

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi



FACULTE DE MEDECINE, PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

Année Académique: 2008 – 2009

No.....

## THEME

**Etude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base d'amidon d'igname krenglè et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimés de « paracétamol spécialité » et son générique**

## THESE

Présentée et soutenue publiquement le 25/06/2009  
devant le jury de la Faculté de Médecine, Pharmacie et  
D'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako

Par KOUASSI ATSE CEDRIC ALAIN JUNIOR

Pour l'obtention du grade de Docteur en PHARMACIE  
(Diplôme d'Etat)

Membres du jury :

PRESIDENT : Professeur GAOUSSOU KANOUTE  
DIRECTEUR : Professeur ALOU KEITA  
CO-DIRECTEUR : Professeur KABLAN BROU JEROME  
MEMBRE : Professeur DRISSA DIALLO  
MEMBRE : Docteur SAIBOU MAIGA

# DEDICACES

### **A JEHOVAH, DIEU TOUT PUISSANT**

Merci, mon DIEU pour tout ce que tu as fais et continu de faire pour moi. Béni cette thèse, et continu de guider mes pas au moyen de ton Esprit Saint. Veuille Agréer cette requête, Au NOM de Ton Fils JESUS CHRIST, AMEN.

### **A mon père, KOUASSI ATSE PROSPER.**

Ce travail est le fruit de l'éducation que tu as bien voulu m'inculquer et je t'en suis très reconnaissant. Toi et moi n'avons pas passé beaucoup de temps ensemble mais si tu m'as appris quelque chose, c'est bien le respect du prochain ainsi que le « savoir vivre » en société et cela m'a beaucoup aidé à avancer. Puisse Dieu t'accorder une bonne santé et te garder encore longtemps parmi nous.

### **A ma mère, KOUAME ADJO SUZANNE.**

Les mots ne suffiraient pas pour exprimer ce que je ressens vis-à-vis de toi. C'est grâce à toi que j'ai vu le monde et ton amour indéfectible m'a permis de grandir et de devenir ce que je suis aujourd'hui. Ce travail est également ton œuvre et je t'en remercie infiniment. Que l'Esprit Saint de JEHOVAH veille sur toute ta famille.

### **A mes frères et sœurs : KOUASSI Atsé Christian, KOUASSI Assi Jacques, KOUASSI Atsé Lewis, GROUA Gisèle KOUASSI, Nadège KOUASSI Chia**

Vous avez été toujours présents dans mon esprit. Vos encouragements et conseils m'ont beaucoup aidé. Prenez ce travail comme le vôtre.

### **A tous mes neveux et nièces : Samuel KOUASSI, Lemuel GROUA**

Je vous ai toujours considéré comme mes petits frères et petites sœurs. Grace à vous, j'ai appris à me soucier d'autrui. Ce travail est aussi le vôtre.

### **A mon oncle et parrain le Professeur BOA Félix (Directeur du CHU de Bouaké)**

Je te remercie pour tous l'amour et l'affection que tu m'as témoigné, j'ai toujours été un fils pour toi les conseils éclairé que tu m'as apporté m'ont permis de suivre une bonne voie.

**A tous mes oncles et mes tantes**

Que Dieu vous bénissent.

# REMERCIEMENTS

**Au Peuple Malien,**

Pour l'hospitalité légendaire dont il m'a fait bénéficier depuis mon arrivée à Bamako. C'est pour moi l'occasion de lui dire merci car au Mali, je me suis toujours senti chez moi.

**Au Dr DALLY Ismaël,**

Les remerciements exprimés ici ne seront jamais à la hauteur de votre implication dans ce travail de thèse. Je vous exprime toute ma reconnaissance pour votre aide, vos nombreux conseils, votre soutien sans faille, votre disponibilité, votre dynamisme et votre bonne humeur.

Sois assuré, de tout mon respect et de ma profonde gratitude. Que Dieu Tout Puissant vous donne force et santé afin que vous puissiez poursuivre cette mission qui est la vôtre.

**A toute la congrégation des Témoins de JEHOVAH de Riviera-nord.**

**A mes frères et sœurs de la 1ère promotion numerus clausus de la FMPOS.**

Votre présence constante à mes côtés, votre disponibilité, votre savoir vivre et votre soutien m'ont été d'un intérêt inestimable ; je ne saurais trouver les mots pour vous remercier. Que Dieu bénisse cette ambiance qui règne entre-nous.

**A Mademoiselle Badiallo DIAWARA**

Ton aide m'a été très précieuse. Je t'exprime toute ma reconnaissance pour le temps que tu m'as accordé et pour ton accueil. Je suis convaincue de l'accomplissement de tes projets personnels et professionnels.

**A mes amis et connaissances de Bamako : Aicha MARIKO B.A. ; Lamine DIARRASSOUBA ; Ahmed DAFOLO, Tatiana Bena, Pierre BEDJI, Sorrel, Fredi, Natacha.**

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

**A Mademoiselle Neuilly TAFO Ghislaine**

**Aux filles de la cité bleue du Point « G » : Herchelle ; Migranche ; Frédine ; Michella.**

Merci pour votre hospitalité et pour tous les moments que nous avons passé ensemble.

**A Mademoiselle Laurelle TOBOU**

**A mes grands frères et grandes sœurs de Bamako : Dr Marianne, Dr BASSABA, Dr Williams, Abou GUINDO, Christian ADJOVI.**

**Au Dr YASSI Dui Eric et sa femme Dr Sandrine**

Toute ma reconnaissance pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait ainsi que pour vos compétences, votre disponibilité et votre sympathie.

**A l'UFR des Sciences et Technologies des Aliments de l'Université d'Abobo-Adjamé en particulier au Professeur AMANI Georges et à KOUADIO Clavaire**

**A Madame Montagnier et à tout le personnel du laboratoire du Dr Pierre Montagnier en particulier Dr TOURE, M.VILLAÇA et M.YOBOUET**

**Au Dr ADOUKO, Dr ADJE, Dr FOFANA et à tout le personnel de la pharmacie St Bernard**

**Au Colonel Boubacar DIARRA et sa femme**

Merci de m'avoir accueilli comme un des vôtres.

**A mes amis : Guillaume COULIBALY, Yeo ADAMA, Lin FERNANDEZ, Kadi, Nimin, Dany, Raïssa, Alicia, Cissé ZEINAB, AFENI Hans, SANAGO Mawa, Angelo DESOUZA, Sephora, Ives**

**A Mademoiselle Nadège BAMBA et ses sœurs Aïcha et Bernadette**

**A toute la famille CATHIER en particulier au Dr CATHIER Sèvère**

**Au Centre d'Etudes Floristiques de l'Université de Cocody Abidjan en particulier au Professeur AKE Assi**

**Au Centre National de Recherche Agronomique de Côte d'Ivoire**

**A la CIPHARM en particulier au Dr DIAWARA et au Dr SIDIBE**

**A tous les personnels de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan et également aux personnels de la FMPOS**

Sans vous, ma formation ainsi que ce travail n'auraient pas été possible car vous avez bien accepté de m'accueillir dans vos différentes structures. Merci à tous et que Dieu vous garde.

**A tous ceux dont je n'ai pu citer les noms,**

Vous êtes plusieurs à avoir de près ou de loin œuvré pour la finition de ce travail. Je vous dis à tous merci.

# HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Professeur GAOUSSOU KANOUTE**

**Professeur Titulaire en Chimie Analytique à La FMPOS**

**Chef de D.E.R des Sciences Pharmaceutiques**

**Ancien Directeur du Laboratoire National de Santé et ancien Directeur du CHU du Point G**

**Chevalier du Mérite et de la Santé**

Nous apprécions hautement votre qualité d'homme de science et votre matière que vous avez toujours dispensée avec abnégation et efficacité.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique et votre conscience professionnelle font de vous une référence.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Professeur ALOU AMADOU KEITA**

**Docteur en Pharmacie Industrielle**

**Maitre de Conférences en Pharmacie Galénique à la FMPOS**

**Directeur Générale de l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques**

Votre amour pour le travail bien fait, votre désir de valoriser la profession, nous ont guidé vers vous pour solliciter votre encadrement.

Nous ne saurions oublier l'intérêt que vous avez apporté à notre formation.

Votre simplicité, votre constante disponibilité nous ont beaucoup impressionnés. Trouvez ici cher maître, notre entière gratitude et soyez assuré de notre reconnaissance éternelle.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

### **Professeur KABLAN BROU JEROME**

Professeur agrégé de Pharmacologie, Pharmacie Clinique, de Thérapeutique, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Cocody

Chef du Département de Pharmacologie, Pharmacie Clinique, de Thérapeutique, d'Anatomie, de Physiologie et d'Embryologie

Responsable de DEA Conception, Réalisation et Evaluation du Médicament issu de la Pharmacopée Africaine

Chef du Département par intérim de Pharmacie Galénique, Biopharmacie, Gestion et Législation pharmaceutique

Diplômé de la Faculté de Montpellier

Ancien Vice Président de l'Assemblée Nationale de Côte D'Ivoire

Docteur Honoris Causa de l'Université du Droit et de la santé Lille 2- France

Cher maître, recevez nos sincères remerciements pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire.

C'est un honneur pour nous de vous avoir dans ce jury de thèse. Nous tenons également à vous exprimer notre reconnaissance pour votre grande disponibilité, votre rigueur scientifique, votre enthousiasme et vos précieux conseils qui ont fait progresser ce travail.

Nous vous remercions de nous faire bénéficier de votre immense savoir. Nous vous serons à jamais reconnaissants.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Professeur DRISSA DIALLO**

**Maitre de Conférences Agrégé en Pharmacognosie à La FMPOS**

**Chef de Service du Département de Médecine Traditionnelle (DMT)**

**Responsable de l'enseignement de la Pharmacognosie et de la Phytothérapie à La FMPOS**

**Vice Doyen à La FMPOS**

Honorable maitre, vous nous avez honorés en acceptant de siéger dans ce jury.

Vous avez toujours montré un grand intérêt pour tout ce qui touche notre formation. Je vous remercie pour vos conseils et vos suggestions qui ont permis l'amélioration de ce travail.

Veillez agréer, cher maitre, l'expression de notre grande admiration et de notre profonde reconnaissance.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Docteur SAIBOU MAIGA**

**Maitre Assistant en Législation à La FMPOS**

**Pharmacien Titulaire de l'Officine du Point G**

**Membre du Rotary Club International**

**Membre du Comité d'Ethique à La FMPOS**

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations professionnelles.

Vous êtes un exemple de simplicité et de disponibilité.

Trouvez ici le témoignage sincère de notre profonde gratitude.

## **Abréviations**

**Cp:** Comprimé

**DCRKP:** *Dioscorea cayenensis-rotundata* kponan

**DCRKR:** *Dioscorea cayenensis-rotundata* krenglè

**XSB :** *Xanthosoma sagittifolium* blanc

**XSR :** *Xanthosoma sagittifolium* rouge

**SPC :** Spécialité (DOLIPRANE®)

**GNR :** Générique (CIPHACET®)

**Kg :** kilogrammes

**mg:** milligramme

**min :** minutes

**s:** secondes

**ml :** millilitres

**mm:** millimètres

**N :** normalité

**KP:** kilo Poids

**pH :** potentiel d'hydrogène

**PKa :** constante de dissociation

**Pm :** poids moyen

**CV :** coefficient de variation

**δ :** Ecart type

**IC :** Intervalle de confiance

**IV :** Intervalle de validation

**CNRA :** CENTRE NATIONAL DE RECHERCHE AGRONOMIQUE

**USP:** United State Pharmacopeia

**UFR:** Unité de Formation et de Recherche

**FAO:** Food and Agriculture Organization of the United Nation

<b>FIGURES</b>	
<b>Figure 1</b> : Facteurs permettant la reconnaissance par les tiges de différentes espèces d'ignames	11
<b>Figure 2</b> : Facteurs permettant la reconnaissance par les feuilles de différentes espèces d'ignames	13
<b>Figure 3</b> : Mécanisme de l'accumulation et de la dégradation de l'amidon	43
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique d'un grain d'amidon	44
<b>Figure 5</b> : Structure de l'amylose	45
<b>Figure 6</b> : Structure de l'amylopectine	45
<b>Figure 7</b> : Mécanisme de coloration de l'amidon par l'iode	46
<b>Figure 8</b> : Principales voies technologiques de valorisation industrielle de l'amidon	50
<b>Figure 9</b> : Schéma synoptique des amidons modifiés	52
<b>Figure 10</b> : Mécanisme d'action des enzymes amylolytiques	53
<b>Figure 11</b> : Schéma d'extraction de l'amidon	62
<b>Figure 12</b> : Formule développée d'une molécule de paracétamol	72
<b>Figure 13</b> : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés	74
<b>Figure 14</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture de mailles de tamis	89
<b>Figure 15</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles	91
<b>Figure 16</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles	93
<b>Figure 17</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture des mailles	95
<b>Figure 18</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles	97
<b>Figure 19</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles	99
<b>Figure 20</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture des mailles	101
<b>Figure 21</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles	103
<b>Figure 22</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles	105
<b>Figure 23</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture des mailles	107
<b>Figure 24</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la	109

formule B en fonction de l'ouverture des mailles	
<b>Figure 25</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles	111
<b>Figure 26</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de krenglè en fonction de l'ouverture de mailles des tamis	115
<b>Figure 27</b> : Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de krenglè en fonction de l'ouverture des mailles	115
<b>Figure 28</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de kponan en fonction de l'ouverture de mailles des tamis	116
<b>Figure 29</b> : Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de kponan en fonction de l'ouverture des mailles	116
<b>Figure 30</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de taro rouge en fonction de l'ouverture de mailles des tamis	117
<b>Figure 31</b> : Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de taro rouge en fonction de l'ouverture des mailles	117
<b>Figure 32</b> : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de taro blanc en fonction de l'ouverture de mailles des tamis	118
<b>Figure 33</b> : Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de taro blanc en fonction de l'ouverture des mailles	118
<b>Figure 34</b> : Courbe d'étalonnage du dosage du paracétamol	130
<b>Figure 35</b> : Profil de dissolution comparé entre les comprimés à base d'amidon d'igname et la spécialité et son générique	137
<b>Figure 36</b> : Profil de dissolution comparé entre les comprimés à base d'amidon de taro et la spécialité et son générique	138

<b>TABLEAUX</b>	
<b>Tableau I :</b> Répartition géographique des principales espèces d'ignames comestibles	10
<b>Tableau II :</b> Groupes variétaux représentés en Côte d'Ivoire	15
<b>Tableau III :</b> Principaux pays de producteurs d'igname dans le monde	18
<b>Tableau IV :</b> Utilisation non alimentaire d'ignames sauvages en Afrique	22
<b>Tableau V :</b> Principaux pays de producteurs de taro dans le monde	28
<b>Tableau VI :</b> Composition approximative en substances nutritives du macabo	30
<b>Tableau VII :</b> Vitamines contenues dans les feuilles de taro et leurs rôles dans l'organisme	31
<b>Tableau VIII :</b> Rapport entre l'indice de compressibilité et la fluidité, selon CARR	65
<b>Tableau IX :</b> Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse	78
<b>Tableau X :</b> Evaluation de la méthode d'extraction par le calcul du rendement	85
<b>Tableau XI :</b> Aptitude au tassement des poudres des différentes variétés d'amidons natifs	86
<b>Tableau XII :</b> Résultats des essais généraux de la pharmacopée sur les amidons des différentes variétés.	88
<b>Tableau XIII :</b> Masses de 20 comprimés de la formule A	90
<b>Tableau XIV :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A	90
<b>Tableau XV :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule A	91
<b>Tableau XVI :</b> Masses de 20 comprimés de la formule B	92
<b>Tableau XVII :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B	92
<b>Tableau XVIII :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule B	93
<b>Tableau XIX :</b> Masses de 20 comprimés de la formule C	94
<b>Tableau XX :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C	94
<b>Tableau XXI :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule C	95
<b>Tableau XXII :</b> Masses de 20 comprimés de la formule A	96
<b>Tableau XXIII :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A	96
<b>Tableau XXIV :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule A	97
<b>Tableau XXV :</b> Masses de 20 comprimés de la formule B	98
<b>Tableau XXVI :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B	98
<b>Tableau XXVII :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule B	99

<b>Tableau XXVIII :</b> Masses de 20 comprimés de la formule C	100
<b>Tableau XXIX :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C	100
<b>Tableau XXX :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule C	101
<b>Tableau XXXI :</b> Masses de 20 comprimés de la formule A	102
<b>Tableau XXXII :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A	102
<b>Tableau XXXIII :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule A	103
<b>Tableau XXXIV :</b> Masses de 20 comprimés de la formule B	104
<b>Tableau XXXV :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B	104
<b>Tableau XXXVI :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule B	105
<b>Tableau XXXVII :</b> Masses de 20 comprimés de la formule C	106
<b>Tableau XXXVIII :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C	106
<b>Tableau XXXIX :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule C	107
<b>Tableau XL :</b> Masses de 20 comprimés de la formule A	108
<b>Tableau XLI :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A	108
<b>Tableau XLII :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule A	109
<b>Tableau XLIII :</b> Masses de 20 comprimés de la formule B	110
<b>Tableau XLIV :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B	110
<b>Tableau XLV :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule B	111
<b>Tableau XLVI :</b> Masses de 20 comprimés de la formule C	112
<b>Tableau XLVII :</b> Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C	112
<b>Tableau XLVIII :</b> Taux d'effritement des comprimés de la formule C	113
<b>Tableau XLIX :</b> Mesure de la masse individuelle de 20 comprimés de chaque échantillon	119
<b>Tableau L :</b> Moyenne et écart-type de la masse des différents échantillons	119
<b>Tableau LI :</b> Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè	120
<b>Tableau LII :</b> Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base d'igname variété kponan	121
<b>Tableau LIII :</b> Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base de taro rouge	122
<b>Tableau LIV :</b> Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base de taro blanc	123

<b>Tableau LV :</b>	Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés de la spécialité	124
<b>Tableau LVI :</b>	Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés du générique	125
<b>Tableau LVII :</b>	Mesure de la dureté de 6 lots de 10 comprimés	126
<b>Tableau LVIII :</b>	Calcul de la moyenne, écart type et de l'intervalle de croissance de chaque lot de comprimés	127
<b>Tableau LIX :</b>	Mesure de la friabilité de 6 lots de 10 comprimés	128
<b>Tableau LX :</b>	Evaluation du temps de délitement des comprimés	129
<b>Tableau LXI :</b>	Gamme d'étalonnage du paracétamol	130
<b>Tableau LXII :</b>	Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè	131
<b>Tableau LXIII :</b>	Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon d'igname variété kponan	132
<b>Tableau LXIV :</b>	Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon de taro rouge	133
<b>Tableau LXV :</b>	Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon de taro blanc	134
<b>Tableau LXVI :</b>	Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base de la spécialité	135
<b>Tableau LXVII :</b>	Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base de générique	136

## PHOTOS

<b>Photo 1:</b>	Feuilles de D.trifida	12
<b>Photo 2:</b>	Feuilles de D.alata	12
<b>Photo 3:</b>	Feuilles de D.cayenensis-rotundata	12
<b>Photo 4:</b>	Feuilles de Colocasia esculenta	25
<b>Photo 5:</b>	Feuilles de Xanthosoma Sagittifolium	26
<b>Photo 6:</b>	Tubercules de taro blanc	158
<b>Photo 7:</b>	Tubercule de taro rouge	158
<b>Photo 8:</b>	Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,315mm	159
<b>Photo 9:</b>	Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,8mm	159
<b>Photo 10:</b>	Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,2mm	160
<b>Photo 11:</b>	Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,125mm	160
<b>Photo 12:</b>	Duromètre de SCHLEUNIGER type 2E/205(suisse)	161
<b>Photo 13:</b>	Granulés de taro rouge introduit à l'étuve	161
<b>Photo 14:</b>	Balance de précision SARTORIUS type BP6100 n°60706671 (Allemagne), (à affichage digital au 10°)	162
<b>Photo 15:</b>	Bain marie MEMMERT type ROST FRET n°790141(Suisse)	162
<b>Photo 16:</b>	Etuve MEMMERT type UL40 n°800963(Allemagne)	163
<b>Photo 17:</b>	Viscosimètre d'Engler type prolabo	163
<b>Photo 18:</b>	Mélangeur TURBULA type T2C n°801031 (Suisse).	164
<b>Photo 19:</b>	Granulateur à palette ERWEKA type FGS n°47649 (Allemagne), muni d'un moteur ERWEKA type AR 400 n°48581(Allemagne).	164
<b>Photo 20:</b>	Tamiseuse type ROTO-LAB de chez CHAUVIN n°80652 (France)	165
<b>Photo 21:</b>	Délitest PHARMATEST type PTZ N°6027 (Allemagne).	165
<b>Photo 22:</b>	Friabilisateur ERWEKA type TA3R N°43873 (Allemagne)	166
<b>Photo 23:</b>	Spectrophotomètre de marque SPECTRONIC de type GENESYS 5 n°3V994012 (Etats-Unis d'Amérique).	166
<b>Photo 24:</b>	Lit d'air fluidisé RETSCH TG 100	167
<b>Photo 25:</b>	Dissolutest PHARMATEST type PTW II (Allemagne).	168
<b>Photo 26:</b>	Machines à comprimer à fonctionnement alternatif de chez FORGERAIS type OA n°44138400(France) munie de deux poinçons.	169

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE....</b>	<b>8</b>
<b>CHAPITRE I: L'IGNAME .....</b>	<b>9</b>
I-1 INTRODUCTION.....	10
I-2 DESCRIPTION MORPHOLOGIQUE DE L'IGNAME.....	11
I-3 CLASSIFICATION.....	14
I-4 COMPOSITION.....	16
I-5 PRODUCTION.....	17
I-6 CULTURE .....	19
I-7 RECOLTE.....	20
I-8 CONSERVATION .....	20
I-9 CONSOMMATION ET UTILISATION DES IGNAME EN AFRIQUE.....	21
<b>CHAPITRE II : LE TARO.....</b>	<b>23</b>
II-1 INTRODUCTION.....	24
II-2 MORPHOLOGIE ET CARACTERES DISTINCTIFS ENTRE LE DASHEEN ET LE MACABO.....	25
II-3 PRODUCTION.....	27
II-4 CULTURE.....	29
II-5 RECOLTE DES ARACEES.....	29
II-6 COMPOSITION.....	30
II-7 VALEUR NUTRITIVE ET UTILISATION DU TARO.....	30
<b>CHAPITRE III : LES EXCIPIENTS.....</b>	<b>32</b>
III-1 DEFINITION.....	33
III-2 PROPRIETE.....	34
III-3 ROLE.....	34
III-4 CLASSIFICATION.....	35
III-5 RAPPEL DE LA DEFINITION DU COMPRIME.....	40
<b>CHAPITRE IV : L'AMIDON.....</b>	<b>41</b>
IV-1 DEFINITION .....	42
IV-2 ORIGINE .....	42
IV-3 RAPPELS SUR L'AMIDON NATIF.....	44
IV-4 PROPRIETES PHYSICO- CHIMIQUES DE L'AMIDON.....	46

IV-5 LES DIFFERENTES UTILISATIONS DE L'AMIDON .....	49
IV-6 LES DIFFERENTES MODIFICATIONS DE L'AMIDON .....	53
IV-7 APPLICATION GALENIQUE DES AMIDONS.....	55
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>59</b>
<b>CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>60</b>
I-1 EXTRACTION DE L'AMIDON .....	61
I-2 CARACTERISATION RHEOLOGIQUE .....	63
I-2-1 Aptitude à l'écoulement des poudres d'amidon .....	63
I-2-2 Aptitude au tassement des poudres d'amidon .....	64
I-3 LES ESSAIS GENERAUX DE LA PHARMACOPEE .....	66
I-3-1 L'identification ou diagnose .....	66
I-3-2 L'acidité .....	67
I-3-3 La perte à la dessiccation .....	68
I-3-4 L'humidité résiduelle .....	69
I-4 PREFORMULATION.....	69
I-4-1 Choix de la forme.....	69
I-4-2 Choix des excipients.....	70
I-5 RAPPEL SUR LA SPECIALITE.....	70
I-5-1 COMPOSITION .....	70
I-5-2 DONNEES CLINIQUES .....	70
I-5-3 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES .....	71
I-5 PRINCIPE ACTIF ET EXCIPIENTS UTILISES .....	72
I-5-1 Le principe actif .....	72
I-5-2 Les excipients .....	73
I-6 FABRICATION DES COMPRIMES.....	74
I-6-1 Méthodologie de la fabrication des comprimés .....	74
I-7 LES TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES .....	78
I-7-1 Les contrôles galéniques .....	78
I-7-2 Les contrôles biogaléniques .....	80
<b>CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES.....</b>	<b>84</b>
II-1 EXTRACTION DE L'AMIDON.....	85
II-2 CARACTERISATION RHEOLOGIQUE.....	86

II-2-1 Aptitude à l'écoulement des poudres d'amidons natifs.....	86
II-2-2 Aptitude au tassement avant granulation.....	86
II-3 ESSAIS GENERAUX DE LA PHARMACOPEE SUR LES AMIDONS.....	87
II-4 ESSAI DE PREFORMULATION.....	89
II-4-1 Avec l'amidon de DCRKR.....	89
II-4-2 Avec l'amidon de DCRKP.....	95
II-4-3 Avec l'amidon de XSRO.....	101
II-4-4 Avec l'amidon de XSB.....	107
II-5 FORMULATION .....	114
II-6 TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES .....	114
II-6-1 L'analyse granulométrique.....	115
II-6-2 Les contrôles galéniques.....	119
II-6-3 Les contrôles biogaléniques des comprimés.....	128
<b>CHAPITRE III : DISCUSSION.....</b>	<b>139</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>145</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>147</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>149</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>156</b>

L'amidon est une source d'énergie cellulaire présente chez de nombreuses espèces végétales. Il représente une fraction pondérale majeure dans un grand nombre de matières premières agricoles telles que les céréales (30-80% de la matière sèche), les légumineuses (25-50% de la matière sèche) et les tubercules (60-90% de la matière sèche). Ces matières premières sont en général cultivées pour l'alimentation.

Dans les zones tropicales et subtropicales, ces cultures alimentaires sont particulièrement importantes, car, elles constituent du fait de leur richesse en amidon, la principale source de calories pour des centaines de millions de personnes.

Les principales plantes à racines et tubercules cultivées sont le manioc, la pomme de terre, la patate douce, l'igname et le taro. Elles ont en commun de produire des racines, des cormes ou des tubercules qui stockent de l'amidon.

Dans l'industrie, les amidons sont beaucoup utilisés dans la confection d'un grand nombre de produits tel que les colles, le papier, les matières plastiques... Dans l'industrie pharmaceutique, par exemple, dans la fabrication des formes sèches orales, l'amidon joue en général, le rôle capital de diluant. Il s'agit des amidons de pomme de terre, de blé, de maïs et de riz.

Plusieurs questions nous viennent à l'esprit :

- Est-ce que les amidons contenus dans d'autres espèces végétales peuvent être également utilisés dans la fabrication du médicament ?
- Ces amidons répondent-ils aux normes de la pharmacopée dans ce domaine ?
- Quel serait l'activité d'un médicament si l'on remplaçait l'amidon qui le constitue (amidon de blé) par l'amidon d'un tubercule (amidon d'igname) ?
- Qu'y a-t-il de commun entre les amidons des racines et tubercules et les amidons des céréales ?

Dans le cadre du programme de valorisation des substances naturelles à usage pharmaceutique entrepris au laboratoire de pharmacie galénique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Cocody en Côte d'Ivoire, plusieurs études portant sur les plantes amyliacées tropicales ont été menées. Elles concernent les possibilités d'utilisation de leurs amidons dans les formulations galéniques en tant qu'excipients. En effet, une série d'études menées dans le domaine l'utilisation de l'amidon de *Manihot esculenta*, *Ipomea batatas* [21,33], *Dioscorea cayenensis-rotundata* [21,33,46], *Xanthosoma sagittifolium* et *Colocasia esculenta*, montre les différentes possibilités offertes par nos produits locaux au niveau alimentaire mais aussi industriel voire pharmaceutique.

La possibilité de produire localement des médicaments à partir de matières premières facilement accessible est une initiative qui est entreprise dans de nombreux pays en développement. Elle est encouragée par l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation des Nations Unies pour le Développement Industriel (ONUDI), Le Programme Des Nations Unies pour le Développement (PNUD) et d'autres organismes internationaux.

Vu leur grande disponibilité sur le marché ainsi que leur richesse en amidon, deux cultures : l'igname et le taro nous apparaissent très appropriées pour répondre aux questions posées. Nous étudierons donc le comportement galénique, biogalénique et pharmacologique de comprimés à base d'amidon de krenglè, de kponan, de taro rouge et blanc comparativement à une spécialité (Doliprane®) et son générique (Ciphacet®). En Afrique de l'ouest (Ghana, Togo, Bénin, Nigéria...) et particulièrement en Côte d'Ivoire, l'igname et le taro sont généralement réservés à la consommation alimentaire alors que leur pleine contribution au niveau pharmaceutique pourrait être très avantageuse pour tous les pays producteurs tant sur le plan économique que social.

Notre étude porte sur les amidons des tubercules d'ignames cultivars krenglè et kponan de l'espèce *Dioscorea cayenensis-rotundata* et les amidons des tubercules de taro blanc et rouge de l'espèce *Xanthosoma sagittifolium* et leur possible utilisation comme excipient dans la fabrication des comprimés.

Les tubercules utilisés ont été identifiés au Centre National De Recherche Agronomique (CNRA) de Côte d'Ivoire.

Cette étude s'est déroulée dans le laboratoire de galénique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Cocody en Côte d'Ivoire sur une période allant d'Avril 2008 à Février 2009,

Notre perspective dans cette recherche sera donc de prouver que la poudre d'amidon de ces différentes espèces est apte à être utilisée en tant qu'excipient dans la formulation des comprimés.

Par ailleurs, cette étude vise à promouvoir la culture à grande échelle de ces plantes et amener les industries pharmaceutiques à s'y intéresser afin de réduire les quantités et les coûts à l'importation des autres amidons (amidon de pomme de terre, de blé, de maïs ...)

*Première partie :*

**ETUDE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE I : L'IGNAME**

## I- 1- INTRODUCTION

L'igname est l'aliment de base de plusieurs centaines de millions de personnes des régions intertropicales du globe plus particulièrement l'Afrique. Cette une plante monocotylédone [16] qui appartient à l'ordre des Dioscoréales, famille des *Dioscoreaceae*, genre *Dioscorea* [23]. Ce genre comprend 600 espèces [13] dont 19 sont principalement cultivés pour l'alimentation humaines. Ces différentes espèces, appelées collectivement ignames, sont originaires d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud et ont probablement été cultivées et domestiquées de façon indépendante dans chaque continent.

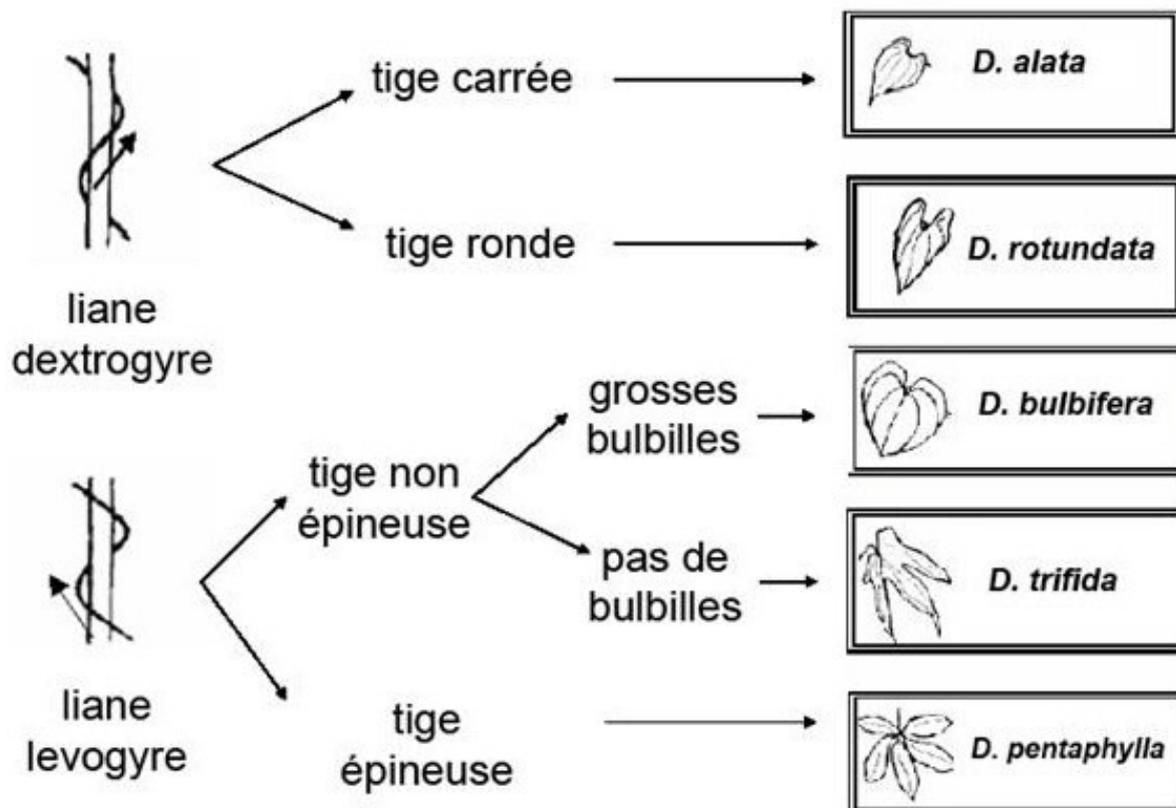
Les principales espèces d'ignames comestibles cultivées de chaque région sont reparties selon le tableau 1.

**Tableau I :** Répartition géographique des principales espèces d'ignames comestibles [13, 36, 15]

Espèces	Zone d'origine	Zone de culture
<b>Section Enantiophyllum</b>		
<i>D. alata</i> L	Asie du Sud-est	Zone Intertropicale humide
Complexe <i>D. cayenensis</i> Lamk. / <i>D. rotundata</i> Poir.	Afrique de l'ouest	Afrique de l'ouest et Caraïbes
<i>D. nummularia</i> Lamk.	Indonésie, Océanie	Indonésie, Océanie
Complexe <i>D. opposita</i> Thunb. / <i>D. japonica</i> Thunb.	Zone tempérée de Chine, Corée, Taïwan et Japon	Zone tempérée de Chine, Corée, Taïwan et Japon
<i>D. transversa</i> Br.	Pacifique du sud	Pacifique du sud
<b>Section Lasiophyton</b>		
<i>D. dumetorum</i> (Knuth) Pax.	Afrique de l'ouest	Afrique de l'ouest
<i>D. hispida</i> Dennst.	Inde, Chine du sud, Nouvelle Guinée	Inde, Chine du sud, Nouvelle Guinée
<i>D. pentaphylla</i> L.	Himalaya et Océanie	Himalaya et Océanie
<b>Section Combilium</b>		
<i>D. esculenta</i> (Lour.) Burk.	Asie du Sud-est	Zone Intertropicale humide
<b>Section Opsophyton</b>		
<i>D. bulbifera</i> L.	Asie du Sud-est et Afrique	Zone Intertropicale humide
<b>Section Macrogynodium</b>		
<i>D. trifida</i> L.	Guyane, bassin amazonien	Caraïbes

## I-2 DESCRIPTION MORPHOLOGIQUE DE L'IGNAME

L'igname est une plante dioïque (la monœcie demeurant exceptionnelle) [45,47], comprenant une partie végétative aérienne lianescente et une partie végétative souterraine constituée par un tubercule [22]. Ce tubercule est riche en amidon et constitue essentiellement la partie comestible de la plante. Il a une peau brunâtre à noirâtre et la couleur de sa chaire variant du blanc au jaune, est quelquefois violacée. Il est de forme variable ovoïde-oblongue, parfois aplatie ou en forme de masse allongée, long de 30 centimètres à 1 mètre. Son poids varie de 3 à 5 kg allant jusqu'à 15 kg. Dans le cas de *Dioscorea alata*, une plante est capable de produire des tubercules de 2-3 mètres de long pesant plus de 50 kg [5]. Le tubercule donne naissance à des tiges volubiles (figure 1), grimpantes lorsqu'elles rencontrent un support (tuteur) et rampantes dans les autres cas.



**Figure 1 :** Facteurs permettant la reconnaissance par les tiges et les feuilles de différentes espèces d'ignames [14]



Photo 1: Feuilles de *D. trifida*

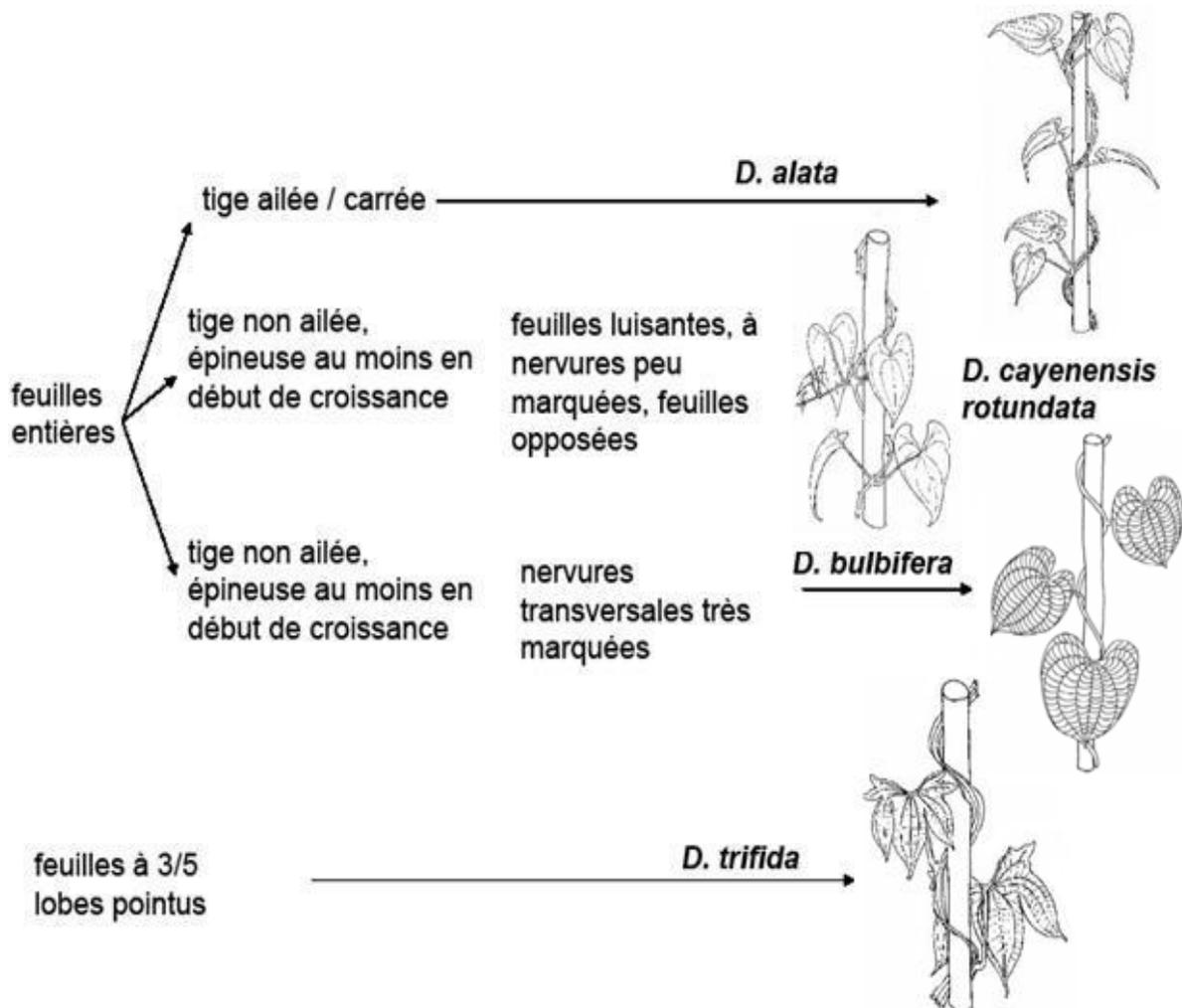


Photo 2: Feuilles de *D. alata*



Photo 3: Feuilles de *D. cayenensis-rotundata*

Les tiges sont garnies de feuilles, portées par des pétioles qui eux sont parfois ailés. Ces feuilles sont selon les espèces alternes ou opposées, en forme de cœur avec un sommet aigu et à leurs aisselles se développent dans les parties supérieures des bulbilles qui ont la faculté de multiplier la plante. Les feuilles sont vertes lisses, nervurées ; ce qui leur donne un aspect quadrillé (figure 2).



**FIGURE 2:** Facteurs permettant la reconnaissance par les tiges et les feuilles de différentes espèces d'ignames [14]

Les inflorescences sont des épis axillaires ou des grappes de série d'épis, comportant des fleurs de petites tailles. Le fruit est une capsule triloculaire à deux graines albuminées ailées par loge [45]. Certaines ignames émettent des bulbilles (petits tubercules aériens) jouant le rôle d'organe de multiplication ; c'est le cas de *D. bulbifera*, *D. togoensis* et *D. dumetorum* [47].

### **I-3 CLASSIFICATION**

La classification des ignames pose un certain nombre de problèmes en grande partie liés au fait que les premières descriptions ont été réalisées de manière isolée sur du matériel sorti de son milieu [44].

L'ordre des Dioscoréales comporte trois familles [3] :

- famille *Burmanniaceae* (inclus la famille *Thismiaceae*)
- famille *Dioscoreaceae* (inclus les familles *Taccaceae* et *Trichopodaceae*)
- famille *Nartheciaceae*

La famille des *Dioscoreaceae*, bien représentée dans les régions tropicales et subtropicales, renferme 630 espèces inégalement réparties dans 6 genres [9] :

*Averta*, *Dioscorea*, *Rajania*, *Stenomeris*, *Trichopus*, *Tamus* (genre considéré comme obsolète depuis 2002. Ses espèces ont été intégrées au genre *Dioscorea*).

Les chercheurs sont en désaccord sur la position à adopter dans la systématique par rapport aux cultivars de *D.cayenensis* et *D.rotundata*. Certains chercheurs Coursey, Ayensu, Akoroda et al [13, 4, 1] les considèrent comme deux espèces différentes; tandis que d'autres Martin et Rhodes, Miège, Trèche, Zoudjihekpon, Hamon et al [31, 32, 44, 47, 23] estiment qu'il faut les regrouper en un complexe d'espèces *D.cayenensis-rotundata*. Suite à la décision prise en 1978 à la conférence de Bué au Cameroun, la dénomination «complexe *D.cayenensis-rotundata*» sera adoptée dans ce travail.

Ce complexe d'origine Afrique de l'ouest se subdivise en deux sous groupes. On distingue les *Dioscorea cayenensis-rotundata* à une récolte et les *Dioscorea cayenensis-rotundata* à deux récoltes appelées communément ignames tardives et ignames précoces respectivement [17].

#### **I-3-1 Noms vernaculaires des cultivars du complexe *D.cayenensis-rotundata* répertoriées en Côte d'Ivoire**

Parmi les 21 groupes variétaux décrits par Hamon et al, 18 sont réellement représentés en Côte d'Ivoire [23].

**Tableau II : Groupes variétaux représentés en Côte d'Ivoire [23]**

<b>GROUPE VARIÉTAL</b>	<b>FLORAISON GÉNÉRALE</b>	<b>COULEUR DE LA CHAIR DU TUBERCULE</b>	<b>TYPE DE RECOLTE</b>	<b>ETHNIES</b>
<b>Afoubessou</b>	Femelle	blanche	Tardif	Baoulé
<b>Cocoassié</b>	Mâle ou Femelle	blanche ou jaune clair ou blanc et violacée ou jaune et violacée	Précoce	Agni, Attié, Abron, Koulango
<b>Frou</b>	Mâle	blanche	Tardif (mais deux récoltes possibles)	Dioula, Djimini
<b>Gnan</b>	Mâle		Tardif (mais deux récoltes possibles)	Baoulé, Dioula, Djimini, Agni, Sénoufo
<b>Kangba</b>	Mâle	blanche, jaune clair, jaune, jaune foncée, violette, blanc, jaune et violacée	Tardif	Agni, Abron, Koulango, Baoulé, Tagwana
<b>Kpôkpôkpô kpô</b>	Pas de floraison	blanche, jaune clair	Tardif	Agni
<b>Kponan</b>	Mâle ou Femelle	blanche ou blanc et violacée ou jaune clair	Précoce	Agni, Dioula, Lobi, Sénoufo
<b>Krandoufou</b>	Mâle ou Femelle	blanche ou jaune clair	Tardif	Agni, Abron, Koulango
<b>Krenglè</b>	Femelle ou Mâle	blanche ou jaune clair	Tardif (mais deux récoltes possibles)	Bété
<b>Kroukroupa</b>	Mâle	blanche	Tardif	Koulango, Lobi, Abron,
<b>Lokpa</b>	Mâle ou Femelle	blanche	Précoce	Baoulé
<b>Nandokaka</b>	Mâle	blanche	Précoce	Djimini
<b>Sammanco</b>	Mâle	jaune clair et violacée	Tardif	Mahouka
<b>Sopéré</b>	Mâle ou Femelle	blanche	Précoce	Dioula, Malinké, Sénoufo
<b>Vivan</b>	Mâle	blanche	Précoce	Koulango, Lobi
<b>Waraga</b>	Mâle	blanche, jaune clair et violacée	Tardif	Malinké, Dioula
<b>Yaobadou</b>	Mâle	jaune ou jaune foncée	Tardif	Koulango
<b>Zrezou</b>	Mâle précoce	blanche	Précoce	Dioula, Baoulé, Malinké

Notre étude sur l'amidon d'igname portera sur les amidons des cultivars krenglè et kponan du complexe *D.cayenensis-rotundata*.

#### **I-4 COMPOSITION**

La composition chimique de l'igname est très voisine de celle de la pomme de terre, elle est constituée d'eau (50 à 80 %), de glucides dont le constituant principal est l'amidon (90 % de la matière sèche), de protéines (5 % de la matière sèche), d'éléments minéraux (1 %) et de fibres (0,5 %). L'igname est donc un aliment très énergétique, pauvre en matières grasses et le plus riche de tous les tubercules en protéines [25].

L'igname contient de petites quantités de vitamine B1 et de vitamine C [6] et est également une bonne source de fer et de niacine [13].

Certaines variétés, utilisées par l'industrie pharmaceutique, contiennent des substances de trois types :

- des alcaloïdes, dont la dioscorine,
- des tanins,
- des sapogénines

Les sapogénines sont des aglycones des saponines (hétéroside complexe provoquant la lyse des globules rouges et à action piscicide). La principale sapogénine contenue dans l'igname est la diosgénine accompagnée de son isomère yamogénine. On y trouve également la gentrogénine, la kryptogénine et la carrelogénine [15].

Le Furostanol glycoside, est la diosgénine extraite de *Dioscorea futshauensis*

Sa structure est : 26-O-β-D-glucoopyranosyl-3β,

26-diol-23(S)-methoxyl-(25R)-furost-5, 20.

Les sapogénines, en particulier la diosgénine sont utilisées comme précurseur dans la synthèse de la cortisone, des hormones sexuelles et des contraceptifs oraux.

### ◆ SUBSTANCES TOXIQUES

L'igname comestible, arrivée à maturité et cultivée, ne contient pas de principes toxiques. Cependant, des principes amers tendent à s'accumuler dans les tissus des tubercules encore verts de *Dioscorea cayenensis-rotundata*. Le principal alcaloïde responsable de l'amertume est la déhydrodioscorine, celui de l'espèce malaise *D. hispida* est la dioscorine. Ce sont des alcaloïdes hydrosolubles qui, lorsqu'ils sont ingérés, provoquent des symptômes sérieux et pénibles. Des cas graves d'intoxication par les alcaloïdes peuvent être mortels. Les principes amers de *D. bulbifera* comprennent un 3-furanoside norditerpène appelé diosbulbine. Ces substances sont toxiques, causant des paralysies.

## I-5 PRODUCTION

### I-5-1 Les chiffres de production

L'igname est une plante à tubercule alimentaire de première importance en Afrique de l'ouest. Sa principale zone de production et de distribution s'étend des montagnes du Mandara au Cameroun à l'ouest de la Côte d'Ivoire dans la région du Bandama. Cette zone appelée civilisation de l'igname par COURSEY [13] ou encore «Yam belt», fournit à elle seule environ 95 % [34] de la production mondiale estimée à plus de 51 millions de tonnes en 2006-2007 [20]. Parmi les espèces d'ignames alimentaires du genre *Dioscorea* cultivées en Afrique de l'ouest, le complexe *D.cayenensis-rotundata* reste la plus répandue, grâce à ses qualités organoleptiques, et représente plus de 90 % de la production totale.

**Tableau III :** Principaux pays de producteurs d'ignames dans le monde [20]

PAYS	PRODUCTION			
	2006		2007	
<b>Nigeria</b>	36 720 000	71,31%	37 150 000	71,51%
<b>Côte d'Ivoire</b>	4 851 000	9,42 %	4 900 000	9,43 %
<b>Ghana</b>	3 600 000	6,99 %	3 550 000	6,83 %
<b>Bénin</b>	2 239 757	4,35 %	2 240 000	4,31 %
<b>Togo</b>	621 055	1,21 %	630 000	1,21 %
<b>Centrafrique</b>	350 000	0,67 %	346 000	0,66 %
<b>Colombie</b>	330 000	0,64 %	350 000	0,67 %
<b>Papouasie-Nouvelle-Guinée</b>	290 000	0,56 %	290 000	0,56 %
<b>Cameroun</b>	300 000	0,58 %	287 000	0,55 %
<b>Brésil</b>	240 000	0,46 %	250 000	0,48 %
<b>Tchad</b>	230 000	0,44 %	235 000	0,45 %
<b>Éthiopie</b>	227 151	0,44 %	220 000	0,42 %
<b>Japon</b>	200 000	0,38 %	205 000	0,39 %
<b>Mali</b>	77 750	0,15 %	70 000	0,13 %
Autres pays	1 210 532	2,35 %	1 225 149	2,35 %
<b>TOTAL</b>	<b>51 487 245</b>	100%	<b>51 948 149</b>	100 %

### I-5-2 L'igname en Côte d'Ivoire et au Mali

En Côte d'Ivoire, deux espèces d'igname sont économiquement importantes. Il s'agit de l'espèce *Dioscorea alata* (*D.alata*) originaire de l'Asie et de l'espèce *Dioscorea cayenensis-rotundata* qui représente en fait un complexe botanique [17].

L'igname représente une denrée alimentaire majeure en Côte d'Ivoire, avec en l'an 2007, 4 851 000 tonnes [20], elle constitue en volume la première culture vivrière, bien avant le manioc et la banane plantain. L'igname est cultivée un peu partout dans le pays, avec cependant des intensités variables en fonction des zones agro-écologiques. Les régions Centre, Centre-Est, Nord-est et Nord constituent les principaux bassins de production [17]. Cet ensemble de caractéristiques font de la Côte d'Ivoire, le deuxième plus grand producteur d'igname en Afrique après le Nigéria. Toutefois, la production nationale d'igname est largement autoconsommée. On estime à moins de 10 % le volume de la production monétarisée au plan intérieur ; les transactions internationales demeurent à ce jour fort limitées, et ne concernent que quelques échanges avec les pays voisins [17].

Au Mali, c'est dans la région de Sikasso que l'igname est cultivée. La production vivrière en igname est de loin inférieure à celle des tubercules de patates ou à celle des féculs de pomme de terre. L'espèce la plus fréquemment rencontrée est *D. alata* en particulier le cultivar florido nommé au Mali « kou ». On rencontre également sur le marché des variétés du complexe *D. cayenensis-rotundata* à savoir le wacrou et le kponan « koudjè ». Ces derniers sont généralement importés de pays voisins tel que le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire.

## **I-6 CULTURE**

Plante à multiplication végétative, reproduite traditionnellement par tubercules, l'igname est une culture de savane.

En effet, l'essentiel de la production provient des zones de savanes humides.

Les pratiques culturales de l'igname exigent de butter le sol et nécessitent un terrain nouvellement défriché après jachère de longue durée (3-6ans) notamment, dans le cas des variétés commerciales les plus recherchées. Les plantations sont établies par propagation végétative à partir de portions de tiges,

de petits tubercules ou de bulbilles qui sont placés dans des sillons creusés sur des sols qui ont été relevés préalablement. Chez le complexe *D. cayenensis-rotundata* la multiplication végétative à partir des fragments de tubercules est exclusivement utilisée [23].

La plantation débute des les premières pluies Décembre à Janvier dans le nord-est, fin Février dans le nord-ouest et Avril dans le centre baoulé [23]. Pendant ou après le buttage, les cultivateurs plantent un fragment de tubercules ou semenceau d'igname au sommet de chaque butte. Au bout d'une quinzaine de jours de jeunes tiges vont pousser et sont attachées à des tuteurs. Les têtes de tubercules sont plus productrices que les autres parties et les grosses boutures ont un rendement supérieur aux petites.

Pour donner un bon rendement, l'igname requiert une pluviosité annuelle de 1500 mm bien répartie pendant sa végétation et des températures moyennes de 23 à 25°C.

## **I-7 RECOLTE DES IGNAME DU COMPLEXE *DIOSCOREA CAYENENSIS-ROTUNDATA* CULTIVEES EN CI [23]**

Le cycle de l'igname cultivée est maintenu 10 mois.

La récolte s'effectue à diverses reprises :

Pour les variétés précoces, la première récolte est effectuée courant août – début septembre, la deuxième récolte et l'unique récolte pour les variétés tardives ont lieu fin décembre.

## **I-8 CONSERVATION**

L'igname se conserve bien si on la laisse en terre jusqu'à ce qu'on l'utilise. Une fois récoltée, il faut la conserver dans un lieu sec, sombre, frais et bien aéré. Si on l'entrepouse correctement, l'igname peut se conserver pendant plusieurs mois. Il faut s'assurer de temps en temps qu'elles se conservent bien

pour éliminer celles qui commencent à pourrir et pour arracher les pousses qui se développent.

## **I-9 CONSOMMATION ET UTILISATION ALIMENTAIRE DES IGNAME EN AFRIQUE**

### **I-9-1 CONSOMMATION**

Dans la zone qui couvre le Bénin, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Nigeria et le Togo, les ignames dépassent les 200 calories par jour dans l'alimentation de 60 millions habitants. Dans ces pays, les quantités consommées par personne et par jour varient entre 200 g environ (Ghana) et 900 g (Togo) et se situent autour de 500 à 700 g au Bénin, en Côte d'Ivoire et au Nigeria [5].

Les tubercules frais sont consommés sous forme d'igname pilée (foutou) ou bouillis (igname bouillie) ou frits en morceaux (frites d'igname) ou encore braisé (igname braisée) ; on prépare aussi une purée d'igname bouillie.

Étant donné que les tubercules d'ignames constituent un aliment très apprécié des consommateurs et vendu à des prix assez élevés, la quantité de tubercules utilisés pour l'alimentation animale est négligeable et ne représente généralement que la partie non utilisable pour la consommation humaine parce qu'endommagée. La peau des tubercules, légèrement bouillie ou séchée, constitue un fourrage couramment utilisé.

### **I-9-2 UTILISATION MEDICAL ET PHARMACEUTIQUE**

Plusieurs espèces d'ignames sauvages comme *D.hispida* Dennst. et *D. prazerei* Burk., espèces asiatiques, *D. villosa* L., espèce américaine, *D. sylvatica* espèce africaine ont un intérêt pharmaceutique ; elles ont été explorées et exploitées en tant que source de sapogénines naturelles et notamment de diosgénine mis en évidence par Marker et al [30].

Certaines espèces sauvages et cultivées d'ignames sont utilisées dans la pharmacopée traditionnelle pour traiter des maladies dermatologiques et

gynécologiques. Les chasseurs et les pêcheurs exploitent les effets toxiques d'espèces telles que *D. sansibarensis*, *D. dumetorum* et *D. bulbifera*. En Indonésie, l'extrait de *D. bulbifera* sert à préparer un poison pour les flèches; les Zoulous utilisent cette igname comme appât pour les singes et les chasseurs malais l'emploient pour empoisonner les tigres [13]. Le tableau II fournit quelques exemples d'utilisation non alimentaire d'ignames sauvages.

**Tableau IV :** Utilisation non alimentaire d'ignames sauvages en Afrique [5].

<b>Espèce d'igname</b>	<b>Utilisation</b>	<b>Pays</b>
<i>Dioscorea togoensis</i>	traitement de la stérilité féminine	Burkina Faso
<i>Dioscorea minutiflora</i> , <i>Dioscorea smilacifolia</i>	aphrodisiaques et produits censés influencer sur le sexe de l'enfant à concevoir	Côte d'Ivoire
<i>Dioscorea schimperana</i>	appliqué sur les morsures de serpents	Cameroun

## **CHAPITRE II : LE TARO**

## II-1 INTRODUCTION

Le taro est un tubercule alimentaire de la famille des Araceae, appartenant à l'ordre des ARALES.

Le terme taro désigne également la plante elle-même car, en effet, c'est une plante versatile : feuilles, tiges, tubercules tout se mange.

C'est une plante herbacée et vivace adaptée aux conditions d'ombres et aux milieux humides. Ses tubercules et ses feuilles recèlent des vitamines, des sels minéraux et de l'énergie dont l'organisme humain a besoin pour se maintenir en bonne santé.

La famille des Aracées rassemble divers tubercules comestibles tels que *Colocasia esculenta*, *Xanthosoma sagittifolium* et d'autres tubercules de moins grande importance.

Le nom vernaculaire « taro » est utilisé, soit uniquement pour désigner *Colocasia* dont l'espèce la plus connue et la plus couramment cultivée est *Colocasia esculenta*, soit pour désigner d'autres espèces d'Aracées telles que :

- *Xanthosoma sagittifolium* ou Macabo (Gabon et Cameroun), Songe fleur (Réunion), Atombounin, Atomboufi (Côte d'Ivoire)
- *Amorphophallus paeoniifolius* ou Songe pâté (Réunion),
- *Alocasia macrorrhizos* ou Songe des Caraïbes (Réunion),
- *Cyrtosperma merkusii* ou Taro géant des marais

*Xanthosoma* est généralement appelé macabo en Afrique, malanga en Asie et dans la littérature anglophone, cocoyam ou tannia. Parfois, cependant, « cocoyam » est aussi utilisé pour *Colocasia*, qui est également appelée dasheen. Afin d'éviter toute confusion, le nom « dasheen » sera exclusivement utilisé dans ce chapitre pour *Colocasia esculenta*, « macabo » pour *Xanthosoma sagittifolium* et le terme taro lorsqu'il s'agira des caractères communs aux deux espèces.

*Xanthosoma* est une plante qui pousse facilement. Originaires des régions tropicales d'Amérique du sud, elle a été introduite en Afrique à partir des Antilles au début du 19<sup>e</sup> siècle, tandis que *Colocasia* d'origine asiatique a été introduite sur le continent africain via l'Egypte.

## **II-2 MORPHOLOGIE ET CARACTERES DISTINCTIFS ENTRE LE DASHEEN ET LE MACABO**

A première vue, le dasheen et le macabo sont assez semblables. Pourtant, il y a des caractéristiques nettement visibles qui permettent de les distinguer facilement.

Le dasheen atteint une hauteur d'un à deux mètres et possède des feuilles larges, avec de longs pétioles sortant d'un verticille.

Le macabo est une plante plus forte que le dasheen et elle peut dépasser 2 m de haut. Elle possède une tige relativement courte, laquelle porte des feuilles larges sur des pétioles forts d'un mètre ou plus [5].



Photo 4: *Colocasia esculenta*

Chaque feuille se compose d'un pétiole droit et d'une grande lame. Le pétiole mesure 0,5-2 mètres de long, est évasé à sa base où il s'attache au bulbe, de sorte qu'il constitue des agrafes autour de l'apex du bulbe. Le pétiole est épais à sa base, et rétréci vers son attachement à la lame. Intérieurement, le pétiole est spongieux dans la texture, et a de nombreux espaces aériens qui facilitent vraisemblablement l'échange gazeux quand la plante est cultivée en conditions marécageuses ou inondées.



Photo 5: *Xanthosoma sagittifolium*

La lame du dasheen est longue de 20-50 cm, oblongue-ovoïde, avec les lobes basaux arrondis. Elle est entière (non dentelée) et glabre quant à la feuille de macabo, elle mesure 50-75 centimètres de long, les lobes basaux sont triangulaires.

La floraison normale se produit seulement de temps en temps en taro, mais elle peut être artificiellement favorisée par application d'acide gibbérellique. L'inflorescence résulte des axilles de feuille, ou du centre du faisceau des feuilles non-expansées. Chaque plante peut soutenir plus d'une inflorescence. L'inflorescence se compose d'un pédoncule court, d'un spadix et du spathe. Les tubercules comestibles (cormes) sont formés dans le sol à la base de la plante. Un grand tubercule (bulbe) d'environ 15 à 25 cm est créé avec autour de lui un groupe de cormes 10 ou plus, gris brun à noir qui sont des tubercules latéraux [35].

## **II-3 PRODUCTION**

### **II-3-1 les chiffres de production [20]**

Le taro est cultivé dans environ 47 pays, qui sont en majorité des pays en voie de développement à l'exception du Japon, qui produit environ 2 % du total. Selon la FAO, la quantité totale de « taro » produite en Afrique en 2007 s'élève à plus de 9,5 millions de tonnes et correspond à 79,55% de la production mondiale (11,9 millions de tonnes). En 2007, Le Nigeria reste le plus grand producteur mondial avec plus de 5 millions de tonnes (45,9 % de la production mondiale).

Les autres producteurs importants en Afrique subsaharienne sont :

- le Ghana avec 1,662 million de tonnes
- le Cameroun avec plus de 1,133 millions de tonnes
- la Côte d'Ivoire avec plus de 355 000 tonnes

En Egypte, où le taro a été cultivé pour la première fois en Afrique, la production actuelle est d'environ 112 000 tonnes.

**Tableau V :** Principaux pays de producteurs de taro dans le monde [20]

PAYS	PRODUCTION			
	2006		2007	
<b>Nigeria</b>	5 473 000	46,03 %	5 485 000	45,9 %
<b>Ghana</b>	1 660 000	13,96 %	1 662 000	13,90 %
<b>Chine</b>	1 540 000	12,95 %	1 645 000	13,76 %
<b>Cameroun</b>	1 200 000	10,09 %	1 133 000	9,48 %
<b>Côte d'Ivoire</b>	365 000	3,07 %	355 000	2,97 %
<b>Papouasie-Nouvelle-Guinée</b>	260 000	2,18 %	260 000	2,17 %
<b>Madagascar</b>	200 000	1,68 %	200 000	1,67 %
<b>Japon</b>	185 000	1,55 %	195 000	1,63 %
<b>Rwanda</b>	125 387	1,05 %	130 000	1,08 %
<b>Philippines</b>	111 942	0,94 %	116 500	0,97 %
<b>Égypte</b>	110 000	0,92 %	112 000	0,93 %
<b>Centrafrique</b>	100 000	0,84 %	96 000	0,80 %
Autres pays	557 491	4,68 %	559 800	4,68 %
<b>TOTAL</b>	<b>11 887 820</b>	<b>100 %</b>	<b>11 949 300</b>	<b>100 %</b>

### II-3-2 les contraintes à la production [5]

La principale contrainte à la production du macabo est la pourriture racinaire causée par le champignon *Pythium myriotylum*.

Les autres grandes difficultés rencontrées lors de la production sont :

- la pénurie de matériel de reproduction,
- la pénibilité du travail de plantation et de récolte,
- les exigences élevées en eau durant tout le développement de la plante,

- la difficulté de sélection due au manque de fiabilité de la reproduction sexuelle.

## **II-4 CULTURE [35]**

Il y a essentiellement quatre types de matières végétales qui sont employés dans la production de taro. Ce sont :

- les bourgeons latéraux, qui sont le résultat de la prolifération latérale de la plante principale dans la récolte précédente ;
- les petits bulbes (non vendables) résultant de la plante principale dans la récolte précédente ;
- les portions 15-20 cm de pétioles attachés à la base de 1-2 cm du sommet apical du corme;
- les morceaux de bulbe résultant du découpage de grands bulbes.

Le dasheen pousse aussi bien dans les régions de haute altitude bien arrosées par les pluies que dans les bas-fonds mal drainés. Certains cultivars sont adaptés aux sols à haute salinité. Le macabo préfère en revanche les zones d'altitude bien alimentées en eau, où le drainage est bon et la pluviométrie bien répartie sur l'année. Le taro exige une température quotidienne moyenne au-dessus de 21°C pour la production normale. En partie en raison de leur sensibilité à la température ces deux cultures sont des plantes d'ombre très souvent cultivées en association avec des cultures pérennes telles que le plantain, le palmier à huile, le cacaoyer et en raison de leurs grandes surfaces de transpiration, elles requièrent plus de 2 000 mm de pluie par an.

## **II-5 RECOLTE DES ARACEES [5]**

La récolte peut commencer dès que les feuilles les plus âgées dépérissent et que la plupart des feuilles prennent une couleur jaune (3 à 5 mois après plantation

pour le macabo et 6 à 7 mois pour le taro). Toutefois, des récoltes plus tardives donnent des tubercules plus développés. Dans le cas du macabo surtout, on pratique la récolte échelonnée à intervalles de trois semaines au moins (appelée aussi récolte par castration). On enlève d'abord les tubercules secondaires en laissant au moins une partie du tubercule principal. Après cela, la terre est ramenée et tassée à la base des tiges pour permettre le développement des tubercules plus jeunes et immatures. Le macabo est traité dans ce cas comme une culture pérenne.

## **II-6 COMPOSITION [5]**

Le macabo a des granules d'amidon relativement gros. La teneur des aracées en protéines (2 % env. des tubercules frais) est relativement haute. La composition approximative en substances nutritives du macabo est indiquée dans le tableau IV.

**Tableau VI :** Composition approximative en substances nutritives du macabo [5].

<b>Substances nutritives du macabo</b>	<b>Composition</b>
Eau	70 - 77 %
Glucides	17 - 26 %
Lipides	0,2 - 0,4 %
Protéines	1,3 - 3,7 %
Vitamine C	35 mg/100g

## **II-7 VALEUR NUTRITIVE ET UTILISATION DU TARO**

### **II-7-1 Le tubercule [35]**

Le tubercule est une excellente source de calories, apportant à l'organisme l'énergie dont il a besoin pour conserver son dynamisme. Il constitue également un apport en fibres facilitant le transit intestinal. Le tubercule est également une

bonne source de calcium et de fer. Le calcium contribue à la robustesse des os et des dents et le fer, à la qualité du sang. Les femmes et les enfants en bas âge ont besoin d'un régime alimentaire riche en fer.

- ❖ **Pourcentage des besoins quotidiens d'un enfant (âgé de 1 à 10 ans) satisfaits par environ 2/3 de tasse (6 onces ou 180 gr) de tubercule de taro cuit.**

### **II-7-2 Les feuilles**

En plus des quantités intéressantes de calcium et de fer retrouvés dans les feuilles, les feuilles de taro contiennent de nombreuses vitamines qui ont un rôle primordial dans les réactions de l'organisme (tableau V).

**Tableau VII :** Vitamines contenues dans les feuilles de taro et leurs rôles dans l'organisme [5].

<b>VITAMINES</b>	<b>Rôle de ces vitamines dans l'organisme</b>
<b>Vitamine A</b>	nécessaire à une bonne croissance, à la santé des yeux et à la prévention des maladies
<b>Vitamine C</b>	assure la résistance des tissus, aide l'organisme à assimiler le fer et en facilite les échanges chimiques
<b>Vitamine B1</b> (thiamine)	favorise la croissance et la vue
<b>Vitamine B2</b> (riboflavine)	aide à assimiler les éléments énergétiques

- ❖ **Pourcentage des besoins quotidiens d'un enfant (âgé de 1 à 10 ans) satisfaits par une portion (environ 1/2 tasse après cuisson) de feuilles de taro**

### **II-7-3 Utilisation**

Le taro est souvent moulu en farine ; cette farine est la plus hypoallergénique au monde. Même les personnes qui ont des allergies ne sont pas irritées en sa présence. Les grains d'amidon de taro sont les plus petits de tous les hydrates de carbone complexes. La farine de taro est utilisée comme substitut de la farine de blé pour faire des biscuits, pains, et articles similaires.

## **CHAPITRE III : LES EXCIPIENTS**

### **III-1 DEFINITION**

Les excipients sont des substances auxiliaires, théoriquement inertes sur le plan thérapeutique, qui permettent de présenter le principe actif sous une forme déterminée et de moduler la vitesse de sa libération en fonction du temps après administration du médicament sous cette forme.

La pharmacopée [38] décrit les excipients comme : des substances ou mélanges de substances inactives par elle-même sur la maladie, qui utilisée dans la formulation facilite la préparation et l'emploi du médicament.

Ce sont des matières premières destinées à entrer dans la composition des préparations pharmaceutiques à un titre différent du principe actif. Ils correspondent à une entité chimique définie: mélange plus ou moins complexe d'origine synthétique ou naturelle.

Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament. Sans excipient, pas de médicament.

En lieu et place de l'expression « excipient » les termes « véhicule » et « adjuvant » peuvent être utilisés.

Etymologiquement, le mot excipient vient du mot latin « excipere » qui signifie « recevoir » : l'excipient reçoit le principe actif.

En tant que véhicule, l'un des buts de l'excipient est de transporter le médicament jusqu'au lieu d'absorption par l'organisme.

Exemple : les excipients pour comprimés, suppositoires et préparations dermatologiques.

En tant que adjuvant, l'excipient aide le principe actif à jouer son rôle.

Toute modification de l'excipient peut entraîner une variation de biodisponibilité et être responsable de l'apparition de phénomènes toxiques ou allergiques. De nombreux exemples ont été décrits, les plus douloureux étant celui des sirops d'antibiotiques et de paracétamol retrouvés, respectivement, au Nigéria et en Haïti, et ayant causé à eux deux la mort de plus de cent cinquante

enfants. Ceci du fait que le taux de diéthylène glycol, l'agent toxique, était très important dans la glycérine incorporée dans le sirop en tant qu'excipient ; alors que la recherche de diéthylène glycol n'est pas prévue par les monographies du glycérol des différentes pharmacopées [29].

### **III-2 PROPRIETE**

La principale qualité des excipients est l'inertie: inertie vis à vis du ou des principes actifs, vis à vis des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

### **III-3 ROLE**

Les excipients sont donc des substances associées étroitement aux principes actifs des médicaments qui :

- devraient avoir une innocuité parfaite, dans la gamme des concentrations utilisées en galénique. Celles-ci ne devraient pas déboucher sur une quelconque toxicité. En fait un certain nombre d'excipients sont réputés à effet notoire dû souvent à des phénomènes allergiques ou des intolérances individuelles (insuffisance enzymatique par exemple) ;
- stabilisent un principe actif (les liants, les diluants, les conservateurs) ;
- le solubilisent (par exemple substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion) ;
- permettent une dissolution correcte et ciblée (les délitants) par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif ;
- lui donnent une forme (gélule, suppositoire, gel, goutte, liquide, comprimé...) en rapport avec le mode d'administration (per os, parentérale, transcutané...) ;
- peuvent lui donner une sapidité nécessaire (les édulcorants), quand le goût du principe actif est 'extrême', ou pour faciliter un usage pédiatrique;
- permettent de cibler une zone précise de l'organisme ;
- modifient la biodisponibilité, la demi-vie.

### **III-4 CLASSIFICATION**

Les excipients sont d'origine naturelle, synthétique ou semi synthétique.

Parmi les applications connues, soulignons celles des excipients utilisés pour la préparation des formes orales sèches [28] :

#### **III-4-1 Sucres, dérivés des sucres et macromolécules hydrophiles**

##### **❖ Le saccharose ou sucre blanc officinal**

Le sucre blanc est très utilisé dans de nombreuses formes galéniques comme diluant (malgré son inconvénient d'être hygroscopique) et comme édulcorant dans diverses formes solides et liquides destinées à la voie orale.

##### **❖ Le lactose ou sucre de lait**

Il est soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et possède un pouvoir réducteur. Le lactose est surtout employé comme diluant; il présente sur le saccharose l'avantage de ne pas être hygroscopique. On l'utilise, par exemple, dans la préparation des comprimés et des granulés, pour ajuster le titre de certains extraits végétaux, dans la préparation de poudres antibiotiques destinées à être appliquées sur les plaies (le lactose se dissout dans les liquides de la plaie, permettant la diffusion rapide de l'antibiotique).

##### **❖ Le glucose liquide, encore appelé, "sirop de glucose" ou "glucose cristal"**

C'est une solution aqueuse, purifiée et concentrée, obtenue par hydrolyse ménagée de l'amidon alimentaire. C'est un mélange de D-glucose, de maltose et de glucosane. Liquide très épais, filant à l'étirage, pratiquement incolore et de saveur très faiblement sucrée, il entre dans la composition des pâtes officinales auxquelles il permet de rester molles.

### ❖ **Le lévulose ou D-fructose ou sucre de fruit**

Il se présente en poudre cristalline blanche de saveur très sucrée, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther. Le sorbitol est surtout utilisé en solution comme édulcorant. Il peut remplacer le saccharose chez les diabétiques, mais il a l'inconvénient d'être légèrement laxatif. Il entre dans la composition de différentes préparations galéniques, en particulier comme le "glucose liquide", dans les pâtes officinales, pour les maintenir molles plus longtemps. Il peut entrer pour la même raison dans la composition des enveloppes de capsules molles.

### ❖ **Les gommes et polysides divers**

Les gommes sont des exsudats de plantes se solidifiant par dessiccation. Leur emploi comme excipient tient de leur propriété à donner avec l'eau des gels, des solutions ou des dispersions colloïdales plus ou moins visqueuses.

Trois gommes figurent à la pharmacopée :

#### ➤ **La gomme arabique :**

Elle provient d'une plante de la famille des mimosacées appelée *Acacia vereke*. Elle se présente sous forme de masse arrondie avec environ 1 à 3cm de diamètre, de couleur blanc jaunâtre, de cassure nette et d'odeur faible.

#### ➤ **La gomme adragante :**

Elle est produite par une papilionacées du genre *Astragalus gummifer*. Elle se présente sous forme de ruban contourné ou en éventail pouvant atteindre 2 à 7cm de long sur 0,5 à 2cm de large, pouvant comporter des stries concentriques correspondant aux arrêts successifs de l'écoulement de la gomme.

La gomme adragante est de consistance cordée, d'aspect blanc jaunâtre facilement translucide, d'odeur nulle.

#### ➤ **La gomme de Sterculia :**

Elle provient des plantes de la famille des Sterculiacées, ce sont :

- *Sterculia tomentosa* qui donne la gomme MBEP.

- *Sterculia urens* qui donne la gomme KARAYA, cette gomme se présente sous forme de morceaux irréguliers translucides plus ou moins jaunâtres, d'odeurs acétiques et solubles dans l'eau.

Ces trois gommes ont des viscosités très différentes, mais leur emploi sensiblement identique, notamment en tant qu'épaississant dans diverses préparations.

A ces trois gommes officinales, viennent s'ajouter toute une série de polyosides très couramment utilisés, pour les mêmes raisons. Notons entre autres : la gomme Guar ou « Guaranates », les pectines, les alginates, les carraghénates, la gélose ou Agar-Agar.

#### ❖ **La cellulose et ses dérivés**

La cellulose est, comme les amidons, un glucosane d'origine végétale. Comme excipient, on utilise surtout des poudres de cellulose, souvent désignées commercialement sous le terme de « cellulose microcristalline ». C'est une poudre blanche, insoluble dans l'eau, mais qui s'y disperse en donnant un gel stable. Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant ; les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. La poudre de cellulose est également employée comme dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions, ainsi que comme absorbant.

Parmi les dérivés de la cellulose, citons notamment l'acétophthalate de cellulose ; il s'agit d'une poudre blanche, granuleuse d'odeur nulle ou faiblement acétique. Son intérêt principal est d'être insoluble en milieu acide, donc insoluble dans l'estomac, et soluble en milieu alcalin, donc dans l'intestin. C'est le produit le plus utilisé pour faire des enrobages gastrorésistants et entérosolubles. Pour l'enrobage des comprimés, l'acétophthalate de cellulose est

appliquée en couches minces sous forme de solutions dans un solvant volatil. Par évaporation, le solvant laisse une pellicule continue d'acétophtalate de cellulose.

#### ❖ **Les produits de synthèse**

- La polyvidone ou polyvinyl-pyrrolidone est un produit résultant de la polymérisation de la N-vinyl-pyrrolidone. C'est une poudre blanche ou à légers reflets jaune-vert, inodore, sans saveur, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

La polyvidone-excipient est essentiellement utilisée dans la fabrication des comprimés, comme liant, sous la forme de solutions aqueuses ou alcooliques.

- Les polyoxyéthylène-glycols (P.E.G.) sont des polymères de condensation de l'oxyde d'éthylène et d'eau. Les P.E.G. de poids moléculaire inférieur à 600 daltons sont des liquides dont la viscosité croît avec le poids moléculaire tandis que les P.E.G. de poids moléculaire supérieur à 10000 daltons sont des solides dont la dureté croît avec le degré de polymérisation. Les P.E.G. sont utilisés comme excipients pour pommades, seuls ou dans des émulsions pour ajuster la consistance de la phase aqueuse ; ils permettent d'avoir toute la gamme des consistances désirables. Ils sont en outre employés comme excipients pour suppositoires (P.E.G. solides 4000 et 6000 daltons), comme solvants (P.E.G. liquides 200, 300 et 400 daltons) et quelques fois même comme solvants pour préparations injectables. Dans la fabrication des comprimés, les P.E.G. 4000 et 6000 daltons sont utilisés comme lubrifiants et comme liants ; ils ont l'avantage d'être solubles en phase aqueuse, d'où leur intérêt pour les comprimés à dissoudre dans l'eau.

#### **III-4-2 Les produits minéraux**

Des produits minéraux très divers peuvent entrer dans la composition des médicaments pour remplir des rôles particulièrement variés (diluants, ajusteurs de PH ou de l'isotonie).

Nous pouvons citer :

➤ **La silice :**

Les différentes formes de silice actuellement utilisées comme excipients sont pour la plupart des silices dites colloïdales auxquelles on donne encore le nom de gels de silice. De nombreuses formes commerciales existent, différant plus ou moins entre elles par leurs propriétés physiques, mais leur intérêt principal réside toujours dans leur pouvoir absorbant très élevé.

Les silices colloïdales sont utilisées en pharmacie, notamment dans le domaine des poudres dermatologiques pour permettre l'introduction d'une certaine quantité de solution aqueuse et dans celui des comprimés comme désintégrant ou comme lubrifiant. Elles sont également employées dans la formulation de suppositoires pour augmenter la viscosité de certaines masses, dans les émulsions et suspensions comme agents stabilisants, dans les pommades pour leur propriété de donner des gels de consistance molle non seulement avec de l'eau mais aussi avec des alcools, des huiles ou des essences.

➤ **Le talc :**

Le talc, quant à lui, est un silicate de magnésium hydraté naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer. C'est une poudre blanche, onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides. Sa propriété la plus intéressante est son excellent pouvoir lubrifiant dû à sa structure lamellaire. Le talc est utilisé principalement dans la préparation des poudres pour usage externe pour son onctuosité au toucher et dans la préparation des comprimés pour son pouvoir lubrifiant.

➤ **L'oxyde de titane :**

L'oxyde de titane,  $TiO_2$ , se présente comme une poudre blanche impalpable, sans odeur, sans saveur, insoluble dans l'eau et les acides dilués. Il est principalement utilisé comme opacifiant dans la fabrication des enveloppes des capsules. Il entre aussi dans la composition des pommades.

### **III-5 RAPPEL DE LA DEFINITION DU COMPRIME [38]**

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer le principe actif.

Les particules sont constituées d'un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que : les diluants, les liants, les désagrégants, les glissants, les lubrifiants, les composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, les matières colorantes autorisées par l'autorité compétente et les aromatisants.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés.

Dans les cas appropriés, les récipients destinés aux comprimés satisfont aux exigences relatives aux matériaux utilisés dans la fabrication des récipients.

Plusieurs catégories de comprimés oraux peuvent être distinguées :

- Les comprimés non enrobés
- Les comprimés enrobés
- Les comprimés effervescents
- Les comprimés salubres
- Les comprimés dispersibles
- Les comprimés gastrorésistants
- Les comprimés à libération modifiée
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

## ***CHAPITRE IV :*** **LES AMIDONS**

#### **IV-1 DEFINITION**

L'amidon est un polysaccharide de réserves glucidiques présent chez de nombreuses espèces végétales. Chaque espèce végétale programme la synthèse d'un amidon spécifique, de sorte qu'il existe une grande diversité de molécules d'amidon [8]. L'amidon est concentré dans les tissus végétaux sous formes de grains de morphologie et de tailles variables selon les espèces. Au sein de ces tissus, il constitue une forme de stockage du glucose.

Les principales sources d'amidon sont les tubercules (taro, igname, pomme de terre, patate douce, manioc) certains fruits comme la banane et les semences (blé, maïs, riz).

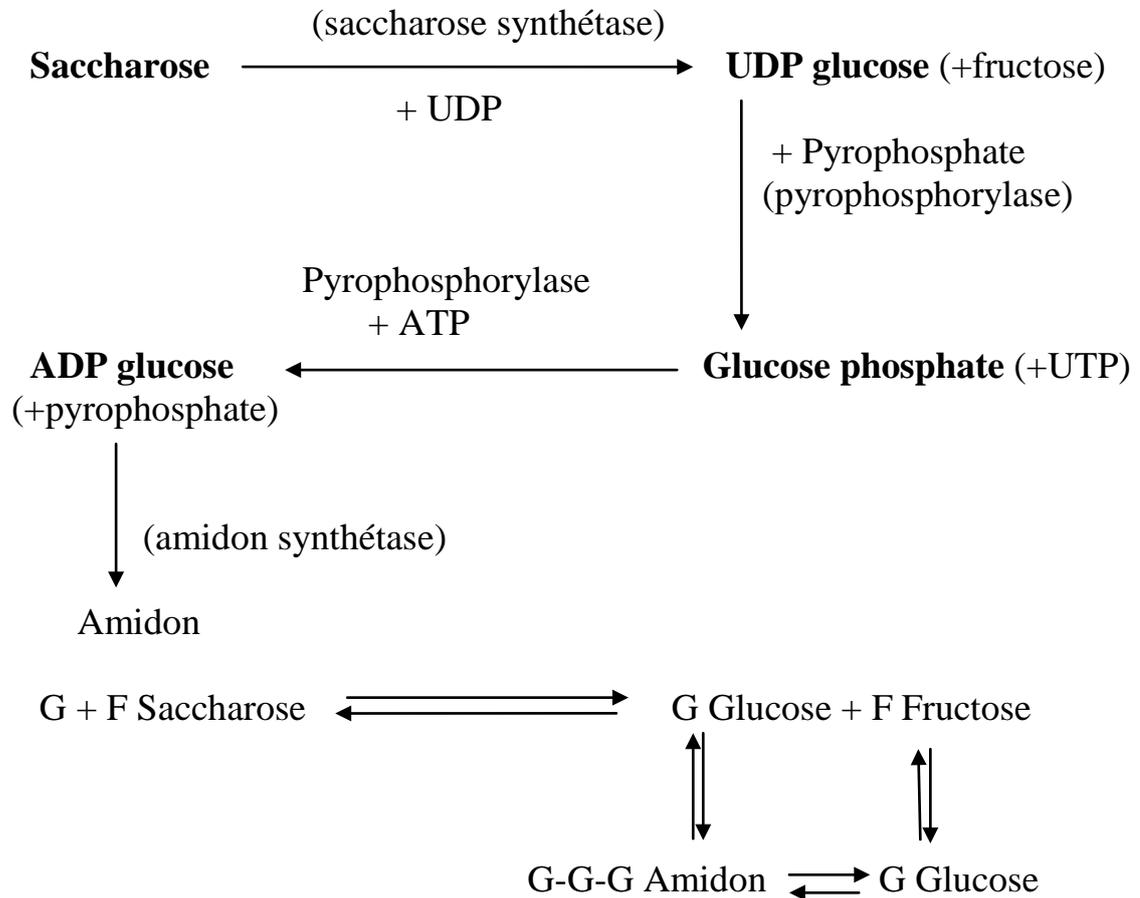
Les végétaux emmagasinent l'amidon sous forme de granules dans des structures cellulaires appelées « plastes », tels que les chloroplastes (lieu de la photosynthèse) et les amyloplastes (plastés spécialisés dans l'accumulation des granules d'amidon). Ces plantes constituent ainsi des réserves de glucose qui représentent une source d'énergie cellulaire importante, nécessaire pour survivre à la mauvaise saison (sèche ou froide). Cette synthèse permet de stocker les nutriments glucidiques dans les cellules, sans les dissoudre dans l'eau. La cellule peut par la suite puiser dans ces réserves au moyen de l'hydrolyse, qui rompt les liaisons entre les monomères de glucose [9].

Dans les cellules, l'amidon forme des granules de structure para cristalline de quelques micromètres de diamètre observables au microscope optique sans coloration particulière ou après coloration par le lugol dilué.

#### **IV-2 ORIGINE**

L'amidon se forme dans le tubercule à partir du saccharose élaboré par le feuillage sous l'effet de la photosynthèse mais elle peut être reconvertie en glucose sous l'action de différentes enzymes.

Il existe dans le tubercule un équilibre amidon/sucres solubles (saccharose, glucose, fructose) variable au cours du cycle de végétation et pendant la période de conservation [41].



**FIGURE 3** : Mécanisme de l'accumulation et de la dégradation de l'amidon [41]

On le trouve dans les organes de réserves de nombreuses plantes :

- les graines (en particulier les céréales (maïs, froment) et les légumineuses),
- les racines,
- les tubercules et les rhizomes (pomme de terre, igname, taro, patate douce, manioc),
- le fruit (banane), où l'amidon a pour fonction de stimuler la dispersion des graines (quand il y en a) par des animaux.

### IV-3 RAPPELS SUR L'AMIDON NATIF

L'amidon natif correspond au produit brut, extrait sans modification de la molécule. Il a des propriétés alimentaires et technologiques. L'amidon est toujours d'origine végétale. [18]

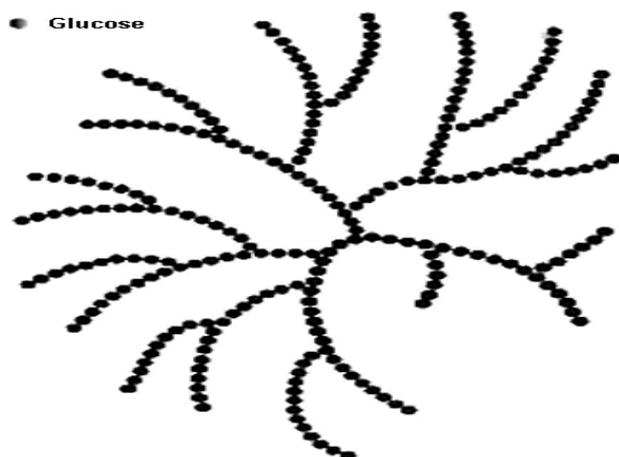
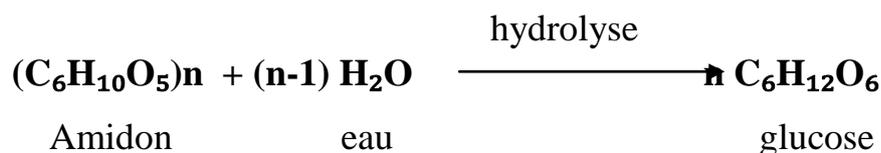
#### IV-3-1 STRUCTURE CHIMIQUE

Les amidons sont des molécules de poids moléculaire élevé.

Ce sont des homoglycanes composés essentiellement de molécules de D-glucose (99%) liées entre elles par éliminations d'eau. Le grain d'amidon est formé de deux polymères en proportion variable suivant l'espèce végétale : l'amylose, molécule essentiellement linéaire et amylopectine, molécule ramifiée.

L'hydrolyse par un acide coupe la longue chaîne amylopectine, d'abord en chaînes de plus en plus courtes (dextrines) puis en maltose, celui-ci se décompose à son tour en deux molécules de glucose. La formule brute des amidons est donc :  $(C_6H_{10}O_5)_n$  où n représente un grand nombre.

L'hydrolyse complète s'écrit :

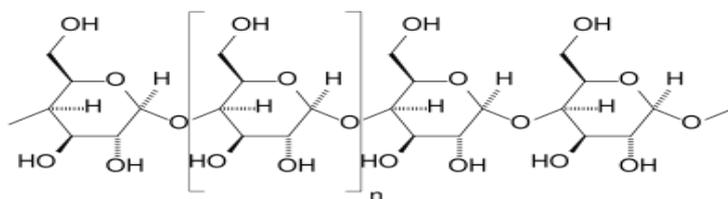


**FIGURE 4:** Représentation schématique d'un grain d'amidon

#### IV-3-1-1 Structure de l'amylose

L'amylose ou  $\alpha$ -amylose est un polymère non ramifié, plus précisément un polyside de glucose. Cette molécule n'est pas linéaire mais s'organise en hélice  $\alpha$ , chaque tour de spire est composé de 6 résidus de sucre. L'amylose (constitue 10- 30% de l'amidon) [40], il est synthétisé par l'amidon synthétase insoluble. L'amylose a une anomie alpha. Pour cette raison, contrairement à la cellulose (polymère de glucose) il est assimilable par l'homme. L'amylose est dégradé par l'alpha amylase en maltose.

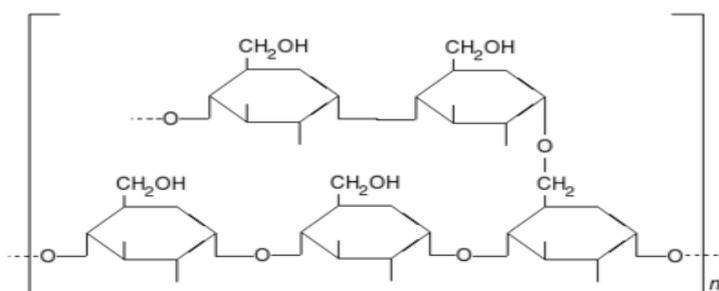
$(\alpha\text{-D-glucopyranosyl (1-4) } \alpha\text{-D-glucopyranoside})_n$



**FIGURE 5 :** Structure de l'Amylose

#### IV-3-1-2 Structure de l'amylopectine

L'amylopectine est un polyside de glucose ramifié que l'on trouve dans les plantes. Il est constitué d' $\alpha$ -D-glucopyranose et est avec l'amylose le principal constituant de l'amidon. Les chaînes d'amylopectine, fortement ramifiées par des liaisons  $\alpha$ -(1-6) tous les 12 à 30 résidus de glucose, sont formées chacune de 24 à 30 résidus de glucose réunis entre eux par des liaisons  $\alpha$ -(1-4) [31]. L'amylopectine (constitue 70-90 % de l'amidon) [40], il est synthétisé par l'amidon synthétase soluble.



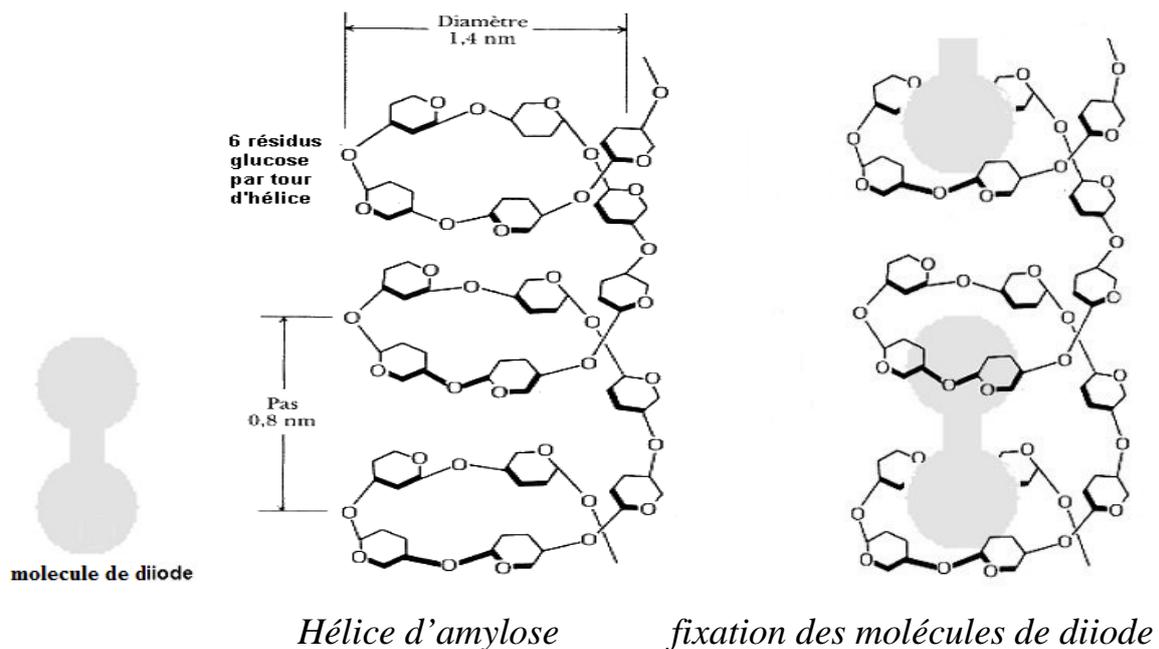
**FIGURE 6:** Structure de l'amylopectine

Le grain d'amidon se présente sous forme de granules semi-cristallins dans lequel l'amylopectine est organisée en feuillets et l'amylose forme une zone amorphe moins bien organisée entre les différents feuillets. Il se dissocie en glucose assimilable sous l'action d'enzymes, les amylases, d'autant plus facilement s'il se trouve sous forme d'amylopectine. En effet, la formation hélicoïdale ne favorise pas l'accessibilité de l'amidon aux enzymes.

#### IV-4 PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'AMIDON

##### IV-4-1 Mise en évidence de l'amidon (réaction entre l'amylose et l'iode) [39]

En présence de diiode (iode moléculaire), l'amidon donne une coloration bleu foncé plus ou moins intense selon sa concentration. La coloration de l'amidon par l'iode résulte de la fixation des molécules de diiode à l'intérieur des hélices d'amylose à raison d'une molécule pour deux tours d'hélice, chaque tour d'hélice comportant chacun six résidus de glucose. La coloration caractéristique nécessite la fixation d'au moins trois molécules de diiode à l'amidon pour pouvoir apparaître ce qui correspond à un oligosaccharide d'au moins 36 résidus de glucose.



**FIGURE 7:** Mécanisme de coloration de l'amidon par l'iode

- A froid, l'iode moléculaire est adsorbé par les molécules de polyholosides : il se forme entre l'iode et la molécule glucidique un complexe coloré dont la couleur caractéristique dans le cas de l'amidon est de bleu à violet.

- A chaud, il y a désorption réversible de l'iode et la couleur disparaît. Par refroidissement l'iode se fixe à nouveau et la couleur réapparaît. En milieu alcalin, il y a également désorption et la couleur disparaît.

L'amidon peut être mis en évidence à l'aide de lugol (solution iodo-iodurée) qui le colore intensément dans certaines conditions de température et de pH. Il peut ainsi être détecté in situ, par exemple sur des tranches d'igname, taro, pomme de terre, sur du pain, sur des semences coupées en deux ou en solution.

Les pH basiques tout comme le chauffage séparent le diiode de l'amylose et font donc disparaître réversiblement la coloration. Il convient donc de réaliser les réactions de coloration à température ambiante et à pH acide ou neutre.

#### **IV-4-2 Action de l'eau : formation d'empois d'amidon**

L'amidon est insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques. Il reste en suspension dans l'eau froide (obtention d'un lait d'amidon instable) et se dépose si l'on cesse d'agiter les grains d'amidons.

L'amidon forme à chaud, vers 70°C, une solution colloïdale qui épaissit en donnant un gel visqueux et translucide appelé empois. Chaque grain d'amidon se gonfle d'eau jusqu'à augmenter 30 fois son volume [18].

#### **IV-4-3 Température de gélification [18]**

La gélification commence graduellement à partir de 50°C mais est effective par la suite, à une température dépendant de :

- l'agitation des molécules. S'il y a eu battage, elle commence à une température plus basse ;

- la nature de l'amidon. Pour les pommes de terre 63°C ; pour le maïs 70°C ; pour le blé début à 65°C. Il faut en général chauffer autour de 90°C pour obtenir le maximum d'épaississement ;
- la grosseur des grains d'amidon ;
- l'eau employée. L'épaississement est plus important dans l'eau distillée que dans les solutions salines ;
- la concentration de l'amidon. La gélification se produit à une température plus élevée si l'amidon est très concentré.

La consistance des gels formés dépend de la concentration de l'amidon, de la nature, de l'état de l'amidon, de la présence de sucre et des conditions de la cuisson. Le gel devient plus épais après refroidissement.

L'amidon apparait donc ici comme agent de liaison permettant de modifier la consistance des liquides auxquels il est ajouté.

#### **IV-4-4 Action de la chaleur sèche**

La chaleur sèche change la coloration et le goût de l'amidon : il se produit une dextrinisation plus ou moins poussée, voire un début de caramélisation qui change le goût de l'amidon. L'eau iodée ne colore plus en bleu les empis formés avec les dextrines et ces empis sont moins consistants que les empis d'amidon.

#### **IV-4-5 Action des acides**

Les acides causent une hydrolyse partielle de l'amidon en dextrines. L'hydrolyse par un acide est accélérée par l'élévation de la température, la prolongation du chauffage ou la concentration de l'acide.

#### **IV-4-6 Action enzymatiques**

Les amidons peuvent subir l'action hydrolytique de plusieurs types d'enzymes : des enzymes végétales (blé germé), des enzymes animales (amylase salivaire, amylase pancréatique) et des enzymes microbiennes (bacillus).

#### **IV-4-7 Action de la liqueur de Fehling**

L'amidon ne peut pas oxyder la liqueur de Fehling, car sa fonction alcool (-OH) réductrice est « perdue » dans la taille de la molécule.

### **IV-5 LES DIFFERENTES UTILISATIONS DE L'AMIDON**

#### **IV-5-1 Utilisations non pharmaceutiques [17 ; 19]**

Natif ou transformé, l'amidon est présent dans un très grand nombre de produits alimentaires (sauces, soupes, dragées, whisky) et non alimentaires (shampooings, papiers, cartons, ficelles).

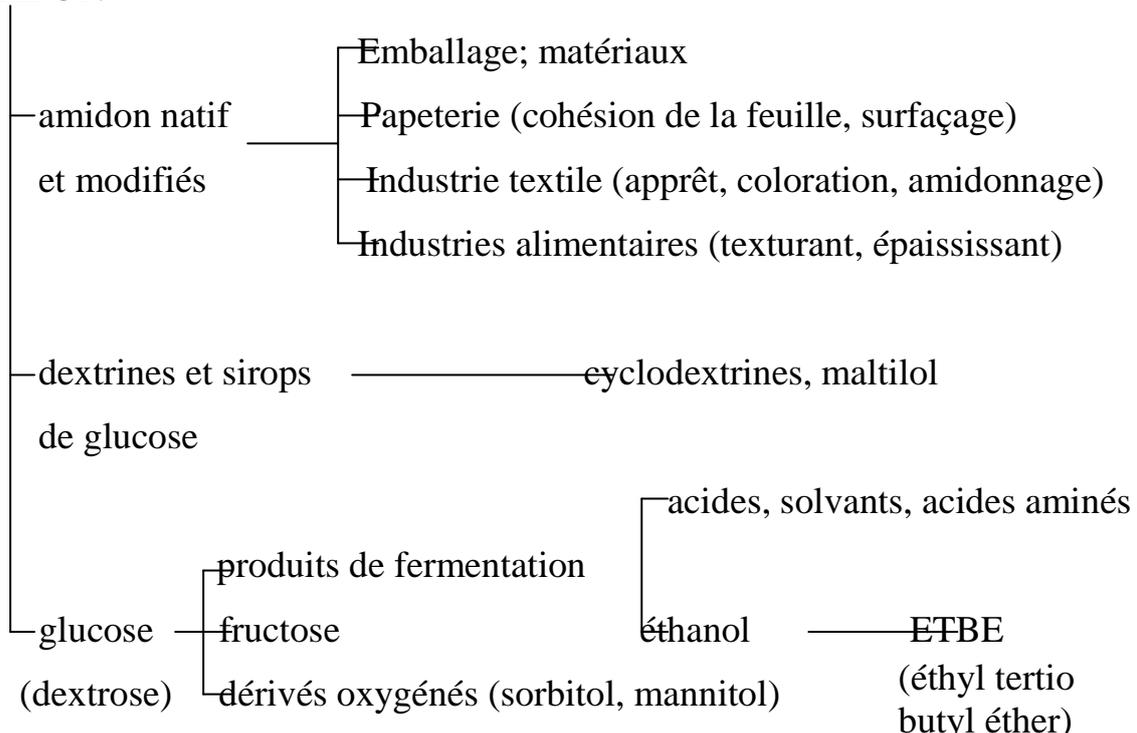
On l'utilise pour :

- L'alimentation humaine et animale, dans laquelle il joue un rôle essentiel, c'est notamment le principal composant de la farine (farine de blé, de maïs, d'igname, de taro, de riz).
- L'industrie chimique :
  - Fabrication de colles.
  - Des produits de fermentation sont utilisés dans les produits détergents.
  - Liant dans les engrais permettant le relargage contrôlé des produits phytosanitaires.
  - Fabrication d'éthanol pouvant être utilisé dans la production de bio-carburants. exemple: l'E10, l'E85 et l'oxy-diesel.
- L'industrie papetière (papier de presse, papiers d'impression, et d'écriture, papiers et cartons d'emballages...).

L'amidon introduit dans la masse du papier, assure la cohésion interne de la feuille et accroît sa résistance mécanique ; déposé en surface il évite le peluchage du papier et améliore sa blancheur ; incorporé dans les produits de couchages, il contribue à la formation d'une microporosité de surface propice à l'impression et à l'écriture.

- L'industrie textile: pour le parage, l'encollage, la finition des tissus, le renforcement des fils de chaîne, la fixation des coloris, la formulation des produits de lustrage des tissus.
- Les domaines divers : pour la fabrication d'adhésifs, de pâtes de peinture et d'encre, également dans la fabrication de produits d'entretiens et de matières plastiques.

## AMIDON



**Figure 8:** Principales voies technologiques de valorisation industrielle de l'amidon [19]

#### IV-5-2 Utilisations pharmaceutiques

Les amidons ont une large utilisation dans les domaines pharmaceutiques et cosmétiques.

Les amidons y sont utilisés sous diverses formes:

- ◆ Comme substrats de fermentation, pour fabriquer des antibiotiques, des vitamines et des vaccins.
- ◆ En tant qu'excipient surtout dans la fabrication des formes sèches orales sous forme native ou modifiée.
- ◆ En tant que principe actif (sorbitol).

##### IV-5-2-1 les amidons utilisés en pharmacie

###### IV-5-2-1-1 Les amidons natifs

Ce sont les amidons provenant des céréales ou des légumineuses dont ils constituent la réserve en hydrate de carbone. A la Pharmacopée française [38], sont inscrits :

- L'amidon de blé (*Tritici amyllum*) (Poacées)

Il provient de l'albumen du fruit ou grain (caryopse) de *Triticum vulgare* (graminées).

- L'amidon de maïs (*Maydis amyllum*) (Poacées)

Il provient de l'albumen du fruit ou grain (caryopse) de *Zea mays* (graminées).

- L'amidon de riz (*Orizae amyllum*) (Poacées)

Il provient du caryopse de *Oriza sativa* (graminées).

- L'amidon de pomme de terre (*Solani amyllum*)

Il provient des tubercules de *Solanum tuberosum* (Solanacées)

Comme excipients, on les utilise sous forme de poudre et d'empois.

⇒ Sous forme de poudre :

- Pour diluer les principes actifs.

- Dans la fabrication des comprimés comme diluant, lubrifiant et/ou délitant
- Dans la composition des enveloppes de cachets.
- En usage externe : l'amidon possède l'avantage d'une bonne adhérence sur la peau et du fait que les grains soit de petites tailles, il a un pouvoir de glissement et d'étalement très intéressant.

⇒ Sous forme d'empois

- Comme excipient pour pommades on utilise les glycérés ou glycérolés.
- Comme liant dans la fabrication des comprimés

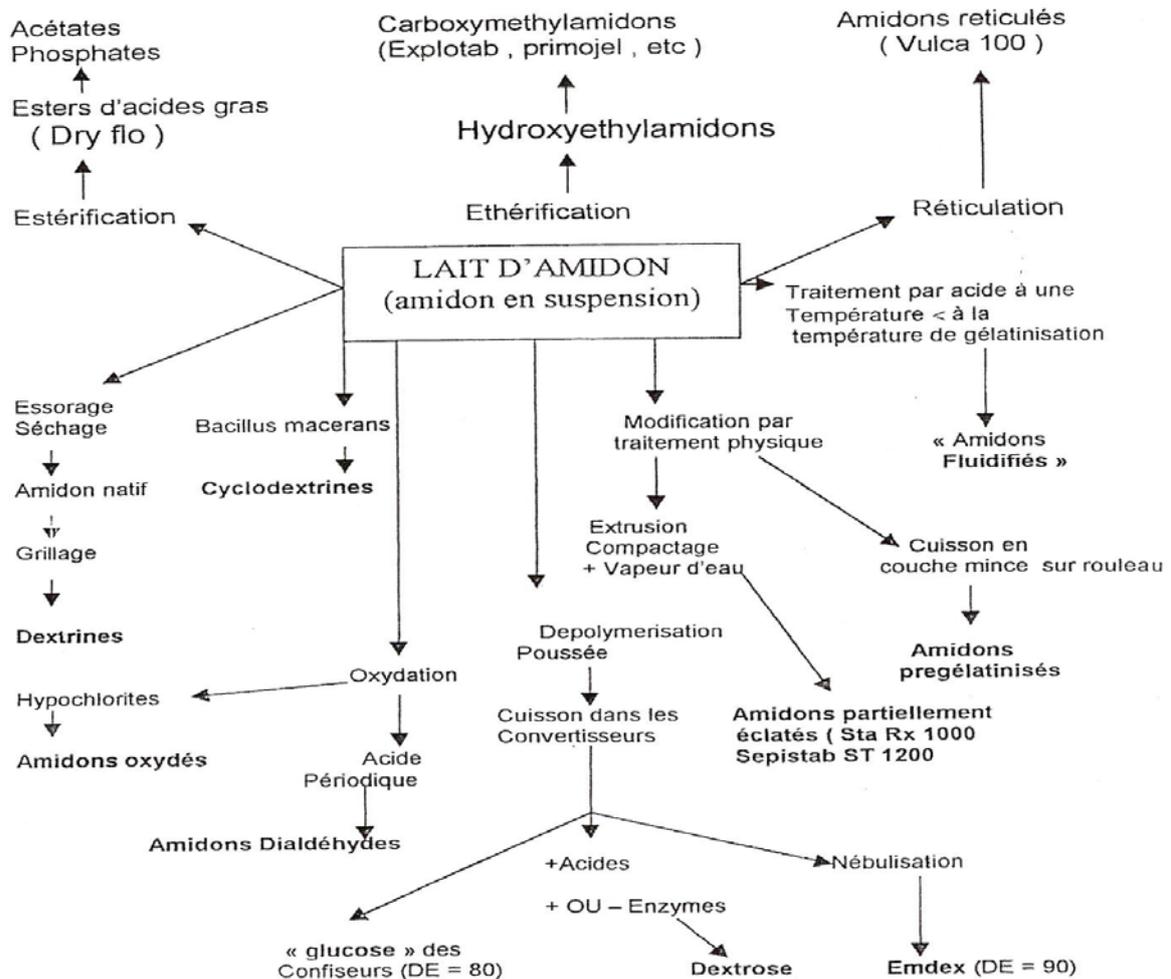
D'autres amidons non officinaux sont utilisés en pharmacie, il s'agit de l'amidon d'iris et de l'amidon d'arrow-root.

Les propriétés de tous ces amidons ne sont pas identiques et suivant le cas, on préfère parfois un amidon à un autre.

#### **IV-5-2-1-2 Les amidons modifiés**

Les amidons modifiés sont des substances obtenues au moyen d'un ou plusieurs traitements chimiques d'amidon alimentaire. Ils peuvent avoir été soumis à un traitement physique ou enzymatique, et peuvent être blanchis ou fluidifiés par traitement acide ou alcalin. C'est essentiellement dans le but d'améliorer les propriétés gélifiantes donc la viscosité en solution que l'on prépare industriellement des amidons modifiés chimiquement.

Ces modifications sont effectuées sur une suspension de grains d'amidon appelée « lait d'amidon ».



**Figure 9:** Schéma synoptique des amidons modifiés S.T.P.pharma, 1990, 6,p72

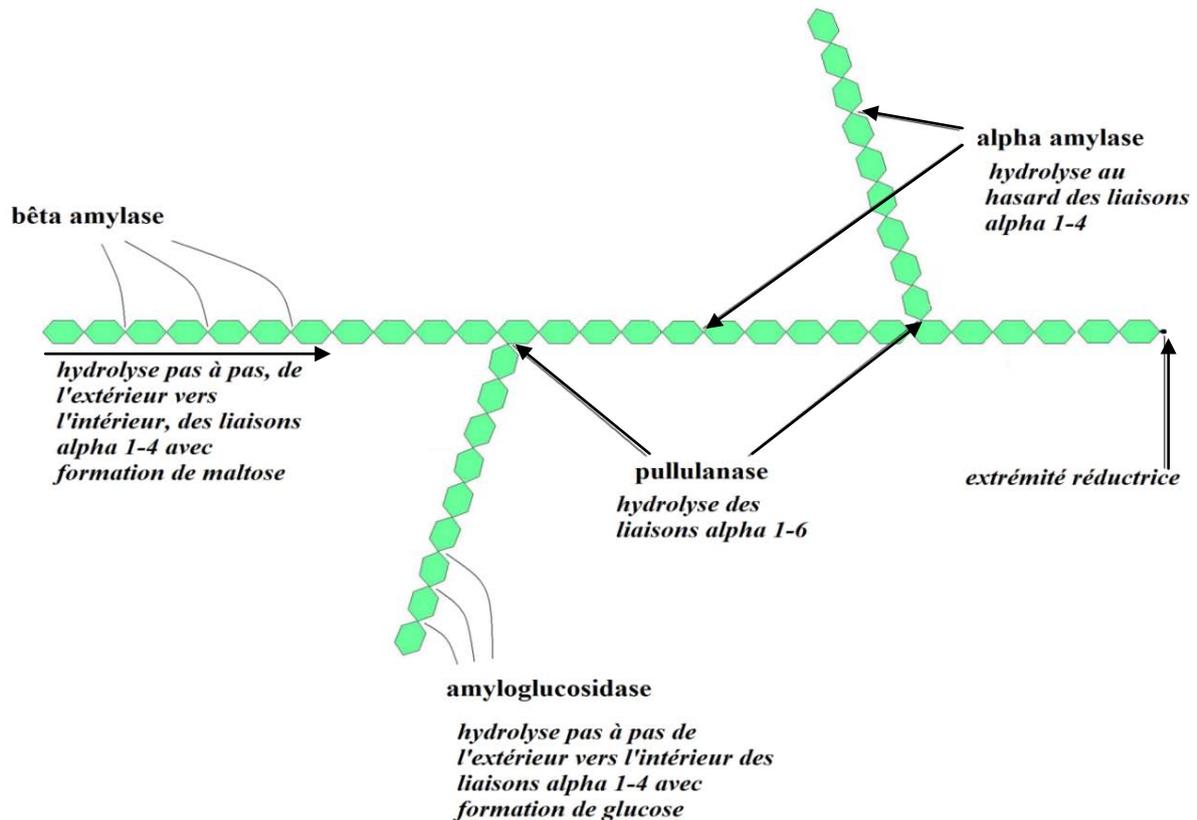
Les débouchés finaux sont soit l'industrie alimentaire (boissons, confiserie, boulangerie), soit des industries diverses : traitement de surface, colles, chimie fine, pharmacie, cosmétologie, papeterie, matières plastiques biodégradables.

## IV-6 LES DIFFERENTES MODIFICATIONS DE L'AMIDON

### IV-6-1 Enzymes amylolytiques [18, 19,40]

Les enzymes amylolytiques sont capables d'hydrolyser l'amidon (amylose et amylopectine) et ses produits de dégradation (dextrines, oligosaccharides).Elles

se différencient par leur aptitude à couper les liaisons glucosidiques, par leur mode d'action au hasard à l'intérieur de la chaîne d'unités glucosyles (endo-enzymes) ou à partir des extrémités non réductrices (exo-enzymes) et par les produits de fin de réaction. Selon ces critères, on distingue les  $\alpha$ -amylases, les  $\beta$ -amylases, les pullulanases et les amyloglucosidases.



**Figure 10:** Mécanisme d'action des enzymes amylolytiques

#### IV-6-1-1 Enzymes hydrolysant les liaisons glucosidiques $\alpha$ -(1,4)

##### ➤ Les endo-amylases

Les  $\alpha$ -amylases sont des endo-amylases dont la masse moléculaire est comprise entre 50 et 60 kDa. Ce sont des enzymes spécifiques qui hydrolysent de façon aléatoire les liaisons  $\alpha$ -(1,4) des chaînes d'amylose et d'amylopectine de l'amidon. A l'exception des liaisons terminales, elles hydrolysent ces chaînes en libérant quelques molécules de glucose, des oligosides (maltose, maltotriose et des dextrans limites résultant de la résistance des liaisons  $\alpha$ -(1-6) de

l'amylopectine à l'hydrolyse). Découpant rapidement et en petits morceaux les chaînes d'amylose et d'amylopectine, les  $\alpha$ -amylases liquéfient l'amidon gélatinisé : les empois d'amidon deviennent beaucoup plus fluides. Ce sont des enzymes liquéfiantes.

➤ Les exo-amylases

Les  $\beta$ -amylases sont des exo-amylases de masse moléculaire voisine de 60 kDa. Elles libèrent des unités de maltose à partir de l'extrémité non réductrice des branches d'amylopectine et d'amylose : Ce sont des enzymes saccharifiantes. Elles peuvent hydrolyser la totalité de l'amylose, mais ne peuvent franchir les liaisons  $\alpha$ -(1,6) de l'amylopectine, de sorte que 55 à 60% seulement de celles-ci sont dégradées. Les  $\beta$ -amylases n'hydrolysent pas l'amidon natif.

**Remarque** : Alors que l'  $\alpha$ -amylase se trouve chez l'homme, chez les animaux et chez les microorganismes, la  $\beta$ -amylase est limitée au règne végétal.

#### **IV-6-1-2 Enzymes hydrolysant les liaisons glucosidiques $\alpha$ -(1,6)**

Elles coupent spécifiquement les liaisons  $\alpha$ -(1-6) mais ne peut pas aller au delà de la libération du maltose. Elles ont une action déramifiante et permettent aux  $\beta$ -amylases de poursuivre leur activité. Les pullulanases uniquement produites par des microorganismes, ne peuvent pas hydrolyser l'amidon natif car leur action ne débute qu'après rupture du polymère ; leur action est optimale quand le stade maltotriose est atteint.

#### **IV-6-1-3 Transglycosylation des liaisons glucosidiques $\alpha$ -(1,4) et /ou $\alpha$ -(1,6)**

##### La cyclodextrine glucotransférase

C'est la seule substance capable de convertir l'amidon en cyclodextrines. Elle catalyse la conversion de l'amidon en cyclodextrines par transglycosylation intramoléculaire (cyclisation).

#### **IV-6-1-4 Hydrolyse à la fois des liaisons glucosidiques $\alpha$ -(1,4) et $\alpha$ -(1,6)**

### Les amyloglucosidases

Ces enzymes, parfois dénommées glucoamylases ou glucamylases hydrolysent les liaisons  $\alpha$ -(1,4) en libérant du glucose à partir des extrémités non réductrices de l'amylose et de l'amylopectine. Elles hydrolysent les liaisons  $\alpha$ -(1,6), mais beaucoup plus lentement. Ce sont des exo-enzymes qui hydrolysent rapidement les chaînes longues et elles sont les seules à pouvoir transformer la totalité de l'amidon en glucose.

## **IV-7 APPLICATION GALENIQUE DES AMIDONS**

Dans le domaine pharmaceutique, les amidons sont utilisés dans la fabrication de diverses formes galéniques notamment dans la fabrication des formes sèches orales. Ce sont des substances inertes ne possédant aucune réaction particulière avec les principes actifs.

### **IV-7-1 LES AMIDONS COMME AGENTS DILUANTS**

Les amidons sont utilisés pour diluer le principe actif si la dose unitaire est faible de façon à obtenir un comprimé de taille suffisante. Ils jouent un rôle de remplissage. Ils sont aussi employés pour leur rôle adsorbant de façon à soustraire partiellement le principe actif à l'humidité atmosphérique. Ce sont des poudres dites inertes, généralement choisies en fonction de leurs propriétés secondaires : hydrosolubilité, pouvoir adsorbant ou absorbant, pH ou propriétés rhéologiques. Tous les amidons natifs sont utilisés pour ce rôle ainsi que les amidons partiellement éclatés tels que STARX 1500 et SEPISTAB ST 1200.

### **IV-7-2 LES AMIDONS COMME AGENTS DESINTEGRANTS**

Les amidons sont destinés à faciliter la désagrégation du comprimé dans le milieu aqueux et la dissolution du principe actif. Ce sont des produits hydrophiles gonflant dans l'eau. Ils accélèrent la désintégration du comprimé et la dispersion des composants en favorisant la pénétration de l'eau dans le comprimé provoquant ainsi l'éclatement des grains. La surface de contact des

particules ainsi augmentée, le principe actif est mis à la disposition de l'organisme.

Cependant, les amidons ne gonflent pas à des températures semblables à celle du liquide gastrique. L'action désintégrant de l'amidon n'est donc pas due à sa capacité de gonflement, mais plutôt à un effet de capillarité.

En effet, l'amidon attire par capillarité les fluides aqueux à l'intérieur du comprimé où ils vont exercer une pression hydrostatique, entraînant la dissolution de l'agent liant et provoquant le gonflement de certains constituants du comprimé.

Pour un effet optimal, ils sont incorporés à sec juste avant la compression dans des proportions de l'ordre de 2 à 5 %.

#### **IV-7-3 LES AMIDONS COMME AGENTS LIANTS**

Le rôle d'un liant ou agglutinant est de lier les particules qui ne peuvent l'être par simple compression.

La poudre d'amidon portée à ébullition dans de l'eau donne une solution colloïdale qui s'épaissit en donnant un gel visqueux et translucide appelé « empois ». Ajouté au cours de la granulation par voie humide comme excipient de phase interne, cet empois comme une « colle » lie intimement entre elles les particules des substances médicamenteuses lorsque celles-ci ne peuvent s'agglomérer sous la seule action de la pression. L'utilisation de l'empois d'amidon permet ainsi de favoriser les liaisons interparticulaires tout en réduisant la force de compression. Le pourcentage, la nature, la concentration et les modalités d'emploi de l'empois d'amidon influencent l'ensemble de la formule.

#### **IV-7-4 LES AMIDONS COMME AGENTS GELIFIANTS ET VISCOSIFIANTS**

En milieux aqueux, L'amidon forme à chaud, à partir de 50°C un gel visqueux. Chaque grain d'amidon se gonfle d'eau. La consistance des gels formés dépend de la concentration de l'amidon, de la nature, de l'état de l'amidon, de la présence de sucre et des conditions de la cuisson. Si le chauffage se poursuit d'avantage, les grains s'éclatent libérant ainsi des fractions d'amylopectine dans la solution. La texture devient alors longue et collante et la viscosité diminue. Lorsque l'empois obtenu refroidi, les fractions d'amylose forment un réseau, la viscosité augmente et le gel formé devient plus épais. Les propriétés viscosifiantes et gélifiantes de l'amidon sont utilisées dans la stabilisation des émulsions, dans la fabrication des suspensions buvables ou des crèmes. L'amidon apparait ici comme agent de liaison permettant de modifier la consistance des liquides auxquels il est ajouté.

#### **IV-7-5 LES AMIDONS COMME AGENTS ADOUCISSANTS, EMOLLIENTS, EPAISSISSANTS**

Grâce à leur grande hydrophilie, les amidons au contact d'une faible quantité d'eau absorbent celle-ci et forment une pâte épaisse.

On les utilise surtout en cosmétologie et dans la fabrication de pâte dentifrice. Pour les pâtes dentifrices l'objectif est de réaliser un liquide seuil, c'est-à-dire un liquide qui ne coule pas sous l'effet de son propre poids.

On utilise ces propriétés pour la fabrication des pommades et des pâtes médicamenteuses.

#### **IV-7-6 LES AMIDONS COMME AGENT LUBRIFIANT**

Grâce à leur structure extrêmement fine, les amidons peuvent également être utilisés comme agent lubrifiant. En effet, à l'état non hydraté, les grains d'amidon sans être soumis à des forces de pressions, n'adhèrent pas les uns aux autres et favorisent le glissement des particules entre elles.

Ce sont des lubrifiants régulateurs d'écoulement qui améliorent la fluidité de la poudre à comprimer ainsi que le glissement des particules ce qui facilite le remplissage de la chambre de compression et engendre une bonne uniformité de masse. On utilise souvent des amidons réticulés qu'on considère comme succédané du talc. Mais, l'addition de lubrifiant peut avoir des effets négatifs sur la résistance des compacts, car en excès il réduit la création de liaisons interparticulaires et nuit alors la cohésion des comprimés.

#### **IV-7-7 LES AUTRES UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES DE L'AMIDON**

Les amidons notamment les amidons modifiés ont plusieurs autres applications.

Ils sont utilisés comme :

- Agent d'enrobage gastro-soluble
- Agent d'enrobage gastro-résistant
- Succédanés du plasma
- Agent d'épuration du sang en déchets azotés
- Agent entrant dans la fabrication des formes à libération prolongée.

*Deuxième partie :*

**ETUDE**

**EXPERIMENTALE**



# *Chapitre I :* **Matériel et Méthodes**

## **I-1 Extraction de l'amidon**

Le matériel et les appareils utilisés sont :

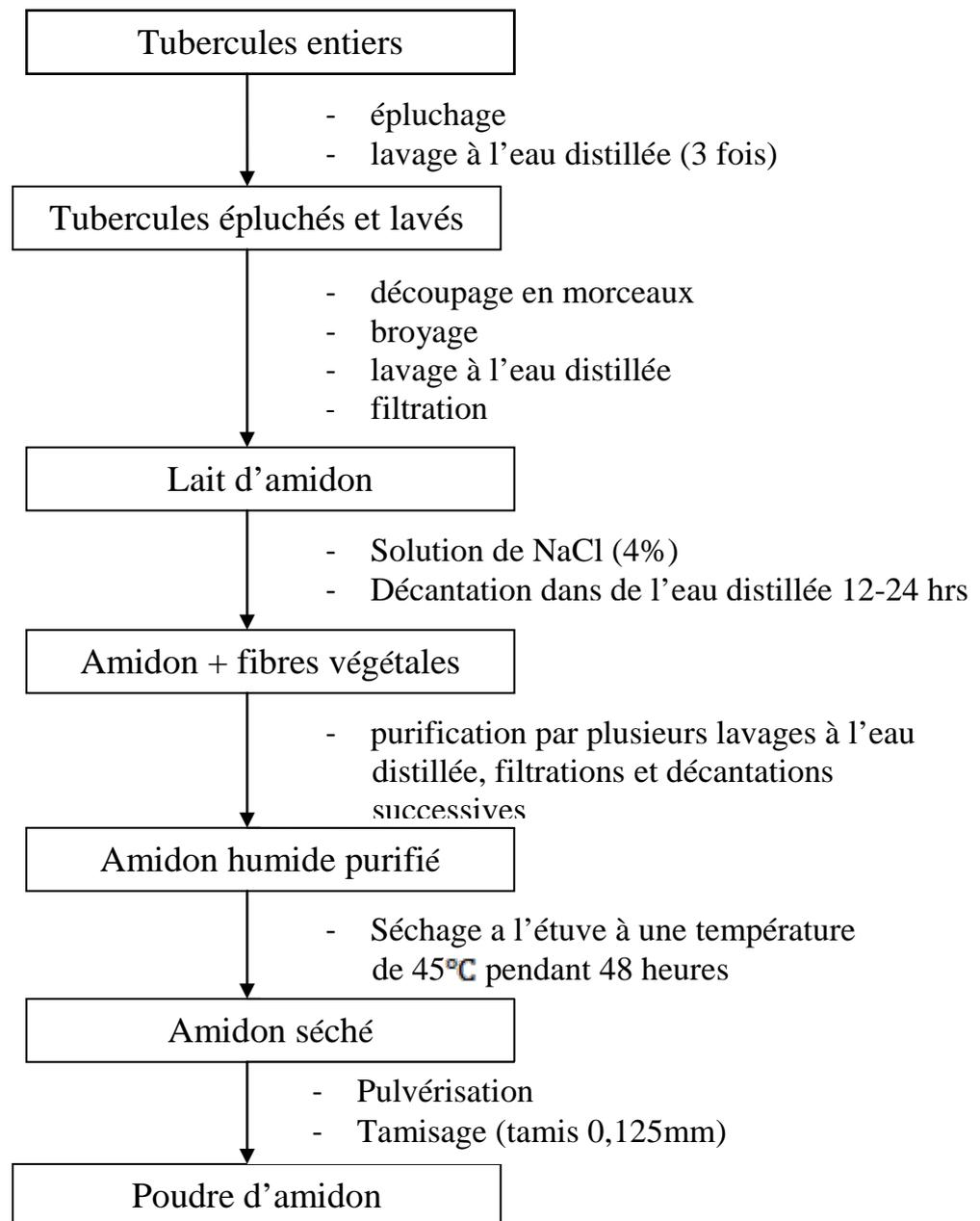
- une étuve MEMMERT type UL40 n°800963(Allemagne)
- Petit matériel : couteau, planche à découper, mortier, pilon, béchers, spatule, bassines de stockage en plastique de 30 litres
- une balance de précision SARTORIUS type BP6100 n°60706671 (Allemagne), (à affichage digital au 10<sup>e</sup>)
- un appareil de broyage : Mixeur BOMINO NO: BI-999
- des tamis standard de norme AFNOR de type PROLABO (France) de différentes ouvertures de mailles : 0,315mm ; 0,200mm ; 0,125mm.

### **Méthode**

Cette extraction fait appel à une méthode simple, reproductible dans les conditions de travail au laboratoire et facilement réalisable en milieu industriel. A fin d'estimer le rendement de notre méthode, on procède à la pesée des tubercules épluchés avant le broyage et de l'amidon obtenu après séchage.

Les amidons natifs sont extraits et purifiés par voie humide selon la méthode décrite par AMANI [2].

La figure 10 retrace les étapes générales d'extraction de l'amidon ainsi que les différentes opérations mise en œuvre pour cette extraction.



**FIGURE 11** : Schéma d'extraction de l'amidon

Les tubercules sont épluchés, lavés soigneusement et découpés en morceaux. Les morceaux sont broyés à l'aide d'un mixeur électrique : BOMINO. La bouillie obtenue est reprise par de l'eau distillée, ensuite on laisse le tout reposer pendant 24 heures. Le surnageant est jeté, par la suite, le lait d'amidon obtenu est repris par une solution de chlorure de sodium NaCl (4%) afin de séparer les protéines de l'amidon du milieu. La séparation faite, le

dépôt obtenu (amidon+fibres végétales) est passée à travers une série de tamis de différents diamètres de mailles: 0,315mm, 0,200mm et 0,125mm puis, il subit plusieurs séries de lavages et décantations successifs, jusqu'à l'obtention d'un dépôt blanc. Ce dépôt blanc constitue l'amidon recherché.

Le surnageant est jeté et le dépôt obtenu est étalé sur du papier aluminium puis séché dans une étuve ventilée à une température de 40°C pendant 48 heures.

Pour optimiser la méthode de séchage, il est possible de laisser égoutter l'amidon humide sur un papier filtre absorbant pendant 2-3 heures, avant le séchage à l'étuve. Après le séchage, le produit sec est pulvérisé en poudre fine, tamisé (tamis 0,125mm), pesé et conservé dans des bocaux hermétiquement fermés.

## **I-2 CARACTÉRISATION RHÉOLOGIQUE**

Les propriétés rhéologiques des poudres sont caractérisées par la mise en œuvre de 2 méthodes : l'écoulement et le tassement.

### **I-2-1 Aptitude à l'écoulement des poudres d'amidon**

L'essai d'écoulement est destiné à déterminer, l'aptitude d'une poudre à s'écouler verticalement. Le débit est déterminé selon la pharmacopée Européenne 5<sup>ème</sup> édition [37].

Le matériel utilisé est composé :

- d'un entonnoir normalisé
- d'une règle graduée
- d'un chronomètre
- d'une potence

### **Méthode**

Le test consiste à chronométrer le temps (t) que 100g de poudres mettent à s'écouler au travers d'un entonnoir normalisé.

La technique utilisée pour cette étude consiste à mesurer l'angle de repos ou angle de Talus du lit de poudre ou de grains sur une surface plane (méthode indirecte).

Dans ce but, la prise d'essai est versée par l'intermédiaire de l'entonnoir normalisé situé à 20 cm de la surface plane.

On détermine la hauteur et le diamètre du lit de poudre et l'on calcule l'angle de Talus selon l'équation.

$$\text{Tan } \alpha = \frac{h}{r} \quad \text{avec Tan } \alpha : \text{Tangente de l'angle de Talus}$$

**h** : hauteur

**r** : rayon du lit de poudre

### **I-2-2 Aptitude au tassement des poudres d'amidon**

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 [37] 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.

Le matériel utilisé est composé d'une éprouvette graduée en verre de 250ml.

#### **Méthode**

100 grammes de poudres sont versés dans l'éprouvette. La séquence adoptée pour le nombre de chutes ou "coups" est la suivante : 0, 10, 500, 1250. L'essai est réalisé cinq fois pour chaque produit. Les volumes sont notés  $V_0$  (volume vrac),  $V_{10}$  (après 10 coups),  $V_{500}$  (après 500 coups) et  $V_{1250}$  (après 1250 coups).

Le volume  $V_0$  (ml) correspond au volume initial occupé par l'échantillon et permet de déterminer la masse volumique apparente ou vrac ( $\rho_a$ , g.cm<sup>-3</sup>).

$$\rho_a = \frac{100}{v}$$

Le volume  $V_{1250}$  (ml) est le volume occupé par l'échantillon au bout de 1250 tassements. Ce volume permet de déterminer la masse volumique tassée de la poudre ( $\rho_t$ , g.cm<sup>-3</sup>).

$$\rho_t = \frac{100}{V_{1250}}$$

Différents indices ont été proposés pour caractériser l'écoulement de la poudre à partir de son aptitude au tassement :

- **L'indice de Carr  $I_C$  [43]** ou pourcentage de compressibilité, calculé à partir de l'équation suivante :

$$I_C = \frac{\rho_t - \rho_a}{\rho_t} \times 100$$

Plus l'indice de Carr est grand, plus l'écoulement est difficile.

Carr a établi une relation entre l'indice de compressibilité et la fluidité des poudres (Tableau VI).

**Tableau VIII :** Rapport entre l'indice de compressibilité et la fluidité, selon CARR [10]

Indice de Carr (%)	Fluidité
5 – 10	Excellent 90–100 % Sans nécessité aucune aide
11 – 15	Bonne 80–89 %
16 – 20	Assez bonne 70–79 % Sans nécessité aucune aide, mais des vibrations peuvent améliorer l'écoulement
21 – 25	Passable 60–69 % Le produit peut rester colle aux parois
26 – 31	Faible 40–59 % Agitation et vibration nécessaires
32 – 37	Très faible 20–39 % Agitations vigoureuse et fortes vibrations indispensables
38 – 45	Très, très faible 0–19 % Pas d'écoulement excepté dans des trémies à dispositif d'agitation spéciale

➤ **L'indice d'Hausner  $I_H$  [24] :**

$$I_H = \rho_t / \rho_a$$

L'indice d'Hausner, toujours supérieur à 1, augmente quand l'écoulement diminue, donc quand les frictions interparticulaires s'amplifient. Les poudres de moins bonne coulabilité ont, en général un ratio supérieur à 1,25. Comme l'indice de Carr,  $I_H$  est sensible à la forme, l'aspect, la taille, la densité et l'humidité résiduelle de la poudre.

➤ **La différence  $V_{10}-V_{500}$  (ml)**

C'est une grandeur empirique très souvent utilisée dans le domaine pharmaceutique pour exprimer la réduction de volume subie par le matériau et estimer la qualité de l'écoulement. Une différence supérieure à 20 ml est le signe d'un mauvais écoulement et donc d'une phase de tassement importante pendant le cycle de compression. En effet, une telle différence traduit la présence persistante d'air entre les particules et une compressibilité importante.

### **I-3 LES ESSAIS GENERAUX DE LA PHARMACOPEE SUR LES AMIDONS**

Ces essais comprennent :

- L'identification
- L'acidité
- La perte de poids à la dessiccation
- L'humidité résiduelle

#### **I-3-1- L'identification ou diagnose**

Elle se fait par coloration à l'iode.

#### **Matériel**

- Poudre d'amidon
- Iode (solution à 0,01N)

- Balance de précision SARTORIUS type 2462 à affichage digital au 100ème
- Bec bunsen
- Bécher et tubes à essais.

### **Méthode**

- ⇒ Préparer de l'empois d'amidon en dissolvant 1g d'amidon dans 50 ml d'eau distillée qu'on chauffe doucement jusqu'à ébullition pendant 1mn et refroidissez, il se forme un empois trouble et peu épais.
- ⇒ A 1 ml de cet empois, ajouter une goutte d'une solution d'iode à 0,01N, il apparait une coloration bleue foncée qui disparaît au chauffage et réapparaît au refroidissement.

### **I-3-2 Acidité**

#### **Matériel**

- Fiole conique de 250 ml à col rodé
- Agitateur magnétique
- Papier WHATMAN n° 24
- Amidon
- Alcool éthylique 70 %
- NaOH à 0,1 N
- Phénolphtaléine
- Balance de précision SARTORIUS type 2462 à affichage digital au 100ème
- Pipettes jaugées

#### **Méthode**

- Dans une fiole conique de 250 ml à col rodé, introduire 100 ml d'alcool éthylique à 70 %.
- Neutraliser par NaOH 0,02 N en présence de 0,5 ml de phénophtaléine.
- Peser 10g d'amidon à 0,01g près dans une fiole conique de 250 ml à col rodé.
- Dissoudre dans l'alcool éthylique préalablement neutralisé.

- Agiter pendant 1 heure au moyen d'un agitateur magnétique.
- Filtrer sur papier WHATMAN n°24.
- Prélever exactement 50 ml de filtrat avec une pipette jaugée.
- Transvaser dans une fiole conique de 250 ml.
- Titrer par hydroxyde de sodium à 0,1 N

Soit V le volume d'hydroxyde de sodium au virage de l'indicateur coloré

$$L'Essai \text{ (ml) de NaOH pour } 100 \text{ g} = \frac{V \times 100 \times 100 \times 10}{10 \times 50 \times 50} = 4 \times V$$

$$E = 4V$$

E ne doit pas être supérieur à 2 ml

### **I-3-3 Perte de poids à la dessiccation**

Elle est déterminée à l'étuve à une température allant de 100-105°C sur 1g d'amidon. Elle ne doit pas être supérieure à 20 %.

#### **Matériel**

- Cristalliseur de 150 ml
- Balance de précision SARTORIUS type 2462 à affichage digital au 100ème
- Amidon
- Etuve MEMMERT type UL40 n°800963(Allemagne)
- Dessiccateur

#### **Méthode**

- ⇒ Sécher un cristalliseur de 150 ml à l'étuve (100-105°C) pendant une heure.
- ⇒ Laisser refroidir au dessiccateur à la température ambiante.
- ⇒ Déterminer sur la balance le poids du cristalliseur ( $P_0$ ) à 0,01g près.
- ⇒ Peser dans le cristalliseur 1g d'amidon ( $P_1$ ).
- ⇒ Dessécher à l'étuve (100-105°C) jusqu'à un poids constant  $P_n$ , ( $P_2$  à  $P_5$ )

La perte à la dessiccation est donnée par l'équation :

$$D = \frac{P_1 - P_n}{P_1 - P_0} \times 100$$

**D** : Perte à la dessiccation

**P<sub>0</sub>** : Poids du cristalliseur

**P<sub>1</sub>** : Poids du cristalliseur après la première pesée

**P<sub>n</sub>** : Poids de la dernière pesée

### **I-3-4 Humidité résiduelle (HR)**

#### **Matériel**

- Balance de précision SARTORIUS type 2462 à affichage digital au 100<sup>ème</sup>
- Amidon
- Etuve MEMMERT type UL40 n°800963(Allemagne)

#### **Méthode**

- ⇒ -Peser 20 g d'amidon (M<sub>0</sub>)
- ⇒ -Placer à l'étuve pendant 24 hrs
- ⇒ -Peser la masse d'amidon obtenue après 24 hrs à l'étuve (M<sub>1</sub>)

$$\boxed{HR = M_0 - M_1}$$

### **I-4 LA PREFORMULATION**

La préformulation est une étape très importante dans la formulation d'un produit car c'est elle qui permet d'orienter le choix sur une formule définitive.

Elle consiste à :

- choisir la forme
- Faire le bon choix des excipients appropriés à la forme que l'on veut effectuer
- Définir les opérations pharmaceutiques permettant d'aboutir à cette forme.

#### **I-4-1 CHOIX DE LA FORME**

Pour la présente étude, le choix de la forme s'est porté sur la forme comprimé.

Cette forme a été choisie à cause de nombreux avantages qu'elle offre entre autres :

Son coût de production bas.

Sa technologie adaptée permettant une libération rapide du principe actif.

Sa réalisation facile.

La disponibilité des matières premières.

#### **I-4-2 CHOIX DES EXCIPIENTS**

Les excipients ont été choisis en fonction :

De l'objectif du laboratoire de mettre en valeur les excipients naturelles disponible et facile à produire localement.

Des produits disponibles au laboratoire de pharmacie galénique de l'UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques.

#### **I-5 RAPPEL SUR LA SPECIALITE**

La spécialité utilisée comme référence au cours des essais galéniques et biopharmaceutiques est : Doliprane® 500 mg, comprimé.

##### **I-5-1 COMPOSITION**

Principe actif : Paracétamol 500,00 mg. Excipients : lactose, amidon de blé, amidon pré-gélatinisé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium par comprimé.

##### **I-5-2 DONNEES CLINIQUES**

**Indications thérapeutiques** : traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

**Mode d'administration** : voie orale. La prise de comprimé ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-route.

**Posologie** : Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans). Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une

présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information. La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 unités par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.

**Contre-indications :** Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. Insuffisance hépatocellulaire, Intolérance au gluten.

**Effets indésirables :** Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés.

### **I-5-3 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **Propriétés pharmacodynamiques :**

ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES-ANILIDES N : Système nerveux central. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

#### **Propriétés pharmacocinétiques :**

- Absorption : l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

- Distribution : le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

- Métabolisme : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est

rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

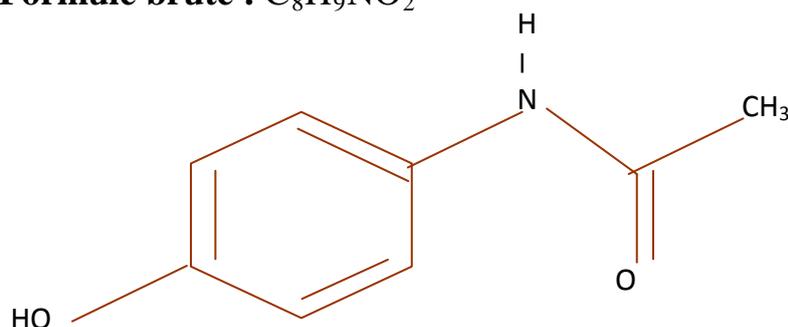
- Elimination : l'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

## I-6 PRINCIPE ACTIF ET EXCIPIENTS UTILISES

### I-6-1 LE PRINCIPE ACTIF :

Le paracétamol utilisé dans notre étude a été offert par la CIPHARM et a pour référence A.14748

**Formule brute :**  $C_8H_9NO_2$



**FIGURE 12:** Formule de la molécule de paracétamol

**Nom chimique :** N-acétyl-para-aminophénol

**Autres dénomination :** Acétaminophène, Para-acétyl-amino-phénol, Hydroxyl-4-acétanilide.

**Caractères physico-chimiques :** Poudre cristalline blanche, inodore, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le l'éther et le chlorure de méthylène.

Point de fusion : 168 à 172°C

Masse molaire : 151,16256 g·mol<sup>-1</sup>

PKa (constante de dissociation) : 9,5

## **I-6-2 LES EXCIPIENTS**

### **I-6-2-1 Les diluants**

Ce sont les poudres d'amidons obtenues des différentes extractions à savoir :

- l'amidon d'igname variété krenglè
- l'amidon d'igname variété kponan
- l'amidon de taro rouge
- l'amidon de taro blanc

### **I-6-2-2 Les délitants**

Nous avons utilisé comme délitant les mêmes amidons.

### **I-6-2-3 Les agents liants**

Nous avons utilisé comme liants les empois de ces mêmes amidons. Le matériel utilisé pour la réalisation de ces empois est le suivant :

- une éprouvette graduée en verre de 250 ml
- un bain marie MEMMERT type ROST FRET n°790141(Suisse)
- un bécher en verre de 200ml type PYREX (France)
- une spatule

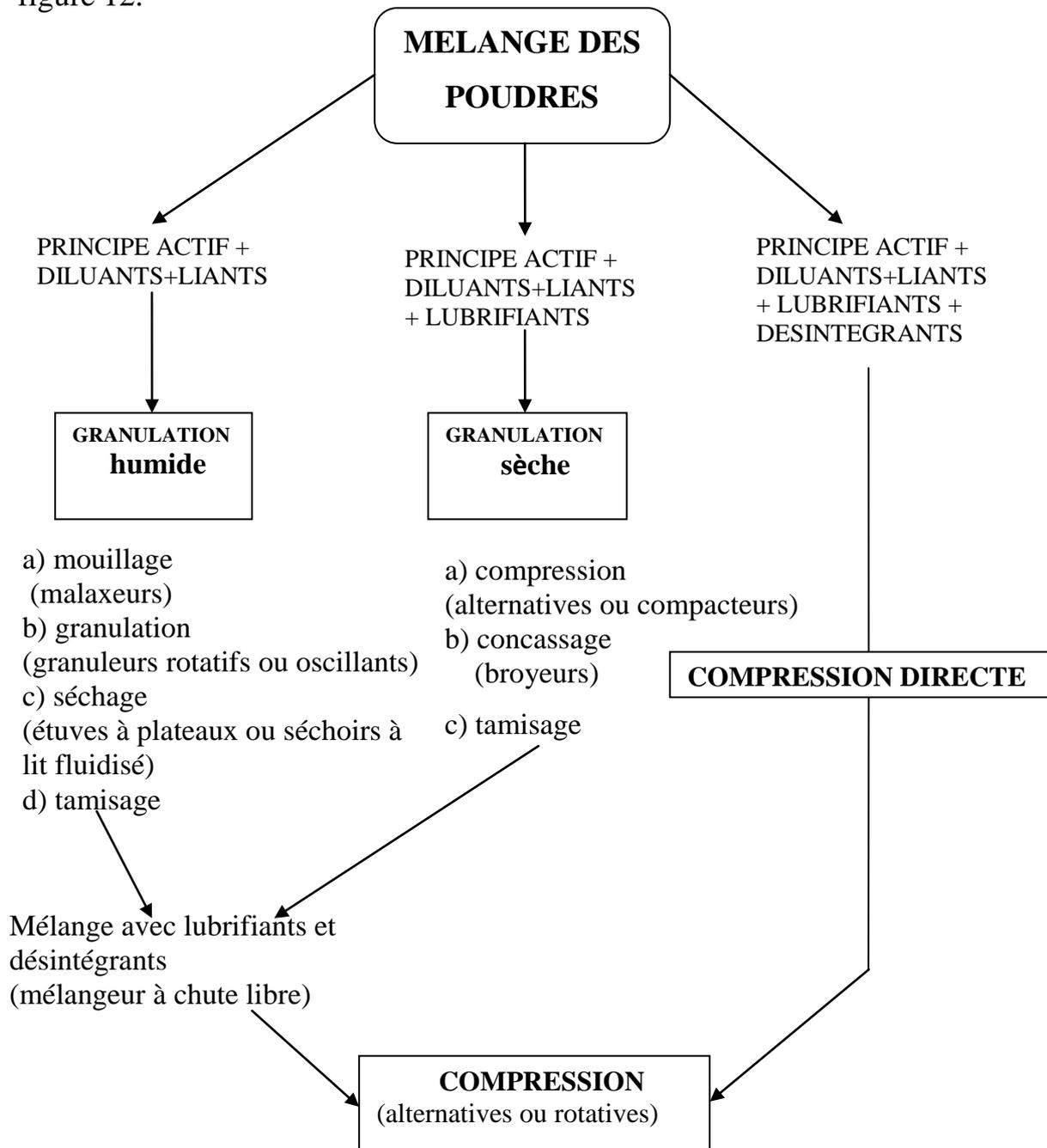
### **I-6-2-4 Les lubrifiants**

Le stéarate de magnésium n° D 16359 de la coopération pharmaceutique française a été utilisé pour la lubrification des formules avant compression.

## I-7 FABRICATION DES COMPRIMÉS

### I-7-1 Méthodologie la fabrication des comprimés

Pour la fabrication de nos comprimés nous avons utilisé la méthode par granulation humide dont les différentes étapes sont brièvement décrites dans la figure 12.



**FIGURE 13:** Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés

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

#### **I-7-1-1 La pesée**

Le matériel utilisé pour la pesée est une balance de précision SARTORIUS type BP6100 à affichage digital au 10<sup>e</sup>.

Il s'agit de peser les constituants de la formule en quantité nécessaire pour un lot de comprimés fixé.

La pesée doit se faire individuellement, constituant par constituant en évitant toute contamination avant le mélange. Il est recommandé de peser en premier le principal actif.

#### **I-7-1-2 Le mélangeage**

Il s'est effectué avec un mélangeur TURBULA type T2C n°801031 (Suisse).

Il faut introduire dans le récipient le principe actif puis ajouter le diluant par intervalle de temps régulier et de façon progressive. Cette opération de mélangeage dure environ 20 minutes.

#### **I-7-1-3 La granulation par voie humide**

Elle comporte plusieurs étapes :

##### **I-7-1-3-1 le mouillage :**

Le mouillage a été effectué dans un mortier muni d'un pilon à l'aide des empois d'amidon précédemment préparés.

Les agents liants utilisés dans notre étude sont les empois des amidons utilisés. Cette préparation consiste à dissoudre une quantité de 5, 10 ou 15g d'amidon dans 100ml d'eau distillée selon que l'on veuille obtenir un empois à 5, 10 ou 15%. Porter le tout à 95°C pendant 15 minutes tout en agitant, puis laisser refroidir à la température du laboratoire pendant 15 minutes avant l'utilisation.

Le mouillage est réalisé avec différentes quantités d'empois précédemment préparées pour un lot de 200 comprimés jusqu'à obtention d'une masse apte à être granulée.

#### **I-7-1-3-2 la granulation :**

Elle s'est effectuée à l'aide d'un granulateur à palette ERWEKA type FGS n°47649 (Allemagne), muni d'un moteur ERWEKA type AR 400 n°48581(Allemagne).

La masse à granuler est passé au travers du tamis (1mm) du granulateur pour l'obtention de granulés qui seront ensuite séchés.

#### **I-7-1-3-3 le séchage :**

L'appareil utilisé est l'étuve MEMMERT ventilé à la température de 45° C pendant 12-24 hrs.

Après la granulation, il est indispensable de sécher les granulés.

Le séchage a pour but d'éliminer par évaporation la quantité de solvant (l'eau) incorporée dans la masse de poudre au moment du mouillage.

L'appareil utilisé est l'étuve MEMMERT ventilé à la température de 45°C pendant 24- 48 hrs.

#### **I-7-1-4 La calibration des granulés**

Le matériel utilisé est composé :

- d'une tamiseuse type ROTO-LAB de chez CHAUVIN n°80652 (France)
- de tamis modèle AFNOR de type PROLABO (France) et de différentes ouvertures de mailles (0,800mm ; 0,315mm ; 0,200mm ; 0,125mm)
- d'une balance de précision SARTORIUS de type BP 221S n°12109830 (Allemagne) à affichage digital au 10000<sup>e</sup>.

## **Méthode [38]**

- Disposer une colonne de tamis du diamètre de mailles le plus grand vers le plus petit c'est-à-dire dans l'ordre décroissant des ouvertures des mailles, la colonne est limitée en haut par un couvercle et en bas par un fond de tamis.
- Déposer la colonne de tamis sur la tamiseuse.
- Déposer ensuite l'échantillon de granulés sur la grille de tamis à plus grandes mailles.
- La tamiseuse est mise en marche pendant 10 minutes.
- Après 10 minutes, peser chaque refus de tamis ainsi que le fond de tamis
- relever la masse de granulés retenus par chaque tamis
- Etablir les histogrammes des pourcentages de granules retenus en fonction de l'ouverture des mailles
- Etablir les courbes de pourcentages de rétentions cumulées en fonction de l'ouverture des mailles.

### **I-7-1-5 La lubrification**

Avant compression les granulés sont lubrifiés par le stéarate de magnésium pendant 10 minutes dans un mélangeur TURBULA type T2C n°801031 (Suisse).

### **I-7-1-6 La compression**

Elle a été effectuée avec une machines à comprimer à fonctionnement alternatif de chez FORGERAIS type OA n°44138400(France) munie de deux poinçons.

Les machines à comprimer alternatives sont utilisées pour la mise au point des formules de comprimés. L'instrumentation des poinçons en force et déplacement est simple à réaliser.

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.

## **I-8 LES TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES**

### **I-8-1 Les contrôles galéniques**

#### **I-8-1-1 Le contrôle de l'uniformité de masse**

L'appareil utilisé est une balance de précision SARTORIUS type BP221S n°12109830 (Allemagne) à affichage digital au 10000<sup>e</sup>.

Au cours de notre étude nous avons choisi de déterminer les paramètres suivants :

- le poids moyen :  $P_m$
- le coefficient de variation : CV
- l'écart type :  $\delta$
- l'intervalle de confiance IC de la masse moyenne au risque  $\alpha = 0,05$ .
- L'intervalle de validation IV au risque de 5 %

La Pharmacopée Européenne [37] 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 masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui indique dans le tableau VII, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

**Tableau IX :** Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse [37]

<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Masse moyenne</b>	<b>Ecartes limites en pourcentages de la masse moyenne</b>
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg	10
	80 mg < m < 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

Le respect de ce critère sur chaque lot de comprimés est l'expression d'une bonne uniformité de masse, synonyme d'une excellente coulabilité des granulés.

### **I-8-1-2 le contrôle de la dureté**

#### **I-8-1-2-1 La résistance à la rupture de charge ou mesure de la charge rupture**

Elle est réalisée en moyenne sur 10 comprimés à l'aide de l'appareil de SCHLEUNIGER type 2E/205(suisse).

- Déposer le comprimé entre les mâchoires de l'appareil,
- déclencher l'appareil, les mâchoires viennent serrer le comprimé jusqu'à la rupture,
- noter la résistance (KP),
- et déterminer : la dureté moyenne  $D_m$ , l'écart type, le coefficient de variation et l'intervalle de confiance au risque  $\alpha = 0,05$ .

Les valeurs de la charge de rupture doivent être supérieures à 4KP.

#### **I-8-1-3 Etude de la friabilité ou mesure de la résistance à l'effritement**

Elle est réalisée sur un lot de 10 comprimés à l'aide d'un friabilisateur ERWEKA type TA3R N°43873 (Allemagne).

C'est un appareil composé d'un moteur et d'un cylindre transparent muni de chicanes et dont les rotations du cylindre font subir aux comprimés des frottements et des chutes pendant un temps déterminé.

#### **Méthode**

Introduire les comprimés dans le cylindre après les avoir dépoussiérés et pesés, soit **P<sub>i</sub>** le poids initial des 10 comprimés.

Mettre l'appareil en marche pendant 5 minutes à 20 tr/min.

On sort les comprimés et on les pèse après les avoir de nouveau dépoussiérés, soit **P<sub>f</sub>** le poids final.

Calculer le pourcentage d'effritement **P**

$$P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

Le taux d'effritement doit être inférieur à 1% selon la pharmacopée [37].

## **I-8-2 Les contrôles biogaléniques**

### **I-8-2-1 Le temps de délitement ou de désagrégation**

La mesure de ce temps est réalisé par le PHARMATEST type PTZ N°6027 (Allemagne).

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.

#### **Méthode**

Le dispositif est composé de 6 tubes cylindriques de verre, délimités à leur partie inférieure par une grille métallique. Dans chaque tube est placé un comprimé et un disque cylindrique de matière plastique transparente, percé de trous. L'ensemble est placé dans un béccher de un litre contenant un liquide maintenu à 36-38°C qui peut être de l'eau distillée, de l'acide chlorhydrique 0,1 M ou une solution tampon phosphaté pH 6,8 selon le comprimé testé , dans notre cas ce sont des comprimés non enrobés donc nous utiliserons de l'eau distillée. L'appareil assure alors un mouvement vertical, alternatif et régulier. La désagrégation est considérée comme atteinte lorsqu'il n'y plus de résidu sur la grille, ou s'il subsiste un résidu constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou s'il ne subsiste que des fragments insolubles d'enrobage sur la grille.

Soit  $t$  est le temps d'agitation au bout duquel il doit avoir désagrégation pour valider l'essai,  $L$  le milieu de dispersion et  $T$  la température du milieu de dispersion, la Pharmacopée Européenne [37] impose :

- comprimés non enrobés :  $t < 15$  min,  $L = \text{eau}$ ,  $T = 36-38$  °C,
- comprimés pelliculés :  $t < 30$  min,  $L = \text{eau}$  (ou HCl 0,1 M si tous les comprimés ne sont pas désagrégés dans l'eau),  $T = 36-38$  °C,
- comprimés enrobés :  $t < 60$  min,  $L = \text{eau}$  (ou HCl 0,1 M si l'essai n'est pas concluant),  $T = 36-38$  °C,
- comprimés solubles :  $t < 3$  min,  $L = \text{eau}$ ,  $T = 15-25$  °C,
- comprimés dispersibles :  $t < 3$  min,  $L = \text{eau}$ ,  $T = 15-25$  °C,
- comprimés à revêtement gastro-résistant :  $t < 120$  min,  $L = \text{HCl } 0,1 \text{ M}$  ou ( $t < 60$  min,  $L = \text{tampon phosphate pH } 6,8$ )

### **I-8-2-2 Etude de la dissolution du principe actif contenu dans le comprimé**

L'appareil utilisé pour la dissolution est le PHARMATEST type PTW II (Allemagne).

Les échantillons sont prélevés dans des tubes à essais à la température du laboratoire.

Le dosage des fractions prélevées est un dosage spectrophotométrique. L'appareil utilisé est un spectrophotomètre de marque SPECTRONIC de type GENESYS 5 n°3V994012 (Etats-Unis d'Amérique).

Le temps de désagrégation ne conditionne pas toujours la cinétique de dissolution des principes actifs in vitro. C'est pourquoi, il est nécessaire d'étudier la disponibilité des substances dans des milieux gastriques ou intestinale.

### **Méthode**

L'appareil de dissolution est composé d'un bain d'eau thermostaté dans lequel baignent six réacteurs remplis d'un milieu de dissolution approprié. Le bain

d'eau permet de maintenir à l'intérieur des récipients une température de  $37 \pm 5^{\circ}\text{C}$  et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution.

Chaque récipient est maintenu sous agitation, à 75 tours par minute par une palette, positionnée de telle sorte que sa rotation soit uniforme et sans oscillation susceptible d'affecter les résultats. Pour l'essai, un comprimé est introduit dans chaque réacteur et à intervalle de temps régulier, toutes les 5 minutes pendant 30 minutes, un échantillon de 10 ml du milieu de dissolution est prélevé dans une zone à mi-distance de la surface du milieu et du haut de la pale.

Le volume prélevé est alors remplacé par un volume identique de milieu de dissolution. Les échantillons prélevés sont filtrés à l'aide d'un papier filtre Whatman, puis dilués jusqu'à obtention d'une concentration en principe actif permettant la lecture d'une densité optique au spectrophotomètre UV-visible.

#### **Le dosage des fractions prélevées :**

L'appareil utilisé est un spectrophotomètre de marque SPECTRONIC de type GENESYS 5.

Il faut d'abord déterminer 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.

Ensuite, il faut établir une gamme d'étalonnage avec des dilutions successives du principe actif dans le milieu de dissolution.

Les fractions prélevées et stockées dans des tubes à essais feront l'objet d'une dilution adéquate avant la lecture au spectrophotomètre.

#### **Valeur normale :**

La qualité de principe actif libérée doit être supérieure ou égale à 80 % au bout de 30 minutes [USP, 23<sup>e</sup> édition, 1995].

#### **I-8-3 Principe du calcul de la conformité par rapport au lot**

Cette étude se fait pour la masse et comme suit :

**Stade 1** : ici on calcule la moyenne, l'écart-type et l'intervalle de confiance de l'échantillon initial.

Si tous les éléments de cet échantillon n'appartiennent pas au premier intervalle de confiance, on refait le même calcul au stade 2.

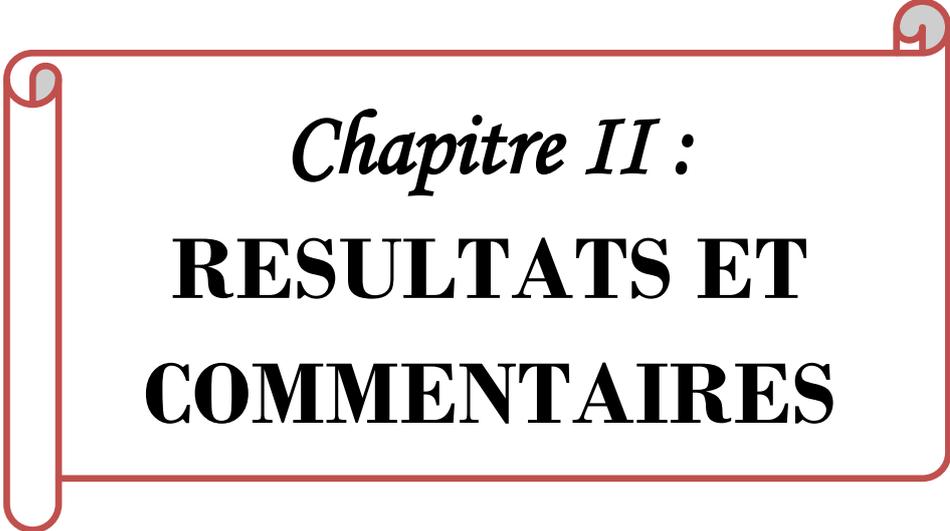
**Stade 2** : on refait les calculs avec les éléments appartenant à l'intervalle de confiance du stade 1.

On vérifie alors que tous les éléments appartiennent à l'intervalle de confiance du stade 2. Sinon...

**Stade 3** : on refait les calculs avec les éléments appartenant à l'intervalle de confiance du stade 2.

On vérifie alors que tous les éléments appartiennent à l'intervalle de confiance du stade 3.

**Traitement des résultats** : Logiciel Microsoft Office Excel 2007



*Chapitre II :*  
**RESULTATS ET  
COMMENTAIRES**

## II-1 EXTRACTION DE L'AMIDON

**Tableau X :** Evaluation de la méthode d'extraction par le calcul du rendement

CULTIVARS	Poids des tubercules épluchés (Kg) : P <sub>1</sub>	Poids d'amidon obtenu après séchage (Kg) : P <sub>2</sub>	Rendement (%) $R = \frac{P_2}{P_1} \times 100$
DCRKR	6,695	1,298	19,28
DCRKP	6,683	1,273	19,01
XSRO	6,757	1,153	17,04
XSBL	6,776	1,189	17,43

### Interprétations

L'amidon est le constituant essentiel des hydrates de carbone.

- Selon DEGRAS [15], la teneur en hydrates de carbone de l'espèce *Dioscorea cayenensis-rotundata* varie entre 15 et 23 % par rapport à la matière fraîche. Au cours de notre étude, nous avons obtenu des rendements de 19,28 % en hydrates de carbone pour DCRKR, 19,01 % pour DCRKP, ces résultats sont conformes à ceux décrits dans la littérature.
- Selon ONWUEME [35], la teneur en hydrates de carbone du taro est comprise entre 13 et 29 % par rapport à la matière fraîche et selon BOIS [7], la teneur en hydrates de carbone de l'espèce *Xanthosoma sagittifolium* est égale à 17,70 %. Au cours de cette même étude, nous avons respectivement obtenu des rendements de 17,04 et 17,43 % en hydrates de carbone pour XSRO et XSBL, ces résultats sont eux aussi en conformité avec ceux décrits dans la littérature.

Nous pouvons donc affirmer que notre méthode d'extraction est bonne.

## II-2 CARACTERISATION RHEOLOGIQUE

### II-2-1 Aptitude à l'écoulement des poudres d'amidons natifs

#### - Etude sans lubrifiant

De façon intrinsèque, toutes les poudres d'amidon ne coulent pas seules à travers un entonnoir normalisé d'où l'impossibilité de mesurer l'angle de talus. Cette constatation est en conformité avec les résultats obtenus par Yobouet [46].

#### - Etude après ajout de lubrifiant

Après lubrification au moyen du talc (5%) et de l'aérosil (5%), les résultats ont montré que l'amidon d'igname variété krenglè ne s'écoulait pas. L'amidon d'igname variété kponan coule. Les amidons de taro rouge et blanc ne coulent pas.

Après lubrification à la fois au moyen du talc (5%) et du stéarate de magnésium (5%) tous nos amidons coulent.

### II-2-2 Aptitude au tassement avant granulation

**Tableau XI :** Aptitude au tassement des poudres des différentes variétés d'amidons natifs

POUDRES D'AMIDON	$V_0$ (ml)	$V_{10}$ (ml)	$V_{500}$ (ml)	$V_{1250}$ (ml)	$I_{Carr}$ (%)	$I_H$	$\Delta V$ (ml)
Amidon de DCRKR	130	120	105	100	23	1,30	15
Amidon de DCRKP	130	120	105	100	23	1,30	15
Amidon de XSRO	175	160	130	128	26	1,37	30
Amidon de XSBL	170	160	125	122	29	1,39	35

$V_0$  = volume initial de 100g de poudre d'amidon

$V_{10}$  = volume après 10 tassements  
 $V_{500}$  = volume après 500 tassements  
 $V_{1250}$  = volume après 1250 tassements  
 $I_{carr}$  = Indice de Carr  
 $I_H$  = Indice de Hausner  
 $\Delta V = V_{10} - V_{500}$

### **Interprétations**

L'amidon de DCRKR et l'amidon de DCRKP ont tous les deux leurs Indices de Carr égales à 23 % ce qui traduit une fluidité passable de ces poudres (environ 69%) avec des traces sur les parois de l'entonnoir.

L'amidon de XSRO et l'amidon de XSBL quant à eux ont respectivement des Indices de Carr de 26 et 29 % qui traduisent leur mauvaise fluidité. Pour qu'ils coulent des agitations ou des vibrations sont nécessaires.

Les indices de Hausner des amidons de DCRKR, de DCRKP, de XSRO et de XSBL sont supérieurs à 1,25 ce qui confirment la moins bonne coulabilité de ces amidons.

### **Conclusion partielle**

Au vue de ces valeurs, il apparaît que les poudres de ces amidons ne sont pas adaptées à la compression directe car leur vitesse d'écoulement est nulle et leurs indices de Hausner éloigné de 1. Pour améliorer les propriétés rhéologiques de ces amidons, on aura recours à La granulation par voie humide.

## **II-3 ESSAIS GENERAUX DE LA PHARMACOPEE SUR LES AMIDONS**

En vue d'établir une monographie de nos amidons les essais d'identification, d'acidité, de perte à la dessiccation et d'humidité résiduelle sont réalisés. Les résultats de ces essais sont inscrits dans le tableau X.

Ces essais ont été réalisés sur 5 échantillons.

**Tableau XII :** Résultats des essais généraux de la pharmacopée sur les amidons des différentes variétés.

AMIDON	DCRKR	DCRKP	XSRO	XSBL
Ajout d'une goutte d'une solution d'iode 0,01N à 1ml d'empois d'amidon de chaque variété	COLORATION BLEUE FONCEE			
Volume de titrage correspondant à la chute de burette à la suite du dosage de 50ml du filtrat par une solution de NaOH 0,1N	V=0,49 E=1,96	V=0,48 E=1,92	V=0,30 E=1,2	V=0,28 E=1,1
Teneur en eau	6 %	7 %	4 %	4 %
Humidité résiduelle	0,82	0,58	0,64	0,74

### Interprétation

Dans les essais d'identification, on obtient une coloration bleue foncée qui disparaît par chauffage et réapparaît après refroidissement.

La coloration bleue montre la présence d'amidon dans les poudres d'amidon de Kponan, de krenglè, de Taro rouge et de Taro blanc.

Dans les essais d'acidité, V est le volume de NaOH au virage de l'indicateur coloré, E : essai (ml) de NaOH pour 100g ( $E = 4V$ )

On note que  $E < 2\text{ml}$ , nos amidons natifs présentent des teneurs en acides acceptables.

La perte à la dessiccation de l'ensemble de nos amidons est inférieure à 20 %.

Nos amidons natifs présentent des teneurs en eaux favorables à une meilleure stabilisation de nos poudres végétales lors de la conservation.

En moyenne, l'humidité résiduelle HR de nos amidons est inférieure à 1g.

### II-4 ESSAI DE PREFORMULATION

Plusieurs formules ont été utilisées, chacune d'elles a été conçue de telle sorte que tous les comprimés obtenus aient un poids constant de 500mg en principe actif. Pour élaborer ces formules, nous avons fait varier la quantité de diluant, la concentration du liant et partant donc la qualité et la quantité du liant.

Les empis d'amidon ont donc été réalisés à plusieurs concentrations. Pour la formule A nous avons utilisé un empis à 5 %, la formule B un empis à 10 % et la formule C un empis à 15 %.

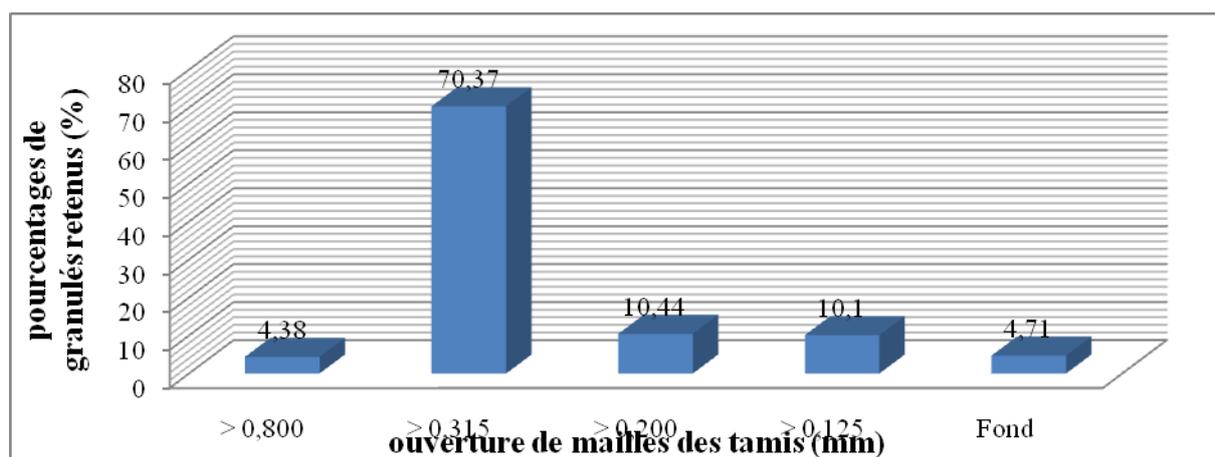
#### II-4-1 Avec l'amidon de DCRKR

##### FORMULE A (empis à 5 %)

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....	500,00 mg
Amidon d'igname.....	112,00 mg
Amidon s/f d'empis.....	9,80 mg
Stéarate de magnésium....	1,00 mg soit 0,16%

##### II-4-1-1 Analyse granulométrique



**Figure 14 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture de mailles de tamis

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

### II-4-1-2 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XIII :** Masses de 20 comprimés de la formule A

N° des comprimés	DCRKR (mg)	Résultats
1	617,6	<b>Poids moyen</b> Pm = 616,26
2	594,5	
3	625,7	
4	623	<b>Ecart type</b> $\delta = 11,75$
5	623,2	
6	625,1	
7	624,8	<b>Intervalle de confiance</b> IC <sub>0,05</sub> = [611,11 - 621,41]
8	620	
9	602,6	
10	621,6	<b>Intervalle de validation</b> IV <sub>0,05</sub> = [585,45 - 647,07]
11	593,6	
12	597,2	
13	618,3	
14	623,9	
15	596,8	
16	625,3	
17	624,1	
18	623,1	
19	622,8	
20	622	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation IV<sub>0,05</sub>.

Notre lot de comprimé est acceptable.

### II-4-1-3 Contrôle de la dureté

**Tableau XIV :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A

N°des comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	12,2	10	9,9	10,4	10,6	8,2	8,8	11,8	9,4	12,4	<b>10,37</b>

Résultats de la dureté moyenne : Dm = 10,37 KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car Dm est supérieure à 4 KP.

### II-4-1-4 Etude de la friabilité

**Tableau XV :** Taux d'effritement des comprimés de la formule A

Poids initial de 10 comprimés <b>Pi</b> (mg)	Poids final après effritement <b>Pf</b> (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(Pi - Pf)}{Pi} \times 100$
6181,3	6075,4	1,71

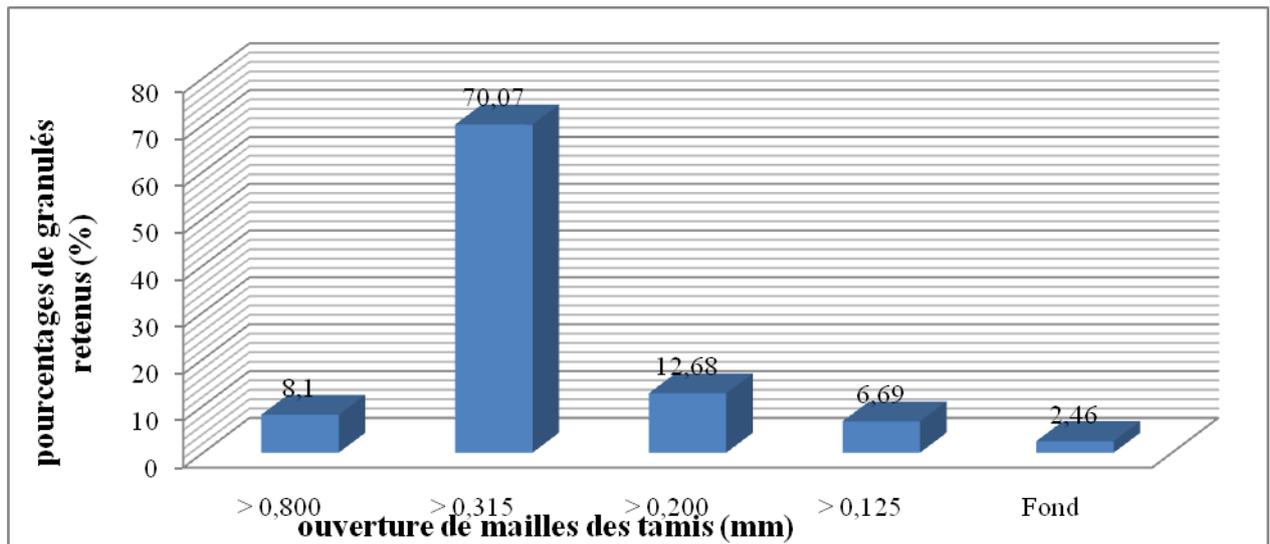
Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme

**FORMULE B (empois à 10 %)**

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....500,00mg  
Amidon d'igname.....96mg  
Amidon s/f d'empois.....18 mg  
Stéarate de magnésium....1,00 mg soit 0,16%

**II-4-1-5 Analyse granulométrique**



**Figure 15:** Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### **II-4-1-6 Contrôle de l'uniformité de masse**

**Tableau XVI :** Masses de 20 comprimés de la formule B

N° des comprimés	DCRKR (mg)	Résultats
1	620,2	<b>Poids moyen</b> Pm = 620,265
2	618,1	
3	628,3	
4	624,5	
5	627,3	
6	612,1	
7	628,2	
8	620,2	
9	625,6	
10	606,2	
11	627,4	
12	611,9	<b>Intervalle de confiance</b> IC <sub>0,05</sub> = [616,71 - 623,82]
13	626,4	
14	605,8	
15	609,3	
16	626,3	<b>Intervalle de validation</b> IV <sub>0,05</sub> = [589,25 - 651,28]
17	630	
18	612,4	
19	616,7	
20	628,4	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation IV<sub>0,05</sub>.

Notre lot de comprimé est acceptable.

#### II-4-1-7 Contrôle de la dureté

**Tableau XVII :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	total
Dureté (KP)	9	10,8	12,6	11,4	14,6	12,8	10	15,2	9,6	8,4	114,4

Résultats de la dureté moyenne : Dm = 11,44 KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car Dm est supérieure à 4 KP.

#### II-4-1-8 Etude de la friabilité

**Tableau XVIII :** Taux d'effritement des comprimés de la formule B

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6183,2	6136,7	0,75

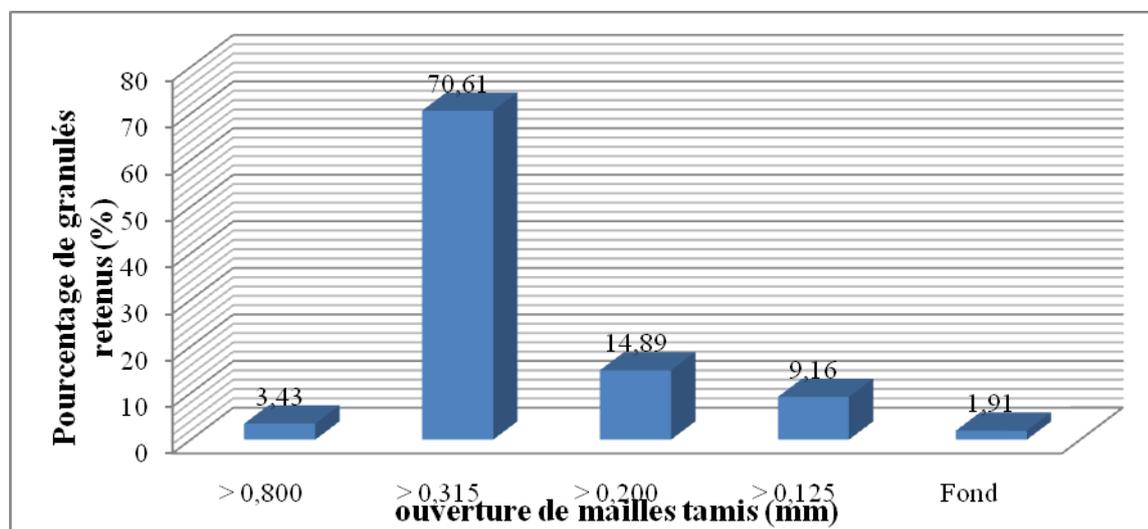
Le taux de friabilité est inférieur à 1 %, le lot est donc conforme.

**FORMULE C (empois à 15 %)**

La composition de la formule est la suivante :

- Paracétamol.....500,00mg
- Amidon d'igname.....80mg
- Amidon s/f d'empois.....30,9 mg
- Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

**II-4-1-9 Analyse granulométrique**



**Figure 16 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### II-4-1-10 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XIX :** Masses de 20 comprimés de la formule C

N° des comprimés	DCRKR (mg)	Résultats
1	607,6	<b>Poids moyen</b> $P_m = 605,76$  <b>Ecart type</b> $\delta = 11,6665243$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [600,65 - 610,87]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [575,47 - 636,05]$
2	584,5	
3	615,7	
4	613	
5	613,2	
6	615,1	
7	614,8	
8	610	
9	592,6	
10	611,6	
11	583,6	
12	587,2	
13	608,3	
14	613,9	
15	586,8	
16	615,3	
17	614,1	
18	613,1	
19	602,8	
20	612	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ .

Notre lot de comprimé est acceptable.

#### II-4-1-11 Contrôle de la dureté

**Tableau XX :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C

N° des comprimés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	13	12,6	15	10,4	12,8	14,2	16	15,8	15,6	16,2	141,6

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 14,16$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP.

### II-4-1-12 Etude de la friabilité

**Tableau XXI :** Taux d'effritement des comprimés de la formule C

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6070,3	6002	1,12

Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme.

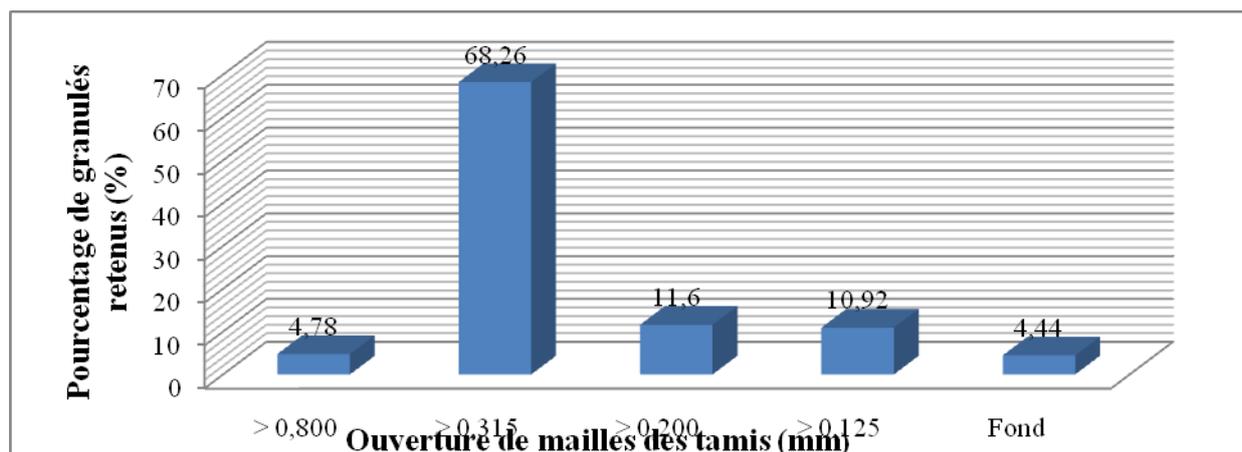
### II-4-2 Avec l'amidon de DCRKP

#### FORMULE A (empois à 5 %)

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....500,00mg  
 Amidon d'igname.....112,00mg  
 Amidon s/f d'empois.....9,80mg  
 Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

#### II-4-2-1 Analyse granulométrique



**Figure 17 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

### II-4-2-2 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XXII :** Masses de 20 comprimés de la formule A

N° des comprimés	Masse (mg)	Résultats
1	652,8	<b>Poids moyen</b> Pm = 615,94
2	609,1	
3	627,9	
4	624,6	<b>Ecart type</b> δ = 15,05
5	609,6	
6	582,6	
7	609,4	
8	629,1	<b>Intervalle de confiance</b> IC <sub>0,05</sub> = [609,34 - 622,54]
9	602,6	
10	630,8	
11	619,7	
12	629,6	
13	599,7	<b>Intervalle de validation</b> IV <sub>0,05</sub> = [585,14 - 646,74]  IV <sub>0,1</sub> = [554,35 - 677,53]
14	610,8	
15	609,1	
16	629,4	
17	614,1	
18	613,1	
19	602,8	
20	612	

Le comprimé n° 6 est en dehors de l'intervalle de validation IV<sub>0,05</sub>, toutefois, il appartient à l'intervalle de validation IV<sub>0,1</sub>. Notre lot de comprimé est acceptable.

### II-4-2-3 Contrôle de la dureté

**Tableau XXIII :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	9,2	10,4	9,1	13,8	9,6	14	9,8	11,2	13,4	10,2	110,7

Résultats de la dureté moyenne : Dm = 11,07 KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car Dm est supérieure à 4 KP.

#### II-4-2-4 Etude de la friabilité

**Tableau XXIV :** Taux d'effritement des comprimés de la formule A

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6154,9	6062,2	1,55

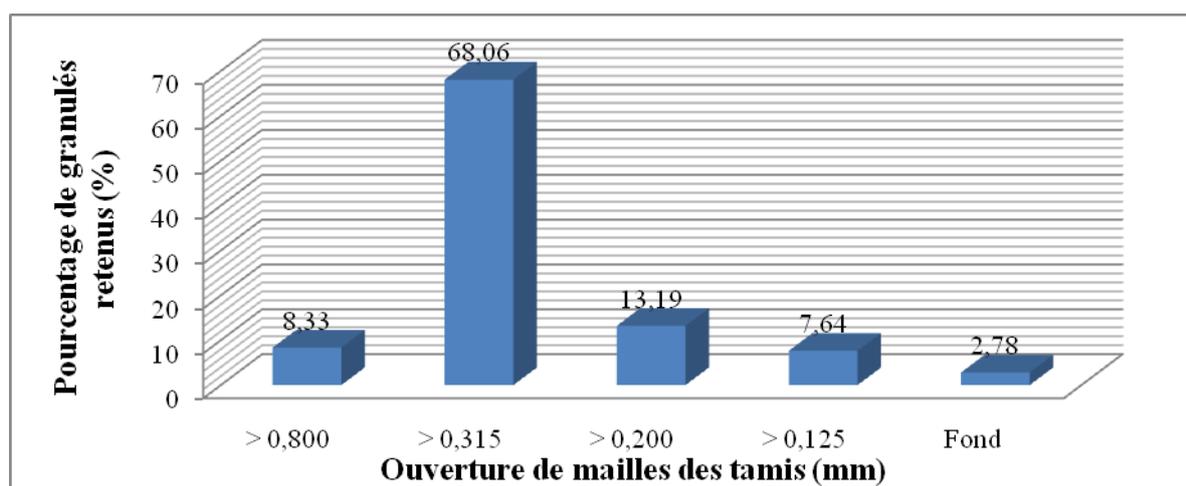
Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme.

#### **FORMULE B** (empois à 10 %)

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....500,00mg  
 Amidon d'igname.....96mg  
 Amidon s/f d'empois.....18 mg  
 Stéarate de magnésium....1,00 mg soit 0,16%

#### II-4-2-5 Analyse granulométrique



**Figure 18 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### II-4-2-6 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XXV :** Masses de 20 comprimés de la formule B

N° des comprimés	Masse (mg)	Résultats
1	615,2	<b>Poids moyen</b> $P_m = 620,07$  <b>Ecart type</b> $\delta = 6,83$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [617,08 - 623,07]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [589,07 - 651,07]$
2	610,8	
3	606,7	
4	623,8	
5	615,8	
6	622,8	
7	624,7	
8	622,9	
9	608,9	
10	627,3	
11	623,9	
12	617,1	
13	627,4	
14	629,2	
15	623,7	
16	628,2	
17	611,2	
18	624,8	
19	620,2	
20	616,9	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ .

Notre lot de comprimé est acceptable.

#### II-4-2-7 Contrôle de la dureté

**Tableau XXVI :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	11	12,8	16,8	9,5	13,8	14,2	8	11,7	8,2	11,8	<b>117,8</b>

Résultat de la dureté moyenne :  $D_m = 11,78$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP

### II-4-2-8 Etude de la friabilité

**Tableau XXVII :** Taux d'effritement des comprimés de la formule B

Poids initial de 10 comprimés <b>Pi</b> (mg)	Poids final après effritement <b>Pf</b> (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(Pi - Pf)}{Pi} \times 100$
6197,3	6149,1	0,78

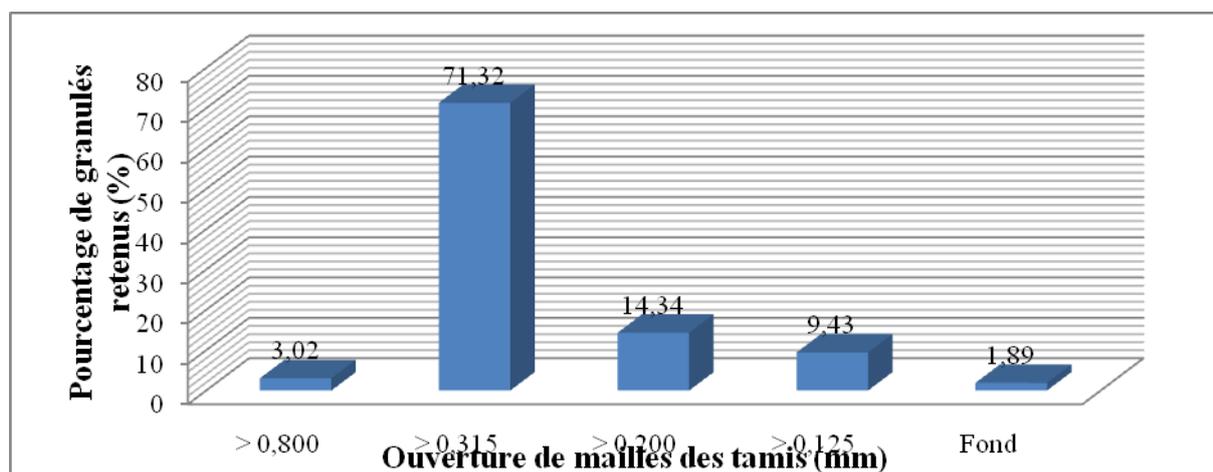
Le taux de friabilité est inférieur à 1 %, le lot est donc conforme.

### **FORMULE C (empois à 15 %)**

La composition de la formule est la suivante :

- Paracétamol.....500,00mg
- Amidon d'igname.....80mg
- Amidon s/f d'empois.....30,9 mg
- Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

### II-4-2-9 Analyse granulométrique



**Figure 19 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### II-4-2-10 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XXVIII :** Masses de 20 comprimés de la formule C

N° des comprimés	kponan (mg)	Résultats
1	611,1	<b>Poids moyen</b> $P_m = 605,25$  <b>Ecart type</b> $\delta = 5,03$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [603,05 - 607,45]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [574,99 - 635,52]$
2	611,6	
3	610,7	
4	604,3	
5	599,8	
6	592,4	
7	609,5	
8	609,5	
9	605,9	
10	601,7	
11	600,9	
12	601,8	
13	609,8	
14	601	
15	605,9	
16	607,1	
17	609,5	
18	608,9	
19	600,6	
20	603,1	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ .

Notre lot de comprimé est acceptable.

#### II-4-2-11 Contrôle de la dureté

**Tableau XXIX :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	total
Dureté (KP)	10,8	15,8	16	14,8	13,5	17	14,2	16	14,8	15	147,9

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 14,79$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP.

## II-4-2-12 Etude de la friabilité

**Tableau XXX** : Taux d'effritement des comprimés de la formule C

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6047,7	5980	1,12

Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme.

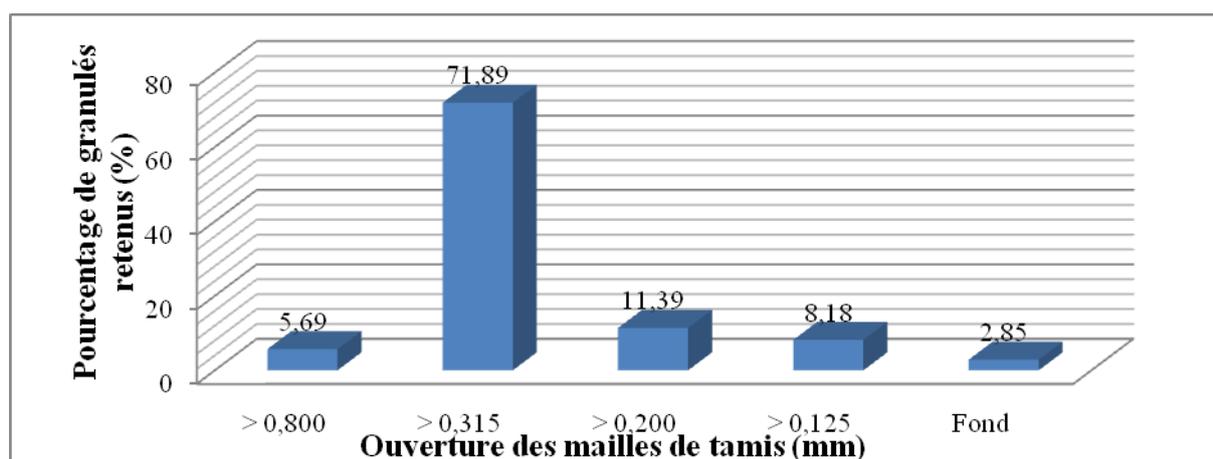
## II-4-3 Avec l'amidon de XSRO

### FORMULE A (empois à 5 %)

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....500,00mg  
 Amidon de taro rouge.....112,00mg  
 Amidon s/f d'empois.....9,80mg  
 Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

### II-4-3-1 Analyse granulométrique



**Figure 20** : Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

### II-4-3-2 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XXXI :** Masses de 20 comprimés de la formule A

N° des comprimés	TARO ROUGE (mg)	Résultats
1	622,8	<b>Poids moyen</b> $P_m = 611,72$  <b>Ecart type</b> $\delta = 9,99$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [607,34 - 616,10]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [581,13 - 642,31]$
2	604,1	
3	596,1	
4	596,8	
5	625,3	
6	618,6	
7	612,8	
8	606,1	
9	626,8	
10	619,2	
11	605,7	
12	603,2	
13	622,8	
14	601,8	
15	626,2	
16	618,2	
17	613,5	
18	602,8	
19	605,9	
20	616,8	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ .

Notre lot de comprimé est acceptable.

### II-4-3-3 Contrôle de la dureté

**Tableau XXXII :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	10,6	9,6	10,2	9,4	8,6	9,6	11,8	11,4	8,8	12,2	102,2

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 10,22$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP.

#### II-4-3-4 Etude de la friabilité

**Tableau XXXIII :** Taux d'effritement des comprimés de la formule A

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6099,8	6000,4	1,63

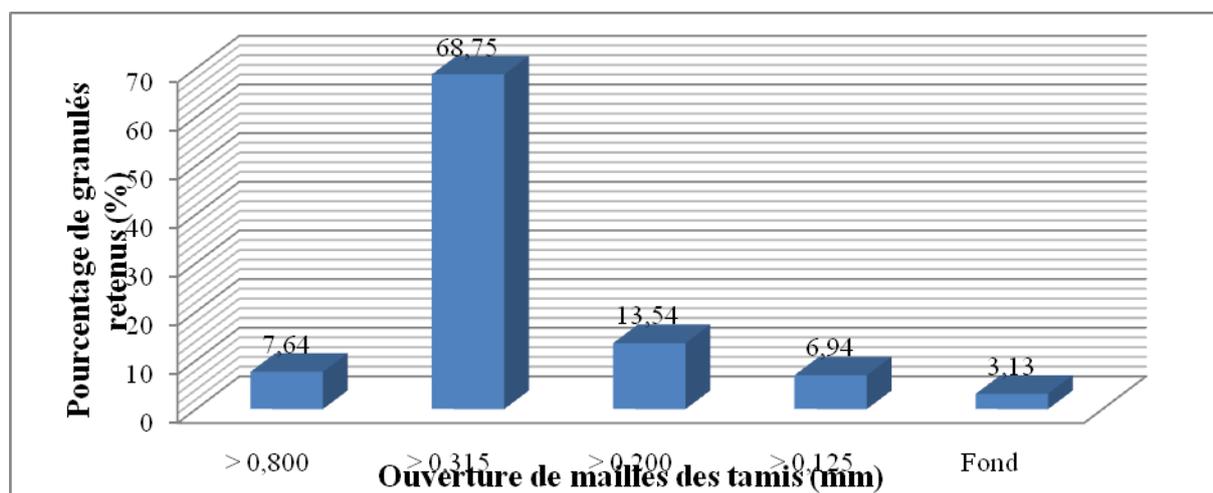
Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme

#### **FORMULE B (empois à 10 %)**

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....500,00mg  
 Amidon de taro rouge.....96mg  
 Amidon s/f d'empois.....18 mg  
 Stéarate de magnésium....1,00 mg soit 0,16%

#### II-4-3-5 Analyse granulométrique



**Figure 21:** Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

### II-4-3-6 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XXXIV :** Masses de 20 comprimés de la formule B

N° des comprimés	Taro rouge (mg)	Résultats
1	613,6	<b>Poids moyen</b> $P_m = 612,66$  <b>Ecart type</b> $\delta = 4,98$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [610,48 - 614,85]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [582,03 - 643,30]$
2	616,7	
3	614,5	
4	609,3	
5	613,2	
6	610,9	
7	619,5	
8	622,7	
9	611	
10	609,9	
11	617,3	
12	613,6	
13	606,4	
14	614,5	
15	608,8	
16	602,9	
17	612	
18	620,1	
19	606,2	
20	610,2	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ .

Notre lot de comprimé est acceptable.

### II-4-3-7 Contrôle de la dureté

**Tableau XXXV :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Dureté (KP)	10,9	11,2	13,6	12,2	12	14	10,2	11,8	14,6	13,2	123,7

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 12,37$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP.

### II-4-3-8 Etude de la friabilité

**Tableau XXXVI :** Taux d'effritement des comprimés de la formule B

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6131,1	6085,7	0,74

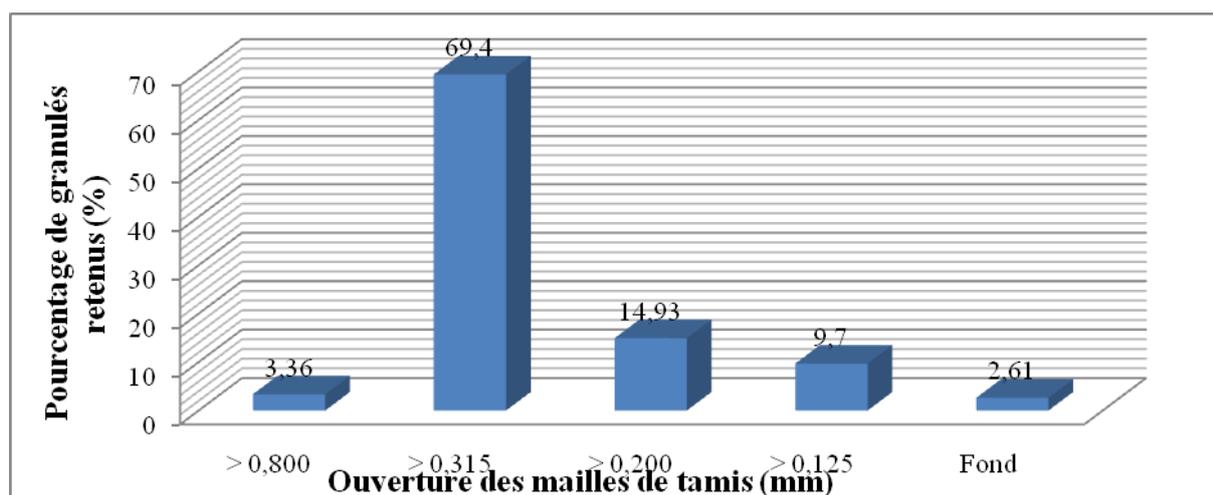
Le taux de friabilité est inférieur à 1 %, le lot est donc conforme

### **FORMULE C (empois à 15 %)**

La composition de la formule est la suivante :

- Paracétamol.....500,00mg
- Amidon de taro rouge.....80mg
- Amidon s/f d'empois.....30,9 mg
- Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

### II-4-3-9 Analyse granulométrique



**Figure 22 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

### II-4-3-10 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XXXVII :** Masses de 20 comprimés de la formule C

N° des comprimés	Taro rouge (mg)	Résultats
1	604,8	<p><b>Poids moyen</b> Pm = 609,10</p> <p><b>Ecart type</b> <math>\delta = 15,45</math></p> <p><b>Intervalle de confiance</b> IC<sub>0,05</sub> = [602,33 - 615,88]</p> <p><b>Intervalle de validation</b> IV<sub>0,05</sub> = [578,65 - 639,56] IV<sub>0,1</sub> = [548,19 - 670,01]</p>
2	605,6	
3	639,8	
4	598,7	
5	599,3	
6	594,6	
7	596,8	
8	642,2	
9	615,3	
10	596,4	
11	616,1	
12	600,5	
13	602,8	
14	614,8	
15	608,2	
16	642,8	
17	594,8	
18	600,3	
19	608,6	
20	599,7	

Les comprimés n° 3, 8 et 16 sont en dehors de l'intervalle de validation IV<sub>0,05</sub>.

Notre lot de comprimé n'est donc pas acceptable.

### II-4-3-11 Contrôle de la dureté

**Tableau XXXVIII :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	13,6	14,2	11,8	13,4	12,6	12,8	14,8	16	14,4	12,2	135,8

Résultats de la dureté moyenne : Dm = 13,58 KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car Dm est supérieure à 4 KP.

### II-4-3-12 Etude de la friabilité

**Tableau XXXIX :** Taux d'effritement des comprimés de la formule C

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6103,1	6015,4	1,43

Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme

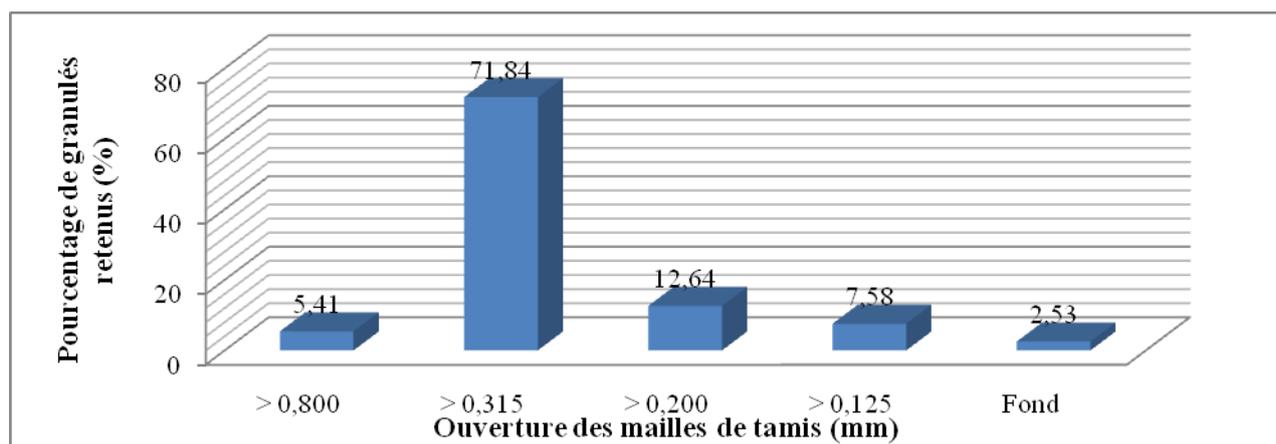
### II-4-4 Avec l'amidon de XSB

#### FORMULE A (empois à 5 %)

La composition de la formule est la suivante :

- Paracétamol.....500,00mg
- Amidon de taro blanc.....112,00mg
- Amidon s/f d'empois.....9,80mg
- Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

#### II-4-4-1 Analyse granulométrique



**Figure 23 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule A en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### II-4-4-2 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XL :** Masses de 20 comprimés de la formule A

N° des comprimés	Taro blanc (mg)	Résultats
1	623,1	<b>Poids moyen</b> $P_m = 617,07$  <b>Ecart type</b> $\delta = 5,6$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC = [611,47 - 622,67]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV = [586,22 - 647,92]$
2	620	
3	619,2	
4	605,3	
5	637,2	
6	636,5	
7	630,1	
8	622,9	
9	608	
10	619,6	
11	600,5	
12	624,8	
13	637,6	
14	611,2	
15	600,8	
16	627,2	
17	607,3	
18	607,2	
19	600,2	
20	602,7	

Tous les comprimés appartiennent à l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ .

Notre lot de comprimé est acceptable.

#### II-4-4-3 Contrôle de la dureté

**Tableau XLI :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule A

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	9,4	12	8,6	8,9	13,2	10,5	11,9	9,8	10,3	10,6	105,2

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 10,52$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP.

#### II-4-4-4 Etude de la friabilité

**Tableau XLII :** Taux d'effritement des comprimés de la formule A

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6163,1	6076,7	1,40

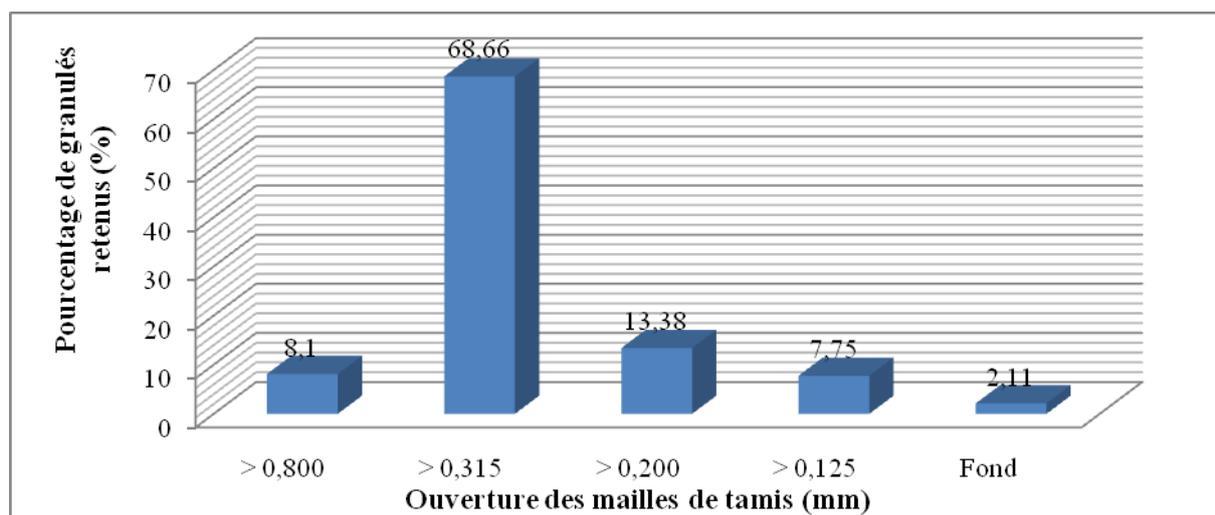
Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme

#### **FORMULE B (empois à 10 %)**

La composition de la formule est la suivante :

- Paracétamol.....500,00mg
- Amidon de taro blanc.....96mg
- Amidon s/f d'empois.....18 mg
- Stéarate de magnésium....1,00 mg soit 0,16%

#### II-4-4-5 Analyse granulométrique



**Figure 24 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule B en fonction de l'ouverture des mailles

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### II-4-4-6 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XLIII :** Masses de 20 comprimés de la formule B

N° des comprimés	Taro blanc (mg)	Résultats
1	630	<b>Poids moyen</b> $P_m = 617,85$
2	614,7	
3	605,6	
4	593,6	<b>Ecart type</b> $\delta = 16,76$
5	622,1	
6	616,2	
7	589,6	
8	654,0	<b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [610,51 - 625,20]$
9	618,4	
10	617,8	
11	642,6	
12	607,9	
13	648,4	<b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [586,96 - 648,74]$
14	629,8	
15	599,8	
16	609,5	
17	606,9	
18	614,6	
19	618,2	$IV_{0,1} = [556,07 - 679,64]$
20	619	

Le comprimé n° 8 est en dehors de l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ , toutefois, il appartient à l'intervalle de validation  $IV_{0,1}$ . Notre lot de comprimé est acceptable.

#### II-4-4-7 Contrôle de la dureté

**Tableau XLIV :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule B

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	14	9,6	10,8	12	10	14,2	12,4	13,8	11,8	13	121,6

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 12,16$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car Dm est supérieure à 4 KP.

#### II-4-4-8 Etude de la friabilité

**Tableau XLV :** Taux d'effritement des comprimés de la formule B

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6180,4	6127,1	0,86

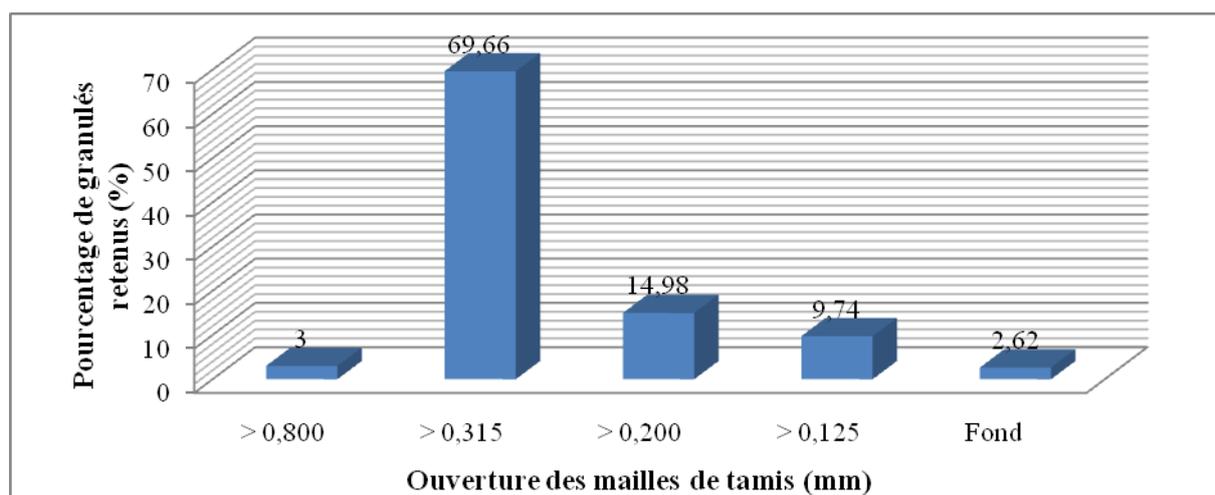
Le taux de friabilité est inférieur à 1 %, le lot est donc conforme.

#### **FORMULE C (empois à 15 %)**

La composition de la formule est la suivante :

- Paracétamol.....500,00mg
- Amidon de taro blanc.....80mg
- Amidon s/f d'empois.....30,9 mg
- Stéarate de magnésium.....1mg soit 0,16 %

#### II-4-4-9 Analyse granulométrique



**Figure 25 :** Histogramme de la répartition des granulés de la formule C en fonction de l'ouverture des mailles.

Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés seront ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

#### II-4-4-10 Contrôle de l'uniformité de masse

**Tableau XLVI :** Masses de 20 comprimés de la formule C

N° des comprimés	Taro blanc (mg)	Résultats
1	617,4	<b>Poids moyen</b> $P_m = 610,35$  <b>Ecart type</b> $\delta = 17,15$  <b>Intervalle de confiance</b> $IC_{0,05} = [602,83 - 617,86]$  <b>Intervalle de validation</b> $IV_{0,05} = [579,83 - 640,86]$ $IV_{0,1} = [549,31 - 671,38]$
2	606,2	
3	634,1	
4	595,8	
5	615,9	
6	641,3	
7	613,5	
8	579,5	
9	594,6	
10	604,8	
11	640,9	
12	612,8	
13	590,3	
14	616,8	
15	608,2	
16	589,9	
17	598,2	
18	616,2	
19	630,8	
20	599,8	

Les comprimés n° 6, 8 et 11 sont en dehors de l'intervalle de validation  $IV_{0,05}$ , notre lot de comprimé n'est donc pas acceptable.

#### II-4-4-11 Contrôle de la dureté

**Tableau XLVII :** Dureté d'un échantillon de 10 comprimés de la formule C

N° du comprimé	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Dureté (KP)	14	10,6	15	12,4	10,4	10,8	17	14,2	13,8	15,6	133,8

Résultats de la dureté moyenne :  $D_m = 13,38$  KP

Les comprimés présentent une bonne dureté car  $D_m$  est supérieure à 4 KP.

#### **II-4-4-12 Etude de la friabilité**

**Tableau XLVIII :** Taux d'effritement des comprimés de la formule C

Poids initial de 10 comprimés $P_i$ (mg)	Poids final après effritement $P_f$ (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
6093,5	5997,4	1,57

Le taux de friabilité est supérieur à 1 %, le lot n'est donc pas conforme.

#### **Conclusion partielle**

Nous constatons que parmi les différents comprimés réalisés pour chaque variété, à partir des formules A, B et C, seuls les comprimés obtenus avec la formule B (empois d'amidon à 10 %) présentent un profil répondant aux normes de la pharmacopée [37], à savoir :

- ⇒ Une bonne uniformité de masse
- ⇒ Une bonne dureté
- ⇒ Un taux de friabilité inférieur à 1 %

Au vu de ces résultats, nous proposons la formule B pour la confection de nos comprimés.

## **II-5 FORMULATION**

### **FORMULE B (empois à 10 %)**

La composition de la formule est la suivante :

Paracétamol.....	500,00mg
Amidon d'igname.....	96mg
Amidon s/f d'empois.....	18 mg
Stéarate de magnésium....	1,00 mg soit 0,16%

On réalise 200 comprimés pour chaque variété d'amidon en employant la formule ci-dessus. Les granulés utilisés pour la réalisation des comprimés sont ceux retenus par le tamis d'ouverture de mailles 0,315 mm.

## **II-6 TESTS REALISES SUR LES COMPRIMES OBTENUS AVEC LES DIFFERENTS AMIDONS**

Les amidons utilisés sont :

- L'amidon d'igname variété krenglè
- L'amidon d'igname variété kponan
- L'amidon de taro rouge
- L'amidon de taro blanc

## II-6-1 L'ANALYSE GRANULOMETRIQUE

### II-6-1-1 Pour les comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè

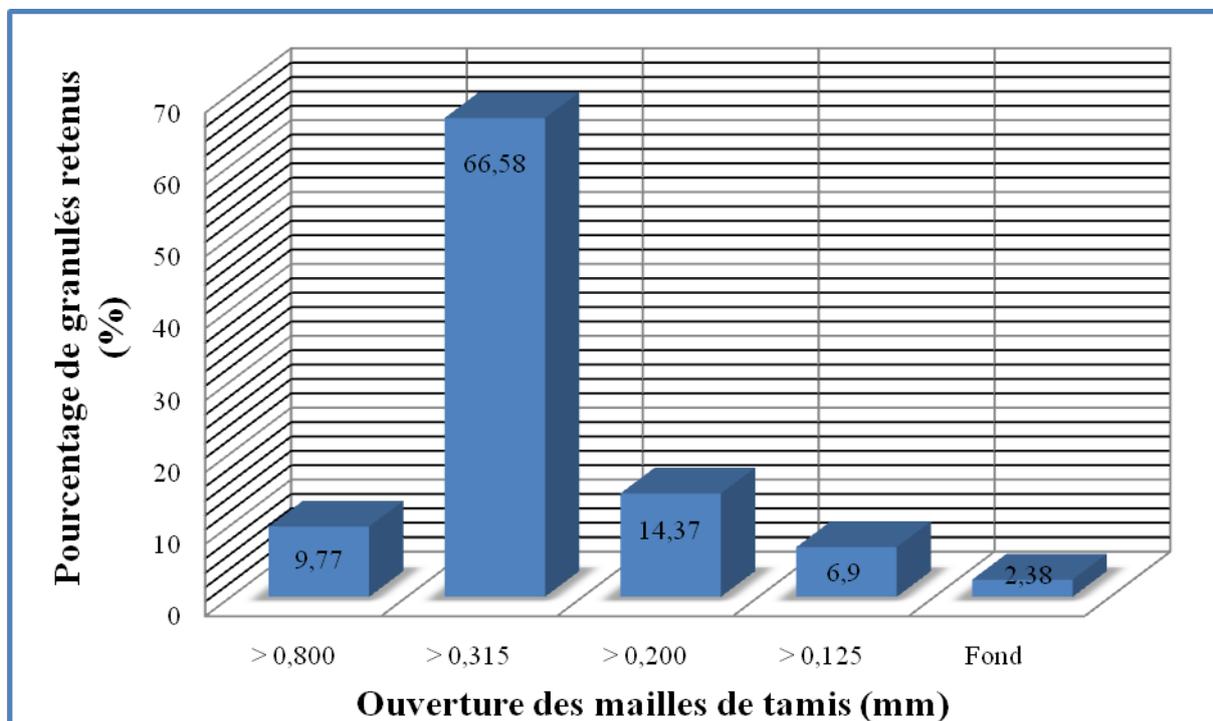


Figure 26 : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de krenglè en fonction de l'ouverture de mailles des tamis

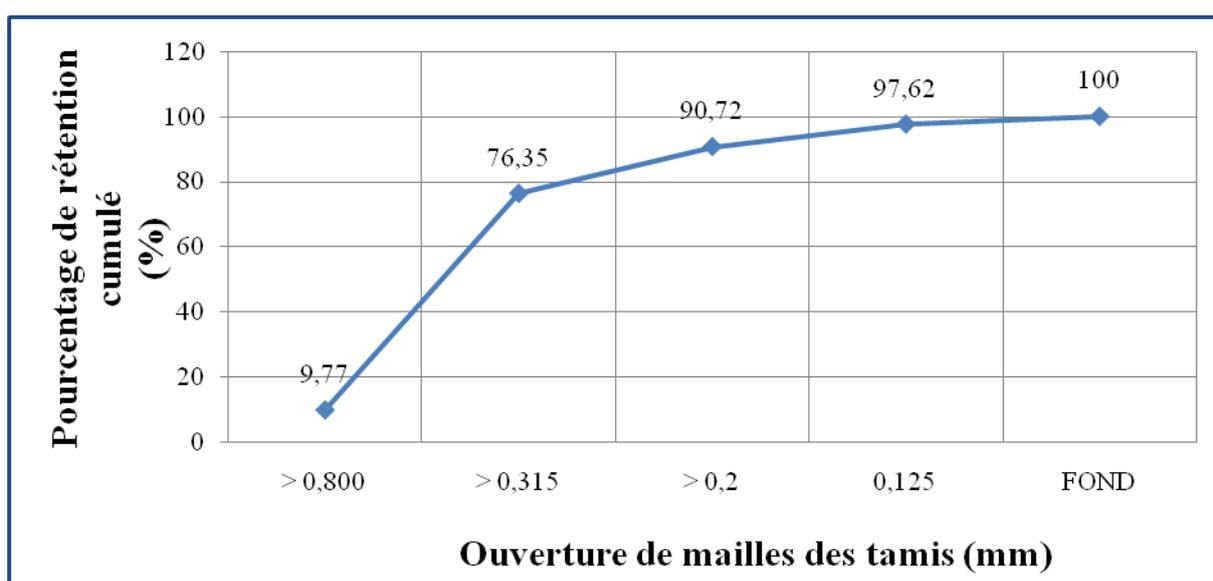


Figure 27 : Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de krenglè en fonction de l'ouverture des mailles

### II-6-1-2 Pour les comprimés à base d'amidon d'igname variété kponan

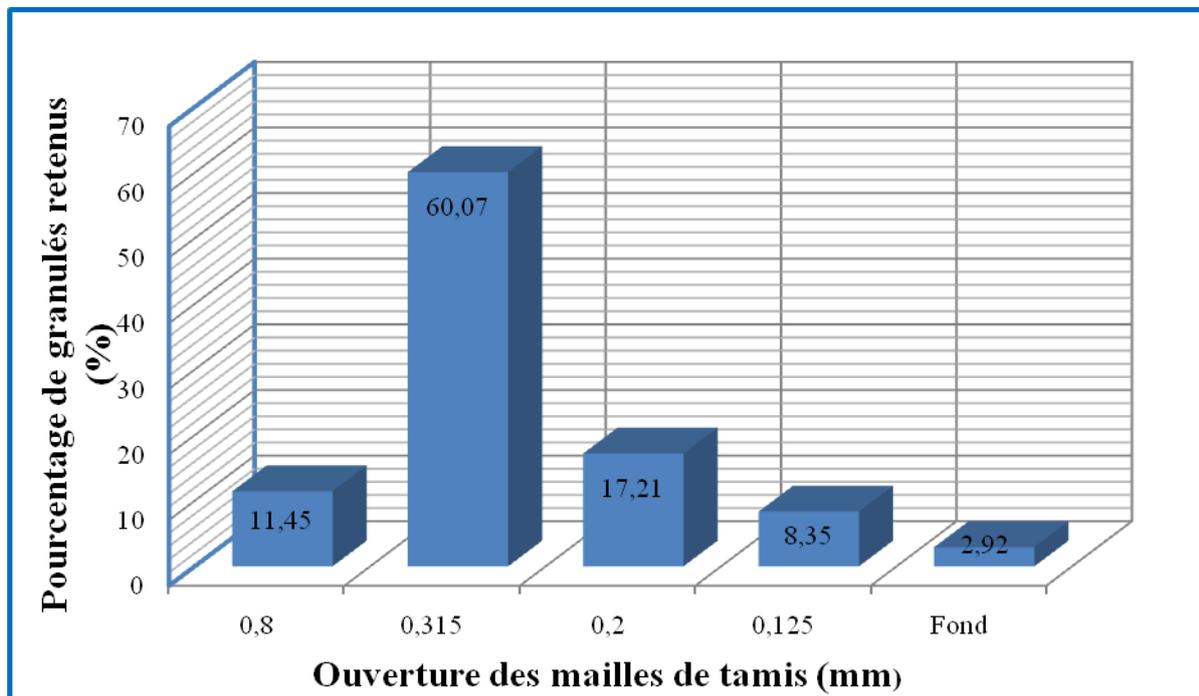


Figure 28 : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de kponan en fonction de l'ouverture de mailles des tamis

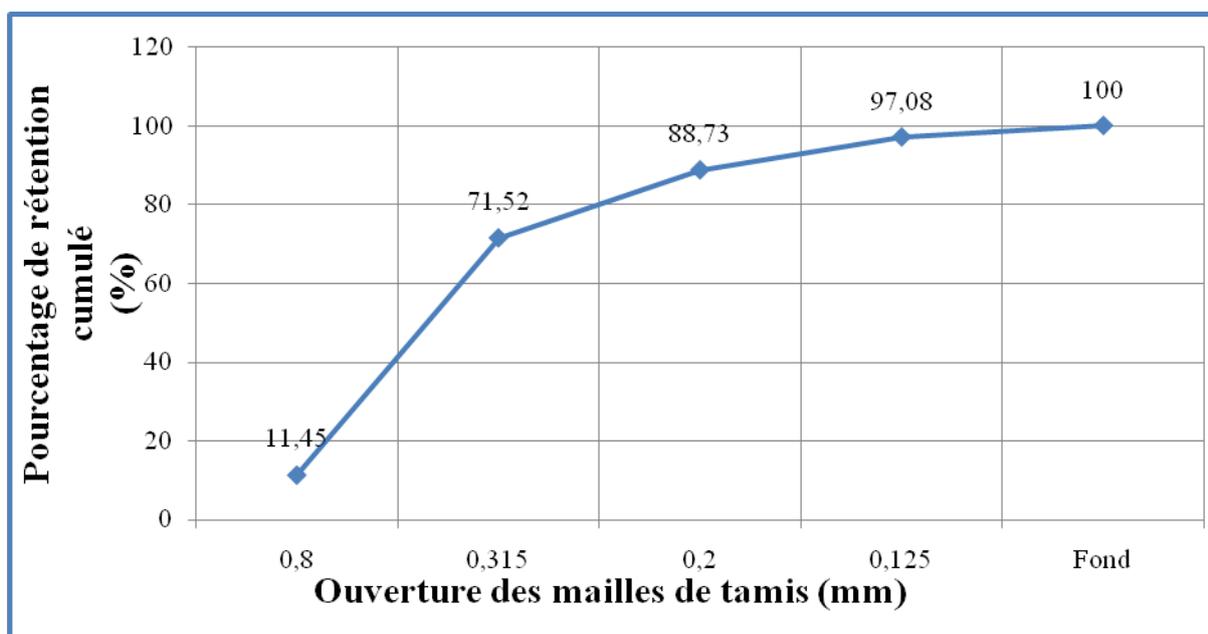


Figure 29 : Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de kponan en fonction de l'ouverture des mailles

### II-6-1-3 Pour les comprimés à base d'amidon de taro rouge

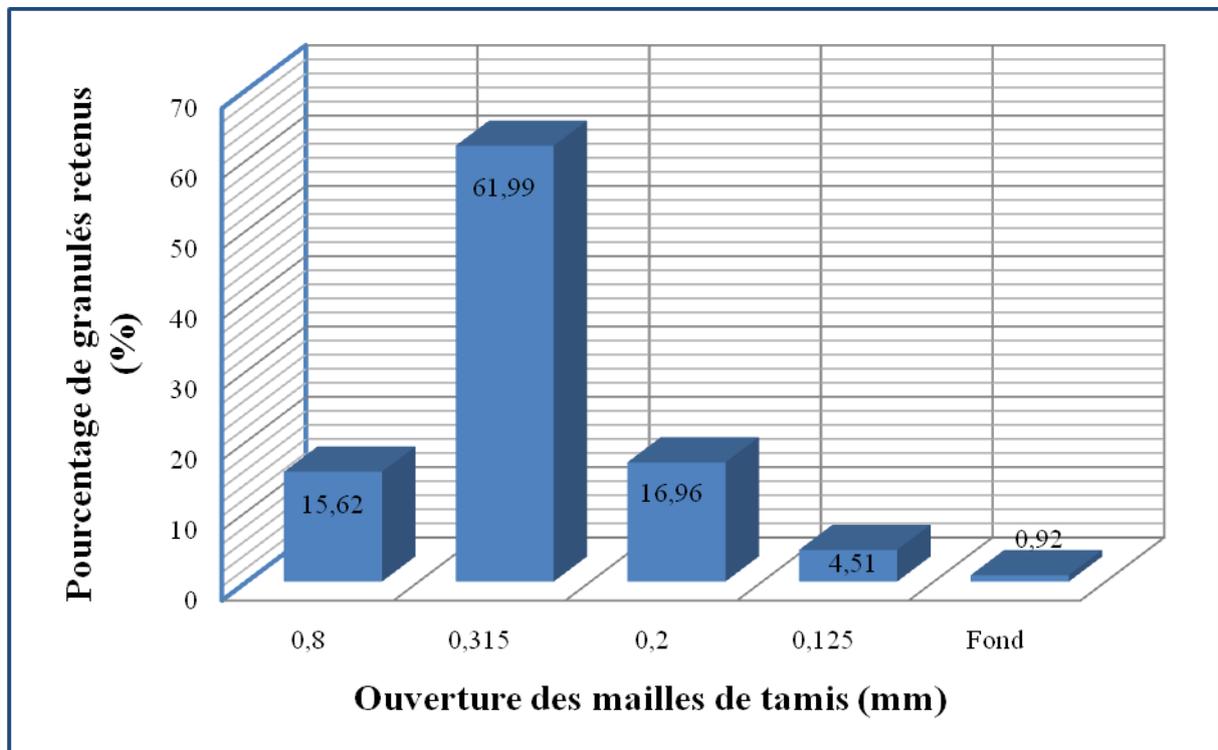


Figure 30 : Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de taro rouge en fonction de l'ouverture de mailles des tamis

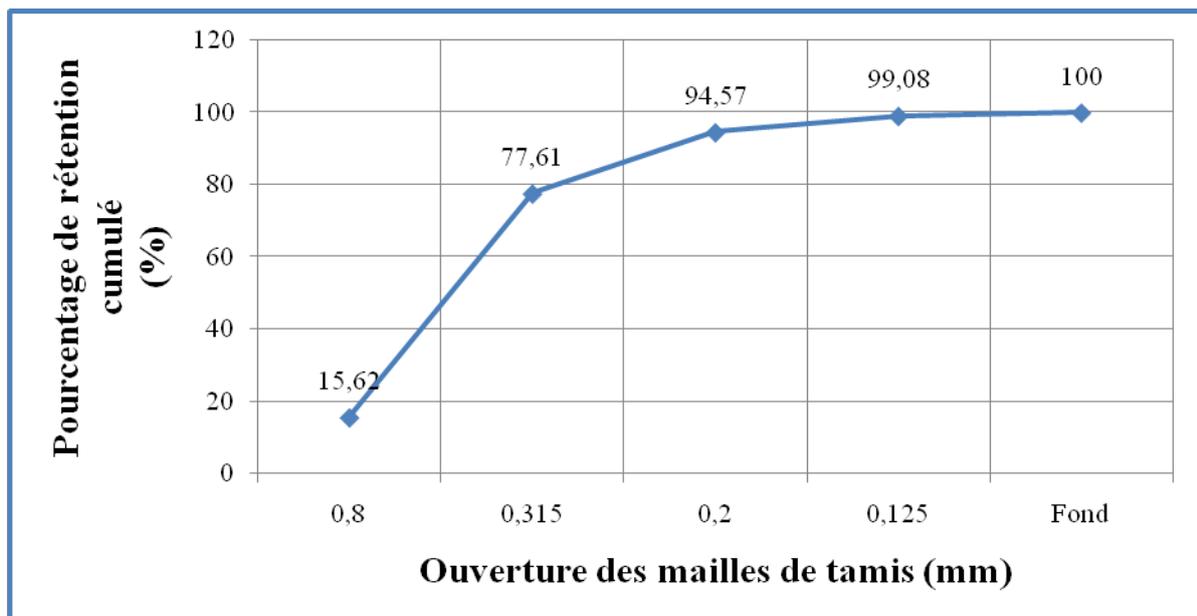
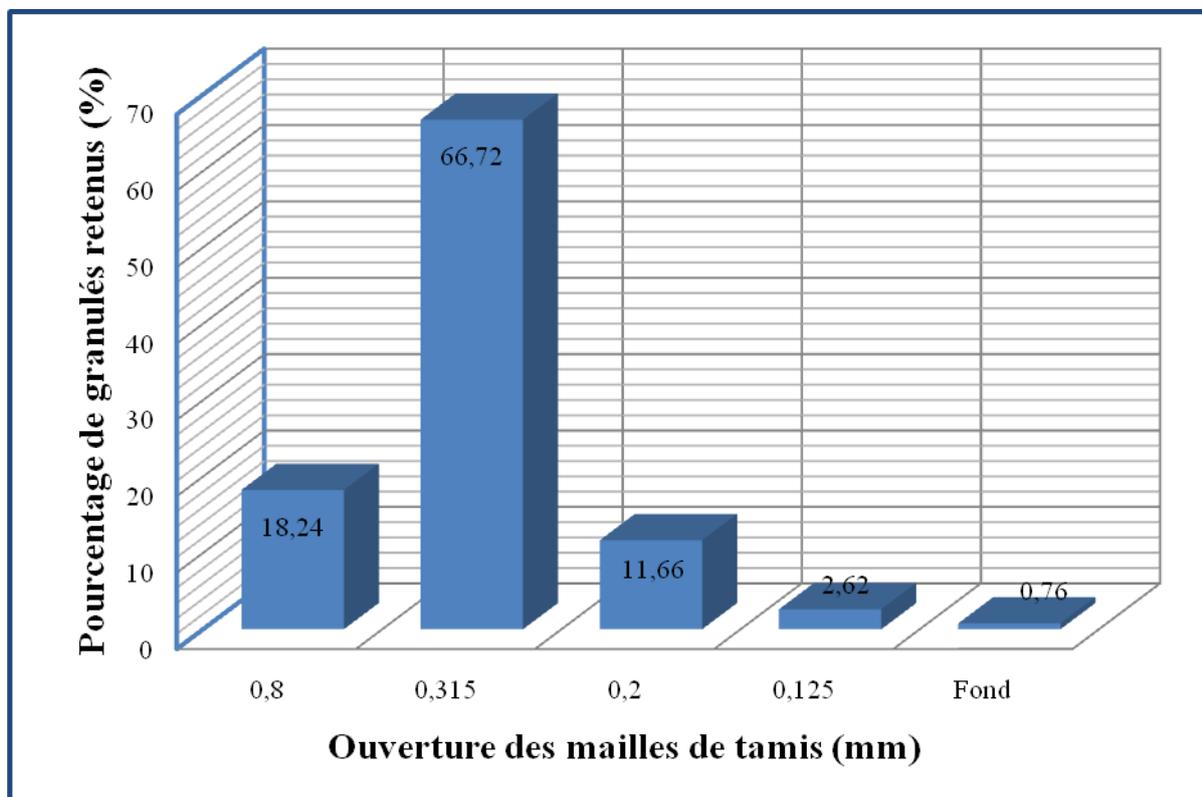
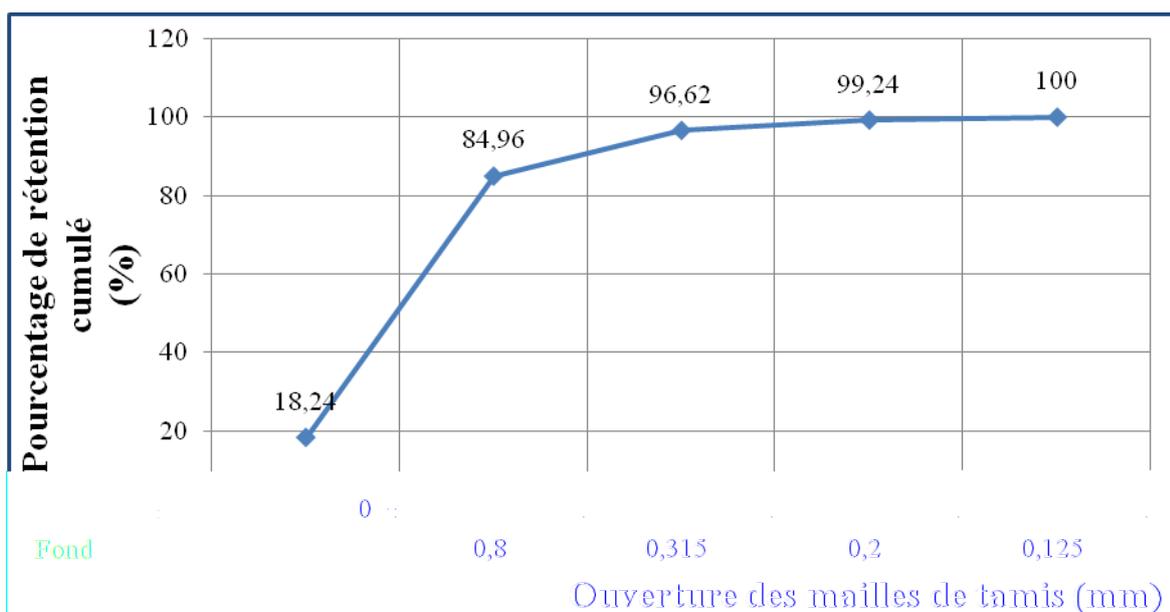


Figure 31: Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de taro rouge en fonction de l'ouverture des mailles

#### II-6-1-4 Pour les comprimés à base d'amidon de taro blanc



**Figure 32:** Histogramme de la répartition des granulés de la formule à base d'amidon de taro blanc en fonction de l'ouverture de mailles des tamis



**Figure 33:** Diagramme des pourcentages cumulés de la répartition des granulés de la formule à base de taro blanc en fonction de l'ouverture des mailles

## II-6-2 LES CONTROLES GALENIQUES

### II-6-2-1 Test d'uniformité de masse

**Tableau XLIX :** Mesure de la masse individuelle de 20 comprimés de chaque échantillon

N° des comprimés	DCRKR (mg)	DCRKP (mg)	XSR (mg)	XSB (mg)	SPC (mg)	GNR (mg)
1	635,9	645,3	643,6	634,1	623,7	608,1
2	664,1	638,8	661,7	643,7	606,9	621,8
3	655	634,6	663,2	635,9	606,3	612,4
4	654,5	647,3	649,2	651,9	617	613,2
5	662,6	655,4	652,9	659,3	615,5	614
6	635,4	628,7	661,7	648,2	644	613,2
7	663,4	637,1	646,5	651,4	611	609
8	635,4	628,8	649,5	650,8	611,5	603,5
9	640,3	646,8	646,7	638,5	659,5	611,5
10	668,2	641,7	639,9	662,8	606,4	612,6
11	654,9	631,4	640,1	668,3	605	615,1
12	637	633,9	652,8	645,1	644,3	612,2
13	634,2	634,5	644,5	662,1	621,9	621,5
14	644,3	648,8	640,6	667,4	631,3	609,1
15	643,2	644,2	648,7	646,3	622,5	612,3
16	639,5	654,8	641	660,3	646,6	612,2
17	643,2	642,6	646,7	643,1	658,3	613,8
18	650,1	652,8	654	652,6	603,4	611,5
19	668,4	621,7	653,2	637,2	628,3	615,4
20	664,9	636,5	663,4	638,3	605,7	613,4
<b>TOTAL</b>	<b>12994,5</b>	<b>12805,7</b>	<b>12999,9</b>	<b>12997,3</b>	<b>12469,1</b>	<b>12255,8</b>

**Tableau L :** Moyenne et écart-type de la masse des différents échantillons

Echantillon	Moyenne	Ecart type	Coefficient de variation	Intervalle de validation $\alpha = 0.05$
<b>DCRKR</b>	649,72 mg	12,29 mg	1,89 %	649,72 mg $\pm$ 32,48 mg
<b>DCRKP</b>	640,28 mg	9,27 mg	1,44 %	640,28mg $\pm$ 32,01 mg
<b>XSR</b>	649,99 mg	7,77mg	1,12 %	649,99 mg $\pm$ 32,50 mg
<b>XSB</b>	649,86 mg	10,68 mg	1,64 %	649,86 mg $\pm$ 32,49mg
<b>SPC</b>	623,45 mg	18,23mg	2,92 %	623,45 mg $\pm$ 31,17 mg
<b>GNR</b>	612,79 mg	4,05 mg	0,66 %	612,79 mg $\pm$ 30,64 mg

## **Interprétation**

Les comprimés réalisés ont une épaisseur moyenne de quatre centimètres tout comme ceux du générique, mais leurs masses moyenne est supérieure à celles de la spécialité et de son générique. Cela est due au fait que les particules d'amidon des différents amidons n'ont pas le même volume.

### **II-6-2-1-1 Conformité par rapport au lot et par rapport aux normes internationales**

#### **II-6-2-1-1-1 Pour les comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè a-Conformité par rapport au lot**

**Tableau LI :** Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base d'amidon de DCRKR

Stade 1	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Xi	635,9	664,1	655	654,5	662,6	635,4	663,4	635,4	640,3	668,2
	Ni	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Xi	654,9	637	634,2	644,3	643,2	639,5	643,2	650,1	668,4	664,9
	$\bar{X}$	649,72									
	$\delta x$	12,29									
	IC	644,34.....655,12									
Stade 2	Ni	1		2		3		4			
	Xi	655		654,5		654,9		650,1			
	$\bar{X}$	652,5									
	$\delta x$	3,39									
	IC	649,17.....655,82									

Au stade 2, toutes les valeurs appartiennent à l'intervalle de confiance. Le taux de conformité par rapport au lot est donc de 4/20 soit 20 %.

#### **b-Conformité par rapport aux normes internationales**

La masse moyenne étant supérieure à 250 mg, les écarts limites sont donc de 5 %.

$$IV_{0,05} = \bar{X} \pm 5\% \bar{X}$$

$$IV_{0,05} = \{617,24 \dots 682,21\}$$

Toutes les valeurs appartiennent à cet intervalle d'où un taux de conformité de 100%.

### II-6-2-1-1-2 Pour les comprimés à base d'amidon d'igname variété kponan a-Conformité par rapport au lot

**Tableau LII :** Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base d'amidon de DCRKP

Stade 1	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Xi	645,3	638,8	634,6	647,3	655,4	628,7	637,1	628,8	646,8	641,7
	Ni	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Xi	631,4	633,9	634,5	648,8	644,2	654,8	642,6	652,8	621,7	636,5
	$\bar{X}$	640,28									
	$\delta x$	9,27									
	IC	636,22.....644,35									
Stade 2	Ni	1	2	3	4	5	6				
	Xi	638,8	637,1	641,7	644,2	642,6	636,5				
	$\bar{X}$	640,15									
	$\delta x$	3,14									
	IC	637,64.....642,66									
Stade 3	Ni	1	2	3							
	Xi	638,8	641,7	642,6							
	$\bar{X}$	641,03									
	$\delta x$	1,99									
	IC	638,78.....643,28									

Au stade 3, toutes les valeurs appartiennent à l'intervalle de confiance. Le taux de conformité par rapport au lot est donc de 3/20 soit 15 %.

### b-Conformité par rapport aux normes internationales

La masse moyenne étant supérieure à 250 mg, les écarts limites sont donc de 5 %.

$$IV_{0,05} = \bar{X} \pm 5\% \bar{X}$$

$$IV_{0,05} = \{608,27 \dots 672,30\}$$

Toutes les valeurs appartiennent à cet intervalle d'où un taux de conformité de 100%.

### II-6-2-1-1-3 Pour les comprimés à base d'amidon de taro rouge

#### a-Conformité par rapport au lot

**Tableau LIII :** Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base d'amidon de XSR

Stade 1	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Xi	643,6	661,7	663,2	649,2	652,9	661,7	646,5	649,5	646,7	639,9
	Ni	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Xi	640,1	652,8	644,5	640,6	648,7	641	646,7	654	653,2	663,4
	$\bar{X}$	649,99									
	$\delta x$	7,77									
	IC	646,59.....653,40									
Stade 2	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8		
	Xi	649,2	652,9	649,5	646,7	652,8	648,7	646,7	653,2		
	$\bar{X}$	649,96									
	$\delta x$	2,69									
	IC	648,09.....651,83									
Stade 3	Ni	1			2			3			
	Xi	649,2			649,5			648,7			
	$\bar{X}$	649,13									
	$\delta x$	0,40									
	IC	648,68.....649,59									

Au stade 3, toutes les valeurs appartiennent à l'intervalle de confiance. Le taux de conformité par rapport au lot est donc de 3/20 soit 15 %.

#### b-Conformité par rapport aux normes internationales

La masse moyenne étant supérieure à 250 mg, les écarts limites sont donc de 5 %.

$$IV_{0,05} = \bar{X} \pm 5\% \bar{X}$$

$$IV_{0,05} = \{617,49...682,49\}$$

Toutes les valeurs appartiennent à cet intervalle d'où un taux de conformité de 100%.

#### II-6-2-1-1-4 Pour les comprimés à base d'amidon de taro blanc

##### a-Conformité par rapport au lot

**Tableau LIV :** Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés à base d'amidon de XSB

Stade 1	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Xi	634,1	643,7	635,9	651,9	659,3	648,2	651,4	650,8	638,5	662,8
	Ni	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Xi	668,3	645,1	662,1	667,4	646,3	660,3	643,1	652,6	637,2	638,3
	X	649,86									
	δx	10,67									
	IC	645,19.....654,54									
Stade 2	Ni	1	2	3	4	5	6				
	Xi	651,9	648,2	651,4	650,8	646,3	652,6				
	X	650,2									
	δx	2,44									
	IC	648,25.....652,15									
Stade 3	Ni	1		2		3					
	Xi	651,9		651,4		650,8					
	X	651,37									
	δx	0,55									
	IC	650,74.....651,99									

Au stade 3, toutes les valeurs appartiennent à l'intervalle de confiance. Le taux de conformité par rapport au lot est donc de 3/20 soit 15 %.

##### b-Conformité par rapport aux normes internationales

La masse moyenne étant supérieure à 250 mg, les écarts limites sont donc de 5 %.

$$IC = \bar{X} \pm 5\% \bar{X}$$

$$IC = \{617,37...682,36\}$$

Toutes les valeurs appartiennent à cet intervalle d'où un taux de conformité de 100%.

### II-6-2-1-1-5 Pour les comprimés de la spécialité

#### a-Conformité par rapport au lot

**Tableau LV :** Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés de la spécialité

Stade 1	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Xi	623,7	606,9	606,3	617	615,5	644	611	611,5	659,5	606,4
	Ni	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	Xi	605	644,3	621,9	631,3	622,5	646,6	658,3	603,4	628,3	605,7
	$\bar{X}$	623,45									
	$\delta x$	18,23									
	IC	615,46.....631,44									
Stade 2	Ni	1	2	3	4	5	6	7			
	Xi	623,7	617	615,5	621,9	631,3	622,5	628,3			
	$\bar{X}$	622,88									
	$\delta x$	5,64									
	IC	618,70.....627,06									
Stade 3	Ni	1			2			3			
	Xi	623,7			621,9			622,5			
	$\bar{X}$	622,7									
	$\delta x$	0,91									
	IC	621,66.....623,73									

Au stade 3, toutes les valeurs appartiennent à l'intervalle de confiance. Le taux de conformité par rapport au lot est donc de 3/20 soit 15 %.

#### b-Conformité par rapport aux normes internationales

La masse moyenne étant supérieure à 250 mg, les écarts limites sont donc de 5 %.

$$IV_{0,05} = \bar{X} \pm 5\% \bar{X}$$

$$IV_{0,05} = \{592,28...654,63\}$$

Toutes les valeurs sauf 2 appartiennent à cet intervalle d'où un taux de conformité de 80%.

## II-6-2-1-1-Pour les comprimés du générique

### a-Conformité par rapport au lot

**Tableau LVI :** Tableau récapitulatif de l'étude de la conformité par rapport au lot de la masse des comprimés du générique

Stade 1	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
	Xi	608,1	621,8	612,4	613,2	614	613,2	609	603,5	611,5	612,6		
	Ni	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
	Xi	615,1	612,2	621,5	609,1	612,3	612,2	613,8	611,5	615,4	613,4		
	$\bar{X}$	612,79											
	$\delta x$	4,05											
	IC	611,01.....614,57											
Stade 2	Ni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Xi	612,4	613,2	614	613,2	611,5	612,6	612,2	612,3	612,2	613,8	611,5	613,4
	$\bar{X}$	612,69											
	$\delta x$	0,83											
	IC	612,22.....613,16											
Stade 3	Ni	1			2				3				
	Xi	612,4			612,6				612,3				
	$\bar{X}$	612,43											
	$\delta x$	0,15											
	IC	612,26.....612,60											

Au stade 3, toutes les valeurs appartiennent à l'intervalle de confiance. Le taux de conformité par rapport au lot est donc de 3/20 soit 15 %.

### b-Conformité par rapport aux normes internationales

La masse moyenne étant supérieure à 250 mg, les écarts limites sont donc de 5 %.

$$IC = \bar{X} \pm 5\% \bar{X}$$

IC = {582,15...643,43}

Toutes les valeurs appartiennent à cet intervalle d'où un taux de conformité de 100%.

## II-6-2-2 Contrôle de la dureté

**Tableau LVII :** Résultats des mesures de la dureté de 6 lots de 10 comprimés

N° des comprimés	CpDCRKR (KP)	CpDCRKP (KP)	CpXSR (KP)	CpXSB (KP)	CpSPC (KP)	CpGNR (KP)
1	12	15,7	14	13,4	14,6	13,2
2	12,5	13,8	15,3	14,2	13,3	11,8
3	16	12,9	14,4	14,8	12,2	10,6
4	13,8	15,2	13,2	17	15,6	13,2
5	15	13,2	14,9	14,1	10,4	14,2
6	12,6	12,5	15,2	12,3	9,2	12,4
7	13,8	15,3	17	15	12,5	10,7
8	17	15,2	13,4	15,2	9,4	10,4
9	12	16,9	16,8	16	11,2	14,1
10	16,4	12	14,8	13	12,8	10,6
<b>TOTAL</b>	141,1	142,7	149	145	121,2	121,2

**Tableau LVIII :** Calcul de la moyenne, écart type et de l'intervalle de croissance de chaque lot de comprimés

<b>Echantillons</b>	<b>Moyennes</b>	<b>Ecart type</b>	<b>Intervalles de confiance <math>\alpha = 0.05</math></b>
<b>CpDCRKR</b>	14,11 KP	1,88 KP	14,11 KP $\pm$ 1,17 KP
<b>CpDCRKP</b>	14,27 KP	1,60 KP	14,27 KP $\pm$ 1,00 KP
<b>CpXSR</b>	14,90 KP	1,27 KP	14,90 KP $\pm$ 0,79 KP
<b>CpXSB</b>	14,50 KP	1,41 KP	14,50 KP $\pm$ 0,87 KP
<b>CpSPC</b>	12,12 KP	2,11 KP	12,12 KP $\pm$ 1,30 KP
<b>CpGNR</b>	12,12 KP	1,50 KP	12,12 KP $\pm$ 0,93 KP

### **Interprétation**

Les comprimés ont tous une dureté moyenne supérieure à 4 KP. Ce qui engendre une bonne manipulation des comprimés.

On notera que la dureté moyenne des comprimés obtenus à partir de nos amidons est légèrement élevé par rapport à ceux de la spécialité et de son générique.

### II-6-2-3 Mesure de la friabilité

**Tableau LIX :** Mesure de la friabilité de 6 lots de 10 comprimés

Echantillons	Poids initial de 10 comprimés <b>Pi</b> (mg)	Poids final après effritement <b>Pf</b> (mg)	Pourcentage d'effritement (%) $P = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$
<b>CpDCRKR</b>	6491,5	6459,6	0,49
<b>CpDCRKP</b>	6401,5	6360,6	0,64
<b>CpXSR</b>	6498,6	6467,1	0,48
<b>CpXSB</b>	6497,9	6467,6	0,47
<b>CpSPC</b>	6223,3	6204,4	0,30
<b>CpGNR</b>	6123,4	6091,4	0,52

#### Interprétation

Les comprimés réalisés ont des taux d'effritements supérieurs à ceux de la spécialité. Ces taux d'effritements inférieurs à 1% traduisent une bonne résistance à l'effritement.

### II-6-3 CONTROLE BIOGALENIQUE DES COMPRIMES

Les études biogaléniques sur les comprimés formés et une spécialité (Doliprane®) et son générique (Ciphacet®) sont réalisées afin de mettre en évidence une éventuelle équivalence entre les différents comprimés.

Les résultats obtenus se présentent comme suit :

### **II-6-3-1 Etude du temps de désagrégation ou délitement**

**Tableau LX :** Evaluation du temps de délitement des comprimés

N° des comprimés	Temps de délitement					
	DCRKR	DCRKP	XSR	XSB	SPC	GNR
1	2,20	1,28	1,50	2,00	46	35
2	2,20	1,25	1,36	2,24	1,32	35
3	2,30	1,07	2,12	2,16	1,05	38
4	2,52	1,40	2,10	2,40	1,07	42
5	2,56	1,30	2,38	2,50	1,25	49
6	2.59	1,45	2,11	2,56	2,26	54
<b>Temps moyen</b>	2min 39s	1 min 29s	2 min 6s	2 min 31s	1min 23s	42,17s

#### **Interprétation**

Nos comprimés à base d'amidon de krenglè, de taro rouge et blanc présentent des temps de délitement supérieur à ceux de la spécialité et de son générique, à l'exception du comprimé de kponan. Les normes internationales fixent la durée maximale de délitement des comprimés nus à 15 minutes. Les comprimés de nos différents échantillons satisfont à ces normes. Le temps délitement moyen de nos comprimés à base d'amidon d'igname est inférieur aux temps de délitement moyens des comprimés de la spécialité et du générique.

#### **DISCUSSION PARTIELLE**

Au vue du temps de délitement moyen que nos six échantillons de comprimés nus présentent, ils sont conformes aux normes internationales. On en déduit que les amidons utilisés pour la confection de ces comprimés possèdent des propriétés délitantes.

### II-6-3-2 Etude de la dissolution

Pour cette étude, nous avons réalisé le spectre d'absorption du paracétamol dans le milieu de dissolution par balayage des longueurs d'onde de 200 à 800 nm.

Le pic le plus élevé est à 243nm. La lecture de l'absorbance de nos solutions au spectrophotomètre se fera à cette longueur d'onde.

Les dissolutions ont été effectués dans un milieu tampon phosphate pH 5,8

Dihydrogéo-phosphate de potassium KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.....6,8 g

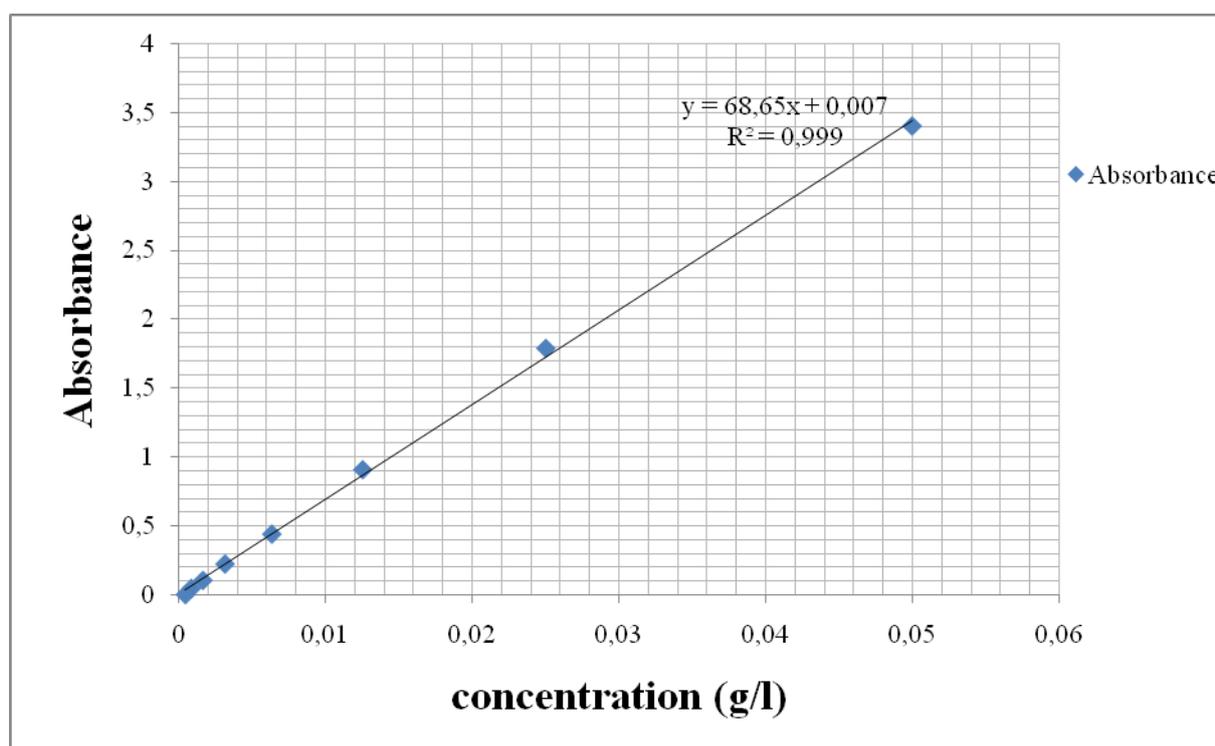
Hydroxyde de sodium (NaOH).....0,896 g

Eau distillée qsp.....1 l

**Tableau LXI :** Gamme d'étalonnage du paracétamol

Concentration ( g/l)	0,05	0,025	0,0125	0,0063	0,0031	0,0016	0,0008	0,0004
Absorbance	3,4	1,787	0,907	0,44	0,223	0,104	0,046	0,001

Notons qu'avant la lecture au spectrophotomètre, les solutions aux différentes concentrations sont diluées au centième.



**Figure 34:** Courbe d'étalonnage du dosage du paracétamol

### II-6-3-2-1 Résultats des différents profils de dissolution

#### II-6-3-2-1-1 Résultats des comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè

**Tableau LXII :** Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè

		Temps (min)					
		5	10	15	20	25	30
Cp 1	Absorbance	0,096	0,142	0,246	0,260	0,275	0,298
	Concentration (g/l)	0,140	0,207	0,358	0,379	0,400	0,434
	quantité de PA libéré (%)	<b>27,97</b>	<b>41,36</b>	<b>71,66</b>	<b>75,74</b>	<b>80,11</b>	<b>86,81</b>
Cp 2	Absorbance	0,084	0,122	0,239	0,246	0,261	0,283
	Concentration (g/l)	0,122	0,178	0,348	0,358	0,380	0,412
	Quantité de PA libéré (%)	<b>24,47</b>	<b>35,54</b>	<b>69,62</b>	<b>71,66</b>	<b>76,03</b>	<b>82,44</b>
Cp 3	Absorbance	0,082	0,128	0,251	0,260	0,268	0,289
	Concentration (g/l)	0,119	0,186	0,366	0,379	0,390	0,421
	Quantité de PA libéré (%)	<b>23,89</b>	<b>37,29</b>	<b>73,12</b>	<b>75,74</b>	<b>78,07</b>	<b>84,19</b>
Cp 4	Absorbance	0,084	0,121	0,235	0,262	0,266	0,280
	Concentration (g/l)	0,122	0,176	0,342	0,382	0,387	0,408
	Quantité de PA libéré (%)	<b>24,47</b>	<b>35,25</b>	<b>68,46</b>	<b>76,32</b>	<b>77,49</b>	<b>81,56</b>
Cp 5	Absorbance	0,086	0,127	0,251	0,263	0,273	0,298
	Concentration (g/l)	0,125	0,185	0,366	0,383	0,398	0,434
	Quantité de PA libéré (%)	<b>25,05</b>	<b>36,99</b>	<b>73,12</b>	<b>76,61</b>	<b>79,53</b>	<b>86,81</b>
Cp 6	Absorbance	0,085	0,120	0,240	0,261	0,272	0,281
	Concentration (g/l)	0,124	0,175	0,350	0,380	0,396	0,409
	Quantité de PA libéré (%)	<b>24,76</b>	<b>34,96</b>	<b>69,91</b>	<b>76,03</b>	<b>79,23</b>	<b>81,86</b>
Moyennes des pourcentages de dissolution (%)		<b>25,10</b>	<b>36,90</b>	<b>70,98</b>	<b>75,35</b>	<b>78,41</b>	<b>83,94</b>

### II-6-3-2-1-2 Résultats des comprimés à base d'amidon d'igname variété kponan

**Tableau LXIII :** Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon d'igname variété kponan

		Temps (min)					
		5	10	15	20	25	30
Cp 1	Absorbance	0,084	0,128	0,243	0,251	0,261	0,282
	Concentration (g/l)	0,122	0,186	0,354	0,366	0,380	0,411
	Quantité de PA libéré (%)	<b>24,47</b>	<b>37,29</b>	<b>70,79</b>	<b>73,12</b>	<b>76,03</b>	<b>82,15</b>
Cp 2	Absorbance	0,082	0,124	0,239	0,250	0,272	0,281
	Concentration (g/l)	0,119	0,181	0,348	0,364	0,396	0,409
	Quantité de PA libéré (%)	<b>23,89</b>	<b>36,12</b>	<b>69,62</b>	<b>72,83</b>	<b>79,23</b>	<b>81,86</b>
Cp 3	Absorbance	0,083	0,126	0,243	0,262	0,274	0,282
	Concentration (g/l)	0,1211	0,183	0,354	0,382	0,399	0,411
	Quantité de PA libéré (%)	<b>24,18</b>	<b>36,70</b>	<b>70,79</b>	<b>76,32</b>	<b>79,82</b>	<b>82,15</b>
Cp 4	Absorbance	0,079	0,122	0,233	0,267	0,284	0,286
	Concentration (g/l)	0,115	0,178	0,339	0,389	0,414	0,417
	Quantité de PA libéré (%)	<b>23,01</b>	<b>35,54</b>	<b>67,87</b>	<b>77,78</b>	<b>82,73</b>	<b>83,31</b>
Cp 5	Absorbance	0,06	0,121	0,259	0,265	0,281	0,293
	Concentration (g/l)	0,087	0,176	0,377	0,386	0,409	0,427
	Quantité de PA libéré (%)	<b>17,48</b>	<b>35,25</b>	<b>75,45</b>	<b>77,19</b>	<b>81,86</b>	<b>85,35</b>
Cp 6	Absorbance	0,081	0,126	0,238	0,261	0,274	0,283
	Concentration (g/l)	0,118	0,183	0,347	0,380	0,399	0,412
	Quantité de PA libéré (%)	<b>23,59</b>	<b>36,70</b>	<b>69,33</b>	<b>76,03</b>	<b>79,82</b>	<b>82,44</b>
<b>Moyenne des pourcentages de dissolution (%)</b>		<b>22,77</b>	<b>36,27</b>	<b>70,64</b>	<b>75,54</b>	<b>79,91</b>	<b>82,88</b>

### II-6-3-2-1-3 Résultats des comprimés à base d'amidon de taro rouge

**Tableau I :** Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon de taro rouge

		Temps (min)					
		5	10	15	20	25	30
Cp 1	Absorbance	0,144	0,204	0,231	0,239	0,277	0,294
	Concentration (g/l)	0,210	0,297	0,336	0,348	0,403	0,428
	Quantité de PA libéré (%)	<b>41,95</b>	<b>59,42</b>	<b>67,29</b>	<b>69,62</b>	<b>80,69</b>	<b>85,64</b>
Cp 2	Absorbance	0,141	0,201	0,241	0,248	0,281	0,312
	Concentration (g/l)	0,205	0,293	0,351	0,361	0,409	0,454
	Quantité de PA libéré (%)	<b>41,07</b>	<b>58,55</b>	<b>70,20</b>	<b>72,24</b>	<b>81,86</b>	<b>90,89</b>
Cp 3	Absorbance	0,139	0,199	0,249	0,253	0,306	0,315
	Concentration (g/l)	0,202	0,290	0,363	0,368	0,446	0,459
	Quantité de PA libéré (%)	<b>40,49</b>	<b>57,97</b>	<b>72,53</b>	<b>73,70</b>	<b>89,14</b>	<b>91,76</b>
Cp 4	Absorbance	0,134	0,194	0,237	0,260	0,283	0,301
	Concentration (g/l)	0,195	0,283	0,345	0,379	0,412	0,438
	Quantité de PA libéré (%)	<b>39,03</b>	<b>56,51</b>	<b>69,04</b>	<b>75,74</b>	<b>82,44</b>	<b>87,68</b>
Cp 5	Absorbance	0,152	0,212	0,237	0,256	0,288	0,296
	Concentration (g/l)	0,221	0,309	0,345	0,373	0,419	0,431
	Quantité de PA libéré (%)	<b>44,28</b>	<b>61,76</b>	<b>69,04</b>	<b>74,57</b>	<b>83,89</b>	<b>86,23</b>
Cp 6	Absorbance	0,148	0,198	0,236	0,260	0,277	0,290
	Concentration (g/l)	0,216	0,288	0,344	0,379	0,403	0,422
	Quantité de PA libéré (%)	<b>43,11</b>	<b>57,68</b>	<b>68,75</b>	<b>75,74</b>	<b>80,69</b>	<b>84,48</b>
<b>Moyenne des pourcentages de dissolution (%)</b>		<b>41,65</b>	<b>58,65</b>	<b>69,47</b>	<b>73,60</b>	<b>83,12</b>	<b>87,78</b>

#### II-6-3-2-1-4 Résultats des comprimés à base d'amidon de taro blanc

**Tableau LXIV :** Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base d'amidon de taro blanc

		Temps (min)					
		5	10	15	20	25	30
Cp 1	Absorbance	0,154	0,214	0,242	0,271	0,283	0,314
	Concentration (g/l)	0,224	0,312	0,352	0,395	0,412	0,457
	Quantité de PA libéré (%)	<b>44,86</b>	<b>62,34</b>	<b>70,49</b>	<b>78,94</b>	<b>82,44</b>	<b>91,47</b>
Cp 2	Absorbance	0,150	0,210	0,233	0,276	0,310	0,324
	Concentration (g/l)	0,218	0,306	0,339	0,402	0,451	0,472
	Quantité de PA libéré (%)	<b>43,692</b>	<b>61,174</b>	<b>67,873</b>	<b>80,40</b>	<b>90,30</b>	<b>94,38</b>
Cp 3	Absorbance	0,151	0,211	0,260	0,282	0,305	0,313
	Concentration (g/l)	0,220	0,307	0,379	0,411	0,444	0,456
	Quantité de PA libéré (%)	<b>43,99</b>	<b>61,46</b>	<b>75,74</b>	<b>82,15</b>	<b>88,85</b>	<b>91,18</b>
Cp 4	Absorbance	0,158	0,218	0,249	0,273	0,289	0,317
	Concentration (g/l)	0,230	0,317	0,363	0,398	0,421	0,462
	Quantité de PA libéré (%)	<b>46,07</b>	<b>63,50</b>	<b>72,53</b>	<b>79,53</b>	<b>84,19</b>	<b>92,34</b>
Cp 5	Absorbance	0,165	0,237	0,265	0,295	0,312	0,327
	Concentration (g/l)	0,241	0,345	0,386	0,430	0,454	0,476
	Quantité de PA libéré (%)	<b>48,06</b>	<b>69,04</b>	<b>77,19</b>	<b>85,93</b>	<b>90,89</b>	<b>95,26</b>
Cp 6	Absorbance	0,144	0,206	0,258	0,278	0,307	0,320
	Concentration (g/l)	0,210	0,300	0,376	0,405	0,447	0,466
	Quantité de PA libéré (%)	<b>41,95</b>	<b>60,01</b>	<b>75,16</b>	<b>80,98</b>	<b>89,43</b>	<b>93,22</b>
Moyenne des pourcentages de dissolution (%)		<b>44,77</b>	<b>62,92</b>	<b>73,16</b>	<b>81,32</b>	<b>87,68</b>	<b>92,97</b>

### II-6-3-2-1-5 Résultats des comprimés de la spécialité

**Tableau LXV :** Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de comprimés à base de la spécialité

		Temps (min)					
		5	10	15	20	25	30
Cp 1	Absorbance	0,275	0,299	0,311	0,322	0,331	0,336
	Concentration (g/l)	0,400	0,435	0,453	0,469	0,482	0,489
	Quantité de PA libéré (%)	<b>80,11</b>	<b>87,10</b>	<b>90,59</b>	<b>93,80</b>	<b>96,42</b>	<b>97,88</b>
Cp 2	Absorbance	0,282	0,300	0,316	0,319	0,332	0,335
	Concentration (g/l)	0,411	0,437	0,460	0,465	0,484	0,488
	Quantité de PA libéré (%)	<b>82,15</b>	<b>87,39</b>	<b>92,05</b>	<b>92,93</b>	<b>96,71</b>	<b>97,59</b>
Cp 3	Absorbance	0,283	0,301	0,311	0,320	0,327	0,329
	Concentration (g/l)	0,412	0,438	0,453	0,466	0,476	0,479
	Quantité de PA libéré (%)	<b>82,44</b>	<b>87,68</b>	<b>90,59</b>	<b>93,22</b>	<b>95,26</b>	<b>95,84</b>
Cp 4	Absorbance	0,279	0,302	0,317	0,328	0,339	0,341
	Concentration (g/l)	0,406	0,440	0,462	0,478	0,494	0,497
	Quantité de PA libéré (%)	<b>81,27</b>	<b>87,97</b>	<b>92,34</b>	<b>95,55</b>	<b>98,75</b>	<b>99,33</b>
Cp 5	Absorbance	0,280	0,295	0,311	0,323	0,334	0,337
	Concentration (g/l)	0,408	0,430	0,453	0,470	0,486	0,491
	Quantité de PA libéré (%)	<b>81,56</b>	<b>85,93</b>	<b>90,59</b>	<b>94,09</b>	<b>97,29</b>	<b>98,17</b>
Cp 6	Absorbance	0,285	0,304	0,318	0,325	0,336	0,339
	Concentration (g/l)	0,415	0,443	0,463	0,473	0,489	0,494
	Quantité de PA libéré (%)	<b>83,02</b>	<b>88,56</b>	<b>92,63</b>	<b>94,67</b>	<b>97,88</b>	<b>98,75</b>
<b>Moyenne des pourcentages de dissolution (%)</b>		<b>83,76</b>	<b>87,44</b>	<b>91,46</b>	<b>94,04</b>	<b>97,05</b>	<b>97,92</b>

### **II-6-3-2-1-6 Résultats des comprimés du générique**

**Tableau LXVI :** Absorbance et pourcentage de dissolution d'un échantillon de

	Temps (min)
--	-------------

comprimés à base de générique

		5	10	15	20	25	30
Cp 1	Absorbance	0,284	0,304	0,308	0,306	0,313	0,316
	Concentration (g/l)	0,414	0,443	0,449	0,446	0,456	0,460
	Quantité de PA libéré (%)	<b>82,73</b>	<b>88,56</b>	<b>89,72</b>	<b>89,14</b>	<b>91,18</b>	<b>92,05</b>
Cp 2	Absorbance	0,29	0,309	0,315	0,319	0,323	0,333
	Concentration (g/l)	0,422	0,450	0,459	0,465	0,470	0,485
	Quantité de PA libéré (%)	<b>84,48</b>	<b>90,01</b>	<b>91,76</b>	<b>92,93</b>	<b>94,09</b>	<b>97</b>
Cp 3	Absorbance	0,307	0,323	0,326	0,327	0,334	0,338
	Concentration (g/l)	0,447	0,470	0,475	0,476	0,486	0,492
	Quantité de PA libéré (%)	<b>89,43</b>	<b>94,09</b>	<b>94,96</b>	<b>95,26</b>	<b>97,29</b>	<b>98,46</b>
Cp 4	Absorbance	0,296	0,3	0,316	0,322	0,329	0,339
	Concentration (g/l)	0,431	0,437	0,460	0,469	0,479	0,494
	Quantité de PA libéré (%)	<b>86,23</b>	<b>87,39</b>	<b>92,05</b>	<b>93,8</b>	<b>95,84</b>	<b>98,75</b>
Cp 5	Absorbance	0,292	0,293	0,294	0,315	0,323	0,331
	Concentration (g/l)	0,425	0,427	0,428	0,459	0,470	0,482
	Quantité de PA libéré (%)	<b>85,06</b>	<b>85,35</b>	<b>85,64</b>	<b>91,76</b>	<b>94,09</b>	<b>96,42</b>
Cp 6	Absorbance	0,305	0,312	0,315	0,323	0,328	0,336
	Concentration (g/l)	0,444	0,454	0,459	0,470	0,478	0,489
	Quantité de PA libéré (%)	<b>88,85</b>	<b>90,89</b>	<b>91,60</b>	<b>94,09</b>	<b>95,55</b>	<b>97,88</b>
<b>Moyenne des pourcentages de dissolution (%)</b>		<b>86,13</b>	<b>89,38</b>	<b>90,955</b>	<b>92,83</b>	<b>94,67</b>	<b>96,76</b>

### **II-6-3-2-2 Profil de dissolutions comparées des différents comprimés**

Comparativement à la spécialité qui présente un profil en deux phases dont une de croissance rapide et un plateau qui dénote que la saturation est atteinte au bout de 5 minutes, les courbes de nos comprimés sont caractérisées par une

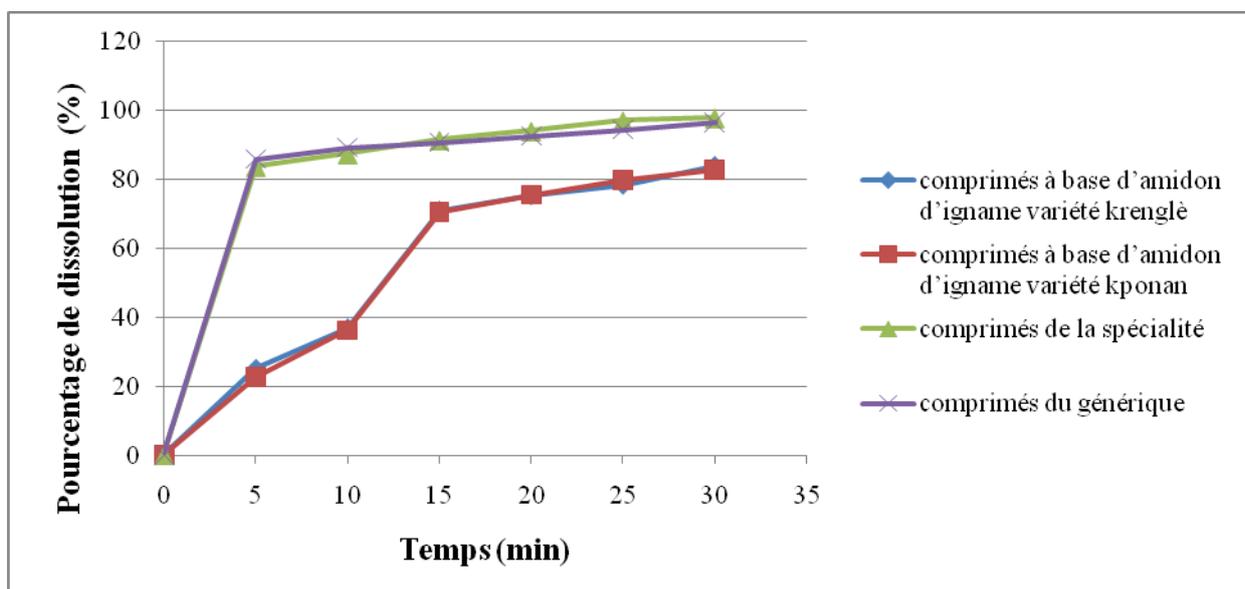
phase ascendante lente d'environ 20 minutes qui traduit une libération progressive du principe médicamenteux avec une absence de plateau.

### II-6-3-2-2-1 Profil de dissolution comparé entre les comprimés à base d'amidon d'igname et la spécialité et son générique

#### Analyse

Au regard des tableaux ci-dessous et des courbes correspondantes (figure 35), on remarque qu'au bout de 5 minutes, plus de 50 % du principe actif des comprimés de la spécialité et du générique est libéré dans le milieu de dissolution. Dans le même temps seulement 20 - 25 % du principe actif est libéré par les comprimés à base d'amidon des différentes variétés. Toutefois, on note une libération progressive, dans le temps, du principe actif des comprimés à base d'amidon des différentes variétés.

Au bout de 15 min, ce sont 70,98 et 70,64 % du principe actif respectivement du krenglè et du kponan qui sont libérés dans le milieu, la libération de plus 80 % du principe actif intervient au bout de 30 min.



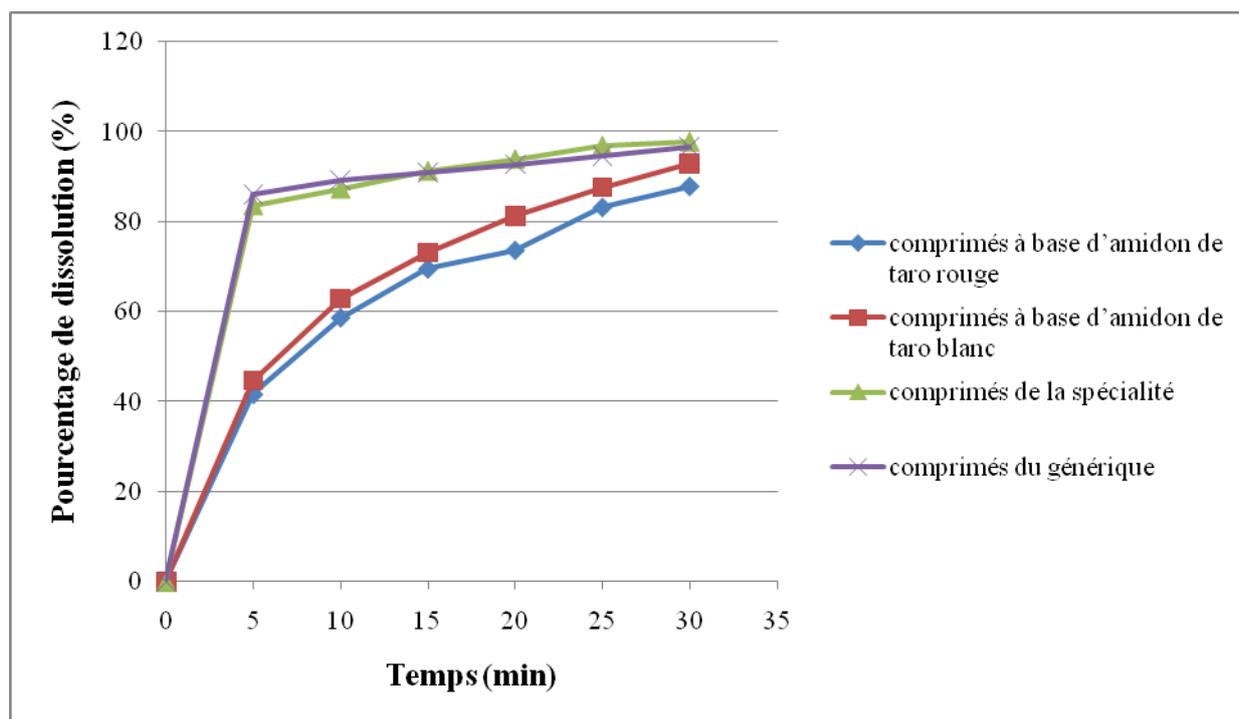
**Figure 35 :** Profil de dissolution comparé entre les comprimés à base d'amidon d'igname et la spécialité et son générique

### II-6-3-2-2-3 Profil de dissolution comparé entre les comprimés à base d'amidon de taro et la spécialité et son générique

#### Analyse

Au regard des tableaux ci-dessous et des courbes correspondantes (figure 36), on remarque qu'au bout de 5 minutes, plus de 50 % du principe actif des comprimés de la spécialité et du générique sont libérés dans le milieu de dissolution. Dans le même temps, seulement 40 - 45 % du principe actif est libéré par les comprimés à base d'amidon des différentes variétés de taro. Toutefois, on note une libération progressive, dans le temps, du principe actif des comprimés à base d'amidon des différentes variétés.

Au bout de 15 min, ce sont 69,47 et 62,92 % du principe actif respectivement du taro rouge et du taro blanc qui sont libérés dans le milieu, la libération de plus 80 % du principe actif intervient après de 20 - 25 min de dissolution.



**Figure 36:** Profil de dissolution comparé entre les comprimés à base d'amidon de taro et la spécialité et son générique.



**Chapitre III :**  
**DISCUSSION**

L'extraction de nos amidons à partir des tubercules nous a donnée un rendement de 19,38 % pour l'igname variété krenglè, 19,04 % pour l'igname variété kponan, 17,06 % pour le taro rouge et 17,54 % pour le taro blanc.

Ces résultats sont proches de ceux de N'GUESSAN [33] qui a trouvé 21,23% pour l'igname variété kponan, de YOBOUET [46] qui a trouvé 17,40% au cours de ces travaux. Egalement, notre étude nous a permis d'obtenir un rendement compris entre 15 et 23% pour l'igname variété krenglè et variété kponan et entre 13 et 29 % pour les taros rouge et blanc comme décrit dans la littérature. Nous pouvons donc conclure que la méthode d'extraction donne de bons résultats pour l'obtention de l'amidon à partir de ces tubercules.

## **ESSAIS DE PREFORMULATION**

### **Justification de la forme pharmaceutique**

L'objectif était la mise au point d'une orale solide dosée à 500 mg de paracétamol, essentiellement similaire à la spécialité de référence DOLIPRANE® 500 mg, Comprimé.

### **Justification de la formule**

#### **- Choix du diluant**

Dans l'optique d'obtenir une masse théorique finale de comprimé de 623mg (masse théorique moyenne des comprimés de la spécialité de référence), nous avons choisi comme diluant la poudre d'amidon des différentes variétés.

#### **- Choix du procédé de fabrication**

Au vue des caractères rhéologiques de nos amidons, à savoir vitesse d'écoulement nulle et indice d'Hausner supérieur à 1, il apparaît très clairement que la compression directe n'est pas appropriée.

Une fabrication par granulation humide a été choisie.

Pour la confection de comprimés, nous avons élaboré différentes formules. En vue de déterminer la meilleure, les tests galéniques à savoir l'uniformité de masse, la dureté et la friabilité ont été réalisés.

Les résultats de ces tests montrent que l'empois d'amidon à 10% est le plus indiqué pour obtenir de bons comprimés qui respectent les normes tant sur le plan de l'uniformité de masse, la friabilité que de la dureté. Cette constatation vient confirmer les travaux antérieurs de préformulation effectués par YOBOUET et Lia [21] qui sont arrivés à la même conclusion.

La formule retenue pour la fabrication de nos comprimés comprend :

- Le principe actif : Paracétamol dose à 500 mg tout comme dans la spécialité de référence.
- Le diluant et le délitant constitué par la poudre d'amidon des différentes variétés employés pour diluer le principe actif, faciliter la désagrégation du comprimé et la dissolution du principe actif.
- Le liant constitué par l'empois d'amidon des différentes variétés à fin de lier les particules qui ne peuvent l'être pas simple compression.
- Le lubrifiant : le stéarate de magnésium qui est un régulateur d'écoulement, un anti-adhérent et antifricition.

## **AU NIVEAU GALENIQUE**

### **L'uniformité de masse**

Les taux de conformité par rapport au lot des six échantillons étudiés sont bas (inférieur à 50%)

Les taux de conformité par rapport aux normes internationales sont quant à eux satisfaisants pour tous les échantillons car ils sont de 100% pour les échantillons de krenglè, kponan, de taro rouge et blanc, du générique Ciphacet® et de 80% pour la spécialité Doliprane®.

Malgré leur faible taux de conformité par rapport au lot de fabrication ; les échantillons de comprimés fabriqués à base d'amidon d'igname variété krenglè et variété kponan, de taro rouge et blanc restent conformes au niveau de l'uniformité de masse à la spécialité et à son générique.

La bonne uniformité des masses des 4 échantillons de comprimés fabriqués est la conséquence d'un bon remplissage de la chambre de compression, d'une excellente fluidité des grains et d'un bon écoulement lors de la compression par une granulation humide.

Ainsi donc, l'amidon d'igname variété krenglè, variété kponan et l'amidon de taro rouge et blanc tout comme l'amidon de blé, de maïs, de pomme de terre utilisés en pharmacie peuvent être exploités comme diluants dans la confection des comprimés.

### **La dureté : Résistance à la rupture de charge**

Tous les six échantillons sont conformes aux normes internationales car ils ont tous une dureté moyenne supérieure à 4 KP.

La dureté observée au niveau de nos comprimés à base d'amidons d'igname et de taro montre en effet les éventuelles propriétés liantes des empois de ces différents amidons. Ces résultats concordent avec ceux de YOBOUET et de LIA qui ont utilisés les empois d'amidons de ces différentes espèces comme liants pour la granulation par voie humide.

Ainsi donc, l'amidon d'igname variété krenglè, variété kponan et l'amidon de taro rouge et blanc tout comme l'amidon de blé, de maïs, de pomme de terre utilisés en pharmacie peuvent être exploités comme liants dans la confection des comprimés.

## **La friabilité**

Tous les échantillons ont un taux d'effritement moyen qui répond aux normes de la pharmacopée [38].

Les comprimés à base d'amidon d'igname variété kponan sont plus friables (0,64%) que les comprimés du générique (0,52%), viennent ensuite les comprimés à base d'amidon d'igname variété krenglè (0,49%), les comprimés à base d'amidon de taro rouge (0,48%), les comprimés à base de taro blanc (0,47%) et ceux de la spécialité (0,30%).

Nos comprimés fabriqués sont beaucoup donc friables que ceux de la spécialité. La friabilité élevée observée au niveau des comprimés à base d'amidon d'igname et de taro serait due à la qualité des amidons utilisés ou la variation de la force de compression.

## **AU NIVEAU BIOGALENIQUE**

### **Test de désagrégation**

Le temps de délitement de nos comprimés est inférieur à 15min. Cela a été démontré par plusieurs auteurs KOTTKE et coll [26]. Ces différents auteurs ont montré que les comprimés contenant de l'amidon ont un très bon délitement parce que les amidons par leur bon pouvoir de gonflement entraînent au contact du sucre gastrique la formation de réseaux capillaires qui favorise la pénétration du liquide au sein du comprimé.

La spécialité se désagrège plus rapidement que les comprimés formés. Ceci serait dû à la présence de carboxyméthylamidon qui se caractérise par une grande facilité à se désagréger

Ainsi donc, l'amidon d'igname variété krenglè, variété kponan et l'amidon de taro rouge et blanc tout comme l'amidon de blé, de maïs, de pomme de terre utilisés en pharmacie peuvent être exploités comme désintégrant dans la confection des comprimés.

## **Test de dissolution**

La quantité de principe actif libéré et dissous à partir de nos comprimés à base des amidons de krenglè, kponan et des amidons de taro rouge et blanc est supérieure à 80 % de la teneur en principe actif d'un comprimé de la spécialité Doliprane®. Nos comprimés respectent donc les normes de l'USP (référence dans ce domaine) qui affirment qu'au bout de 30 minutes, la quantité de principe actif libérée doit être supérieure ou égale à 80 %.

La bonne disponibilité du principe actif contenu dans nos comprimés montre qu'au cours de leur administration orale, ils seront dissous dans les liquides gastro-intestinaux et par conséquent donc leur principe actif sera facilement absorbé par l'organisme. Toutefois, le profil de dissolution des comprimés formés évolue plus lentement que celui de la spécialité.



## ***CONCLUSION***

L'objectif principal de cette thèse était de comparer les caractères galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol obtenus à partir des amidons d'ignames, de taro avec ceux des comprimés d'une spécialité pharmaceutique et de son générique.

Cette étude démontre les différences obtenues en employant des amidons provenant de tubercules d'ignames et de taro en tant que diluant et liant dans des comprimés pharmaceutiques. Nous nous sommes intéressés à la possibilité de substituer des amidons commerciaux classiques (maïs et blé) avec des amidons locaux dans la formulation des diverses formes pharmaceutiques.

Pour réaliser cette étude nous avons procédé à la formulation avec les quatre types d'excipients.

Les études galéniques, biopharmaceutiques réalisés sur les comprimés à base de ces différents excipients comparativement à celles réalisées avec une spécialité et son générique ont montrés que ces amidons d'igname et de taro possèdent les caractéristiques satisfaisantes à savoir :

- Une bonne uniformité de masse pour les différents lots de comprimés à base de ces amidons.
- Des duretés conformes aux normes car supérieures à 4KP
- Des friabilités conformes aux normes (inférieur à 1%) et légèrement élevées par rapport à celle de la spécialité et de son générique.
- Le délitement de tous les comprimés, inférieur à 15minutes était lié à la nature même des excipients notamment des amidons dont le pouvoir désintégrant est excellent.
- Le profil de dissolution des différents comprimés présente une libération plus lente du principe actif par rapport au profil de dissolution de la spécialité.

En tenant compte de tout ce qui précède on peut affirmer que les amidons d'ignames et de taro peuvent être utilisés comme excipient dans la fabrication des comprimés à la fois comme diluant, liant, et désintégrant.



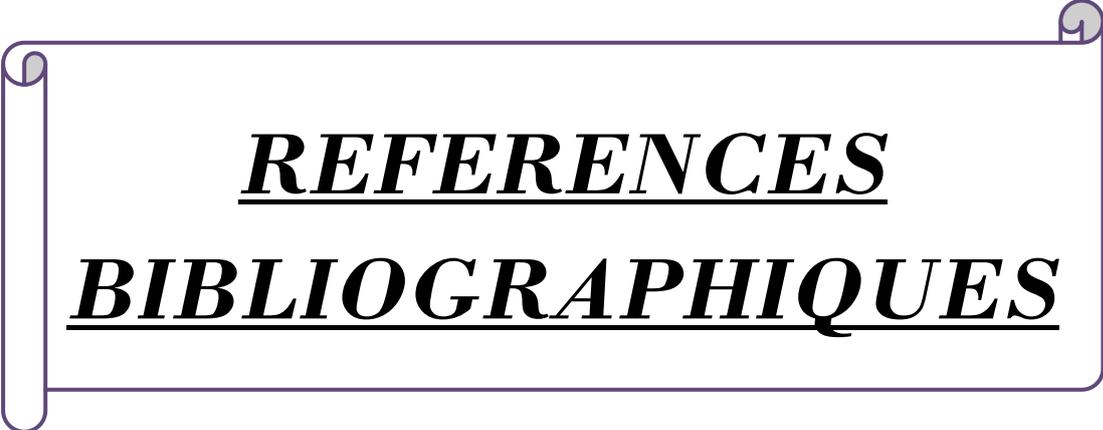
# ***RECOMMANDATIONS***

Au Professeur de Galénique

- Poursuivre des études de stabilité sur les comprimés à base d'amidon d'igname et de taro.
- Réaliser des études cliniques afin de constater *in vivo* la pharmacocinétique des comprimés à base d'amidon d'igname et de taro.

A la direction de la FMPOS

- Valoriser les substances naturelles à usage pharmaceutique pour cela mettre en place un laboratoire de galénique afin de pouvoir mener des études sur un amidon local répandue au Mali.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**1. AKORODA, M.O.**

Agro botanical and species relationships of Guinea yams. Trop. Agric. 1983 p 242-248.

**2. AMANI N.-G., BULÉON A., KAMENAN A., COLONNA P., « Variability in starch physicochemical properties of yam (*Dioscorea* sp) cultivated in Ivory Coast », Journal of Science and Agriculture, 84 (15), 2085-2096 (2004).**

**3. APG II 2003**

**Angiosperm phylogeny group**

[www.mobot.org/mobot/research/APWeb/](http://www.mobot.org/mobot/research/APWeb/) consulté le 24-4-2008

**4. AYENSU E. S.,**

Anatomy of the monocotyledons. VI Dioscoreales (ed. Metcalfe Oxford. Clarendon Press. 1972.

**5. BELL A., MÜCK O. & SCHULER B.**

Les plantes à racines et tubercules en Afrique : une contribution au développement des technologies de récolte et après récolte. Dans : Les richesses du sol. Eds A. Bell, O. Mück & B. Schuler publié par le Centre de Développement pour l'Alimentation et l'Agriculture (DSE-ZEL), Allemagne octobre 2000.

**6. BERGERET B.**

Teneur en acide ascorbique de quelques aliments du sud-Cameroun.  
Etude critique des différentes méthodes de dosage. Méthode tropicale, 1957, 17(2), p 266-275.

**7. BOIS D.**

Les plantes alimentaires chez tous les peuples et à travers les âges. Histoire, utilisation, culture 1 Phanérogames légumières Encyclopédie biologique (Paris) Lechevalier, 1927.

**8. BOISSEAU N.**

Nutrition et bioénergétique du sportif, bases fondamentales

Collection STAPS: bases fondamentales. Elsevier Masson, 2005, 217 pages.

**9. CAMPBELL N. A., REECE J. B., RICHARD M.**

Biologie. Collaborateur Richard Mathieu. De Boeck Université, 2006, 1482 pages.

**10. CARR R. L.**

Particle behaviour storage and flow

Chem. Eng., p 1541-1549, 1975.

**11. CARR R. L.**

Evaluating flow properties of solids.

Chem. Eng., p163-168, 1975.

**12. CLASSIFICATION DE CRONQUIST**

[www.follavoine.fr.chez-alice.fr./documents.classificationA.cronquist.pdf](http://www.follavoine.fr.chez-alice.fr./documents.classificationA.cronquist.pdf)

consulté le 18-4-2008

**13. COURSEY, D.G.**

Yam. An account of the nature, origin, cultivation and utilisation of the useful members of the Dioscoreaceae. *Tropical agriculture series*, tropical products institute, Longmans, London. 1967 230 pages.

**14. DEFECHE C.**

Les ignames *Dioscorea* spp.

Dessins de Degras, 1986 et Messiaen, 1974.

**15. DEGRAS L.**

L'igname: plante à tubercule tropicale

Ed. Maisonneuve & Larose, 1986, 408 pages.

**16. DEGRAS et al**

Quelques aspects de la biologie des ignames (*Discorea Spp.*). I. Les ignames et leur culture. *Annal Amélioration Plantes*, p 1-23.

**17. DOUMBIA S.**

Quelques aspects agronomiques et méthodologiques importants à prendre en compte dans l'estimation de la production des plantes à racines et tubercules: le cas de l'igname (*Dioscorea* spp) tirer de *Proceedings of the Expert Consultation on Root Crop Statistics - Volume II: Invited Papers* Harare, Zimbabwe, 3-6 December 2002 FAO, Rome, 2003.

**18. DUPIN H.**

Alimentation et nutrition humaines  
Esf Editeur, 1992, 1533 pages.

**19. FEILLET P.**

Le grain de blé: Composition et utilisation  
Editions Quae, 2000, 312 pages.

**20. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATION (FAO)**

Division de la statistique. [www.faostat.fao.org](http://www.faostat.fao.org) consulté le 22 octobre 2008

**21. GNAHORE L.**

Etude galénique des comprimés d'amidon d'igname variété krenglè (*Dioscorea cayenensis-rotundata*) de patate douce (*Ipomea batatas*) versus une spécialité et son générique à base de paracétamol dosé à 500mg. Th. Doct. Pharm. Univ. Abidjan 2007 ; n°1112 153 pages.

**22. HAMON, P.**

Structure, origine génétique des ignames cultivées du complexe *Dioscorea cayenensis-rotundata* et domestication des ignames en Afrique de l'Ouest. Thèse de Doctorat ès-Sciences. Université Paris XI, Centre d'Orsay 1987, 223 pages.

**23. HAMON P., TOURE B.**

Les ignames du complexe *Dioscorea cayenensis-rotundata* de Côte d'Ivoire. Inventaire et description des cultivars traditionnels.  
IBPGR/FAO, Rome, Italie, 1986, 63 pages.

**24. HAUSNER H.H.**

Friction condition in mass of metal powder

Int.J. powder metal., p 3, 7-13, 1967.

**25. HERZOG F., FARAH Z., AMADO R.,**

Nutritive value of four wild leafy vegetables in Côte d'Ivoire.

International Journal of Vitamin and Nutrition. 1993.

Research 63 : pages 234-238.

**26. KOTTKE M.K., CHUEK H.R., RHODES C.T.**

Comparison of disintegrant and binder activity of three cornstarch products

Drug. Dev. Ind. Pharm., 18 (20) : 2207-2223, 1993.

**27. LE HIR A., COHEN Y.**

Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

Ed. Elsevier Masson, 2001, 402 pages.

**28. LIMOUSIN V.**

Les excipients et l'utilisation de leurs propriétés physico-chimiques pour la formulation des médicaments

Mars 1998 - n°26, Association INTERCHIMIE 99.

**29. MACHURON L. *et al***

Approvisionnement pour l'aide humanitaire pour les pays en voie de développement : la qualité du médicament essentiel multisource. S.T.P.

PHARMA PRATIQUES 7(6)412-429 1997.

**30. Marker et al**

Steroidal sapogenins. J. Am. Chem. Soc., 1947 2167-2373.

**31. MARTIN ET RHODES**

The relationship of *Dioscorea cayenensis* and *Dioscorea rotundata*. Trop.

Agric. 1978 p 193-206.

**32. MIEGE, J**

Notes sur les espèces *Dioscorea cayenensis* Lamk. et *D. rotundata* Poir.  
In MIEGE et LYONGA, 1982 p 367-375.

**33. N GUESSAN G.**

Etude des propriétés physiques et fonctionnelles des amidons d'*Ipomea batatas* (patate douce) et de *Dioscorea cayenensis rotundata* (igname kponan)  
Th. Doct. Pharm. Univ. Abidjan 2007; n°1173 124p.

**34. OKIGBO, B. N.**

Le rôle des plantes-racines et des tubercules dans la crise alimentaire en Afrique. In TERRY, E.R., AKORODA, M.O. et ARENE, O. B., Plantes-racines Tropicales: *les plantes-racines et la crise alimentaire en Afrique*.  
Compte-rendu du 3<sup>e</sup> symp. trien. de la Soc. Intern. pour les plantes-racines tropicales, Direction Afrique, du 17 au 23 août 1986, Nigéria p 10-25.

**35. ONWUEME I.**

Taro Cultivation in Asia and the Pacific.  
Ed. Rap publication 61pages. Bangkok, THAILAND, 1999.

**36. ONWUENNE, I.C.**

Tropical tuber crops yams, cassava, sweet potato, cocoyams Ed. J. Wiley & sons, chischester, 3-106.

**37. PHARMACOPEE EUROPEENNE V<sup>EME</sup> EDITION addendum 2001**

**38. PHARMACOPEE FRANCAISE X<sup>EME</sup> EDITION 1989**

**39. POL D.**

Caractérisation de l'amidon et du glycogène 2p, 2006.  
[www.didier-pol.net/2amidon.htm](http://www.didier-pol.net/2amidon.htm) consulté le 02-6-2008

**40. REGINALD H. G., GRISHAM C. M., LUBOCHINSKY B.**

Biochimie traduit par B. Lubochinsky  
Ed. De Boeck Université, 2000, 1292 pages.

**41. ROUSSELLE P., ROBERT Y. CROSNIER J-C.**

La pomme de terre: Production, amélioration, ennemis et maladies, utilisations. Editions Quae, 1996, 640 pages.

**42. SIMMONDS, N. W.**

Evolution of crop plants. Longman, Londres & New York, Igname (*Dioscorea*), (1976) pp. 70-73.

**43. TRAIN D.**

An investigation into the compaction of powder  
J. pharm. Pharmacol., p 745-761, 195

**44. TRECHE S.**

Etude des potentialités nutritionnelles des ignames (*Dioscorea sp*) cultivés au Cameroun. Editions de l'ORSTOM, collection études et thèses, Paris 1989, 214p.

**45. TROUSLOT, M.F.**

Analyse de la croissance et morphogenèse de l'igname *Dioscorea* complexe *D. cayenensis-D. rotundata*. Editions de l'ORSTOM, collection Travaux et Documents n°185, 1985 370 pages.

**46. YEBOUET K. P.**

Valorisation des substances naturelles à usage pharmaceutique : Etude technologique et formulation galénique de comprimés à base d'amidon de trois variétés de *Dioscorea sp* (igname) de Côte d'Ivoire en tant qu'excipient.

Th. Doct. Pharm. Univ. Abidjan 2000; n°509 159 pages.

**47. ZOUDJHEKPON, J.**

Biologie de la reproduction et génétiques des ignames cultivées de l'Afrique de l'ouest, *Dioscorea cayenensis-rotundata*. Thèse de Docteur es-Sciences Naturelles, Université Nationale de Côte D'Ivoire, Faculté des Sciences et Techniques, Abidjan. 1993; n°194 306 pages.



# ***ANNEXES***



Photo 6: Tubercules de taro blanc



Photo 7: Tubercule de taro rouge

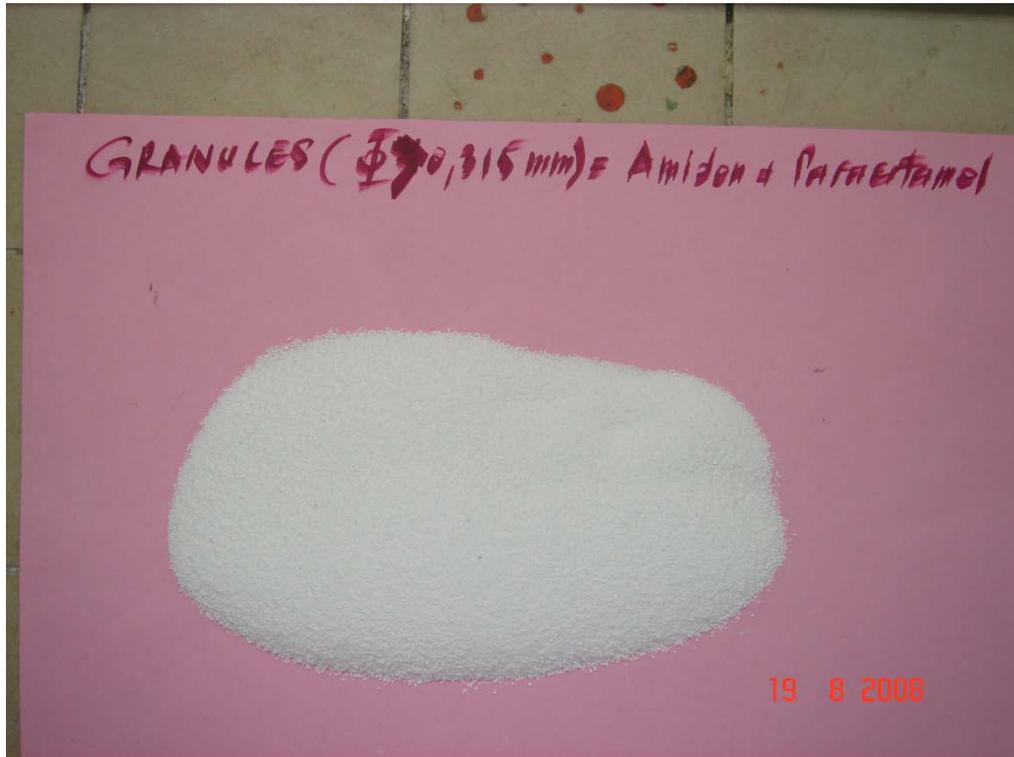


Photo 8: Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,315mm



Photo 9: Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,8mm

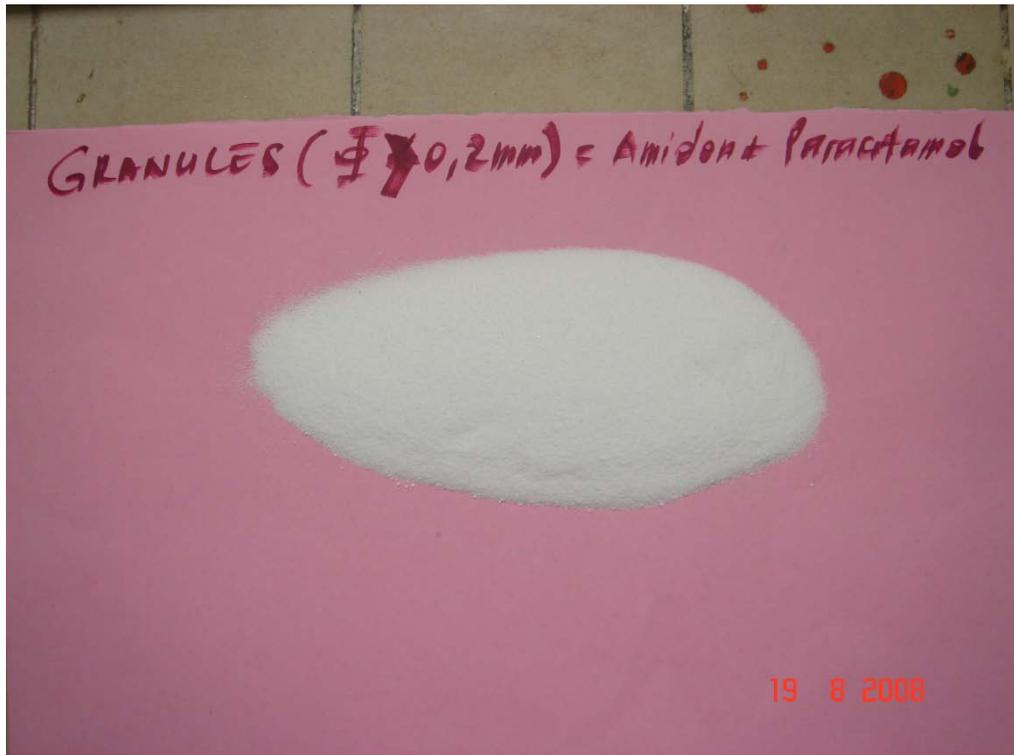


Photo 10: Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,2mm



Photo 11: Granulés de XSR de diamètre supérieur à 0,125mm



Photo 12: Duromètre de SCHLEUNIGER type 2E/205(suisse)



Photo 13: Granulés de taro rouge introduit à l'étuve



Photo 14: Balance de précision SARTORIUS type BP6100 n°60706671 (Allemagne), (à affichage digital au 10<sup>e</sup>)



Photo 15: Bain marie MEMMERT type ROST FRET n°790141(Suisse)



Photo 16: Etuve MEMMERT type UL40 n°800963(Allemagne)



Photo 17: Viscosimètre d'Engler type prolabo



Photo 18: Mélangeur TURBULA type T2C n°801031 (Suisse).



Photo 19: Granulateur à palette ERWEKA type FGS n°47649 (Allemagne), muni d'un moteur ERWEKA type AR 400 n°48581(Allemagne).



Photo 20: Tamiseuse type ROTO-LAB de chez CHAUVIN n°80652 (France)



Photo 21: Délitest PHARMATEST type PTZ N°6027 (Allemagne).



Photo 22: Friabilisateur ERWEKA type TA3R N°43873 (Allemagne)



Photo 23: Spectrophotomètre de marque SPECTRONIC de type GENESYS 5 n°3V994012 (Etats-Unis d'Amérique).



Photo 24: Lit d'air fluidisé RETSCH TG 100



Photo 25: Dissolutest PHARMATEST type PTW II (Allemagne).



Photo 26: Machines à comprimer à fonctionnement alternatif de chez FORGERAIS type OA n°44138400(France) munie de deux poinçons.