



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريش

Université Mohamed El Bachir El Ibrahim B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine Des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Analyse et contrôle de qualité des denrées alimentaires

Thème

Développement d'un produit nutraceutique à base
d'*Artemisia herba alba*
Développement galénique

Présenté par :

AKMOUM Amina

BELFERKOUS Nadira

BELHADJ Asma

Devant le jury:

Président: Mr. MEKHALFI Hammoudi

(Univ.Mohamed El Bachir Ibrahim BBA)

Encadrant: Dr. AKBACHE Abderrazak

(Univ.Mohamed El Bachir Ibrahim BBA)

Examineur: Mr. GUISSOUS Moukhtar

(Univ.Mohamed El Bachir Ibrahim BBA)

Année universitaire : 2015/2016



Remerciement

On remercie « Dieu » le tout puissant, qui nous a donné la force et la volonté pour accomplir ce modeste travail.

On tient à présenter nos grandes reconnaissances à notre encadreur Dr A. Akbache d'avoir accepté de diriger notre recherche et pour ses nombreux conseils tout au long de ce travail.

On tient à témoigner notre profonde reconnaissance à M^{lle} Lydia Tir qui nous as dirigé toute au long de ce mémoire, on lui adresse nos sincères remerciements pour sa gentillesse, sa grande disponibilité son écoute et pour ses encouragements constants et ces nombreuses idées.

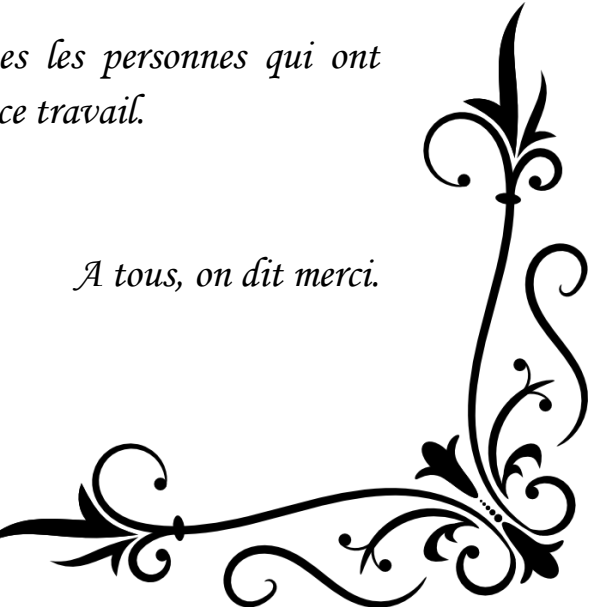

Nos remerciements à Saber Mebarkia qui nous a aidés durant la partie pratique, pour son assistance et ses qualités scientifiques qui ont assuré le bon déroulement de notre stage.

On tient également à remercier et exprimer nos profond respect aux membres de jury d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

Enfin on remercie toute l'équipe MYRALE Nutraceutical, avec qui on a eu le plaisir de travailler, ce sont des personnes dotées de qualités scientifiques et humaines exceptionnelles.

On remercie chaleureusement toutes les personnes qui ont participé de près ou loin à la réalisation de ce travail.

A tous, on dit merci.





Dédicace

*Avec l'intensité de mes émotions. Je dédie ce mémoire
À mes chers parents : tous les mots que je pourrais utiliser seraient
insuffisants pour vous témoigner l'amour que vous porter
Ce travail n'est que le fruit de votre soutien, de votre encouragement
répéter, de vos prières, de votre amour profond. Je souhaite que ce mémoire
vous apporte la joie.*

*Vous étés et vous resterais le but de ma vie. J'espère être à la hauteur de vos
attentes.*

Que dieu vous préserve.

*A mes chères sœurs « Sarah », « Sabrina » et « Hanane » merci, vous êtes
toujours là pour me soutenir,*

A mes très chers frères « Samy » et « Houssem »

A mon homme, mon compagnon.

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel et ton profond attachement
m'ont permis de réussir mes études.*

Que dieu te garde pour moi.

*À ma belle-mère : tu représente pour moi le symbole de la bonté, la source de
tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et
de prier pour moi.*

*À mon beau père : je te dédie ce travail en témoignage de mon profond
amour.*

Que dieu le tout puissant t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes grands-parents, qu'Allah les accueille en son vaste paradis.

À toute la famille : mes tantes, mes oncles, cousin et cousines.



AMINA



Dédicace

*C'est avec un très grand honneur que je dédie ce
modeste travail à :*

A Mon très cher père Abderrahmane

*Aucun dédicace ne saurait exprime l'amour, l'estime, et le respect
que j'ai toujours pour vous, rien au monde ne vaut les fournis
jour et nuit pour mon éducation et mon bien être ce travail et le
fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et
ma formation le long de ces années.*

Que dieu le tout puissant l'accueille en son vaste paradis.

A Ma tendre mère Baya.

*Tu présentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de
dévouement.*

*Qui n'a pas cessé de m'encourager, tu as fait plus qu'une mère
puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur
vie et leur étude.*

A Ma grande mère Fatima.

Que dieu le tout puissant l'accueille en son vaste paradis.

Ames chères frères : Tahar Houari Yacine Youcef.

A mes chers sœurs : Djamilia Assia Fouzia Khalida Meriem.

*A : Lahcen Fatima Abderrahmane Khadija Farouk Ouais Hadjer
Yassmin.*

*A mes amies: Nassima Samiha Nadira Amina Nadia Nadia
Fatima Zoulikha Hanene Soumia Asma Manel.*



ASMA



Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le
respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que
Je dédie ce travaille*

*A ma très chère mère et mon père pour leurs sacrifices.
Je souhaite que dieu les gardes et les protège.*

*A ma grand-mère qui a tant sacrifié pour nous
A mon très cher frère*

*Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots ne
suffisent guère pour exprimer l'attachement et l'amour que je
porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé
et de réussite*

*Ames sœurs qui n'ont cessées d'être pour moi des exemples de
persévérance, de courage et de générosité merci pour tes efforts.*

*A toute ma famille ainsi qu'à mes amis
A tous les membres de ma promotion*

*A Mlle Lydia qui ne cessé pas de me conseillée. Cette humble
dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde
estime.*

*Un grand merci pour mon Encadreur DR: Akbach.A
A mes Professeurs qui m'ont soutenu dans ma carrière
A toutes personnes qui me connaisse de loin ou de près*



Nadira

Liste des abréviations

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

DNID : Diabète Non Insulinodépendant.

ISO : International Standard Organisation.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PA : Principe Actif.

RGO : Reflux Gastro Œsophagien.

Liste des figures

Figure 01	: <i>Plante d'Artemisia herba alba</i>	03
Figure 02	: Partie aérienne d' <i>Artemisia herba alba</i>	04
Figure 03	: Partie souterraine d' <i>Artemisia herba alba</i>	05
Figure 04	: Comprimeuse rotative accura 20D4.....	17
Figure 05	: Différentes étapes de la compression sur machine rotative.....	21
Figure 06	: Test d'écoulement.....	21
Figure 07	: Test de tassement.....	22
Figure 08	: 100% <i>Artemisia herba alba</i>	28
Figure 09	: 75% <i>Artemisia herba alba</i> 25% Amidon.....	28
Figure 10	: 50% <i>Artemisia herba alba</i> 50% Amidon.....	28
Figure 11	: 25% <i>Artemisia herba alba</i> 75% Amidon.....	28
Figure 12	: 75% <i>Artemisia herba alba</i> 25% Sucre glace.....	29
Figure 13	: 50% <i>Artemisia herba alba</i> 50% Sucre glace.....	29
Figure 14	: 25% <i>Artemisia herba alba</i> 75% Sucre glace.....	29
Figure 15	: 75% <i>Artemisia herba alba</i> 25% Lait en poudre.....	29
Figure 16	: 50% <i>Artemisia herba alba</i> 50% Lait en poudre.....	29
Figure 17	: 25% <i>Artemisia herba alba</i> 75% Lait en poudre.....	30
Figure 18	: 50% <i>Artemisia herba alba</i> 50% Datte.....	30
Figure 19	: Comprimés finales (40% <i>Artemisia herba alba</i> , 60%Datte).....	30
Figure 20	: Produit final.....	31
Figure 21	: Uniformité de masse de 20 comprimés.....	32

Liste des tableaux

Tableau I	: Systématique et classification d' <i>Artemisia herba-alba</i>	06
Tableau II	: Principales caractéristiques de la comprimeuse utilisée.....	18
Tableau III	: Proportions des excipients utilisés pour mise en forme des poudres.....	20
Tableau IV	: Uniformité de masse des comprimés.....	24
Tableau V	: l'aptitude d'écoulement.....	26
Tableau VI	: L'aptitude à l'écoulement en fonction des indices.....	26
Tableau VII	: Paramètres mesurés pour la friabilité.....	33

Table des matières

Remerciment	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Table des matières	
Introduction.....	01

Partie bibliographiques

Chapitre I: Présentation de la plante Artemisia herba alba

I.1. origine et répartition géographique.....	03
I.2. Origine.....	03
I.3. Répartition géographique.....	03
I.4. Description botanique.....	04
I.5. Répartition et écologie de la plante.....	05
I.6. Systématique et classification.....	05
I.7. Usage de la plante.....	06

Chapitre II: Troubles digestifs

II.1. Définition.....	07
II.2. Les différents types des troubles digestifs.....	07
II.2.1. Constipation.....	07
II.2.2. Diarrhée.....	07
II.2.3. Le reflux gastro-œsophagien.....	08
II.2.4. Aérophagie, ballonnements et météorisme.....	09
II.3. Phytothérapie.....	09

Chapitre III: Nutraceutique et développement galénique

III.1. Définition.....	10
III.2. Les formes galéniques.....	10
III.2.1. Les principes actifs.....	10
III.2.2. Excipient.....	10
III.3. Les formes galéniques.....	11
III.3.1. Les formes solides.....	11
III.3.2. Les formes liquides.....	12
III.3.3. Forme pâteuse et semi-solide.....	13
III.4. Contrôle de qualité des produits pharmaceutiques.....	14
III.4.1. Tests des poudres.....	14
III.4.1.a. Test d'écoulement.....	14
III.4.1.b. Test de tassement.....	14
III.4.1.c. Compressibilité.....	14
III.4.2. Contrôle de qualité des comprimés.....	14

III.4.2.1. Les tests mécaniques des comprimés.....	15
III.4.2.2. Les tests de biodisponibilité	16

Partie expérimentale

Matériel et méthodes

IV.1. Matériel.....	17
IV.1.1. Comprimeuse rotative (accura 20-D4).....	17
IV.1. 2. Appareillage.....	18
IV.1.3. Petits matériel.....	19
IV.1.4. Produits.....	19
IV.2. Méthodes.....	19
IV.2. 1.Hygiène et sécurité.....	19
IV.2.2. Choix des excipients.....	19
IV.2.3. Compression.....	20
IV.2.4. Contrôle des poudres.....	21
IV.2.4.1. Ecoulement.....	21
IV.2.4.2. Tassement.....	22
IV.2.4.3. Compressibilité.....	22
IV.2.5. Méthodologie de fabrication des comprimés.....	23
IV.2.5.1. Les étapes de production.....	23
IV.2.6. Contrôle pharmaco-technique des Comprimés.....	24
IV.2.6.1. Uniformité de masse.....	24
IV.2.6.2. Friabilité.....	25

Résultats et discussion

V.1. Contrôle physique des poudres.....	26
V.1.1. Ecoulement et tassement.....	26
V.1.2. Compressibilité.....	27
V.2. Préparation des comprimés.....	28
V.2.1. Les essais.....	28
V.2.2. Acceptabilité finale des comprimés.....	30
V.2.3. Produit final.....	31
V.3 contrôle pharmaco-technique des comprimés.....	32
V.3.1. Uniformité de masse.....	32
V.3.2. Friabilité.....	33
Conclusion.....	34

Références bibliographiques

Glossaire

Résumé

Introduction

Introduction

Le rapport entre l'homme et le monde végétal a toujours été un rapport étroit, d'où le recours aux plantes pour les divers maux dont peut souffrir l'être humain. Que ton aliment soit ton remède, cette phrase dite il ya 2500 ans par Hypocrate, illustre très bien la place privilégiée des plantes dans la vie de l'être humain. En complément à cette approche nutritionnelle fondamentale, l'être humain a certainement su très tôt utiliser sous diverses formes des plantes spécifiques pour soigner la maladie.

La phytothérapie est une façon de mettre à profit les propriétés thérapeutiques des végétaux en utilisant les plantes sous formes de préparation dites « galéniques ». *L'Artemisia herba-alba*, est une plante nord-africaine très répandue en Algérie, utilisée fréquemment pour ses propriétés thérapeutiques, et essentiellement dans le cas des troubles digestifs.

L'utilisation des plantes pour se soigner, est une habitude ancestrale, transmise de génération en génération. Les produits thérapeutiques à base des plantes n'ont fait leur apparition que récemment mais trouvent un intérêt grandissant de la part des adeptes de la phytothérapie.

Le recours à la formulation galénique des différentes parties des plantes, fait appel à des moyens de productions semblables aux industries pharmaceutiques telles que les automates chargés de la production des comprimés, mais aussi fait appel aux règles et aux consignes d'hygiène qui se doivent d'être aux normes des industries pharmaceutiques.

Néanmoins, la fabrication galénique ne doit pas rester sans contrôle, c'est pour cela que les mêmes contrôles pharmacothechnique sont imposés à l'industrie des compléments alimentaires qu'à celle des médicaments. Les contrôles pharmacothechnique tels que : les tests de sécabilité, friabilité et dissolution, sont des moyens indispensables pour mettre en évidence de possibles failles au niveau de la production et la formulation des différents formes galéniques.

Le présent travail est scindé en deux parties :

Une partie bibliographique, consacrée à un rappel sur la plante *artemisia herba alba*, sa répartition géographique, son étude botanique ainsi que son utilisation, essentiellement dans le traitement des troubles digestifs.

Une partie expérimentale, qui consiste à la formulation d'un produit nutraceutique à base de poudre d'*artemisia herba alba* comme fraction thérapeutique. Ainsi que le contrôle pharmacothechnique applicable à toutes les étapes de la production, en partant du contrôle de la poudre utilisée jusqu'au comprimé étant le produit fini.

Partie
bibliographique

Chapitre I

*Présentation de la
plante Artemisia
herba alba*

I.1. origine et répartition géographique

Artemisia herba alba a été décrite par l'historien grec Xénophon au début du IV siècle avant J-C, dans les steppes de la Mésopotamie. Elle a été ensuite répertoriée en 1779 par le botaniste espagnol Ignacio Claudio de Assoydel Rio. C'est une plante essentiellement fourragère, très appréciée par le bétail, elle présente une odeur caractéristique d'huile de thymol et un goût amer d'où son caractère astringent. (Eloukili., 2013)

I.2.Origine

Artemisia est le nom de guerre des armoises, il provient de celui de la déesse grec que de la chasse Artémis, la diane des romains, patronne des vierges à cause des bienfaits de cette herbe. Herba alba signifie herbe blanche.

Plusieurs noms sont attribués à cette plante, thym des steppes, absinthe du désert, etc. En Afrique du Nord et au Moyen-Orient, on l'appelle Maroc Au, régions les selon *khorsani shih* ou *shih* communément occidental, elle porte aussi le nom de *kaysoum* En tamazight (berbère), l'armoise se dénomme "izerg". Le nom anglais *Wormwood* (attribué à toutes les armoises) fait allusion à son pouvoir vermifuge bénéfique pour l'homme et le bétail. (Khirdine., 2012)



Figure 1 : Plante d'*Artemisia herba alba* (Floche., 1989)

I.3. Répartition géographique

L'*Artemisia herba alba* est une plante spontanée très répandue en Afrique du nord et au moyen orient, elle affectionne les climats secs et chauds et existe sous forme de peuplements importants dans les zones désertiques.

C'est une plante steppique des régions Irano-touraniennes, prédominante dans les steppes d'Espagne ainsi que dans le désert de Sinäi.

Au Maroc, *L'Artemisia herba alba* se rencontre à l'état spontané, il n'est pas rare de trouver des zones de plusieurs dizaines de kilomètres de rayon où seule *l'Artemisia herba alba* règne dans un paysage quasi-désertique. Le Maroc attache beaucoup d'importance à cette plante qui constitue un excellent moyen naturel de lutte contre l'érosion et la désertification.

En Algérie, *l'Artemisia herba alba*, connue sous le nom de « *Chih* » ou encore appelé *semen-contra* de barbarie, couvre près de six millions d'hectares dans les steppes, elle se présente sous forme de buissons blancs, laineux et espacés. (Goris., 1967)

I.4. Description botanique

I.4.1. Partie aérienne

- Tige : ou partie ligneuse, ramifiée de 30 à 50 centimètres de long, très feuillée avec une couche épaisse. La touffe des tiges est plus importante selon la pluviométrie.
- Feuilles : elles sont courtes, alternées, très divisées, laineuses, blanches et pubescentes. Elles diminuent de taille au fur et à mesure que les rameaux s'allongent. Cette diminution de taille des feuilles entraîne une réduction considérable de la surface transparente, et par conséquent, permet à la plante de résister à la sécheresse.
- Fleurs : elles sont groupées en grappes, à capitules très petites (3/1.5mm) et ovoïdes. L'involucre est à bractées imbriquées, le réceptacle floral est nu avec deux à cinq fleurs jaunâtres par capitule toutes hermaphrodites.

Le calice est pentamère et est toujours réduit, la corolle est gamopétale et pentamère et peut se présenter sous trois formes différentes : tubuleuse, bilabiée ou ligulée. (Messai., 2015)



Figure 2 : Partie aérienne d'*Artemisia herba alba* (Aidoud., 1989)

I.4.2. Partie souterraine ou racine

Elle se présente sous forme d'une racine principale, ligneuse et épaisse, bien distincte des racines secondaires et qui s'enfonce dans le sol tel un pivot.

La racine pénètre profondément jusqu'à 40 à 50 centimètres et ne se ramifie qu'à cette profondeur. La croissance végétative de la plante a lieu à l'automne (feuilles de grande taille), puis dès la fin de l'hiver et au printemps (feuilles plus petites). (Messai., 2015)

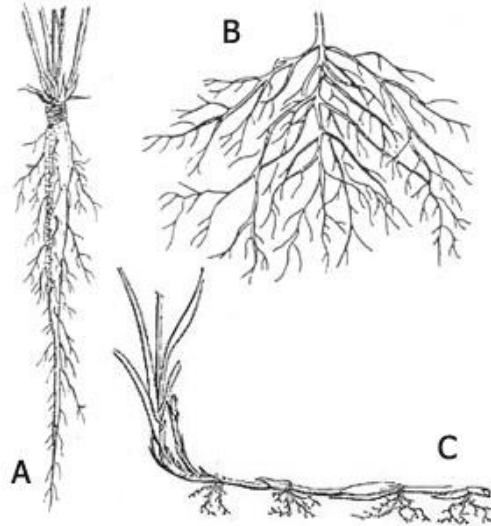


Figure 3 : Partie souterraine d'*Artemisia herba alba* (Bouraoui et al., 2003)

I.5. Répartition et écologie de la plante

Artemisia herba alba est un arbuste médicinal et aromatique sauvage, qui pousse dans les zones arides du bassin méditerranéen, s'étendant au nord-ouest de l'Himalaya. Elle pousse dans les hautes plaines steppiques, les déserts du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord. En Afrique du Nord, les superficies occupées par les steppes à *l'Artemisia herba alba* sont évaluées à plus de dix millions d'hectares.

Dans le sud, cette plante pousse sur les sols bruns steppiques de texture moyenne et en extrême sud sur les sols sableux. Elle résiste à la sécheresse, supporte le gypse et des niveaux de salinité modérément élevés. (Bendjilal et al., 1984)

I.6. Systématique et classification

Le genre *Artemisia* appartient à la famille des composés, il comprend environ 400 espèces regroupées en quatre sections : *Abrotanum*, *Absinthium*, *Seriphidium* et *dracunculus*.

Tableau I : Systématique et classification d'*Artemisia herba alba*. (Messai., 2015)

Phylum (embranchement)	Angiospermeae
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	Artemisia
Espèce	<i>Artemisia herba alba</i>

I.7. Usage de la plante

I.7.1. Usage thérapeutique

Artemisia herba alba a été utilisée dans la médecine traditionnelle par de nombreuses cultures depuis l'Antiquité. Cette espèce a fait l'objet de nombreux travaux qui ont révélé plusieurs effets biologiques et pharmacologiques : l'hypocholestérolémie, hypoglycémiant, antispasmodique, activité antimicrobienne qui a été prouvée en 1979 que l'huile essentielle de *l'Artemisia herba alba* est active contre quatre souches bactériennes : deux Gram⁺ (*staphylocoques* et *streptocoques*) et deux Gram⁻ (*E coli* et *Salmonella typhosa*) et ceci en inhibant leur croissance (activité bactériostatique). (Flament., 2012). La plante est aussi utilisée en tant que remède de l'inflammation du tractus gastro-intestinal. (Mohamed., 2010)

En Algérie, les études portant sur *Artemisia herba alba* ont mis en évidence plusieurs activités biologiques : l'huile essentielle de la plante a révélé une activité antifongique contre *Candida* et *Microsporum*, *Candida albicans*. Dans une étude pour l'évaluation de l'activité anti oxydante des composés phénoliques de certaines plantes médicinales algériennes y compris *Artemisia herba alba*, a montré que cette plante est douée d'une forte activité anti oxydante. En Irak, elle est préparée avec le thé et constitue l'une des formes d'automédication contre le diabète non insu lino-dépendant (DNID). (Wright., 2002)

I.7.2. Usage alimentaire

En alimentation, *l'Artemisia herba alba* est considérée comme l'arôme de certaines boissons comme le thé ou le café. Néanmoins, son usage dans l'industrie alimentaire reste très limité à cause de la toxicité de la bêta thujone dont le taux ne doit pas dépasser 5mg/kg. (Flament., 2012)

Chapitre II

Troubles digestifs

II.1. Définition

Les troubles digestifs regroupent un ensemble des symptômes liés au fonctionnement de l'appareil digestif. Les maladies à l'origine des troubles digestifs, aigus ou chroniques sont très nombreuses, il faut donc consulter pour qu'un diagnostic précis soit posé. (Paloma., 2012)

II.2. Les différents types de troubles digestifs**II.2.1. Constipation**

Terme utilisé le plus souvent pour désigner le ralentissement du transit des intestins s'associant à une diminution du nombre de selles émises, un retard à l'exonération.

II.2.1.a. Les causes

Le plus souvent la constipation est le résultat d'une modification de l'alimentation (pauvre en fibres, excès de sucre, changement d'habitude, stress, etc.). (Gibbon., 2000)

II.2.1.b. Traitement phytothérapeutique

Laxatifs de lest : Principes actifs: fibres, mucilages.

Laxatifs lubrifiants : Principes actifs: huile, mucilage.

II.2.1.c. Plante médicinale: olive (huile). (Belon., 1997)**II.2.2. Diarrhée**

Il existe deux types de diarrhées: Diarrhée aiguë et chronique, fébrile et non.

II.2.2.a. Diarrhée Aiguë

Elle se définit par l'émission de selles dont le poids dépasse 300 grammes par jour. Soit 3 fois par jour ou plus de selles liquides.

❖ Les causes

Pour les diarrhées fébriles, elles surviennent à la suite d'une :

- Infection bactérienne (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*).

- Infection virale : Les virus les plus souvent en cause, surtout chez l'enfant sont les Virus de type entérovirus (Rotavirus, Parvovirus, Coxsackie, Adénovirus). (Gilman et al., 1991)

II.2.2.b. Diarrhée chronique

Emission de selles liquides (au moins 3 selles/j) depuis plus d'un mois, de façon continue, permanente ou intermittente.

❖ Les Causes

La diarrhée relève des germes, dont certains apportés par l'eau, les aliments etc.

- *Candida albicans*
- *Salmonelles non.typhi, Shigella, E. coli, Campylobacter, yersinia.*

(Grahame et al., 1991)

❖ Le traitement Phytothérapique

Les anti-diarrhéiques : Ce sont les plantes à tanins, qui sont astringents, c'est à dire qu'ils ont la propriété de resserrer les tissus et de diminuer les sécrétions.

❖ **Plantes médicinales:** le fraisier, la carotte, le noyer, le cognassier.

(Mycek et al., 2000)

II.2.3. Le reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est caractérisé par une remontée d'acide gastrique dans l'œsophage provoquant des brûlures épigastriques, des remontées acides voire des régurgitations. (Westmoreland et al., 1994)

II.2.3.a. Les causes

Sont très nombreuses et diverses. Un RGO peut être dû :

- A une diminution de la masse musculaire sphinctérienne et/ou à une perturbation de la physiologie des fibres musculaires.
- Augmentation de la pression intra abdominale. (Martyn., 1989)

II.2.3.b. Le traitement phytothérapique

L'anti reflux

Principes actifs : les alginates

Action: lorsqu'ils sont avalés après les repas, ils se positionnent au-dessus du bol alimentaire, ils gonflent et forment un gel protégeant la muqueuse œsophagienne lors d'un reflux et réduisent le nombre et la durée moyenne des épisodes de RGO par son effet de barrière physique.

II.2.3.c. Plantes médicinales: fucus, laminaires (Mycek et *al.*, 2000)**II.2.4. Aérophagie, ballonnement et météorisme**

Ces phénomènes sont la conséquence d'une augmentation du volume des gaz dans une partie plus ou moins étendue du tube digestif. (Bigard M., 2001)

II.2.4.a. Les causes

Ingestion exagérée de gaz lors:

- De l'ingestion des aliments contenant de l'air: soufflés, mie de pain, boissons gazeuses.

Excès de production lors:

- D'une colite de fermentation.
- D'une colite de putréfaction.

II.2.4.b. Le traitement phytothérapeutique

Les carminatifs

Action: par leur action stimulante sur les sécrétions gastriques et salivaires, ainsi que sur la motilité de l'intestin, ils ont la propriété d'accélérer l'expulsion des gaz intestinaux. (Bigard M., 2012)

II.2.4.c. Plantes médicinales: la badiane, le carvi, le fenouil. (Mycek et *al.*, 2000)**II.3. Phytothérapie**

Le mot phytothérapie provient de deux mots grecs qui signifient essentiellement «soigner avec les plantes». (Gérard et *al.*, 1852)

La Phytothérapie est une médecine qui utilise des plantes ou la seule "partie active" de ces plantes ayant des propriétés thérapeutiques. (Mohammedi., 2012)

Chapitre III

Nutraceutique

et développement

galénique

III.1. Définition

Le terme nutraceutique fait référence à l'ingrédient actif présent à l'état naturel dans un aliment qui procure un effet bénéfique pour la santé. Par exemple, l'aillicine est une substance naturellement présente dans l'ail qui a un effet antioxydant protecteur contre les maladies cardiovasculaires et le cancer. L'aillicine est donc un nutraceutique, et ce aussi bien lorsqu'elle est à l'état naturel que lorsqu'elle est commercialisée sous forme de poudre ou de comprimé. (Berger et *al.*, 2003)

III.2. Les formes galéniques

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients. (Pharmacopée Européenne., 2005)

III.2.1. Les principes actifs**III.2.1.a. Définition**

Le ou les principes actifs d'une plante médicinale sont les composants naturellement présents dans cette plante, ils lui confèrent son activité thérapeutique. Ils représentent quelques pour-cent à peine du poids total de celle-ci, mais ce sont eux qui en sont l'élément essentiel. (Benghanou., 2009)

III.2.1.b. Différents principes actifs

- Alcaloïdes.
- Saponines (ou saponosides).
- Flavonoïdes.
- Tanins.

Principe actif (PA), seul ou associé, qui est le support de l'activité thérapeutique. (Benghanou., 2009)

III.2.2. Excipient**III.2.2.a. Définition**

La pharmacopée décrit les excipients comme: des substances ou mélanges de substance inactive par elle-même sur la maladie, qui utilisée dans la formulation facilite la préparation et l'emploi du médicament. (kouassi., 2009)

III.2.2.b. Les types d'excipients

- Diluant : excipient de remplissage dont les principales caractéristiques souhaitées sont: - Inertie - Bonne coulabilité - Hydro solubilité (lactose, amidons).
- Liant : agent d'adhésion, Permet la cohésion des particules de poudres entre elles.
- lubrifiant: faciliter ou améliorer l'écoulement du mélange de poudre (Lubrifiants hydrophobes: Talc).
- Colorant (aspect et identification).
- Édulcorant et aromatisant (goût) : excipient de confort d'administration, masquer la saveur désagréable du mélange de poudre (Saccharose, Saccharinate de sodium).

(Benghanou., 2009)

III.3. Les formes galéniques**III.3.1. Les formes solides****III.3.1.a. Les comprimés**

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant des particules. Les comprimés sont destinés à la voie orale.

On distingue plusieurs catégories de comprimés :

- Les comprimés nus ou non enrobés.
- Les comprimés enrobés.
- Les comprimés effervescents.
- Les comprimés solubles.
- Les comprimés dispersibles.
- Les comprimés orodispersibles.
- Les comprimés gastro résistants. **(Enderline et al., 2007)**

III.3.1.b. Les capsules

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance active.

Plusieurs catégories des capsules peuvent être distinguées :

❖ **Capsule à enveloppe dure ou gélule**

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique.

Le principe actif, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), est introduit dans l'une des deux parties, puis la seconde est emboîtée sur la première. **(Lahnin., 2002)**

❖ **Capsule à enveloppe molle**

Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celles des capsules à enveloppe dure. L'enveloppe ne comporte qu'une partie et présente des formes variées. **(Laurent., 2014)**

III.3.1.c. Les granulés

Les granulés sont des préparations constituées des grains solides secs, formant chacun un agrégat des particules de poudre d'une solidité suffisante pour permettre diverses manipulations.

Plusieurs catégories des granulés peuvent être distinguées :

- Les granulés effervescents.
- Les granulés enrobés.
- Les granulés à libération modifiée.
- Les granulés gastro résistants. **(Lahnin., 2002)**

III.3.1.d. Poudres orales

Les poudres orales sont des préparations constituées des particules solides sèches, libres et plus ou moins fines. Elles contiennent une ou plusieurs substances actives additionnées ou non d'excipients. Elles se présentent soit sous forme de préparations unies doses (sachet), soit sous forme de préparations multi doses. **(Caroline., 2004)**

III.3.2. Les formes liquides

Les formes liquides représentent les formes les plus adaptées aux enfants en bas âge. La facilité d'administration représente leur principal avantage. **(Driad., 2009)**

III.3.2.a. Solutions

Les solutions sont obtenues par une mise en solution et dissolution du ou des principes actifs en phase aqueuse. Cette forme n'est applicable qu'aux principes actifs solubles et présentant des caractéristiques de goût favorables. **(Flament., 2012)**

III.3.2.b. Sirops

Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose. **(Auréli., 2005)**

III.3.2.c. Suspensions

Les suspensions sont classiquement préparées lorsque le principe actif ne peut être dissous dans l'eau ou lorsque le principe actif possède des caractéristiques de goût défavorables. **(Auréli., 2005)**

III.3.2.d. Emulsions

Les émulsions de type lipophile/hydrophile sont préparées par dispersion d'une phase huileuse dans une phase aqueuse en ajoutant un agent émulsifiant. **(Flament., 2012)**

III.3.3. Forme pâteuse et semi-solide**III.3.3.a. Gel**

La forme gel est souvent mieux tolérée que la forme liquide et possède une biodisponibilité plus régulière. **(Flament., 2012)**

III.3.3.b. Pommades

Sont des Préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides. Elles sont utilisées pour un traitement local. **(Jean., 2010)**

III.3.3.c. Crèmes

Préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide. **(Flament., 2012)**

III.3.3.d. pâtes

Pommade très épaisse renferme beaucoup de principe actif sous forme de poudre. **(Nokhodchi et al., 2007)**

III.4. Contrôle de qualité des produits pharmaceutiques

Selon l'International Standard Organisation (ISO), le mot «*qualité*» peut être définie comme : « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites ». D'après les bonnes pratiques de fabrication (BPF) européennes, lorsqu'on parle de la « qualité du médicament », il s'agit de la qualité à satisfaire pour répondre aux besoins des malades. (Koissi., 2008)

III.4.1. Tests des poudres

La coulabilité se définit comme l'ensemble des aptitudes qui rendent le matériau pulvérulent apte à s'écouler. (Amal., 2013)

III.4.1.a. Test d'écoulement

Le test d'écoulement consiste à chronométrer le temps de passage (exprimé en secondes et en dixièmes de secondes) de 100 g de poudre à travers un entonnoir normalisé. Il permet d'évaluer la facilité d'écoulement de la poudre, donc d'en évaluer la fluidité et la coulabilité en effectuant trois déterminations. (El mardi., 2014). Les résultats de ce test dépendent notamment de la taille et de la forme des particules ainsi que des conditions de conservation du produit à examiner. (Amal., 2013)

III.4.1.b. Test de tassement

Le tassement des poudres représente la capacité des particules à se réarranger spontanément sous l'effet de sollicitations mécaniques. Le test décrit par la pharmacopée Européenne consiste à étudier la densification des matériaux Pulvérulents, placés dans une éprouvette sous l'effet de «chutes» successives et normalisées. Il permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans les matrices de compression. (Kouassi., 2009)

III.4.1.c. Compressibilité

La compressibilité est un milieu granulaire et liée aux propriétés d'écoulement car elle est représentative des forces inter granulaires et donc, indirectement de la cohésion du milieu. (Khireddine., 2012)

III.4.2. Contrôle de qualité des comprimés

Le contrôle de la qualité des comprimés comporte des analyses physico chimiques et microbiologiques. Elles permettent de vérifier que les matières premières, les produits

intermédiaires, les articles de conditionnement et les produits finis sont conformes aux spécifications pour l'utilisation et la vente. (Kétsia., 2014)

III.4.2.1. Les tests mécaniques des comprimés

❖ Sécabilité

Réalisé sur les comprimés non enrobés portant une ou plusieurs barres de cassure qui permettent de satisfaire à la posologie, le test de sécabilité a pour objectif de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue après fractionnement des comprimés. (Koissi., 2008)

❖ Dureté ou résistance à la rupture

C'est un essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés non enrobés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. (Kougnassoukou., 2012)

❖ Friabilité

Cet essai est destiné à déterminer la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de choc mécanique ou d'une attrition. (Nokhodchi et al., 2007)

❖ Uniformité de masse

Selon la Pharmacopée Européenne 8 le test s'effectue de la manière suivante : «Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard, déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de deux au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui déterminé par la pharmacopée, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage ». (Nokhodchi et al., 2007)

❖ Uniformité de teneur

Selon la Pharmacopée Européenne, « l'essai d'uniformité de teneur des préparations uni doses 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». (Sandrine., 2013)

III.4.2.2. Les tests de biodisponibilité**❖ Test de dissolution**

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution). (Nokhodchi *et al.*, 2007)

- Désintégration

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés et des capsules à se désagréger en milieu liquide dans le temps prescrit. (Ridouane., 2010)

- Solubilité

Le test de dissolution *in vitro* appliqué aux comprimés non enrobés permet de s'assurer qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le principe actif qu'ils contiennent pour le mettre à la disposition de l'organisme et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées afin de garantir l'effet thérapeutique désiré. (Koissi., 2008)

Partie
expérimentale

Matériel et méthodes

IV.1. Matériel

Les différents travaux réalisés, ont été menés au niveau du laboratoire des compliments alimentaires à Bordj Bou Arréridj dirigés par le docteur Akbache A.R.

IV.1.1. Comprimeuse rotative (accura 20-D4)

IV.1.1.a. Description

Cette machine comprend une matrice représentée par une roue ou plateau circulaire muni d'un mouvement de rotation autour de son axe. Cette roue comporte des chambres de compression. A chaque chambre de compression correspond un jeu de poinçon supérieur et inférieur. Les poinçons supérieurs et inférieurs sont portés par des disques situés respectivement en haut et en bas de la matrice. Les poinçons vont tourner au même temps que les chambres de compression. **(Koissi., 2008)**



Figure 4: Comprimeuse rotative accura 20D4.

IV.1.1.b. Caractéristiques

Tableau II : Principales caractéristiques de la comprimeuse utilisée.

Caractéristiques	accura 20-D4
Origine	Inde
Fabricant	Accura
Nombre de poinçons	20
Numéro de type	D4
Comprimé par heure (min-max)	16800-50400
Pression maximale	10 KN
Puissance air comprimé (max)	4-6 bars
Profondeur de remplissage	20,5 mm
Rotation par minute (min-max)	17-42
Moteur électrique (max)	2,2 KW/ 1440 rpm/ 415 V/50 HZ
Dimensions approximatives	Longueur1040/ 910 Largeur/2150 hauteur
Poids net approximatif	1100 Kg

IV.1.1.c. Principe de Fonctionnement

On va agglomérer par compression ou par pression un volume constant de poudre. La compression se fait dans une chambre de compression qui est un cylindre surmonté par un poinçon supérieur et un poinçon inférieur et entre les deux on trouve la chambre de compression dont le volume est bien déterminé à l'avance. On assure une compression par le déplacement du poinçon supérieur.

Une fois la compression terminée, le poinçon supérieur va regagner sa position initiale et le poinçon inférieur va remonter. C'est grâce à la position du poinçon inférieur que le volume de la chambre de compression est fixé. Il remonte et met le résultat à la surface.

IV.1.2. Appareillage

- ❖ Balance à précision de 0,1 mg.
- ❖ Balance.
- ❖ Chronomètre.
- ❖ Mixeur.
- ❖ Sécheur.
- ❖ Agitateur vortex.

IV.1.3. Petits matériels

- ❖ Spatule.
- ❖ Flacon.
- ❖ Becher.
- ❖ Eprouvette.
- ❖ Entonnoir.
- ❖ Verre de montre.
- ❖ Statif.

IV.1.4. Produits

- **Matière première**
 - Poudre d'*Artemisia herba alba*.
- **Excipients**
 - Poudre de datte.
 - Lait en poudre.
 - Poudre de gingembre.
 - Amidon.
 - Sucre glace.

IV.2. Méthodes

IV.2.1. Hygiène et sécurité

Les moyens mis en œuvre pour produire les médicaments doivent garantir la qualité du produit manufacturé, et assurer qu'aucun contaminant externe n'a pu venir modifier les propriétés du médicament. (Claire., 2008)

Le personnel : port de blouse, gans, masque, coiffe et sur-chausses...

Le milieu : respect des zones contrôlées (entrée, sortie)...

Le matériel : tous les instruments doivent être propres et désinfectés à l'alcool avant leur utilisation, ainsi que les surfaces du matériel en contact direct avec le produit.

IV.2.2. Choix des excipients

La mise en œuvre des petites particules pose très souvent des difficultés spécifiques. L'écoulement peut être difficile voire impossible, ce qui nécessite plusieurs essais pour le choix d'excipient à utiliser.

Tableau III : Proportions des excipients utilisés pour la mise en forme des poudres.

Essais	Armoise%	Amidon%	Sucre%	Lait%	Datte%	Gingembre%
01	75	25	00	00	00	00
02	50	50	00	00	00	00
03	25	75	00	00	00	00
04	75	00	25	00	00	00
05	50	00	50	00	00	00
06	25	00	75	00	00	00
07	75	00	00	25	00	00
08	50	00	00	50	00	00
09	25	00	00	75	00	00
10	50	25	25	00	00	00
11	75	00	00	00	25	00
12	50	00	00	00	50	00
13	25	00	00	00	75	00
14	40	00	00	00	60	00
15	30	00	00	00	50	20

IV.2.3. Compression

D'après **ROLLAND** la compression vise à réduire le volume d'un mélange de particules en une forme géométrique bien déterminée et en une tablette cohérente, modifiant ainsi la densité du mélange, sa porosité, sa surface spécifique. (**Bardon., 1984**)

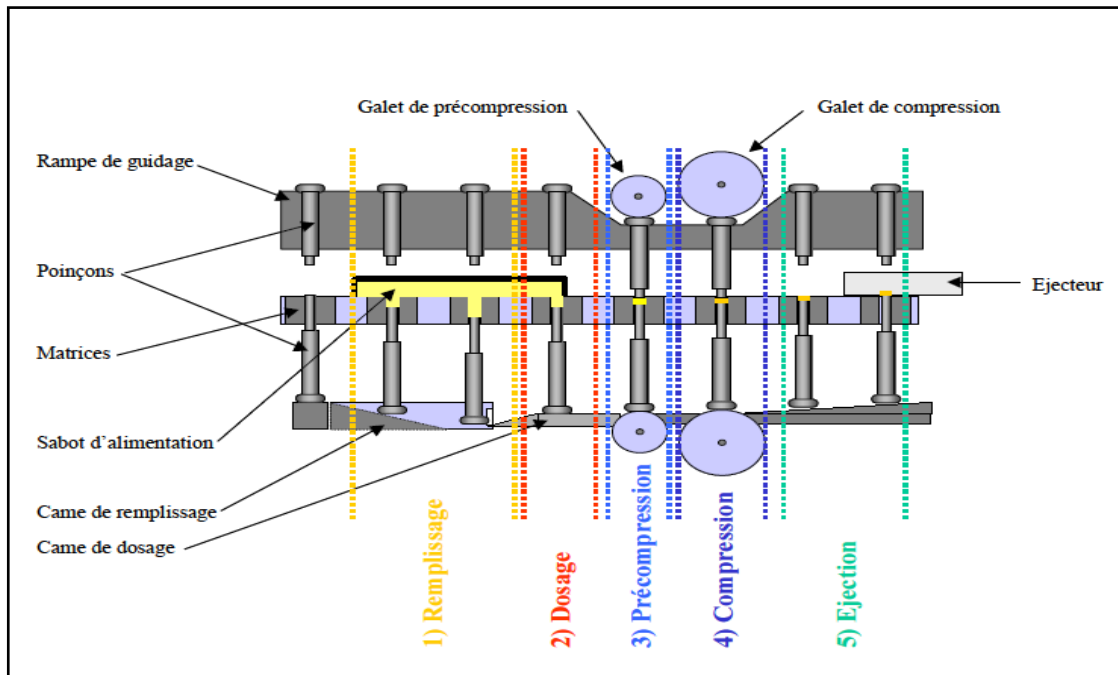


Figure 5: Différentes étapes de la compression sur machine rotative. (Ndindayino., 2002)

IV.2.4. Contrôle des poudres

IV.2.4.1. Ecoulement

Ces essais d'écoulement (Figure 6) consistent à vérifier l'aptitude d'une poudre à s'écouler à travers un orifice d'un entonnoir à diamètre normalisé et d'observer le régime d'écoulement (constant ou discontinu).

L'écoulement est destiné à déterminer, dans les conditions définies, l'aptitude des solides divisés (poudre granule...) à s'écouler verticalement. L'essai est réalisé selon la Pharmacopée Européenne 2010. Un temps inférieur ou égale à 10 seconde considéré comme un bon écoulement (Khiredine., 2012)

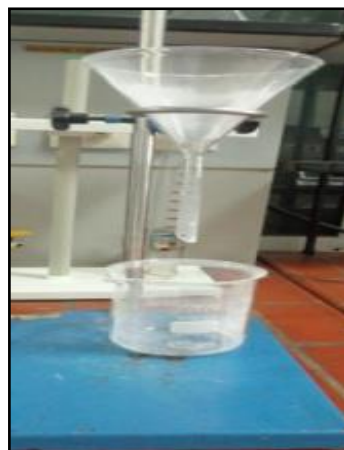


Figure6: Test d'écoulement. (Khiredine., 2012)

IV.2.4.2. Tassement

L'essai du volume apparent est destiné à déterminer, les volumes apparents de 100g du mélange de poudre (*Artemisia herba alba*, datte) avant et après le tassement, et puis de déterminer l'aptitude du tassement, ainsi que les masses volumiques apparents des solides divisée (par exemple poudre granulés). L'essai est réalisé selon la Pharmacopée Européenne. (Khiredine., 2012)

❖ Mode opératoire

- Remplir une éprouvette de 250ml, 100g de mélange de poudre.
- Agiter à l'aide d'un agitateur vortex de vitesse 20 Hertz.
- Mesurer le volume de la poudre avant et après le tassement.
- $V_0 = 300$ ml.
- $V_f = 225$ ml.

V_0 : volume de poudre avant le tassement.

V_f : volume de poudre après le tassement.



Figure 7: Test de tassement.

IV.2.4.3. Compressibilité

C'est l'aptitude de la poudre à diminuer de volume sous l'effet de la pression. Plus les forces inter particulaires sont importantes (poudre cohésives), plus le milieu aura la possibilité de se comprimer.

$$\text{La compressibilité} = \frac{P \text{ tassée} - P \text{ aérée}}{P \text{ tassée}}$$

P tassée : est la masse volumique apparente tassée.

P aérée : est la masse volumique apparente non tassée. (Khireddine., 2012)

IV.2.5. Méthodologie de fabrication des comprimés

La fabrication des comprimés s'effectue par la méthode « compression directe ».

IV.2.5.1. Les étapes de production

❖ La pesée

- Vérifier d'abord la propreté du matériel.
- Le matériel utilisé pour la pesée est une balance de précision à affichage digital.
- Peser 400g de poudre d'*Artemisia herba alba* et 600g de poudre de datte.
- La pesée se fait individuellement, constituant par constituant dont le premier qui a un effet thérapeutique.
- Conditionner les constituants en sachets en évitant toute perte de matière et toute contamination avant le mélange.
- Étiqueter chaque sachet.

❖ Le mélange

- Les matières sont déjà préparées et conditionnées en sachets.
- Au début, vérifier la conformité des composés (nom et poids) selon la fiche technique.
- Le mélange s'effectue avec un mixeur.
- Introduire les matières dans la cuve avec une spatule.
- Refermer la cuve du mixeur, et lancer le procédé du mélange.
- Cette opération dure environ deux minutes.
- À la fin du temps de mélange, arrêter le mixeur, récupérer (à l'aide d'une spatule) le mélange dans un contenant approprié et toujours étiqueter.

❖ **La compression**

La compression a été effectuée avec une comprimeuse.

La fabrication des comprimés s'effectue en quatre phases :

- Le remplissage de la chambre de compression.
- L'élimination de l'excès de grain par arasage.
- La compression.
- L'éjection du comprimé formé.

❖ **Conditionnement**

Une fois les comprimés récupérés dans des bacs stériles, fermés et étiquetés, des flacons de 3.5cm de diamètre sont nettoyés à l'aide d'alcool. Puis chaque flacon est étiqueté avec une vignette mentionnant le nom du produit (Armoise), le nombre des comprimés.

Dans chaque flacon on met 30 comprimés, puis le flacon est fermé de façon définitive avec un système de sécurité présent dans le bouchon.

Les flacons sont réservés dans un endroit non humide à température ambiante et à l'abri de la lumière.

IV.2.6. Contrôle pharmaco technique des Comprimés

IV.2.6.1. Uniformité de masse

Peser individuellement 20 comprimés prélevés au hasard, déterminer la masse moyenne. La masse individuelle de deux au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau suivant, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau IV : Uniformité de masse des comprimés. (Pharmacopée européenne., 2010)

Masse moyenne	Ecart limite	Ecart toléré pour deux comprimés
$\leq 80\text{mg}$	$\pm 10\%$	$\pm 20\%$
$80\text{mg} < < 250\text{mg}$	$\pm 7.5\%$	$\pm 15\%$
$\geq 250\text{mg}$	$\pm 5\%$	$\pm 10\%$

IV.2.6.2. Friabilité

C'est le fait que le comprimé perd une partie de sa masse en poudre suite à différentes opérations tels que le conditionnement, le transport, le stockage car chaque fois qu'on manipule le comprimé, il y'a une quantité qui se perd et donc une quantité de principe actif qui se perd avec elle.

Prélever Un comprimé, dépoussiérer, peser la masse initiale (M_i) à l'aide d'une balance de précision. Soumettre le comprimé à une force de chute régulière de 20 cm, 99 fois. Peser la masse finale (M_f).

Calculer la perte de masse.

$M_i \longrightarrow 100\%$

$MP \longrightarrow X$

M_i : masse initiale.

MP : masse perdue.

X : pourcentage de perte de masse.

La perte de masse considérée comme acceptable lorsqu'elle est inférieure de 1%.
(Nnanga et al., 2015)

Résultats et discussion

V.1. Contrôle physique des poudres

V.1.1. Ecoulement et tassement

L'indice de Hausner (I_{Hausner}) et l'indice de Carr (I_{Carr} %) sont basés sur la mesure du volume apparent non tassé ($V_{\text{Aéré}}$ ml) puis du volume final ($V_{\text{Tassé}}$ ml) obtenu en provoquant le tassement de la poudre jusqu'à obtention d'un volume constant (**Pharmacopée., 2005**). Hausner indique que la différence de cet indice, par rapport à un est représentative des frictions inter particulières qui limitent l'écoulement. (**Hausner., 1967**)

Carr a proposé un classement de l'aptitude à l'écoulement des poudres en fonction de la valeur de l'indice de Carr. (**Carr., 1970**)

$$I_{\text{Hausner}} = V_{\text{aéré}} / V_{\text{tassé}}$$

$$I_{\text{Carr}} = (V_{\text{aéré}} - V_{\text{tassé}}) / V_{\text{aéré}}$$

V.1.1.1. Résultats

Tableau V: l'aptitude d'écoulement.

	Temps d'écoulement(s)	Tassement
Poudre d' <i>Artemisia herba alba</i>	65	/
Poudre de datte	26	/
Mélange	28	1.33

V.1.1.2. Discussion

Tableau VI : L'aptitude à l'écoulement en fonction des indices. (**Guyot., 1978**)

Indice d'Hausner	Indice de Carr(%)	Aptitude à l'écoulement
1,00-1,11	1-10	Excellente
1,12-1,18	11-15	Bonne
1,19-1,25	16-20	Assez bonne
1,26-1,34	21-25	Passable
1,35-1,45	26-31	Médiocre
1,46-1,59	32-37	Très médiocre
$\geq 1,60$	≥ 38	Extrêmement médiocre

En se référant au tableau VI, on note que l'aptitude à l'écoulement de la poudre utilisée dans la production des comprimés contrôlés selon l'indice de Hausner est 1.33.

Ainsi, le temps d'écoulement de la poudre est de 28 secondes. Selon la Pharmacopée Européenne (2010) un temps inférieur ou égale à 10 seconde considère comme un bon écoulement.

On peut donc conclure que l'aptitude à l'écoulement est passable.

V.1.2. Compressibilité

V.1.2.1. Résultats

La compressibilité d'un milieu granulaire est liée aux propriétés d'écoulement car elle est représentative des forces inter granulaires et donc, indirectement, de la cohésion du milieu.

$$\text{La compressibilité (\%)} = \frac{P \text{ tassée} - P \text{ aérée}}{P \text{ tassée}}$$

P tassée : est la masse volumique apparente tassée.

P aérée : est la masse volumique apparente non tassée.

V.1.2.2. Discussion

La compressibilité de la poudre utilisée est 25% ce qui signifie que les forces inter-particulaires sont moins importantes, selon la pharmacopée européenne(2010).

On peut conclure que la poudre moyennement cohésive donc le milieu aura une difficulté de se comprimé.

V.2. Préparation des comprimés

V.2.1. Les essais



Figure 08: 100% *Artemisia herba alba*.



Figure 09: 75% *Artemisia herba alba*, 25% Amidon.



Figure10: 50% *Artemisia herba alba*, 50% Amidon.



Figure11: 25% *Artemisia herba alba*, 75% Amidon.



Figure12: 75% *Artemisia herba alba*, 25% Sucre glace.



Figure13: 50% *Artemisia herba alba*, 50% Sucre glace.



Figure14: 25% *Artemisia herba alba*, 75% Sucre glace.



Figure15: 75% *Artemisia herba alba*, 25% Lait en poudre.



Figure16: 50% *Artemisia herba alba*, 50% Lait en poudre.



Figure17: 25% *Artemisia herba alba*, 75% Lait en poudre.



Figure18 : 50%*Artemisia herba alba*, 50% Datte.

V.2.2. Acceptabilité finale des comprimés



Figure 19: Comprimés finales (40% *Artemisia herba alba*, 60% Datte).

Les comprimés finaux obtenus pour ce contrôle, sont issus d'un mélange binaire : poudre d'*Artemisia herba alba* et poudre de datte avec un pourcentage de (40%, 60%) respectivement. La figure (19) montre l'échantillon.

V.2.3. Produit final



Figure 20 : Produit final.

V.3. contrôle pharmaco technique des comprimés

V.3.1. Uniformité de masse

V.3.1.1. Résultats

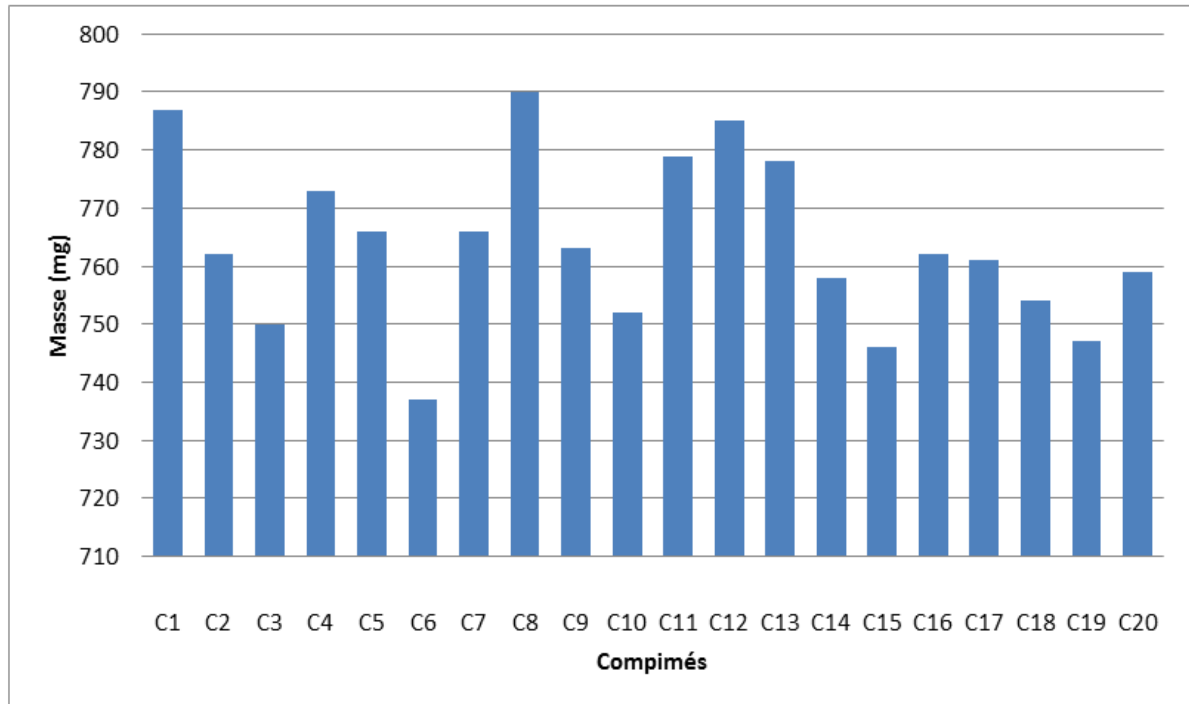


Figure 21: Uniformité de masse de 20 comprimés.

V.3.1.2. Discussion

La masse individuelle des 20 comprimés contrôlés varie de 737mg à 790mg et La masse moyenne des comprimés est 763mg, donc qu'aucun des comprimés contrôlés ne s'écarte de +/-5% de la masse moyenne.

On conclut alors, en se référant aux normes de la pharmacopée que les comprimés contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

V.3.2. Friabilité

V.3.2.1. Résultats

Tableau VII : Paramètres mesurés pour la friabilité.

Masse totale des 20 CP avant l'essai	Masse totale des 20 CP après l'essai	Perte de masse des 20 Cp (mg)	Perte de masse des 20 Cp en %	Norme de la perte de masse des 20 Cp
15.99	15.93	0.06	0.37	≤ 1%

V.3.2.2. Discussion

C'est l'un des paramètres les plus critiques à prendre en compte dans cette étude. La valeur moyenne mesurée de la perte de masse des 20 comprimés contrôlés (0.37) inférieurs à 1%, Ces résultats sont conformes aux exigences de la Pharmacopée.

Conclusion

Conclusion

Les tests pharmaco techniques sont des tests obligatoire pour la mise sur le marché des produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques, ils sont nécessaires pour la validation du produit avant, pendant et à la fin de la fabrication de ce dernier. Dans ce travail de mémoire, quelques uns des tests sont appliqués tels que : test d'écoulement, test de tassement, compressibilité, et test de friabilité sur les comprimés formulés à base d'*Artemisia herba alba*.

Les résultats pharmaco techniques obtenus pour l'ensemble des contrôles effectués sur les comprimés à base d'*Artemisia herba alba* et poudre de datte comme excipient à des pourcentages de (40%, 60%) respectivement, donnent des résultats conformes aux normes exigées par la pharmacopée européenne.

On conclue suite aux tests effectués que les comprimés formulés sont conformes aux normes appliquées par la pharmacopée européenne.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- AÏDOUD. A., 1989:** Contribution à l'étude des écosystèmes pâturés des hautes plaines Algéro-Oranaises. Fonctionnement, évaluation et évolution des ressources végétales. Thèse Doctorat, USTHB, Alger, Pp 240.
- Amal T .G . , 2013 :** Mise en forme des poudres par compression : Influence du procédé et de la formulation sur la maîtrise des propriétés d'usage .Thèse de doctorat, Pp141.
- Aurélié K., 2005 :** Particularités du médicament vétérinaire. Thèse de doctorat, Pp118.
- Bardon., 1984 :** Comprimés pharmaceutiques : contribution à l'étude des phénomènes thermiques liés à la fabrication. Thèse de doctorat, Pp128.
- Belon J.P., 1997 :** Conseils à l'officine .Paris: Masson, Pp277.
- Bendjilali b ., Richardh., Liddlep., 1984 :** Chémotypes d'armoise blanche du Maroc, congrès international de la société italienne de phyto-chimie,Pp131-151.
- Benghanou M., 2009 :** La phytothérapie entre la confiance et méfiance. Thèse de doctorat, Pp120.
- Berger JP., Roulet M., Schultz Y.,Pfeier A., Rohrbach P., 2003 :** Aliment fonctionnels le fait médical, Pp52.
- Bigard M A., 2001 :** Guide pratique des maladies du tube digestif. Paris: Masson, Pp331.
- Bouraoui N., LAFI B., 2003 :** Plantes médicinales dans les traitements respectant les traditions (fréquence d'utilisation, formes de préparation et pathologies traitées). Thèse de doctorat, Pp128.
- Caroline H., 2004 :** les compléments alimentaires en phytothérapie. Thèse de doctorat, Pp 126.
- Carr R.L., 1965 :** Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng, Pp 18, 163-168.
- Carr R.L., 1970 :** Particle behavior storage and flow. British Chem. Eng, Pp 15, 12, 1541.
- Colin W.W., 2002 :** Artemisia, print edition, Pp85.
- Driad Y., 2009 :** Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat, Pp111.
- Elmardi H., 2014 :** Formulation des comprimés, aspects théoriques et pratiques. Thèse de doctorat, Pp228.
- Eloukili M. A., 2013 :** Valeur nutritive de l'armoise blanche (Artemisia herba alba) comparée à l'unité fourragère de l'orge. Thèse de doctorat, Pp138.
- Enderlin E., Guillon L., Vleminckx M., 2008 :** Variations pharmacotechniques des comprimés en cours de stockage. Thèse de doctorat, Pp141.
- Flament M.P., 2012 :** Développement et évaluation de médicaments a usage pédiatrique : masquage de goût du principe actif et fabrication de mini granules à désintégration rapide .Thèse de doctorat, Pp 178.
- Floc'he ., 1989 :** Biologie et écologie des principaux taxons dans “ Essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisienne :Eléments de botanique et de phyto-écologie”. Thèse de doctorat, Pp193.

Gérard D., François C., 1852 : Petit Larousse des plantes médicinales, Pp383.

Gibbon J. C., 2000 : South African Medicines Formulary, 4th edition. Cape Town South African Medical Association, Health and Medical Publishing Group, Pp 375-384.

Gilman A. G., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P., 1991 : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed .1. New York: Pergamon Press, Pp436-462.

Goris. A., 1967: Manuel de botanique, édition Vigot Frères.

Grahame S.D. G., Aronson J. K., 1991 : Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug. Thèse de doctorat, Pp 205-222.

Guyot J.C., 1978 : Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. Thèse de doctorat, Pp 551-559.

Hausner H.H., 1967 : Friction conditions in mass of metal powder. Int.J.PowderMetall, 3, Pp7-1.

Jean. Y .C . , 2010 : Plantes médicinales plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat, Pp172.

Kétsia Y., 2014 : Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité, une application du concept du quality by design. Thèse de doctorat, Pp219.

Khireddine H., 2012 : Comprimé de poudre de dattes comme un support universel de principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie. Thèse de doctorat, Pp140.

koissi J.F., 2008 : Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline .thèse de Doctorat en Pharmacie, Pp188.

Kougnassoukou T.P.E. L., 2012 : Développement d'un comprimé pellicule gastro-résistant en remplacement d'une forme générique drageifiée, Thèse de doctorat, Pp272.

Lahnin A., 2002 : les formes galéniques orales à libération modifiée. Thèse de doctorat, Pp184.

Marie A. B., Briançon S., Yves C, François P., 2015 : Formulation des systèmes pâteux ou préparations, *Technique de l'ingénieur*1.

Martyn N. C., 1989 : Neurology. Edinburg: Churchill Livingstone, Pp161-176.

Messaï A., 2015 : Utilisation de l'armoise et de l'eau de riz en traitement adjuvant de la coccidiose chez le poulet de chair. Thèse de doctorat, Pp149.

Messaï L., 2011 : Etude Phytochimique d'une plante médicinale de l'Est algérien (Artemisia herba alba). Thèse de Doctorat, Pp 270.

Mohamed A., El-Sayed M.A., Hegazy M.E., Helaly S.E., Esmail A.M., Mohamed N.S., 2010 : Chemical Constituents and Biological Activities of Artemisia herba-alba. Rec. Nat. Prod. 4 (1), Pp 1-25.

Références bibliographiques

Mohammedi Z., 2012 : Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie Thèse de doctorat, Pp170.

Moulay S. K., 2004:Compression de poudres pharmaceutiques et interaction avec l'outillage analyse expérimentale et modélisation numérique. Thèse de doctorat, Pp181.

Mycek M.J., Harvey R. A., Champs P. C., 2000 : Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology,. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Pp143-150.

Nnanga N.,Eboumbou M., Else C., Ngene J. P.,Ewoudou M. E. R., Mpondo M. E.,2015 : Évaluation pharmacotechnique des comprimés d'Artemether-Luméfántrine à Yaoundé. *Pharmacotechnical evaluation of A rtemether and L umefantrine 20/120 tablet of legal and illegal markets in Yaoundé.*

Nokhodchi A., Javadzadeh Y., 2007 :The Effect of storage conditions on the physical stability of tablets. *Pharmaceutical Technology Europe*, **20-26**.

Paloma F., 2012 : les plantes de la famille des apiacées dans les troubles digestifs, Thèse de doctorat, Pp 129.

Pharmacopée Européenne édition, **2005**.

Ridouan Khadija., 2010 : Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du diclofénac sodique. Thèse de doctorat, Pp100.

Sandrine O., 2013 : Recherche du sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse. Thèse de doctorat, Pp155.

Vincent G., 2014 : Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie. Thèse de doctorat, Pp78.

Westmorelandb. F., Benarroch E. E., Dube J. R., Regan T. J., Sandok B. A., 1994 : Medical Neurosciences, Pp307-312.

Glossaire

Glossaire

- Alcaloïde** : Molécule cyclique comportant un atome d'azote ce qui la rend basique.
- Antispasmodique** : Ou spasmolytique agit contre les spasmes des muscles lisses.
- Bractée** : Petit feuille (plus ou moins modifiée) à l'aisselle de laquelle se différencie une fleur ou une inflorescence. Elles peuvent être nombreuses (entourant le capitule des Astéracée) ; développées et enveloppantes (spathe des Astéracée).
- Calice** : Ensemble des pièces externes (les sépales) du périanthe.
- Capitule** : Inflorescence à fleurs sessiles portées par le sommet élargi du pédoncule (réceptacle).
- Carminatif** : Inhibe la formation et favorise l'expulsion des gaz intestinaux.
- Conditionnement** : Ensemble des opérations, y compris le remplissage et l'étiquetage, que doit subir un produit vrac avant de devenir un produit fini.
- Feuille alterne** : Se dit de feuilles qui sont disposées en alternance sur la tige.
- Flavonoïdes** : Molécules appartenant à la famille des poly phénols (constitués de plusieurs groupes phénols). Ils possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone constitué de 2 phényl- (A et B) reliés par une chaîne en C3.
- Grappe** : Inflorescence indéfinie formée d'un pédoncule portant, de façon alterne des fleurs pédicellées s'épanouissant de la base au sommet.
- Inflorescence** : Ensemble des fleurs regroupées sur le même axe. Elle peut être indéfinie.
- Laxatif** : Purgatif léger (par opposition à drastique).
- Matière première** : Toute substance de qualité définie utilisée dans la fabrication d'un produit pharmaceutique, à l'exclusion des articles de conditionnement.
- Pédoncule** : Axe portant la fleur, puis le fruit.
- Principe actif** : Substance ou compose destine à entrer dans la fabrication d'un produit pharmaceutique en tant qu'élément pharmaco-logiquement actif.
- Vermifuge** : Substance qui provoque l'expulsion des vers intestinaux.

Résumé

L'Artemisia herba alba est une plante spontanée très répandue en Afrique du nord et au moyen orient, elle est très utilisée en médecine traditionnelle grâce à ces propriétés phytothérapeutiques tels que : propriétés hypoglycémiantes, antimicrobienne, antifongique...

Ce travail a pour but la fabrication d'un produit nutraceutique « comprimés » à base d'*Artemisia herba alba* comme substance active et poudre de dattes comme excipient à des pourcentages de (40%,60%) respectivement. Ce produit a subi des tests pharmacotechniques avant et après la fabrication des comprimés, et cela pour connaître la conformité du produit fabriqué.

Les résultats obtenus montrent que le produit est conforme selon la pharmacopée européenne.

Les mots clés : *Artemisia herba alba*, comprimés, Fabrication, tests pharmacotechniques

الملخص

الشيح نبات عشوائي منتشر بكثرة في إفريقيا الشمالية والشرق الأوسط، وهو مستعمل في الطب التقليدي بفضل خصائصه الطبية منها: يخفض من نسبة السكر في الدم، مضاد للميكروبات، مضاد للفطريات.. هذا العمل يهدف إلى تركيب منتج نوترسوتيك "أقراص" يتكون من مسحوق الشيح كمادة فعالة ومسحوق التمر كسواغ بنسبة (40%، 60%) على الترتيب. هذا المنتج خضع إلى اختبارات بتقنيات صيدلانية قبل وبعد صنع الأقراص، وهذا من أجل معرفة جودة ونوعية المنتج المصنع. النتائج المتحصل عليها أظهرت أن المنتج مطابق لمعايير صنع الأدوية الأوروبية. الكلمات المفتاحية : الشيح، أقراص، صنع، اختبارات بتقنيات صيدلانية.