, dans le milieu physiologique tampon pH=6,8 est, est subdivisé en deux régions, ils de même type et correspondant à une fonction polynomiale d'ordre 2:

- La première libération présente un maximum d'environ 21% de AA au temps d'environ 20mn
- La deuxième zone présente un maximum d'environ 51 % de AA libéré au bout de 48mn. Puis on obtient un minimum d'environ 14%, témoignant de l'altération de l'acide ascorbique à la fin de la dissolution au bout de 60mn.



**Figure V.20:** Profil de dissolution de l'acide ascorbique de F<sub>3</sub> en milieu pH=6,8

### ▪ Discussion

Pour la formulation F<sub>3</sub>, on remarque que le profil de libération de AA est pratiquement de même type répondant à une fonction gaussienne.

La courbe de variation en fonction du temps ne présente qu'un seul maximum de 47,91% atteint au bout de 10mn seulement. Puis les pourcentages diminuent considérablement au bout de 20 mn et restent pratiquement constants jusqu'à 60 mn.

Ce qui montre que l'acide ascorbique est sensible à la chaleur et à la lumière, il subit ainsi des dégradations favorisées par le pH du milieu, soit par ouverture du cycle, ou bien par énolisation de la fonction alcool en fonction cétone par perte de la double liaison. Ce qui risque de diminuer l'activité de l'acide ascorbique en tant que principe actif.

**Conclusion**

La cinétique de dissolution de la B<sub>12</sub> montre que celle-ci est libérée progressivement sans subir d'importantes dégradations dans le milieu physiologique. Ce qui montre qu'il est mieux conservé dans les deux formulations. Mais, la libération est plus rapide pour le comprimé effervescent F<sub>3</sub>.

Pour l'acide ascorbique, la cinétique de libération est moins rapide, mais les profils cinétiques sont différents de ceux de la B<sub>12</sub> et montrent que l'acide ascorbique est instable dans ce milieu par reconversion de celui-ci en produits de dégradations.

## CONCLUSION GENERALE

Pour remédier aux carences en micronutriments, la meilleure solution était d'administrer un complexe de poly-vitamine et de minéraux spécifiques sous forme de comprimé effervescent à des doses adéquates.

Nous nous sommes donc fixés l'objectif de formuler et d'optimiser un comprimé effervescent conforme aux normes et ayant des propriétés thérapeutiques et galéniques aussi utiles qu'indispensables.

Les études galéniques réalisées sur les trois formulations ont montrés que nos comprimés effervescents possèdent des caractéristiques satisfaisantes à savoir :

- Une bonne uniformité de masse pour les différentes formules.
- Une bonne alcalinité pour la formule F<sub>3</sub>, qui est la plus conforme à la norme du pH des comprimés effervescents (pH=8), cela montre que l'ajout d'une quantité suffisante de bicarbonate est nécessaire, pour non seulement obtenir un bon effet effervescent du comprimé, mais aussi pour corriger l'acidité due à l'augmentation de la quantité d'acide ascorbique (PA).
- Un temps moyen de désagrégation par effervescence conformes à la norme exigée par la pharmacopée.
- Une uniformité de dose conforme aux normes pour l'acide ascorbique et le fer, cependant le dosage du calcium ne reprend pas à la norme exigée car la méthode d'analyse utilisée n'est pas adéquate.
- Une cinétique de dissolution de la B<sub>12</sub> et de l'acide ascorbique acceptable :
  - La cinétique de la B<sub>12</sub> montre une meilleure conservation de cette dernière dans les deux formulations F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>, mais la libération est plus rapide pour le comprimé de la formule F<sub>3</sub>.
  - Pour l'acide ascorbique, la cinétique de libération est moins rapide, elle montre qu'il est instable dans le milieu physiologique, car on a une reconversion de l'acide ascorbique en produits de dégradations.

En tenant compte de tout ce qui précède on peut conclure que les études galéniques réalisées sont acceptables ; donc les comprimés sont conformes aux normes, cependant ce travail, pourrait être enrichit par des nouvelles méthodes de dosage pour le calcium, ou bien par l'introduction de modèles cinétique pour prévoir la libération des principes actifs.

**Annexe 01 : SOLUTIONS PREPAREES****1. Solution standard d'acide ascorbique à 500 mg/l :**

On fait dissoudre 50mg d'acide ascorbique dans 100ml d'eau distillée.

**2. Solution standard de vitamine B<sub>12</sub> à 666,6 mg/l :**

On fait dissoudre 33,33mg de la vitamine B<sub>12</sub> dans 50ml d'eau distillée.

**3. Milieux physiologique tampon phosphate de pH=6,8 (intestinal) :**

On mélange 500 ml d'une solution contenant 13,8g de phosphate monopotassique dissout dans 500 ml d'eau distillée, avec 154 ml d'hydroxyde de sodium 0,2 M (obtenu en faisant dissoudre 8g de NaOH dans 1000 ml d'eau distillée), et on complète à 2000 ml avec de l'eau distillée dans une fiole de 2000 cm<sup>3</sup> ; puis on ajuste si nécessaire à pH= 6,8 ± 0,05 avec de l'acide chlorhydrique 2N ou de l'hydroxyde de sodium 2N, en ajoutant quelques gouttes de celle-ci en contrôlant la valeur du pH = 6,8 avec un pH mètre.

**4. Solution standard de FeSO<sub>4</sub> (1,5 H<sub>2</sub>O) à 84,9 mg/l :**

On fait dissoudre (27,1 mg) de FeSO<sub>4</sub> (1,5 H<sub>2</sub>O) dans 100 ml d'eau distillée, on utilisant une fiole de 100 cm<sup>3</sup> puis on acidifie avec une goutte d'HCl.

**5. Solution tampon d'acétate d'ammonium :**

On prépare 100 ml de solution tampon dans une fiole de 100 cm<sup>3</sup>, en faisant dissoudre 25 g d'acétate d'ammonium dans 15 ml d'eau distillée. Puis on ajoute 70 ml d'acide acétique, on complète avec l'eau distillée au trait de jauge.

**6. Solution d'orthophénantroline à 0,1% :**

On pèse 0,1 g d'orthophénantroline dans une fiole de 100 ml, puis on dissout avec d'eau distillée et on complète au traits de jauge. On acidifie avec 2 gouttes de HCl.

**7. Solution d'acide chlorhydrique (1N) :**

On fait dissoudre 20,73 ml de la solution d'acide chlorhydrique dans 250 ml d'eau distillé.

**8. Solution tampon de chlorure d'ammonium (NH<sub>4</sub>Cl) :**

On fait dissoudre 6,76 g de chlorure d'ammonium (NH<sub>4</sub>Cl) dans 57,2 ml de l'ammonium hydroxyde (NH<sub>4</sub>OH), on complète à 100 ml avec l'eau distillée.

**9. Solution EDTA-Na<sub>2</sub> à 0,1N :**

On fait dissoudre 18,612 g d'EDTA dans 100 ml d'eau distillée.

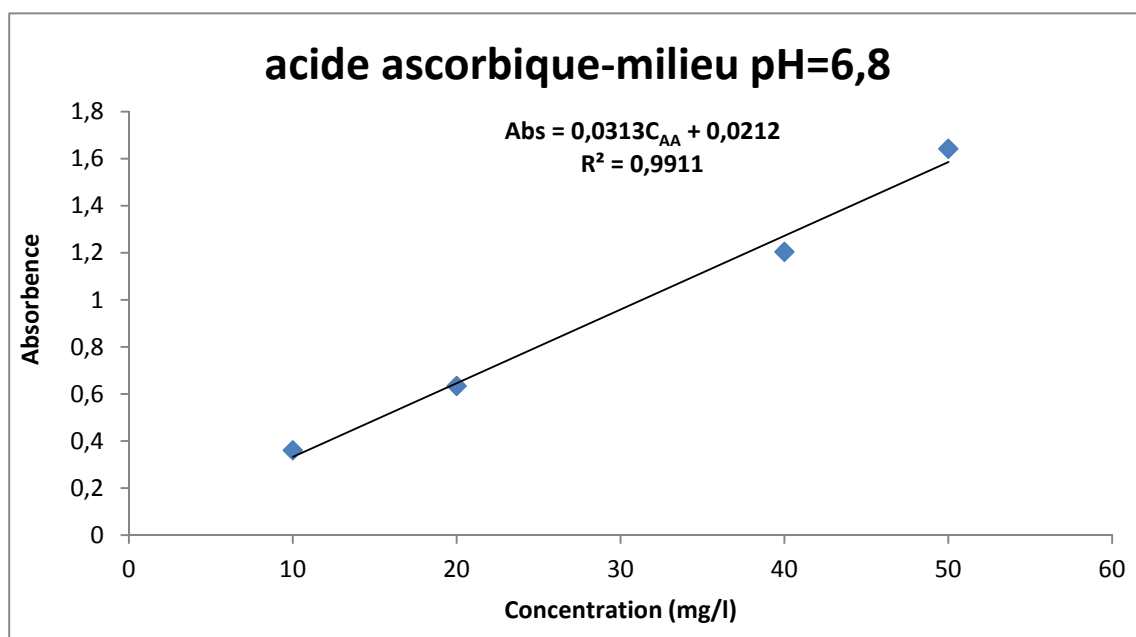


## Annexe 02 : Courbes d'étalonnages

### 1. Courbes d'étalonnage de l'acide ascorbique et de la vitamine B<sub>12</sub> dans le milieu physiologique de pH=6,8

**Tableau I** : Absorbances des solutions d'acide ascorbique en fonction de la concentration à 282 nm en milieu physiologique de pH=6,8

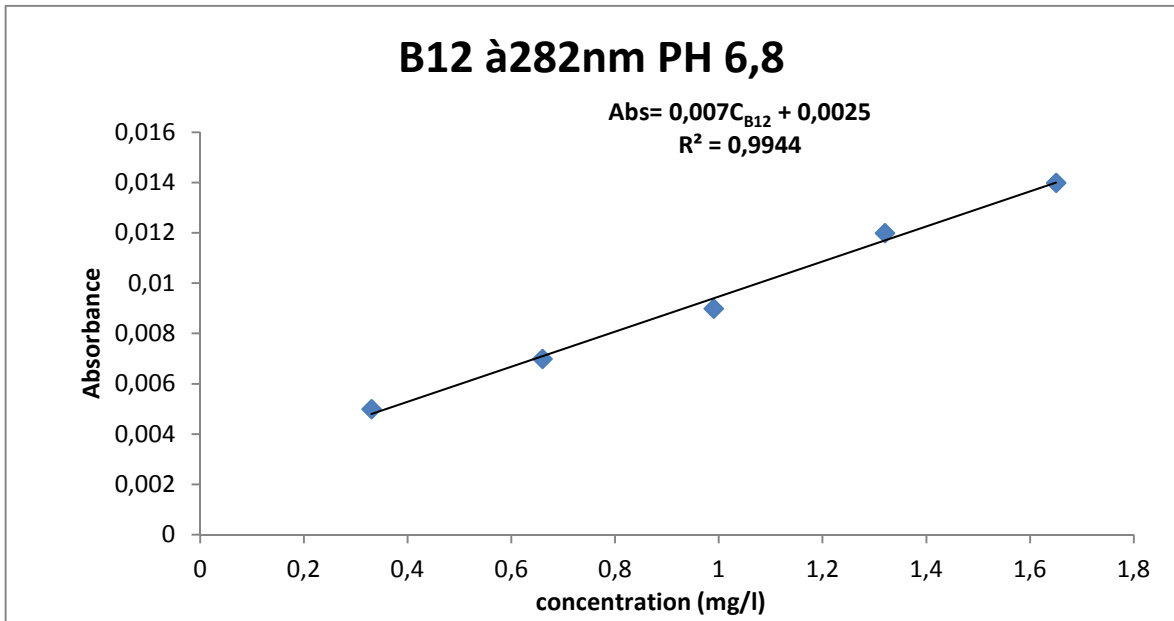
C (mg /l)	10	20	40	50
Abs	0,361	0,635	1,204	1,642



**Figure 1** : Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique en milieu physiologique de pH=6,8

**Tableau 2** : Absorbances des solutions de la vitamine B<sub>12</sub> en fonction de la concentration à 282 nm en milieu physiologique de pH=6,8

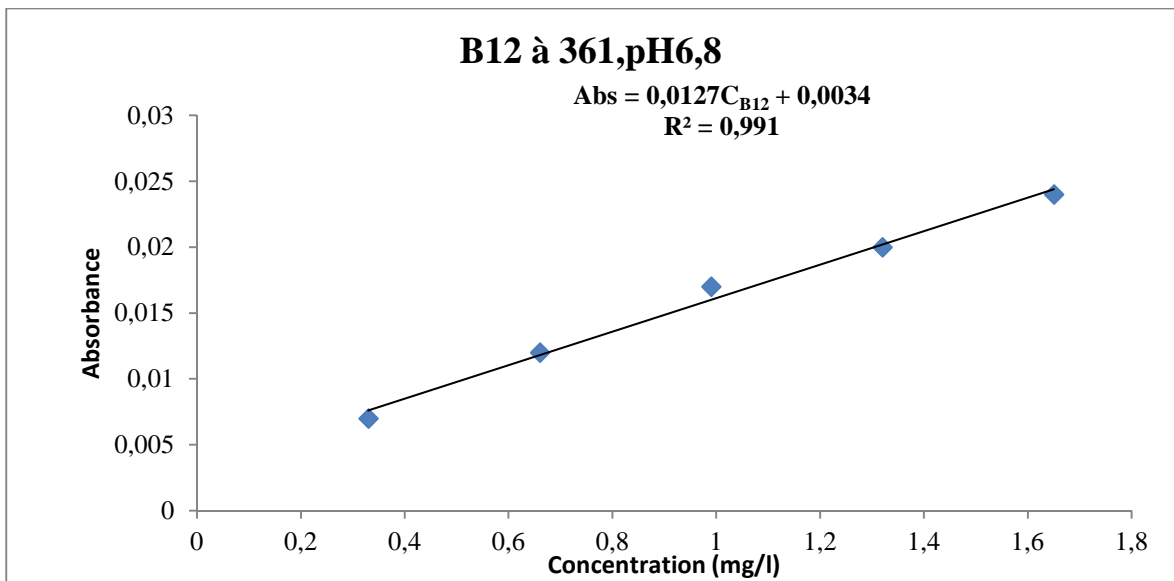
C (mg /l)	0,33	0,66	0,99	1,32	1,65
Abs	0,005	0,007	0,009	0,012	0,014



**Figure 2 :** Courbe d'étalonnage de la vitamine B<sub>12</sub> à 282 nm en milieu physiologique de pH=6,8

**Tableau 3 :** Absorbances des solutions de la vitamine B<sub>12</sub> en fonction de la concentration à 361 nm en milieu physiologique de pH=6,8

<b>C (mg /l)</b>	0,33	0,66	0,99	1,32	1,65
<b>Abs</b>	0,007	0,012	0,017	0,02	0,024

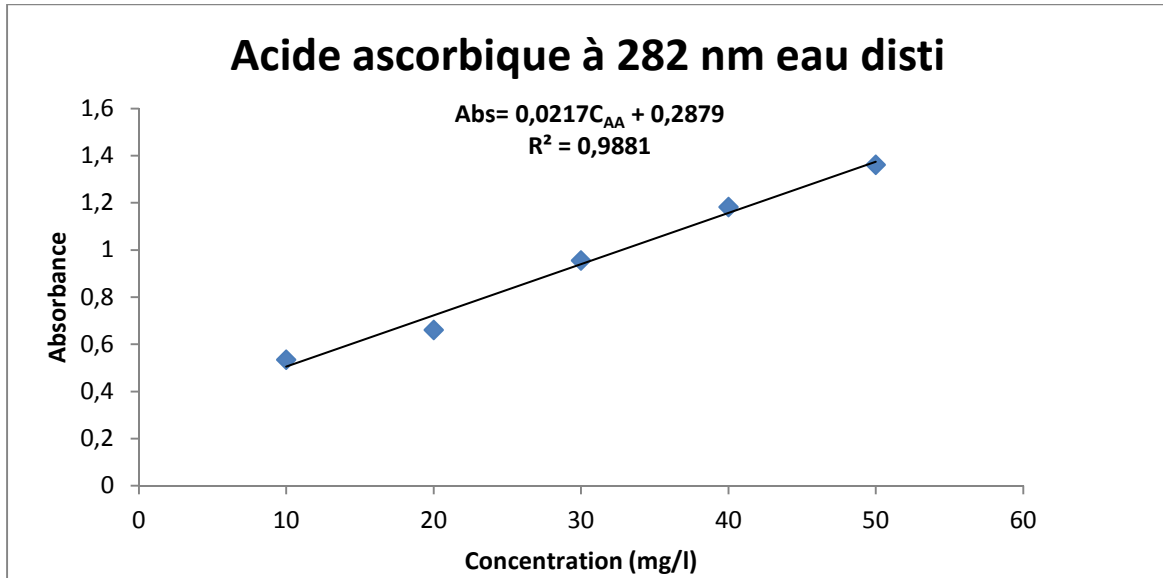


**Figure 3 :** Courbe d'étalonnage de la vitamine B<sub>12</sub> à 361 nm en milieu physiologique de pH=6,8

## 2. Courbes d'étalonnage de l'acide ascorbique et de la vitamine B<sub>12</sub> dans l'eau distillée

**Tableau 4 :** Absorbances des solutions d'acide ascorbique en fonction de la concentration à 282 nm dans l'eau distillée

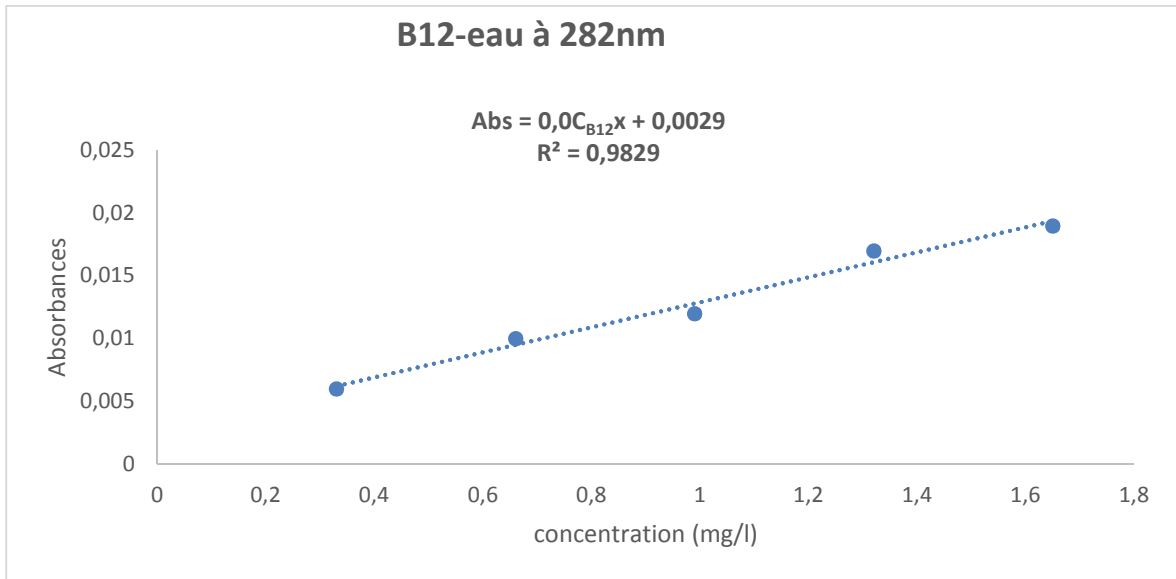
C (mg/l)	10	20	30	40	50
Abs	0,536	0,662	0,956	1,183	1,362



**Figure4 :** Courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique dans l'eau distillée

**Tableau 5 :** Absorbances des solutions de la vitamine B<sub>12</sub> en fonction de la concentration à 282 nm dans l'eau distillée

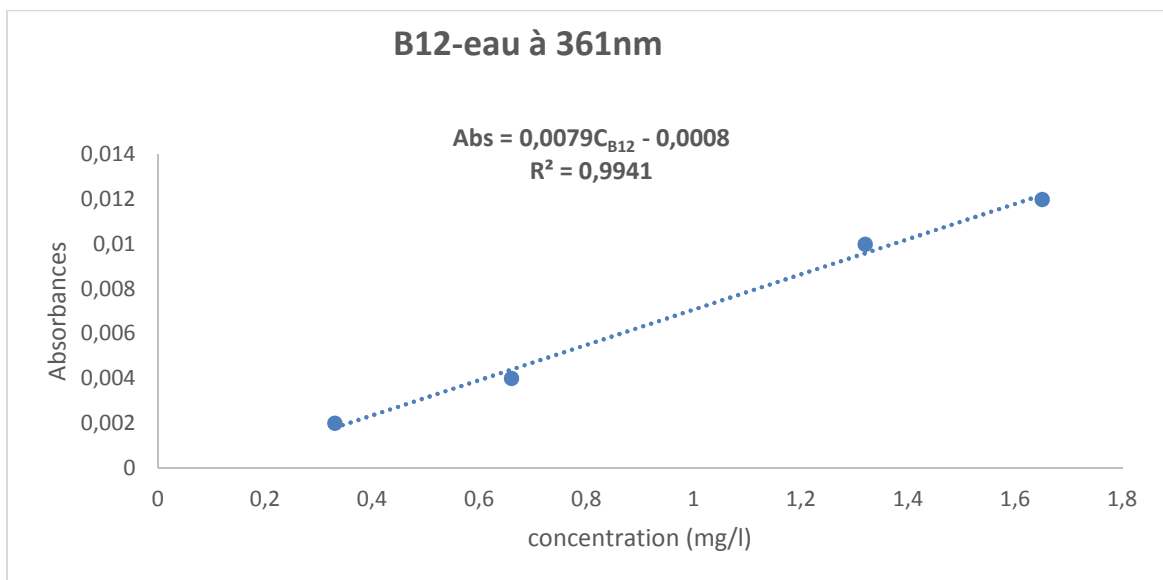
C (mg/l)	0,33	0,66	0,99	1,32	1,65
Abs	0,006	0,010	0,012	0,017	0,019



**Figure 5 :** Courbe de la vitamine B<sub>12</sub> dans l'eau distillée à 282nm

**Tableau 6 :** Absorbances des solutions de la vitamine B<sub>12</sub> en fonction de la concentration à 361 nm dans l'eau distillée

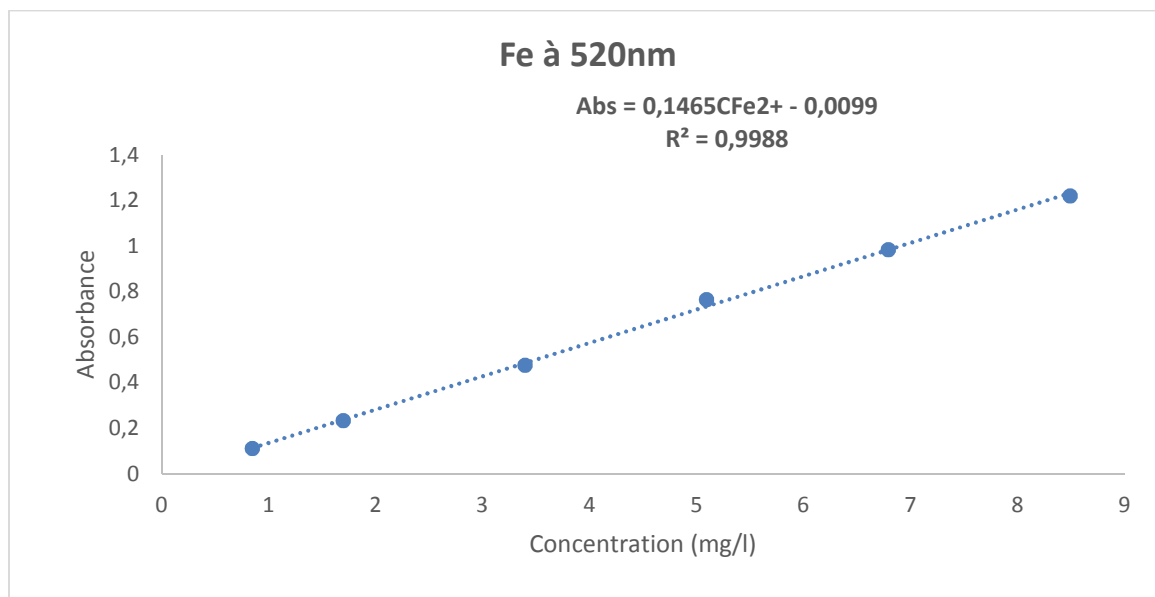
<b>C (mg/l)</b>	0,33	0,66	0,99	1,32	1,65
<b>Abs</b>	0,002	0,004	0,009	0,010	0,012



**Figure 6 :** Courbe de la vitamine B<sub>12</sub> dans l'eau distillée à 361nm

**Tableau 7** : Absorbances des solutions du fer en fonction de la concentration à 520 nm

C (mg/l)	0,849	1,698	3,396	5,094	6,792	8,49
Abs à 520nm	0,112	0,234	0,478	0,766	0,985	1,221

**Figure7** : Courbe d'étalonnage de fer à 520 nm

**Tableau 1 : Sources et apports recommandés des sels minéraux [01]**

Elément minéral	Sources	Apports journalière recommandés
Magnésium (Mg)	-Les céréales complètes -les légumineuses -Certaines eaux minérales	-Adulte : 300 mg. -Enfant : 13mg/Kg de poids. -Nourrisson : 0,35 à 0,45 g.
Phosp Phosphore (P)	-Les céréales et dérivés - viandes, poissons - œufs -fromages et produits laitiers.	-Adulte : 800 mg -Enfant : 900 mg -Nourrisson : 400 mg
Zinc (Zn)	-Produits laitiers -œufs	-Adulte : 10mg/j -Enfant : 9 mg/j -Nourrisson : 1mg/j
Fer (Fe)	-Viande de pigeon rôti -cacao en poudre -foie de volaille cuit -jaune d'œuf cru	Adulte : 12mg/j Enfant : 10 à 12 mg/j Nourrisson : 10 mg/j

**Tableau 2 : Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'ANM**

Groupes	Recommandations (UI)			
	AJR	BME	AQR	NS
Nourrissons				
0-6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6-12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
Enfants				
1-3 ans	400	800	600-800	2500
4-8 ans	200	800	600-800	2500
Adolescents				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14 -18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans		600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000

**Tableau 3 : des aliments riches en vitamine D [28]**

<b>Aliment</b>	<b>Teneur en vitamine D</b>
Huile de foie de thon (1c à thé)	250.000 U.I soit 6250 microgramme
Huile de foie de flétan (1c à thé)	12.500 U.I soit 310 microgramme
Huile de foie de morue (1c à thé)	440 U.I soit 11 microgramme
Saumon cuit (100g)	360 U.I soit 9 microgramme
Jaune œuf (100g)	350 U.I soit 8,75 microgramme
Maquereau cuit (100g)	345 U.I soit 8.5 microgramme
Sardines à l'huile (100g)	300 U.I soit 7,5 microgramme
Thon en conserve (100g)	300 U.I soit 7,5 microgramme
Œuf entier (1)	40 U.I soit 1 microgramme
Champignons (100g)	150 U.I soit 3,75 microgramme
Foie de veau (100g)	50 U.I soit 1,25 microgramme
Foie de bœuf cuit (100g)	40 U.I soit 1 microgramme
emmental (30g)	30 U.I soit 0,75 microgramme
Lait de vache (250ml)	15 U.I soit 0,375 microgramme
Beurre (10g)	4 U.I soit 0,1 microgramme

## SPECTRES DRX DE REFERENCE

### 1. Bicarbonate de Calcium $\text{CaCO}_3$

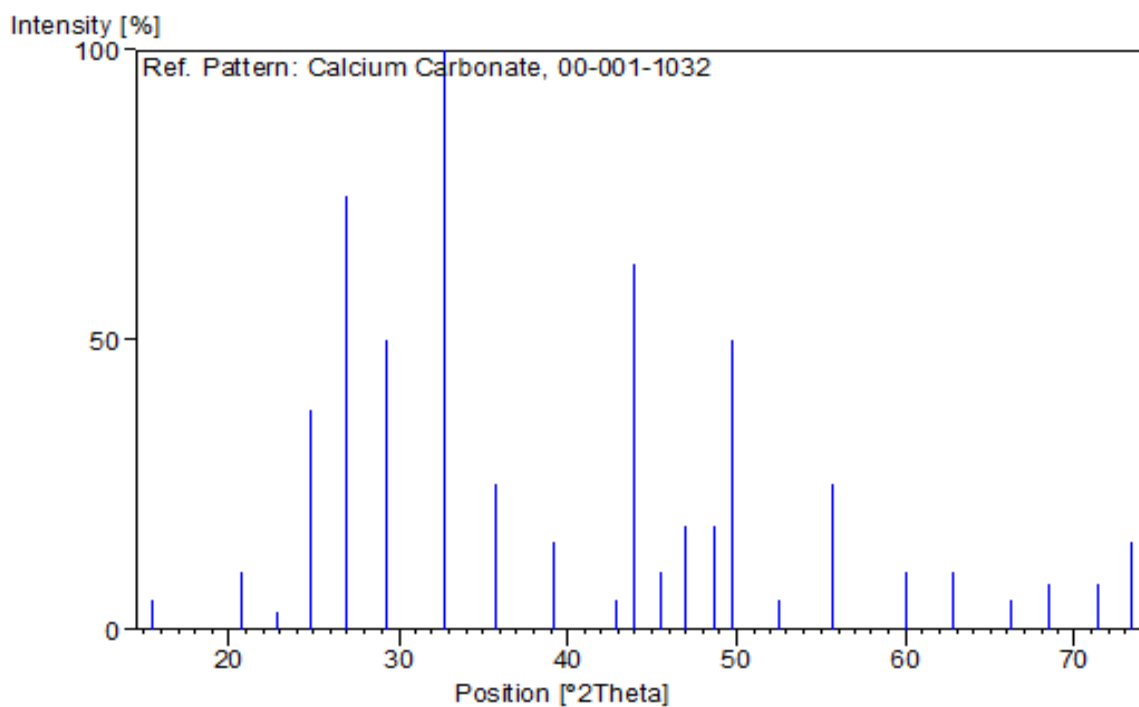


Figure 01 : Spectre de référence de  $\text{CaCO}_3$

### 2. Bicarbonate de soude $\text{CHNaO}_3$

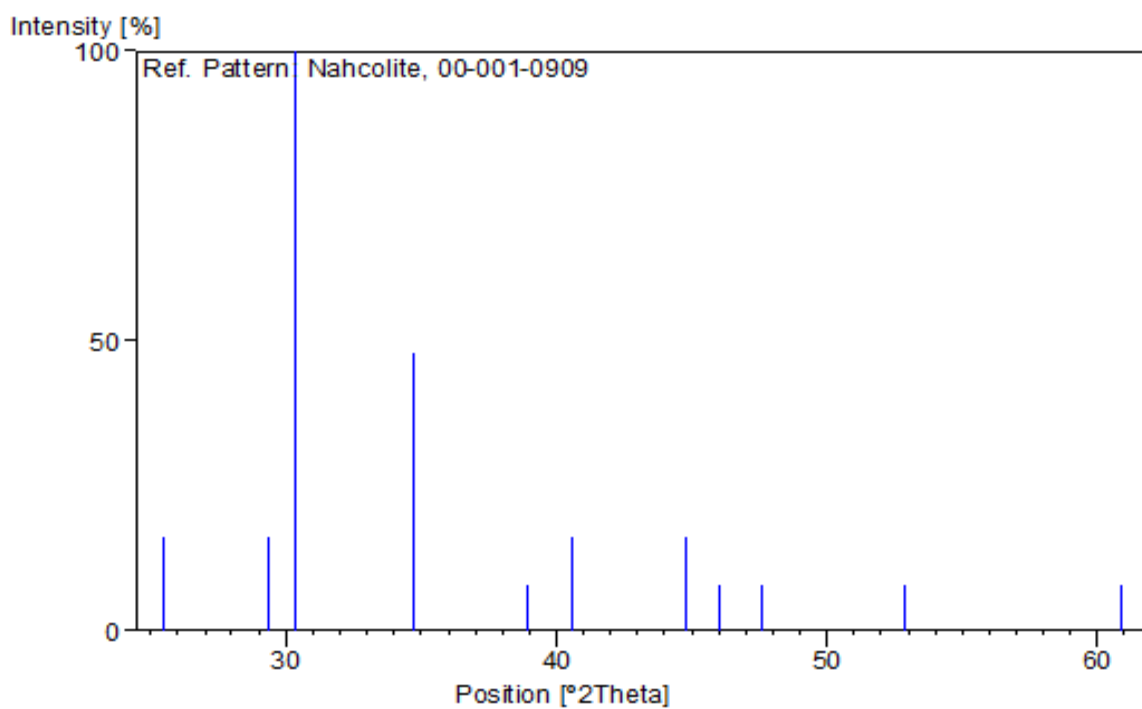


Figure 02 : Spectre de référence de  $\text{CHNaO}_3$



### 3. Acide citrique $C_6H_8O_7$

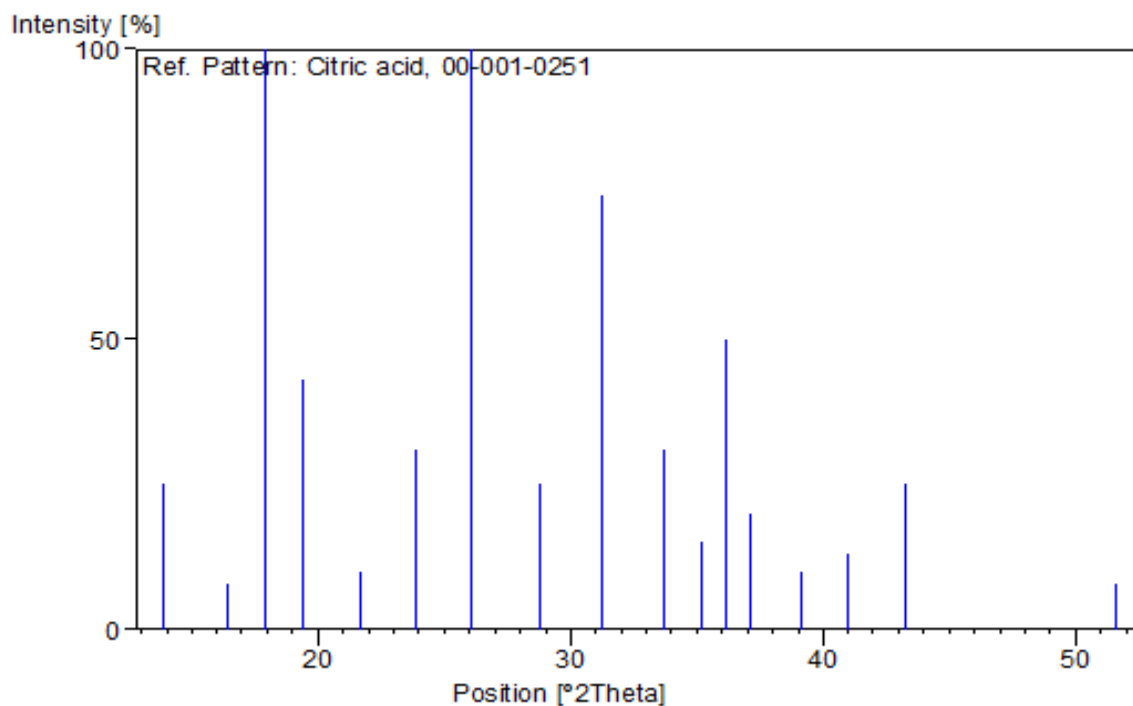


Figure 03 : Spectre de référence de  $C_6H_8O_7$

### 4. Sulfate ferreux $FeSO_4$

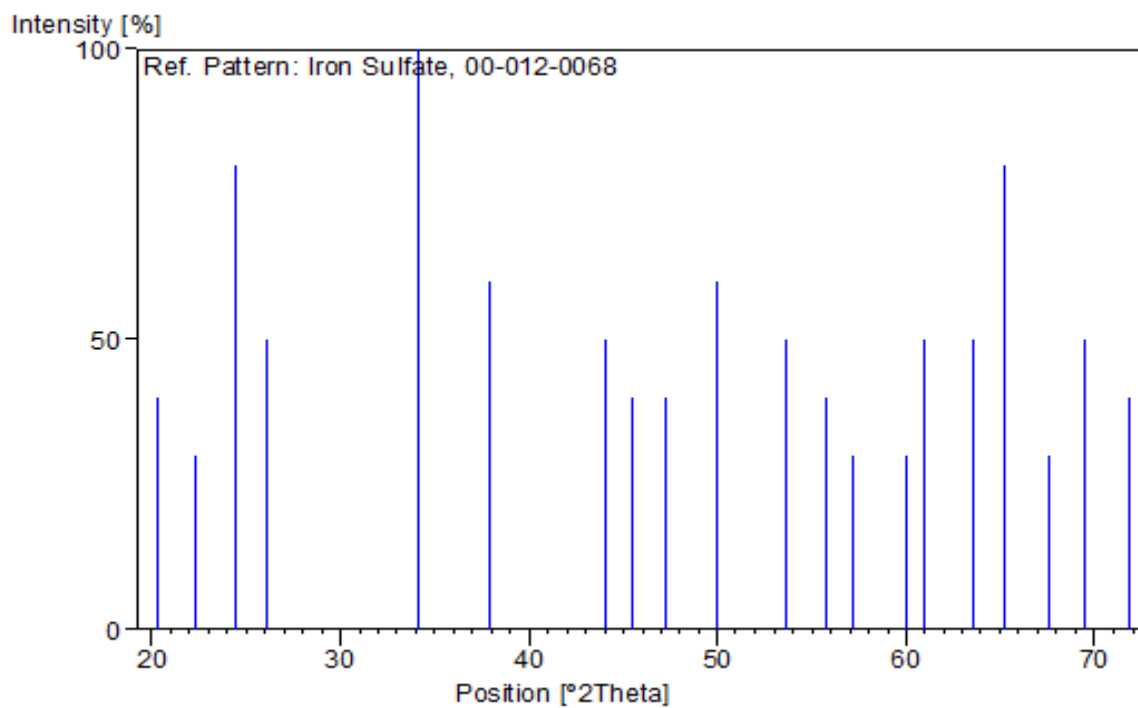


Figure 04 : Spectre de référence de  $FeSO_4$

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : Mickaël BLANC, « Propriétés et usage médical des produits de la ruche », Thèse doctorat, Université de LIMOGES, 2010.
- [2] : ABRAMS. Et STUF J.E. Calcium metabolism in girls: current dietary intakes to low rates of calcium absorption and retention during puberty. *The Am.J.Clin. Nutr*, Vol 60, n°5, p.739-743.
- [3] : Maud Annick Emma MOINECOURT, « L'alimentation en calcium de la truie reproductrice », thèse de doctorat .2002.
- [4] : Bergman et coll, *New England Journal of Medicine* 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.
- [5] : Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr* 2003;133:855S-61S.
- [6] : Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:385-98.
- [7] : Sler M, Turcotte R, Doyon J. Dysplasie fibreuse. *Encycl Med Chir Paris*, 2001: Elsevier ; Appareil locomoteur, 14-740,8p.
- [8] : Hefti F, Beguiristain J, Krauspe R, et al, « Osteochondritis dissecans » : a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society .*J Orthop* 1999 ; 8:231-45
- [9] : Robert H, Bahuaud J, Djian P, « Les techniques de réparation du cartilage pour lésion focale du genou », Paris, 2006.
- [10] : P. Jacques, M.D. Brown, « Actualités sur la maladie osseuse de Paget », Université Laval, Québec, 2011.
- [11] : J. Bernard, « Hématologie ». 2<sup>ème</sup> édition, Paris, 1996.
- [12] : SECK MACTAR, Effets des facteurs alimentaires sur la synthèse ruminale de vitamines B chez la vache laitière, Université LAVAL QUEBEC, 2012.
- [13] : C. PAKIN, « le dosage de vitamine de groupe B (acide pantothenique et cobalamine) dans les aliments après isolement chromatographique ». Thèse doctorat, Université LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG, 2004.
- [14] : K. SOW, Les anémies mégalo-blastiques par carence en acide folique et/ou en vitamine B12, Thèse doctorat, Université CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR. 2002.
- [15] : G.J. Cuskelly, K.M. Mooney, I.S. Young, Symposium on micronutrients therapy through the life cycle. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc.Nutr. Soc.*, 2007; 66: 548-58.

- [16] L.H.Allen, How common is vitamin B<sub>12</sub> deficiency? Am. J. Clin. Nutr., 2009; 89 (2): 693S-696S.
- [17] : A. Childs, D.Armstrong, La carence en vitamine B<sub>12</sub>-Est-ce réellement aussi simple? Toronto : Société canadienne de nutrition clinique. Rondes cliniques, 2002 ; 2 (5).
- [18] : E. Andrés, T. Vogel, L. Federici et coll., Cobalamin deficiency in elderly patients : A personal view. Curr.Gerontol.Geriatr.Res. 2008; article 848267.
- [19] : A.Chatelier, Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B<sub>12</sub>. Savez-vous toujours bien les distinguer ? Le Médecin du Québec, 2003; 38 (10):62-71.
- [20] : L.Disilva. Vitamine B<sub>12</sub>. What I didn't know. Can J DietPractRes 2003; 22 (suppl.) : 5.
- [21] : E.MURRY, Actualité sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques, Thèse de doctorat, Université JOSEPH FOURIER, 2011.
- [22] : Pascal QUINAULT, Les médecins généralistes pensent-ils à la carence en vitamine D chez la femme jeune douloureuse, Thèse doctorat, Université CLAUDE BERNARD LYON 1, 2008.
- [23] : M.F.Holick. Vitamin D deficiency. N.England J. Med., 2007; 357: 266-81.
- [24] : DR Fraser. Vitamin D. Lancet 1995;345 : 104-7.
- [25] : PLips. Vitamin D physiology. ProgBiophysMolecularBiol 2006; 92: 4-8.
- [26] : Anna MIELCZARSKA-SEMBLAT, Prévalence de la carence en vitamine D dans la population de la région de Meaux, Thèse doctorat, Université PARIS DIDEROT-PARIS 7, 2010.
- [27] : Fiche d'information, Département fédéral de l'intérieur DFI, Suisse, juin 2012.
- [28] : A. VATAN, La vitamine D : Ses propriétés et son utilisation en médecine humaine, Thèse doctorat, Université de LIMOGES, 2011.
- [29] : Fadhila SEKLI-BELAIDI, Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydantes du sérum sanguin, Thèse doctorat, Université de TOULOUSE, 2011.
- [30] : W. Lemerini, Contribution à l'étude des paramètres cinétiques de l'ascorbate oxydase de courgette verte (Cucurbitapepomedullosa). Ebauche d'un capteur optique pour le dosage de l'acide ascorbique, Mémoire de magistère, Université de Abou-BekrBelkaid-Tlemcen, 2006.
- [31] : H-D.Beltz, W.Grosch, P.Schieberle, Food Chemistry, 2004.
- [32] : M.Marez, l'acide ascorbique et son utilisation en tant qu'additif dans les industries alimentaires, 2004.
- [33] : Bioniche Pharma, CANADA, Belleville, 2001.
- [34] : J. R. Robinson, Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, édition Informa Health Care, 1987.

- [35] : Bulletin d'information du CAPP, N°36, Septembre 2005.
- [36] : La pharmacopée européenne, 6<sup>ème</sup> édition , 2008.
- [37] : J.M. Aiache, E. Beyssac, U. Hoffart, initiation à la connaissance d'un médicament, 5<sup>ème</sup> édition, Paris, 2008.
- [38] : A. Le Hir, Abrégé de la pharmacie galénique 7 ème édition , édition Masson, 1992.
- [39] : D.L. Wise, Handbook of Pharmaceutical controlled Release Technology, édition CRC Press, 2000.
- [40] : Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (Pharmacokinetic and clinicalevaluation), CPMP, EWP, 280, 96, London, 28 July 1999.
- [41] : B.Guillon ,V.Logel, conteneur tubulaire clos comportant un dispositif de compensation pour le conditionnement des comprimés effervescents, EP 1990291 B1 ; décembre2010.
- [42] : M. Chorasias, k. Jain, Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery system, Journal. Pharm. Sci 6 (1), 2003, pp. 33-66.
- [43] : S. Abdul, S.S. Poddar, A flexible technology for modified release of drugs: multi layeredtablets, Journal of Controlled Release 97, 2004, pp. 393-405.
- [44] : S. Silbernagl, A. Despopoulos, Atlas de poche de Physiologie, Médecine-Sciences - Flammarion, 2006
- [45] : H. Lüllmann, k. Mohr, A.Ziegler, ATLAS de poche de pharmacologie ,2<sup>ème</sup> édition.
- [46] : G.A. WAYCHUNAS. (1988) Luminescence, X-ray emission and new spectroscopies. Spectroscopic methods in mineralogy and geology. Review in Mineralogy, Mineralogical Society of America, vol. 18, F.C. Hawthorne ed., pp. 639-698.
- [47] : K. OLYMPIOS. (1999) Quelques méthodes de laboratoire en gemmologie. Mémoire de Diplôme d'Université de Gemmologie, Université de Nantes. 50 pages.
- [48] : Martindale : the complete drug reference, Pharmaceutical press, 34<sup>th</sup> Ed, Great Britain 2005.
- [49] : P.Malumba, S.Janas, C.Deroanne, T.Masimango, F.Béra; Structure de l'amidon de maïs et principaux phénomènes impliqués dans sa modification thermique ; Biotechnol.Agron.Soc.Environ.2011 15 (2), P 315-326.
- [50] : S.SAKO, A.N'ZI G, science et médecine (Rev. CAMES - Série A, Vol. OS), 2007.
- [51] : AH. Kibbe, Ph.D; Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 3<sup>th</sup>; 2002.
- [52] Guirous H., Synthèse et caractérisation de la polycaprolactone, Mémoire de magister, Université M'hamed Bougara-Boumerdes, 2011