

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia



Faculté de
Technologie
Département de
Génie des Procédés



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie pharmaceutique

Thème

**Etudes des compléments alimentaires
(comprimés et solutions orales) à base de
zinc**

Présenté par :

YAHIAOUI Dounia

TITOUAH Celia

Encadré par :

Mme O. SENHADJI

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

Il nous est très agréable de réserver cette page comme un témoin de reconnaissance à toutes les personnes qui nous ont soutenus et encadrés pour réaliser ce travail.

Nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous a guidé au droit chemin et nous a accordé la force, la volonté et la santé pour réaliser ce travail.

Nous tenons à remercier notre promotrice Madame SENHADJI, qui a veillé sur la réalisation de ce travail du début jusqu'à la fin. Nous lui témoignons nos sincères gratitude et notre respect le plus profond.

Nous remercions l'ensemble des membres de jury pour avoir accepté de juger travail.

Enfin, nous adressons une pensée amicale à toutes les personnes que nous n'avons pas citées et qui, de près ou de loin, nous ont aidées.

Dédicaces

Avec joie, fierté et respect, je dédie ce mémoire :

A mon très cher père « Que dieu aie son âme »

A ma chère mère qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation et de ses dévouements et qui s'est changé la nuit en jour pour m'assurer les bonnes conditions.

A mon frère et mes sœurs et à tous les autres membres de ma famille que je n'ai pas cités, mais qui n'en demeurent pas moins chers.

A toutes mes amies en témoignage de l'amitié qui nous a uni, des souvenirs et de tous les moments passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Une spéciale dédicace a Kary pour son aide précieuse et son soutien moral.

A binôme Celia, avec qui j'ai passé mes bons derniers moments à la fac.

A ma promotrice Mme SENHADJI

Et à tous les êtres chers a mes yeux que je n'ai pas évoqués.

Dounia

Dédicace

Je remercie le bon dieu de m'avoir donné la volonté pour accomplir ce travail que je dédie tout d'abord

*Aux deux êtres les plus chers au monde qui ne m'ont jamais cessé de témoigner leur affection et m'apporter leurs soutiens et encouragements depuis mon existence, mes très chers
parents*

A mes très chers frères : Yougurthan et Amazigh

A mes très chères sœurs : Lynda et Thiziri

*Et a toute ma famille **Titouah** et la famille de mon binôme
A mes meilleurs amis d'enfance, du lycée et d'université avec
qui j'ai partagé de merveilleux souvenirs.*

A toute âme qui m'aime, Qu'ALLAH consolide les liens qui nous unissent.

Celia

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques	
I.1. Les compléments alimentaires.....	3
I.1.1. Introduction	3
I.1.2. Définition	3
I.1.3. Avantages et risques des compléments alimentaires.....	4
I.1.4. Utilisation et intérêt.....	4
I.1.4.1. Chez le sportif.....	5
I.1.4.2. Chez la femme enceinte.....	5
I.1.4.3. Chez la personne âgée	5
I.1.5. Les composants d'un complément alimentaire	6
I.1.6. Comparaison entre un médicament et un complément alimentaire	7
I.1.7. Le processus de fabrication d'un complément alimentaire	8
I.2. Le zinc.....	9
I.2.1. Introduction	9
I.2.2. Définition	10
I.2.3. Le zinc chez l'homme	10
I.2.3.1. Distribution corporelle.....	10
I.2.3.2. Rôles et fonctions	11
I.2.4. Homéostasie	11
I.2.4.1. Absorption	11
I.2.4.2. Transport.....	12
I.2.4.3. Excrétion.....	12
I.2.4.4. Régulation.....	12
I.2.5. Le zinc et l'alimentation.....	13
I.2.5.1. Les Apports Nutriments de Référence en zinc	13
I.2.5.2. Les sources alimentaires de zinc.....	14
I.2.6. Les différents rôles de zinc dans l'organisme	15
I.2.7. Formes de zinc dans les Compléments Alimentaires commercialisés	15
I.2.7.1. Avantages des compléments de zinc combiné.....	16
I.2.8. Evaluations, Rôle et expérience de zinc dans la maladie du Covid 19	16

I.2.8.1 Supplémentation en zinc et Covid-19.....	17
I.2.8.2. Zinc dans le protocole contre la Covid-19.....	18
I.2.8.3. Recommandations pratiques.....	19
I.2.9. Les propriétés de différentes liaisons Zinc.....	20
I.2.10. Les formes pharmaceutiques.....	21
I.2.10.1. Les différentes formes de zinc.....	21

Chapitre II : Etude de la cinétique de dissolution

Introduction.....	23
II.1. La dissolution.....	24
II.1.1. Cinétique de dissolution.....	24
II.1.2. Rôle et intérêt de dissolution.....	24
II.1.3. Mécanisme de la dissolution.....	25
II.1.4. Facteurs influençant le test de dissolution.....	26
II.1.5. Facteurs liés aux processus de fabrication.....	26
II.2. Essai de dissolution des formes solides.....	27
II.2.1. Principe.....	27
II.2.2. Conditions opératoires.....	27
II.2.3. Milieux de dissolution.....	27
II.2.4. Choix du volume du milieu.....	28
II.2.5. Choix de la vitesse d'agitation.....	28
II.2.6. Choix des temps et du nombre de prélèvements.....	28
II.3. Méthodes de dissolution.....	29
II.3.1. Méthode à palette tournante :.....	29
II.3.2. Méthode à panier tournant.....	29
II.3.3. Méthode à cellule à flux continu.....	30
II.4. Comparaison des profils de dissolution in vitro.....	31

Chapitre III : Matériels et méthodes

III.1. Matériels.....	33
III.1.1. Matériels et accessoires de laboratoire.....	33
III.1.2. Matières premières.....	33
III.1.3. Réactifs.....	33
III.1.3. Appareillage et équipements.....	34
III.2. Méthodes.....	37
III.2.1. Préparations des solutions.....	37
III.2.2. Préparations des milieux de dissolution.....	38
III.2.3. Conditions opératoires de test de dissolution :.....	38
III.2.4. Mode opératoire.....	39

III.3. Dosage de l'acide ascorbique	39
III.3.1. Dosage spectrophotométrique de l'acide ascorbique pur	39
III.3.1.1. Préparation de la gamme d'étalonnage	39
III.3.1.2. Dosage de l'acide ascorbique contenu dans un comprimé de Zinc + Vitamine C	40

Chapitre IV : Résultats et discussions

IV.1. La courbe d'étalonnage obtenu	44
IV.2. Détermination de la quantité de zinc se trouvant dans les formulations étudiées.....	45
IV.3. Résultats de dissolution des différentes formes galéniques étudiées dans les différents milieux.....	45
IV.3.1. Forme comprimée de zinc (15 mg)	45
IV.3.2. Forme sirop à base de zinc 10mg/5ml.....	47
IV.3.3. Forme gélule à base de zinc 10mg	48
IV.3.4. Forme comprimée de (zinc 10mg + vitamine C 250mg)	50
IV.4. Dosage de l'acide ascorbique contenu dans les comprimés zinc/vitamine C	51
IV.5. Comparaison des profils de dissolution	52
IV.5.1. Pour la forme comprimée de zinc 15 mg et forme comprimé zinc/vitamine C 10mg	52
Conclusion générale	56
Référence bibliographique	

Liste des abréviations

DGCCRF : Direction Générale de Concurrence, de la Consommation et la Répression des fraudes.

AMT : Apport Maximal Tolérable.

PA : Principe Actif.

pH : Potentiel Hydrogène.

M : molaire.

m³ : Mètre cube.

min : Minute.

SAA : Spectrométrie d'Absorption Atomique

ICP : Inductively Coupled Plasma

UV : Ultraviolet.

USP : United States Pharmacopeia.

Liste des figures

Figure I. 1 : Les composants des compléments alimentaires	6
Figure I. 2 : Processus de fabrication d'un complément alimentaire.....	9
Figure I. 3 : Facteurs influençant l'homéostasie du zinc	13
Figure II. 1 : Processus de dissolution d'un principe actif.....	25
Figure II. 2 : Appareil à palette tournante	30
Figure II. 3 : Appareil à flux continu	30
Figure III. 1 : Appareil de dissolution marque Velp Scientifica.....	34
Figure III. 2 : Photographie de l'Appareil de Spectrométrie d'absorption atomique Thermo Scientific 2000 Series.....	35
Figure III. 3 : Photographie du Spectrophotomètre UV-Visible marque Thermo Scientific.	36
Figure III. 4 : Spectrométrie à plasma à couplage inductif.....	37
Figure IV. 1 : Courbe d'étalonnage relative à l'analyse du Zinc par SAA à $\lambda_{\max} = 214 \text{ nm}$ [Absorbance=0.098*[concentration de zinc], $r^2=0.999$]	44
Figure IV. 2 : Profil de dissolution d'un comprimé à 15 mg de zinc dans l'eau distillée à $T=50^\circ\text{C}$	46
Figure IV. 3 : Profil de dissolution des comprimés de zinc dans différents milieux de dissolution.	47
Figure IV. 4 : Profil de solubilisation du zinc de sirop contenu dans chaque milieu de dissolution.	48
Figure IV. 5 : Profil de dissolution de gélule à 10mg du zinc dans les différents milieux de dissolution.	49
Figure IV. 6 : Profil de dissolution du zinc contenu dans les comprimés (zinc 10mg + vitamine C 250mg) dans les différents milieux de dissolution.	50
Figure IV. 7 : Droite d'étalonnage pour le dosage de l'acide ascorbique (Absorbance=933.5*[Acide ascorbique], $r^2=0.998$).	51
Figure IV. 8 : Dosage de l'acide ascorbique dissout à partir des comprimés zinc 10mg +vitamine C 250mg).....	52
Figure IV. 9 : Profils de la cinétique de dissolution de forme comprimée de zinc (15 mg). ..	53
Figure IV. 10 : Profils de la cinétique de dissolution du zinc de forme (zinc 10mg + vitamine C 250mg).....	54

Liste des tableaux

Tableau I. 1 : Comparaison entre un médicament et un complément alimentaire.....	8
Tableau I. 2 : Distribution corporelle du zinc chez un homme adulte de poids moyen (70kg)	10
Tableau I. 3 : Apports nutritionnels de référence	14
Tableau I. 4 : Biodisponibilité du zinc de certains aliments	14
Tableau I. 5 : Protocoles anti-COVID-19 comportant le zinc dans le monde	18
Tableau I. 6 : Aperçu du zinc le mieux absorbé par l'organisme	20
Tableau II. 1 : Exemples de milieux de dissolution.....	28
Tableau III. 1 : Réactifs utilisés.....	34
Tableau III. 2 : Dilutions de la solution mère d'acide ascorbique.....	40
Tableau IV. 1 : Résultats d'ICP	45
Tableau IV. 2 : Résultats de calcul de facteur f_1 et f_2	55

Introduction générale

Selon la définition légale, un complément alimentaire est une 'denrée alimentaire' dont le but est de compléter le régime alimentaire normal. Il constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés. Vendus sans ordonnance, sous la forme gélules, pastilles, comprimés, ampoules ou encore sachets de poudre, les compléments alimentaires se prennent par voie orale. Malgré certaines ressemblances-commercialisation sous forme de doses, à la pharmacie, ces produits ne sont pas revendiqués d'effet thérapeutique. D'ailleurs, ils dépendent du code de la consommation [1].

La saison froide et humide, la pollution environnementale ainsi que l'effort physique et toutes les situations de stress peuvent mettre notre organisme et ses défenses immunitaires à rude épreuve. Les besoins en certains nutriments importants pour le système immunitaire sont alors augmentés : un apport régulier en vitamine C et en zinc aide ainsi à soutenir le fonctionnement normal du système immunitaire et des défenses cellulaires naturelles contre le stress oxydatif.

D'après l'Organisation mondiale de la Santé, les médicaments essentiels sont « ceux permettant de répondre aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé », la fabrication des comprimés et des solutions orales à base de zinc est indispensable, dont on ne peut plus s'en passer car elles sont efficaces et atteignent la suffisance.

Les comprimés et les solutions orales à base de zinc doivent être fabriqués conformément aux principes reconnus des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et à partir d'ingrédients répondant à des spécifications destinées à garantir la conformité des produits finaux aux monographies tirées du compendium, les comprimés peuvent contenir 10 ou 20 mg de zinc des solutions orales et peut aller jusqu'à 10 mg/5ml. Le zinc contenu dans les comprimés ou les solutions orales à base de zinc peut être sous forme de sulfate, de gluconate ou d'acétate, tous ces sels de zinc étant solubles dans l'eau. Le plus largement utilisé des trois est le sulfate de zinc, car c'est aussi le moins onéreux.

Au cours de ces dernières années, l'essai de dissolution a attiré plus d'attention par l'industrie pharmaceutique et par les autorités de réglementation [2]. Il est une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation des produits pharmaceutiques. Ces tests ont subi beaucoup d'améliorations, et ils sont utilisés comme un outil critique pour le contrôle qualité afin de garantir la performance des lots de production, la sélection de la formulation au cours du développement, et ils permettent de former une idée sur la biodisponibilité d'un médicament [3].

L'absorption des médicaments à partir d'une forme galénique, après administration par voie orale dépend de la libération du produit pharmaceutique, de dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et de la perméabilité du site d'absorption situé dans le tractus gastro-intestinal. En raison du caractère critique des deux premières étapes, la dissolution est pertinente pour la prédiction de la performance in vivo [4].

Dans l'industrie pharmaceutique, le test de dissolution est un élément primordial dans le contrôle qualité ainsi que l'évaluation des performances des produits médicamenteux. Son importance réside dans le fait qu'un médicament avant qu'il soit absorbé et disponible dans la circulation générale, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique. La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide dans un solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution [5].

Le présent travail s'inscrit dans cette thématique, et a pour objectif d'étudier la dissolution des compléments alimentaires à base de zinc dans différents milieux.

Ce chapitre est structuré en quatre chapitres :

- Le premier chapitre englobe des généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques.
- Le deuxième chapitre concerne la présentation de l'étude de la cinétique de dissolution des formulations pharmaceutiques.
- Le troisième chapitre décrit la mise en œuvre expérimentale adoptée dans ce travail.
- Le quatrième chapitre regroupe l'ensemble des résultats obtenus de cette étude ainsi que leurs discussions.

Une conclusion générale résumant les résultats les plus importants et les aboutissements de ce travail parachève ce mémoire.

Chapitre I
Généralités sur les compléments alimentaires, le
zinc et les formes pharmaceutiques

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

I.1. Les compléments alimentaires

I.1.1. Introduction

Depuis quelques années et grâce à la mobilisation de l'ensemble du corps médical, des scientifiques, des pouvoirs publics et des industriels, la conscience nutritionnelle des consommateurs s'est éveillée. Le rôle essentiel d'une alimentation variée et équilibrée, facteur de bien-être, est désormais reconnu par tous.

Les modes de vie modernes provoquent souvent fatigue et stress qui sont des signes de déficiences en certains micronutriments : en période de stress et de surmenage par exemple, on a tendance à mal s'alimenter, ce qui entraîne des déficiences en vitamines et minéraux essentiels ainsi qu'une impression générale de lassitude et d'épuisement.

En effet, les compléments alimentaires constituent une assurance nutritionnelle intéressante avant même que les restrictions d'apports en vitamines et minéraux ne se traduisent en fatigue et stress, donc en signe de manque, voire à plus long terme en carences.

La consommation de compléments alimentaires va de pair avec un comportement alimentaire responsable.

I.1.2. Définition

On entend par compléments alimentaires : « Les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentations telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité».

Les compléments alimentaires sont des produits qui, comme leur nom l'indique, complètent notre alimentation. Ces produits sont généralement des concentrés de nutriments, de minéraux divers et d'autres substances supposés bénéfiques pour notre santé qui ont pour objectif principal de palier à d'éventuelles carences dont souffrirait notre organisme. Ils sont généralement fabriqués à partir d'extraits de plantes ou de champignons et peuvent également

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

contenir arômes et divers additifs. Les compléments alimentaires n'ont aucune action thérapeutique : ils ne sont pas destinés à prévenir ou guérir des maladies.

I.1.3. Avantages et risques des compléments alimentaires

S'ils sont pris à bon escient, les compléments alimentaires peuvent être bénéfiques pour la santé. Ci-dessous les points positifs de la prise de compléments alimentaires.

- Les compléments alimentaires sont conçus à partir d'éléments de nature et agissent ainsi de façon plus douce sur l'organisme.
- Selon le type de suppléments qu'on prend, ils peuvent permettre d'améliorer les performances physiques ou encore d'accroître l'endurance.
- Ils servent aussi à remédier à certaines carences qui sont causées par le vieillissement, des maladies ou certaines particularités dans le régime alimentaire.
- Certains compléments alimentaires ont également des effets sur la perte de poids. Des compléments brûle-graisse s'appuient par exemple sur les propriétés du thé vert pour obtenir l'effet désiré, c'est-à-dire la diminution de la masse corporelle [6].

De ces potentiels effets indésirables, il y a un risque de surdosage, de compétition, trop d'un minéral peut ainsi freiner l'absorption d'un autre, ou encore d'interactions négatives avec des médicaments. Par exemple, le millepertuis interagit avec de nombreuses familles de médicaments [7].

I.1.4. Utilisation et intérêt

Le but des compléments alimentaires est d'améliorer le bien-être, d'entretenir une bonne santé et non guérir une maladie. Ils ont aussi un intérêt de prévention, comme le montrent certaines études épidémiologiques et expérimentales [8].

L'étude SHEEP montre que la consommation de compléments alimentaires entraîne une diminution du risque d'infarctus.

L'étude INSERM/SUVIMAX prouve que la consommation de compléments alimentaires favorise une diminution du risque de cancers de 30% chez les hommes [8].

D'autres études prouvent l'intérêt de la vitamine B9 avant la grossesse pour réduire le risque de malformation congénitale, du magnésium pour les sportifs...etc.

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

I.1.4.1. Chez le sportif

La consommation de compléments alimentaires est certes largement répandue dans le milieu du sport, mais les sportifs ne doivent pas attendre trop de ces substituts. En consommant des compléments alimentaires, les sportifs espèrent notamment [9] :

- Optimiser leur adaptation aux stimuli de l'entraînement ;
- Augmenter l'apport d'énergie ;
- Permettre un entraînement plus cohérent et plus intensif en améliorant la récupération entre deux séances d'entraînement ;
- Se maintenir en bonne santé et réduire les interruptions d'entraînement dues à une fatigue chronique, une maladie ou une blessure ;
- Améliorer le niveau en compétition ;

I.1.4.2. Chez la femme enceinte

Les modifications liées à la grossesse nécessitent donc l'adaptation des besoins nutritionnels de la femme enceinte. Ces besoins doivent subvenir aux besoins propres à la femme enceinte et aux besoins de son (ses) fœtus et préparer son organisme à l'allaitement. Nous trouvons plusieurs carences en nutriments, Cela nécessite de prendre des doses de compléments alimentaires conseillés par un spécialiste, afin d'éviter toute carence qui peut modifier la fonction physiologique et pour prévenir le risque d'avoir un enfant atteint de maladie d'une malformation congénitale. Parmi les compléments à conseiller généralement chez la femme enceinte : l'Acide Folique, Fer, la vitamine D, et le Calcium.

I.1.4.3. Chez la personne âgée

Avec l'âge, les risques de déficiences évoluent différemment selon le nutriment, on observe les tendances à l'augmentation du risque sur le calcium et les vitamines B1 et B12.

En revanche pour les autres nutriments, le risque n'augmente pas, voire diminue, c'est le cas du bêta-carotène et de la vitamine B9. Dans la majorité des cas, les déficiences atteignent un maximum entre 18 et 24 ans. Cas du cuivre, de l'iode, du magnésium, du phosphore, du rétinol, des vitamines B12, B5, B9, C et E les différences selon l'âge apparaissent significatives pour tous les nutriments, à l'exception de la vitamine B3. **(Pascale HEBELP, 2010)**

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

I.1.5. Les composants d'un complément alimentaire

Au rayon des composants des compliments alimentaires, il en existe des centaines mais certains sont de grands classiques [10].

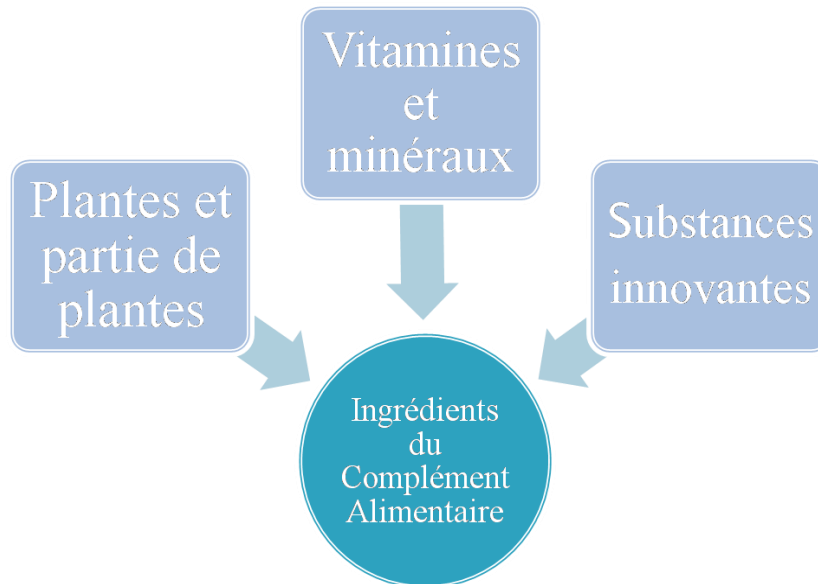


Figure I. 1 : Les composants des compléments alimentaires [10].

❖ Les vitamines et minéraux

Les vitamines et les minéraux constituent une famille essentielle, elle est une des une des plus consommée des compliments alimentaires.

Les vitamines ne sont pas synthétisées par notre organisme (à l'exception de la vitamine D) ; on les retrouve dans notre alimentation. Les industriels les extraient donc à partir d'aliments et les concentrent sous différentes formes pharmaceutiques (comprimés, gélules, solutions buvables...). Les vitamines utilisées dans la fabrication des compléments alimentaire sont : les B1, B6, B9, B12, C, D, E et K.

Les minéraux utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires sont le calcium, le magnésium, le fer, le cuivre, L'iode, le zinc le manganèse, le sodium, le potassium, le sélénium, le chrome, le molybdène, le fluorure, le chlorure et le phosphore.

❖ Plantes ou extraits des plantes

L'utilisation des plantes pour leurs propriétés sur la santé remonte à l'antiquité et elle est ancrée dans toutes les cultures. Les plantes à usage traditionnel détiennent une place importante dans les ingrédients utilisées dans les compléments alimentaires [11].

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Les réglementations liées à l'usage des plantes visent à sécuriser la consommation. Les risques liés à l'utilisation des plantes ne sont pas anodins et une augmentation de leur consommation est observée dans une époque qui effectue un retour à la nature.

La directive 2004/24/CE permet « une demande d'autorisation simplifiée » pour les plantes à usage traditionnel (plus de 30 ans) pour lesquels un effet « médical » réel n'a pas été prouvé mais dont l'usage traditionnel permet de garantir leur sécurité et innocuité.

Les utilisations de plantes dans les compléments alimentaires s'appuient sur des usages traditionnels (poudres, extraits secs ou aqueux) ou sur des techniques d'extraction plus modernes permettant l'obtention de substances isolées de plantes (exemple : lutéine, lycopène...).

❖ Protéines, acide gras et acides animés

Plus originales, mais tous aussi plébiscitées, les compositions à base d'acide gras comme les fameux oméga 3, issus d'huiles de poissons ou de d'huiles végétales, dont l'action sur l'humeur et le cœur n'est plus à démontrer. Au rang des acides aminés, on parle souvent de la créatine dont les effets sont controversés et l'usage est légal depuis peu en France. Mais la liste des protéines, des acides aminés et des acides gras est longue, on y trouve les CLA (acides linoléiques conjugués) qui « sèchent » la musculature en empêchant les graisses de se fixer.

❖ Les excipients

Les excipients sont des substances associées au principe actif. L'excipient est normalement « neutre », « inerte » : il ne comporte pas d'effet direct sur l'organisme. L'excipient peut se présenter sous différentes formes (liquide, pâteuse, solide, gazeuse) ; il participe à la forme galénique du produits (comprimé, sirop, aérosol, liquide injectable, etc....).

I.1.6. Comparaison entre un médicament et un complément alimentaire

Les compliments alimentaires contribuent au bien-être alors que les médicaments visent à guérir une maladie. La directive européenne définit clairement les propriétés des compliments alimentaires [8].

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Tableau I. 1 : Comparaison entre un médicament et un complément alimentaire [8].

Médicament	Compliment alimentaire
Soigne une maladie, pathologie.	Entretient le bien-être, mieux-être et la beauté.
Personne malades.	Personne en bonne santé voulant le rester.
Prescription médicale.	Choix de l'individu de mieux prendre en charge son hygiène de vie.
Propriétés thérapeutiques.	Propriétés nutritionnelles/physiologiques.

I.1.7. Le processus de fabrication d'un complément alimentaire

Le composant sélectionné est intégré à un mélange et présenté sous une forme galénique : comprimé, gélule, capsule, infusion. Cette forme sera par la suite mise sous emballage et identifiée par un numéro de lot permettant sa traçabilité. Une déclaration à la DGCCRF (Direction Générale de Concurrence, de la Consommation et la Répression des fraudes) sera obligatoire avant toute mise sur le marché [11].

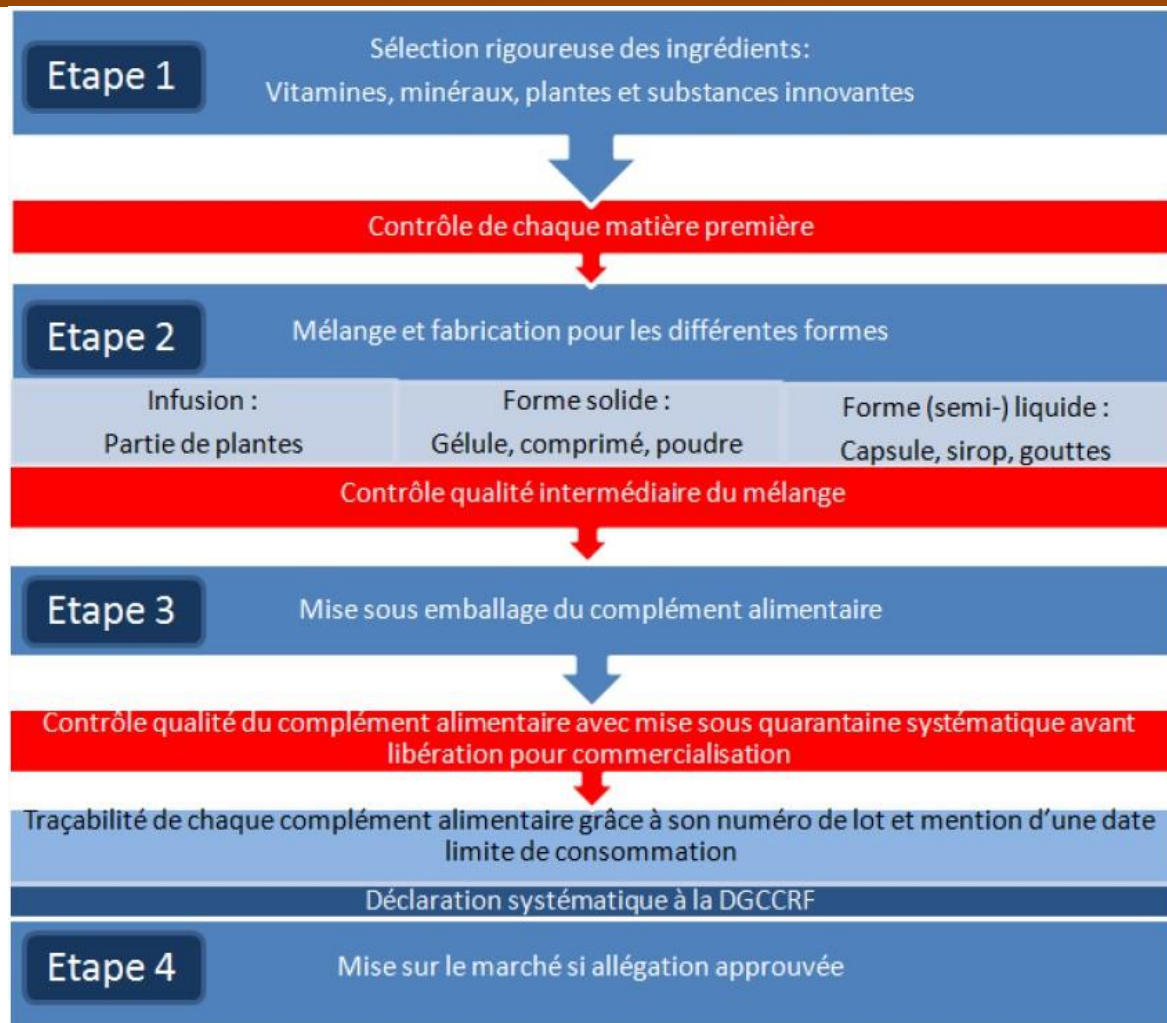


Figure I. 2 : Processus de fabrication d'un complément alimentaire [11].

Le processus de fabrication est précis et ponctué par des contrôles qualité à chaque niveau. Pour assurer ces exigences, plusieurs industriels du complément alimentaire recourent à la sous-traitance.

I.2. Le zinc

I.2.1. Introduction

Découvert pour la première fois en 1869, le zinc constitue un élément trace essentiel aux organismes vivants chez l'humain. Les premières études décrivant son importance remontent aux années soixante [12]. Par exemple, l'étude de l'acrodermatite entéropathique, une anomalie génétique rare du métabolisme occasionnant une malabsorption du zinc et une déficience profonde en ce nutriment, a permis l'accroissement de connaissances concernant ce minéral [8]. Grâce à ces travaux, le ' Food and Nutrition Board of the National Research

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Council of the National Academy of Sciences publia en 1974 les premiers apports nutritionnels recommandés (ANR) sur le zinc [12].

I.2.2. Définition

Le zinc est un oligo-élément essentiel, que l'organisme ne peut pas synthétiser par lui-même. Le zinc est donc apporté quotidiennement par l'alimentation, afin de répondre aux besoins de l'organisme. Le corps humain contient de 2 à 4 grammes de zinc, pour un adulte en bonne santé. On le retrouve en faible quantité dans les cellules de l'organisme. Même si les besoins journaliers en zinc du corps humain sont faibles, le rôle de cet oligo-élément est primordial à la santé. On retrouve le zinc dans le foie, les os, les muscles, la peau, les dents ou encore les phanères. Il interviendrait notamment dans l'activité de plusieurs centaines d'enzymes, ces dernières ne pouvant être synthétisées par l'organisme sans son intervention.

I.2.3. Le zinc chez l'homme

I.2.3.1. Distribution corporelle

Le zinc, un des oligoéléments les plus répandus dans le corps humain, se démarque par sa présence dans tous les tissus et liquides organiques. On compte environ 1,5 à 2,5 g de zinc total chez un homme de poids moyen dont la majorité, soit plus de 60%, se retrouve dans les muscles [13]. **Le tableau I.2** détaille précisément la distribution corporelle de ce nutriment.

Tableau I. 2 : Distribution corporelle du zinc chez un homme adulte de poids moyen (70kg) [14].

Tissus	Contenu en zinc total(mg)	Proportion du zinc corporel total(%)
Muscle	1 400	63
SqueletteOs		
Moelle osseuse	450	20
Cartilage	60	3
Tissu périarticulaire	30	1
	11	<1
Foie	72	3
Poumons	40	2
Peau	39	2
Sang total	33	1
Reins	15	1
Cerveau	14	1
Dents	11,5	1
Cheveux	4	<1
Rate	3,6	<1
Nodules lymphatiques	3,5	<1
Tube digestif	1,8	<1
Prostate	1,6	<1
Autres organes/tissus	50	2
Total	2 240	100

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

I.2.3.2. Rôles et fonctions

En influençant de nombreuses réactions et différents systèmes (reproducteur, immunitaire, osseux, etc.), le zinc possède des rôles très importants et variés dans l'organisme. De manière générale, on regroupe ses fonctions en 3 grandes catégories : catalytique, structurale et régulatrice [15, 16].

➤ **Fonction catalytique**

Le zinc agit comme cofacteur d'environ 100 enzymes nommées métalloenzymes dépendantes du zinc [9]. L'absence du zinc inactive le fonctionnement des enzymes mais celles-ci conservent leur conformation protéique. L'alcool déshydrogénase, les acides ribonucléiques (ARN) polymérase I, II et III et la phosphatase alcaline (PAL) font partie des enzymes dont l'activation requiert la présence de zinc.

➤ **Fonction structurale**

Certaines protéines possèdent un motif de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) nommé « doigts de zinc ». L'attachement du zinc favorise un repliement spécifique des acides aminés et cette conformation particulière déclenche une réponse cellulaire. En présence de ce motif typique sur les récepteurs nucléaires, le zinc favorise l'action génomique de l'acide rétinoïque (vitamine A) et du calcitriol (vitamine D). Cette structure détermine également l'état fonctionnel du superoxyde dismutase, une enzyme dépendante du zinc et du cuivre [17].

➤ **Fonction régulatrice**

Certains facteurs de transcription surnommés *metal response element transcription factor* (MTF) requièrent la présence du zinc pour être fonctionnels. Les MTF régulent la synthèse de protéines spécifiques telles que les métallothionéines (MT) en activant leur transcription. Outre cette fonction, le zinc semble également réguler plusieurs activités cellulaires comme l'apoptose et certains signaux synaptiques [18].

I.2.4. Homéostasie

I.2.4.1. Absorption

De manière générale, l'absorption du zinc s'effectue tout au long de l'intestin. Toutefois, le duodénum absorbe la plus grande quantité alors que le jéjunum capte efficacement la proportion restante [16]. En premier lieu, les enzymes digestives libèrent le zinc sous sa forme ionique qui se recombine ensuite aux composantes alimentaires présentes dans le tube digestif.

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Les connaissances concernant les mécanismes de régulation et d'absorption du zinc demeurent cependant limitées dans la littérature [19].

I.2.4.2. Transport

On regroupe les transporteurs spécifiques au zinc en deux familles nommées *Zip* et *Zinc transporter* (ZnT) dont la distribution diffère d'un tissu à l'autre. Les apports alimentaires en zinc influencent l'expression des transporteurs intestinaux Zip-4, ZnT-1 et ZnT-2 [14]. Le niveau d'expression de ces protéines répond aux besoins métaboliques de l'organisme ; ainsi, l'expression accrue des transporteurs Zip-4 et ZnT-1 augmente l'absorption et le passage vers la circulation. Inversement, une augmentation de la synthèse des MT au niveau de l'épithélium intestinal entraîne la séquestration du zinc intracellulaire afin de permettre des réactions enzymatiques locales ou limiter sa surcharge [19].

I.2.4.3. Excrétion

Il existe plusieurs voies d'excrétion du zinc : fécale, urinaire, cutanée et autres. Le système digestif constitue la principale voie d'excrétion du zinc puisque 90 à 98% des pertes de zinc surviennent par la voie fécale. Différents mécanismes contribuent à cette voie d'excrétion comme l'évacuation par les sucs pancréatiques et la desquamation cellulaire de la muqueuse intestinale. De plus, un flux transépithélial à travers les entérocytes évacue de façon passive le zinc vers la lumière intestinale. Il existe une corrélation positive entre l'élimination intestinale totale, mesurée dans les selles, et l'apport alimentaire en zinc [20]. Il y a également des pertes de zinc dans l'urine (<1 mg/jr), la peau, les cheveux et la sueur (1 mg/jr), le sperme (1 mg) et via les menstruations (0,5 à 5mg) [14]. Autre fait intéressant, la femme enceinte ou allaitante mobilise une quantité importante de zinc vers le fœtus ou en faveur de la production du lait maternel [16].

I.2.4.4. Régulation

Chez l'homme, l'absence d'une réserve corporelle de zinc limite l'emmagasinement et la libération rapide de ce minéral en cas de besoin. À l'inverse, un excès d'apport limite son expression dans le but de moduler à la baisse le niveau d'absorption. Une augmentation de la concentration sanguine de zinc favorise un flot excrétoire vers les entérocytes et augmente les pertes fécales suite à la stimulation de l'expression du ZnT-2. Ces mécanismes de régulation participent au fonctionnement du « *pool* de zinc échangeable » (PZE) qui assure le maintien du zinc plasmatique autour de 11–25 $\mu\text{mol/L}$. Le foie, le pancréas, les reins et l'intestin forment les principaux tissus impliqués dans le PZE [21]. En laboratoire, l'exposition à des apports

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

même très faibles (2,8 mg/kg) stimule la mobilisation du zinc provenant du PZE, ce qui permet au zinc plasmatique de se maintenir dans l'intervalle normal durant 6 à 12 jours [21]. La figure suivante illustre les mécanismes d'homéostasie du zinc.

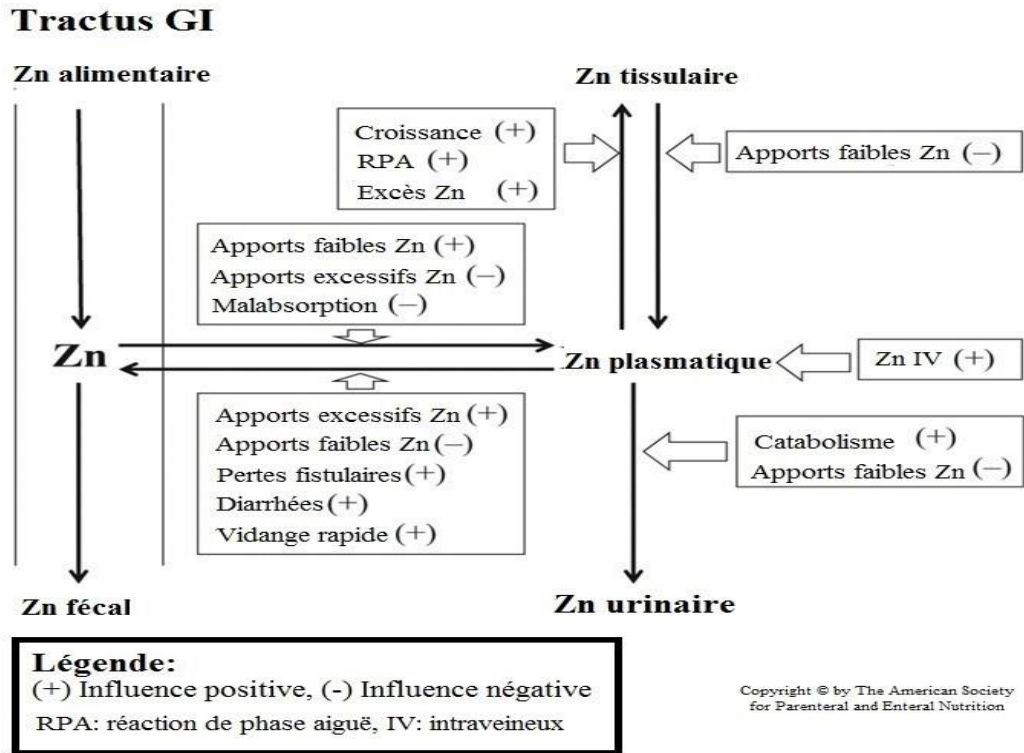


Figure I. 3 : Facteurs influençant l'homéostasie du zinc [22].

I.2.5. Le zinc et l'alimentation

I.2.5.1. Les Apports Nutriments de Référence en zinc

Selon les données américaines, les apports quotidiens moyens en zinc sont de 14 mg et 9 mg chez les hommes et les femmes respectivement [15]. En 2006, l'Institut de Médecine a publié les Apports Nutritionnels de Référence (ANREF) en employant l'approche factorielle permettant de définir le besoin moyen estimatif (BME) du zinc dans la population. Cette méthode détermine le niveau d'absorption nécessaire pour combler les pertes individuelles selon l'évaluation des moyennes observées. On considère la détérioration du statut nutritionnel en cuivre comme le critère définissant l'apport maximal tolérable (AMT) en zinc. L'activité de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) des érythrocytes est catalysée par le cuivre et elle s'affaiblit lors d'un apport en zinc supérieur à l'AMT [17]. Le **Tableau 3** résume les ANREF du zinc selon l'âge et le sexe [15, 16].

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Tableau I. 3 : Apports nutritionnels de référence [17].

Groupe d'âge	BME (mg/jr)	ANR (mg/jr)	AS (mg/jr)	AMT (mg/jr)
0-6 mois	-	-3	2	4
7- 12 mois	2,5	3	-	5
1-3 ans	2,5	5	-	7
4-8 ans	4,0		-	12
Hommes				
9-13 ans	7	8	-	23
14-18 ans	8,5	11	-	34
> 19 ans	9,4	11	-	40
Femmes				
9-13 ans	7	8	-	23
14-18 ans	7,3	9	-	34
> 19 ans	6,8	8	-	40

BME : besoin moyen estimatif, ANR : apport nutritionnel recommandé, AS : apport suffisant, AMT : apport maximal tolérable

I.2.5.2. Les sources alimentaires de zinc

Le zinc se retrouve principalement lié à la portion protéique des aliments et son taux d'absorption varie de 20 à 40% en moyenne [16]. La composition intrinsèque de l'aliment et le type d'alimentation sont des facteurs modulant l'absorption intestinale de zinc. **Le Tableau I.4** résume l'influence de certains macro- et micronutriments ainsi que leurs effets sur la biodisponibilité du zinc.

Tableau I. 4 : Biodisponibilité du zinc de certains aliments [15].

Aliments	Composantes alimentaires	Effets sur l'absorption	Zinc (mg/100g)	Phytate (mg/100g)	Zinc absorbé estimé(mg/100g)
Abats et viandes	Protéines Fer	↕	4-6	0	1,5-3
Fruits de mer	Protéines Fer	↕	0,5-5	0	0,2-2,5
Noix et graines	Protéines Phytates et fibres	↕	3-8	1,5-5	0,3-0,8
Légumineuses	Protéines Phytates et fibres Fer	↕	1-2	110-617	0,1-0,2
Prod. Céréaliers à grains entiers	Phytates et fibres Fer	↓	0,5-3	211-618	0,1-0,2
Produits laitiers	Protéines Calcium	↕	0,5-3	0	0,2-1,6
Légumes	Phytates et fibres Fer	↓	1	0-116	<0,1-0,4

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

I.2.6. Les différents rôles de zinc dans l'organisme

Les rôles du zinc sont nombreux. Il contribue [22] :

- Au fonctionnement normal du système immunitaire,
- Au métabolisme normal des macronutriments (glucides, lipides, donc acides gras et protéines), ainsi que de la vitamine A,
- Au maintien normal de la peau, des os, des cheveux et des ongles,
- A une fertilité et une reproduction normale, ainsi qu'à des niveaux de testostérone normaux dans le sang,
- Au métabolisme acido-basique normal,
- A la protection des cellules contre le stress oxydatif (antioxydant),
- A la synthèse normale de l'ADN
- Au processus de division cellulaire,

I.2.7. Formes de zinc dans les Compléments Alimentaires commercialisés

Le zinc est un oligo-élément recommandé en cure préventive ou pour les personnes présentant déjà un déficit ou une carence. Pour répondre à ce besoin, il existe aujourd'hui de nombreux compléments alimentaires à base de zinc, proposant l'oligo-élément sous de nombreuses formes différentes. Naturelles ou synthétiques, les différentes formes de zinc sont plus au moins assimilables et bio-disponibles, ce qui en fait un critère de sélection en matière de complémentation en zinc [23].

Les formes naturelles sont souvent à privilégier pour une meilleure assimilation et une meilleure élimination de l'excès non utilisé par l'organisme. Pour augmenter la biodisponibilité et l'assimilation des vitamines, des minéraux et des oligo-éléments, le choix du "transporteur" à utiliser est déterminant. Ce dernier doit, en fonction du minéral à transporter, respecter plusieurs critères, comme l'innocuité, la stabilité, la résistance à l'acide gastrique, un poids moléculaire très bas, être en non-concurrence avec d'autres sels minéraux, être 100% compatible avec les régimes végétarien, végétaliens et végans et enfin offrir une biodisponibilité optimale.

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Pour le Zinc, les glycinates et les pidolates sont à privilégier pour une meilleure assimilation et une biodisponibilité optimale. Pour être correctement absorbé par l'organisme et favoriser son action, le Zinc a besoin de l'intervention des vitamines B2, B3, et B6. Certaines nouvelles formes innovantes, comme le Zinc ionisé, ont également des intérêts non négligeables et se présentent sous forme liquide [24].

I.2.7.1. Avantages des compléments de zinc combiné

- **Zinc et histidine**

L'histidine fait partie des acides aminés semi-essentiels. Semi-essentiel signifie que, bien que ces acides aminés puissent être produits par l'organisme, ils deviennent essentiels dans certaines conditions (par exemple, la croissance, les efforts physiques importants) et doivent être fournis par l'alimentation [25]. Dans le corps humain, l'histidine agit comme un partenaire de transport naturel du zinc. Ainsi, l'histidine facilite le transport du zinc à travers la paroi intestinale et améliore l'utilisation ultérieure du zinc par l'organisme [20]. Les compléments de zinc de qualité tirent parti de la combinaison du zinc et de l'histidine pour obtenir une biodisponibilité optimale du zinc.

- **Zinc et vitamine C**

Les micronutriments vitamine C et zinc contribuent tous deux au fonctionnement normal du système immunitaire. Pour cette raison, il est courant de prendre du zinc et de la vitamine C ensemble ou de combiner les deux nutriments dans un seul supplément. En outre, la forme sous laquelle la vitamine C est absorbée est cruciale [26].

I.2.8. Evaluations, Rôle et expérience de zinc dans la maladie du Covid 19

L'organisme humain contient environ 2g de zinc, dont près de 70% se trouvent dans les os, la peau et les cheveux. Par ailleurs, le zinc s'accumule aussi dans les érythrocytes, entraînant des concentrations dans le sang total, six à sept fois supérieures à celles de sérum,

Une carence en zinc peut se manifester par une : dysgueusie puis agueusie, car le zinc intervient dans la synthèse de la gustine, protéine indispensable à la perception du goût dans les bourgeons du goût ; l'anosmie qui est la perte de l'odorat.

Selon les données de certaines études, ces mêmes signes se retrouvent lors d'une infection par le Coronavirus. Il est possible que la sur-sollicitation immunitaire entraîne une majoration des carences en zinc, engendrant ces symptômes chez certains sujets.

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

Le statut de zinc est un facteur critique peut influencer l'immunité antivirale. D'autant plus que les populations déficientes en zinc sont souvent les plus à risque d'infections virales, telles que le VIH ou le virus de l'hépatite C.

Le rôle de zinc comme antiviral peut être résumé en 2 modes d'actions :

- Amélioration de la réponse antivirale et de l'immunité chez les patients qui présentaient une carence en zinc.
- Inhibition de la réplication virale et des symptômes liés à l'infection.

Les études cliniques utilisant une supplémentation en zinc se limitent principalement à l'infection au rhinovirus et sont souvent regroupées avec d'autres virus comme la grippe et les coronavirus.

Il a été démontré que les sels de zinc inhibent le virus respiratoire syncytial. Les auteurs suggèrent que le mécanisme serait une inhibition empêchant la fusion de la membrane virale à la membrane de la cellule hôte.

Outre que l'activité antivirale du zinc, une étude conduite par l'American Cancer Society en 2014, a permis de montrer, d'une part, que la chloroquine augmentait de manière dose-dépendante l'absorption du zinc par les cellules cancéreuses et, d'autre part, que la combinaison de la chloroquine et de zinc renforçait la cytotoxicité de la chloroquine en induisant l'apoptose des cellules en question[27].

I.2.8.1 Supplémentation en zinc et Covid-19

Le statut en zinc est un facteur critique qui peut influencer l'immunité antivirale. Une abondance de preuves s'est accumulée au cours des 50 dernières années pour montrer l'activité antivirale du zinc contre une grande variété de virus, et via de nombreux mécanismes [27].

Selon **NIH** (National Institutes of Health), Les données sont insuffisantes pour recommander ou dissuadés l'utilisation du zinc pour le traitement du COVID-19. Le comité des directives de traitement du COVID-19 (le groupe scientifique) recommande de ne pas utiliser de supplémentation en zinc au-dessus de l'apport alimentaire recommandé pour la prévention du COVID-19, sauf dans un essai clinique [28].

D'après ce groupe scientifique, le zinc augmente la cytotoxicité et induit l'apoptose lorsqu'il est utilisé in vitro avec un ionophore de zinc (par exemple, la chloroquine). Il a

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

également été démontré que la chloroquine améliore l'absorption intracellulaire du zinc in vitro. La supplémentation en zinc seul ou en association avec l'hydroxychloroquine pour la prévention et le traitement du COVID-19 est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques,

La dose optimale de zinc pour le traitement du COVID-19 n'est pas établie. L'apport alimentaire recommandé pour le zinc élémentaire est de 11 mg par jour pour les hommes et de 8 mg pour les femmes non enceintes.

Les doses utilisées dans les essais cliniques enregistrés pour COVID-19 varient d'une étude à l'autre, avec une dose maximale de sulfate de zinc de 220 mg (50 mg de zinc élémentaire) deux fois par jour.

Une supplémentation en zinc à long terme peut entraîner une carence en cuivre avec des anomalies hématologiques réversibles (par exemple, anémie, leucopénie) et des manifestations neurologiques potentiellement irréversibles (par exemple, myélopathie, paresthésie, ataxie, spasticité). Une supplémentation en zinc pour une durée aussi courte que 10 mois a été associée à une carence en cuivre. De plus, le zinc oral peut diminuer l'absorption des médicaments qui se lient aux cations polyvalents. Le zinc n'ayant pas démontré de bénéfice clinique et pouvant être nocif [28].

I.2.8.2. Zinc dans le protocole contre la Covid-19

Au cours de la pandémie du COVID-19, certains pays ont supplémenté l'apport du Zinc dans leurs protocoles dans la prise en charge de ce syndrome. A travers des exemples de certains pays, nous citerons le mode préventif et curatif du zinc [29]. Le tableau suivant montre son protocole.

Tableau I. 5 : Protocoles anti-COVID-19 comportant le zinc dans le monde [29].

Continents	pays	Traitement utilisé
Amérique	États Unis	Acide ascorbique (vitamine C), Gluconate de zinc Résultat : diminution des symptômes après 28jours de traitement
	New York	L'hydroxychloroquine et le zinc en association avec l'azithromycine ou la doxycycline
	Californie	Prophylaxie : l'hydroxychloroquine, l'azithromycine. Vitamine C, vitamine D et zinc Résultat : pas d'infection durant 24 semaines
	Brésil	L'hydroxychloroquine et le zinc
Afrique	Tunisie	L'hydroxychloroquine associé au zinc

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

	<i>Algérie</i>	<i>L'hydroxychloroquine associé au zinc</i>
<i>Europe</i>	<i>Royaume-Uni</i>	<i>L'hydroxychloroquine + l'azithromycine + Le zinc + soins médicaux standard ou favipiravir + soins médicaux standard ou soins médicaux standard seuls.</i>
	<i>France</i>	<i>L'Hydroxychloroquine associée à L'azithromycine avec supplémentation en zinc</i>
	<i>Denmark</i>	<i>L'hydroxychloroquine, vitamine D et le zinc</i>
	<i>Turquie</i>	<i>Prophylaxie pour les professionnels de la santé Utilisation d'hydroxychloroquine en Combinaison vitamine A, vitamine C, vitamine D et du zinc Résultats : aucune infection durant 4 mois</i>
<i>Océanie</i>	<i>Australie</i>	<i>Vitamine C, Hydroxychloroquine, Azithromycine, citrate de zinc, Vitamine D3, Vitamine B12</i>
	<i>Australie</i>	<i>Zinc I.V chlorure de zinc intraveineux (0,5 mg /kg /j) Résultats : aggravation de l'état</i>

I.2.8.3. Recommandations pratiques

- Le Zn n'est pas la panacée anti Covid-19, contrairement à ce que certains annoncent.
- Dans les conditions actuelles de la pandémie, l'ensemble de la population doit veiller à s'assurer un apport alimentaire suffisant en Zn, par la consommation d'aliments riches en Zn dont la viandes, les œufs, le poisson, les céréales et les produits à base de céréales, les légumineuses ainsi que le lait et les produits laitiers. Privilégier les meilleures sources alimentaires est utile, éventuellement avec le conseil d'un diététicien lors d'une évaluation globale [30].
- Le corps médical en charge des patients atteints ne peut se fier à la mesure du Zn sérique comme facteur indépendant prédictif de la sévérité de la maladie [30].
- Les personnes à risque élevé d'infection mais non encore cliniquement atteintes par la Covid-19 peuvent bénéficier à titre préventif d'une complémentation d'une durée de 3 à 4 semaines avec des doses modérées (10 mg de Zn/jour, à adapter selon les cas).
- L'administration de Zn à visée thérapeutique chez des patients cliniquement atteints ne peut actuellement être recommandée, de même que l'administration de doses élevées (supérieures à 20 mg/jour).
- En ce qui concerne la vaccination, tout traitement chronique à dose modérée entrepris avant la vaccination sera maintenu inchangé. Cependant et afin d'éviter toute

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

interférence possible avec la réponse vaccinale, aucune nouvelle complémentation ou modification de dose ne sera entreprise dans les 2 à 3 semaines précédant et suivant la vaccination [30].

I.2.9. Les propriétés de différentes liaisons Zinc

La capacité de notre organisme à absorber le zinc contenu dans un complément alimentaire dépend de la biodisponibilité de liaison de zinc utilisée. La biodisponibilité indique à quelle vitesse et dans quelle mesure un micronutriment est absorbé par l'organisme. Le tableau suivant vous donne aperçu du zinc le mieux absorbé par l'organisme [27] :

Tableau I. 6 : Aperçu du zinc le mieux absorbé par l'organisme [27].

Liaison de zinc	Biodisponibilité	Type de liaison
Bisglycinate de zinc	Très haute	Organique
Histidine de zinc	Très haute	Organique
Gluconate de zinc	Haute	Organique
Picolinate de zinc	Haute	Organique
Citrate de zinc	Moyenne	Organique
Sulfate de zinc	Moyenne	Inorganique
Oxyde de zinc	Faible	Inorganique

Comme vous pouvez le voir dans le tableau, les différentes liaisons de zinc sont divisées en composés inorganique et organique. On constate que les liaisons organiques du zinc ont en principe une biodisponibilité plus élevée que les liaisons de zinc inorganique [28].

En outre, notre organisme absorbe mieux le zinc lorsqu'il est lié à un acide aminé [28]. C'est également la raison pour laquelle les liaisons histidine de zinc et bisglycinate de zinc ont une biodisponibilité très élevée. En effet, les acides aminés comme l'histidine et la glycine sont de bons chélateurs du zinc, c'est-à-dire qu'ils forment avec le zinc un complexe stable que notre organisme peut bien utiliser. Ce type de composé est également appelé chélate de zinc.

Le taux d'absorption d'autres liaisons organiques, telles que le gluconate de zinc, est un peu plus faible qu'avec une forme de chélate de zinc, mais reste plus élevé qu'avec des liaisons inorganiques, telles que le sulfate de zinc, l'oxyde de zinc ou le chlorure de zinc [20]. Cependant, de nombreux comprimés de zinc contiennent principalement des liaisons inorganiques. Pour que notre organisme puisse absorber le zinc de manière optimale, vous

Chapitre I Généralités sur les compléments alimentaires, le zinc et les formes pharmaceutiques

devez donc choisir un complément de zinc contenant un ingrédient actif hautement biodisponible tel que le bisglycine de zinc.

I.2.10. Les formes pharmaceutiques

I.2.10.1. Les différentes formes de zinc

- **Les comprimés de zinc** : sont généralement moins chers que les autres formes de dosage. Cependant, en raison de leur processus de production, ils contiennent de nombreux additifs, ce qui réduit la pureté du produit.
- **Les gélules de zinc** : quant à elles, contiennent moins d'additifs, mais sont légèrement plus chères en comparaison. La facilité de prise de cette forme de dosage dépend, entre autres, de la taille de la gélule.
- **Les comprimés effervescents et les pastilles de zinc** : sont particulièrement recommandés aux personnes qui ont des difficultés à avaler. Pour améliorer leur goût, ils contiennent toutefois des édulcorants ainsi que des arômes et des colorants.
- **Le zinc liquide** : est facile à prendre et à doser. Il est disponible sous forme de gouttes de zinc, d'ampoules de zinc ou de solution de zinc [25].

Les suppléments de zinc sont également disponibles sous forme de pastilles de zinc, de poudre de zinc. En outre, la pommade (médicament) au zinc est adaptée à un usage externe sur la peau et est utilisée, entre autres, pour le traitement des plaies [25].

Chapitre II
Etude de la cinétique de dissolution

Introduction

Pour que le principe actif soit absorbé, il faut qu'il soit en solution, c'est-à-dire, dispersé à l'état moléculaire dans un solvant qui est généralement aqueux. Cette mise en solution constitue l'étape de la dissolution qui est préalable à l'étape d'absorption [31].

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et elle est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme [32].

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle de qualité. Au cours du développement d'un nouveau produit, les résultats de la dissolution in vitro peuvent être utilisés comme un guide vers une optimisation de la formulation, permettent de comparer les différentes formulations, d'évaluer la stabilité du produit, d'établir la corrélation in vitro in vivo, et d'évaluer la nécessité des études de bioéquivalence [33, 31].

La première référence concernant la dissolution provient d'un article de Noyes et Withney en 1897 décrivant « la vitesse de dissolution des substances solides dans leur propre solution » [34].

$$\frac{dc}{dt} = \frac{A.D.(C_s - C)}{h.V}$$

C : concentration du principe actif dans le milieu gastro-intestinal à l'instant t (mole.m⁻³)

t : temps (s)

A : surface solide au contact du liquide (m²)

D : coefficient de diffusion du principe actif (m².s⁻¹)

C_s : concentration de saturation d'équilibre du principe actif dans le milieu gastro-intestinal (mole.m⁻³)

h : épaisseur de la couche limite (m)

V : volume du liquide (m³).

II.1. La dissolution**II.1.1. Cinétique de dissolution**

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques [32], bien que cet essai soit initialement développé pour les formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate (IR), puis élargi aux formes orales solides à libération modifiée. C'est un outil très important pour le développement des médicaments et pour les contrôles de qualité [33, 34].

La cinétique de dissolution est importante dans la détermination de la biodisponibilité d'un médicament. Il est reconnu que la vitesse de dissolution régule la vitesse d'accumulation de certains médicaments dans le courant sanguin. Le test qui, *in vitro*, reflète le plus le devenir du médicament *in vivo*, est le test de dissolution [35].

Le principe de la dissolution est de déterminer le temps que met un comprimé, une gélule ou toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l'état en solution. Sauf exception justifiée et autorisation, la pharmacopée exige l'utilisation de l'appareil à palette ou à panier. La vitesse de rotation, le temps et le milieu de dissolution sont des paramètres très importants dans la détermination de la vitesse de dissolution et ils doivent être précis dans le dossier technique ; toutes les parties de l'appareil qui peuvent être en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes.

Donc toutes les parties métalliques en contact avec le milieu doivent être en acier inoxydable, de plus, aucun élément de l'appareil n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui d'élément de rotation [36].

II.1.2. Rôle et intérêt de dissolution

Le test de dissolution possède une importance capitale pour s'assurer de la qualité des médicaments chaque fois qu'il y a changement dans le processus de fabrication, tels que l'usage de nouveaux excipients, la révision des machines, le changement de site de production...

Dans les pays en voie de développement où les ressources nécessaires pour mener à bien les études de biodisponibilité (*in vivo*) sont limitées, le test de dissolution impliquant la comparaison des courbes de dissolution entre la référence et les génériques peuvent suffire pour s'assurer de la qualité de cette dernière [37].

Selon la nature du principe actif, la directive européenne prévoit que, dans certaines circonstances, une étude *in vitro* par un test de dissolution peut suffire et remplacer l'étude de bioéquivalence à condition qu'une bonne corrélation des données *in vitro*/ *in vivo* soit établie [38].

L'intérêt de l'essai de dissolution est de contrôler une formulation et expliquer le comportement biopharmaceutique en cours de :

- Pré formulation : choix du principe actif...
- Développement : Etude comparative entre plusieurs formes pour :
 - Optimiser la formulation.
 - S'assurer que la libération est totale.
 - Mesurer la vitesse à laquelle le principe actif contenu dans la forme se dissout dans un milieu donné.
- Contrôle qualité : contrôle la reproductibilité inter lots. Fixation des normes de dissolution [35].

II.1.3. Mécanisme de la dissolution

Le test de dissolution détermine la quantité cumule du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans **la figure II.1** [39].

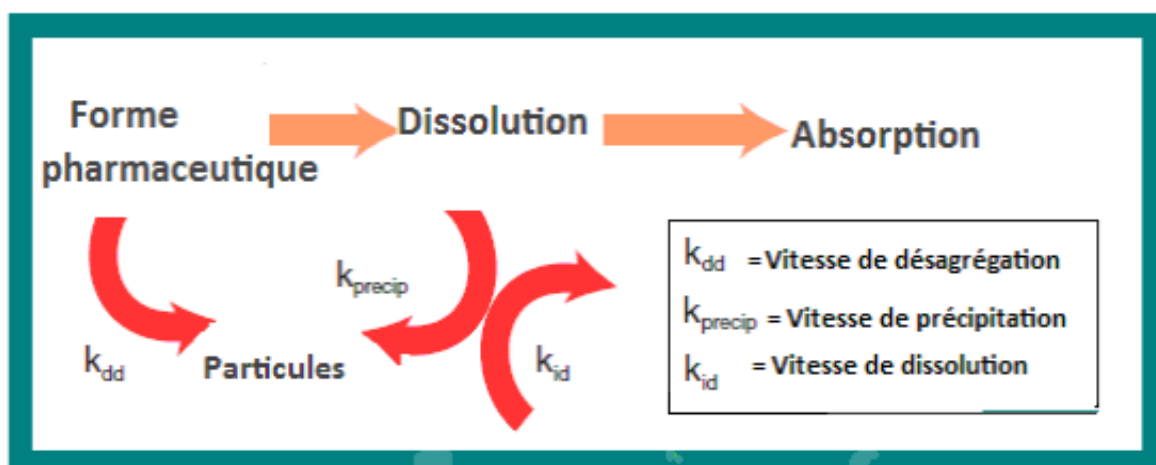


Figure II. 1 : Processus de dissolution d'un principe actif [39].

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide évaluées lors de la formulation (par exemple : les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution. Lors de la deuxième étape de dissolution, les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple : sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules.

II.1.4. Facteurs influençant le test de dissolution

Les facteurs interférant dans une détermination de la vitesse de dissolution peuvent être classés en [40] :

➤ **Facteurs dépendant du médicament :**

- Les propriétés physico-chimiques du principe actif : solubilité, granulométrie, polymorphisme.
- Les excipients : Liants, délitants, lubrifiants, tensioactifs, diluants.
- La forme pharmaceutique : Nature de la forme galénique, procédé de fabrication, conditions de conversion, interactions principe actif/excipients.

➤ **Facteurs dépendants de la méthode de dissolution :**

- L'appareillage : agitation, méthode de prélèvement, filtration, vibrations.
- Les paramètres de dissolution : nature, pH et volume du milieu de dissolution, vitesse de rotation, temps de prélèvement, température, gaz dissous.

II.1.5. Facteurs liés aux processus de fabrication

a. Méthode de granulation :

La vitesse de dissolution des substances peu soluble, augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [41].

b. Compression :

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un rôle, elle augmente la vitesse de dissolution par augmentation de la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la densité et de la dureté [41].

II.2. Essai de dissolution des formes solides**II.2.1. Principe**

Le test de dissolution est une méthode d'évaluation in vitro de la vitesse et du taux de libération de principe actif pour toutes les phases de développement d'un nouveau médicament, permettant de faire une étude de la cinétique de dissolution d'un médicament quelconque dans un milieu donné. Il est aussi un outil d'évaluation lors d'un développement d'un générique, par la comparaison des profils de dissolution à celui du médicament, pour évaluer l'uniformité et démontrer la stabilité d'une forme pharmaceutique donnée. Le test in vitro est une étape préliminaire pour prédire le comportement du médicament in vitro et de sa performance.

II.2.2. Conditions opératoires

Les principales conditions opératoires portent sur le milieu de dissolution, à savoir [42] :

- Type d'appareil ;
- Vérification de la température du milieu ;
- Centrifugation ou filtration (type du filtre) ;
- Le volume et la composition du milieu de dissolution (eau distillée, milieu gastrique ou intestinal artificiels) ;
- La vitesse d'agitation de la palette ou du panier (de 50 à 120 rotations par minute) ;
- Le débit pour la cellule à flux continu ;
- Le mode de prélèvement, le nombre d'essais et l'intervalle de prélèvement.

II.2.3. Milieux de dissolution

Si la solubilité de principe actif varie peu en fonction du pH, on prend de l'eau pure ce qui facilite le dosage. Si maintenant la solubilité varie en fonction du pH, il faudra prendre alors un milieu gastrique artificiel, puis un milieu intestinal artificiel. Le mieux aux conditions physiologiques [39]. Quelques milieux de dissolution sont représentés dans le **Tableau II.1**.

Tableau II. 1 : Exemples de milieux de dissolution [42].

pH	Milieu de dissolution
pH 1,0 (pH gastrique)	HCl
pH 1,2 (pH gastrique)	NaCl, HCl
PH 1,5 (pH gastrique)	HCl
pH 4,5 (pH jujenum)	Tampon phosphate ou acétate
pH 5.5 et 5,8 (pH duodenum)	Tampon phosphate ou acétate
pH 6,8 (pH intestinal)	Tampon phosphate
pH 7,2 et 7,5	Tampon phosphate

II.2.4. Choix du volume du milieu

Le volume du milieu de dissolution recommandé est compris entre 500ml et 1000ml, 900ml est le volume le plus couramment utilisé pour l'appareil à panier et à palette.

II.2.5. Choix de la vitesse d'agitation

En général, avec l'appareil à palette et à panier, la vitesse de rotation est comprise entre 50 et 100 rotations par minute (rpm), et en tout cas ne doit pas être supérieur à 150 tr/min.

Pour l'appareil à flux continu, le débit est normalement ajusté à une valeur comprise entre 4 ml/min et 50 ml/min.

II.2.6. Choix des temps et du nombre de prélèvements

Ces paramètres doivent être établis en fonction de la classification biopharmaceutique et de la rapidité de la dissolution.

Les résultats du test sont évalués et interprétés en fonction de la destination de l'essai. Si le test est utilisé pour le contrôle de qualité inter lots (reproductibilité des fabrications), les résultats doivent être évalués en fonction des limites et des spécifications fixées. Si par contre le test est utilisé comme test de caractérisation (évaluation biopharmaceutique, études de développement de formulation), les résultats sont habituellement évalués par des comparaisons de profils.

Pour les formes à libération immédiate, le test de dissolution dure généralement 30 à 60 min.

Dans la plupart des cas, un seul temps de prélèvement est suffisant pour le contrôle de routine des lots. Les spécifications typiques pour la quantité de principe actif dissous, exprimées en pourcentage par rapport à la teneur en étiquette, sont supérieur ou égales à 80%. Lorsque le test est utilisé comme outil de caractérisation (évaluation biopharmaceutique, études de développement de formulation...) la comparaison des profils est nécessaire. Dans ce cas, plusieurs points allant de 10 à 60 min sont collectés de façon à caractériser les parties ascendantes et le plateau de la courbe de dissolution.

Pour les formes à libération prolongée, au moins trois points pour caractériser le profil de libération in vitro dans le contrôle de routine. D'autres points d'échantillonnage peuvent être nécessaires aux études de développement de la formulation. Un premier point est choisi pour éviter une libération trop rapide de la substance active « dose dumping » ; le temps choisi correspond en général à un taux de dissolution 20 % à 30%. Un point intermédiaire est choisi pour définir le profil de dissolution de la forme et correspond par conséquent à un taux de libération d'environ 50%. Un dernier point est choisi pour vérifier qu'il y a libération complète de la substance active, c'est-à-dire, selon l'acceptation la plus courante, supérieure à 80%.

II.3. Méthodes de dissolution

La pharmacopée européenne décrit trois méthodes de dissolution ; à savoir la méthode à palette tournante, méthode à panier tournant et la méthode à cellule à flux continu [42].

II.3.1. Méthode à palette tournante :

Le récipient contenant le milieu de dissolution est en verre borosilicé. Il est cylindrique à fond hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve dans l'axe du récipient à une distance déterminée du fond. C'est l'appareil qui convient le milieu dans la plupart des cas [42].

II.3.2. Méthode à panier tournant

C'est une méthode qui consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante [42]. **La figure II.2** suivante montre un dissolutest appareil de dissolution :



Figure II. 2 : Appareil à palette tournante

L'appareil utilisé pour la réalisation de ce test est constitué de :

- Récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000ml en verre borosilicaté, munis de couvercles évitant l'évaporation et comportent un orifice permettant l'introduction d'un thermomètre et le prélèvement.
- Un agitateur constitué d'une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette.
- Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température constante du milieu de dissolution.

II.3.3. Méthode à cellule à flux continu

Plus rarement, il est possible d'utiliser un appareil à flux continu (**Figure II.3**). Le comprimé est déposé dans une cellule. Une pompe permet de former une pression assez forte pour pouvoir faire traverser le liquide de dissolution de bas en haut à un débit horaire entre 0,3 et 3 litres [42].



Figure II. 3 : Appareil à flux continu

II.4. Comparaison des profils de dissolution in vitro

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité.

L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament soit approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production.

Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bio équivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son principe [43].

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques ;
- Méthodes modèle dépendant ;
- Méthode modèle indépendant ;

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendante nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 , adopté par les organismes de réglementation, et inclut dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution [44].

Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation **II.1**

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \quad \text{II.1}$$

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes.

Il peut être déterminé par l'équation **II.2**.

$$f_2 = 50 \log \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \right\} \quad \text{II.2}$$

Avec :

m : Nombre de point dans le temps ;

R_i : Pourcentage dissout de la référence au temps i ;

T_i : Pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

La fourchette acceptable du f_1 est $[0 - 50]$ et du f_2 est $[50 - 100]$. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 [44] :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu).
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation

Chapitre III
Matériels et méthodes

Ce chapitre présente l'ensemble des réactifs, du matériel et des méthodes analytiques utilisés au cours de ce travail.

III.1. Matériels

III.1.1. Matériels et accessoires de laboratoire

- Balance analytique ;
- Bêchers de 1 litre ;
- Fioles jugées de 25ml, 250ml et 1000ml ;
- Tubes à essai ;
- pH-mètre et conductimètre ;
- Eprovettes de 100ml, 1000ml ;
- Pipettes de 1ml, 5ml, 10ml ;
- Spatules ;
- Thermomètre ;
- Seringues de 5ml ;
- Micro filtre (0.45 μ m) ;
- Mortier et pilon ;

III.1.2. Matières premières

Les compléments alimentaires utilisés sont obtenus au niveau des pharmacies locales.

- Des comprimés à base de zinc (15mg) (Oligo Zinc®)
- Des comprimés à base de (zinc 10mg + la vitamine C 250mg) (Vital C +Zinc®)
- Des gélules à base de zinc (10mg) (OptiZinc®)
- Sirop à base de zinc (10mg/5ml) (natuZen®)

III.1.3. Réactifs

Les réactifs utilisés dans la préparation et dans l'étude de dissolution sont consignés dans le **Tableau III.1** :

Tableau III. 1 : Réactifs utilisés

Nom du réactif	Formule chimique	Marque	Pureté
Hydroxyde de sodium	NaOH	BIOCHEM Chemopharma	
L'acide chlorhydrique	HCl	BIOCHEM Chemopharma	36,5%
Acide nitrique	HNO ₃	Prolabo R.P.NORMAPUR	53%
Potassium hydrogènes phosphate	K ₂ HPO ₄	Prolabo R.P.NORMAPUR	
Sulfate de zinc	ZnSO ₄	LABOSI	
Acétate de sodium	C ₂ H ₃ NaO ₂	Prolabo R.P.NORMAPUR	
L'eau distillée	//	//	//

III.1.3. Appareillage et équipements

a. JAR Test

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un JAR test de marque **Velp Scientifica** (**Figure III.1**) à agitateurs multiples permettant de respecter les conditions standards d'analyse, condition de base pour l'obtention de résultats fiables et reproductibles. Il se compose de 6 agitateurs fonctionnant à vitesse réglable 10~250 tr/min, par tiges agitatrices en acier inox à hauteur variable, même en marche, panneau arrière éclairé pour simplifier l'observation des échantillons. Il nécessite des béchers de 1000 ml de forme basse.



Figure III. 1 : Appareil de dissolution marque Velp Scientifica.

b. Spectromètre d'absorption atomique

La Spectrométrie d'absorption atomique (SAA) est une technique de spectroscopie atomique servant à déterminer la concentration des éléments métalliques ainsi que les métalloïdes dans un échantillon. Ceux-ci sont atomisés à l'aide d'une flamme alimentée d'un mélange de gaz ou d'un four et permet de quantifier les éléments recherchés de l'ordre du ppb. L'analyse se base sur l'absorption de photons par des atomes à l'état fondamental.

L'appareil utilisé dans ce travail est de marque "Thermo Scientific 2000 series" est représenté sur la **Figure III.2.**

Le mode opératoire consiste en l'analyse des échantillons préparés après dilution avec une solution d'acide nitrique en passant successivement le blanc et les solutions les échantillons. Une courbe d'étalonnage est établie par utilisation des étalons de concentrations bien définies. La lecture des absorbances est faite pendant 10 secondes et les mesures sont faites en double. Les concentrations en zinc des échantillons sont obtenues à partir des valeurs des absorbances.



Figure III. 2 : Photographie de l'Appareil de Spectrométrie d'absorption atomique Thermo Scientific 2000 Series.

c. Spectrophotomètre UV-Visible

Pour déterminer la concentration en vitamine C (acide ascorbique) dans les comprimés (zinc 10mg + vitamine C 250mg) le dosage de principe actif est effectué par la méthode spectrophotomètre UV-visible moyennant un spectrophotomètre de la marque **Thermo Scientific** (**Figure III.3**). Il s'agit d'un appareil à double faisceaux couplé, piloté par un micro-ordinateur.

Des cuves en quartz de 1cm d'épaisseur (trajet optique) sont utilisées pour introduire les échantillons, le tracé des spectres d'absorption de l'acide ascorbique est effectué à la longueur d'onde 245 nm.

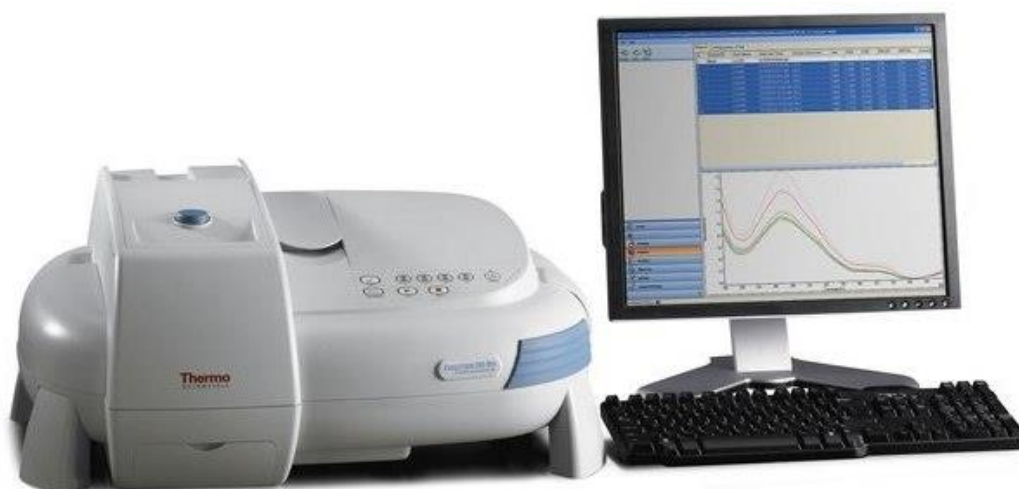


Figure III. 3 : Photographie du Spectrophotomètre UV-Visible marque Thermo Scientific.

d. Spectromètre à plasma à couplage inductif (ICP)

L'ICP (Inductively Coupled Plasma) : la Spectrométrie à plasma à couplage inductif est utilisée pour l'analyse de la composition des traces de nombreux types d'échantillons pouvant être dissout dans un liquide (souvent de l'eau, un solvant ou un acide) peuvent être soumis à l'ICP pour déterminer les quantités exactes d'éléments présents jusqu'à la plage des parties par milliers (ppb). L'appareille utiliser est présente dans la **Figure III.4**.



Figure III. 4 : Spectrométrie à plasma à couplage inductif

III.2. Méthodes

III.2.1. Préparions des solutions

➤ **Hydroxyde de sodium NaOH 0.1M**

Dans une fiole de 250ml on introduit une masse de 4g de NaOH et on ajoute de l'eau distillée jusqu'au trait de repère.

➤ **L'acide chlorhydrique HCl 0.1M**

Dans une fiole de 250ml on verse une quantité de 2,11ml de HCl et on ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Acide nitrique HNO₃ 0.1M**

Dans une fiole de 250ml on verse une quantité de 2,24ml de HNO₃ et on ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Acide acétique 0.1M**

Dans une fiole de 250ml on verse une quantité de 1,43ml de CH₃-CO-OH et on ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Potassium hydrogènes phosphate 0.1M**

Dans une fiole de 250ml on dissout dans l'eau une masse de 3,4g de K₂HPO₄ et on ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Solution de zinc**

Dans une fiole de 250ml on introduit une masse de 1,1g de ZnSO₄, 7H₂O, on ajoute un volume d'eau et on agite jusqu'à dissolution totale du sel. On ajuste par la suite jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Acétate de Na 0.1M**

Dans une fiole de 250ml on dissout une masse de 2,07g de $\text{CH}_3\text{COO-Na}$ dans l'eau distillée. On ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

III.2.2. Préparations des milieux de dissolution

➤ **Essai de dissolution**

Nous avons travaillé dans différents milieux de dissolution ; l'eau distillée et les milieux tampons à différents pH (pH=1.2 ; pH=4.5 ; pH=6.8) et l'acide nitrique.

➤ **Pour le milieu Acide HCl 0.1N**

Dans une fiole de 250ml on verse un volume de 2.11ml de HCl et on ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Pour le milieu Acétate (Tampon acétate de pH 4.5)**

Dans une fiole de 1000 ml on verse la solution préparée de 250ml de chacune d'acide acétique et d'acétate de sodium et ensuite nous complétons avec de l'eau distillée jusqu'au trait de repère, puis nous ajustons le pH si nécessaire

➤ **Pour le milieu Phosphate (Tampon phosphate de pH 6.8)**

Dans une fiole de 1000ml on verse la solution préparée de 250ml de chacune de Potassium hydrogènes phosphate et d'Hydroxyde de sodium NaOH et ensuite nous complétons avec de l'eau distillée jusqu'au trait de repère, puis nous ajustons le pH si nécessaire.

➤ **Pour le milieu Acide nitrique**

Dans une fiole de 250ml on verse une quantité de 1,43ml de HNO_3 et on ajuste jusqu'au trait de repère avec de l'eau distillée.

➤ **Préparation des étalons**

-Préparation de la solution à 100ppm de zinc

Dans une fiole de 50 ml introduire 5ml de solution mère de zinc (1000ppm) et on ajoute 0.5ml d'acide nitrique et puis compléter le volume avec de l'eau distillée.

III.2.3. Conditions opératoires de test de dissolution :

- Milieux de dissolution (pH=1.2 ; pH=4.5 ; pH=6.8) ; Eau distillée)
- Volume de dissolution : 900ml ou 450ml ;
- Type d'agitation : palette ;
- Vitesse d'agitation : 60 tr/min ;
- Temps de test (t=10min ; 20min ; 30min ; 45min ; 60min) ;
- Température : (T ambiante =28°C ou T=50°C)

III.2.4. Mode opératoire

Tests réalisés sur les trois formes pharmaceutiques : comprimé de zinc, comprimé de (zinc + la vitamine C), gélule, sirop pour chaque milieu de dissolution :

- Remplir chaque récipient avec un volume de 900ml du milieu de dissolution (milieu pH=1.2 ; pH=4.5 et pH=6.8 ou eau distillée) à température ambiante de 28°C ;
- Introduire dans chaque récipient un comprimé de complément alimentaire de zinc de 15mg ;
- Prélever après chaque 10min d'agitation, un volume de 5ml à partir de chaque récipient à l'aide d'une seringue par intervalle de temps (t=10min ; 20min ; 30min ; 45min et 60min) ;
- Filtrer chaque échantillon à l'aide d'un filtre seringue (0.45µm).

Les échantillons sont analysés par l'une des méthodes utilisées qui sont : la (Spectrométrie d'Absorption Atomique(SAA), la spectrophotométrie UV-Visible et l'ICP (Inductively Coupled Plasma).

III.3. Dosage de l'acide ascorbique

III.3.1. Dosage spectrophotométrique de l'acide ascorbique pur

III.3.1.1. Préparation de la gamme d'étalonnage

Afin de déterminer la quantité de vitamine C (acide ascorbique) dissoute des comprimés analysés, nous avons utilisé la méthode de dosage par spectrophotométrie UV-Visible.

Pour cela, nous avons d'abord établie une courbe d'étalonnage. Pour se faire, nous avons préparé une gamme de dilutions (étalons) à partir d'une solution mère d'acide ascorbique de concentration connue. Ensuite, on mesure l'absorbance de chaque étalon.

- On prépare une solution mère d'acide ascorbique de 10 mM, par dissolution de 0,0176g d'acide ascorbique dans 100ml d'eau distillée froide à pH=5 et on ajoute trois gouttes d'acide phosphorique pour stabiliser l'acide ascorbique dans sa forme réduite.
- Dans 9 tubes à essais, on effectue différentes dilutions à partir de la solution mère selon le tableau III.1.

Remarque : Les dilutions ont été faites dans un bac rempli de glace pour préserver les conditions opératoires, et chaque essai est répété 3 fois.

Tableau III. 2 : Dilutions de la solution mère d'acide ascorbique.

Numéro de tube	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Volume de la solution d'acide ascorbique (ml)	0	0,2	0,25	0,33	0,5	0,66	0,75	0,8	1
Volume d'eau distillée (ml)	10	9,8	9,75	9,67	9,5	9,34	9,25	9,2	9
Concentration finale en acide ascorbique (mM)	0	0,2	0,25	0,33	0,5	0,66	0,75	0,8	1

La densité optique est mesurée à 245 nm dans une cuve en quartz à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible.

III.3.1.2. Dosage de l'acide ascorbique contenu dans un comprimé de Zinc + Vitamine C

La manipulation a été effectuée pour un comprimé d'un complément alimentaire à base de zinc contenant 250mg de vitamine C (d'acide ascorbique).

- ✓ Dissoudre le comprimé de zinc, préalablement broyé finement à l'aide d'un mortier, dans 450ml d'eau distillée.
- ✓ Ajouter quelques gouttes d'acide phosphorique.
- ✓ Plusieurs dilutions ont été réalisées pour effectuer le dosage spectrophotométrique.

A partir de la courbe d'étalonnage obtenue précédemment, on déduit la concentration en acide ascorbique pour chaque dilution. Chaque dilution est répétée trois fois.

Chapitre IV
Résultats et discussions

Dans ce chapitre, nous regroupons les résultats et les discussions des tests de dissolution des trois formes pharmaceutiques contenant le zinc : comprimés de zinc de 15 mg, comprimés (zinc 10mg + vitamine C 250mg), gélule à 10mg, sirop à 10mg/ 5ml.

Etude de la cinétique de dissolution

IV.1. La courbe d'étalonnage obtenu

La courbe d'étalonnage a été établie par dosage des différents étalons préparés selon la procédure décrite dans le chapitre III. La quantité de zinc contenu dans ces derniers, a été déterminée par la méthode de la Spectrométrie d'Absorption Atomique (SAA). Les mesures sont effectuées à la longueur d'onde caractéristique de l'élément Zn ($\lambda_{\max} = 214 \text{ nm}$). Le tracé de cette courbe est représenté sur la figure IV.1.

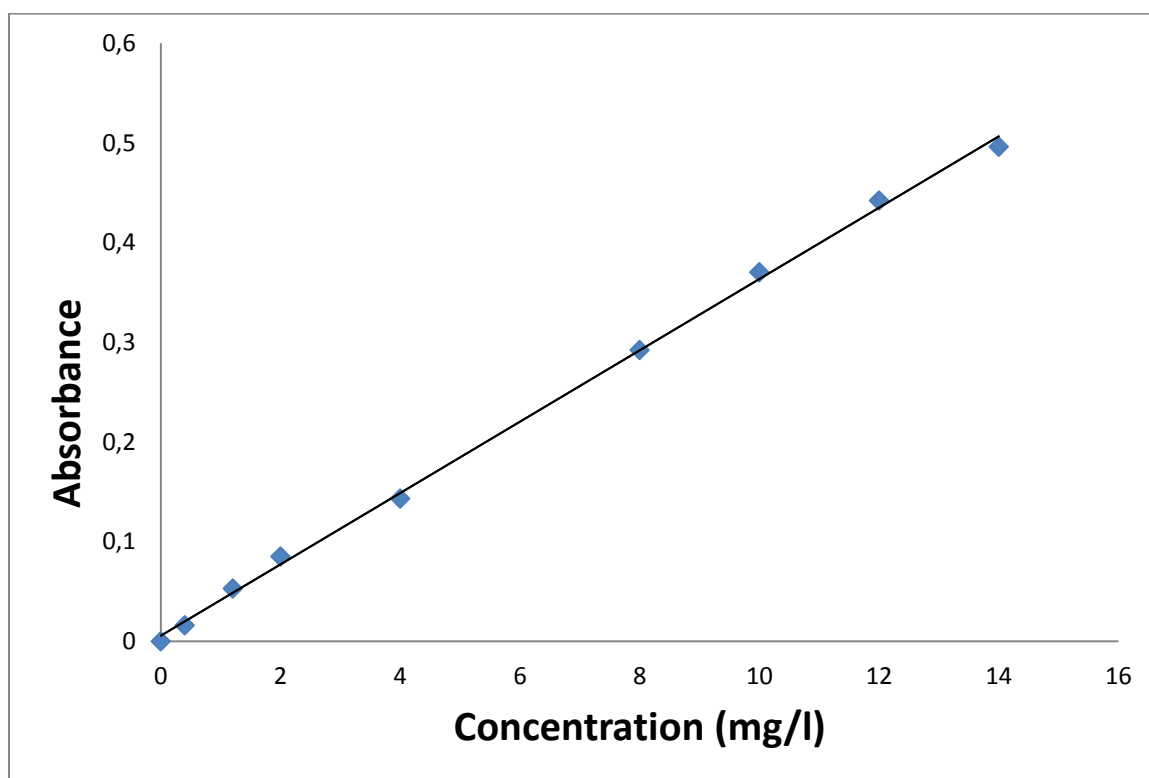


Figure IV. 1 : Courbe d'étalonnage relative à l'analyse du Zinc par SAA à $\lambda_{\max} = 214 \text{ nm}$
[Absorbance=0.098*[concentration de zinc], $r^2=0.999$]

IV.2. Détermination de la quantité de zinc se trouvant dans les formulations étudiées

Afin de se rapprocher de la quantité réelle de Zn qui se trouve dans les différentes formulations testées dans ce travail, nous avons procédé à une dissolution de comprimé ces dernières dans l'eau distillée chauffée à 50°C. Les analyses ont été effectuées par la méthode ICP pour une meilleure précision. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV.1:

Tableau IV. 1 : Résultats d'ICP

Elément (ppm)	Echantillons		
	Comprimé de zinc (15mg)	Comprimé de zinc(10mg)/vitamine C	Gélule de zinc (10mg)
Zn (mg/l) (450 ml)	29,530	20,761	19,512
Zn (mg/l) (450 ml)	28,561	19,915	19,158
Valeur moyenne (mg/ unité)	12,9705	9,1421	8,6785

IV.3. Résultats de dissolution des différentes formes galéniques étudiées dans les différents milieux

IV.3.1. Forme comprimée de zinc (15 mg)

Les résultats de dissolution des comprimés de zinc à 15 mg, sont obtenus selon les conditions de dissolution décrite dans la monographie de l'USP [45]. Chaque valeur représente le pourcentage de dissolution des comprimés de zinc dans chacun des milieux testés. Ces résultats nous ont permis de tracer le profil de dissolution des comprimés de zinc à 15mg (figure VI.2).

-A T=50°C

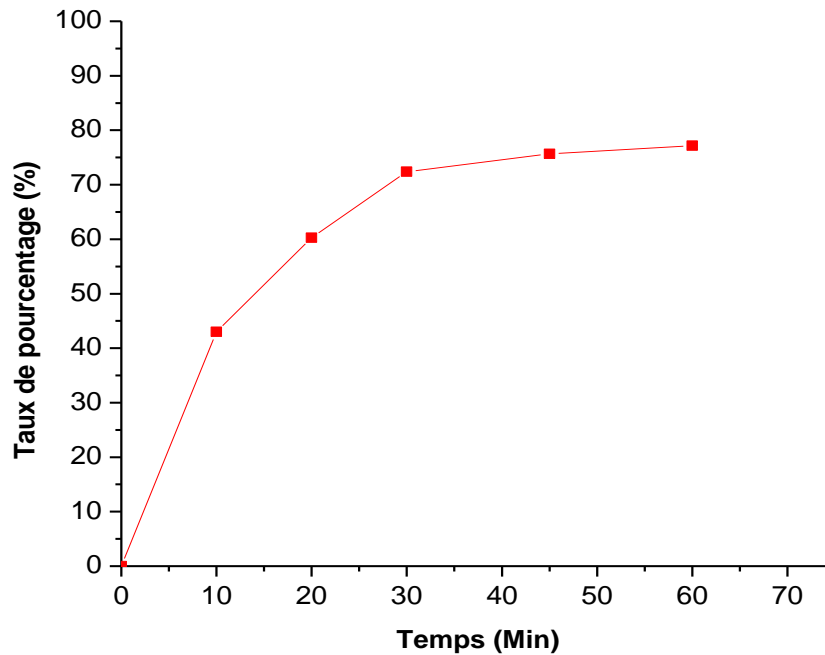


Figure IV. 2 : Profil de dissolution d'un comprimé à 15 mg de zinc dans l'eau distillée à T=50°C.

Discussion

Le taux de dissolution est important en diluons le comprimé à base de zinc 15mg ou il atteint 80% dans l'eau distillée à T=50°C.

Donc le milieu Eau distillée à une température de 50°C a donné un meilleur pourcentage de dissolution que les autres milieux à température ambiante, ce qui est dit que l'effet de température est important pour un taux de dissolution meilleur.

-A T=28°C

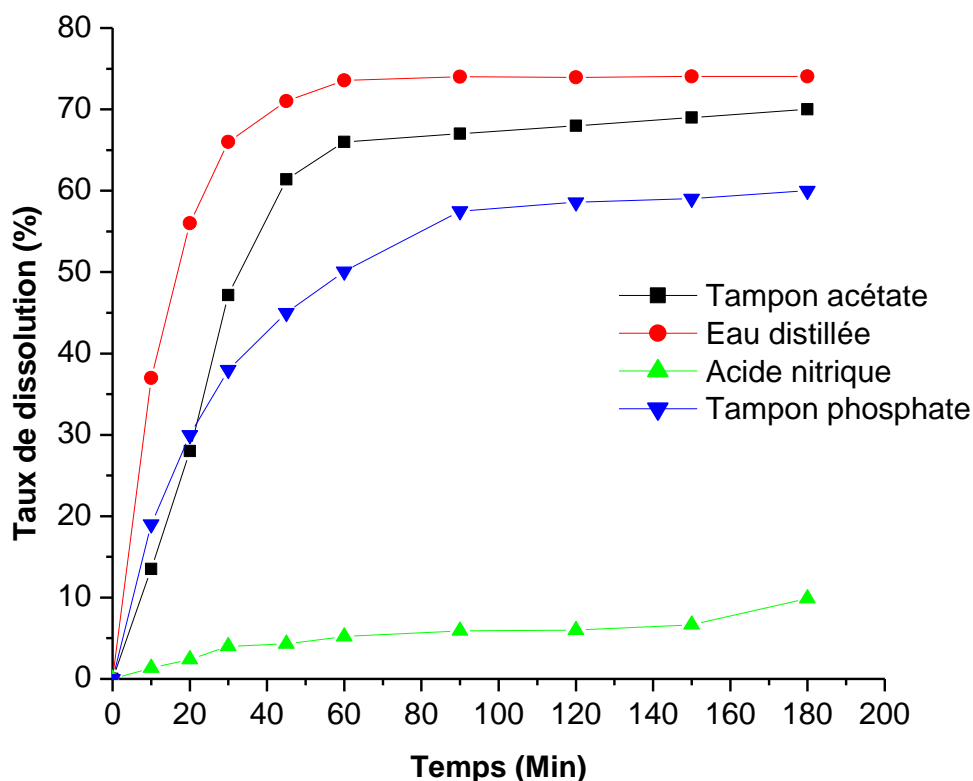


Figure IV. 3 : Profil de dissolution des comprimés de zinc dans différents milieux de dissolution.

Discussion

Les résultats obtenus montrent que le pourcentage de dissolution varie selon le milieu. On observe une croissance du taux de dissolution en fonction du temps. Le temps d'équilibre est autour de 60 minutes. Cette augmentation est assez accentuée dans les 45 premières minutes puis évolue lentement jusqu'à atteindre l'équilibre.

IV.3.2. Forme sirop à base de zinc 10mg/5ml

Les résultats de la dissolution du zinc contenu dans un sirop à 10 mg/5ml sont obtenus selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP [45]. Ces résultats sont représentés en pourcentage de zinc dissout, analysé par la SAA. Le profil de dissolution de sirop dans les différents sont représentés sur la figure IV.4.

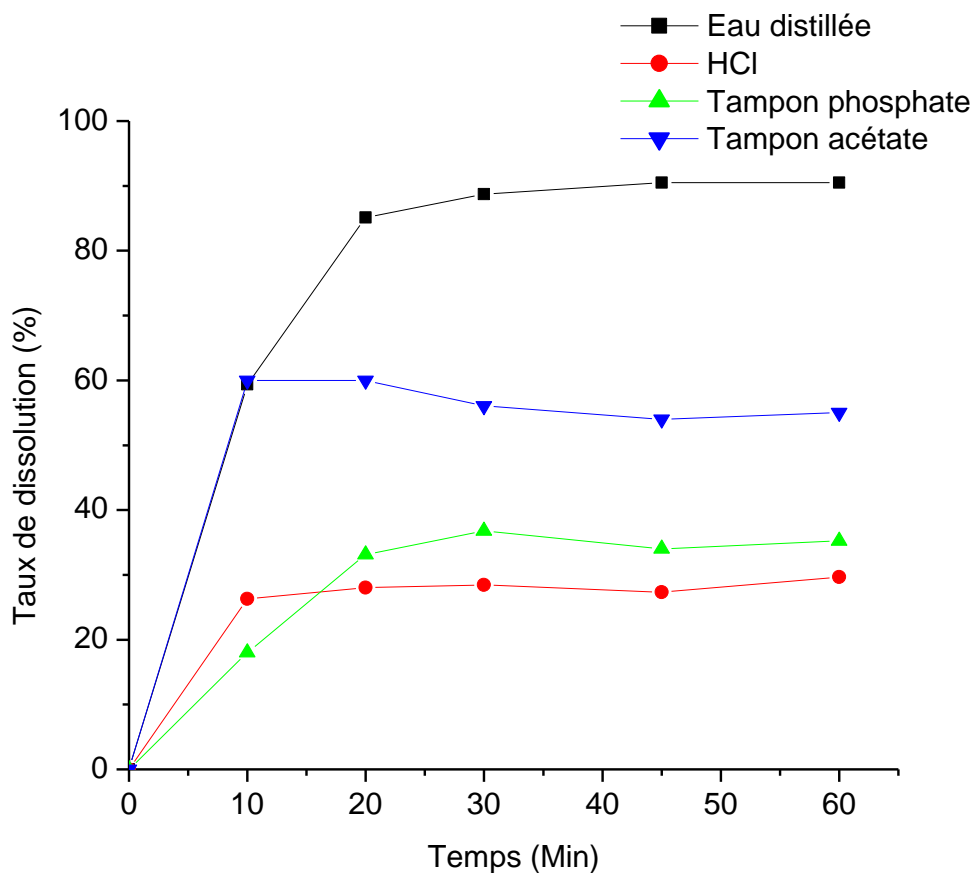


Figure IV. 4 : Profil de solubilisation du zinc de sirop contenu dans chaque milieu de dissolution.

Les résultats indiquent que le taux de solubilisation du zinc qui se trouve dans le sirop est le plus élevé dans l'eau distillée. Un rendement de 85% est au bout de 20 minutes. Dans les milieux tampon phosphate pH = 6.8 et HCl pH=1.5 le taux de dissolution atteint seulement 40% et 30%, respectivement. Cela peut être attribué à une diminution de solubilisation du zinc ionique dans des milieux à force ionique relativement élevée.

IV.3.3. Forme gélule à base de zinc 10mg

Les résultats obtenus de la dissolution du zinc contenu dans des gélules à 10 mg de zinc nous ont permis de tracer le profil de dissolution du zinc contenu dans ces gélules dans différents milieux de dissolution.

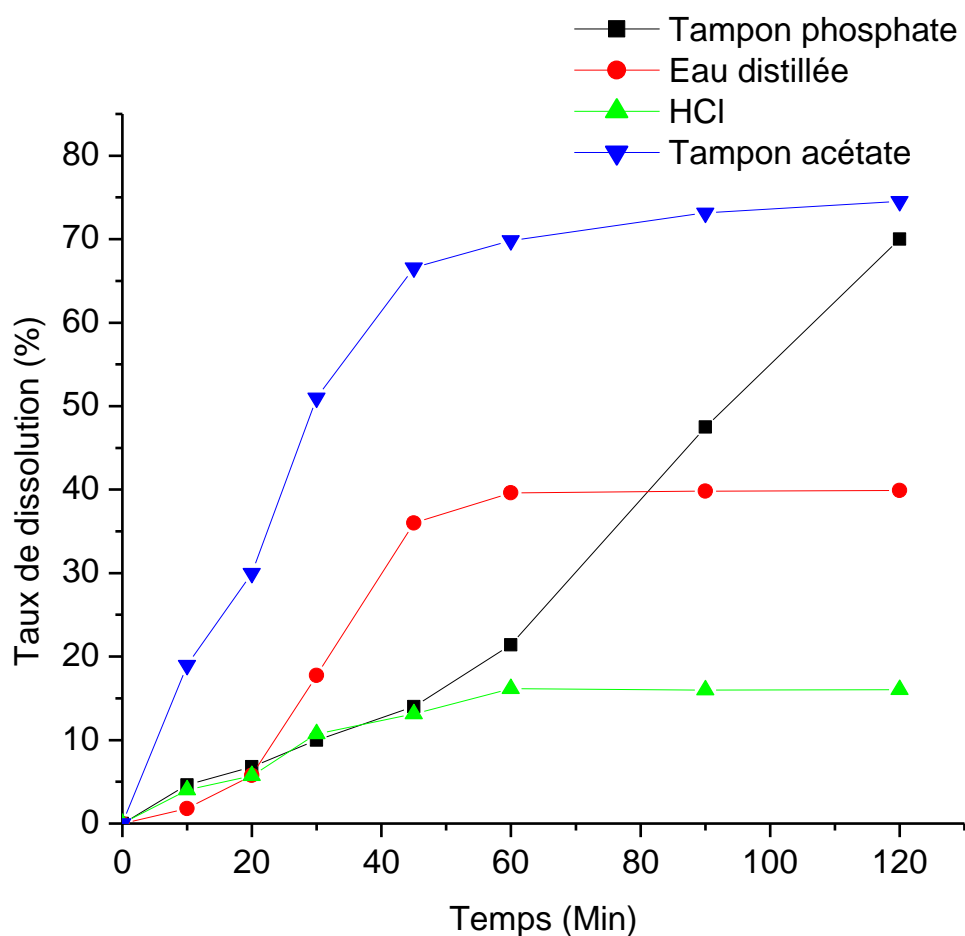


Figure IV. 5 : Profil de dissolution de gélule à 10mg du zinc dans les différents milieux de dissolution.

Discussion

Les résultats indiquent que le taux de dissolution du zinc se trouvant dans la gélule est plus élevé dans le milieu tampon acétate (pH=4.5) avec un rendement de 75% obtenu à t = 60 minutes. Ce milieu paraît être le plus favorable à la libération du Zn à partir des gélules, cela peut être expliqué par le fait que ce milieu permet une attaque plus efficace de l'enveloppe de la gélule. Le milieu HCl est le moins favorable pour cette dissolution.

IV.3.4. Forme comprimée de (zinc 10mg + vitamine C 250mg)

Les résultats de la dissolution du zinc contenu dans les comprimés de zinc à 10 mg + 250mg vitamine C, sont représentés par le tracé des profils de dissolution des comprimés dans les différents milieux de dissolution.

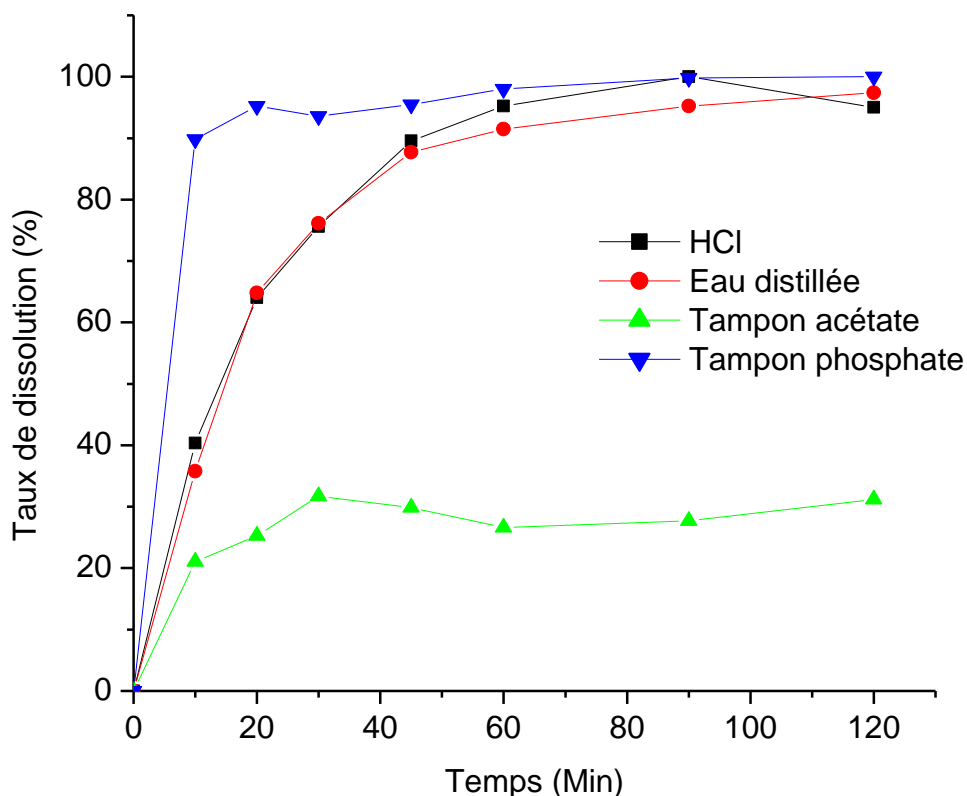


Figure IV. 6 : Profil de dissolution du zinc contenu dans les comprimés (zinc 10mg + vitamine C 250mg) dans les différents milieux de dissolution.

Discussion

Au regard des courbes présentées sur la figures (IV.5), nous observons que la cinétique de dissolution du zinc contenu dans les comprimés (zinc 10 mg + vitamine C 250mg) est relativement rapide, un pourcentage de l'ordre 65% est obtenu au bout de 20 min et évolue pour arriver à 85% au bout de 45min dans les milieux eau distillée et acide HCl (pH=1.2). Ces résultats sont semblables à ceux obtenus avec les comprimés sans vitamine C, et les mêmes explications peuvent être retenues.

IV.4. Dosage de l'acide ascorbique contenu dans les comprimés zinc/vitamine C

Afin de doser la quantité de vitamine C dissoute dans les différents milieux testés, nous avons établi une courbe d'étalonnage avec des solutions étalons d'acide ascorbique dosé avec un spectrophotomètre UV-Visible à la longueur d'onde de 245nm qui est caractéristique de cet acide. La courbe d'étalonnage obtenue est montrée sur la figure IV.7.

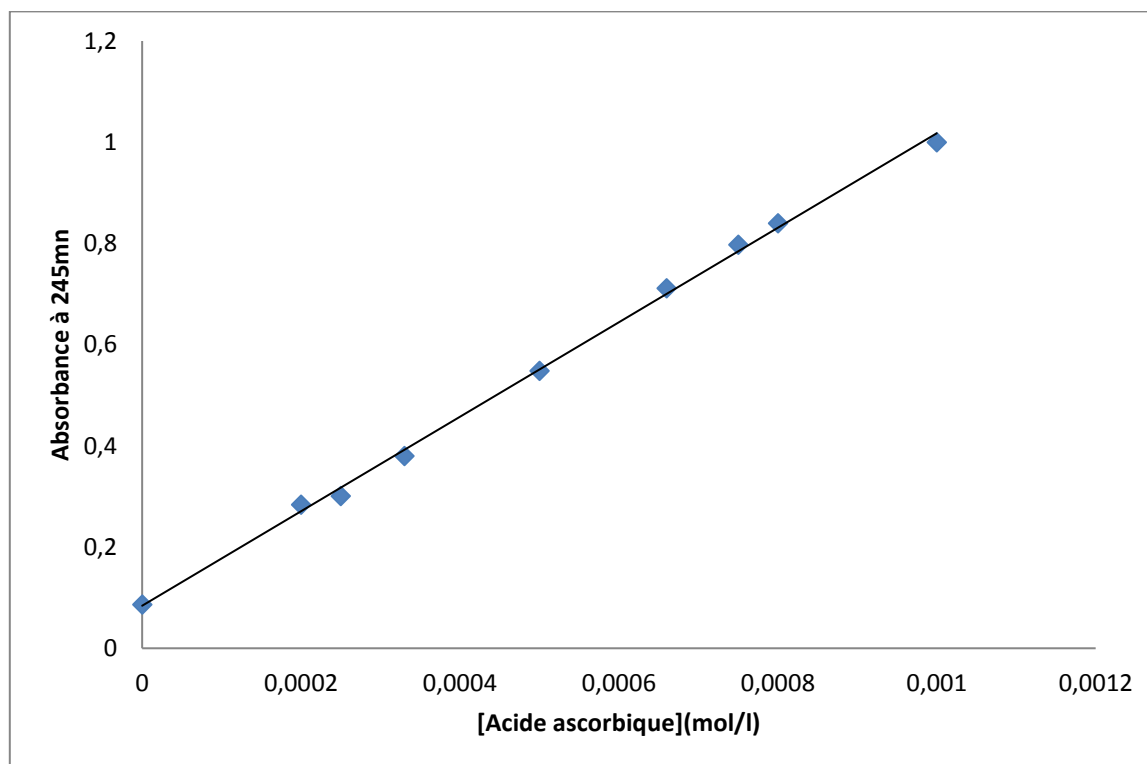


Figure IV. 7 : Droite d'étalonnage pour le dosage de l'acide ascorbique (Absorbance=933.5*[Acide ascorbique], $r^2=0.998$).

Le dosage de l'acide ascorbique (vitamine C) de l'échantillon pharmaceutique commercial comprimé de (zinc 10mg + vitamine C 250mg) a été effectuée à la longueur d'onde λ_{\max} . Les résultats obtenus sont représentés dans la figure IV.8.

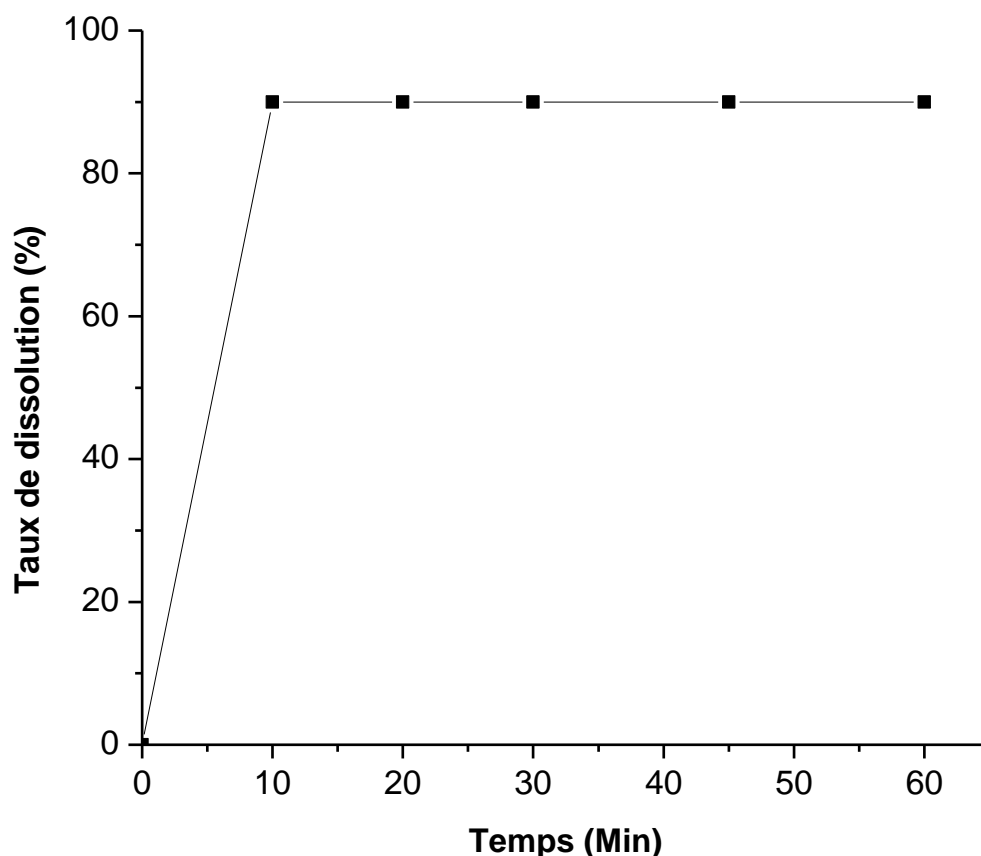


Figure IV. 8 : Dosage de l'acide ascorbique dissout à partir des comprimés zinc 10mg +vitamine C 250mg)

Discussion

Selon cette représentation (figure IV.8), le taux de dissolution atteint 90% au bout de 10 minutes et reste constant au-delà. Cela implique que la quantité restante (10%) reste non solubilisée mais avec la prolongation du temps de dissolution.

IV.5. Comparaison des profils de dissolution

IV.5.1. Pour la forme comprimée de zinc 15 mg et forme comprimé zinc/vitamine C 10mg

Les profils de la cinétique de dissolution de forme comprimé (15mg) et zinc/vitamine C (10mg) à base de zinc représentant le taux de pourcentage de dissolution à une température de $T=50^{\circ}\text{C}$ et $T=28^{\circ}\text{C}$ dans l'eau distillée sont illustrés respectivement dans la figure IV.9 et figure IV.10.

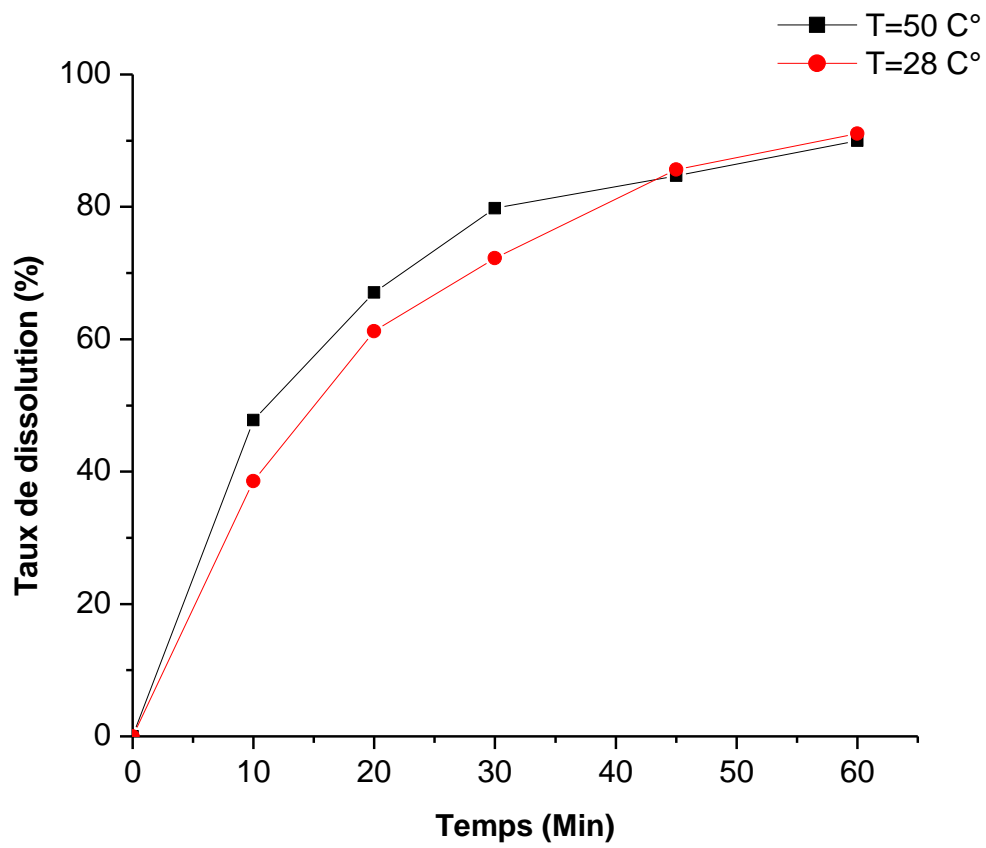


Figure IV. 9 : Profils de la cinétique de dissolution de forme comprimée de zinc (15 mg).

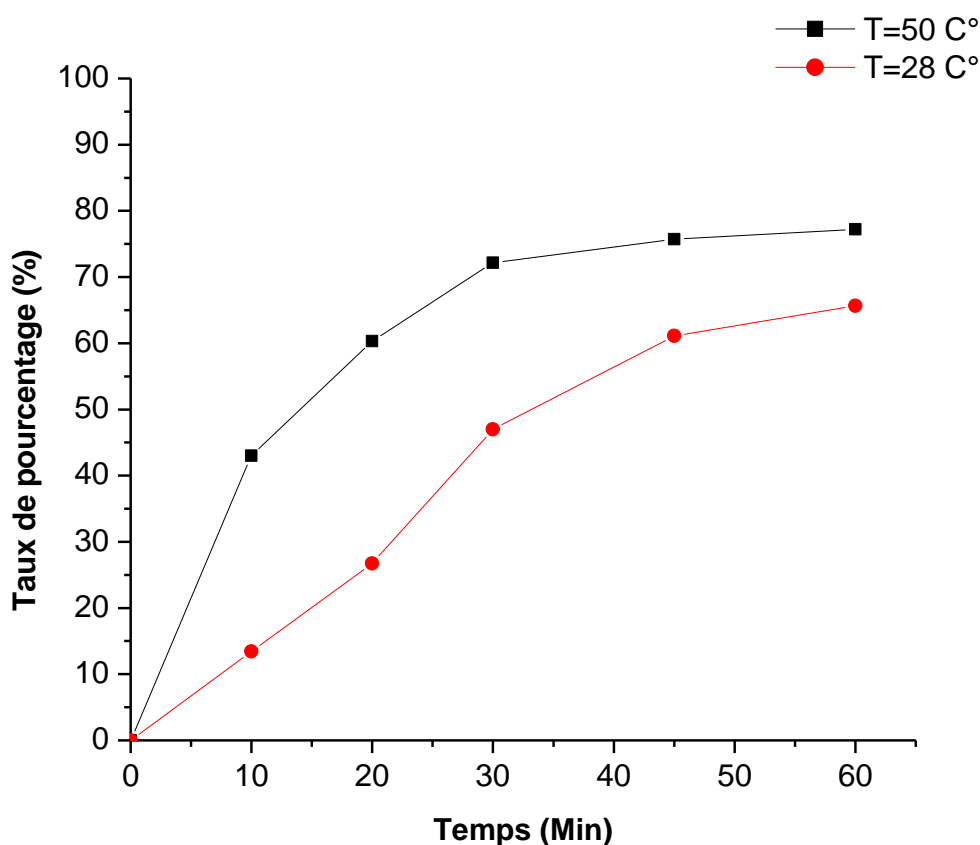


Figure IV. 10 : Profils de la cinétique de dissolution du zinc de forme (zinc 10mg + vitamine C 250mg).

D'après les graphes illustrés sur la **figure IV.10**, nous remarquons que les profils de dissolution du comprimé à base de zinc étudié à deux différentes température ($T=50^{\circ}\text{C}$ et $T=28^{\circ}\text{C}$) sont presque

Calcul du facteur de similarité f_1 et f_2

Le **tableau IV.2** regroupe les résultats de similarité à $T=50^{\circ}\text{C}$ et $T=28^{\circ}\text{C}$ de deux formes

Tableau IV. 2 : Résultats de calcul de facteur f_1 et f_2

	Valeur f_1	Valeur f_2	Normes	Conclusion
Comprimé de zinc (15mg)	0,066	74,49	Si $f_1 > 10$ et $f_2 < 50$ les deux courbes sont considérées différentes	La cinétique est identique
Comprimé (zinc 10 + vitamine C 250mg)	0,349	60,94	Si $f_1 < 10$ et $f_1 > 50$ les deux courbes sont considérées identiques	La cinétique est identique

Interprétations des résultats

Les coefficients de similarité f_1 et f_2 que nous avons trouvé montrent qu'une similarité identique pour la forme comprimée et la forme comprimé (zinc 10mg + vitamine C 250mg) dans l'eau distillée.

Conclusion générale

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la cinétique de dissolution des formes pharmaceutiques des compléments alimentaires à base de zinc, qui est utilisé pour ses bienfaits dans l'organisme et plus récemment durant la pandémie du nouveau virus Covid-19. La comparaison de profils de dissolution entre les formes pharmaceutique qui est un test incontournable dans l'évaluation de la qualité et l'efficacité des médicaments, car il fournit une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir du taux de libération (dissolution) du principe actif à partir de sa forme galénique.

Dans cette étude nous avons déterminé le taux de dissolution du zinc issu de différentes formes pharmaceutiques, dans différents milieux de dissolution.

Trois formes galéniques ont été étudiées ; comprimés, sirop, gélules. Les milieux de dissolution testés sont : le tampon phosphate (pH = 6.8), le tampon acétate (pH=4.5), HCl (pH=1.2) et l'eau distillée (pH = 6).

Les résultats obtenus sont résumés comme suit :

Concernant l'étude de dissolution des comprimés dans les différents milieux :

- ✓ Le taux de dissolution varie selon le milieu, et qu'une croissance de ce taux en fonction de temps est enregistré. L'équilibre de dissolution est atteint autour de 60 minutes à une température de 28°C.
- ✓ Concernant la dissolution du sirop dans les différents milieux, il a été indiqué que le taux de dissolution du zinc se trouvant dans le sirop est le mieux dissout dans l'eau distillée et dans le milieu HCl. Un rendement de dissolution de 85% est atteint au bout de 20 minutes seulement.
- ✓ Le taux de dissolution maximal pour les gélules est atteint pendant 60 min dans le milieu HCl (pH=1.2).
- ✓ Concernant la forme comprimé zinc 10mg + vitamine C 250mg, la cinétique de dissolution du zinc est relativement rapide, Un pourcentage de 61% est obtenu au bout de 10 min seulement et atteint 85% dans l'eau distillée et le milieu HCl au maximum à l'équilibre.
- ✓ Pour le dosage de la vitamine C dans les comprimés de zinc/vitamine C aboutit à un taux de dissolution avoisinant 90% dans un temps de 10 minutes.

Le calcul des facteurs de similarité f_1 et f_2 nous a amené à conclure sur la conformité des formes formulées par rapport aux formes de référence. Les valeurs obtenues pour ces deux facteurs ont révélé une similarité identique pour les deux formes étudiées : comprimé et la forme comprimé (zinc 10mg + vitamine C 250mg) dans l'eau distillée.

Référence bibliographique

1. l'express Stylede vie.com
2. J.Menegola, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Dissolution test for citalopram in tablets and comparison of in vitro dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007
3. V.Garcia, S.Paim, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Development and validation of a dissolution test for rabeprazole sodium in coated tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2006
4. C. Rossi, L. Dias, M. Donato, A. Martins, M. Bergold, and E. Froehlich. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. *International Journal of Pharmaceutics* 2007
5. P. WEHERLE. Pharmacie galénique. Formulation et technologie pharmaceutique. MALOINE, 2007
6. www.moncoachingminceur.com
7. www.lexpress.fr
8. Agence française de sécurité sanitaire des aliments « Les apports journaliers recommandés » 12 Février 2007, AFSSA – Saisine n° 2005-SA-0331
9. Site web FIFA
10. Site web la rousse
11. Site du Synadiet : www.synadiet.org
12. Prasad, A.S., *Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991. **53**(2): p. 403-12.
13. World Health Organization, F.a.A.O.o.t.U.N., *Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. 2004. p. 230.
14. Otten, J.J., J.P. Hellwig, and L.D. Meyers, *DRI, dietary reference intakes : the essential guide to nutrient requirements*. 2006, National Academies Press: Washington, D.C. Ch. III, p. 403.
15. Shils, M.E. and M. Shike, *Modern Nutrition in Health and Disease, 10e*. 2006, Lippincott Williams & Wilkins. Ch. 13, p. 281.
16. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. 2001, The National Academies Press. Ch. 12, p. 462,466,468-470.
17. *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*, J.J. Otten, J.P. Hellwig, and L.D. Meyers, Editors. 2006, The National Academies Press. Ch. III, p. 402.

18. Brown, K.H., et al., *International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control*. Food Nutr Bull, 2004. **25**(1 Suppl 2): p. S99-203.
19. Erdman, J.W., I.A. MacDonald, and S.H. Zeisel, *Present Knowledge in Nutrition*. 2012, Wiley. Ch. 34, p. 525.
20. Cf. Lehmann&Voss&Co. (2020): "PureWay-C™: Reine und fortschrittliche Methode zur Bereitstellung von Vitamin C", consulté le 11 mars 2021.
21. King, J.C., D.M. Shames, and L.R. Woodhouse, *Zinc homeostasis in humans*. J Nutr, 2000. **130**(5S Suppl): p. 1360S-6S.
22. Livingstone, C., *Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition*. Nutr Clin Pract, 2015. **30**(3): p. 371-82.
23. www.la-vie-naturelle.com
24. Cf. Schopf, R. (2000): "Histidin-Zink – Optimierte Substitut", Deutsche Apotheker Zeitung, consulté le 11 mars 2021.
25. Cf. Mittmann, U. (2001): "Bioverfügbarkeit von Zinkpräparaten", Deutsche Apotheker Zeitung, consulté le 11 mars 2021.
26. Dr Claude LAGARDE, Dr Patricia BALARD, Dr Régis GROSDIDIER. Importance du zinc dans la défense antivirale. 22/04/2019.
27. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. 17/07/2020
28. HUG Sulfate de zinc et COVID-19 : evaluation pharmacologique, 21.04.2020
29. Journal D'informations pharmacologie «COVID-19, apport Dun Zinc : Bienfaits & Méfaits». P6
30. J.M.AIACHE ; J.G.BESMER ; P.BURI ; PP.MLESNE et collaborateurs « Traité de biopharmacie et pharmacocinétique ».
31. Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition 2009.
32. Shayne Cox Gad Production and Processes 1^{ière} édition 2008
33. Mark R.Berry, Michael D, Likar Pfizer, Statistical assessment of dissolution and drug release profile similarity using a model-dependent approach Global. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2007.

34. . Mansouri, étude comparative du test de dissolution entre deux produits générique et princeps à base de prednisolone présentes sous des comprimés orodispersibles. Mémoire de fin d'études, faculté des sciences, chimie pharmaceutique, UMMTO, 2012.
35. Saeed A. Qureshi. Developing Discriminatory Drug Dissolution Tests and profiles Some Thoughts for Consideration on the Concept and Its Interpretation. Dissolution Technologies ; NOVEMBER 2006
36. Shah, V.P., Y., Sathe ,P.,(1998) In vitro dissolution profiles comparison – statistics analysis of the similarity factor, f_2 . Pharm.Research 15(6).
37. Even-Adin, D., DeMuylder , J.A., Sternon ;J., (2002) Les génériques : essentiellement similaire bioéquivalents mais non identiques. Journal de Pharmacie de Belgique 57.
38. Guidance for Industry Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. center for drug evaluation and research august 1997.
39. Cynthia K. Brown, Hitesh P.Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound; Pharmaceutical Technology 2004.
40. L. Elberbouchi, Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expérience cas de l'amlodipine comprimé. Thèse de doctorat en pharmacie, Université Mohammed faculté de médecine et de pharmacie -rabat, 2010.
41. J.CCHAUREIL, BROSSARD, Abrégé de la pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition, 2001
42. Pharmacopée européenne 6^{ème} EDITION Tome.1 2008
43. Shein-Chung Chow, JEN-PEI LIU. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3^{ème} édition, 2008
44. Panos Macheras, Athanassios Iliadis. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics Homogeneous and heterogeneous approaches 1^{ière} édition, 2006
45. The United States pharmacopoeia-National formulary, USP30-NF25, May 1, 2007

Résumé

L'essai de dissolution est un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques. Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent.

L'objectif de ce travail est d'étudier la cinétique de dissolution des formes pharmaceutiques des compléments alimentaires (comprimés (15mg), gélules (10mg) et sirop (10mg/5ml)) à base de zinc qui sont obtenus dans les pharmacies locales dans les différents milieux (milieu HCl ; milieu tampon acétate de pH=4.5 ; milieu tampon phosphate de pH=6.8 ; milieu acide nitrique et l'eau distillées) ou nous avons déterminé le taux de dissolution du zinc issu de ces différentes formes pharmaceutiques.

Les résultats obtenus nous ont montré que le taux de dissolution varie selon le milieu, et qu'une croissance de ce taux en fonction de temps.

Mots clés : l'essai de dissolution , zinc , formes pharmaceutique, compléments alimentaires

Abstract

Dissolution testing is an important factor in the development and control of dosage forms. It is intended to determine the greater or lesser ability of the dosage forms to allow the active ingredient(s) they contain to pass in solution in a given medium.

The objective of this work is to study the kinetics of dissolution of pharmaceutical forms of food supplements (tablets (15mg), capsules (10mg) and syrup (10mg/5ml)) based on zinc which are obtained in local pharmacies in the different media (HCl medium ; acetate buffer medium with pH=6.8 ; nitric acid medium and distilled water) where we determined the rate of dissolution of the zinc these different pharmaceutical forms.

The results obtained showed us that the dissolution rate varies depending on the medium, and that this rate increases, as a function of time.

Key words : dissolving test, zinc, pharmaceutical forms, food supplements.