

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Thème

**OPTIMISATION ET
FORMULATION D'UNE SOLUTION
BUVABLE A BASE D'UNE PLANTE
MEDICINALE « AJUGA IVA »**

Présenté par :

M.^{elle} MANSOUR Fadya

M.^{elle} OUAROU Hayet

Encadré par :

M^{me} : ZERMANE Faiza

M^{elle} : SALEM Zineb

Promotion 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

شَهِدَ اللَّهُ أَنَّهُ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ وَالْمَلَائِكَةُ وَأُولُو

الْعِلْمِ قَائِمًا بِالْقِسْطِ لَا إِلَهَ إِلَّا هُوَ الْعَزِيزُ

الْحَكِيمُ (18)

Avant Propos

الحمد والشكر لله

*Simple, sont les mots que nous utilisons, mais grand est notre
Sentiment, plein de gratitude, et sincère sont nos sentiments à
Vos égards.*

Nous dédie ce modeste travail à :

*« A mon très cher et dévoué père M'hammed, A ma très chère et précieuse
mère Samia ».*

*Sans votre présence, vos encouragements, votre patience et vos énormes
sacrifices, je n'aurais jamais pu arriver à réaliser ce travail.*

Puisse Dieu tous puissant, vous prête santé, bonheur et longue vie

A mes très Chers frères Ismail et Mohammed

A ma très chère sœur Nadjet

A mon très chère binôme : Fadya

*A mon cher fiancé Youcef pour leur encouragement, leur aide et
compréhension et surtout pour leur soutien morale.*

*A toute ma famille et la famille de mon fiancé et tous mes cousines Asma,
Ihcene, Dounia, Ichrak, Ikram, Anfel, Meriem, Hiba, Maroua et mes amies
Fadya, Faiza, Hannane, Hadjer.*

Pour leur encouragement.

Remerciements

Comme le veut la tradition, la page de remerciements, est une tâche difficile qu'aucune expression, ni aucun geste, ne peut combler mes sentiments envers les gens, à qui cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance, la patience et la générosité.

Tous nos remerciements ainsi que de la profonde foi sont portés au premier lieu à Dieu, qui nous avons donné la force et le courage afin de réaliser ce travail.

*En premier lieu nous remercions mon encadreur **M^{me}** « **ZERMANE Faiza** » Professeur à l'Université Saad Dahleb Blida, qui a suivi le travail de cette thèse et pour tout le temps et l'intérêt qu'elle nous avons consacrée à notre travail. Sa bienveillance et ses conseils nous a dirigées, et sa grande expérience de chercheur nous a beaucoup appris, qui nous la respecte énormément sa disponibilité et ses remarques pertinentes.*

*En second lieu, nous adressons nos sincères remerciements à nous Co-promotrice **M^{me}** « **SALEM Zineb** », nous la remercions pour nous avons profité de ses connaissances scientifiques, pour ses nombreux conseils avisés qui nous 'ont facilité les travaux de cette recherche et pour son orientation pendant toute la période de travail.*

Enfin, Nous exprimons nos vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

*Nous tenons à remercier également monsieur **B.Cheknane** Professeur à l'Université de Saad Dahleb Blida pour nous avoir*

encadré et guidé comme promoteur, pour les informations, ces conseils qu'il nous avons fournis.

*Nous tenons à remercier madame **Pr. HADJ ZIANE** Professeur à l'Université de **Blida**, chef d'option de pharmacie Industrielle.*

Aussi, nous adressons nos plus profonds remerciements aux membres de jury pour d'avoir accepté de nous honorer de leur présence pour juger ce travail.

On remercie tous les professeurs pour lesquels nous avons eu l'honneur d'être leurs étudiants.

Une attention toute particulière aux membres du Département de Génie des procédés pour l'aide les techniques et le travail administratif qu'ils nous ont apportées.

*A tous le personnel et tous mes collègues qui nous ont soutenu tout au long de mes études, au niveau de l'université **Saad Dahleb Blida** et surtout au niveau du laboratoire 'CPIMAE'.*

Remerciements

Comme le veut la tradition, la page de remerciements, est une tâche difficile qu'aucune expression, ni aucun geste, ne peut combler mes sentiments envers les gens, à qui cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance, la patience et la générosité.

Tous nos remerciements ainsi que de la profonde foi sont portés au premier lieu à Dieu, qui nous avons donné la force et le courage afin de réaliser ce travail.

*En premier lieu nous remercions mon encadreur **M^{me}** « **ZERMANE Faiza** » Professeur à l'Université Saad Dahleb Blida, qui a suivi le travail de cette thèse et pour tout le temps et l'intérêt qu'elle nous avons consacrée à notre travail. Sa bienveillance et ses conseils nous a dirigées, et sa grande expérience de chercheur nous a beaucoup appris, qui nous la respecte énormément sa disponibilité et ses remarques pertinentes.*

*En second lieu, nous adressons nos sincères remerciements à nous Co-promotrice **M^{me}** « **SALEM Zineb** », nous la remercions pour nous avons profité de ses connaissances scientifiques, pour ses nombreux conseils avisés qui nous 'ont facilité les travaux de cette recherche et pour son orientation pendant toute la période de travail.*

Enfin, Nous exprimons nos vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

*Nous tenons à remercier également monsieur **B.Cheknane** Professeur à l'Université de Saad Dahleb Blida pour nous avoir*

encadré et guidé comme promoteur, pour les informations, ces conseils qu'il nous avons fournis.

*Nous tenons à remercier madame **Pr. HADJ ZIANE** Professeur à l'Université de **Blida**, chef d'option de pharmacie Industrielle.*

Aussi, nous adressons nos plus profonds remerciements aux membres de jury pour d'avoir accepté de nous honorer de leur présence pour juger ce travail.

On remercie tous les professeurs pour lesquels nous avons eu l'honneur d'être leurs étudiants.

Une attention toute particulière aux membres du Département de Génie des procédés pour l'aide les techniques et le travail administratif qu'ils nous ont apportées.

*A tous le personnel et tous mes collègues qui nous ont soutenu tout au long de mes études, au niveau de l'université **Saad Dahleb Blida** et surtout au niveau du laboratoire 'CPIMAE'.*

المخلص

يهدف هذا العمل أولاً إلى دراسة الفعالية العلاجية لمركبات الإكديسترويدات الموجودة في نبات شندقورة على عقم الإناث من خلال البدء بمرحلتين ، الاستخلاص بمساعدة الموجات فوق الصوتية والتنقية ، بهدف تحديد العائد الأمثل للمستخلص.

بعد التعرف على هذه الستيرويدات من خلال تقنيات التحليل وهي "الأشعة فوق البنفسجية المرئية والأشعة تحت الحمراء وكروماتوجرافيا الطبقة الرقيقة" للحصول على خلاصة.

ثانياً ، تطوير مراحل تصنيع المحاليل الفموية بناءً على نبات شندقورة .

Abstract

This work aims firstly to study the therapeutic activity of the ecdysteroids present in the *Ajuga iva* plant on female sterility by starting with two stages the extraction assisted by ultrasound and the purification, with the aim of determining the optimal yield of extract. .

After the identification of these ecdysteroids by techniques of analysis namely "uv-visible and infrared and thin layer chromatography" to obtain an extract.

Secondly, the development of the stages of manufacturing oral solutions based on the *Ajuga iva* plant.

Résumé

Ce travail vise dans un premier temps à étudier l'activité thérapeutique des ecdystéroïdes présents dans la plante *Ajuga iva* sur la stérilité féminine en commençant par deux étapes l'extraction assisté par ultrason et la purification, dans le but d'obtenir un extrait.

Après l'identification de ces ecdystéroïdes par des techniques d'analyses à savoir « uv-visible et infrarouge et CCM » pour but de déterminer le rendement optimal en extrait.

Dans un deuxième temps l'élaboration des étapes de fabrication des solutions buvable à base de la plante *Ajuga iva*.

Le sommaire

Introduction générale.....	01
-----------------------------------	-----------

Chapitre 01 : Revue bibliographique

1.1	La phytothérapie.....	03
1.1.1	Introduction.....	03
1.1.2	Définition de la phytothérapie.....	03
1.1.3	Différentes types de la phytothérapie.....	03
1.1.4	Les avantages de la phytothérapie.....	04
1.1.5	Importance de l'utilisation de la phytothérapie dans le monde.....	04
1.2	Généralités sur la plante médicinale Ajuga Iva	05
1.2.1	Description de la plante.....	05
1.2.2	Distribution géographique et habitat.....	06
1.2.3	Les propriétés thérapeutiques et usage de la plante Ajuga Iva	06
1.2.4	Toxicité d'Ajuga Iva.....	07
1.2.5	Les principes actifs d'Ajuga Iva.....	08
1.2.6	Les travaux réalisés sur la plante Ajuga Iva	11
1.3	Plan d'expérience	13
1.3.1	Introduction.....	13
1.3.2	Définition.....	14
1.4	Procédé d'extraction.....	15
1.4.1	Introduction.....	15
1.4.2	Définition.....	15
1.4.3	Les techniques d'extractions.....	15
1.4.4	Types d'extraction	17
1.5	Solution buvable.....	19
1.5.1	Définition.....	19
1.5.2	Conservation des solutions buvables.....	19
1.5.3	Composition d'une solution buvable.....	19
1.5.4	Les avantages et les inconvénients de la solution buvable.....	20

Chapitre 02 : matériels et méthodes

2.1	Introduction.....	22
2.2	Présentation des sites.....	22
2.3	Protocole d'extraction.....	22
2.4	Caractérisation de l'extrait.....	26
2.4.1	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge(IRTF).....	26
2.4.2	Spectrophotométrie UV-Visible.....	26
2.4.3	Chromatographie sur couche mince.....	26
2.5	Préparation des solutions buvables à base de la plante <i>Ajuga iva</i>	26
2.5.1	Protocole de fabrication de solution buvable.....	28

Chapitre 03 : Résultats et discussion

3.1	Introduction.....	30
3.2	Résultats d'extraction.....	30
3.2.1	Propriétés organoleptiques des extractions.....	30
3.2.2	Teneur d'extraits obtenus.....	30
3.2.3	Analyse statistique.....	33
3.3	Caractérisation d'extraction.....	35
3.3.1	Résultats du spectre IR.....	35
3.3.2	Résultats de la spectrométrie UV-Visible.....	36
3.3.3	Résultats de la chromatographie sur couche mince.....	36
3.4	Résultats d'une formulation et optimisation d'une solution buvable.....	38
3.5	Caractérisation de la formulation.....	38
3.5.1	Dosage par spectrométrie UV-Visible.....	38
3.5.2	Analyse statistique.....	40

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1.1 : Présentation de la plante <i>Ajuga Iva</i>	05
Figure 1.2 : La structure chimique d'iridane	09
Figure 1.3 : La structure chimique de 20-Hydroxyecdysone.....	11
Figure 1.4 : La structure chimique de Makisterone.....	11
Figure 1.5 : La structure chimique de Cyasterone R=H.....	11
Figure 1.6 : La structure chimique de 24,25-Dehydroprecysterone.....	11
Figure 1.7 : La structure chimique de 24,28-Dydromakisterone.....	11
Figure 1.8 : La structure chimique de 22-Oxocyasterone.....	11
Figure 1.9 : La structure chimique de setrone	11
Figure 1.10 : La solution buvable.....	21
Figure 2.1 : Les fleures d' <i>Ajuga Iva</i> sèches.....	22
Figure 2.2 : Les fleures d' <i>Ajuga Iva</i> fraîches.....	22
Figure 2.3 : Extractions des 03 échantillons.....	23
Figure 2.4 : La filtration sous vide d'échantillons.....	23
Figure 2.5 : La décantation d'extrait de la plante.....	24
Figure 2.6 : Séchage d'extrait dans l'étuve.....	24
Figure 2.7 : Produit dessous dans le solvant.....	24
Figure 2.8 : Produit dans la centrifugeuse.....	24
Figure 2.9 : La préparation de la solution buvable.....	28
Figure 2.10 : La solution buvable préparée.....	28
Figure 2.11 : La spectrométrie UV.Visible.....	29
Figure 2.12 : Histogramme des effets des différents facteurs sur le rendement.....	32
Figure 3.1 : Effet d'éthanol sur le rendement.....	32
Figure 3.2 : Effet le temps sur le rendement.....	33
Figure 3.3 : Effet la température sur le rendement.....	33
Figure 3.4 : Effet d'éthanol sur le rendement.....	34
Figure 3.5 : Surface de réponse correspondant au couple éthanol-temps.....	34
Figure 3.6 : Surface de réponse correspondant au couple temps temps-température...34	
Figure 3.7 : Surface de réponse correspondant au couple éthanol-température.....	34
Figure 3.8 : Spectre IR de la matière active.....	35

Figure 3.9 : Spectres UV-Visible de la matière active.....	36
Figure 3.10 : Plaque de silice sans la lampe UV.....	37
Figure 3.11 : Plaque de silice avec la lampe UV.....	37
Figure 3.12 : Courbe d'étalonnage pour le dosage du PA.....	39
Figure 3.13 : Histogramme des effets des excipients sur l'aspect.....	40
Figure 3.14 : Histogramme des effets des excipients sur le dosage.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Principales caractéristiques culturelles d' <i>Ajuga Iva</i>	05
Tableau 02 : Nomenclature du plant <i>Ajuga Iva</i>	06
Tableau 03 : Les solvants testés par ultrasons à partir de la matière végétale	17
Tableau 04 : Matrice d'expérience en variables centrées et réduites 01.....	25
Tableau 05 : Matrices d'expériences en variable centrées et réduites 02	27
Tableau 06 : Les caractéristiques organoleptiques des huiles extraites.....	30
Tableau 07 : Conditions opératoires et rendements d'extrait du plan factoriel complet..	31
Tableau 08 : Rapport frontaux des taches après la révélation par la lampe UV.....	36
Tableau 09 : La composition, l'aspect et le dosage des solutions buvables.....	37
Tableau 10 : Les concentrations des solutions diluées en PA et leurs absorbances.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS

A.IVA	Ajuga Iva.
P.A	Principe active.
DL50	Dose létale en 50%.
Eth	Ethanol.
U.V	Ultra violet-visible.
I.R	Infrarouge.
C.C.M	Chromatographie sur la couche mince.
D.O	Densité optimale.

Les références

- [01] ZEGHAD Nadia, (July 2008), Etude de contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique «Thymus vulgaris, Rosmarinus officinalis »et évaluation de leur activité antibactérienne, university mentouri canstantine p23.
- [02] ABES Star, (January 2014), Le médicament à base d'une plante médicinale en Europe : statut enregistrement, contrôle, CEIE centre d'étude international et Européennes
- [03] BENGHANOU Mhamedla, (Sptember 2012), La phytothérapie entre la confiance et mefiance
- [04] NOSTRO et al., (2000) BAHORUN, (1997) FOUCHE et al., (2000) «agronomie plante médicinale» p 22.
- [05] DERFALOU Assia et GHADRI Halima (May 2017), Etudes des plantes phytothérapeutique des nomades en Algérie Steppique, M'sila, Djelfa p 7-10
- [06] SAMIA Aouadhi (2010), Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle faculté médecine de Tunisie p 23.
- [07] ELINE Pasedeloup Grenez (July 2019), Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation.
- [08] ABOU Fayza (july 2016), Etude phytochimique, évaluation de l'activité antiradicalaire et recherche d'effet hémolytique d'extraits isolés de la partie aérienne d'Ajuga iva L. Schreb. « Chendgoura » p 26.
- [09] CHABIRA Zeyneb et TAYOUB Ilham (2019), Inventaire des plantes médicinales de Dréat (M'sila, Algérie).
- [10] V. Fintelmann et R. F Weiss. Manuel pratique de phytothérapie. Edition VIGOT.
- [11] EL Hilaly, January, (2007). Les propriétés pharmacologiques, ethnobotaniques et phytochimiques d'Ajuga iva. A Guide to Medicinal plants in North Africa, P.20
- [12] Bennaghmouch, L., Hajjaji, N., Zellou, A., Cherrah H. (2001)., Etude Pharmacologique d'Ajuga iva. Ed : Masson. 284.
- [13] Paul Iserin. CHEDIRA k (1991) (2001), Larousse des plantes médicinales identification, préparation, soin. Edition Larousse 2001. Contribution à l'étude de la pharmacopée traditionnelle de Tunisie: étude des parties aériennes d'Ajuga iva (L.) Schreb. Plantes Médicinales et Phytothérapie, 25, 100-111.
- [14] DERFALOU Assia et GHADRI Halima Saadia May,2017 Etudes des plantes phytothérapeutique des nomades en Algérie Steppique.Ed : 2017 p :03

- [15] TUTIN et al. (1972), GHEDIRA et al., (1991); HALIMI, (2004), Plante médicinale *Ajuga iva*. P 27-30.
- [16] JOSEPH H. Hulse, Polyphenols (1980) in Cereals and Legumes, International Development Research Centre, p. 217
- [17] El-Hilaly J. Tahraoui A. Zafar H. Israili. Lyoussi B. (2006). Hypolipidemic effects of acute and sub-chronic administration of an aqueous extract of *Ajuga iva* L. whole plant in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 105 p 441–448.
- [18] El-Hillaly J. (2007), Les propriétés pharmacologiques, ethnobotaniques et phytochimiques d'*Ajuga iva*. UFR Physiologie-pharmacologie. Fac des Sciences Dhar Mehraz, Fès.
- [19] DIAFAT abd ouahab , (2014) , BOUDERBALA et al ,2008, Evaluation des effets anti-arthritique et toxique de l'extrait méthanolique de l'*Ajuga iva* pp 45-48.
- [20] ZEGHAD Nadia 2008, Etude du contenu polyphénolique de deux plantes médicinales d'intérêt économique (*Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*) et évaluation de leur activité antibactérienne p 17.
- [21] BRUNETON, J.,(2009) Pharmacognosie – Phytochimie, plantes médicinales, 4^{ème} éd, revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, p1288
- [22] DIAFAT Abdelouahab, 2014 Evaluation des effets anti-arthritique et toxique de l'extrait méthanolique de l'*Ajuga iva*, p 32.
- [23] BRUNETON, J.,(2009), Pharmacognosie -Phytochimie, plantes medicinales, 4^{éd.}, revue et augmentée, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales, , 1290 p.
- [24] SARNI-Manchado, V. Cheynier,(2006), Les polyphénols en agroalimentaire, Lavoisier, Editions Tec & Doc, 2006, p 398.
- [26] KRIEF Sabrina (september 2003) ,Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées, Thèse Doctorat France p 18-50.
- [27] EL-Hillay (1994) Définition selon : (en) International Union of Pure and Applied Chemistry, Organic Division - Commission on Nomenclature of Organic Chemistry, and Commission on Physical Organic Chemistry Glossary of names of organic compounds and reactive intermediates based on structure.
- [28] DOMINIQUE Bidet, JEAN-CYR Gainault, JACQUES Perronnet, DANIEL Philibert, « Stéroïdes encyclopaedia »
- [29] Hassen ABDELKADER Elbar, SOUZAN Muhamed Baterdji, Les composants chimiques isolés à partir de la plante *Ajuga Iva*, Université El Malik Abdulaziz en Arabie Saoudite.

- [30] Laila BEN NAGHMOUCH, Najat HAJJAJI & Najib GMIRA, Flavonides d'Ajuga Iva (L) Scherb (Labiée), Acles Inst Agron vet Maroc 2002. Vol 122(1) p 25-30
- [31] JOHNSON M. H., EVERITT B. J. REPRODUCTION (2002), De Boeck Université, Saint-Laurent, p 298.
- [32] FONTBONNE A., LEVY X., FONTAINE E., GILSON C. (2007), Guide pratique de la reproduction canine et féline - MED'COM, Paris, p 272.
- [33] Marieb E. N. (1993), Anatomie et physiologie humaines - De Boeck Université, Saint-Laurent, p 1054.
- [34] JEAN-CLAUDE Chauveau JEAN-PAUL Chassaing , introduction à la methode des plans d'expériences par la méthode taguchi pp,2-3.
- [35] BREMNESS, L. (1996), L'oeil nature: Les plantes aromatiques et médicinales Bordas Nature Paris. P 303
- [36] BENJILALI B. (2004), Extraction des plantes aromatiques et médicinales cas particulier de l'entraînement à la vapeur d'eau et ses équipements. Manuel pratique. Huiles essentielles : de la plante à la commercialisation. p17-59
- [37] Luicita. LAGUNEZ RIVERA. (2006), Etude de l'extraction de métabolites secondaires de différentes matières végétales en réacteur chauffe par induction thermomagnétique directe. Thèse de l'institut national polytechnique de Toulouse, France.
- [38] France-Ida J. (1996) - Bref survol de diverses méthodes d'extraction d'huiles essentielles. Info-essence. 3 : 5-6.
- [39] Livre : « cours de pharmacie galénique » de RACHID DENINE.1-7
- [40] Journal officiel de La République Algérienne, n°44, Loi n°08-13 du 17 Radjab 1429 correspondant au 20 Juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 Février 1985 relative a la protection et à la promotion de la santé, l'article 4.1-2
- [41] AIDA Anefel, BOUDISSA Ibtissem , ZERMENE Faiza , CHADER Henni, Etude de l'effet de la plante Ajuga iva sur la fertilité féminine en vue d'une application pharmaceutique master.
- [42] KIRAN Jadhav, DINESH Dhamecha (October- December 2011), Application of uv spectrophotometric method for easy and rapid estimation of lafutidine in bulk and pharmaceutical formulation, journal Pharma Methods.

Introduction générale

Les médicaments à base de plantes sont des extraits de plantes ou des parties de plantes connus pour leurs propriétés curatives. On les appelle aussi les médicaments de phytothérapie ou botaniques. [1]

La phytothérapie est l'une des plus vieilles médecines du monde. Elle représente une alternative intéressante pour traiter et soigner sans créer de nouvelles maladies. Malgré le développement phénoménal de l'industrie pharmaceutique et chimique, l'intérêt populaire pour la phytothérapie n'a jamais cessé d'évoluer. De nos jours ces deux types de médication se retrouvent intimement liés puisque le modèle moléculaire de la plupart des médicaments mis sur le marché, ont pour origine la plante. [2][3]

Les plantes sont le réservoir de la médecine traditionnelle, elles constituent de composés potentiels attribués aux métabolites secondaires qui présentent l'avantage d'être une grande diversité de structures chimique possédant d'éventuelles activités biologiques, l'extraction est certainement la phase la plus raffinée. Elle a pour but de capter les produits les plus subtils et les plus fragiles élaborés par le végétal. [4]

Il existe plusieurs techniques d'extraction des huiles essentielles à savoir l'expression à froid, l'extraction par solvant organique volatil, l'enfleurage, l'extraction par gaz liquéfié, par fluide à l'état supercritique et aussi par distillation à la vapeur d'eau.

Comme toutes plantes médicinales, *Ajuga Iva* renferme une grande variété de composés dits secondaires se qui explique son utilisation dans la médecine traditionnelle, notamment les composés qui appartiennent à la famille des stéroïdes présentent un faible rendement.

L'objectif de la présente étude est donc, d'optimiser le rendement de l'extraction par un plan d'expérience et aussi de formuler des solutions buvables à base de cette plante.

Dans ce contexte nous avons essayé de réaliser un travail qui comprend trois parties :

- ✓ La première est une étude bibliographique qui comporte : l'importance de la phytothérapie, une description de la plante *Ajuga Iva* et de la méthode du plan

d'expérience, et aussi des généralités sur les solutions buvables.

- ✓ La deuxième partie est expérimentale, elle est consacrée à la présentation des travaux personnels et elle comporte : d'une part, l'optimisation de l'extraction en utilisant le logiciel MODDE 6, définir les essais d'optimisation, l'identification de l'extrait ainsi que les différentes étapes de la fabrication des solutions buvables à base de cette plante.
- ✓ La troisième partie consiste à présenter l'ensemble des résultats obtenus et les discussions qui en découlent.

Ces chapitres sont précédés d'une introduction générale et terminés par une conclusion et des perspectives. [5]

1.1. La phytothérapie

1.1.1. Introduction :

En Algérie les plantes occupent une place importante dans la médecine traditionnelle, qui elle même est largement employée dans divers domaines de la santé. Les remèdes utilisant les plantes sont considérés comme moins chers, sans effets indésirables.

Dans les dernières années la phytothérapie est très répondeuse, des herboristes sont partout sans aucune formation spécialisée ou connaissance scientifique sur la phytothérapie, des plantes et de mélanges pour toutes les maladies: diabète, rhumatisme, minceur et même les maladies. [6]

Définition de la phytothérapie :

Le mot phytothérapie provient de deux mots grecs (phyton – végétal et Thérapein – soigner) qui signifient essentiellement « soigner avec les plantes ». La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. [7]

1.1.2. Différents types de la phytothérapie :

- A. **Aromathérapie:** Est une thérapeutique qui utilise les essences des plantes, ou huiles essentielles, substances aromatiques sécrétées par de nombreuses familles de plantes Ces huiles sont des produits complexes à utiliser avec précaution et en respectant les doses prescrites, car ils ne sont pas totalement sans danger. [8]
- B. **Gemmothérapie:** Se fonde sur l'utilisation d'extraits alcooliques et glycéринés de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les racines. [8]
- C. **Herboristerie:** Correspond à la méthode de phytothérapie la plus classique et la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée ; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fleur, fruit, racine).La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau « décoction, infusion, macération ». Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélules de poudre de plantes sèches, que le sujet avale. [8]
- D. **Homéopathie :** à recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive : les trois quarts des souches sont d'origine végétale, le reste étant d'origine animale et minérale. [8]

E. Phytothérapie pharmaceutique : utilise des produits d'origine végétale obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés comme toute autre spécialité pharmaceutique sous forme de sirop, de gouttes, de suppositoires, de gélules. [8]

1.1.3. Les avantages de la phytothérapie :

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine, La phytothérapie offre multiples avantages. N'oublions pas que de tout temps à l'exception de ces cent dernières années, l'homme n'a pas eu que les plantes pour se soigner, qu'il s'agisse des maladies bénignes, rhume ou toux ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria. Aujourd'hui, les traitements à base des plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (qui considère comme la solution quasi universelle aux infections grave) décroît, les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus. La phytothérapie qui repose sur des remèdes naturels est bien acceptée par l'organisme, et souvent associée aux traitements classiques. [9]

Elle connaît de nos jours un renouveau exceptionnel en occident, spécialement dans le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite. [9]

1.1.4. Importance de l'utilisation de la phytothérapie dans le monde

En Afrique, jusqu'à 80 % de la population utilise la médecine traditionnelle pour répondre à ses besoins de soins de santé. Précisément, dans certains pays d'Afrique, les plantes médicinales représentent la seule source de médicaments pour près de 90 % de la population. De même, dans de nombreux pays asiatiques la médecine traditionnelle continue d'être largement utilisée, même si l'allopathie est facilement disponible. En Chine, l'utilisation des remèdes traditionnels représente 40 % de tous les soins de santé. En même temps, pour certains pays de l'Amérique Latine, il a été rapporté que 71 % de la population de Chili et 40 % de la population de Colombie ont utilisé la médecine traditionnelle. La médecine traditionnelle est également très populaire dans de nombreux pays développés parce qu'elle est fermement intégrée à des systèmes de croyance plus globaux. Tous ces chiffres montrent que les gens se tournent, de nouveau, vers la médecine traditionnelle et surtout vers les plantes médicinales. [10]

1.2. Généralités sur la plante

1.2.1. Description de la plante :

Ajuga iva ou (Chendgoura) se sont des fleurs appartenant à la famille des Lamiacées, du genre *Ajuga*. Elle est largement distribuée dans la région méditerranéenne le sud de l'Europe et le nord de l'Afrique, en particulier en Algérie, Maroc, elle est très employée dans la médecine traditionnelle pour une variété des maladies. [11]

Ajuga Iva est une plante herbacée, de goût amer de 5 à 15 cm de hauteur, à tiges vertes velues, dressée et ligneuse, à feuilles vertes 14-25 mm de longueur, linéaires, denses. Cette plante aromatique se développe dans la période étendue du printemps jusqu'à la fin de l'été. La période de floraison est au printemps entre Mai et Juin. Les fleurs sont généralement roses, et rarement jaunes ou blanche de 20 mm de longueur. Les graines sont marrons. [12]

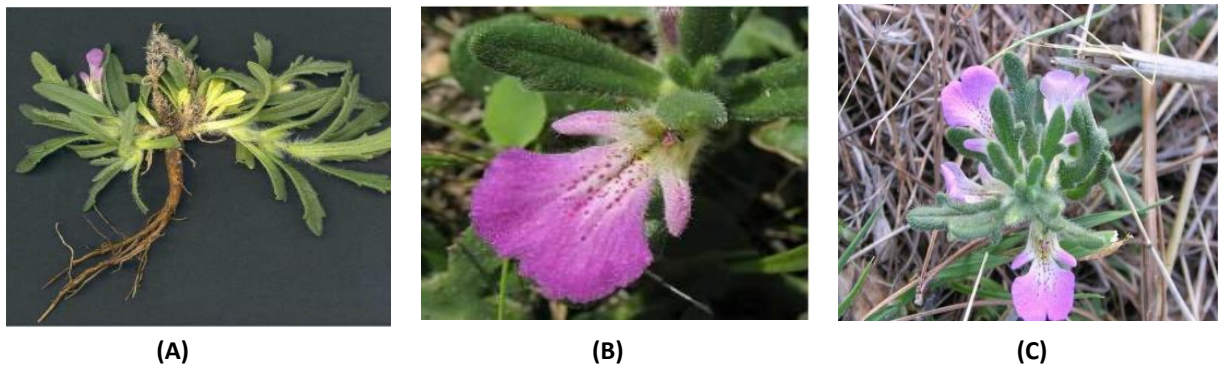


Figure1.1 : Quelques photos d'*Ajuga Iva*. (A) la plante entière, (B) la fleure, (C) les feuilles et les fleurs.

→ Le tableau suivant présente quelques caractéristiques de l'*Ajuga Iva* :

Tableau 1.2.1. : Principales caractéristiques culturelles d'*Ajuga Iva*.

Hauteur de la Plante	Diamètre de la Fleure	Floraison	L'étendue	Altitude de Croissance
<i>5 à 15 cm</i>	<i>14 à 25 mm</i>	<i>Entre mai et juin</i>	<i>Du printemps à la fin d'été</i>	<i>0 à 2700 m</i>

1.2.2. Distribution géographique et habitat:

Ajuga Iva est une plante aromatique qui se développe dans les régions montagneuses. Elle est très spontanée. On la trouve sur les sols sec et caillouteux, sur les pelouses, au bord des pistes, friches et lieux herbeux secs.

Elle est commune dans la région méditerranéenne, très répandue dans les pelouses et les forêts du Tell algérien. [13]

→ Selon la langue et la région, plusieurs noms sont attribués à cette plante à savoir :

Tableau 1.2.2. : Nomenclature de la plante d'*Ajuga Iva*. [13]

Langue	Nom
Arabe	Chendgoura, Mesk elqobour
Berbère	Taftelba, Chkentura
Français	Ivette musquée, Petit if, Bugle musquée
Anglais	Herb Ivy, Musky Bugle
Espagnole	Iva, Iva menor, Iva moscada
Italien	Iva moscada

1.2.3. Les propriétés thérapeutiques et usages de la plante *Ajuga iva*

Ajuga Iva est une plante très utilisée en médecine traditionnelle pour traiter le diabète, l'hypertension, les gastralgies, la stérilité féminine, les hémorroïdes, et pour calmer les douleurs. [14]

La richesse d'*A.iva* lui donne plusieurs propriétés :

- A. Activité antioxydante :** L'effet antioxydant d'extrait aqueux d'*Ajuga Iva* a été étudié sur des rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Cette étude montre que l'extrait d'*Ajuga iva* développe une activité antioxydante en réduisant la peroxydation des lipides et l'amélioration de l'activité des enzymes anti-oxydantes dans le plasma, les érythrocytes et les tissus des rats diabétiques. [14]
- B. Activité hypotensive:** L'effet de l'extrait des feuilles d'*Ajuga Iva* sur la pression artérielle est examiné in vivo.

- C. Activité hypoglycémique:** L'extrait aqueux lyophilisé des feuilles d'*Ajuga Iva* est examiné pour son effet hypoglycémique sur des rats normaux et des rats diabétiques Streptozotocine-induits. L'activité hypoglycémique est expérimentalement démontrée. Des études toxicologiques ont révélé que l'extrait est sans effet toxique à des doses hypoglycémiantes. [15]
- D. Activité Hypotriglycéridémique :** Une étude a été réalisée pour montrer que l'injection intraveineuse continue de l'extrait aqueux lyophilisé d'*Ajuga Iva* diminue rapidement les triglycérides sanguins. [16]
- E. Activité Anti-hypercholestérolémie:** Des études ont montré l'efficacité de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* sur l'efflux du cholestérol des tissus périphériques vers le foie en augmentant l'activité de la LCAT et atténuent l'hypercholestérolémie. [17]
- F. Activité anti-hypolipidémiant :** L'extrait aqueux d'*Ajuga Iva* possède un effet hypolipidémiant, il exerce une action contre la peroxydation lipidique des tissus chez les rats diabétiques. [18]
- G. Pouvoir sédatif :** L'extrait flavonoïdiques d'*Ajuga Iva* provoque un temps d'endormissement plus long que celui observé lors du traitement de souris et des rats traités par le tranxène. [19]

1.2.4. Toxicité d'*Ajuga Iva*

Les études réalisées n'ont révélé aucune toxicité d'*Ajuga iva*. Aucune létalité n'a été observée chez les souris traitées. La consommation de l'*Ajuga iva* par des personnes normales n'aboutit pas à la réduction de leurs glycémies, alors qu'elle a un effet hypoglycémiant chez les personnes diabétiques. Les doses orales uniques (2-4g/kg) d'un extrait aqueux lyophilisé d'*Ajuga Iva* chez les souris ou l'administration quotidienne orale de 10 mg/kg de l'extrait d'*Ajuga Iva* chez des rats pendant deux semaines n'a pas entrainer des effets indésirables. L'extrait d'*Ajuga Iva* a été évalué pour ses effets comportementaux et pharmaco-toxicologiques après l'administration aiguë et chronique par voie orale et intra- péritonéale chez les rats et les souris. Aucune toxicité n'a été observée chez les souris après une dose unique supérieure à 14 g/kg de l'extrait d'*Ajuga Iva*. Cependant, les injections intra- péritonéales simples de l'extrait d'*Ajuga Iva* (1500-5500 mg/kg) ont produit des effets nuisibles sur le comportement général et le taux de mortalité, la DL50 de la dose intra- péritonéale aiguë était 3,6 g/kg. Dans des études toxicologiques chroniques chez les rats, l'extrait d'*Ajuga Iva* (administré par voie orale à des doses quotidiennes de 100,300 et 600 mg/kg pendant 3 mois), n'a causé aucun changement des paramètres

hématologiques et biochimiques, à l'exception d'une augmentation passagère du taux des plaquettes et une diminution à court terme des taux du glucose sanguin. A la fin de l'étude, (après 3mois), l'examen histo-pathologique du cerveau, du foie et des reins a montré une architecture normale suggérant l'absence de troubles morphologiques. [20]

1.2.5. Principes actifs de l'*Ajuga Iva*

Dans la composition de la plante *Ajuga Iva*, on peut trouver plusieurs substances actives que nous citons :

A. Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des pigments végétaux de la famille des polyphénols. Presque toujours hydrosolubles ils sont responsables de la coloration des fleurs et des fruits et parfois des feuilles. Ils sont également présents dans la cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques des feuilles, assurant ainsi la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement ultraviolet. [21]

Tous les flavonoïdes possèdent le même élément structural de base : le noyau flavane qui est un squelette carboné de quinze atomes de carbones constitué de deux cycles aromatiques qui sont reliés entre eux par une chaîne en C3. [22]

B. les tannins :

Les tanins ou tannins sont des substances constituées par un mélange de glucosides et d'acide gallique.

On les rencontre, en petite quantité, dans très nombreuses plantes. Ce sont des substances phénoliques assez complexes, dotées de propriétés tannantes, elles sont également astringentes, cytostatiques et bactéricides car elles interfèrent également avec les protéines du protoplasme. Selon leurs natures chimiques ces composés sont divisés en deux classes: les tanins hydrolysables et les tanins condensés. [23]

C. Les polyphénols simples(les acides phénoliques) :

Le terme d'acide – phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Les deux groupes essentiels des acides phénoliques sont les acides hydroxybenzoïques et les acides

hydroxycinnamiques qui dérivent respectivement de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique. [24]

D. Les principes amers :

Les substances qui présentent un goût amer excitent les cellules gustatives, stimulent l'appétit et augmente la sécrétion des sucs gastriques. Ils peuvent aussi agir favorablement sur les bactéries gastro-intestinales (micro-biote).

La pharmacologie regroupe sous le nom des principes amers des substances végétales terpéniques susceptibles de libérer de l'azote, ainsi que des glucosides de diverses structures biochimiques. [25]

E. Les iridoïdes :

Les iridoïdes sont des composés monoterpéniques caractérisés par un squelette cyclopentapyranique nommé iridane, principalement sous forme d'hétérosides ou glycosides d'iridoïdes, on inclue dans ce groupe les iridoïdes non hétérosidiques et les séco-iridoïdes à cycle ouvert en 7,8.

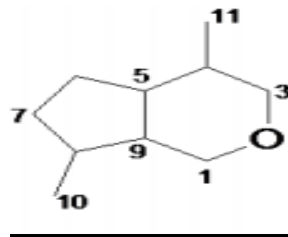


Figure 1.2 : La structure chimique de « iridane ».

Il existe plusieurs classes d'iridoïdes comme les iridoïdes hétérosidiques, les iridoïdes non hétérosidiques, les séco-iridoïdes. [26]

F. Les saponines acides:

On entend par saponosides, des hétérosides naturels dont la matière est un composé soluble à l'eau qui la rend moussante comme une eau de savon. Ces hétérosides complexes appartiennent aux terpènes cycliques ou aux stéroïdes. Ils modifient la tension superficielle de l'eau. On les emploie pour la fabrication d'émulsions, dans lesquelles une substance insoluble est mise en dispersion. Elles vont entraîner un mélange plus rapide avec la fonction aqueuse, un effet de pénétration plus grand et plus rapide de la substance dans l'eau.

Ces plantes à saponines facilitent la pénétration des autres substances au niveau de la peau et au niveau de l'intestin et aussi au niveau de toutes les muqueuses. [26]

G. Stéroïde :

Le terme générique « stéroïde » rend compte des caractéristiques physico-chimiques des premiers représentants de cette famille. Il s'agissait, en effet, d'alcools secondaires se singularisant par leur état solide cristallisé et fondant à des températures supérieures à 100 °C. Le nom « stérol », formé du mot grec stéréos = solide et de la désinence – ol, spécifique des alcools, traduit ces propriétés. Le premier de ces composés fut isolé, vers 1770, de calculs biliaires, par Poulletier de la Salle, puis trouvé également, en 1815, dans les graisses animales, par M. E. Chevreul. Il fut nommé « cholestérine » (du grec kholé = bile et stéréos = solide) en souvenir de la source où il avait été découvert initialement. En 1859, M. Berthelot, prenant en considération la fonction alcool, modifia le nom en cholestérol. Depuis lors, de nombreux autres composés voisins ont été isolés. [27]

À partir de 1936, le terme générique « stéroïde » est donné à tous les corps chimiques qui possèdent un noyau (gonane) identique ou très proche de celui des stérols, alors que la dénomination « stérol » est réservée aux seuls hydroxy-3 β stéroïdes porteurs d'une longue chaîne en 17 comme le cholestérol. [27]

A. Types de stéroïdes :

A.1 Les stéroïdes non hormonaux :

Dans ce vaste ensemble se côtoient des substances de structures assez différentes, d'activité et d'importance biologiques très variables : il s'agit des stérols, des acides, sels et alcools biliaires, des stéroïdes alcaloïdiques, des stéroïdes des venins, des hétérosides cardiotoniques, des sapogénines, des stéroïdes fossiles et des hopanoïdes (molécules apparentées aux stéroïdes).

A.2 Les stéroïdes hormonaux :

Les principaux types d'hormones stéroïdiennes en général sont les estrogènes, les androgènes, les corticostéroïdes et les ecdystéroïdes. [28]

Les principaux ecdystéroïdes sont :

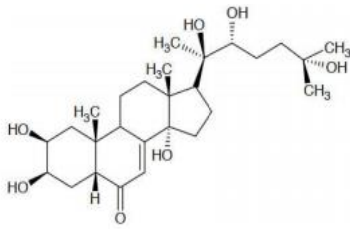


Figure 1.3 : La structure Chimique de 20-Hydroxyecdysone.

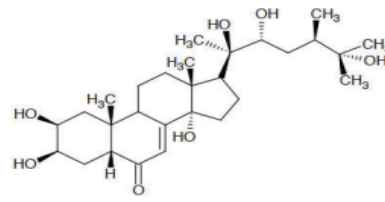


Figure 1.4 : La structure chimique De Makisterone.

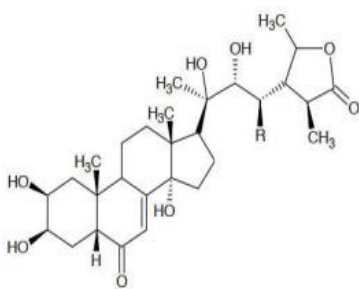


Figure 1.5 : La structure chimique De Cyasterone R=H.

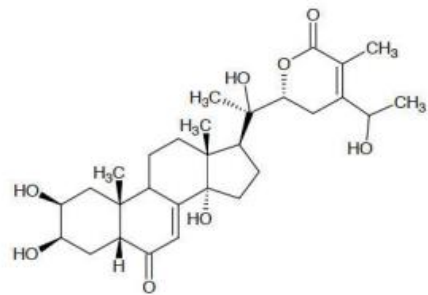


Figure 1.6 : La structure chimique De 24,25-Dehydropcyasteron.

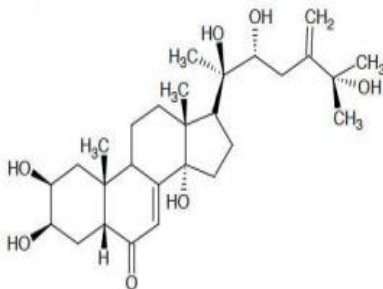


Figure 1.7 : La structure chimique 24(28)-Dydromakisterone A.

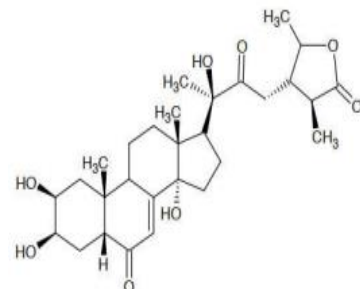


Figure 1.8 : La structure chimique de De 22-Oxocyasterone.

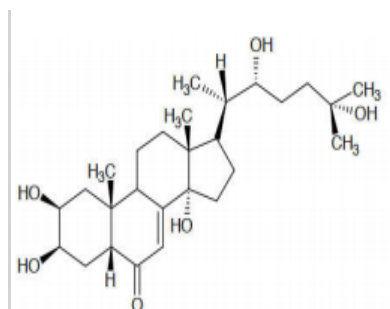


Figure 1.9 : La structure chimique De sterone. [29][30]

L'*Ajuga Iva* contient aussi les anthocyanes, les acides phénoliques et d'autres substances en particulier caféine 'acide caféique, acide chlorogénique et l'*Ajugarine*. [31]

1.2.6 Les travaux réalisés sur la plante *Ajuga iva* :

Parmi les différentes études réalisées sur la plante *A.iva*, il convient de citer les travaux suivants :

- Comme les flavonoïdes et les iridoïdes ont été isolés de cette plante (**Ghedira et al. (1991)**); il a été suggéré que la défense antioxydante chez les rats hypercholestérolémiques traités par *Ajuga iva* peut être dû à ces composés.
- Les études de (**Simmonds et Blaney (1992)**); ont montré que l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* possède un effet insecticide contre la *Spodoptera frugiperda* et *S. littoralis*.
- Les études de **Pascual- Villalobos et Robledo (1998, 1999)** ont montré que l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* inhibe la croissance de la larve *Tribolium castaneum* (70-100% de mortalité).
- L'*ivette* a une activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* et *Pseudomonas aeruginosa*(**Ben Jannet et al., 1999**).
- **En 2000(ML Bondi et al.)** a montré que l'apparition de l'antifédant 14,15-dihydroajugapitine dans les parties aériennes d'*Ajuga iva* d'Algérie.
- Les résultats des recherches (**d'El-Hilaly et Lyoussi (2002)**) et (**d'El-Hilaly et al., (2006)**) suggèrent qu'*A.iva* peut être considérée comme un agent anti-diabétique et hypolipidémique chez l'homme.
- Dans le même axe (**El-Hilaly et al, (2004)**) et ses collaborateurs ont trouvé que l'extrait aqueux d'*A.iva* a des propriétés vasodilatatrices et est donc considéré comme agent anti-hypertensif.
- **En 2007 (Chenni et al.)** ont étudié l'extrait aqueux d'*Ajuga iva* qui diminue les endommagements issus du stress oxydatif chez les rats traités par des doses élevées de cholestérol.

- En 2008, (**Bouderbala et al.**) ont montré que l'extrait aqueux lyophilisé d'*Ajuga iva* peut réduire le stress oxydant et diminuer la peroxydation lipidique chez des rats hypercholestérolémiques.
- En 2009, l'effet antioxydant de l'extrait aqueux de l'*Ajuga iva* chez des rats rendus diabétiques par injection de streptozotocine. (**Taleb-Senouci, D et al.**).
- En 2010, (**Bouderbala S et al.**) ont montré que les iridoïdes d'*Ajuga iva* augmentent l'activité des enzymes antioxydants dans les globules rouges des rats nourrit d'une alimentation riche en cholestérol.
- En 2011, l'action antifongique de l'extrait méthanolique d'*Ajuga iva* sur *Aspergillusflavus* (92.5%) et *fusarium oxisporum* (70.5%) a été étudié par **Bougandoura**.
- En 2012, une étude comparative de l'activité antispasmodique de l'extrait aqueux d'*Ajuga iva L.* et de l'ibuprofène chez les souris a été réalisé par (**Dalila Chabane et al.**).
- En 2014, (**Diafat, Abdelouahab**) a évalué des effets anti-arthritique et toxique de l'extrait méthanolique de l'*Ajuga Iva*.
- En 2015, (**Ouchene Noura et Zebboudji Lila**) ont évalué l'activité anti-radicalaire et antimicrobienne de l'extrait méthanolique de la partie aérienne d'*Ajuga Iva*.
- En 2016, profil d'empreinte digitale HPTLC des triterpènes de l'amplexicaule lamium Benth. Et *Ajuga iva L.* surveillé avec dépistage de leur effet anti-inflammatoire a été réalisé par (**Atef A El-Hela, et al.**).
- En 2017, les études de (**Jin-Jun wang, et al.**) ont montré que les phytoecdystéroïdes d'*Ajuga iva* agissent comme des antidiabétiques puissants contre les rats albinos malesdiabétiques induits par l'alloxane.
- En 2021 (**el hilaly et al.**), Ont montré que l'extrait aqueux a un effet antihypertenseur sur les rats prédisposés à l'hypertension spontanée, effets vasorelaxants ex vivo et activité in vitro des fractions. [32]

1.3. Plan d'expérience

1.3.1 Introduction :

Les plans d'expériences permettent d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des études industrielles. Ils sont applicables à de nombreuses disciplines et à toutes les industries à partir du moment où l'on recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt, y , et des variables, x_i . Il faut penser aux plans d'expériences si l'on s'intéresse à une fonction du type :

$$Y = f(X) \dots \dots \dots (1)$$

Avec les plans d'expériences on obtient le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences. Pour cela, il faut suivre des règles mathématiques et adopter une démarche rigoureuse. Il existe de nombreux plans d'expériences adaptés à tous les cas rencontrés par un expérimentateur. Les principes fondamentaux de cette science seront indiqués et les principaux plans seront passés en revue. La compréhension de la méthode des plans d'expériences s'appuie sur deux notions essentielles, celle d'espace expérimental et celle de modélisation mathématique des grandeurs étudiées. [33]

1.3.2 Définition :

La méthode des plans d'expériences (MPE) cherche à déterminer une relation entre deux types de grandeurs :

- La réponse : qui correspond à la grandeur physique étudiée ;
- Les facteurs : qui correspondent aux grandeurs physiques modifiables par l'expérimentateur et sensées influencer sur les variations de la réponse.

La construction d'un plan d'expériences consiste à extraire du domaine expérimental, un nombre suffisant N de combinaisons particulières afin d'estimer, avec une incertitude à la fois minimale mais aussi homogène, les p inconnues du modèle (additif ou polynomial) tout en respectant au mieux les contraintes techniques et économiques de l'étude.

La méthode des plans d'expériences peut être utilisée dans deux types d'investigations:

- Les études de criblage ou screening,
- Les études de surface de réponse (MSR).

Les plans d'expériences sont des techniques qui permettent de quantifier les effets des divers facteurs sur une réponse et de les optimiser dans des domaines expérimentaux

bien déterminés. On organise une suite d'essais consistant à manipuler les facteurs afin de décrire la méthode permettant d'obtenir la réponse optimale [14]. La méthodologie de surface de réponse fait partie des plans d'expériences utilisés pour l'optimisation. C'est une modélisation empirique technique consacrée à l'évaluation de la relation d'un ensemble de facteurs expérimentaux contrôlés et observés avec les résultats. [34]

Un plan d'expériences est une suite d'essais organisée à l'avance de manière à déterminer en un minimum d'essais et avec un maximum de précision l'influence de multiples paramètres sur une ou plusieurs réponses. Le plan d'expériences peut aider à la conception et à l'industrialisation du produit, ainsi qu'à la résolution de problèmes complexes d'optimisation (réglages) lors de la production du produit. Il s'intègre donc parfaitement dans la démarche qualité. Vous devez mettre en œuvre une série d'essais physiques ou une série de calculs numériques. [34]

C'est souvent le cas si vous trouvez dans un des contextes suivants :

- études techniques ;
- optimisation de processus ;
- études de moyens de fabrication ;
- essais de mise au point
- essais d'endurance ;
- essais de laboratoire ;
- etc. [34]

1.4. Procédé d'extraction

1.4.1. Introduction :

L'extraction est un procédé de séparation en génie chimique et en chimie de laboratoire qui consiste à extraire une espèce chimique, c'est-à-dire prélever une ou plusieurs espèces chimiques d'un mélange solide ou liquide. [35] [36]

1.4.2. Définition :

L'extraction consiste à transférer un composé d'une phase à une autre:

- D'une phase liquide à une autre phase liquide.

- D'une phase solide à une phase liquide. [35] [36]

A. Les techniques d'extractions :

- **La filtration:** est une opération qui a pour but de séparer les contaminants particuliers d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux. Le fluide filtré s'appelle filtrat.
- **L'extraction par solvant:** C'est un procédé qui permet d'extraire des composés qui ne peuvent pas l'être avec de l'eau.
- **Le pressage:** Consiste à exercer une pression sur une orange pour obtenir le jus, ou à écraser des fleurs pour extraire les arômes.
- **L'enfleurage:** Est une forme d'extraction utilisée en parfumerie. Il repose sur le pouvoir d'absorption d'une huile essentielle par les corps gras. Par exemple, les fleurs fragiles sont posées sur des cadres enduits de graisse animale très pure et inodore qui absorbe le parfum des fleurs au contact; en fin de séchage, les graisses sont imprégnées de substances odorantes.
- **La décoction:** Cette méthode est très ancienne. Elle consiste à chauffer la racine ou l'écorce d'une plante avec de l'eau; jusqu'à ce que cette dernière soit bouillante et les constituants se dissolvent.
- **L'infusion:** Elle consiste à verser de l'eau bouillante sur des plantes (les feuilles ou les fleurs) finement broyées puis les laisser tremper pour dissoudre leurs principes actifs.
- **La macération:** Consiste à laisser séjourner à froid un solide dans un liquide pour en extraire les constituants solubles dans ce liquide.
- **L'extraction par solvant:** C'est un procédé qui permet d'extraire des composés qui ne peuvent pas l'être avec de l'eau.
- **L'entraînement à la vapeur ou l'hydrodistillation:** Cette technique date de l'Égypte ancienne. Elle consiste à extraire les parfums des plantes (huiles parfumées ou huiles essentielles) par de la vapeur d'eau.

- **L'extraction par ultrasons** : Extraction par ultrasons présente de nombreux avantages tels que des rendements élevés, les taux d'extraction rapides, respecte de l'environnement et à faible consommation d'énergie. L'un des avantages les plus forts est l'utilisation de l'eau comme moyen d'extraction. Cependant, sonication peut être utilisé avec des systèmes de solvant multiples pour obtenir des résultats supérieures pour l'extrait ciblé. Le solvant optimal pour l'extraction de substances bioactives par ultrasons végétales est choisi en ce qui concerne la matière première. [37]

→ Le tableau ci-dessous présente plusieurs solvants, qui ont été testés avec succès pour l'extraction par ultrasons à partir de matière végétale.

Tableau 1.4.3 : Les solvants testés par ultrason à partir de matière végétale.[37]

Solvant	Plante	Type de tissu
L'acide acétique	Riz	Fibre
Ethanol aqueux	Les drèches de distillerie	Céréalière
Isopropanol aqueux	Le soja	Des grains
Ethanol	Sccharina japonica	–

1.4.3 **Types d'extraction** :

A. **Enfleurage** : Il existe de types d'enfleurage qui sont :

- ✓ Enfleurage à chaud (macération).
- ✓ Enfleurage à froid.

B. **Extraction par solvant** : Elle consiste à faire passer, par solubilisation, la substance à extraire dans un solvant. Celui-ci peut être de l'eau, mais généralement il s'agira d'un solvant organique: éthanol, cyclohexane, éther de pétrole, toluène, etc. Dans l'extraction par solvant, les plantes sont mélangées à un solvant.

L'extraction par solvant fait intervenir trois étapes :

- La mise en contact du solvant avec la substance contenant le composé à extraire.
- La décantation: Est réalisée à l'aide de l'ampoule à décanter.
- Le séchage et la filtration: Afin d'éliminer le peu d'eau susceptible d'avoir été retenue dans la phase organique, on fait agir un déshydratant. On filtre ensuite pour ne recueillir que la phase organique exempte d'eau.
- L'état physique du solvant: Le solvant doit être liquide à la température et à la pression où l'on réalise l'extraction.

- La miscibilité du solvant: Le solvant doit être non miscible à la phase qui contient initialement le composé à extraire.
 - La solubilité: Le composé à extraire doit être très soluble dans le solvant. C'est-à-dire, beaucoup plus soluble dans le solvant que dans le milieu où il se trouve initialement (milieu aqueux en général).
- ⇒ Les solvants d'extraction doivent être aussi:
- Facilement éliminés après extraction et donc avoir un point d'ébullition bas.
 - Leur point d'ébullition doit être le plus éloigné possible de celui des produits à extraire.
 - Inertes chimiquement vis-à-vis de la solution à extraire.
 - Peu toxiques que possible.

B.1. Types d'extraction par solvant :

Il existe plusieurs types d'extraction par solvant.

B.1.1 Extraction direct :

L'espèce chimique est extraite d'un produit naturel par macération puis filtration (par exemple l'extraction des arômes des zestes d'orange).

B.1.2 Extraction liquide-liquide :

L'extraction *liquide-liquide* est l'une des techniques de préparation d'échantillons les plus anciennes. C'est une opération fondamentale de transfert de matière entre deux phases liquides non miscibles, sans transfert de chaleur. Cette technique permet d'extraire une substance dissoute dans un solvant, à l'aide d'un autre solvant, appelé solvant d'extraction, dans lequel elle est plus soluble. Le solvant initial et le solvant d'extraction ne doivent pas être miscibles.

L'extraction liquide-liquide est réalisée par le contact intime du solvant avec la solution dans des appareils destinés à mélanger les deux phases (ampoules, colonnes, mélangeurs). La séparation des phases s'obtient par décantation gravimétrique ou centrifuge.

⇒ Il existe 2 types d'extraction liquide-liquide qui sont :

A. Extraction liquide-liquide discontinue : Elle est réalisée grâce à des ampoules à décanter. Il existe plusieurs modèles d'ampoules à décanter. Celles ayant la tubulure au

dessus du robinet sont les plus utilisées, car elles permettent de mieux visualiser l'interface et donc de mieux séparer les deux phases.

B. Extraction liquide-liquide continue : Lorsque le produit à isoler est relativement soluble dans la phase à extraire, l'extraction discontinue peut se révéler insuffisante. On peut alors utiliser une méthode d'extraction en continu. Le solvant est recyclé et passe continuellement à travers la solution à extraire.

B.1.3 Extraction solide-liquide :

L'extraction solide-liquide est un phénomène lent qui permet d'extraire une substance présente dans un solide pour la faire passer dans un solvant liquide. On peut utiliser successivement des liquides dont le pouvoir solvant vis-à-vis des constituants de la phase solide est différent (dissolution fractionnée). La macération, l'infusion et la décoction sont des méthodes d'extraction solide-liquide. [37] [38]

1.5. Solution buvable

1.5.1 Définition :

Selon la Pharmacopée Européenne, les solutions buvables sont définies comme des préparations liquides, claires et limpides, contenant un ou plusieurs principes actifs avec ou sans excipients et obtenues par dissolution d'un soluté dans l'eau.

Préparations aqueuses et sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées. [39]

1.5.2 Conservation des solutions buvables :

Les solutions buvables en raison de leur conservation limitée sont généralement délivrées en flacons de 150 mL correspondant à dix cuillerées à soupe. Suivant les conditions de l'administration, le volume peut être modifié, mais en le limitant autant que possible à un nombre de dix ou de vingt cuillerées à soupe (adultes) ou à café (enfants). Les formules varient selon les doses et associations médicamenteuses prescrites par le médecin. Le problème de la conservation ne se pose car ces préparations sont administrées dans les quelques jours qui suivent leur fabrication, donc pas de forte concentration en sucre exigée ni nécessité d'une longue mise au point de fabrication. [39]

1.5.3. Composition d'une solution buvable :

D'une façon, générale une solution buvable contient :

- Un ou plusieurs principes actifs ;
- Un véhicule : eau, eau distillée aromatique, solution extractive, sirops, etc. ;
- Un édulcorant : le plus souvent le saccharose apporté par le sirop mais aussi possibilité d'emploi d'un autre sucre ou d'un polyol (sorbitol par exemple dans les préparations pour diabétiques) ;
- Colorants et aromatisants souvent apportés par les sirops et véhicules déjà cités.

L'ordre dans lequel les différents constituants sont introduits dans une potion n'est pas indifférent. Il est possible par exemple d'éviter une incompatibilité entre deux constituants en les mélangeant séparément dans deux fractions de sirop ou un autre liquide visqueux avant de réunir le tout. Sauf les cas de suspensions ou d'émulsions, les solutions buvable doivent être délivrées limpides. [40]

1.5.4. Les avantages et les inconvénients de la solution buvable

L'administration des médicaments par voie orale a les avantages et les inconvénients suivants :

Avantages :

- Facile à utiliser par le patient lui-même ;
- Peu onéreuse ;
- Traitement ambulatoire ;
- Le principe actif est plus rapidement libéré que dans le cas des formes solides car les liquide n'ont pas besoin de se déliter ou de se dissoudre ;

Inconvénients :

- Risque d'altération par les sucs gastriques ;
- Risque de dégradation par le foie ;
- Risque d'irritation du tube digestif ;
- Délai avant apparition de l'effet ;
- Inefficacité si vomissement ;
- Interactions médicamenteuses ;
- Impossibilité d'administration à des comateux. [40]

La mauvaise utilisation des dispositifs d'administration des médicaments en solution ou suspension buvables peut être à l'origine d'erreurs d'administration, provoquant des effets indésirables potentiellement graves.



Figure 1.11. La solution buvable

Les médicaments en solution buvables sont, pour la plupart, fournis avec des dispositifs d'administrations telles que pipette, gobelet, compte-goutte ou cuillère-mesure.

L'utilisation inappropriée de ces dispositifs peut être à l'origine d'erreurs d'administration, comme l'illustrent les nombreux signalements de risque d'erreur ou d'erreurs médicamenteuses rapportés à ce jour et en lien avec ces dispositifs.

2.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous commençons par la présentation des sites d'accueil où nous avons réalisés notre étude. Ensuite, nous présentons la partie relative aux méthodes et matériels utilisés pour étudier les propriétés de la plante *Ajuga Iva* en vue d'application dans une forme liquide « solution buvable ».

2.2. Présentation des sites

Notre étude a été réalisée au niveau du département de Génie des Procédés au laboratoire de recherche De *Chimie Physique Des Interfaces Des Matériaux Appliqués à l'Environnement de l'université SAAD DAHLEB – BLIDA 1*.

2.3. Protocole d'extraction

2.3.1 Préparation de la plante :

Notre étude sur la plante d'*Ajuga Iva* qui a été récoltée dans la région de «Chrée» en mars 2021. Seulement les parties aériennes d'*Ajuga Iva* ont été utilisées lors de la présente étude.

La plante d'*Ajuga iva* a été cueillie, puis lavée et séchée afin d'éliminer toutes traces de poussières et des impuretés.

Une fois complètement séchée, la plante a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique, ensuite tamisée pour obtenir sous forme poudre fine, cette dernière a été conservée dans un récipient en verre et stockée à l'abri de la lumière et de l'humidité.



**Figure 2.1 : Les fleurs d'*Ajuga Iva*
Sèches**



**Figure 2.2. Les fleurs d'*Ajuga Iva*
Fraîches**

2.3.2. Procédé d'extraction

⇒ assistée par ultrason :

L'extraction a été réalisée en utilisant le procédé assisté par ultrason. Ce procédé consiste à mélanger dans un erlenmeyer de 500 ml, 10gr de la poudre d'*Ajuga Iva* avec 150 ml d'éthanol.

La solution obtenue a été filtrée sous vide en utilisant un papier filtre. Après filtration, le filtrat a été évaporé dans un rota vapeur pour éliminer le solvant. (**Fig 2.9**)



Figure 2.3 : Extraction des 3 échantillons

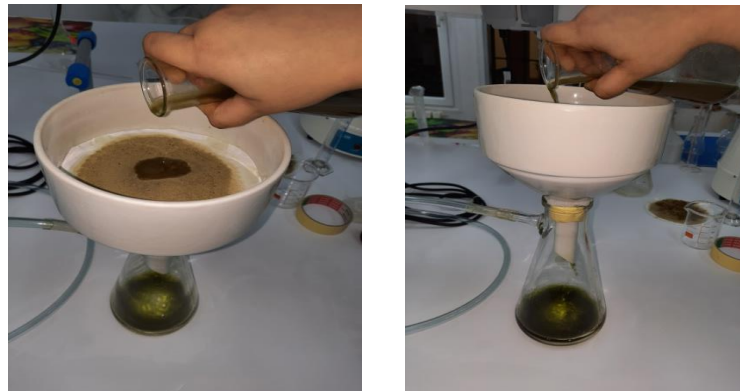


Figure 2.4 : Filtration sous vide d'échantillon

Le résidu obtenu a été traité par un mélange d'hexane-MeOH-EtOH-H₂O (3 :1 :1 :1). La phase aqueuse extraite a été évaporée dans une étuve à 40°. Après évaporation l'extrait obtenue a été dissoute dans 20 ml de MeOH, puis 50 ml de MeCO, après centrifugée a une

Vitesse de 4000 tours/min pendant 20 min. après centrifugation le surnageant a été évaporée pour obtenir notre extrait. Cette dernière a été conservée dans un flacon en verre ambré à une température ambiante pour éviter toute dégradation.

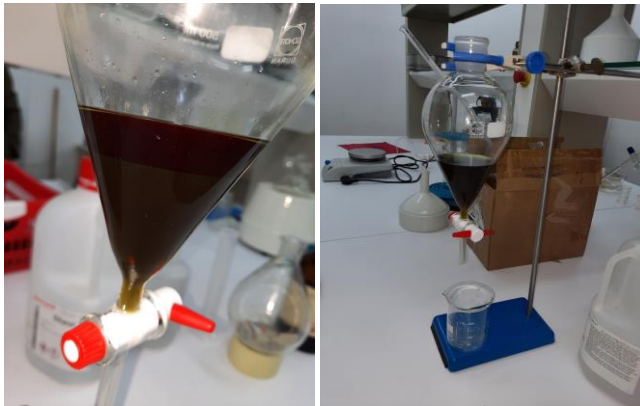


Figure 2.5 : la décantation d'extrait De la plante.



Figure 2.6 : Séchage D'extrait Dans l'étuve.



Figure 2.7 : produit dessous Dans Les solvants.



Figure 2.8 : produit dans la Centrifugeuse.

Pour l'optimisation du rendement d'extraction, on a utilisé les plans d'expérience (MODDE6.0) comme méthode de planification afin de :

- Minimiser le nombre des essais;
- Préciser l'erreur expérimentale;
- Contrôler au moyen de l'analyse de variance l'erreur due à l'environnement, aux Facteurs externes indépendants de l'utilisateur.

Construction de la matrice d'expériences : afin de construire la matrice d'expériences, nous avons choisi d'utiliser le logiciel statistique MODDE 6.0. En introduisant les différents facteurs et leur intervalle de variation, à savoir : la concentration d'éthanol (75%-95%), le temps (40-60min) et la température (30-50 C°)

Compte tenu de l'objectif visé par cette étude, la réponse est le rendement d'extraction (%), la stratégie de planification expérimentale la plus adéquate est l'étude de surface de réponses la matrice d'expériences répondant à cette stratégie est de type factoriel complet.

Tableau 2.1 : Matrice d'expériences en variables centrées et réduites.

EXP N°	% Ethanol	Température (°C)	Temps (min)
1	75	30	40
2	85	30	40
3	95	30	40
4	75	40	40
5	85	40	40
6	95	40	40
7	75	50	40
8	85	50	40
9	95	50	40
10	75	30	50
11	85	30	50
12	95	30	50
13	75	40	50
14	85	40	50
15	95	40	50
16	75	50	50
17	85	50	50
18	95	50	50
19	75	30	60
20	85	30	60
21	95	30	60
22	75	40	60
23	85	40	60
24	95	40	60
25	75	50	60
26	85	50	60
27	95	50	60
28	85	40	50
29	85	40	50
30	85	40	50

2.4. Caractérisation de l'extrait

L'objectif principal de la caractérisation de l'extrait est de pouvoir identifier leur structure, leur composition chimique. A fin d'évaluer les différentes propriétés de l'extrait obtenue, plusieurs analyses ont été effectuées à savoir :

2.4.1. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge(IRTf) :

Les spectres d'absorption ont été réalisés dans le domaine du moyen infrarouge, correspondant à des nombres d'onde ($\nu = \frac{1}{\lambda}$) compris entre 400 et 4000 cm^{-1} , à l'aide d'un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier de type "Shimadzu FTIR-8900 ". Les mesures ont été effectuées en réflexion diffuse; la préparation de la pastille consiste à diluer l'échantillon dans du KBr pour atténuer les pertes en énergie.

2.4.2. Spectrophotométrie UV-Visible :

Le spectrophotomètre utilisé dans cette étude est de type « Shimadzu 1900 Pharmaspec ».

Dans ces analyses, nous avons utilisé des cuves en quartz d'épaisseur ($l = 1 \text{ cm}$). La longueur d'ondes maximale d'absorption de notre principe actif est obtenue directement par balayage automatique entre 200 et 400 nm.

Cette méthode rapide et reproductible permet une analyse immédiate et fiable des échantillons qui sont dosés au fur et à mesure de leurs prélèvements pour éviter toute éventuelle photo-dégradation. La détermination des concentrations de principe actif libéré en fonction de temps est effectuée par dosage spectrométrique UV-visible. Au préalable, une courbe d'étalonnage a été réalisée en fonction de la concentration du milieu.

2.4.3. Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie sur couche mince à été réalisée dans un bocal avec couvercle (cuve). L'extrait brut et un standard de cholestérol (échantillon commercial) ont été appliqués sur une plaques de gel de silice GF-254 (0,25 mm ; 20 × 20 cm) à l'aide d'un capillaire et ont été élués avec CHCl_3 :EtOH : acétone (6:2:1).la révélation à été réalisée sous une lampe UV (365 nm).

2.5. Préparation des solutions buvables à base de la plante *Ajuga Iva*

La formulation concerne « l'ensemble des opérations mises en œuvre lors du mélange, de l'association ou de la mise en forme d'ingrédients (un ou plusieurs principes actifs et des excipients) de façon à obtenir un produit commercial caractérisé par sa fonction d'usage et son aptitude à satisfaire à un cahier des charges préétabli ». La compréhension des phénomènes mis en jeu lors de la formulation facilite l'optimisation de la préparation.

Il existe différentes formes pharmaceutiques généralement classées selon la voie d'administration ou l'état physique. Chaque forme présente des avantages et des inconvénients. Il a été choisi de s'intéresser aux solutions buvables, forme pharmaceutique liquide la plus répandue.

Pour la formulation des solutions buvables, on a utilisé les plans d'expérience (MODDE 6.0).

⇒ Construction de la matrice d'expériences :

Afin de construire la matrice d'expériences, nous avons choisi d'utiliser le logiciel statistique MODDE 6.0. En introduisant les différents facteurs et leur intervalle de variation, à savoir :

L'extrait d'*Ajuga iva* [2%], saccharose [28-60%], glycérol [1-2,5%], éthanol [8-16%], eau distillés qsp.

Compte tenu de l'objectif visé par cette étude, les réponses est l'aspect et la dose.

La stratégie de planification expérimentale la plus adéquate est l'étude de surface de réponses La matrice d'expériences répondant à cette stratégie est de type D-Optimal.

Tableau 2.2 : Matrice d'expériences en variables centrées et réduites

PA	Principe active	Glycérol	Ethanol	Saccharose
1	2	1	8	28
2	2	2,5	8	28
3	2	1	16	28
4	2	2,5	16	28
5	2	2,5	8	60
6	2	2,5	16	60
7	2	1	8	49,333
8	2	1	16	38,667
9	2	1	13,333	60
10	2	1,5	16	60
11	2	1,75	12	44
12	2	1,75	12	44
13	2	1,75	12	44
14	2	1,75	12	44

2.5.1. Protocole de fabrication de solution buvable :**A. Préparation du mélange :**

On pèse séparément les quantités respectives des différents constituants du mélange : substance active *Ajuga iva*, Co-solvant (glycérol), édulcorant (saccharose), solvant (éthanol).

Dans un bécher, on pèse les quantités respectives de glycérol puis on met 2 grammes d'extrait d'*Ajuga Iva* (PA), on laisse le mélange sous agitation pendant 10 min.

Dans un autre bécher on pèse les quantités respectives de saccharose et éthanol, on met sous agitation. On mélange les deux solutions et on laisse le mélange sous agitation pendant 20 min jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. Cette dernière a été conservée dans un flacon en verre ambré à une température ambiante pour éviter toute dégradation.



Figure 2.10 : Préparation de la Solution buvable



Figure 2.11 : Solution buvable préparée

B. Contrôle en fin de la préparation :

L'objectif principal de la caractérisation de la solution buvable consiste à déterminer la dose de PA.

Une méthode de dosage spectrophotométrique par UV-visible a été réalisée. Le Spectrophotomètre utilisé dans cette étude est de type « Shimadzu 1900 Pharmaspec ». Dans ces analyses, nous avons utilisé des cuves en quartz d'épaisseur ($l = 1 \text{ cm}$). La longueur d'ondes maximale d'absorption de notre principe actif est obtenue directement par balayage automatique entre 200 et 400 nm.

Cette méthode rapide et reproductible permet une analyse immédiate et fiable des échantillons qui sont dosés au fur et à mesure de leurs prélèvements pour éviter toute éventuelle photo-dégradation. La détermination des concentrations de principe actif libéré en fonction de temps est effectuée par dosage spectrométrique UV-visible. Au préalable, une courbe d'étalonnage a été réalisée en fonction de la concentration du milieu.



Figure 2.12 : La spectrométrie UV-Visible.

3.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons exposer et discuter les résultats expérimentaux obtenus de l'extraction, la caractérisation et une dernière étape relative à la formulation des solutions buvables à base de notre plante « *Ajuga Iva* ».

3.2. Résultats d'extraction

Dans notre étude, nous avons réalisé un procédé d'extraction qui contient deux étapes, l'extraction assistée par l'ultrason et la purification ; pour but d'obtenir, à partir de la partie aérienne de la plante *Ajuga Iva*, un extrait d'ecdysteroides qui représente la substance active responsable à améliorer la stérilité féminine. [41]

3.2.1. Propriétés organoleptiques d'extrait :

L'examen organoleptique de l'extrait d'*Ajuga iva* obtenues a donné les résultats suivants :

Tableau 3.1 : les caractéristiques organoleptiques des huiles extraites.

Procédé d'extraction	Aspect	Couleur	L'odeur
Extraction assistée par ultrasons	Huileux	Verte	Aromatique

3.2.2. Teneur en extrait :

Les résultats du plan d'expériences établi pour l'extraction assistée par ultrasons sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau 3.2 : Conditions opératoires et rendements d'extrait du plan factoriel Complet.

N° Essais	% Ethanol	Température	Temps	A	B	C	rendement
1	75	30	40	-1	-1	-1	27,03
2	85	30	40	0	-1	-1	18,31
3	95	30	40	1	-1	-1	16,1
4	75	40	40	-1	0	-1	17,34
5	85	40	40	0	0	-1	16,04
6	95	40	40	1	0	-1	14,75
7	75	50	40	-1	1	-1	15,88
8	85	50	40	0	1	-1	14,6
9	95	50	40	1	1	-1	12,7
10	75	30	50	-1	-1	0	17,8
11	85	30	50	0	-1	0	15,5
12	95	30	50	1	-1	0	14,02
13	75	40	50	-1	0	0	16,56
14	85	40	50	0	0	0	15,17
15	95	40	50	1	0	0	14,42
16	75	50	50	-1	1	0	22,53
17	85	50	50	0	1	0	16,19
18	95	50	50	1	1	0	14,96
19	75	30	60	-1	-1	1	20,26
20	85	30	60	0	-1	1	19,36
21	95	30	60	1	-1	1	15,16
22	75	40	60	-1	0	1	19,78
23	85	40	60	0	0	1	15,57
24	95	40	60	1	0	1	13,84
25	75	50	60	-1	1	1	15,35
26	85	50	60	0	1	1	14,15
27	95	50	60	1	1	1	13,92
28	85	40	50	0	0	0	14,47
29	85	40	50	0	0	0	14,27
30	85	40	50	0	0	0	14,76

Nous pouvons remarquer que le rendement optimal en extrait est obtenu pour l'essai numéro 1 qui correspond aux coordonnées réduites (-1,-1,-1) et réelles (pourcentage d'éthanol= 75%, température =30C°, temps= 40min) pour un rendement en de 27,03%.

Par ailleurs, les valeurs obtenues pour les essais correspondant aux répétitions au centre montrent une bonne reproductibilité des résultats.

L'analyse de la variance des paramètres opératoires étudiés à savoir (pourcentage d'éthanol, le temps d'extraction et la température) qui sont traduit par l'histogramme des effets des différents facteurs sur le rendement.

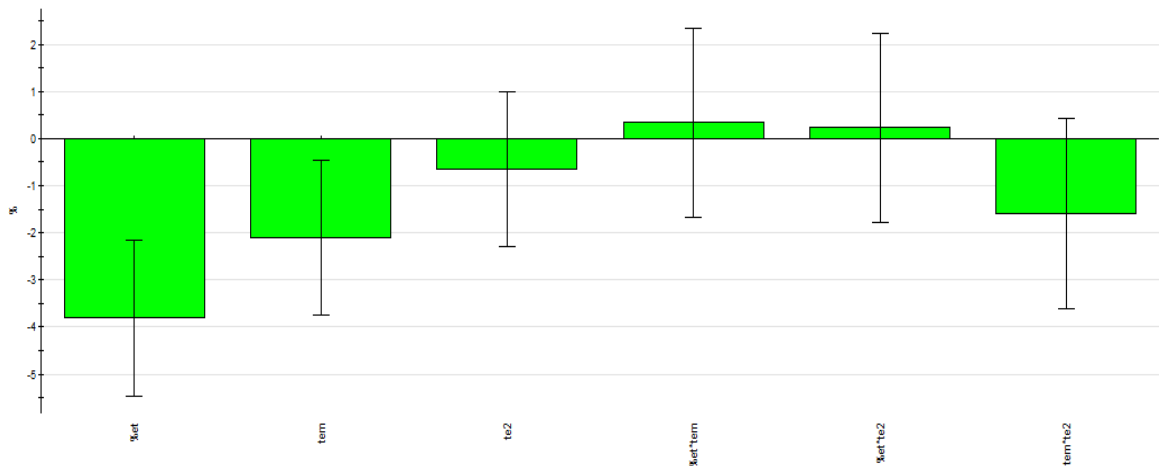


Figure 3.1: Histogramme des effets des différents facteurs sur le rendement.

- L'effet simple du pourcentage d'éthanol, du temps, et de température ont un effet significatif négatif sur le rendement.
- L'effet quadratique du pourcentage d'éthanol-temps et pourcentage d'éthanol-température ont un effet significatif positif sur le rendement.
- En revanche l'effet quadratique du temps-température a un effet significatif négatif sur le rendement.

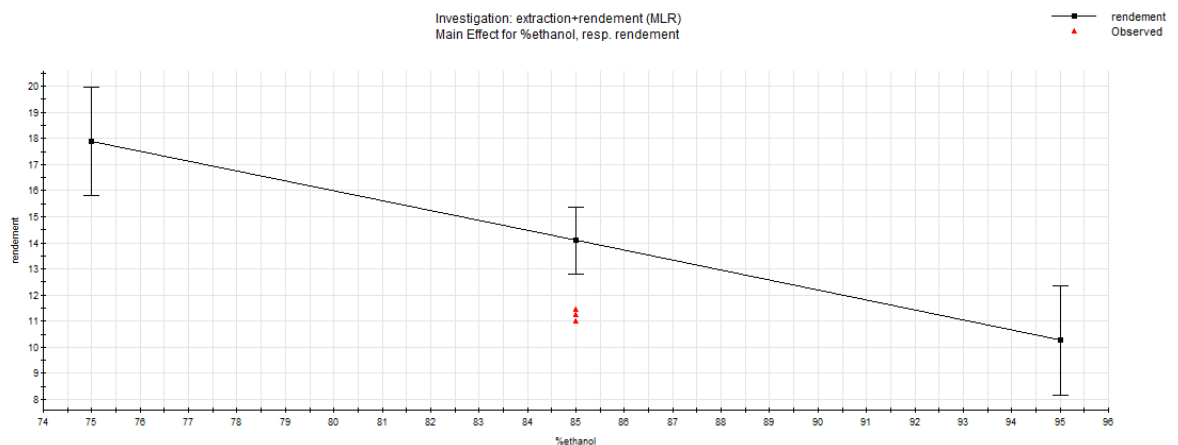


Figure 3.2 : Effet éthanol sur le rendement

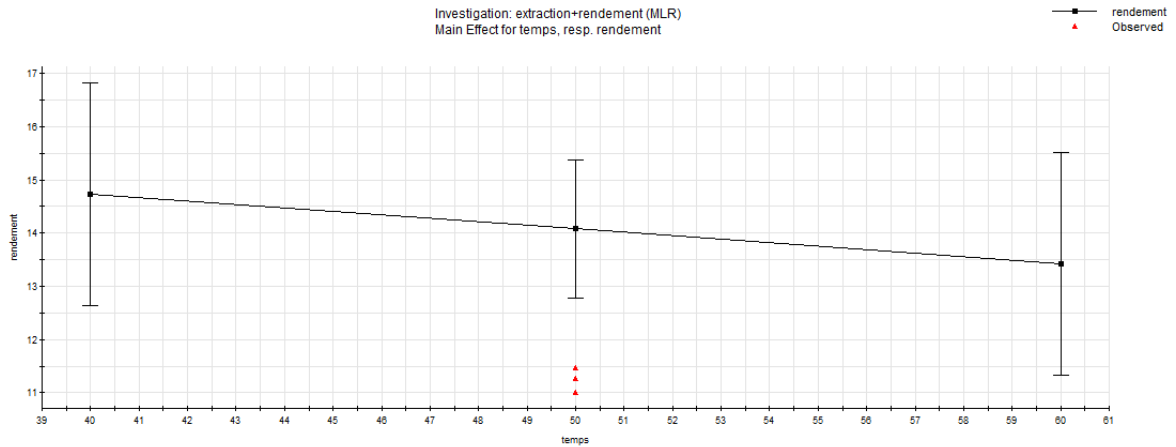


Figure 3.3 : Effet temps sur le rendement.

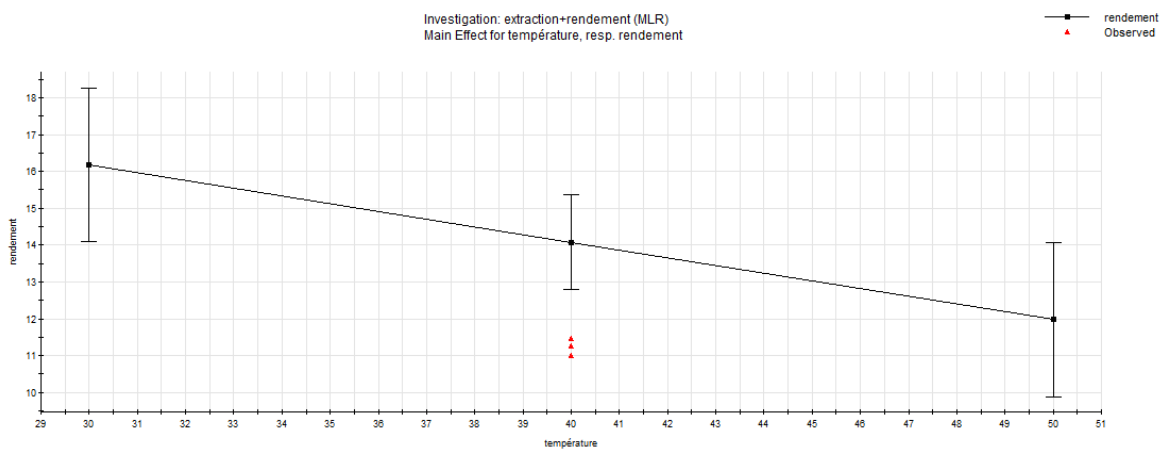


Figure 3.4 : Effet température sur le rendement

3.2.3 Analyse statistique :

Le traitement mathématique des résultats du plan d'expérience par le logiciel « MODDE 6 » a conduit à une équation mathématique du rendement en fonction des paramètres opératoires choisis (pourcentage d'éthanol, temps d'extraction et la température d'extraction). Le modèle est donné par les équations suivantes :

En variables codées :

$$R_{HE} (\%) = 14,96666 - 2,37X_1 - 1,32015X_2 - 0,325702X_3 + 0,777849X_1X_1 + 0,635833X_1X_2 + 0,352499X_1X_3 + 1,09829X_2X_2 + 0,616884X_2X_3 + 0,484957X_3X_3$$

Le point optimum obtenu par le logiciel est :

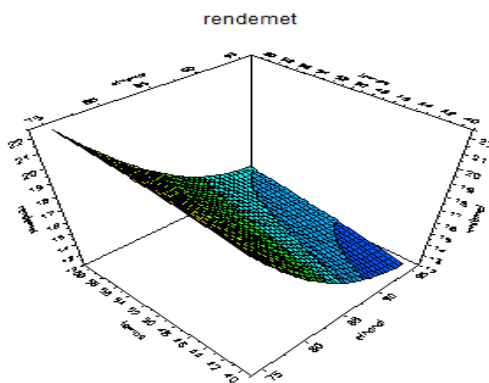
- **En variable codées :** A = -1 ; B = -1 ; C = -1
- **En variable réelles :** % = 75% ; t = 40 min ; T = 30 C°

La valeur optimum de rendement: $R_{HE} = 27,03 \%$.

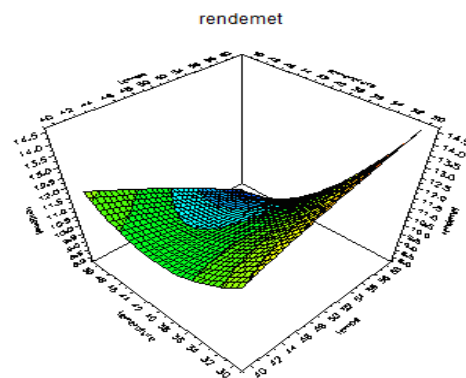
➤ Les valeurs réelles calculées des paramètres (pourcentage d'éthanol, température et

temps) sont dans l'intervalle des valeurs réelles expérimentales et l'optimum théorique correspond à l'optimum expérimental.

- Les valeurs codées théoriques des paramètres (pourcentage d'éthanol, température et temps) sont dans l'intervalle des valeurs expérimentales et l'optimum théorique correspond à l'optimum expérimental.
- La valeur du coefficient de détermination R^2 est égale à 87,45 %, ce qui signifie un bon ajustement du modèle proposé.
- Les surfaces de réponse sont des représentations graphiques à trois dimensions de la réponse du système étudié en fonction de deux paramètres, le troisième étant fixé à son niveau zéro (central). Ce type de représentation permet de rechercher des régions expérimentales pour lesquelles la réponse est optimale.



**Figure 3.5 : surface de réponse
Correspondant au couple éthanol–temps
température.**



**Figure 3.6 : surface de réponse
correspondant au couple temps–
température.**

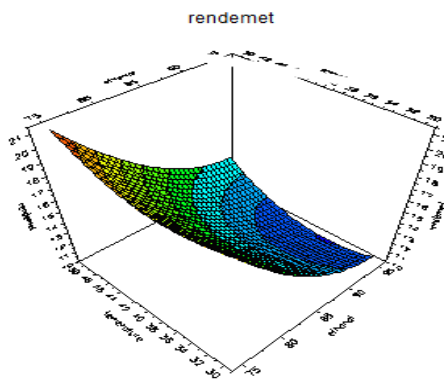


Figure 3.7 : surface de réponse correspondant au couple éthanol %- température

Les figures 3.5, 3.6 et 3.7 représentant respectivement les variations du rendement en fonction des effets conjugués (pourcentage d'éthanol-température) et (pourcentage d'éthanol-temps) montrent que le rendement est optimal lorsque (pourcentage d'éthanol, température et temps) son à son niveau inférieur. Elles indiquent aussi que le rendement diminue avec le temps et à des températures élevées et qu'il semble maximal pour un pourcentage d'éthanol 75% c'est à dire lorsqu'elle est à son niveau inférieur.

3.3. Caractérisation d'extraction

3.3.1. Résultats du spectre IR :

Nous avons analysé l'extrait obtenu par extraction assistée par ultrasons, par la spectrométrie IR illustré dans la figure suivante. Il a été réalisé à des nombres d'onde compris entre 400 et 4000 cm^{-1} .

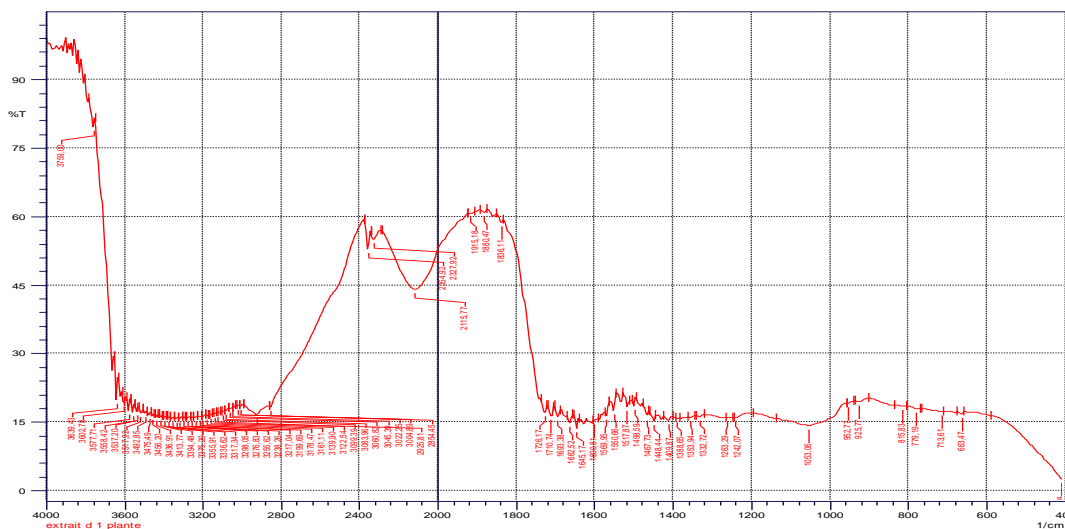


Figure3.8 : spectre IR de la matière active.

Le spectre IR présente des nombres d'onde correspondant aux bandes suivantes :

- 663.47 cm^{-1} – 779.19 cm^{-1} Correspond la bande de la liaison de cycle benzène.
- 1053.06 cm^{-1} Correspond la bande de la liaison de -C-OH alcool primaire.
- 1242.07 cm^{-1} Correspond à la bande de la liaison de -C-O.
- 1409.87, 1448.44, 1488.58 cm^{-1} Correspondent de la liaison de -OH alcool tertiaire ;
- 1517.87, 1550.66, 1569.60 cm^{-1} Correspond de la liaison de C=C aromatique ;
- 1645.17, 1662.52, 1693,38 cm^{-1} correspondent de la liaison de =CH₂ ;
- 1710.74 cm^{-1} , 1726,17 cm^{-1} correspond de la bande de liaison (C=O : Acides carboxyliques saturés).

- 2115.77 – 2354.92 cm^{-1} correspond de la bande de liaison $\text{C}\equiv\text{C}$;
- 2925.81 cm^{-1} correspond de la bande de liaison de $-\text{CH}$ alcane ;
- 3537.20 – 3122.54 cm^{-1} correspondent de la liaison de $-\text{OH}$ alcool lié ;
- 3759.00 cm^{-1} correspondent de la liaison $-\text{OH}$ alcool libre.

3.3.2. Résultats de la spectrométrie UV-Visible :

Le spectre d'analyse représenté dans la figure suivante est obtenu par spectrophotométrie « UV – VIS », le spectre d'analyse est représenté dans la figure suivante et illustré sous forme de tableau (**Tableau 3.6**).

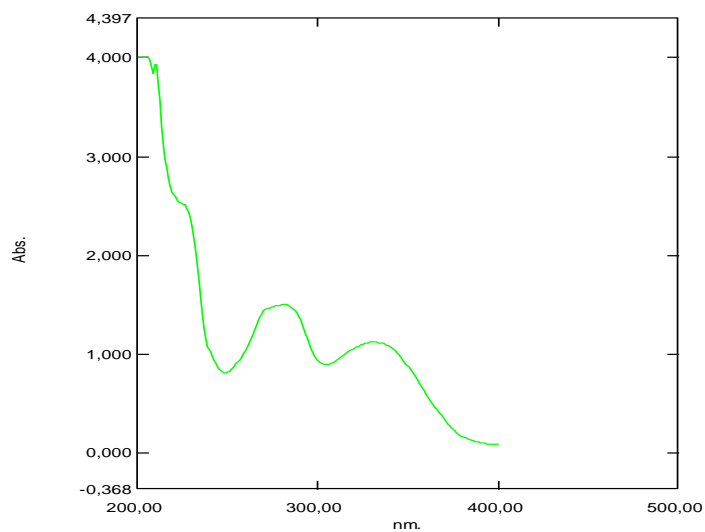


Figure 3.9 : Spectres UV-Visible de la matière active.

D'après la monographie nous avons trouvé que les ecdystéroïdes sont généralement détecté par UV-vis à une longueur d'onde de 243 nm.

A partir de cette information, nous avons conclu que la longueur d'onde 249 nm obtenu par la dilution de l'extrait dans le méthanol signifie la présence des ecdystéroïdes dans l'extrait. La légère différence entre les valeurs des longueurs d'onde revient aux conditions de travail et la précision de l'appareil.

3.3.3. Résultats de la Chromatographie sur couche mince :

L'analyses par CCM d'extrait isolé (1) ; (2), l'extrait brut (3) montrent la présence des taches résumés dans le tableau suivant :

Tableau 3.3: Rapports frontaux et couleur des taches après la révélation par lampe UV 365.

Extrait	Taches	Rapports frontaux	La couleur
Extrait isolé(1)	Tache 1	0,775	Vert claire
	Tache 2	0,875	Vert jaune
	Tache 3	0,95	Jaune orangé
Extrait isolé (2)	Tache 1	0,15	Jaune orangé
Extrait brut (3)	Tache 1	0,9375	Verte.

La séparation par CCM de l'extrait isolé obtenu a montré la présence de trois taches ayant des rapports frontaux différents $0,775$; $0,875$; $0,95$, et que l'extrait brut a décelé aussi une seule tache a un rapport frontaux $0,9375$.

La confirmation de la présence de la matière active est faite par la comparaison des rapports frontaux des extraits avec le rapport frontal de l'étalant. Les figures suivantes montrent les taches.



Figure 3.10 : plaque de silice Sans la Lampe UV.

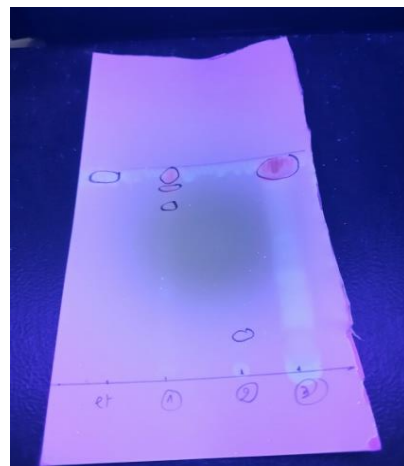


Figure 3.11 : plaque de silice Avec la lampe UV.

3.4. Résultats d'une formulation et optimisation d'une solution buvable

Les résultats du plan d'expériences établi pour la formulation d'une solution buvable sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 3.4: la composition, l'aspect et le dosage des solutions buvables.

N°	PA	Glycérol	Ethanol	Saccharose	Aspect	Abs (WL249)	Dose (mg/ml)
1	2	1	8	28	0	0,09	0,047
2	2	2,5	8	28	1	0,41	0,213
3	2	1	16	28	0	0,68	0,353
4	2	2,5	16	28	0	0,436	0,226
5	2	2,5	8	60	1	0,419	0,217
6	2	2,5	16	60	1	0,972	0,504
7	2	1	8	49,33	1	0,726	0,377
8	2	1	16	38,67	0	0,8	0,415
9	2	1	13,333	60	0	0,717	0,372
10	2	1,5	16	60	1	0,642	0,333
11	2	1,75	12	44	0	0,508	0,264
12	2	1,75	12	44	0	0,633	0,328
13	2	1,75	12	44	0	0,496	0,257
14	2	1,75	12	44	0	0,341	0,177

0 : Séparation de phase.

1 : Il n'y pas séparation de phase

3.5 Caractérisation de la formulation

3.5.1. Dosage par spectrométrie UV-VIS :

Le dosage est réalisé par l'application de la méthode spectrophotométrique «UV-VIS» pour l'estimation de notre principe actif en formulation. [42]

Le dosage se fait par comparaison de l'absorbance de la solution étudiée par rapport à celle obtenue par un étalon qui est le principe actif (extrait).

➤ Courbe d'étalonnage :

D'abord une courbe d'étalonnage a été réalisée. Pour cela 10 mg du principe actif

sont dilués dans 5 ml de méthanol puis le volume est ajusté à 10 ml avec de l'eau distillée. Pour le principe actif, la valeur d'Abs de milieu de gamme est de 1,927. Cette valeur correspond à une valeur de concentration de 1mg/mL. Or il est impossible de peser 1 mg sans erreur significative. Il va donc falloir à nouveau envisager une dilution.

Des solutions diluées de concentrations connues en PA ont été préparées (0,04, 0,08, 0,12, 0,16, et 0,2 mg/ml).

Notre formule « solution buvable » contient 2g du principe actif le reste étant composé d'excipients. Il faudra donc en tenir compte lors de la prise d'essai de la solution buvable.

Donc pour une prise d'essai de 25 mg de la solution buvable, on devrait avoir théoriquement 0,5 mg du principe actif.

En mesurant la DO des solutions filles du principe actif et de solution buvable les résultats sont résumés dans le tableau précédant (**Tableau 3.4**).

En reportant ces valeurs dans la gamme étalon on obtient les concentrations correspondantes.

La figure suivante représente la courbe d'étalonnage exprimant l'absorbance en fonction de la concentration en PA. Elle est obtenue avec un coefficient de corrélation de 0,99797 (**Figure 3**).

Tableau 3.5 : les concentrations des solutions diluées en PA et leurs absorbances.

Concentration fille du PA	DO
0,04mg/100 ml	0,108
0,08 mg/100 ml	0,152
0,12 mg/100 ml	0,204
0,16 mg/100 ml	0,253
0,2 mg/100 ml	0,311

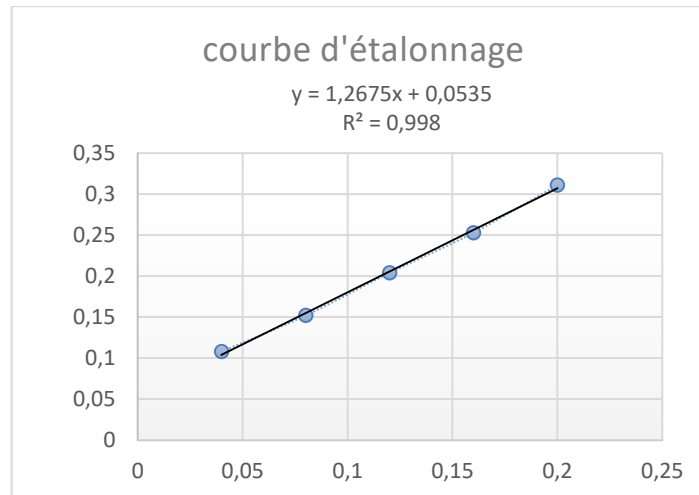


Figure 3.12 : Courbe d'étalonnage pour le dosage du PA.

La teneur de la solution buvable en principe actif sont résumés dans le tableau précédant. La Teneur de la solution buvable en PA est égale à 0,5 mg dans une prise d'essai de 25 mg correspondant à 2 g dans une solution buvable de 100 g. Si on tient compte d'une erreur voisine de 5% (1,9-2,1) la solution buvable peut être tenu pour conforme.

Au regard, des résultats obtenus des différents essais, nous dégagons les constatations suivantes :

L'aspect des essais 1, 3, 4, 8, 9, 11, 12, 13, 14 ont une séparation de phase mais pour les autres essais ont un aspect homogène, visqueuse de couleur verte.

A partir des profils des calculs des dosages, nous avons remarqué que pour tous les essais, les solutions buvables ont une dose entre 0,047 et 0,504 (mg/ml) de principe actif.

La majorité des solutions buvables obtenues ont une dose inférieure au dosage de principe actif voulu.

D'après les constatations dégagés, on conclure que la formulation optimale est l'essai numéro 6.

3.5.2. Analyse statistique :

Dans cette partie, nous avons étudié les effets des différents facteurs sur les différentes réponses.

Les facteurs sont :

X₁ : PA.

X₂ : Glycérol.

X₃ : Ethanol.

X₄ : saccharose.

Les réponses sont :

Y₁ : l'aspect

Y₂ : dosage.

➤ L'aspect :

Le modèle mathématique proposé, reliant la réponse Y₁ aux variables opératoires d'entrée a comme expression:

$$Y_1 = -0,0113428 X_1 + 0,166663 X_2 - 0,18822 X_3 + 0,353542 X_4 \dots \dots \dots (2)$$

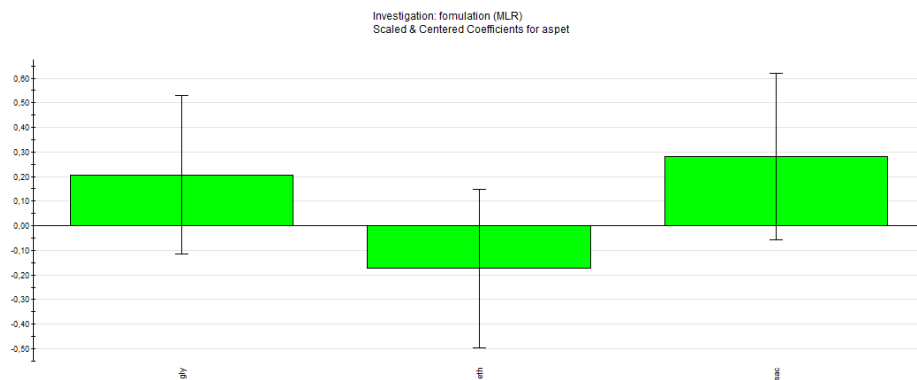


Figure 3.13 : Histogramme des effets des excipients sur l'aspect.

Le saccharose et glycérol influent positivement sur l'aspect ce qui signifie l'augmentation de cette dernière, avoir un aspect homogène de la solution buvable, l'éthanol influe négativement sur l'aspect ce qui signifie une séparation de phase.

➤ Le dosage :

Le modèle mathématique proposé, reliant la réponse Y₂ aux variables opératoires d'entrée a comme expression :

$$Y_2 = 0,279651 X_1 + 0,011918 X_2 + 0,092672 X_3 + 0,074298 X_4 \dots \dots \dots (3)$$

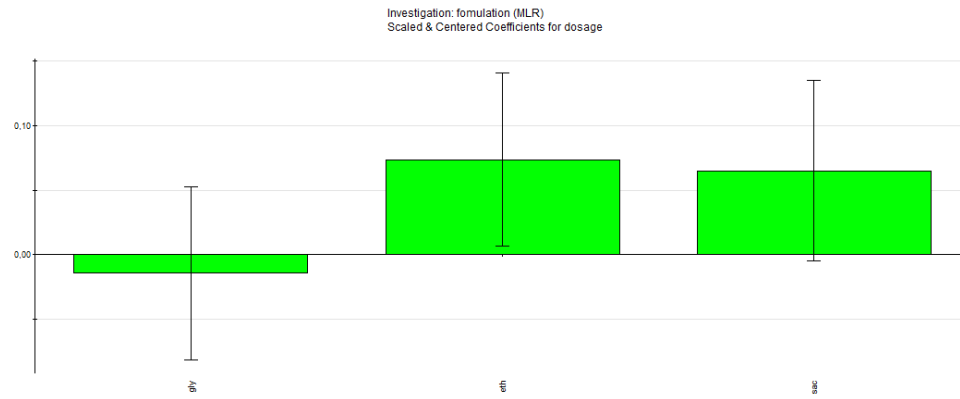


Figure 3.14 : Histogramme des effets des excipients sur le dosage.

Le glycérol influe négativement sur le dosage ce qui signifie une diminution du dosage avec la diminution de la concentration, l'éthanol et le saccharose influent positivement sur le dosage ce qui signifie une l'augmentation de ce dernier avec l'augmentation de la concentration.

Conclusion

La présente étude a été portée sur les parties aériennes d'*Ajuga iva*, utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement de la fertilité. Dans notre étude nous sommes intéressés à l'optimisation du rendement d'extraction de trente (30) essais obtenus par le logiciel *MODDE 0.6* en utilisant une technique d'*extraction* assistée *par* ultrasons, et par la suite nous avons caractérisé les extraits pour but d'identifier la matière active.

La présente étude nous a permis de dégager les résultats suivants :

- L'étude par les plans d'expériences a permis d'atteindre les conditions optimales du procédé d'extraction et de proposer un modèle qui décrit le procédé à 87%.
- Elle a montré aussi qu'il existe une forte interaction entre le pourcentage d'éthanol et la température.
- Elle a donné des rendements différents, comprise entre [12,7% - 27,023%]. Les extraits obtenus ont été conservé dans des flacons ambrés.
- Les extraits optimisés ont été formulés aux quatorze (14) solutions buvables obtenus par le logiciel *MODDE 0.6* qui nous a permis de déterminer la formule optimale.

En perspective, il serait intéressant de donner suite à ce travail en :

- Optant pour une formulation d'une autre forme pharmaceutique (comprimés, ovules) à partir d'extrait obtenu.
- Effectuant des tests d'activité appropriés pour confirmer l'effet fertilisant et de savoir le mécanisme d'action de la matière active.

CHAPITRE 1: Revue
Bibliographique

CHAPITRE 2 :

Méthodes et matériels

Annex

Tableau 3.6 : Résultat des solutions filles de PA de solution buvable.

N ₀	Wavelength nm.	DO
1	330,00	1,122
2	282,00	1,501
3	305,00	0,892
4	249,00	0,809

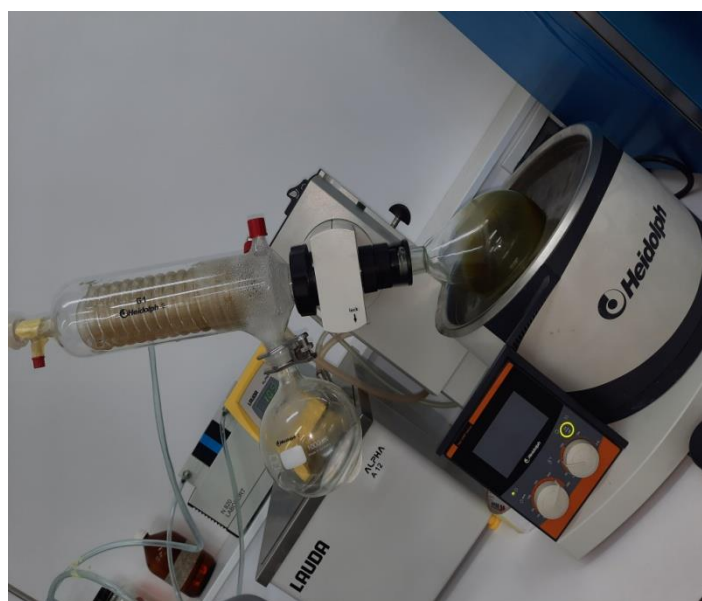
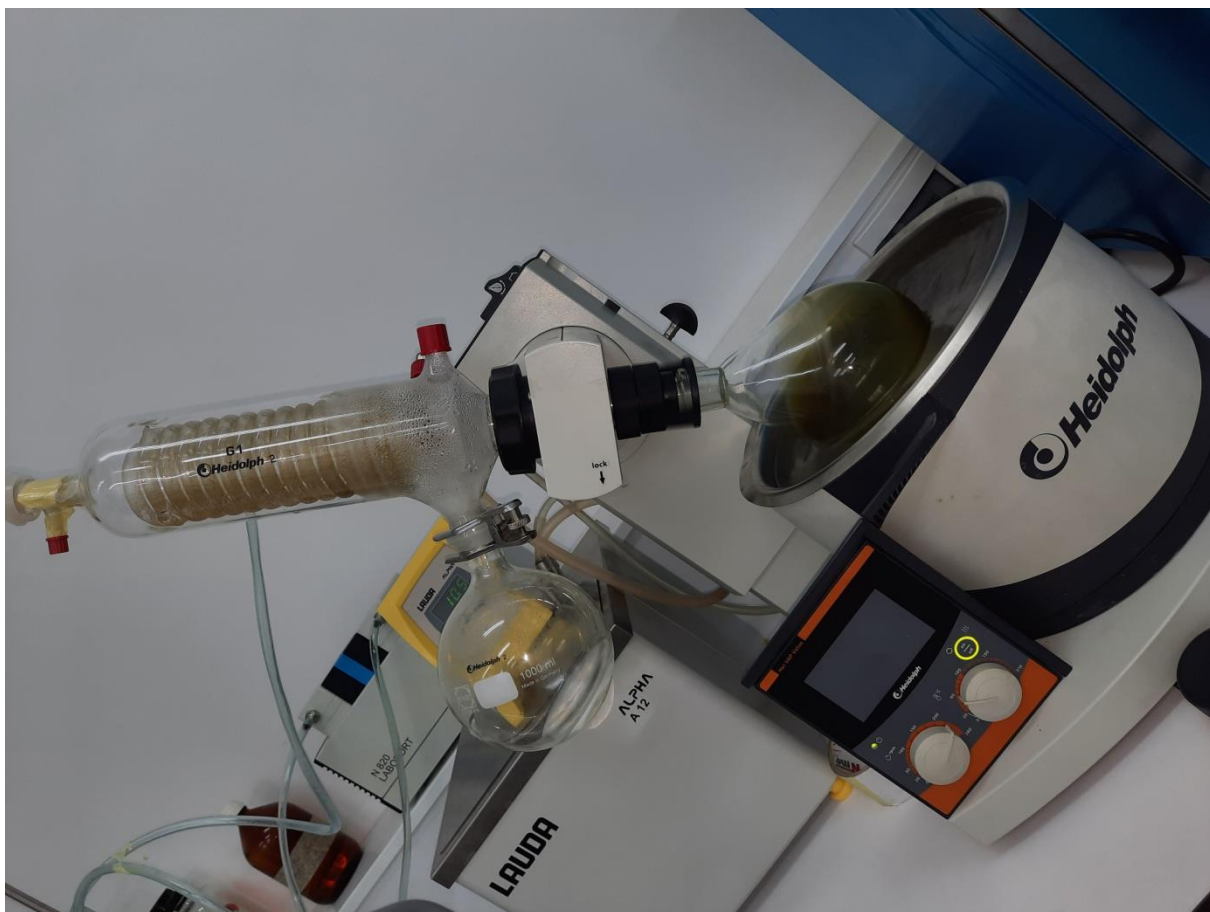


Figure 2.9 : Le produit est évaporé dans un rota vapeur.





Conclusion

La présente étude a été portée sur les parties aériennes d'*Ajuga iva*, utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement de la fertilité. Dans notre étude nous sommes intéressés à l'optimisation du rendement d'extraction de trente (30) essais obtenus par le logiciel *MODDE 0.6* en utilisant une technique d'extraction assistée par ultrasons, et par la suite nous avons caractérisés les extraits pour but d'identifier la matière active.

L'étude par plan d'expériences a permis d'atteindre les conditions optimales du procédé d'extraction et de proposer un modèle qui décrit le procédé à 87%. Elle a montré qu'il existe une forte interaction entre %éthanol et la température. Elle a aussi nous a donné des rendements différents, comprise entre [12,7% - 27,023%]. Les extraits obtenus ont été conservé dans des flacons ambrés.

Il existe différentes formes pharmaceutiques généralement classées selon la voie d'administration ou l'état physique. Chaque forme présente des avantages et des inconvénients. Il a été choisi de s'intéresser à formuler une solution buvable à base de la plante *Ajuga Iva*, forme pharmaceutique liquide par voie orale la plus facile à administrer et une excellente biodisponibilité (les principes actifs passent rapidement dans le corps et sont donc rapidement efficace).

Au cours de ce traitement, les extraits optimisés ont été formulés aux quatorze (14) solutions buvables obtenus par le logiciel *MODDE 0.6*.

En perspective, il serait intéressant de donner suite à ce travail en :

- Optant pour une formulation d'une autre forme pharmaceutique (comprimés, ovules) à partir d'extrait obtenu.
- Effectuant des tests d'activité appropriés pour confirmer l'effet fertilisant et de savoir le mécanisme d'action de la matière active.