

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université A. Mira-Béjaïa
Faculté de la Technologie
Département de génie des procédés

MÉMOIRE de fin de cycle

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER
En GENIE DES PROCÉDÉS

Spécialité : Science et Technologie du Médicament.

Thème

**Etude de la dégradation d'un Conservateur Antimicrobien
« Acide sorbique » dans une solution buvable « *SULPUREN*[®] 0.5% »
et Moyen de Lutte.**

Réalisé par :

M^{lle} BOUKHAOUA TAOUS

M^{lle} AGOUNI ADOUDA

Thème encadré par :

M^{me} AYACHI N. (CRD SAIDAL)

M^{me} BELKACEMI H.

Soutenu le 26-06-2013

Président du jury : M^r IGUER-OUADA M.

Examinatrice : M^{elle} ADRAR S.

Promotion 2012-2013

Remerciements



Louange à Dieu le tout Puissant de nous avoir donné le courage et la bonne volonté pour mener à terme ce travail.

Nos sincères gratitudee à M^{me} Belkacemi qui a bien voulu de prendre la responsabilité de diriger notre travail. Ainsi que M^{me} Ayachi qui nous a orienté tout le long de notre stage pratique. Nous tenons à les remercier pour leur encadrement exemplaire, précieux conseils, disponibilité et leur patience à notre égard.

Nos sincères remerciements à tout le personnel du laboratoire galénique de CRD pour leur gentillesse et serviabilité.

Notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements à tous ceux qui ont voulu accepter de juger ce modeste travail.

Nous exprimons notre gratitude à tous les enseignants qui nous ont encadré lors de notre cycle universitaire.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos parents, à nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenue et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Ma mère :

*Aucune dédicace ne saurait
exprimer l'affection et l'amour que
j'éprouve envers toi.*

*Puisse ce travail être la
récompense de tes soutiens moraux
et sacrifices.*

Mon père :

*Puisse ce modeste travail
constituer une légère récompense
pour tous les nobles sacrifices que
tu t'es imposé pour assurer mon
bien être et mon éducation.*

Mes frères et sœurs :

Ahmed, Said, Ourida, Dahbia,

Naima et Nora

Mes nièces Chyama et Mérième

*Sans oublier ma tante Djamila
d'Alger.*

Que Dieu vous garde.

Adouda

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents qui m'ont fourni au quotidien un soutien, et pour leur éducation et sacrifices. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde la santé, longue vie et bonheur.

Ma chère sœur: Malika.

Mon formidable frère : Mohamed Réda

Mes pensées vont à ma grande mère paternelle rappelée à Dieu récemment. Que le tout Puissant l'accueille en son vaste paradis

Mes adorables amies : Karima, Naima, Nacera, Souad, Lynda, Amel, Fahima et Adouda.

À toute ma famille proche et loin que soit-elle

Et pour toutes les personnes qui m'ont soutenu jusqu'à la fin.



Je vous aime

TAOUS

Liste des abréviations

ICH: International Conference Harmonization.

USP: united States Pharmacopea.

PA: Principe Actif.

QSP: Quantité Suffisante Pour.

HPLC : Haute Performance Liquid Chromatography

Liste des figures

LISTE DES FIGURES

Figure V.1 : L’histogramme de l’essai 02.....	46
Figure V.2 : Les chromatogrammes de l’essai 02.....	47
Figure V.3 : L’histogramme de l’essai 03.....	47
Figure V.4 : Les chromatogrammes de l’essai 03.....	48
Figure V.5 :L’histogramme de l’essai 04.....	48
Figure V.6 : Les chromatogrammes de l’essai 04.....	49
Figure V.7: L’histogramme de l’essai 04.....	49
Figure V.8: Les chromatogrammes de l’essai 05.....	50
Figure V.9: L’histogramme de l’essai 06.....	50
Figure V.10: Les chromatogrammes de l’essai 06.....	51
Figure V.11: L’histogrammes de l’essai 08.....	52
Figure V.12: Les chromatogrammes de l’essai 08.....	52
Figure V.13: L’histogramme de l’essai 09.....	53
Figure V.14 : Les chromatogrammes de l’essai 09.....	53
Figure V.15 : L’histogramme de l’essai 10.....	54
Figure V.16 : Les chromatogrammes de l’essai 10.....	54
Figure V.17 : L’histogramme de l’essai 11.....	55
Figure V.18 : Les chromatogrammes de l’essai 11.....	55
Figure V.19 : L’histogramme de l’essai 12.....	56
Figure V.20 : Les chromatogrammes de l’essai 12.....	56
Figure V.21:Les histogrammes de l’essai 18.....	58
Figure V.22:Les Chromatogramme de l’essai 18.....	58
Figure V.23 : L’histogramme de l’essai 19.....	59
Figure V.24 : Les chromatogrammes de l’essai 19.....	59
Figure V.25 : L’histogramme de l’essai 13.....	61
Figure V.26 : Les chromatogrammes de l’essai 13.....	61

Liste des figures

FigureV.27: L’histogramme de l’essai 14.....	62
FigureV.28: Les chromatogrammes de l’essai 14.....	62
FigureV.29 : L’histogramme de l’essai 15.....	63
FigureV.30 : Les chromatogrammes de l’essai 15.....	63
FigureV.31 : L’histogramme de l’essai 16.....	64
FigureV.32 : Les chromatogrammes de l’essai 16.....	64
FigureV.33 : L’histogramme de l’essai 20.....	66
FigureV.34 : Les chromatogrammes de l’essai 20.....	67
FigureV.35 : L’histogramme de l’essai 21.....	68
FigureV.36: L’histogramme de l’essai 07.....	69
FigureV.37: Les chromatogrammes de l’essai 07.....	70
FigureV.38 : L’histogramme de l’essai 17.....	70
FigureV.39 : Les chromatogrammes de l’essai 17.....	70

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Principales classes thérapeutiques et leurs effets.....	03
Tableau I.2 : Classification des phénothiazines neuroleptiques.....	08
Tableau I.3 : Butyrophénones et apparentés.....	08
Tableau I.4 :Les Benzamides substituées.....	08
Tableau II.1 : Caractéristiques des principaux conservateurs utilisés en solutions pharmaceutiques pour usage oral.....	18
Tableau III.1 :Tableau de types et conditions d'étude de stabilité	29
Tableau IV.1 : quelques propriétés organoleptiques de sulpiride	33
Tableau IV.2 : la composition qualitative du produit Sulpiride.....	34
TableauIV.3 : Quelques propriétés organoleptiques de HEC.....	35
Tableau IV.4 : Quelques propriétés organoleptiques de cyclamate de sodium.....	35
Tableau IV.5 : Quelques propriétés organoleptiques de l'acide citrique.....	36
Tableau IV.6 :Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de méthyle...37	37
TableauIV.7 : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de propyle...37	37
TableauIV.8 : quelques propriétés organoleptiques de l'acide sorbique.....	38
TableauIV.9 : liste des essais avec formule complète excepté d'un excipient.....	41
TableauIV.10 : listes des essais binaires sans le PA.....	41
TableauIV.11 : liste des essais binaires avec PA.....	42
TableauIV.12 : listes des essais réalisés avec changement de formule ou de procédé.....	42
TableauIV.13 : conditions de stabilité des essais réalisés.....	43

Liste des tableaux

Tableau V.1 : Résultat chromatographique de l'essai 02.....	46
Tableau V.2 : Résultat chromatographique de l'essai 03.....	47
Tableau V.3 : Résultat chromatographique de l'essai 04.....	48
Tableau V.4 : Résultat chromatographique de l'essai 05.....	49
Tableau V.5 : Résultat chromatographique de l'essai 06.....	50
Tableau V.6 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 08.....	52
Tableau V.7 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 09.....	53
Tableau V.8 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 10.....	54
Tableau V.9 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 11.....	55
Tableau V.10 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 12.....	56
Tableau V.11 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 18.....	58
Tableau V.12 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 19.....	59
Tableau V.13 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 13.....	60
Tableau V.14 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 14.....	61
Tableau V.15 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 15.....	62
Tableau V.16 :Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 16.....	63
Tableau V.17 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 20.....	66
Tableau V.18 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 21.....	67
Tableau V.19 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 07.....	68
Tableau V.20 : Résultat d'analyse chromatographique de l'essai 17.....	70

Sommaire

Introduction.....	1
Partie Théorique	
Chapitre I : Généralités sur les médicaments et sulpiride	
I. Définition du médicament.....	3
I.1.Classification des médicaments	3
I.2.Les neuroleptiques	7
I.2.1.Définition d'ensemble des psychotropes	7
I.2.2.Définition des neuroleptiques	7
I.2.2.1.Classification des neuroleptiques.....	7
I.3. Pharmacologie générale de sulpiride	9
I.3.1. présentation de la molécule « sulpiride »	9
I.3.2.Posologie et mode d'emploi.....	9
I.3.3.Indications.....	10
I.3.4. Contre-indications.....	10
I.3.5.Pharmacologie.....	11
Chapitre II : les conservateurs	
II.1.Les agents conservateurs	13
II.2.Les modifications entraînées par la contamination microbienne	13
II.3.Origine des contaminations microbiennes.....	14
II.4. Préparations pharmaceutiques particulièrement exposées.....	14
II.5.Classification et mode d'action des agents conservateurs.....	15
II.6.Facteurs déterminant l'efficacité des agents conservateurs.....	15
II.7.Caractéristiques des principaux conservateurs	18
II.8.Les antioxydants	19
II.8.1.Mode d'action.....	19
II.8.2. Effets synergiques.....	19
II.8.3.Les antioxydants les plus utilisés.....	19
Chapitre III : la stabilité d'un médicament	
III.1. Définition stabilité.....	21

Sommaire

III.1. les objectifs d'étude de stabilité	22
III.1.1. En pré-formulation	22
III.1.2. En formulation	23
III.3. Dégradation du principe actif	24
III.4. Les instabilités des formes pharmaceutiques liquides	24
III.5. Les facteurs influençant sur la stabilité d'un médicament	25
III.6. Types d'étude de la stabilité	28
Partie pratique	
Présentation du groupe CRDSAIDAL	30
Organigramme de CRD	32
Chapitre IV Matériels et méthodes	
IV.1. Objectif	33
IV.2. Identification du produit	33
IV.3. Matériels	33
IV.3.1. Matières	33
IV.3.2. Réactifs	39
IV.3.3. Matériels	39
IV.4. Méthodes	40
IV.4.1. Formulations des essais à l'échelle laboratoire	40
IV.4.2. Mise en stabilité	42
IV.4.3. Méthode de dosage	43
IV.4.4. Conditions chromatographiques	44
Chapitre V Résultats et discussions.	
V.1. Résultats	46
V.1.1. Les essais complets excepté d'un excipient	46
V.1.2. Les essais des mélanges binaires : acide sorbique et un excipient sans PA	52
V.1.3. Les essais des mélanges binaires : acide sorbique et un excipient en présence du PA ...	60
V.1.4. Les formulations avec changement d'un paramètre de procédé ou de formulation	66
Conclusion	72

Introduction

Introduction

Dans le processus du développement pharmaceutique, la stabilité constitue l'une des préoccupations majeures et régit à la fois la formulation, le conditionnement et la conservation du médicament. Ainsi, il doit subir une série de tests dits « essais de stabilité ».

La notion de stabilité comprend la constance de la qualité d'un médicament, de sa sécurité et de son activité thérapeutique dans le temps c'est-à-dire au cours de sa conservation.

Les études de stabilité sont donc conçues dans le but de déterminer la date limite d'utilisation du médicament ou sa date de péremption et d'étudier les éventuelles transformations auxquelles le médicament sera exposé.

De manière globale, elles sont réalisées sur le principe actif seul, les mélanges binaires, les formules provisoires et les produits finis selon un protocole dont les conditions opératoires dépendent du climat du pays où le médicament sera commercialisé.

Cependant, un médicament est une entité qui ne peut se conserver durant une période indéfinie, il est le siège d'altérations et de modifications à différentes échelles qui sont plus ou moins rapides et/ou plus ou moins profondes.

Le groupe SAIDAL produit de nombreuses préparations liquides pour usage oral, dont les sirops représentent la majeure partie. Il s'agit de médicaments génériques qui ont été développés et formulés au sein du centre de recherche et de développement (CRD SAIDAL), en suivant des études de pré-formulation et de formulation pour aboutir à un produit stable, efficace et sûr.

Parmi les sirops produits ; un neuroleptique à base de Sulpiride commercialisé sous le nom SULPUREN® dosé à 0.5 % ; qui au cours d'un contrôle après sa commercialisation, a montré un changement de couleur « jaunissement » sachant que le produit est de nature limpide, et d'aspect avec formation d'un voile, traduisant un problème de stabilité.

Introduction

Après dosage des constituants, on a constaté une baisse importante du taux de l'un des conservateurs utilisés dans la formule : l'acide sorbique, qui s'est dégradé au cours du temps.

L'objectif de ce travail est donc de rechercher la cause de la dégradation de l'acide sorbique et de déterminer une éventuelle incompatibilité avec l'un des composants de la solution buvable, ainsi que l'influence des facteurs physiques tels que : la température, pH, lumière, et oxygène sur la stabilité de l'acide sorbique.

Tout d'abord nous présentons dans notre première partie une revue bibliographique qui comporte trois chapitres : généralités sur les médicaments et Sulpiride, conservateurs, et stabilité des médicaments.

La deuxième partie est consacrée à la présentation du groupe SAIDAL(CRD), suivi de deux chapitres expérimentaux : matériels et méthodes, résultats et discussions .Et nous terminons par une conclusion et perspectives.

Partie théorique

Chapitre I :
Généralités sur les
médicaments et
sulpiride

I. Définition du médicament :

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et/ou animales, et pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical. Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament). [1]

I.1. Classification des médicaments :

Il existe plusieurs modes de classification des médicaments :

- Selon la classe pharmaco-thérapeutique
- Selon la forme galénique
- Selon la voie d'administration
- Selon la famille chimique

Nous allons aborder la classification selon la classe thérapeutique et selon la forme galénique et la voie d'administration.

I.1.1. classification Selon la classe thérapeutique : les principales classes thérapeutiques :

Tableau I.1 : principales classes thérapeutiques et leurs effets. [2]

la classe thérapeutique	L'effet
Les analgésiques (antalgiques)	agissant contre la douleur
Les antibiotiques, antimicrobien	ayant une activité bactériostatique
Les anti-inflammatoires	agissant contre l'inflammation
Les psychotropes dont : neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs, ...etc.	pour le traitement des maladies psychiatriques

I.1.2. classification Selon la forme galénique et la voie d'administration :**I.1.2.1. les médicaments destinés pour la voie orale :**

Les médicaments destinés pour la voie orale peuvent être administrés sous les formes galéniques suivantes :

A) sous la forme solide:

- **Les comprimés** : ce sont des préparations de consistance solide, des formes diverses (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés nus, enrobés, effervescents ...
- **Les gélules** : ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse [2]
- Les pilules, les granules, les pastilles ... [3]

B) sous la forme liquide:**B).1.Définition**

« Ce sont des formes galéniques non stériles pour l'administration par voie orale en tant que préparations liquides dans lesquelles le principe actif et les divers excipients sont homogènes, c.-à-d. les agents thérapeutiques et les excipients sont dissous dans le solvant choisi ». [5]

B).2.Classification

La Pharmacopée européenne classe les préparations liquides pour usage oral :

Les solutions, émulsions et suspensions buvables. [1]

- **Les suspensions buvables** : ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon. [2]
- **Les émulsions** : ce sont des préparations constituées au minimum de deux phases (la phase dispersante et la phase dispersée). [3]
- **Les sirops** : Les sirops sont des préparations aqueuses sucrées et de consistance visqueuse, ils sont généralement préparés avec du saccharose qui, à une concentration voisine de 65 %, leur assure, en prenant un minimum de précautions, une protection antimicrobienne. [4]

B).3.Composition :

Les solutions pharmaceutiques peuvent contenir une gamme d'excipients, chacune avec un but pharmaceutique défini. On peut citer :

- le véhicule, l'eau habituellement purifié.
- Les Co-dissolvants, par exemple propylène glycol, glycérine, alcool.
- Les Agents spécifiques pour augmenter la solubilité de principe actif dans le véhicule, par exemple agents tensio-actifs.
- Les conservateurs, comme les esters de parahydroxybenzoate (methylhydroxybenzoate et propylhydroxybenzoate), sels d'acide borique et de borate, acide sorbique et sels de sorbate, composés phénoliques.
- Les édulcorants, par exemple glucose, saccharine, aspartame, cyclamate de sodium
- les antioxydants, par exemple sulphydrylate de formaldéhyde de sodium, acide citrique.
- colorants : par exemple le colorant orange.
- Aromatisants : par exemple l'arôme de citron. [5]

B.4.) Avantages et inconvénients des solutions buvables :**❖ Les Avantages :**

- Les formes liquides destinées à la voie orale, contrairement aux formes solides, sont des formes pharmaceutiques simples et plus faciles à avaler que les comprimés ou les gélules. Ce sont des préparations qui conviennent particulièrement aux enfants et aux personnes adultes ayant du mal à avaler.
- Une fragmentation possible des doses permet une adaptation plus facile de la posologie.
- Meilleur biodisponibilité : L'action thérapeutique des formes liquides est très rapide comparée aux formes solides puisque le problème de délitement ne se pose pas.
- Le masquage du goût amer des agents thérapeutiques peut être aisément réalisé.

Cependant, ces préparations présentent certains inconvénients.[5]

❖ Les inconvénients

- Les solutions pharmaceutiques pour l'administration par voie orale sont peu convenables pour les principes actifs qui sont chimiquement instables en présence de l'eau, et plus susceptibles de se dégrader que lorsqu'ils sont sous une forme solide.

- La mauvaise solubilité de certains principes actifs peut rendre impossible leur formulation en tant que solutions pharmaceutiques.
- Certaines préparations liquides nécessitent une conservation à basse température telle que les suspensions d'antibiotiques où la conservation se fait dans un réfrigérateur et pour une durée limitée ne dépassant pas les 10 jours après leur reconstitution.
- Les solutions sont des préparations nécessitant un conditionnement encombrant, souvent fragile et lourd. [5]

I.1.2.2. Les médicaments destinés pour la voie cutanée :

A). Sous la forme liquide:

- **les lotions** : elles sont destinées à être appliquées sur la peau lésée ou non, ce sont des solutions, des émulsions ou suspensions.
- **Les mousses** : la dispersion d'un gaz dans un liquide qui contient le principe actif. [3]

B). Sous la forme solide :

- **Cataplasme** : le principe actif et les excipients sont répartis uniformément dans une enveloppe ayant une face imperméable et une autre perméable qui sera appliquée sur la peau. [3]

C). Sous la forme semi-solide :

- **Les pommades** : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses.
- **Les Crèmes** : ce sont des préparations composés d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.
- **Les Gels** : ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse. [2]

I.1.2.3. Par voie parentérale (injectable) :

ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire). [2]

I.1.2.4. Autres voies d'administration :

La voie ophtalmique : tels que Les collyres, les pommades, les suspensions ophtalmiques

Lavoie rectale : suppositoire, pommade.

La voie pulmonaire, la voie nasale. [3]

I.2. Les neuroleptiques :

Le principe actif étudié appartient à la famille des neuroleptiques dont nous allons élucider dans cette partie.

❖ Historique :

Jusqu'au milieu du XXe siècle, l'agitation des malades mentaux étaient prise en charge par la contention physique, les sédatifs classiques ou les hypnotiques (bromure, chloral). Toutefois, ces procédés étaient inefficaces sur les symptômes psychotiques. Le premier neuroleptique utilisé, est la chlorpromazine (Largactil®), synthétisé en 1950 et parue en 1952. [6]

I.2.1. Définition d'ensemble des psychotropes :

Les psychotropes sont des médicaments qui ont la propriété de modifier l'activité mentale, soit par leurs propriétés sédatives, soit par leurs propriétés stimulantes et on distingue : les psycholeptiques, les psychoanaleptiques, neuroanaleptiques, thymoanaleptiques, les thymorégulateurs, psychodysleptiques. Les psycholeptiques sont classés en trois sous-groupes :

Les neuroleptiques, les anxiolytiques, Les hypnotiques. [7]

- Dans notre cas, on s'intéressera à la classe thérapeutique des « neuroleptiques », vu que notre étude repose sur le médicament « SULPUREN® » qui fait partie de cette classe.

I.2.2. Définition des neuroleptiques :

Les neuroleptiques sont des substances améliorant les symptômes des psychoses essentiellement la schizophrénie et les épisodes maniaques, ils semblent interférer avec la dopamine en réduisant sa concentration (réserpine), et cela en bloquant les récepteurs dopaminergiques. [7]

I.2.2.1. Classification des neuroleptiques :

I.2.2.1.1. classification Basées sur la structure chimique :

Les neuroleptiques actuellement utilisés sont classés en trois groupes principaux : Phénothiazines, Butyrophénones, Anisamides ou Benzamides. [8]

a).Dérivés des phénothiazines : Ces composées possèdent une tricyclique

Tableau I.2: classification des phénothiazines neuroleptiques [8]

Phénothiazines aliphatiques		Phénothiazines pipérazinées		Phénothiazine pipéridinées	
Chloropromazine	Largactil®	Fluphénazine	Moditen®	Pipotiazine	Piportil®
Lévomépromazine	Nozinan®	Trifluopérazine	Terfluzine®	Thioridazine	Melleril®
Acépromazine	Plégicil®	Thiopropérazine	Majeptil®	Péricianzine	Neuleptil®
Cyamémazine	Tercian®	Prochlorpérazine	Témentil®		
		Perphénazine	Trilifan®		

b).Butyrophénones et dérivés : Ce sont des dérivés de l' amino-4fluorobutyrophénomne :

Tableau I.3: butyrophénones et apparentés. [8]

Butyrophénones pipéridinées		Dérivés pipérazinés		Dérivés apparentés	
Alopéridiol	Haldol®	Fluanisone	Sédalande®	Penfluridol	Semap®
Triflupéridol	Tripéridol®			Pimozide	Orap®,opiran®
Dropérodol	Droleptan®				
Pipampérone	Dipipéron®				
benpéridol	Frénactil ®				

c).Benzamides substituées : ces composés possèdent un noyau benzénique relié en C1 par une liaison amide à une chaîne latérale :

Tableau I.4:les Benzamides substituées [8]

Benzamides substituées	
Sulpiride	Dogmatil® ,synédile®,aiglonyl®
Amisulpride	Solian®
Triapride	Triaprida®

I.2.2.1.2. classification selon le mode d'action :

Les neuroleptiques bloquent les récepteurs centraux de la dopamine mais il faut demeurer attentif à leurs interactions avec d'autres neuromédiateurs.[8]

I.2.2.1.3. classification basée sur l'activité thérapeutique :

- Effet sédatif initial.
- Effet antipsychotique.
- Effet antidéficitaire.[8]

I.3. Pharmacologie générale de sulpiride :**I.3.1. présentation de la molécule « sulpiride » :**

Le sulpiride appartient à la famille des neuroleptiques atypiques, il a été découvert en France en 1965, selon la classification chimique, il appartient aux Benzamides, et selon le mécanisme d'action, c'est un neuroleptique désinhibiteur car il améliore une certaine psychose résistante aux autres neuroleptiques. [9]

Il est utilisé principalement dans le traitement de la psychose associée à la schizophrénie et le trouble dépressif majeur.

Sulpiride est commercialisé sous différents noms :

Meresa[®], Bosnyl[®], Dogmatil[®], Dolmatil[®], Eglonyl[®], Modal[®], Sydénil[®] et comme Espiride[®] en Afrique du Sud. [10]

I.3.2.Posologie et mode d'emploi :

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers. [11]

- **Comprimé** : Voie orale.

Réservé à l'adulte, la posologie journalière est de 200 à 1000 mg

- **Gélule et solution buvable sans sucre** : Voie orale
 - (solution buvable : utiliser le godet) destinée à l'adulte :

Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles :

La posologie journalière est de 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum.

- La gélule destinée pour l'enfant de plus de 6 ans :

Troubles graves du comportement (agitation, automutilations, stéréotypies), notamment dans le cadre des syndromes autistiques, la posologie journalière est de 5 à 10 mg/kg.

Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée. [11]

- **Solution injectable** : Voie injectable intramusculaire

Réservé à l'adulte, La posologie est de 400 à 800 mg par jour, pendant 2 semaines..[11]

I.3.3.Indications

Le sulpiride est utilisé dans :

- Le traitement de certains troubles psychiques (schizophrénie, certains types de psychoses, troubles graves du comportement chez l'enfant),
- Le traitement de courte durée de l'anxiété lorsque les traitements habituels sont insuffisants ou inefficaces. [11]

I.3.4. Contre-indications

Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- Phéochromocytome, connu ou suspecté
- Tumeur stimulée par la sécrétion de prolactine (tumeur de l'hypophyse, cancer du sein..).
- En association avec le «Sultopride» ou les médicaments dopaminergiques.
- Hypersensibilité au sulpiride ou à l'un des autres constituants du produit. [11]

I.3.5.Pharmacologie

I.3.5.1.Pharmacodynamie

Etant donné qu'il est un antipsychotique neuroleptique, Benzamide .Le sulpiride interfère dans les transmissions nerveuses dopaminergiques cérébrales et exerce, aux faibles posologies (sauf pour le comprimé), une action activante simulant un effet dopaminomimétique. Aux doses plus élevées, le sulpiride a également une action antiproductive.[11]

I.3.5.2.Pharmacocinétique :

I.3.5.2.1.Absorption :

Administré par voie orale, le pic plasmatique du sulpiride est obtenu en :

- 3 à 6 heures (comprimé) ; il est de 0,73 mg/l après administration d'un comprimé de 200 mg.
- 3 à 6 heures (gélule) ; il est de 0,25 mg/l après administration d'une gélule de 50 mg.
- 4,5 heures (solution buvable) ; il est de 0,28 mg/l après une prise de 50 mg de solution buvable.
- ✓ La biodisponibilité des formes orales est de 25 % à 35 %, avec une forte variabilité interindividuelle.
- ✓ La cinétique du sulpiride reste linéaire après administration à des doses variant de 50 à 300 mg.
- ✓ Après injection intramusculaire d'une dose de 100 mg, le pic plasmatique du sulpiride, obtenu en 30 minutes, est de 2,2 mg/l.[11]

I.3.5.2.2.Diffusion

- Le sulpiride est très liposoluble, avec une forte liaison membranaire ou protéique et s'accumule dans le cerveau et poumon et d'autres tissus très vascularisés. Le volume apparent de distribution à l'équilibre est de 0,94 l/kg.
 - Le taux de fixation protéique est d'environ 40 %.
 - Le sulpiride diffuse faiblement dans le lait maternel et passe la barrière placentaire.
- (10)**

I.3.5.2.3. Métabolisme :

- Le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme.
- Le fœtus, le nouveau-né et les personnes âgées ont des capacités métaboliques d'élimination moindres ; les enfants ont tendance à métaboliser ces médicaments plus rapidement que les adultes.

I.3.5.2.4. Elimination :

- L'excrétion du sulpiride est essentiellement rénale, par filtration glomérulaire.
- 92 % de la dose de sulpiride administrée par voie intramusculaire sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. [11]
- La clairance totale est de 126 ml/min. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 7 heures. [11]

Chapitre II :

Les conservateurs

II.1. Les agents conservateurs :

Beaucoup de préparations pharmaceutiques, qui ne sont pas obligatoirement stérilisées au moment de leur fabrication, voient leur stabilité altérée ou leur activité gênée par la présence, et le développement des microorganismes. La nécessité est apparue très vite d'incorporer au sein de ces préparations des agents qu'on dit conservateurs dont le rôle est d'empêcher les phénomènes précédents.

Nous pouvons dire que, en l'absence de conservateurs, l'utilisation d'un grand nombre de produits purs et de préparations pharmaceutiques ne serait possible que pendant un temps trop court pour être commercialement valable ou dans des conditions qui ne seraient pas compatibles avec la sécurité pharmaceutique. Ainsi, il n'est pas possible de concevoir des préparations ophtalmiques (collyres, pommades) ou parentérales en flacon multi-doses sans conservateurs.

Les agents conservateurs sont nombreux : leur choix se fera en fonction de préparation pharmaceutique, du ou des microorganismes visés, de la concentration nécessaire compte-tenu de la toxicité potentielle de nombre d'entre eux. Il est entendu que les agents conservateurs préviennent ou luttent contre la contamination microbienne.

II.2 Les modifications entraînées par la contamination microbienne :

L'action des germes présents dans une préparation pharmaceutique et surtout infectieuse. Elle peut être responsable chez des patients d'infections ou de surinfections de gravité variable. C'est ainsi que :

- Des collyres ophtalmiques contaminés peuvent provoquer :
 - Des ulcères de la cornée, pouvant aller jusqu'à la cécité.
 - Des conjonctivites dues à des staphylocoques.
 - La fonte purulente de l'œil dû à certaines souches d'*Aspergillus*.
- Des crèmes protectrices et des crèmes à base de stéroïdes peuvent provoquer des infections cutanées dues à *Pseudomonas aeruginosa*.
- des médicaments (pancréatine, thyroïdine) administrés par voie orale le plus souvent sous forme de comprimés et contenant des salmonelles peuvent provoquer des gastroentérites.

A coté de cet aspect infectieux dû à leurs présences, les germes peuvent entrainer d'autres inconvénients peut-être moins graves mais tout aussi gênants. Il peut s'agir :

- de modification d'aspect et des caractères organoleptiques des préparations (voiles mycéliens, troubles, précipitations, décolorations, odeurs, etc....).
- une dégradation des principes actifs et des adjuvants sous l'action des systèmes enzymatiques des germes contaminants par hydrolyse, oxydation, réduction, décarboxylation, désamination, etc.... pouvant se traduire par une perte d'activité ou une diminution de la stabilité.

II.3. Origine des contaminations microbiennes :

Il faut savoir aussi qu'un certain nombre de germes peuvent se développer dans des conditions peu favorables :

- Valeurs de pH extrêmes (pseudomonas, moisissures)
- Milieux pauvres en eau libre (levures et moisissures)
- Présence d'antiseptiques (certaines souches de pseudomonas utilisent les esters de l'acideparahydroxybensoïque comme substrat nutritif).
- Valeurs de température nettement inférieures ou supérieures aux valeurs ordinaires.

II.4. Préparations pharmaceutiques particulièrement exposées :

Pour des raisons précises, il est souvent indispensable d'ajouter, à certaines formes pharmaceutiques, des agents conservateurs. Ceux-ci auront pour rôle d'arrêter la multiplication bactérienne, d'empêcher la survie des microorganismes éventuellement présents ainsi que toute pollution ultérieure. Les agents conservateurs seront choisis aussi en fonction de leur compatibilité ou non avec les principes actifs et les excipients, ainsi que de leur toxicité propre.

Les préparations qui font appel à l'addition d'agents conservateurs dans leur formulation sont, surtout :

- Des solutés injectables chaque fois que le mode de stérilisation ne peut garantir avec certitude l'absence de germes vivants. Cependant, certaines pharmacopées interdisent l'emploi des conservateurs dans les solutés injectables dont le volume est supérieur à 10 ou 15 ml.

- Certaines préparations non obligatoirement stérilisables mais qui, par leur composition (présence de substance nutritives, pH favorable, etc....) sont susceptibles de faciliter une contamination microbienne pendant leur fabrication et de provoquer, à l'usage, des infections au niveau des muqueuses et des tissus lésés. Il peut s'agir de formes liquides destinées à la voie orale (sirops, solutions, émulsions, suspension) ou de préparation topiques (gouttes nasales, auriculaires, onguents destinés au traitement de brûlures et de certaines lésions eczémateuses).
- Les préparations obligatoirement stérilisées, non conditionnées en doses unitaires à un usage répété, qui peuvent se polluer accidentellement au cours de leur emploi (collyres, injectables conditionnés en doses multiples). [12]

II.5. Mode d'action des agents conservateurs :

Les agents conservateurs appartiennent à plusieurs familles chimiques. Leur mode d'action est dû à la présence, dans leur molécule, de groupements chimiques capables de se combiner avec certains groupements actifs des protéines bactériennes pour exercer une action compétitive notamment dans certains processus vitaux.

Dans tous les cas, les agents conservateurs seront choisis parmi ceux doués de propriétés bactéricides puissantes.

II.6. Facteurs déterminant l'efficacité des agents conservateurs :

Certains de ces facteurs sont liés à la nature de l'agent conservateur (spectre d'activité, variation de l'intensité d'action en fonction de la température et de la concentration), d'autres aux caractéristiques du milieu à protéger (pH, présence de médicaments ou d'adjuvants susceptibles de précipiter ou d'inactiver par complexations les conservateurs) d'autres, enfin, sont dus aux propriétés notamment absorbantes que peuvent posséder certains articles de conditionnement destinés à contenir les préparations pharmaceutiques.

II.6.1. Facteurs liés à la nature des conservateurs :

- a) **Spectre d'activité :** Les germes susceptibles de contaminer les préparations pharmaceutiques sont extrêmement nombreux et comprennent aussi bien des moisissures et des levures que des germes Gram+ et Gram- .

b) Action de la température et de la concentration :

L'activité des agents conservateurs est liée aux variations de température et de concentration selon des lois bien définies.

- **Action de la température :**

Le temps nécessaire, à une concentration déterminée d'agents conservateurs, pour assurer la destruction d'un nombre donné de germes, augmente en fonction d'une baisse de température suivant une progression géométrique.

- **Action de la concentration :**

La vitesse de stérilisation à une température donnée évolue en fonction de la concentration en agent conservateur suivant une loi exponentielle.

Il peut se produire une légère baisse de la concentration en agent conservateur dans la solution (baisse dû par exemple à une absorption par les matériaux de conditionnement)

Cette baisse peut avoir des conséquences graves dans le cas de l'utilisation d'agents conservateurs à coefficient de dilution élevé.

II.6.2. Facteurs dépendant de milieu à protéger :

- **Influence de pH :**

L'augmentation ou la diminution du pH du milieu a une action sur la dissociation des agents conservateurs de nature ionique.

Une élévation de pH dans le cas des conservateurs anioniques(acides et phénols) ou une baisse du pH dans le cas des conservateurs cationiques(ammonium quaternaire)donnent lieu à la production d'une proportion de leur forme dissociée inactive.

Pour maintenir une activité identique, dépendant de la quantité de la forme non dissociée, il est nécessaire d'augmenter la concentration en conservateur total.Cette addition risque de renforcer l'action irritante ou allergisante de certains conservateurs. Aussi chaque fois que cela sera possible, il faudra remplacer certains agents conservateurs par d'autres peu dissociés aux valeurs de pH proche de la neutralité.

- **Influence des médicaments et des adjuvants :**

L'action inhibitrice de certains médicaments et des adjuvants sur les conservateurs peut se manifester de deux manières :

- **Précipitation du conservateur sous une forme insoluble, inactive :**

Les incompatibilités agent conservateur-substance associées doivent être parfaitement connues pour guider le choix vers des conservateurs appropriés. C'est ainsi que les iodures sont réputés à précipiter facilement un grand nombre d'agents conservateurs, notamment l'ammonium quaternaires et les sels de phénylmercure.

- **Complexe par liaison « hydrogène » :** ce complexe peut être apparue sous une forme à laquelle les membranes des parois bactériennes sont imperméables.

II.6.3. Facteurs dépendant de l'article de conditionnement :

Les élastomères (caoutchoucs naturels et synthétiques) et la plupart des matières plastiques (polyéthylène, chlorure de polyvinyle, etc.....) peuvent absorber les agents conservateurs des solutions présentes à leur contact, par absorption ou fixation sous forme de complexe. Cela entraîne une diminution de titre en conservateur de ces solutions et favorise dans le cas de différentes préparations à dose multiples (collyres, gouttes, injectables), l'apparition de contaminations accidentelles.

Pour limiter les phénomènes d'absorption, certains auteurs proposent de saturer préalablement les bouchons par autoclavage en présence d'une solution concentrée de l'agent conservateur employé dans les flacons à dose multiples. A cause des phénomènes de diffusion et de volatilisation, ce procédé ne peut être valable que dans le cas où les produits seront d'utilisation rapide. D'autres auteurs ont proposés, surtout à l'échelle industrielle où les périodes de stockage sont plus longues, de recouvrir les bouchons au moyen d'un film protecteur en téflon ou de toute autre matière imperméable aux agents conservateurs.[13]

II.7. Caractéristiques des principaux conservateurs utilisés en solutions pharmaceutiques pour usage oral :

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des principaux conservateurs utilisés

Tableau II.1 : Caractéristiques des principaux conservateurs utilisés en solutions pharmaceutiques pour usage oral [14]:

conservateur	Acide benzoïque (et ses sels et esters)	Acide sorbique (et ses sels)	Parabènes (et leurs sels)
Dénomination chimique	Acide benzoïque	Acide 2-4-hexadiénique, sels de sodium, de potassium	Esters (méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle) de l'acide hydroxy-4-benzoïque, et leurs sels
Spectre d'activité	Activité modérée vis-à-vis des bactéries, bonne activité vis-à-vis des levures et des moisissures	Peu actif sur les bactéries, plus actif sur les levures et moisissures (activité fongistatique)	Très large spectre ; plus actif vis-à-vis des levures et moisissures que des bactéries. Les bactéries à Gram positif sont plus sensibles que celles à Gram négatif. Souvent peu actifs vis-à-vis des <i>Pseudomonas</i>
pH optimum	3 à 5	< 6	Bonne efficacité à pH < 7, efficacité modérée à pH > 7
Concentration utilisée en solutions orales	0,1-0,3 %	0,05-0,2 %	0,001-0,2 %
solubilité	Sel de sodium très soluble dans l'eau (1g/1,8 ml)	Acide peu soluble dans l'eau (2,5%), plus soluble à l'état de sel (sel de potassium : 58% à 20 °C)	Acides très peu solubles, la solubilité décroît du méthyle (0,25%) au butyle (0,015%). Leurs sels de sodium sont parfaitement solubles
Incompatibilité Inactivation	Incompatibles avec les non-ioniques, les sels de fer	Légèrement inactivé par les agents de surface non-ioniques. Activité synergique avec les parabènes. Incompatible avec les bases, des oxydants, et des agents réducteurs. Il réagit avec les acides aminés contenant du soufre	Incompatibles avec les agents de surface non-ioniques et cationiques, les esters de cellulose, talc, des huiles essentielles, sorbitol, et atropine, les PEG et la gélatine. Parfaitement stables à pH < 7. Au-dessus de pH 7, ils s'hydrolysent.

II.8. Les antioxydants :

L'oxydation des médicaments est un véritable problème pharmaceutique en tant que facteur d'instabilité. Il s'agit le plus souvent d'une oxydation spontanée dû à une fixation d'oxygène dont l'importance est en fonction de la température et de la lumière.

Les corps gras, huiles végétales, animales, minérales, les vitamines (dont les vitamines A) sont sensibles à l'oxydation.

L'agent d'oxydation principal est l'aire atmosphérique auquel viennent s'ajouter : la nature des récipients et des agents intrinsèques responsables d'instabilité tardive.

L'action aboutit le plus souvent à la formation des peroxydes (phénomènes primaires) :

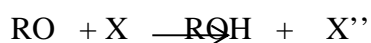
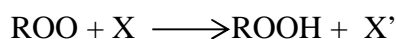
- La réaction se produit dans la masse du substrat à partir de l'oxygène qui diffuse à partir de la surface.
- La réaction peut être nulle, peu saturée ou presque : elle est importante pour les corps polygéniques.

II.8.1. Action des antioxydants :

Il existe deux grandes classes d'antioxydants : les phénoliques, les aminés.

II.8.1.1. Mode d'action :

Ils fournissent à un radical libre instable qui cède l'H nécessaire à la stabilité :



X: l'antioxydant

X', X'': les antioxydants après avoir cédé le H.

ROO: radical libre

RO: radical libre

Mais l'antioxydant disparaît peu à peu : donc action valable pendant un certain temps (épuisement).

II.8.2. Effets synergiques :

Les synergiques agiraient comme chélatant en bloquant les effets pro-antioxydants : acides aromatiques, acide citrique,...

II.8.3. Les antioxydants les plus utilisés :

Les antioxydants les plus utilisés sont:

- Acides ascorbique et dérivés :L'acide citrique (synergiste), leur est souvent associé.

Ils sont utilisés habituellement dans les cas des huiles et graisses solubles (pamitate d'ascorbyle et oléate d'ascorbyle).

Au-delà d'une certaine concentration, le produit peut devenir pro-antioxydant.

- Tocopherols : α , β , γ , δ :

Obtenue à partir d'huile de germe de blé, ce sont des antioxydants naturels, liposolubles.

Le mélange des 4 isomères est commercialisé sous l'appellation d'Inhibitol.

Synergiste : acide citrique, H_3PO_4

- ❖ **Emploi** : protection des principes actifs lipophiles.

Il existe aussi d'autres antioxydants comme :

- Ester d'acide gallique
- Butyl hydroxy toluène(BTH)
- Butyl hydroxy Anisol (BHA)
- Acide Nordihydroxyguanidique(ANDG)
- Sulfites
- Hydroxyméthylsulfinate de Na
- Acide tétracémique

Chapitre III :
La stabilité d'un
Médicament

III. La stabilité d'un médicament

III.1. Définition de la stabilité :

La stabilité est l'une des propriétés de la forme pharmaceutique dans des conditions données de formulation, de fabrication, de conditionnement et de conservation durant une durée déterminée.[15]

A) Définition selon l'ICH (International Conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)

la stabilité est : « L'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans les limites spécifiés, pendant toute sa durée de validité ». [16]

B) Définition selon L'USP 12 (United States of Pharmacopeia 12) :

L'USP 12 définit les différents types de stabilité en fonction des propriétés à conserver comme suit :

- **Stabilité chimique** : chaque principe actif doit conserver son intégrité et sa teneur déclarée.
- **Stabilité physique** : maintien des propriétés physiques initiales telles que l'aspect, goût, odeur, dureté, dissolution et pouvoir de remise en suspension.
- **Stabilité microbiologique**: la stérilité est maintenue et les agents antimicrobiens éventuellement présents conservent leur efficacité dans des limites prescrites.
- **Stabilité thérapeutique** : l'effet thérapeutique demeure inchangé.
- **Stabilité toxicologique** : aucune hausse notable de la toxicité n'est tolérée.[16]

C) Les propriétés d'un médicament :

- **Les propriétés chimiques** : les propriétés chimiques d'un médicament sont le paramètre le plus important dans le contrôle de sa stabilité car le plus facile à quantifier.
- **Les propriétés physiques** :
 - concernent l'absence de signes organoleptiques d'altération : couleur, odeur, goût, limpidité pour les solutés.
 - Et le maintien des propriétés mécaniques du médicament : dureté, friabilité, sédimentation, viscosité.

– **Les propriétés microbiologiques:**

Concernent le maintien de la stérilité d'un produit, obligatoirement stérile (exemple : préparations injectables) et le maintien du taux de microorganismes en dessous de la limite de propreté pour les produits non obligatoirement stériles.

– **Les propriétés biopharmaceutiques :**

Concernent la mise à disposition de l'organisme d'un principe actif à partir d'un médicament. [16]

On dit d'un médicament qu'il est stable lorsque :

- Le taux de principe actif est supérieur ou égal à 95%.
- Dans cette limite, les produits de dégradation ne sont toxiques.
- le pH ne dépasse pas ses limites spécifiques.
- L'essai de dissolution, pour les formes sèches, est conforme.
- Les spécifications physiques et organoleptiques sont maintenues.

Le maintien de ces caractéristiques doit être assuré pendant toute sa durée de conservation.[17]

III.2. les objectifs d' étude de stabilité :

Les études de stabilité ont pour but de suivre et de prévoir les variations éventuelles de la qualité des principes actifs et des produits finis dans le temps, et ce sous l'influence de différents facteurs tels que la température, l'humidité, la lumière, l'oxygène...etc.

Ainsi, les études de stabilité prennent place :

III.2.1. En pré-formulation :

III.2.1.1. étude de principe actif seul :

- Il s'agit d'étudier la réactivité et la sensibilité du principe actif soumis à diverses agressions, en effet, une dégradation forcée ou provoquée permet de déceler les éventuels produits de dégradation et d'orienter le choix des méthodes d'analyse en vue de leur détection et leur quantification.
- d'apprécier l'action de la chaleur, de l'humidité de l'air, de la lumière naturelle et artificielle de l'eau ou des solutions hydro alcooliques en faisant varier le pH. [18]

III.2.1.2. Etude de compatibilité :

- **PA /excipients** : sur des mélanges binaires ou même tertiaires du principe actif et des différents excipients entrant dans sa composition. [18]

- **Contenu/contenant** : l'étude d'une éventuelle interaction entre le principe actif et les matériaux de conditionnement oriente le choix du matériau de conditionnement le plus approprié. L'importance de l'interaction nécessite sans doute une expérience préalable de l'excipient pouvant interagir physiquement avec la structure chimique de la molécule active. [18]

- Excipient /excipient :

Les études de compatibilité de l'excipient sont une partie importante qui entre dans le cadre de la pré-formulation d'une nouvelle molécule médicamenteuse. Cependant, il est important de se rappeler qu'une étude de compatibilité d'excipient peut seulement indiquer les excipients à éviter en raison d'une incompatibilité chimique évidente. [19]

III.2.2.En formulation :**III.2.2.1.Sur des formules provisoires :**

C'est une appréciation différentielle de formules comparables, il en découle le choix de la formulation et du système récipient- fermeture les plus adéquats. [18]

III.2.2.2. Sur le produit fini :

C'est la détermination de la durée de validité [18]

III.2.2.3.En aval de la commercialisation (post-commercial) :

- Sur le produit vrac.
- Sur le produit fini (dans son conditionnement).
- Sur le produit modifié. [18]

III.3. Dégradation du principe actif :

III.3.1. Réactions de dégradation du principe actif :

Parmi les mécanismes de dégradation moléculaire, on peut citer :

- **Les réactions d'oxydation** : oxydation d'un alcool en cétone, d'un sulfure en sulfoxyde, d'un aldehyde en acide, etc.

Les substances les plus touchées sont les narcotiques, les vitamines, les antibiotiques et les stéroïdes. [20]

- **Les réactions d'hydrolyse** : hydrolyse par l'humidité de l'atmosphère d'un ester en acide et alcool, d'un amide en acide... etc. [20]

- **Les réactions de cyclisation** : sous l'action de la chaleur exemple : acide glutamique.

- **La photolyse** : la photolyse des produits peu sensibles à la chaleur.

- **La pyrolyse** : la pyrolyse des produits très sensibles à la chaleur.

La stabilité de certains principes actifs peut être affectée par d'autres réactions de dégradation telles que la déshydratation, l'addition, l'élimination, l'isomérisation, la polymérisation, l'alkylation... [20]

III.3.2. Les conséquences de dégradation du principe actif :

Les conséquences de cette dégradation sont :

- D'un aspect toxicologique qui est caractérisée par son polymorphisme dont ses deux formes cristallines sont de toxicité différente.
- d'un aspect clinique : l'efficacité pharmaco- thérapeutique peut être influencée par le polymorphisme et l'isomérisation. [21]

III.4. les instabilités des formes pharmaceutiques liquides :

C'est l'homogénéité et la contamination microbienne qui sont les plus importants à contrôler. [22]

III.5. Les facteurs influençant sur la stabilité d'un médicament :

III.5.1. Facteurs externes:

❖ **Température:**

La température constitue le facteur de dégradation potentiel le plus actif, manifeste son action néfaste de différentes façons par :

- Modification de l'état physique (dureté, viscosité, solubilité).
- Modification de la vitesse de dégradation (la température catalyse certaines réactions chimiques).
- Développement accéléré des microbes, et champignons naturellement présents dans les préparations non stériles [21]

La chaleur peut aussi provoquer des effets indirectes tel que :

- Le gonflement des bouchons en élastomères, et dissolution des matières colorantes.
- Fuite des flacons trop remplis.
- Déformation et défraîchissement de certains emballages, surtout lorsque l'humidité vient s'ajouter à ce facteur. [21]

❖ **L'humidité:**

Le facteur humidité joue un rôle considérable sur la stabilité des formes pharmaceutiques.

L'humidité agit par :

➤ Modification des caractères organoleptiques :

- Délivescence.
- Efflorescence : déshydratation de certains sels.
- Modification des caractères physiques : dureté, friabilité...
- Hydratation : certains composés s'hydratent par reprise d'eau (acide acétique et glycérine).
- Développement de micro-organismes (microbes et moisissures). [21]

❖ **L'air atmosphérique :**

L'oxygène et l'humidité sont des composants principaux de l'air atmosphérique, ce sont des éléments destructeurs capitaux par phénomène d'oxydation, d'hydrolyse ou d'efflorescence.

La pression atmosphérique n'est pas non plus à négliger. [21]

❖ Action de l'oxygène :

- Il entraîne une oxydation qui touche préférentiellement certains groupements (hydroxyles, hétérocycles aromatiques, groupement diène des corps gras insaturés et des vitamines).
- Ceci peut justifier l'usage de certains antioxydants chimiques ou le remplissage sous azote.
- Pour les solutions, il ne faut négliger ni l'oxygène dissous dans les solvants, ni celui de l'air résiduel des récipients clos en particulier pour les vitamines et les corps gras.[21]

❖ La pression atmosphérique :

Il ne faut pas négliger l'influence de la pression atmosphérique celle-ci s'exerce dans la quasi-totalité des cas dans le sens de la dépression. [21]

❖ La lumière :

L'exposition à la lumière peut induire une dégradation pour les molécules susceptibles d'absorber l'énergie fournie par les photons.[21]

L'exposition à la lumière conduit à :

- Une modification des caractères physiques et organoleptiques (coloration des solutions d'iodures par libération d'iode).
- Photo-oxydation.
- Photolyse : phénomène à évolution lente qui affecte la structure chimique dû :
 - soit à une absorption directe de la lumière par la substance active qui se transforme en une autre entité chimique.
 - soit d'une photosensibilité de l'un des ingrédients de la formulation qui, en absorbant la lumière, active un autre ingrédient conduisant à la dégradation de la substance active.
- L'effet ionisant de ces rayons UV provoque par arrachement des électrons périphériques, la formation de radicaux libres qui vont amorcer les réactions de dégradation (hydroxylation,..).[16]

III.5.2. Facteurs internes:**❖ L'état physique du système médicamenteux :**

Les émulsions et les suspensions sont des systèmes thermodynamiquement instables, à entropie élevée et pondent une tendance naturelle à s'altérer pour permettre au système d'évoluer vers le niveau d'énergie le plus faible (état d'équilibre). [16]

❖ Le pH :

La réaction d'hydrolyse est le plus souvent dépendante du pH, catalysée par les ions H^+ ou OH^- présents dans le milieu.

Si en effet la réaction n'est pas satisfaisante, c'est un phénomène supplémentaire qui se rajoute à l'influence du pH. [16]

❖ Le polymorphisme :

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à cristalliser sous différentes formes, c'est une caractéristique physique de la plus part des PA et des excipients, il peut jouer un rôle prépondérant pour les deux types de stabilité :

- Chimique : modification de l'énergie libre et réactivité chimique.
- Physique : solubilité, cinétique de dissolution. [16]

❖ La Chiralité :

Une molécule chirale est une molécule présentant un carbone asymétrique au moins, rendant possible l'existence de couple d'énantiomères.[16]

❖ Interactions principe actif-excipients :

Il existe deux sortes d'incompatibilités chimiques entre un principe actif et les excipients :

- Les incompatibilités qui correspondent aux dégradations intrinsèques du PA.
- Les incompatibilités qui correspondent à des réactions covalentes entre le PA et les excipients. [18]

❖ Interaction contenu-contenant :

Les interactions contenu-contenant qui sont fondés sur les lois de FICK et qui dépendent de deux types de facteurs :

- Facteurs relatifs à la formulation médicamenteuse : adsorption, absorption, perméabilité des molécules du PA avec un risque d'inefficacité du médicament (diminution du titre du PA)

❖ **Facteurs relatifs au conditionnement** : migration des composés de bas poids moléculaire dans la formulation avec risque de toxicité. [18]

❖ **Interaction excipient-excipient** :

Il existe trois types d'interactions :

- Interaction physique
- Interaction chimique
- Interaction physiologique / biopharmaceutique [19]

III.5.3. Facteurs qui favorisent une interaction excipients/excipient :

• **Eau** : On peut considérer l'eau comme un facteur important de dégradation, particulièrement dans une forme liquide, Des études avec des matériaux différents ont montré que l'eau peut exister en association avec des excipients s'il est présent sous quatre formes :

- L'eau dite « libre » est la forme qui est la plus fréquemment impliquée dans les interactions entre excipients.
- L'eau « liée » est moins facilement disponibles pour l'interaction.
- l'eau « structurel » est généralement le moins disponible.
- L'eau de « cristallisation » peut être très étroitement liée à la structure du cristal, si l'eau de cristallisation reste fermement attachée dans la structure de cristal, il ne va pas probablement participer à une interaction d'excipient. [19]

• **Oxygène** :

Comme l'eau, l'oxygène interagit fréquemment avec PA et les excipients. Les antioxydants sont inclus dans les formulations pour inhiber les réactions d'oxydation.[19]

III.5.4. Autres facteurs :

- Contamination microbienne.
- Manipulation brutal.
- Le manque de pression atmosphérique.[19]

III.6. Types d'étude de la stabilité :

Il existe trois types d'études de stabilité :

- étude de stress.
- étude en temps accéléré (vieillessement accéléré).
- étude en temps réel. [21]

Le tableau ci-dessous représente les conditions de stockage de chaque type d'étude de stabilité

Tableau III.1: Tableau de types et conditions d'étude de stabilité

<i>Etude</i>	<i>Condition de stockage</i>	<i>Période minimale avant enregistrement</i>
<i>Temps réel</i>	<i>25°C +/- 2°C et 60 +/- 5% HR ou T° +/- 2°C et HR appropriée</i>	<i>12 mois</i>
<i>Intermédiaire</i>	<i>30° +/- 2°C et 65 +/- 5% HR</i>	<i>6 mois</i>
<i>Accélérée</i>	<i>40° +/- 2°C et 75 +/- 5% HR ou (T+15)+/- 2°C et HR appropriée</i>	<i>6 mois</i>

Partie pratique

❖ Historique

Comme toutes les entreprises industrielles importantes qui existent de part le monde, SAIDAL a connu plusieurs restructurations pendant son existence. Ces transformations multiples ont été décidées par le centre, et ont donné lieu à des modes d'organisation de l'entreprise correspondant au modèle adéquat du moment.

Le groupe SAIDAL est une société par actions, au capital de 2.500.000.000 DA qui se présente par ses entités centrales de gestion, d'un centre de recherche et de développement, de centre de distribution, d'une direction marketing et information médicale, et de ces différentes filiales.

Le centre de recherche et développement, créé le 27 juillet 1999, dispose des moyens humains, matériels, techniques et scientifiques lui permettant de mener à bien l'essentiel de ses missions.

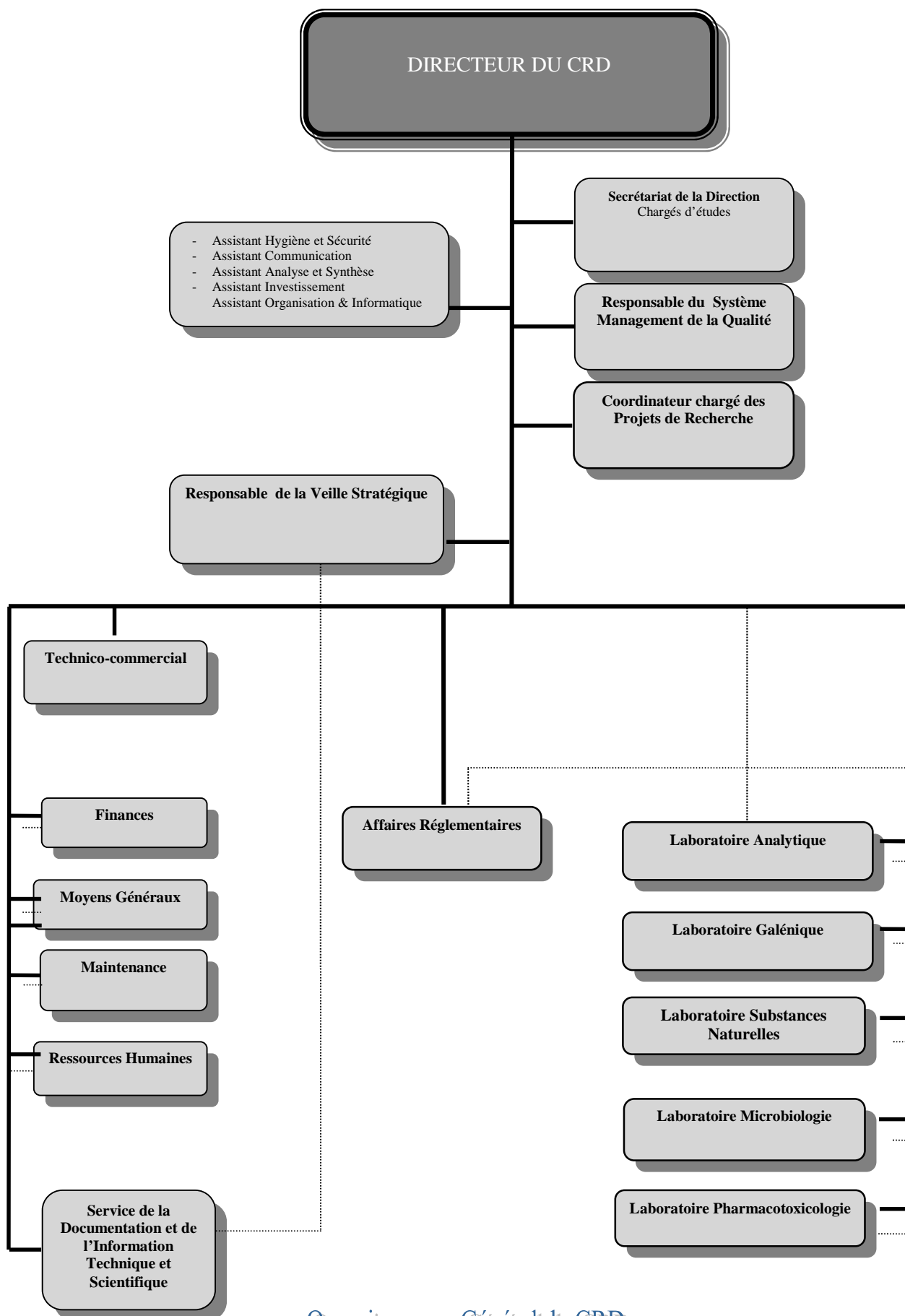
❖ Les laboratoires de CRD

1. **Laboratoire de chimie analytique** : chargée de contrôle de la conformité des matières premières (principes actifs, excipients, article de conditionnement,...), de développement analytique et bio analytique, et le suivi des études de stabilité des médicaments développées.
2. **Laboratoire de pharmacie galénique** : chargé principalement de la formulation des médicaments génériques sous différents formes (sèches, liquides, pâteuses, et injectables).
3. **Laboratoire de pharmacotoxicologie** : chargé de contrôle des matières premières et des produits finis sur réactif animal par des essais de toxicité, de tolérance locale et des études de pharmacodynamique.
4. **Laboratoire de microbiologie** : chargé de contrôle de conformité des matières premières et des produits finis par des essais d'activité antibactérienne et des testes de stérilité, de pureté et d'efficacité.

❖ Missions du centre de recherche et développement

Le CRD est chargé des missions suivantes :

- L'élaboration de la politique et le développement des axes de recherche en rapport avec les relations stratégiques de SAIDAL dans le domaine des sciences médicales plus particulièrement dans l'industrie pharmaceutique.
- La participation à l'élaboration de la politique du développement des médicaments du groupe SAIDAL.
- La conception et le développement industriel des médicaments génériques au profit du SAIDAL.
- L'assistance technique aux filiales de production.
- La réunion des moyens matériels et techniques ainsi que la mobilisation et la valorisation des ressources humaines lui permet d'assurer une veille technologique et une démarche prospective au profit du groupe.
- La collecte, le traitement et la capitalisation de l'information scientifique et technique en rapport avec son domaine d'activité et les missions du groupe, il en assure la conservation et la diffusion et en facilitant la consultation.
- La participation à la formation et aux actions de recyclage et de perfection du personnel technique et scientifique du groupe.
- Les prestations du contrôle de qualité physicochimique, pharmaco-techniques, pharmaco-toxicologiques et microbiologiques.
- La promotion, la valorisation, et la diffusion des travaux techniques et scientifiques et des résultats de recherche.
- La réalisation des travaux de prospection et d'étude permettant à SAIDL d'établir des alliances ou/et des partenariats stratégiques et profitables.



Chapitre IV:

Matériels et méthodes

IV. Matériels et méthodes :

IV.1. Objectif :

l'objectif de notre expérimentation est d'élucider le phénomène de dégradation de l'acide sorbique rencontré dans le produit sulpiride solution buvable à travers l'identification des éventuelles interactions entre l'acide sorbique et les autres excipients pourront être à l'origine de cette dégradation , mais aussi l'effet des facteurs physiques tels pH Oxygène, température sur cet agent conservateur .

IV.2. Identification du produit :

- **Forme pharmaceutique** : Solution buvable
- **Aspect** : Solution sirupeuse, limpide, d'odeur citronnée.
- **Dénomination commune internationale (DCI)** : Sulpiride
- **Dose unitaire** : 5mg /ml
- **Dosage centésimal** : Soluté dosé à 0,5% du principe actif

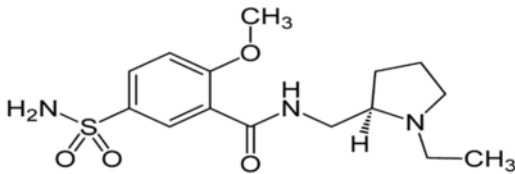
IV.3. Matériels

IV.3.1. Matières:

IV.3.1.1. Principe actif « Sulpiride » :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.1: quelques propriétés organoleptiques de sulpiride [10]

Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche
Formule chimique	$C_{15}H_{23}N_3O_4S$
Masse moléculaire	341.427 g/mol
Rôle	Agent thérapeutique
Structure chimique	

Le sulpiride est fourni par MEHECO- Chine.il présente une monographie à la pharmacopée européenne. Le tableau 1 de l'annexe regroupe les différents essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent à la pharmacopée européenne 2008.

IV.3.1.2. Excipients :

La composition qualitative du produit sulpiride étudié est donnée dans le tableau ci-joint :

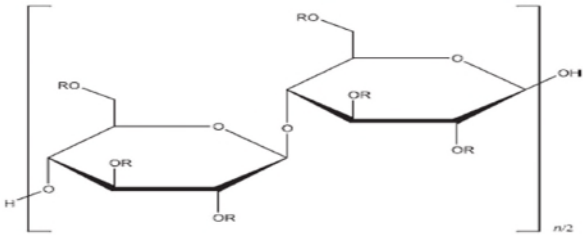
Tableau IV.2: la composition qualitative du produit Sulpuren®[23]

Constituants	Formule centésimale (%)	Fonction	Référence
Hydroxy-Ethylcellulose	1,35	Epaississant	USP30 ^{ème} édition
Cyclamate de sodium	2,50	Edulcorant	Pharmacopée Européenne 2008
Acide sorbique	0,10	Conservateur	USP30 ^{ème} édition
Parahydroxy-benzoate de méthyle	0,08	Conservateur	Pharmacopée Européenne 2008
Parahydroxy-benzoate de propyle	0,02	Conservateur	Pharmacopée Européenne 2008
Acide citrique	0,5	Correcteur du gout et du pH	USP30 ^{ème} édition
Arome de citron	0,3	Aromatisant	Méthode interne
Ethanol à 96%	1,67	Solubilisant	Pharmacopée Européenne 2008
Acide chlorhydrique	Qsp pH \approx 2,85	Agent acidifiant	Pharmacopée Européenne 2008
Eau purifiée	Qsp 100%	Solvant	Pharmacopée Européenne 2008

a) HydroxyEthylCellulose (HEC) :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

TableauIV.3: Quelques propriétés organoleptiques de HEC[23]

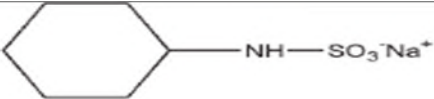
Nom commercial	Natrosol®
Description	poudre blanche,grisâtre-blanche, jaunâtre, inodore et insipide, hygroscopique.
Non chimique	Cellulose, 2-hydroxyethyl ether
Formule chimique	Cellulose, 2-hydroxyethyl ether
Rôle	Epaississant
Structure chimique	 <p>R c'est un H où $[-CH_2CH_2O-]_mH$, m est un nombre intégral commun des dérivées de la cellulose.</p>

Le tableau 2en annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent dans le dossier pharmaceutique SAIDAL. Les essais ont été réalisés par le fournisseur de la matière et le laboratoire de physico-chimie du CRD avec des résultats conformes

b) Cyclamate de sodium :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

TableauIV.4 : Quelques propriétés organoleptiques de cyclamate de sodium[24]

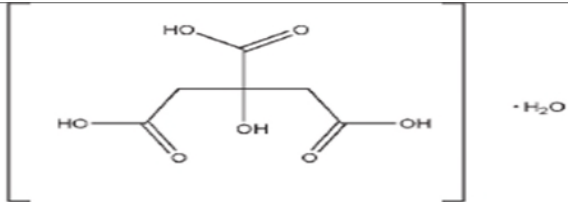
Description	Il est sous forme de cristaux, où poudre cristalline blanche, inodore avec un goût intensément doux.
Non chimique	Sodium N-cyclohexylsulfamate
Poids moléculaire	201.22 g/mol
Formule chimique	$C_6H_{12}NNaO_3S$
Rôle	Epaississant
Structure chimique	

Le Cyclamate de sodium est fourni par « Meheco », Chine. Il possède une monographie à la pharmacopée européenne.

Le tableau 3 en annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent dans le dossier pharmaceutique SAIDAL. Les essais ont été réalisés par le fournisseur de la matière et le laboratoire de physico-chimie du CRD avec des résultats conformes.

c) L'acide citrique monohydraté :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous : **Tableau IV.5** : Quelques propriétés organoleptiques de l'acide citrique[23]

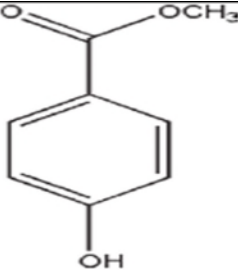
Description	Il est sous forme de cristaux sans couleur ou translucides, ou comme poudre cristalline et blanche efflorescent. Elle est inodore et à goût acide fort.
Non chimique	2 hydroxypropane-1, 2,3- monohydrate d'acide tricarboxylique
Poids moléculaire	210.14 g /mol
Formule chimique	C ₆ H ₈ O ₇ ·H ₂ O
Rôle	Correcteur de pH, Correcteur du gout [0.3% - 2%], antioxydant.
Structure chimique	

Le tableau 4 en annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent dans le dossier pharmaceutique SAIDAL. Les essais ont été réalisés par le fournisseur de la matière et le laboratoire de physico-chimie du CRD avec des résultats conformes.

d) Parahydroxy-benzoate de méthyle :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.6 : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de méthyle [23]

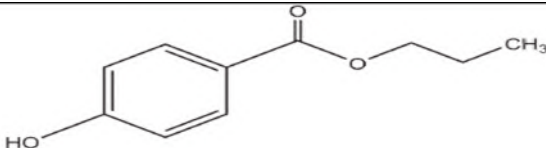
Description	Il est sous forme de poudre ou cristaux sans couleur ou blanc cristallin, inodore ou presque inodore et une légère sensation piquante
Nom commercial	Nipazol [®] , Parabène de méthyle
Non chimique	Methyl-4-hydroxybenzoate
Poids moléculaire	152.15 g/mol
Formule chimique	C ₈ H ₈ O ₃
Rôle	Conservateur antimicrobien
Structure chimique	

Il est fourni par « Quimdis ». Le tableau 5 en annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent dans le dossier pharmaceutique SAIDAL avec des résultats conformes.

e) Parahydroxy-benzoate de propyle :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.7 : Quelques propriétés organoleptiques de Parahydroxy-benzoate de propyle [23]

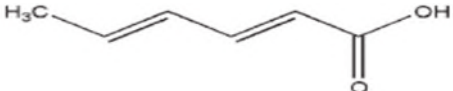
Description	blanc, cristallin, inodore.
Nom commercial	Nipagine [®] , parabène de propyle
Non chimique	Hydroxybenzoate 4 propylique
Poids moléculaire	180.20 g/mol
Formule chimique	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Rôle	Conservateur antimicrobien
Structure chimique	

Il est fourni par « Quimdis ». Le tableau 5 en annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent dans le dossier pharmaceutique SAIDAL. Les essais ont été réalisés par le fournisseur de la matière et le laboratoire de physico-chimie du CRD avec des résultats conformes.

f) L'acide sorbique :

Certaines de ses propriétés organoleptiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.8 : quelques propriétés organoleptiques de l'acide sorbique[23]

Description	Elle est sous forme de poudre cristalline blanche, avec une faible odeur caractéristique.
Non chimique	Hexa-2,4-dienoic
Poids moléculaire	112.13 g/mol
Formule chimique	C ₆ H ₈ O ₂
Rôle	Conservateur antimicrobien et antifongique
Structure chimique	

L'acide sorbique est fourni par « Nutrinova (Orkila) ». Le tableau 6 de l'annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent à la pharmacopée européenne 2008.

g) L'arome de citron :

L'arome de citron est fourni par MANE FILS. Le tableau 7 de l'annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent dans le dossier pharmaceutique SAIDAL.

h) L'éthanol :

L'éthanol 96° est utilisé comme solvant pour l'arome de citron. Le tableau 8 de l'annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent à la pharmacopée européenne 2008.

i) L'acide chlorhydrique :

L'acide chlorhydrique est fourni par AIR LAB (SIGMA ALDRICH), dosé à 33 %.

Le tableau 9 de l'annexe regroupe les essais des caractéristiques physicochimiques qui figurent à la pharmacopée européenne 2008.

IV.3.2.Réactifs :

- Acétonitrile.
- solution acétonitrile/eau utilisée comme phase mobile (40/60 v /v).
- HCl concentré.
- NaOH à 0.2 M

IV.3.3.Matériels :**a) Equipements de fabrication**

- Agitateur à hélice avec régulateur de vitesse «IKA-WERK ».
- Balance électronique« SARTORIUS».
- Un thermomètre.
- pH mètre « METTLER TOLEDO ».
- Plaque chauffante « IKA ».
- Un agitateur magnétique.

b) Equipements de contrôle

- Etuves de 45°C et de 70°C.
- un bain ultrasons « ANNEMASSE »
- Un dispositif de filtrationavec un filtre en Téflon de diamètre 0.22 µm.
- Densimètre.
- Appareil HPLC de marque «WATERS e2695» avec un détecteur photodiode de marque « WATERS 2998 »

IV.4. Méthodes :

IV.4.1. Formulations des essais à l'échelle laboratoire

IV.4.1.1. Réalisation des formules complètes exceptées d'un excipient

a) Principe de la formulation :

Le principe consiste à formuler des solutions buvables à base de sulpiride contenant de l'acide sorbique comme conservateur, dont on a éliminé un seul excipient.

Le protocole décrit par le laboratoire CRD SAIDAL est le suivant :

b) Préparation de la solution épaississante :

- incorporer lentement et sous agitation HEC (hydroxyéthylcellulose) dans de l'eau distillée.
- maintenir l'agitation jusqu'à l'obtention d'une solution épaississante.

c) Préparation de la solution mère :

- Chauffer de l'eau distillée (85°C - 90°C).
- Ajouter de parahydroxybenzoate de méthyle (Nipazole), agiter jusqu'à dissolution.
- Ajouter de parahydroxybenzoate de propyle (Nipagine), agiter jusqu'à dissolution.
- Ajouter l'acide sorbique, agiter jusqu'à dissolution.
- Puis laisser le mélange refroidir à 40°C.
- Après refroidissement, ajouter de l'acide citrique, agiter jusqu'à dissolution, puis ajouter de cyclamate de sodium.
- en dernier on ajoute le principe actif qui est le sulpiride.

d) Préparation de la solution aromatisante :

- Prélever de l'arôme citron, et de l'éthanol, mélanger les deux dans un petit bécher.

e) Préparation de la solution finale :

- Dans un bécher, mélanger la solution épaississante avec la solution mère préparée précédemment, lui ajouter la solution aromatisante, bien agité.

f) Ajustement de pH :

- solution finale est prête, on ajuste son pH avec quelques gouttes de HCl concentré.
- ajouter le Qsp avec de l'eau distillée, puis remplir les flacons.

Les essais ainsi que leurs compositions sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.9 : liste des essais avec formule complète excepté d'un excipient

N° essai	Composition
02	Formule complète sans HEC (Natrosol®)
03	Formule complète sans cyclamate de sodium
04	Formule complète sans parabène de méthyle (Nipazole®)
05	Formule complète sans parabène de propyle (Nipagine®)
06	Formule complète sans acide citrique

IV.4.1.2. Réalisation des solutions binaires sans le principe actif:

a) Principe de la formulation :

Le principe consiste à formuler des solutions binaires contenant de l'acide sorbique avec un autre excipient faisant partie de la formule complète sans introduire le principe actif.

Les essais ainsi que leurs compositions sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.10 : listes des essais binaires sans le PA

N°essai	Composition
08	Essai binaire : acide sorbique, Niapagine®
09	Essai binaire : acide sorbique, Nipazole®
10	Essai binaire : acide sorbique, HEC
11	Essai binaire : acide sorbique, cyclamate de sodium
12	Essai binaire : acide sorbique, acide citrique
18	Essai binaire : acide sorbique, cyclamate de sodium (refait)
19	Essai binaire : acidesorbique, saccharinate de sodium

IV.4.1.3.Réalisation des solutions binaires en présence du principe actif:**a) Principe de la formulation :**

Le principe consiste à formuler des solutions binaires contenant de l'acide sorbique avec un autre excipient faisant partie de la formule complète en introduisant le principe actif.

Les essais ainsi que leurs compositions sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.11: liste des essais binaires avec PA

N°essai	Composition
13	Essai binaire : acide sorbique, PA, Niapagine [®] , HCl
14	Essai binaire : acide sorbique, PA, cyclamate de sodium, HCl
15	Essai binaire : acide sorbique, PA, HEC (Natrosol [®]), HCl
16	Essai binaire : acide sorbique, PA, Nipazole [®] , HCl

IV.4.1.4.Réalisation des solutions avec changement de formule ou de procédé :

Les essais et leurs compositions sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau IV.12 : listes des essais réalisés avec changement de formule ou de procédé

N°essai	Composition
07	Formule complète avec augmentation du taux de l'acide citrique (à 2%)
17	Formule complète avec barbotage sous azote
20	Acide sorbique seul dans une solution aqueuse
21	Formule complète sans PA dans un pH = 8 (l'ajustement du pH avec NaOH)

IV.4.2.Mise en stabilité

On a pris un flacon de chaque essai, et on l'a mis en stabilité dans les conditions de stress.

IV.4.2.1. Conditions de stabilité**Tableau IV.13:** conditions de stabilité des essais réalisés

N° essai	02	03	04	05	06	07
Température	70°C	70°C	70°C	70°C	70°C	70°C
Temps	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours

N° essai	08	09	10	11	12	13	14
Température	70°C	70°C	70°C	70°C	70°C	70°C	70°C
Temps	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours

N° essai	15	16	17	18	19	20	21
Température	70°C	70°C	70°C	45°C	45°C	45°C	45°C
Temps	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	15 jours	04 jours

IV.4.3. Méthode de dosage :**IV.4.3.1. Principe de dosage :**

C'est une méthode physicochimique par HPLC, reposant sur la distribution différentielle des espèces entre deux phases non miscibles.

Le but de cette méthode est de doser (calculer le titre) de l'acide sorbique contenue dans les formulations précédentes sans étuvage, ainsi que dans les formulations mise en stabilité toute en comparant avec un étalon (standard).

Le protocole décrit par le laboratoire CRD SAIDAL est le suivant :

IV.4.3.2. Préparation de la phase mobile :

La phase mobile est composée de : Acétonitrile/eau (40/60 v/v), agiter, filtrer avec le filtre de 0.22 µm de diamètre, puis dégazer.

IV.4.3.3. Préparation de la solution étalon :

- Peser 0.025g de l'acide sorbique (poudre) dans une fiole de 100ml. compléter avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge et faire agiter pour bien dissoudre l'acide sorbique.
- Prélever 4ml de l'étalon préparé précédemment, dans une fiole de 50ml, compléter avec de la phase mobile, puis agiter.

IV.4.3.4. Préparation de la solution échantillon :

Peser 1g de l'échantillon (aqueux), dans une fiole de 50ml, compléter avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge puis agiter.

IV.4.4. Conditions chromatographiques

Colonne : C₁₈ (25 cm)

Débit : 1 ml/min

Température : 25°C

Longueur d'onde : $\lambda=256$ nm

IV.4.5. Formule de calcul de dosage de l'acide sorbique :

La formule suivante nous a permis de calculer le titre de l'acide sorbique dans l'échantillon

$$\text{Titre(\%)} = \frac{\text{Aire(ech)}}{\text{Aire(étal)}} \times \frac{\text{pesée(étal)}}{\text{pesée(ech)}} \times \frac{\text{dilution (étal)}}{\text{dilution(ech)}} \times d \times 100$$

Aire(ech) : aire de l'échantillon obtenue par HPLC.

Aire(etal) : aire de l'étalon obtenue par HPLC.

Pesée(ech) : pesée de l'échantillon en g.

Pesée(etal) : pesée de l'étalon en g.

d : densité de l'échantillon.

IV.4.6. Formule de calcul de pourcentage de diminution de l'acide sorbique :

La formule suivante nous a permis de calculer le pourcentage de la diminution de l'acide sorbique

$$\% \text{ diminution de l'acide sorbique} = 100 - (T(\%) \times 100)$$

Sachant que le titre (dosage) de l'acide sorbique dans l'étalon est de 0.1 %.

T(%) : titre de l'acide sorbique de chaque échantillon .

Chapitre V:

Résultats et discussion

V. Résultats et discussions :

V.1. Résultats

Les essais réalisés mis en stabilité en conditions de stress et en conditions réelles ont révélé des résultats chromatographiques différents, qu'on va s'attacher d'interpréter.

V.1.1. Les essais complets excepté d'un excipient :

Les analyses chromatographiques obtenues dans les conditions réelles et de stress sont exprimées dans le tableau ci-après :

❖ Essai 02 :

Tableau V.1 : résultat chromatographique de l'essai 02

Essai02	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
titre(%)	0,083	0,066	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,886	2,904	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,009	1,008	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	17%	34%	50%	Méthode interne

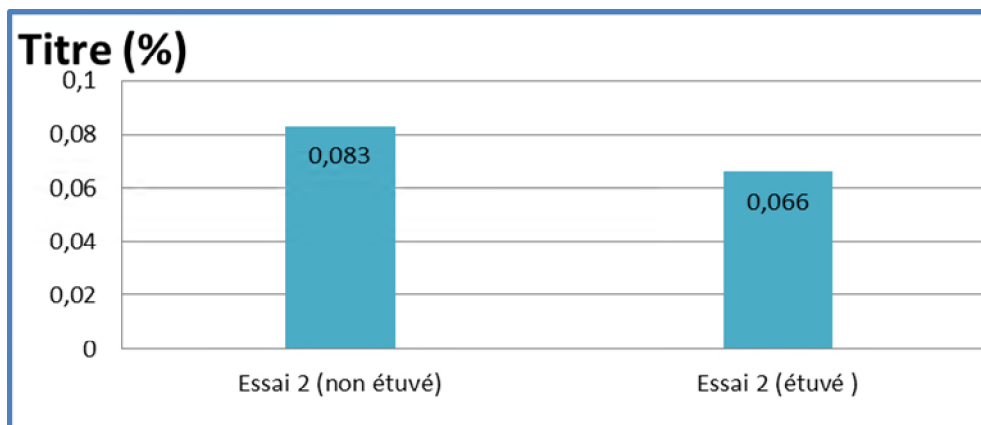


Figure V.1 : L'histogramme de l'essai 02

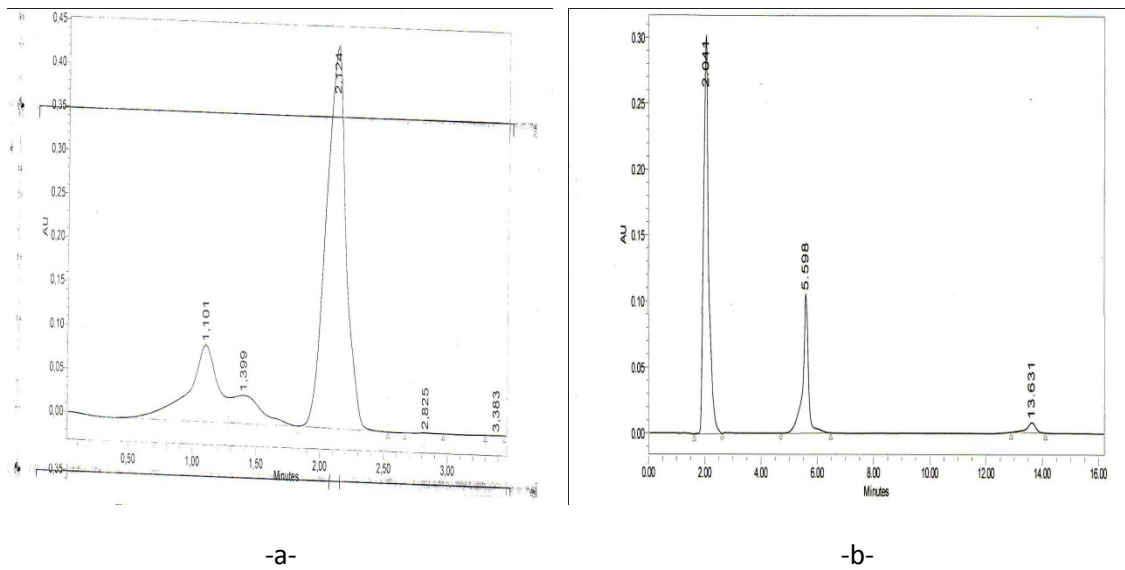


Figure V.2 : Les chromatogrammes de l'essai 02, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 03

Tableau V.2 : résultat chromatographique de l'essai 03

Essai 03	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre (%)	0,068	0,054	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,836	2,792	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,002	1,002	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	32%	46%	50%	Méthode interne

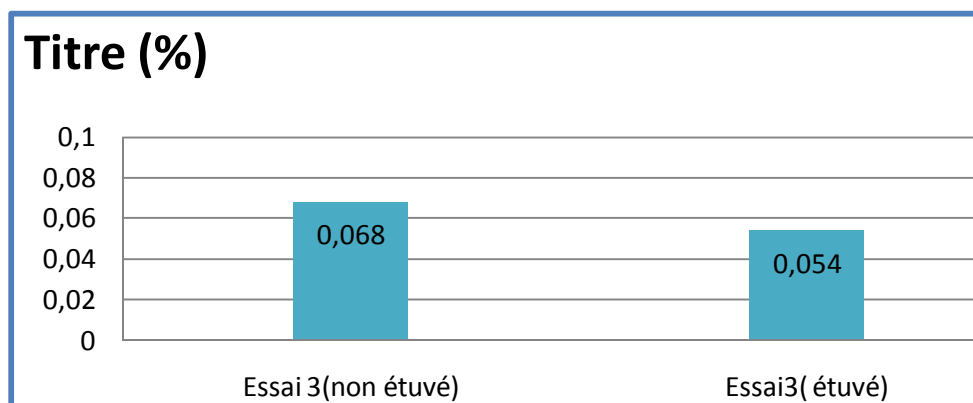


Figure V.3 : L'histogramme de l'essai 03

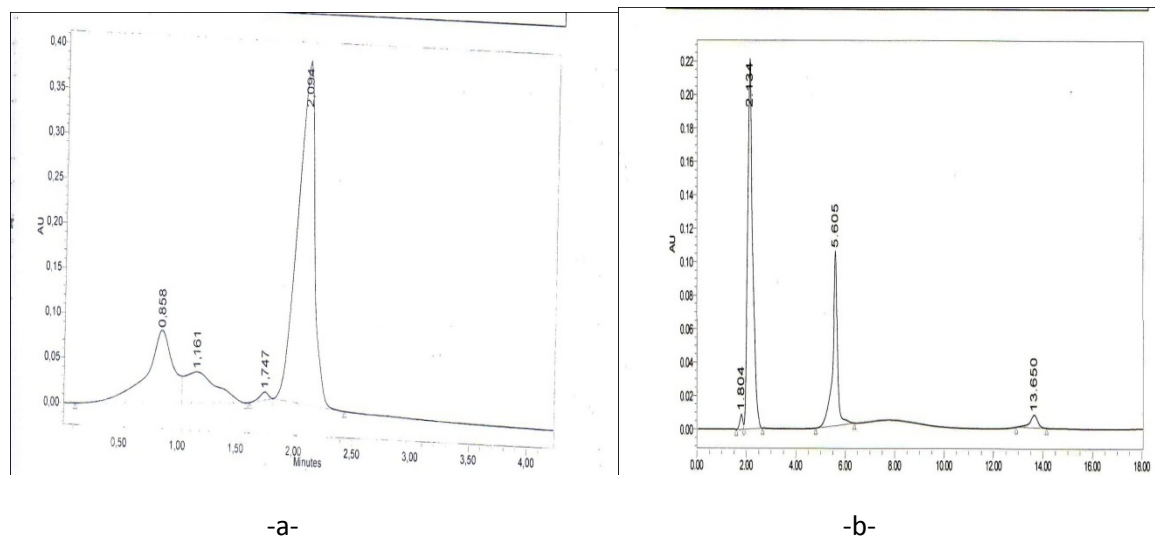


Figure V.4 : Les chromatogrammes de l'essai 03, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 04

Tableau V. 3: résultat chromatographique de l'essai 04

Essai 04	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,086	0,067	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,860	2,514	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,012	1,011	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	14%	33%	50%	Méthode interne

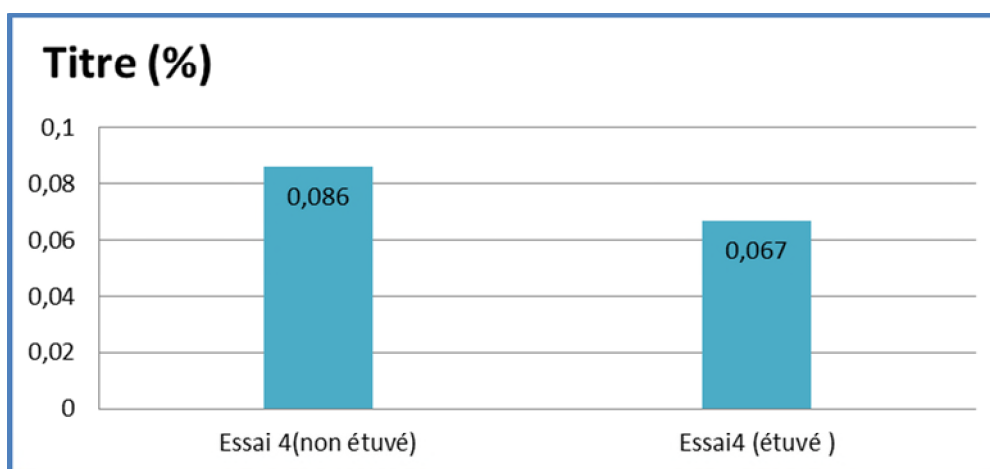


Figure V.5 :L'historgramme de l'essai 04

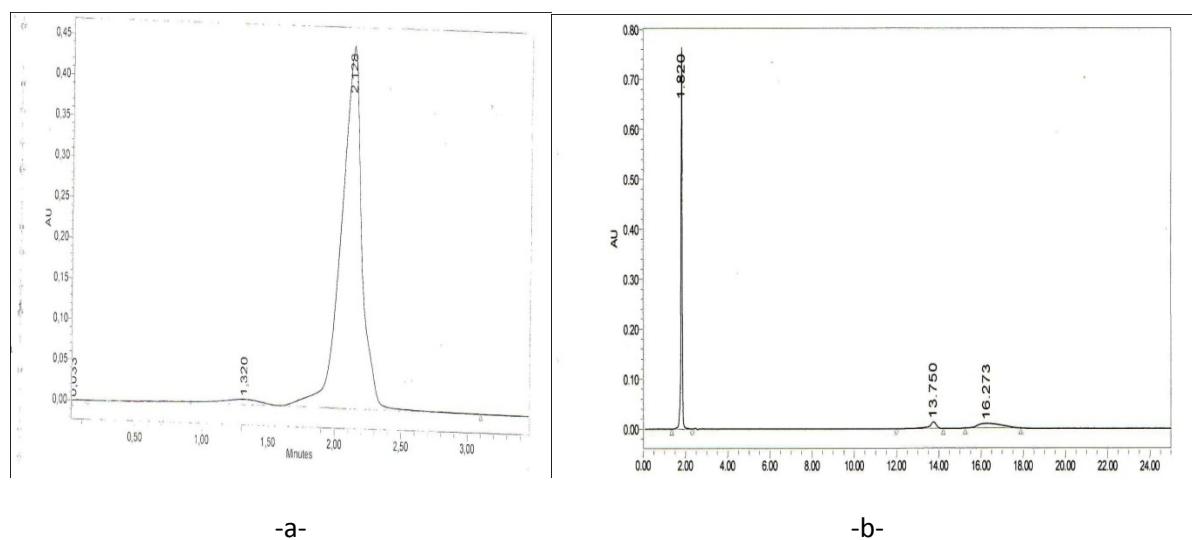


Figure V.6 : Les chromatogrammes de l'essai 04, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 05 :

Tableau V.4 : résultat chromatographique de l'essai 05

Essai 05	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,071	0,059	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,855	2,868	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,011	1,012	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	29%	41%	50%	Méthode interne

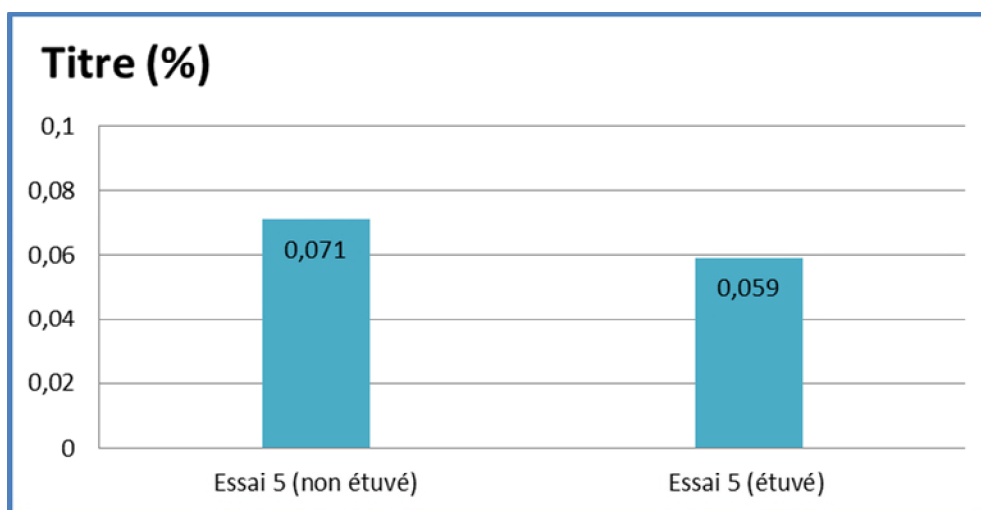


Figure V.7: histogramme de l'essai 05

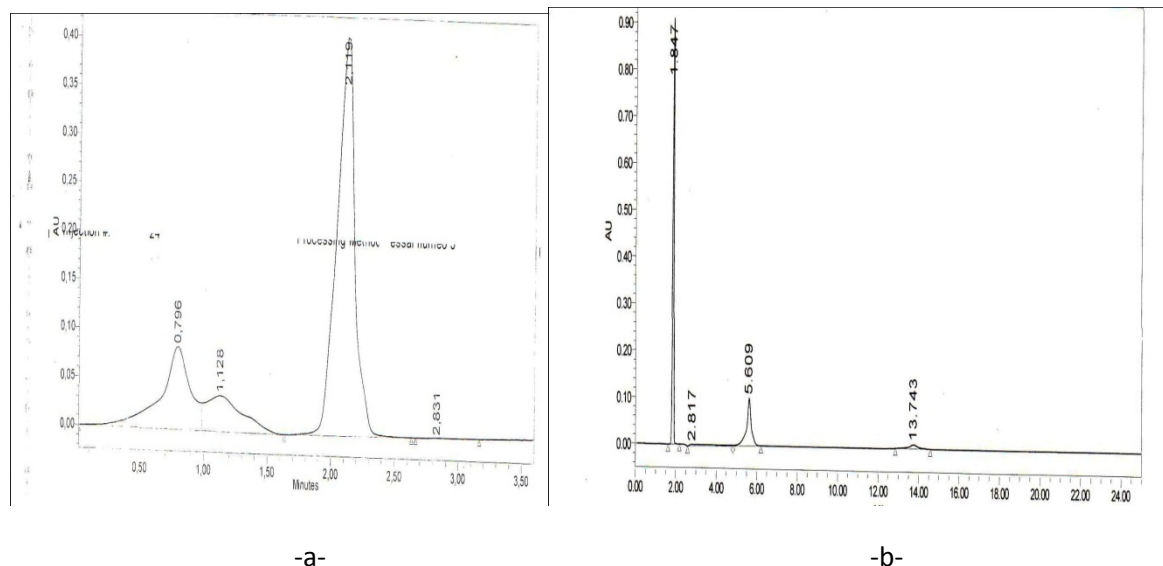


Figure V.8 : Les chromatogrammes de l'essai 05, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 06

Tableau V.5 : résultat chromatographique de l'essai 06

Essai 06	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,087	0,069	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,683	2,591	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,011	1,010	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	13%	31%	50%	Méthode interne

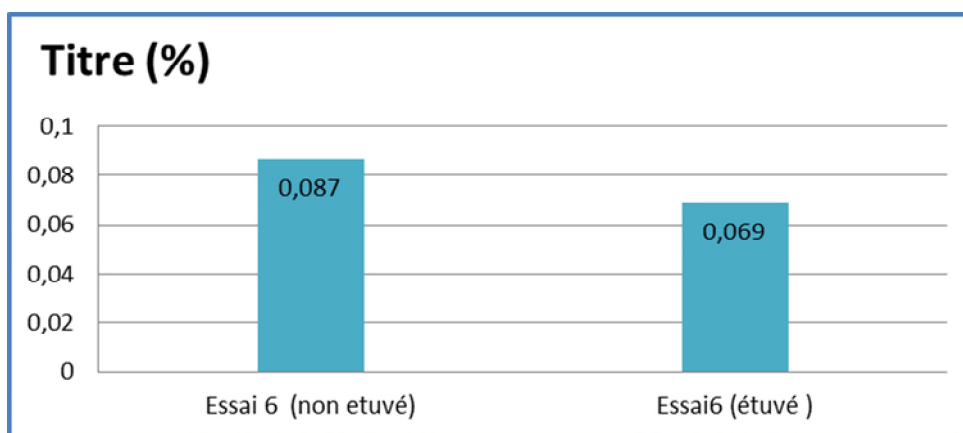


Figure V.9: L'histogramme de l'essai 06

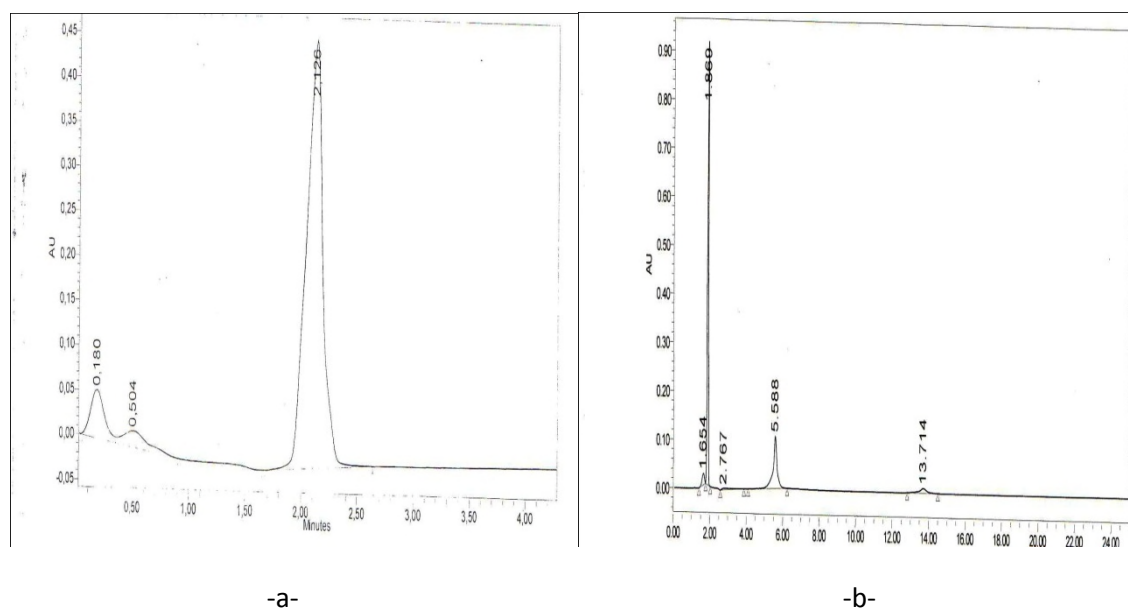


Figure V.10 : Les chromatogrammes de l'essai 06, a) non étuvé ; b) étuvé

A).Interprétation des résultats des essais complets excepté d'un excipient sans étuvage

Au vue des résultats obtenus pour les essais complets exceptés d'un excipient sans étuvage, on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des diminutions comprises entre 13 et 32 %. Dans l'ensemble la diminution de la quantité d'acide sorbique n'est pas très significative (dans les normes tolérées). Et en plus elle est nettement supérieure à celle enregistrés pour les mêmes mélanges avec étuvage.

B).Interprétation des résultats des essais complets excepté d'un excipient avec étuvage

Au vue des résultats obtenus pour les essais complets exceptés d'un excipient avec étuvage, on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des diminutions comprises entre 33 et 46 % avec le taux de diminution le plus important est celui de l'essai complet excepté de cyclamate de sodium.

On peut conclure qu'il n'y a pas d'incompatibilité entre les constituants de la formule et l'acide sorbique, néanmoins le facteur température peut être un facteur accélérateur de la cinétique de la dégradation de l'acide sorbique, sans pour autant ce facteur n'a pas été décrit dans la bibliographie [25]

Par ailleurs, nous avons constaté que le pH des solutions reste stable pour les deux types d'essais étuvé et non étuvé.

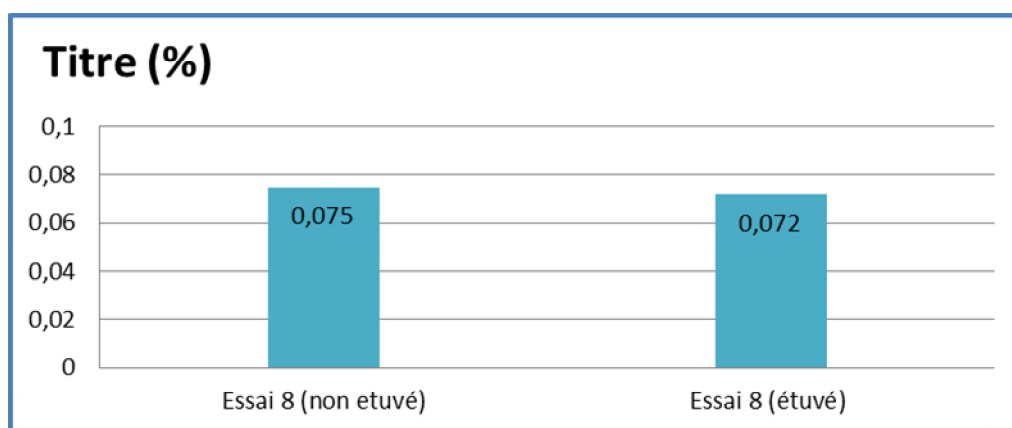
V.1.2. Les essais des mélanges binaires : acide sorbique et un excipient sans PA

Les analyses chromatographiques des mélanges binaires obtenus dans les conditions réelles et de stress sont exprimées dans le tableau ci-après :

❖ **Essai 08**

Tableau V.6 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 08

Essai 08	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,075	0,072	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,204	3,290	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,997	0,997	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	25%	28%	50%	Méthode interne



FigureV.11: Les histogrammes de l'essai 08

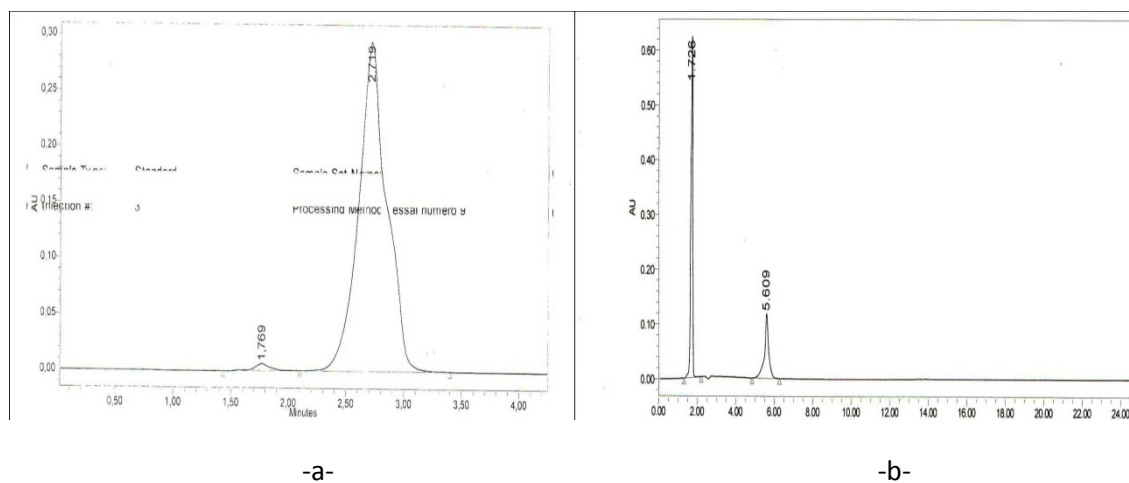


Figure V.12 : Les chromatogrammes de l'essai 08, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 09

Tableau V.7 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 09

Essai 09	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,087	0,068	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,233	3,811	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,997	0,998	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	13%	32%	50%	Méthode interne

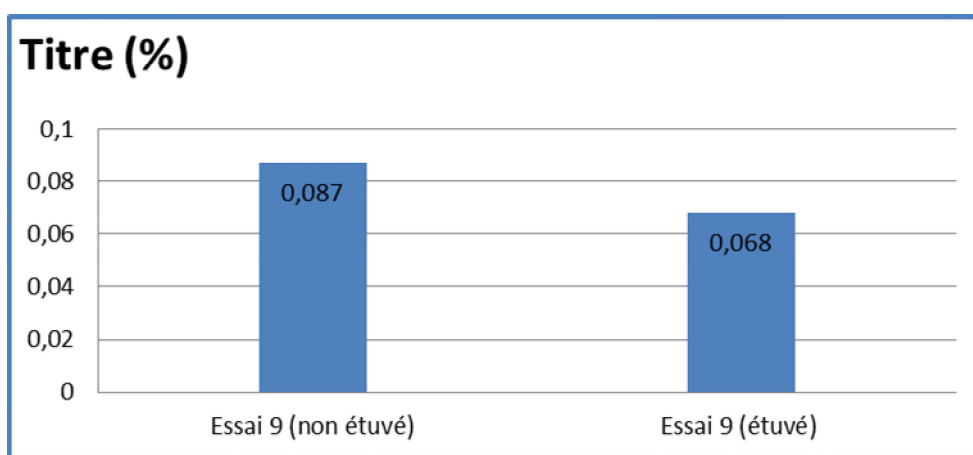


Figure V.13: L'histogramme de l'essai 09

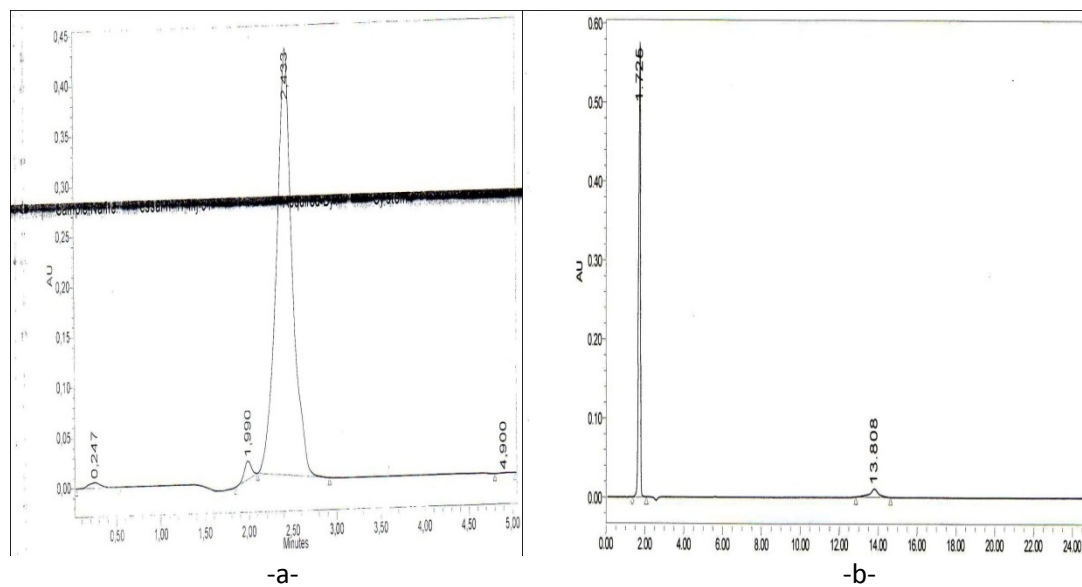


Figure V.14: Les chromatogrammes de l'essai 09, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 10

Tableau V.8 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 10

Essai 10	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,071	0,075	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,474	3,455	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,001	1,001	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	29%	25%	50%	Méthode interne

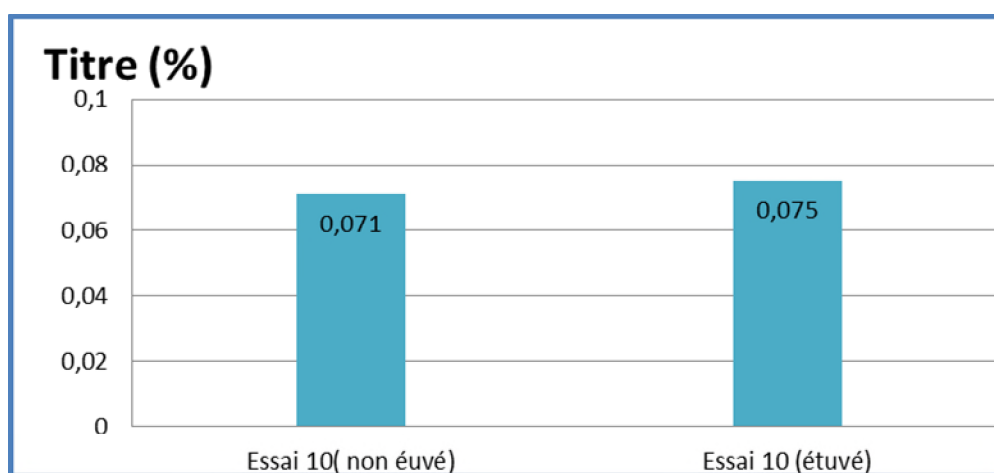


Figure V.15 : L'histogramme de l'essai 10

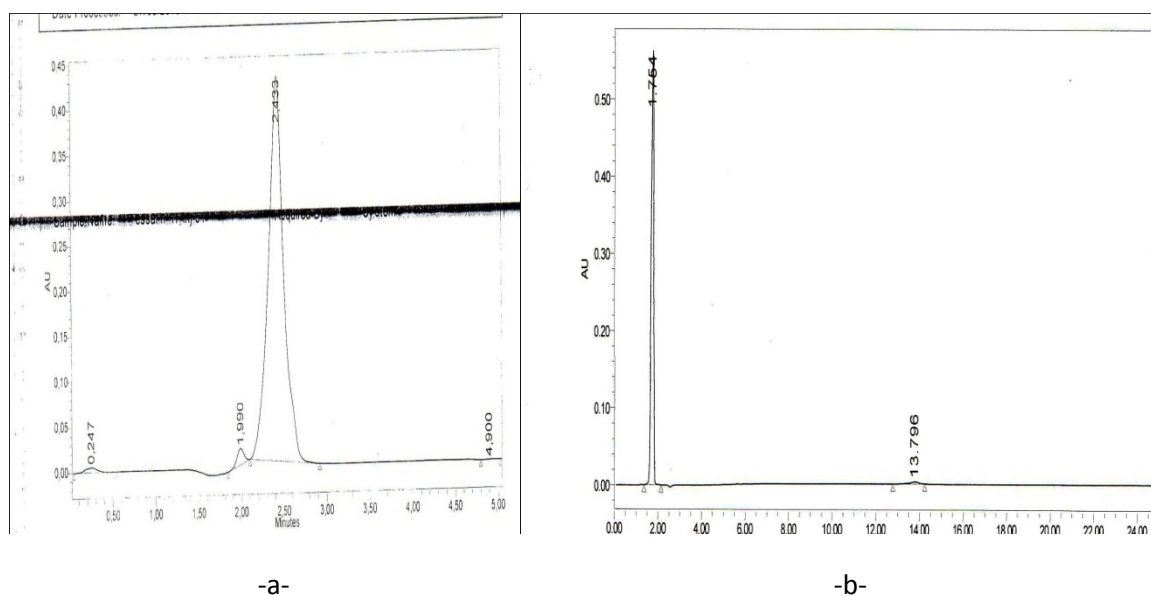


Figure V.16 : Les chromatogrammes de l'essai 10, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 11

Tableau V.9 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 11

Essai 11	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,093	0,057	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,599	3,740	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,007	1,007	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	7%	43%	50%	Méthode interne

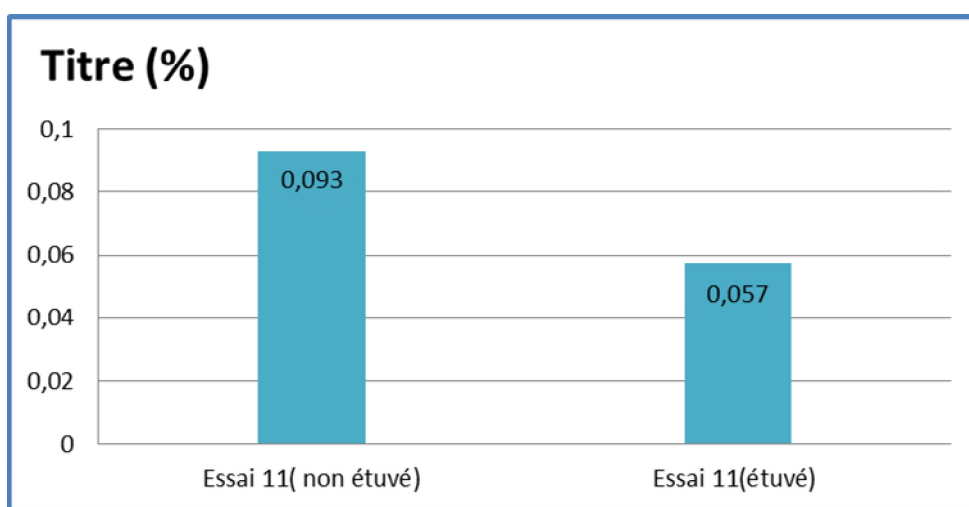


Figure V.17 : L'histogramme de l'essai 11

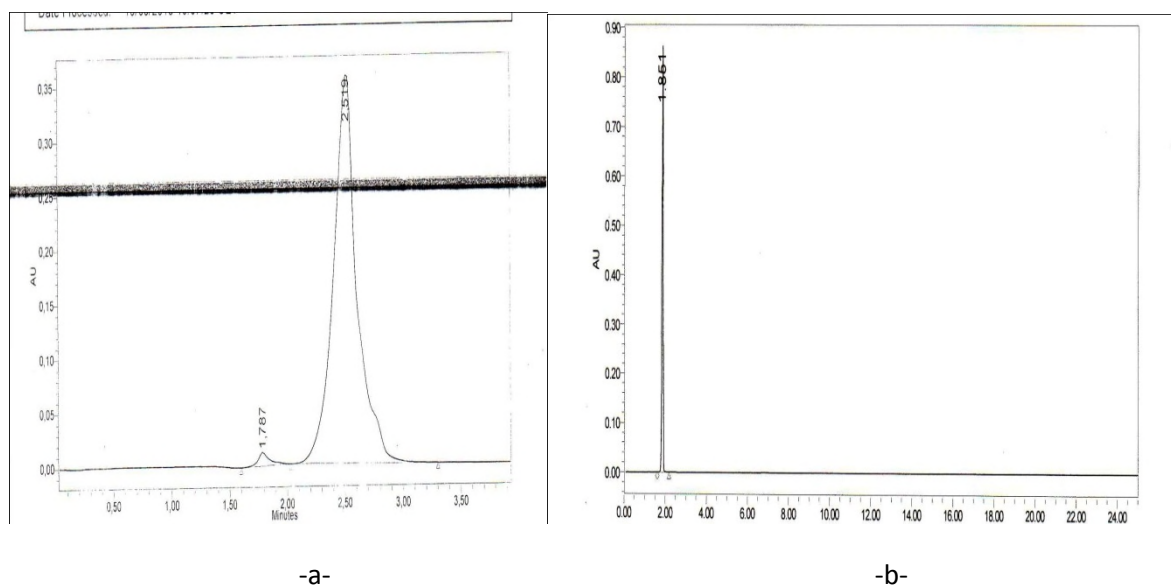


Figure V.18 : Les chromatogrammes de l'essai 11, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 12

Tableau V.10: résultat d'analyse chromatographique de l'essai 12

Essai 12	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,089	0,068	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,347	2,382	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,000	0,999	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	11%	32%	50%	Méthode interne

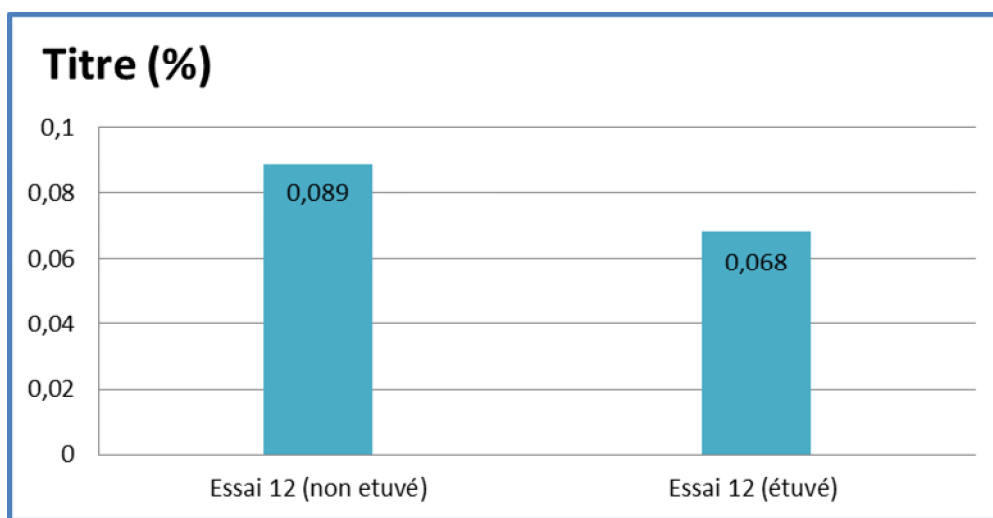


Figure V.19 : L'histogramme de l'essai 12

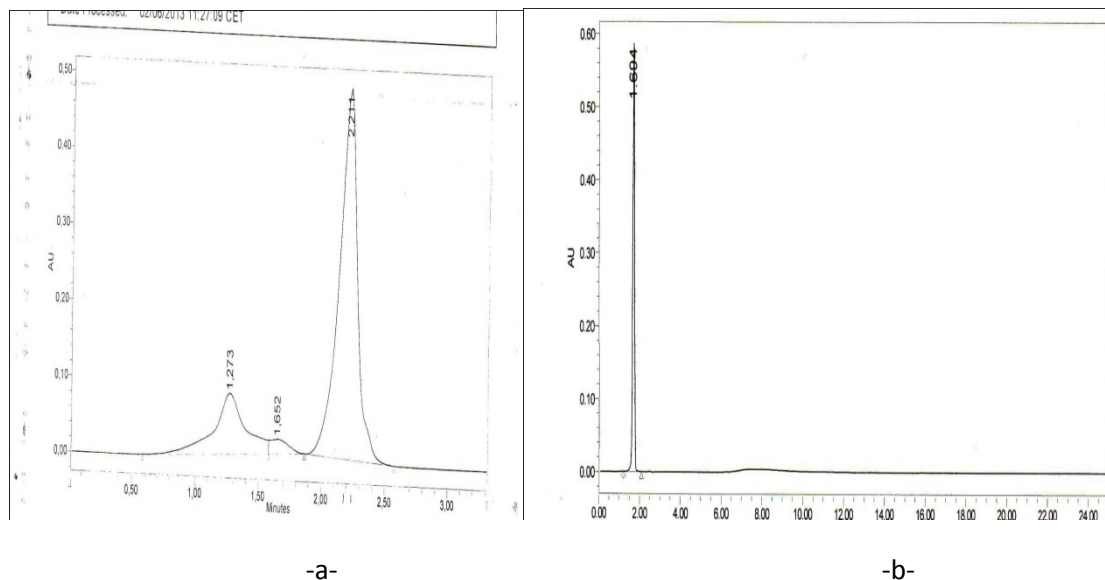


Figure V.20 : Les chromatogrammes de l'essai 12, a) non étuvé ; b) étuvé

A). interprétations des résultats des mélanges binaires sans PA et sans étuvage

Au vue des résultats obtenus pour les mélanges binaires sans PA et sans étuvage on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des diminutions comprises entre 7 et 29 % avec le taux de diminution le plus important est celui du mélange binaire HEC et acide sorbique. Dans l'ensemble la diminution de la quantité d'acide sorbique n'est pas très significative.

B). interprétations des résultats des mélanges binaires sans PA avec étuvage

Au vu des résultats obtenus pour les mélanges binaires sans PA avec étuvage, on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des diminutions comprises entre 25 et 43 % avec le taux de diminution le plus important est celui du mélange binaire cyclamate et acide sorbique. Dans l'ensemble la diminution de la quantité d'acide sorbique n'est pas très importante par rapport aux conditions de température et de temps d'étuvage étudiés, ceci nous laisse supposer qu'il n'y a pas d'interaction d'incompatibilité entre l'acide sorbique et les excipients de la formule. Néanmoins pour le mélange binaire acide sorbique cyclamate où un taux de diminution de l'acide sorbique atteint presque 50% a été enregistré à une température de 70°C.

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont en dehors de l'intervalle des normes tolérées car nous n'avons pas procédé à l'ajustement du pH à T=0 en raison de l'absence du principe actif qui nécessite quant à lui un pH acide impératif à sa solubilité et sa stabilité.

C).résultats des mélanges binaires sans PA avec substitution d'édulcorant de la formule :

Afin de prouver que l'édulcorant utilisé (le cyclamate de sodium) n'est pas à l'origine de la diminution du taux de l'acide sorbique, on a réalisé deux autres essais binaires : le premier contient l'édulcorant classique de la formule (cyclamate de sodium) avec l'acide sorbique, et le deuxième nous avons substitué cet édulcorant par un autre édulcorant (saccharinate de sodium) .Ces essais ont été étuvés dans les conditions suivantes : (température 45°C pendant 15 jours).

❖ Essai 18

Tableau V.11 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 18

Essai 18	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,093	0,088	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,680	3,747	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,007	1,006	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	7%	12%	50%	Méthode interne

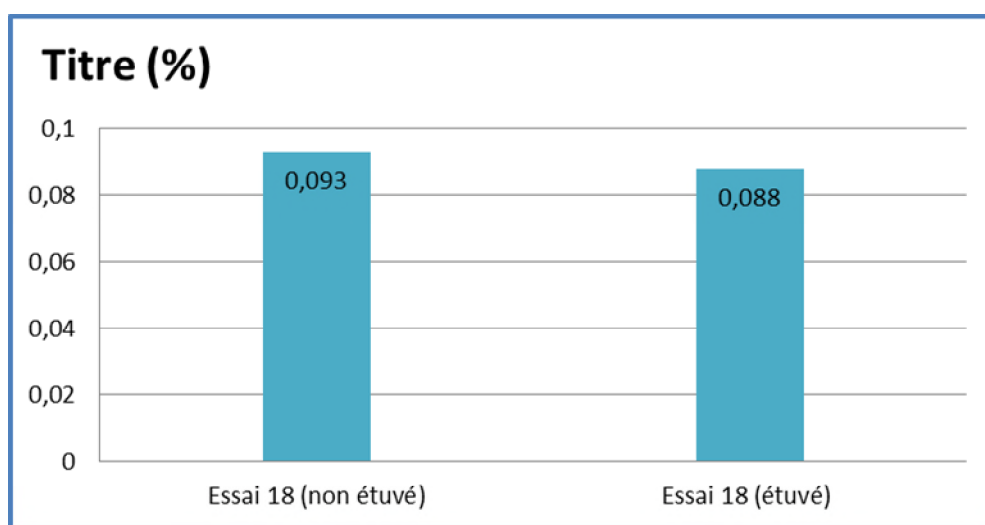


Figure V.21: Les histogrammes de l'essai 18

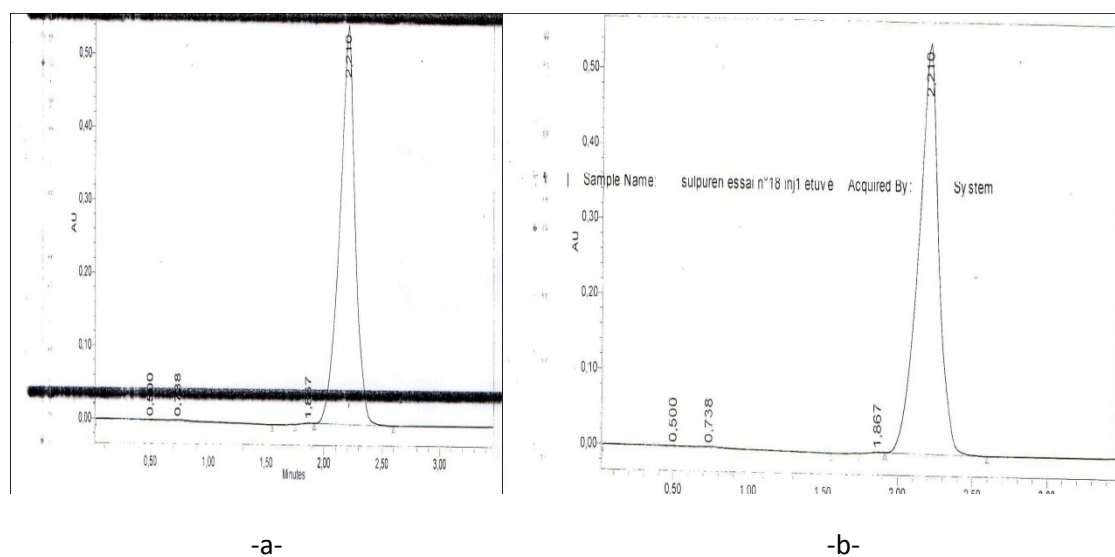
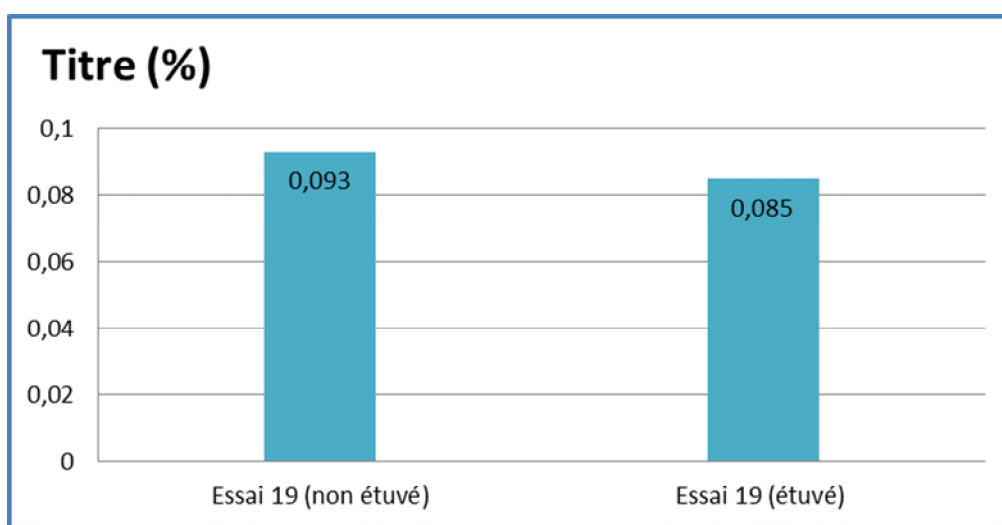


Figure V.22 : Les chromatogrammes de l'essai 18, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 19

Tableau V.12: résultat d'analyse chromatographique de l'essai 19

Essai 19	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,093	0,085	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,326	2,747	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,999	1,000	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	7%	15%	50%	Méthode interne



FigureV.23 : L'histogramme de l'essai 19

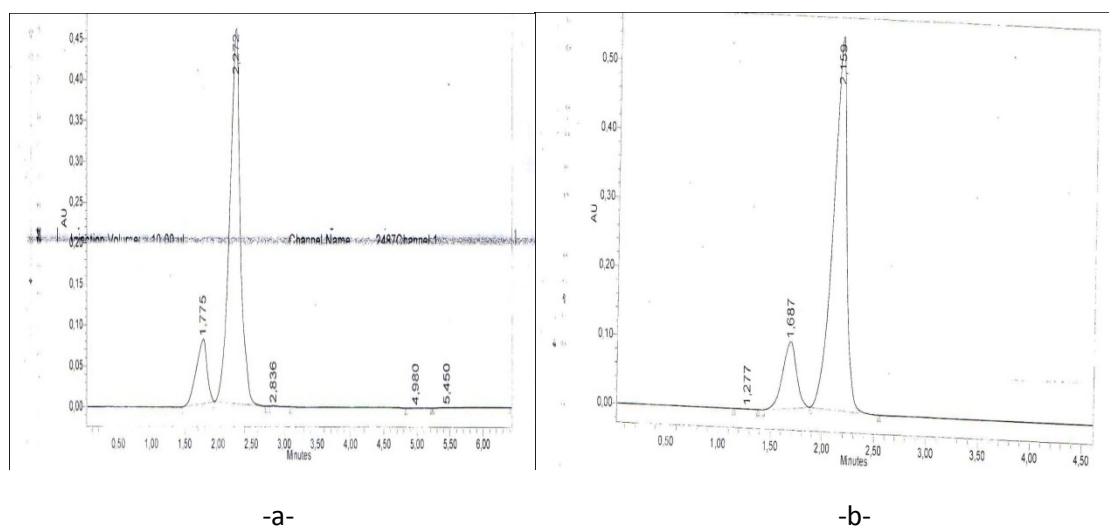


Figure V.24 : Les chromatogrammes de l'essai 19, a) non étuvé ; b) étuvé

D).Interprétation des résultats des mélanges binaires sans PA avec substitution d'édulcorant de la formule :

En vue des résultats obtenues, le taux de l'acide sorbique est resté assez stable dans les deux essais, ce qui confirme qu'il n'y a pas d'interaction entre l'édulcorant classique (cyclamate et l'acide sorbique) dans les conditions de température et de temps citées plus haut.

A cet effet on peut dire que la cinétique de dégradation de l'acide sorbique sans tenir compte de la présence ou non du cyclamate, peut être accéléré par l'effet de température qui peut constituer un facteur catalyseur de la réaction de dégradation de l'acide sorbique.

En général, Concernant les résultats obtenus pour les essais binaires sans PA, on peut conclure qu'il n'y a pas d'incompatibilité entre les constituants de la formule et l'acide sorbique néanmoins le facteur température peut être un facteur accélérateur de la cinétique de la dégradation de l'acide sorbique, sans pour autant que ce facteur a été décrit dans la bibliographie [24]

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées reste presque stable pour les deux types d'essais étuvé et non étuvé.

V.1. 3. Les essais des mélanges binaires : acide sorbique et un excipient en présence du principe actif :

Les analyses chromatographiques des mélanges binaires avec principe actif obtenus dans les conditions réelles et du stress, sont exprimées dans le tableau ci-dessous :

❖ Essai 13

Tableau V.13 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 13

Essai 13	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,083	0,078	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,347	2,777	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,999	0,999	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	17%	22%	50%	Méthode interne

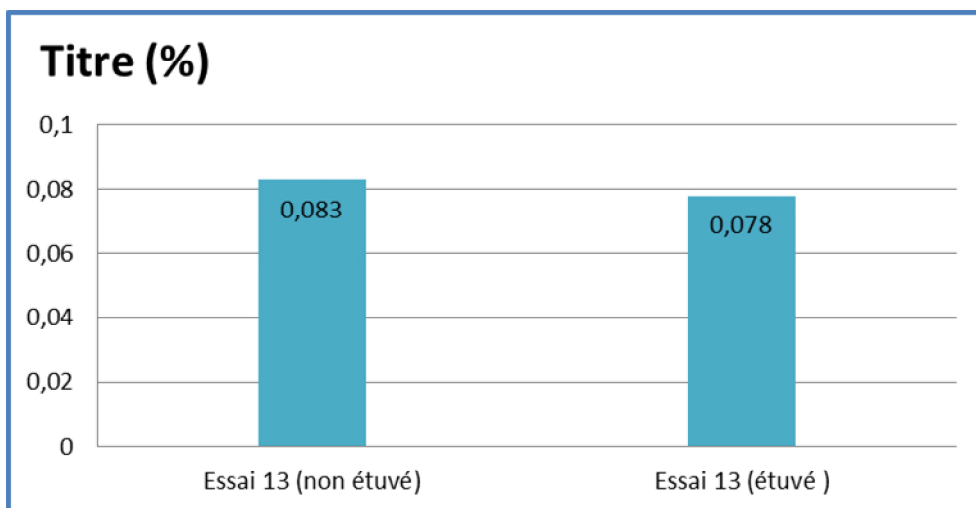


Figure V.25 : L'histogramme de l'essai 13

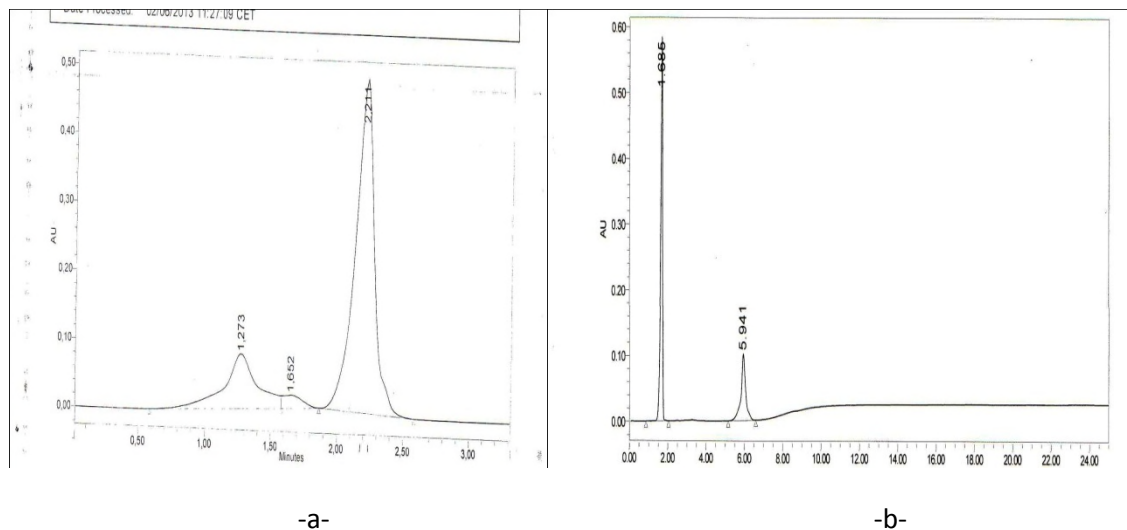


Figure V.26 : Les chromatogrammes de l'essai 013, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 15

Tableau V.14 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 14

Essai 14	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,084	0,083	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,743	2,858	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,999	1,008	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	16%	17%	50%	Méthode interne

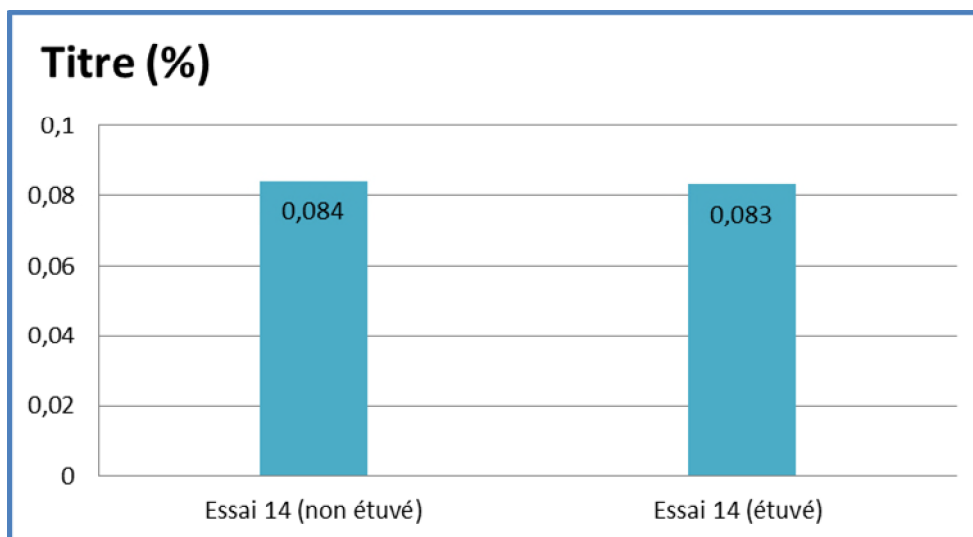


Figure.27: L'histogramme de l'essai 14

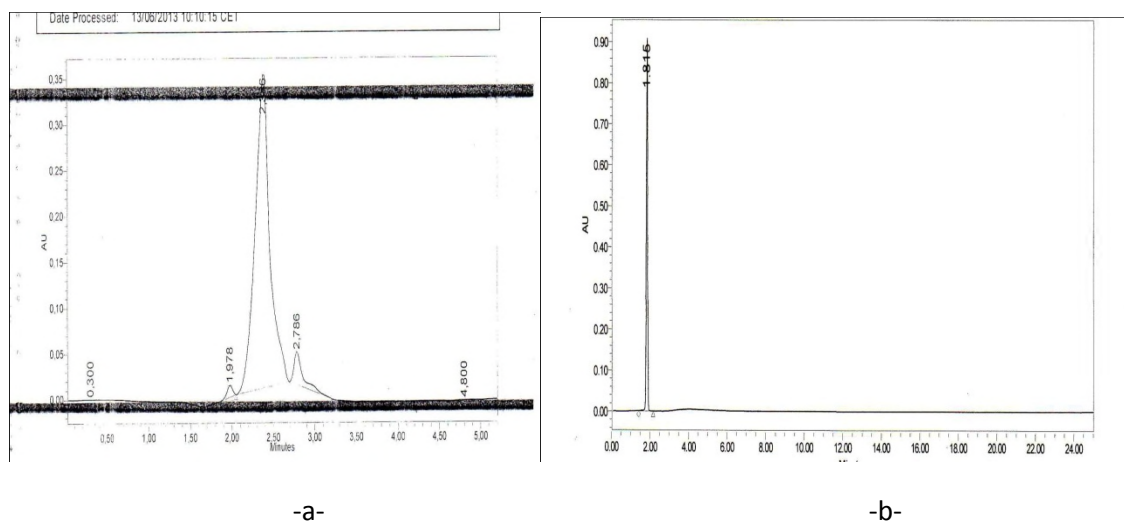


Figure V.28 : Les chromatogrammes de l'essai 14, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 15

Tableau V.15 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 15

Essai 15	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,086	0,067	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,782	2,752	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,003	0,999	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	14%	33%	50%	Méthode interne

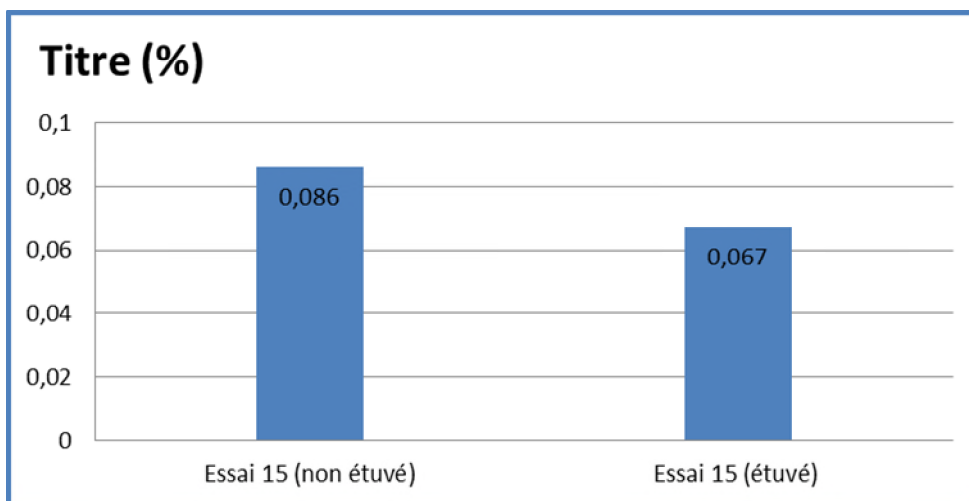


Figure.29 : L'histogramme de l'essai 15

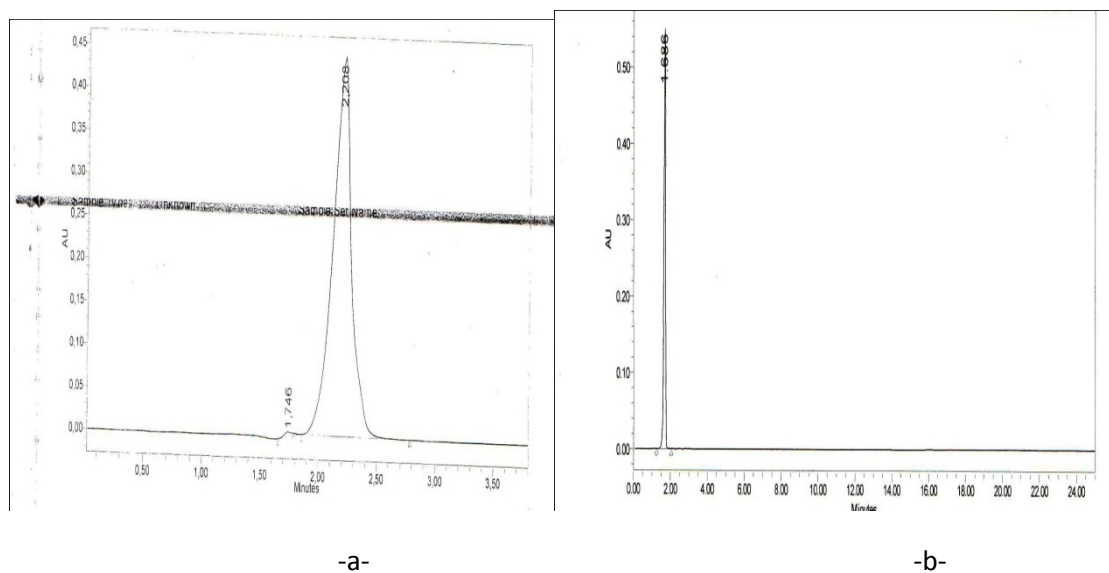


Figure V.30 : Les chromatogrammes de l'essai 15, a) non étuvé ; b) étuvé

❖ Essai 16

Tableau V.16: résultat d'analyse chromatographique de l'essai 16

Essai 16	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,086	0,072	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,659	2,642	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,999	0,999	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	14%	28%	50%	Méthode interne

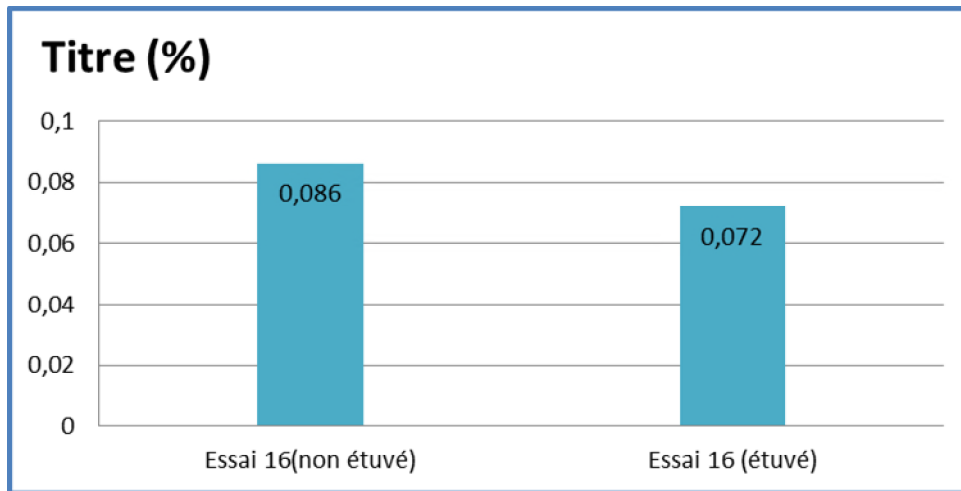


Figure V.31 : L'histogramme de l'essai 16

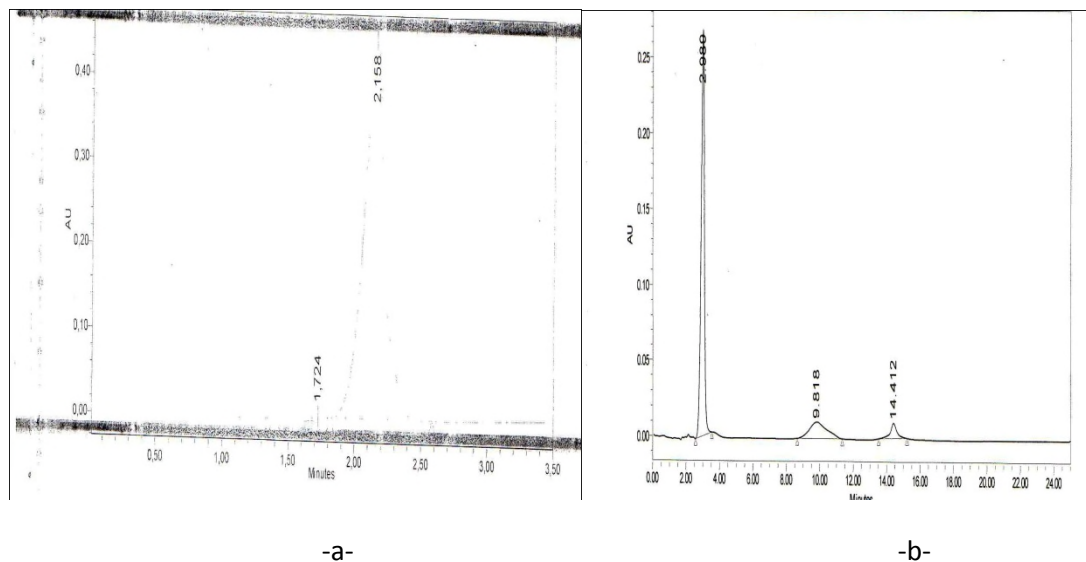


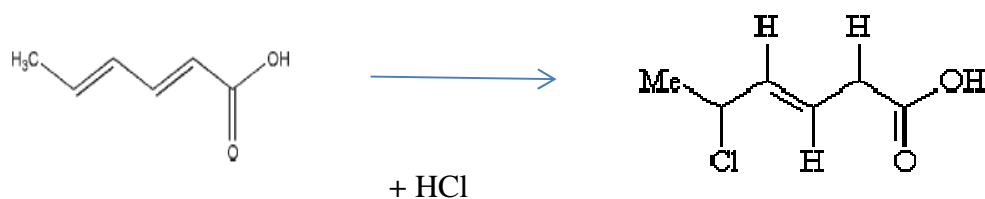
Figure V.32 : Les chromatogrammes de l'essai 16, a) non étuvé ; b) étuvé

A). Interprétation des résultats des mélanges binaires : acide sorbique et un excipient en présence du PA sans étuvage :

Au vue des résultats obtenus pour les mélanges binaires avec PA sans étuvage on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des diminutions comprises entre 14 et 17%. Dans l'ensemble cette diminution n'est pas très importante, ceci nous laisse supposer qu'il n'y a pas d'interactions entre l'acide sorbique et les excipients de la formule en présence du principe actif et de l'ajusteur de pH qui est le HCL.

En revanche dans la bibliographie, il est mentionné que les acides forts réagissent avec l'acide sorbique mais à forte concentration, alors que dans notre cas on a utilisé de l'acide chlorhydrique dilué en faible quantité pour ajuster le pH [26]. la réaction chimique de dégradation de l'acide sorbique en présence de l'acide chlorhydrique a été reportée dans la bibliographie : la structure chimique de l'acide sorbique est caractérisée par la présence du groupe carboxyle ainsi que la double liaison conjuguée. La réaction de l'acide sorbique avec HCl donne naissance au produit :

5-chloro-3-acide hexanoïque selon la réaction suivante [27]:



Acide sorbique

(Hexa-2,4-dienoic)

5-chloro-3-acide hexanoïque

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont dans l'intervalle des normes tolérées car nous avons procédé à l'ajustement du pH à T=0 en raison de la présence du principe actif.

B).Interprétation des résultats des mélanges binaires : acide sorbique et un excipient en présence du principe actif avec étuvage

Au vue des résultats obtenus pour les mélanges binaires avec PA avec étuvage on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des diminutions comprises entre 17 et 33 %. Dans l'ensemble la diminution de la quantité d'acide sorbique n'est pas très importante donc on peut dire qu'il n'y a pas d'incompatibilité même en présence du PA entre les constituant de la formule et l'acide sorbique néanmoins le facteur température peut être un facteur accélérateur de la cinétique de la dégradation de l'acide sorbique, sans pour autant ce facteur n'a pas été décrit dans la bibliographie. [25]

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont dans l'intervalle des normes tolérées, et elles sont stables pour les deux types d'essais, étuvés et non étuvés, car nous avons procédé à l'ajustement du pH à T=0 en raison de la présence du principe actif.

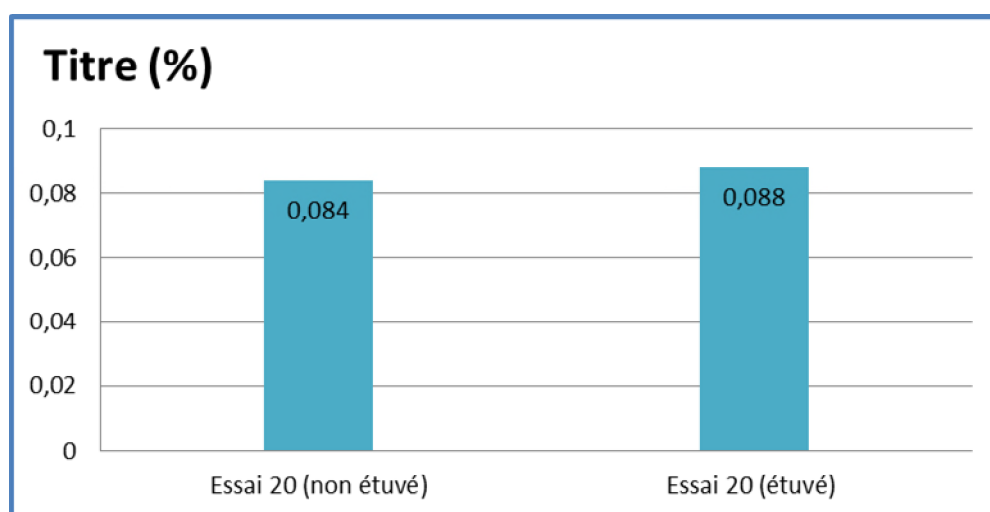
V.1.4. Les essais de formulation avec changement d'un paramètre de procédé ou de formulation

Les analyses chromatographiques obtenus dans les conditions réelles et de stress sont exprimées dans les tableaux ci-après :

❖ Essai 20

Tableau V.17 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 20

Essai 20	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,084	0,088	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	3,045	3,483	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	0,997	0,997	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	16%	12%	50%	Méthode interne



FigureV.33 : Les chromatogrammes de l'essai 20

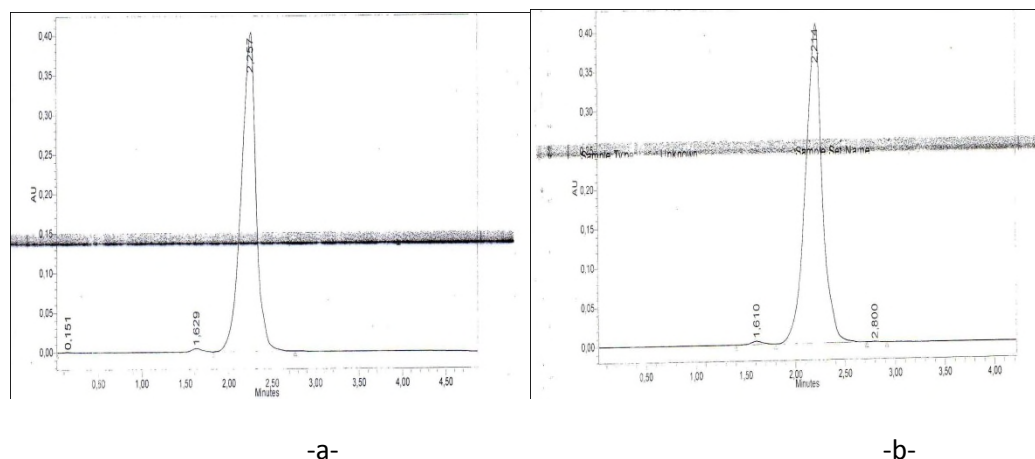


Figure V.34 : Les chromatogrammes de l'essai 20, a) non étuvé ; b) étuvé

A).Interprétation des résultats de l'essai 20 :

Au vue des résultats obtenus pour l'essai acide sorbique seul, on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des titres de 0.084 % sans étuvage et de 0.088 % avec étuvage, même en absence des autres excipients, et la diminution du taux de l'acide sorbique aurait été plus significatif avec l'augmentation des conditions du temps et de température de l'étuvage, cela est dû à l'auto-oxydation de l'acide sorbique dans les solutions aqueuses aboutissant à la formation de malonaldehyde et autres carbonyles.[27]

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont en dehors de l'intervalle des normes tolérées car nous n'avons pas procédé à l'ajustement du pH à T=0 en raison de l'absence du principe actif qui nécessite quant à lui un pH acide impératif à sa solubilité et sa stabilité

❖ Essai 21: Formule complète sans PA à pH = 8

Cet essai a été réalisé afin de déceler l'incompatibilité de l'acide sorbique avec les bases.

Ce type d'incompatibilité a été reportée dans la bibliographique.

Tableau V.18: résultat d'analyse chromatographique de l'essai 21

Essai 21	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,089	0,086	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	8,084	8,131	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,015	1,015	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	11%	14%	50%	Méthode interne

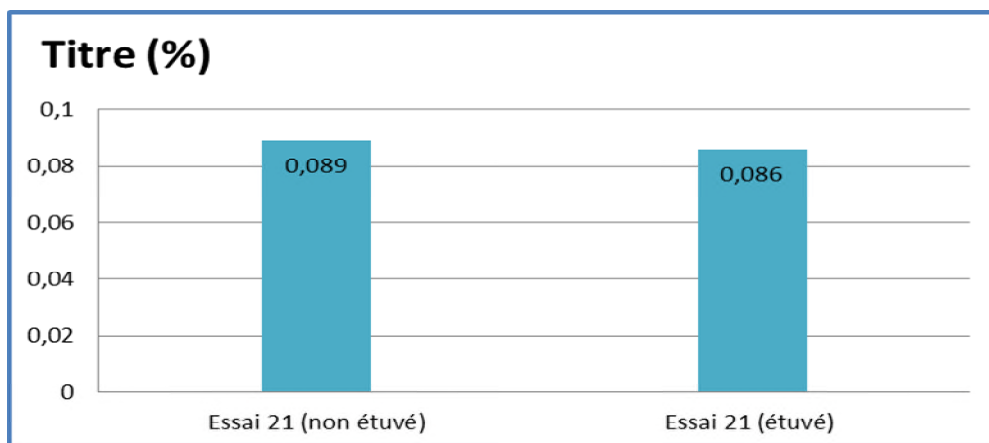


Figure V.35 : L'histogramme de l'essai 21

B). Interprétation des résultats de l'essai 21

Au vue des résultats obtenus pour l'essai complet sans PA à pH = 8, on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des titres de 0.089 % sans étuvage et de 0.086% avec étuvage, cette étude a été réalisée dans les conditions d'étuvage de 45°C pendant 4 jours ce qui nous laisse supposer que la durée prise en compte n'est pas suffisante pour évaluer l'incompatibilité de l'acide sorbique avec les bases [23]

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont en dehors de l'intervalle des normes tolérées car nous avons procédé à l'ajustement du pH avec une base forte qui est le NaOH afin de rendre la solution basique (car l'essai est excepté du PA, c'est ce dernier qui nécessite un pH acide).

❖ Essai 07

Tableau V.19: résultat d'analyse chromatographique de l'essai 07

Essai 07	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,086	0,069	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,647	2,664	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,009	1,017	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	14%	31%	50%	Méthode interne

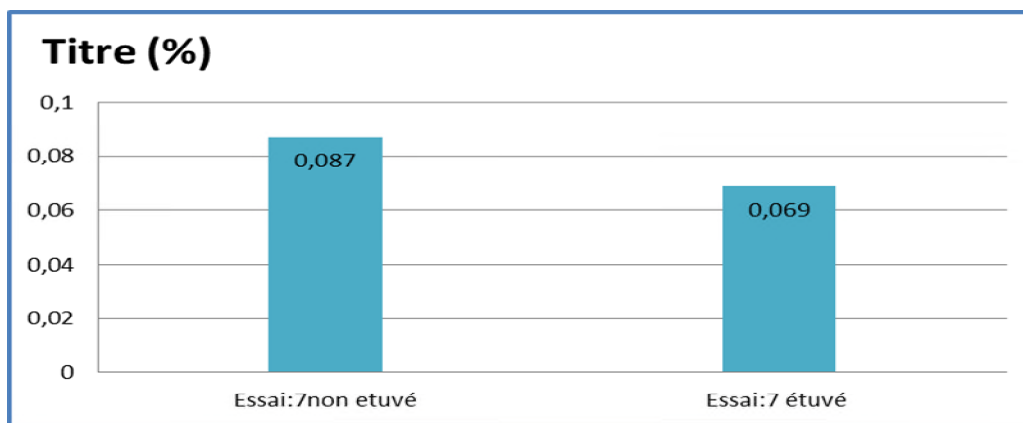


Figure V.36: L'histogramme de l'essai 07

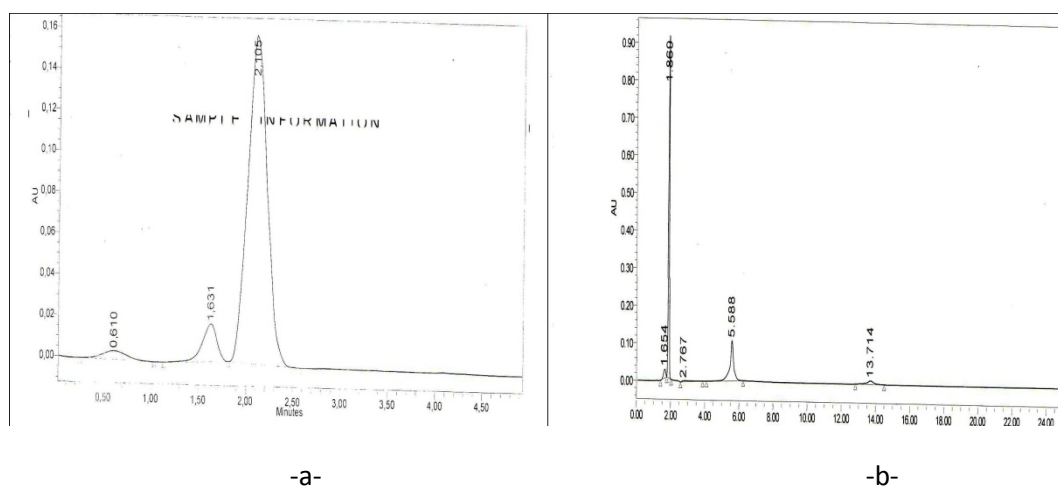


Figure V.37 : Les chromatogrammes de l'essai 07, a) non étuvé ; b) étuvé

C). Interprétation des résultats de l'essai 07 :

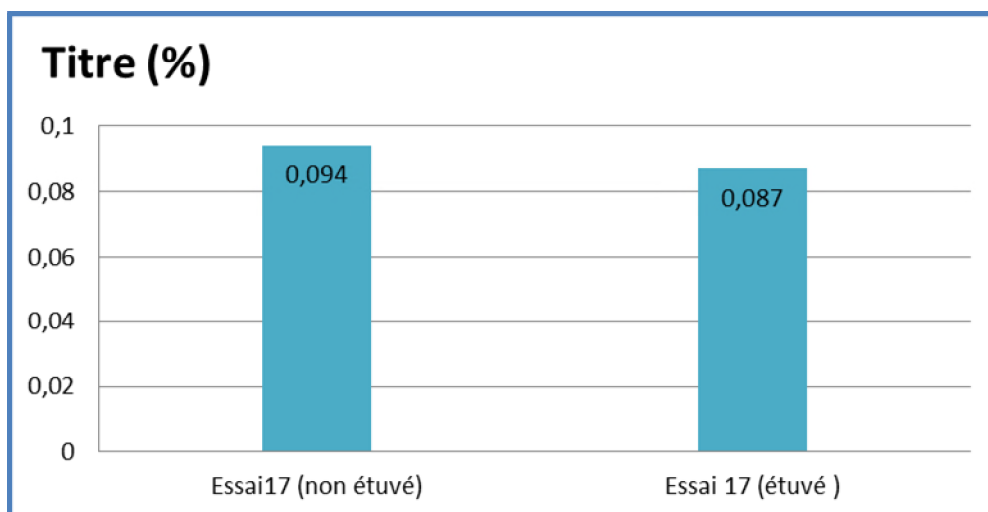
Au vu des résultats obtenus pour l'essai complet avec augmentation de taux de l'acide citrique (2% comparé à 0,5%), on remarque que le pourcentage de l'acide sorbique enregistre des titres de 0.086 % sans étuvage et de 0.069 % avec étuvage, donc on peut dire que l'acide citrique n'a pas un effet sur la dégradation de l'acide sorbique puisque, même une augmentation de la quantité de l'acide citrique (2%) n'a pas d'impact sur la dégradation de l'acide sorbique. D'autre part nous savons que l'acide citrique peut avoir un effet antioxydant à la quantité utilisée dans la formule et donc il est probable que celui la présente un effet protecteur de l'oxydation de l'acide sorbique mais qui n'est pas très prononcé puisque pour les deux pourcentages d'acide citrique (2% et 0,5%) le taux de l'acide sorbique demeure approximativement le même.

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont dans l'intervalle des normes tolérées, et elles sont stables pour les deux types d'essais, étuvés et non étuvés.

❖ Essai 17

Tableau V.20 : résultat d'analyse chromatographique de l'essai 17

Essai 17	non étuvé	étuvé	Norme	Référence
Titre(%)	0,094	0,087	[0,05 - 0,15]	Méthode interne
pH	2,847	2,873	[2,5 - 3,2]	Méthode interne
Densité	1,013	1,013	[0,98 - 1,20]	Méthode interne
% de diminution de l'acide sorbique	6%	13%	50%	Méthode interne



FigureV.38 : Les histogrammes de l'essai 17

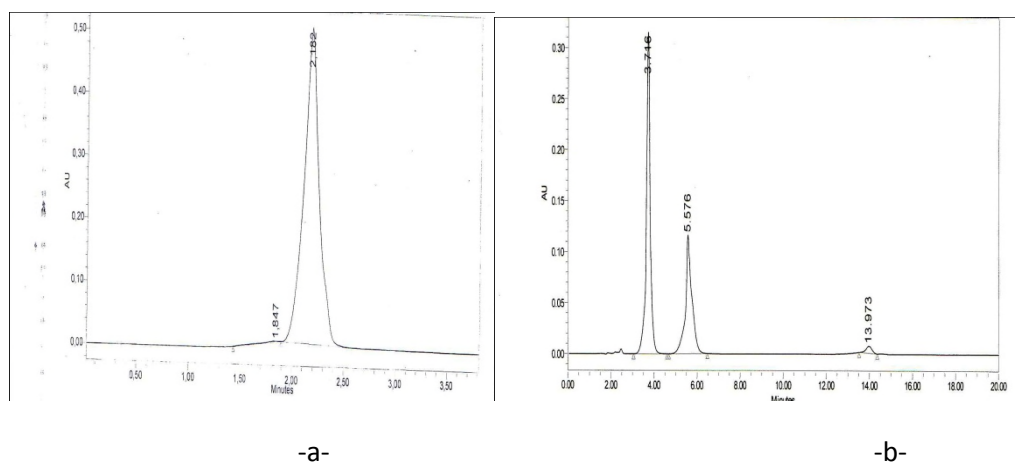


Figure V.39 : Les chromatogrammes de l'essai 17, a) non étuvé ; b) étuvé

D). Interprétation des résultats de l'essai 17:

Au vu des résultats obtenus pour l'essai complet avec barbotage sous azote qui est de 0.094% pour l'étuvé et de 0.087 % pour le non étuvé équivalent à un pourcentage de diminution de l'acide sorbique de 6% pour l'étuvé et 13 % pour non étuvé.

Dans l'ensemble cette diminution n'est pas très importante, on peut dire que le titre de l'acide sorbique est très proche du taux employé dans la formulation ordinaire de sulpiride qui est de 0.1 %, ce qui n'est pas le cas en comparant avec les autres essais.

Cela nous laisse supposer que l'oxygène joue un rôle important dans la dégradation de l'acide sorbique

La bibliographie est riche des articles à propos de ce sujet, qu'on va s'attacher d'illustrer ci-dessous :

L'acide sorbique est facilement oxydé par les molécules d'oxygène, une réaction qui peut être accélérée par l'addition des radicaux initiateurs comme : 2,2'-azoisobutyronitrile, ou peut être inhibée par l'addition des composés phénoliques. [25]

Dans un autre contexte l'acide sorbique possède un système de doubles liaisons conjuguées qui le rend susceptible de subir des réactions d'additions, ces mêmes réactions aboutissent à des dérivées cycliques. L'étude des différents paramètres (température , absence ou présence d'oxygène de lumière ...) sur la cinétique de la réaction a démontré que seul l'oxygène présente un effet significatif sur accélération de cinétique de dégradation de l'acide sorbique.[24]

De plus, étant instauré il tend à s'auto-oxyder en présence de l'oxygène dans les solutions utilisé dans l'agro-alimentaire Dans solutions aqueuses l'acide sorbique se décompose en formant acroleincrotonaldhyde et des manoldhyde, alors que dans les formes sèches il est hautement stable.[27]

Par rapport au pH, les valeurs enregistrées sont dans l'intervalle des normes tolérées, et elles sont stables pour les deux types d'essais, étuvés et non étuvés.+

Conclusion

Conclusion générale

La stabilité des médicaments est une exigence réglementaire engageant la responsabilité concomitante du fabricant et de l'autorité compétente qui le contrôle. Elle comprend la constance de la qualité d'un médicament, sa sécurité et son activité thérapeutique dans le temps c'est à dire au cours de sa conservation. Cependant, un médicament est une entité qui ne peut se conserver durant une période indéfinie, il est le siège d'altérations et de modifications à différentes échelles qui sont plus ou moins rapides et/ou plus ou moins profondes.

Notre étude a porté sur un sirop, de la famille des neuroleptiques à base de Sulpiride commercialisé sous le nom SULPUREN® dosé à 0.5 % ; ce produit a présenté après sa commercialisation, un changement de couleur « jaunissement » avec formation d'un voile sachant que le produit doit être limpide, traduisant une instabilité.

Après dosage des constituants, nous avons constaté une baisse importante du taux de l'un des conservateurs utilisés dans la formule : l'acide sorbique, qui s'est dégradé au cours du temps.

Afin de déceler la cause de la dégradation de l'acide sorbique, nous avons mené une série d'essais comportant des essais de mélanges binaires entre excipients et acide sorbique, des formules complètes avec soustraction à chaque fois, d'un excipient et d'autres essais avec changement de paramètre de procédé, tel que barbotage, changement de pH, substitution d'édulcorant, afin d'identifier d'une part, les éventuelles incompatibilités avec l'un des composants du sirop et l'influence des facteurs physiques tels que : la température, pH, et oxygène sur la stabilité de l'acide sorbique d'autre part.

Après mise en étuve de stabilité en condition drastique (stress), nous avons relevé les constatations suivantes :

- Les résultats des essais de formules complètes soustrait d'un excipient montre qu'il n'y a pas d'incompatibilité entre les constituants de la formule et l'acide sorbique. En revanche, le facteur température peut être un facteur accélérateur de la cinétique de la dégradation de l'acide sorbique ;

- S'agissant des mélanges binaires, la diminution de la quantité d'acide sorbique n'est pas très importante par rapport aux conditions de température et de temps d'étuvage étudiés, ceci témoigne en effet, de l'absence des interactions d'incompatibilité entre l'acide sorbique et les excipients de la formule ;
- Il n'y a pas d'interaction entre l'édulcorant classique (cyclamate de sodium) et l'acide sorbique vu qu'aucune diminution significative n'ait été enregistrée dans les conditions de température et de temps étudiés.
- Par rapport au pH, l'alcalinité du milieu (à pH = 8) n'a pas démontré une diminution significative de l'acide sorbique. ceci est dû nous semble-t-il, à la durée prise en compte qui n'aurait pas suffi pour évaluer l'incompatibilité de l'acide sorbique avec les bases [23].
- Le taux d'acide sorbique dans les formules réalisées avec le barbotage à l'azote a enregistré les valeurs les plus faibles. Ceci est dû à la diminution de l'auto-oxydation de l'acide sorbique en l'absence d'oxygène. Cette auto-oxydation est le résultat des doubles liaisons conjuguées, présentes dans la structure chimique de l'acide sorbique qui le rend susceptible de subir des réactions d'addition, aboutissant à des dérivés cycliques.
- Au terme de notre étude, nous énoncerons les suggestions suivantes :
 - lors de la fabrication industrielle de ce produit, il y a lieu de faire un barbotage tout au long du procédé de fabrication, c'est-à-dire en cours de fabrication et au moment du remplissage des flacons
 - éviter l'élévation de température en cours de fabrication, de stockage ou de manutention du produit.

Références Bibliographiques

- [1] Pharmacopée européenne 6^e édition.
- [2] Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique, Avril 2004.
- [3] Olivier ALLO, Pascale BLANC, Marie-Ange DALMASSO. BP « Pharmacie Galénique » ISBN : 2-910228-96-7, éditions Groupe Liaisons SA, 2005, Paris.
- [4] Pharmacie galénique 9^e édition, pp.36-117. 2011.
- [5] David JONES. Pharmaceutics-dosage form and design, first edition, 2008.
- [6] J.P Giroud, Mathé et G. Meyniel, « Pharmacologie clinique Bases de la thérapeutique », Expansion scientifique française, Paris. 1988.
- [7] Centre hospitalier Léon Binet, Les neuroleptiques. PROVINS.2004
- [8] J. L. SENON. Cours de CSCT « Les neuroleptiques, Université de Poitiers faculté de médecine année universitaire », 2002- 2003
- [9] Dossier pharmaceutique SAIDAL (sulpuren®)
- [10] M. C Ratomponirina, S. Gobaille, Y. Hodé, V. Hechler. "Déplacement de [3H] gamma-hydroxybutyrate contraignant par les neuroleptiques benzamide et prochlorpérazine mais pas par d'autres antipsychotiques". *Eur J Pharmacol.* 256 (2), 1994.
- [11] Vidal. Edition 2012
- [12] A. Desvignes, J. Bernard, P. Sebasiten, M. Frottier. Annales pharmaceutiques françaises, 1974.
- [13] R. Barorerot, R. Pinzon et A. Mirimanoff. *Pharm. Acta. Helv.*, 2000, 1964-1965.
- [14] M. Martini. actif et additif en cosmétologie, documentation LAVOISIER, Paris, 1992, pp.235 – 262.
- [15] Michael J.Pikal, Karen M.Dellerman .Protocols for stability testing. *International journal of pharmaceutics*, 8 (1981) 73-80.
- [16] M. Bauer, Stabilité des substances actives et des produits formulés, stp. *Pharma. pratiques*, volume 15, n°3- mai/juin 2005.
- [17] N. Delclos et F. Pelleri. Développement pharmaceutique : prédiction de la durée de validité des médicaments, rapport d'une commission, SFSTP *pharma pratiques* vol 06 N°03 ,(1996)05-06, pp.165-195
- .
- [18] N. khalef et A. Bakri. stp *pharma pratiques*: méthodes récentes d'étude stabilité et de compatibilité en pré-formulation pharmaceutique de volume 15, n°04-juillet/août 2005.

Références Bibliographiques

- [19] A.shok kardare, Mahesh V. Chaubal. excipients developpement for pharmaceutical, biotechnologie, and drug delivery systems; R. Christian Moreton, Excipients interactions,2006, p93-108.
- [20] C. Kenneth Waterman, C. Roger Adami. International journal of pharmaceutics: accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. 2004.
- [21]C. Fonzo- Christe, R. Kuntheavy. Stabilité et conservation des médicaments: pharmacie des hôpitaux universitaires de Genève. 2005.
- [22]Pharma flash, date de péremption et stabilité des médicaments, volume 30, n°06:, 2003.
- [23] Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition.
- [24] C. FERRAND, F. M. FRITSCH. Interactions sorbic acid and sorbates with food amines: role of light, oxygen,temperature and the presence of glycerol and emulsifiant. Science des aliments, vol. 18, n°6, 1998, pp. 603-616.
- [25]L. DULOG et All. Acid catalysis in autoxydation of sorbic acid, Macromol. chim, rapid. Commun.,1981.
- [26]<http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2001/ghumra/chemisty.htm>.
- [27] J.Agric. Stability of sorbic acid in aqueous solutions. Food. chim. 28(1980), 2246-2249.

Annexes



Figure 1 : Aspect du sirop fabriqué à L'industrie au cours de commercialisation



Figure2 : Aspect du sirop réalisé récemment au laboratoire galénique (CRD)

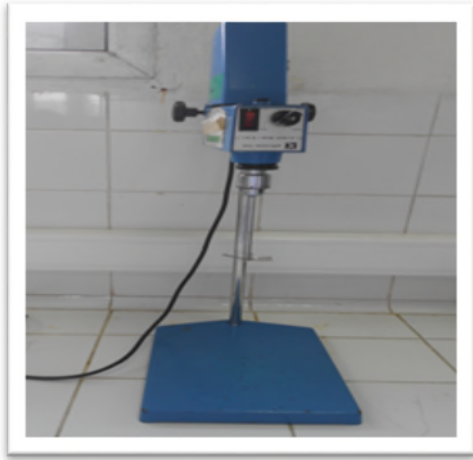


Figure 1 : Agitateur à hélice avec régulateur de vitesse «IKA-WERK ».



Figure2 : Balance électronique « SARTORIUS »



Figure 3 : Plaque chauffante « IKA »



Figure 4 :pH mètre « METTLER TOLEDO »



Figure 5 : un bain ultrasons
« ANNEMASSE »



Figure 6: Un dispositif de filtration
avec un filtre en Téflon de diamètre 0.22 μm



Figure 7 :Densimètre



Figure 8 : dispositif de barbotage avec l'azote



Figure 9 : Appareil HPLC de marque «WATERS e2695» avec un détecteur photodiode de marque « WATERS 2998 »

Tableau 1 : Fiche d'analyse de sulpiride

INDUSTRIEL SAIDAL Spa
 FILIALE Pharmal - Usine Dar El Beïda
 Siège social : ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA - ALGER-
 IM : 001
 Version : B

BULLETIN D'ANALYSE

Matière première : **SULPIRIDE**
 N° AR : 000052
 N° Lot : 20080513
 Fournisseur : Quimdis
 Quantité : 500 kg

N° demande : 003362
 N° Contrôle : 106316
 Date de Fabrication : 05/2009
 Date de Péréemption : 05/2012
 Durée d'analyse : 01 jour


Référence bibliographique : Pharmacopée Européenne 2008 - version 6.0


Laboratoire : Physico-chimique

SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques : > Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conform
Solubilité : > Eau	Pratiquement insoluble	Conform
> Méthanol	Assez Soluble	Confo
> Alcool, Chlorure de méthylène	peu soluble	Con f
> Solution diluée d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins	le sulpiride se dissout	Con
Première Identification (A, B) Seconde identification (A, C, D)	177 à 181	
A. Point De Fusion (°C) B. Spectre infrarouge	Identique au spectre de référence	

CONFORME

Tableau 2 : fiche d'analyse de hydroxyéthylcellulose

	<p align="center">GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa FILIALE Pharmal – Usine Dar El BeïdaSiège social ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA – ALGER-</p>	IMP : 001 Version : B
<u>BULLETIN D'ANALYSE</u>		
Matière première : NATROSOL (Hydroxyethylcellulose) N° demande : 003455		
N° AR : 00126 N° Lot : F2073 Fournisseur : <i>unite constantine</i> Quantité : 125	N° Contrôle : 104342 Date de Fabrication : 10-2009 Date de Péréemption : 10-2019 Durée d'analyse : 01500	
Référence bibliographique : <i>Pharmacopée Européenne 2008 6ème édition</i> Laboratoire : <i>Physico-chimique</i>		
SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques > Aspect Solubilités : > Eau (chaude, froide) > Alcool > L'acetone > Toluene	Poudre ou granules, blancs, blanc-jaune ou gris-blanc soluble. Pratiquement insoluble Pratiquement insoluble. Pratiquement insoluble	<i>mbc</i> <i>mbc</i> <i>mbc</i> <i>mbc</i> <i>mbc</i>
Identifications : A-Aspect de la S B- Identification C- Identification D-Identification	Solution Limpide Précipité Floconneux blanc Jaunâtre Soluble dans l'ammoniaque Le papier filtre se colore en bleue au cour de 10min Il apparaît une coloration rose qui ne vire pas au violet dans les 100min qui suivent	<i>mbc</i> <i>mbc</i> / /

		GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa FILIALE Pharmal – Usine Dar El Beïda Siège social ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA - ALGER -	IMP : 001 Version : B
Essais			
➤ Détermination du PH	5.5 - 8.5	6,48	
➤ Chlorures (%)	1.0	cbe	
➤ Métaux Lourds (ppm)	< 20	cbe	
➤ Nitrates(%)	≤ 3.0	3	
➤ Perte à la dessiccation(%)	< 10	3,24	
➤ Cendres sulfuriques(%)	≤ 4.0	4	
➤ Viscosités(%)	75 -140	ND.	
➤ Glyoxal (ppm)	<20	/	
➤ Oxyde d'éthylène(CPG) (ppm)	<1	/	
➤ 2-Chloro éthanol (CPG)	Au maximum 0.5 fois la surface du pic du au 2-chloroéthanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin(b)(10ppm)	/	
CONFORME			
Analyste: <i>Benamou</i>	Chief département	Directeur laboratoire	
Date: <i>20-09-10</i>	<i>30 SEP. 2010</i>	<i>30 SEP. 2010</i>	
Visa: <i>Rsf</i>	<i>MR BEYELI Abdelghani</i> Chef de Département Chimie	<i>A. KADAOUI</i> Directeur de Laboratoire de Contrôle de Qualité	

AXO
PHARMA

ORIGINAL

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : NATROSOL 250GR
 Batch Nr : F2073
 Manufacturing date : 26.10.2009
 Best before : 26.10.2019

Page 1 of 1

<u>TEST</u>	<u>SPECIFICATIONS</u>	<u>RESULTS</u>
Moisture content as packed	0.0 - 5.0 %	3.3 %
pH of solution	6.0 - 8.5	6.7
Ash as NA ₂ SO ₄ , %		4.4
Viscosity at 2% sol. mPa.s	250 - 450	360
Hydration time, pH8		8

CONCLUSION

This product complies with the a. m. results


05.01.2009


LC n°101-1660CD321354

AXOPHARMA
 Division de AXO INDUSTRY S.A.
 Chaussée de Louvain, 171
 B-1300 WAVRE
 Tél.: +32 10 24 67 28
 Fax: +32 10 24 59 12
 TVA BE 859.791.271

AXO PHARMA Division de AXO INDUSTRY INTERNATIONAL S.A.
 Chaussée de Louvain, 171 --- B-1300 WAVRE - Belgique
 Tél + 32 10 24 67 35 --- Fax +32 10 24 59 12 --- www.axoindustry.com
 TVA BE 0859.791.271 --- RPM Nivelles
 ING 310-1479020-50 --- IBAN BE 86 3101 4790 2050 --- BIC BE

Tableau 3 : fiche d'analyse de cyclamate de sodium

		Filiale PHARMAL - Unité Dos E1 Bédia Siège social - Route de la wilaya N° 11 BP 141 Dos E1 Bédia - Alger -	IMP : 001 Version : B
BULLETIN D'ANALYSE			
Matière première : SODIUM (CYCLAMATE DE)			
N° Lot : 3100609	N° demande : 02154		
ARN° : 00170	N° Contrôle : 10K500		
Quantité : 6000 Kgs	Date de Fabrication : 06.2010		
Fournisseur : NECELA Jma	Date de péremption : 06.2013		
	Durée d'analyse : 1 semaine		
Référence bibliographique : Pharmacopée Européenne 2008 6 ^{ème} Edition			
Laboratoire : Physico-chimie			
SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS	
Caractères organoleptiques :			
> Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolore.	conforme	
Solubilité :			
> Eau,	Facilement soluble	conforme	
> Alcool	CONFORME	conforme	
IDENTIFICATION :			
Première identification : A,E			
Seconde identification : B,C,D,E			
A- Spectre d'infra rouge	Identique au spectre SCR	conforme	
E- réaction (a) du sodium	La solution donne la réaction (a) du sodium	conforme	
Page-1-			
PR_PUD_DL_001			

 <p>SAIDAL</p>	<p>GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa</p> <p>Filière PHARMAL - Usine Dar El Beida</p> <p>Siège social : Route de la ville N° 11 BP 141 Dar El Beida - Alger -</p>	<p>IMP : 001</p> <p>Version : B</p>
<p>Aspect de la solution</p> <p>pH</p> <p>Absorbance</p> <p>Impuretés A (CCM)</p> <p>Impureté B-C-D (CPG)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C - B - D <p>Sulfates (%)</p> <p>Métaux lourds (ppm)</p> <p>Perte à la dessiccation (%)</p>	<p>La solution S est limpide et incolore.</p> <p>5.5 - 7.5</p> <p>N'est pas supérieure à 0.10</p> <p>Il apparaît une tache correspondant à l'impureté A elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0.1%)</p> <p>CONFORME</p> <p>MAX. 1 PPM</p> <p>MAX. 1 PPM</p> <p>< 0.1</p> <p>< 10</p> <p>< 1.0</p>	<p>informe</p> <p>6,39</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>—</p> <p>informe</p> <p>informe</p> <p>9,977</p>
<p>Dosage</p> <p>Teneur en $C_8H_{12}NNaO_3S$ calculée par rapport à la substance desséchée (%)</p>	<p>98.5 - 101.0</p>	<p>99,38</p>
<p>Analyste: <i>ZAZAW</i></p>	<p>07/10/2010</p> <p>Assistent du Directeur de Laboratoire</p>	<p>Directeur laboratoire</p> <p>02 NOV 2010</p> <p>Assistent du Directeur de Laboratoire</p>
<p>Date: <i>31 10 2010</i></p>	<p><i>[Signature]</i></p>	<p><i>[Signature]</i></p>
<p>Visa: <i>[Signature]</i></p>	<p><i>[Signature]</i></p>	<p><i>[Signature]</i></p>



CHINA MEHECO CORPORATION

Add. 18 GUANGMING ZHONGJIE CHONGWEN DISTRICT BEIJING 100061 CHINA
 Tel: 86-10-67147360 Fax: 86-10-67121348
 E-mail: meheco@public3.bta.net.cn

CERTIFICATE OF ANALYSIS

L/C NO.: 153-2057CD322421

Product: CYCLAMATE DE SODIUME NF13

Batch No.: 3100609

Date of Manufacturing: Jun. 29, 2010

Date of Expiry: Jun. 27, 2013

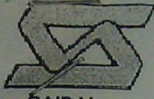
Standard: NF13

Quantity: 6000kgs

Items	Specifications	Results
Purity	98.5%—101%	99.39%
pH (100g/L)	5.5—7.5	6.0
Loss on drying	<1%	0.08%
Sulfate (SO ₄)	<1000ppm	<1000ppm
Heavy metal (as Pb)	<10ppm	<10ppm
Aniline	<1ppm	<1ppm
Arsenic As	<3ppm	<3ppm
Selenium	<30ppm	<30ppm
Cyclohexylamine	<10ppm	<10ppm
Dicyclohexylamine	<1ppm	<1ppm
Transparency	>95%	99.00%
Conclusion:	The results above meet the requirements of NF13 通用美康医药有限公司 CHINA MEHECO CORPORATION	

陈永智

Tableau 4 : Fiche d'analyse de l'acide citrique

 SAIDAL	GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa FILIALE Pharmal – Usine Dar El Beïda Siège social : ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA – ALGER –	IMP : 001 Version : B
BULLETIN D'ANALYSE		
Matière première : ACIDE CITRIQUE MONOHYDRATE		
N° AR : 000138 N° Lot : M22 - 1003 - 036	N° demande : 0034 86 N° Contrôle : 105 421	Date de Fabrication : 03/2010 Date de Péréemption : 03/2012
Fournisseur : polypharmur Quantité : 600 Kg.	Durée d'analyse : 01 jour	
Référence bibliographique: Pharmacopée Européenne 2008 - édition 6.0		
Laboratoire : Physico-chimique		
SPECIFICATIONS	SPECIFICATIONS	RESULTATS
Caractères organoleptiques : ➤ Aspect Solubilité : ➤ Eau. ➤ Ethanol 96 %	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulée efflorescents Très soluble Facilement soluble	Conforme Conforme Conforme
IDENTIFICATION : Première identification : B,E Seconde identification: A,C,D,E B - Spectre infrarouge E - Teneur en eau (%)	Identique au spectre de référence SCR 7.5 - 9.0	Conforme 8,78
Essai : ➤ Aspect de la solution ➤ Substances facilement carbonisables ➤ Acide oxalique (calculés en acide oxalique anhydre (ppm) ➤ Sulfates (ppm) ➤ Métaux lourds (ppm) ➤ Teneur en eau. (%) ➤ Cendres sulfuriques (%)	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution J7 , JB7 ou JV7. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1ml de solution primaire rouge et de 9ml de solution primaire jaune. ≤ 360 ≤ 150 ≤ 10 7.5 - 9.0 < 0.1	Conforme Conforme Conforme Conforme Conforme 8,78 0,05
Page-1-		
PR.PUR.DL.001		



	GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa		IMP : 001 Version : B
	FILIALE Pharmal – Usine Dar El Beïda Siège social : ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA - ALGER -		
Dosage: > Titre Acide 2-hydroxypropane-1,2,3- tri carboxylique calculée par rapport à la substance anhydre (%)	99,5 - 101 CONSERVE	99,97	
Analyste: <u>W. Kiat</u>	Chéf département	Directeur laboratoire	
Date: <u>21/09/2010</u>	<u>21 SEP 2010</u> Mr <u>BETEM</u> <u>Abdelghani</u> Chéf de Département Physico-chimie	<u>21 SEP 2010</u> Directeur du Laboratoire de Contrôle de Qualité <u>A. KADAQUI</u>	
Visa: <u>16</u>			

Tableau 5 : Fiche d'analyse de parabène de méthyle

	GROUPE INDUSTRIEL SAÏDAL Spa Filiale PHARMAL – Usine Dar El Beïda Siège social : Route de la wilaya N° 11 BP 141 Dar El Beïda - Alger -	IMP : 001 Version : B
	BULLETIN D'ANALYSE	
Matière première : NIPAGINE SIMPLE		
N° AR : 752 N° Lot : 621108 Fournisseur : Axo Pharma Quantité : 2000 kg	N° demande : 017471 N° Contrôle : 03F307 Date de Fabrication : 03 - 2009 Date de Péréemption : 03 - 2014 Durée d'analyse : 01 jour	
Référence : pharmacopée européenne 2008 - édition 6.0		
Laboratoire : Physico-chimique		
SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques: > Aspect	Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores	conforme
Solubilités : > Eau > Alcool > Méthanol	Très peu soluble. Facilement soluble. Facilement soluble	conforme conforme conforme
IDENTIFICATIONS : Première identification (A) Seconde identification (B)	125 - 128 Identique à celui du SCR	125,4 conforme
Essais > Aspect de la solution S > Acidité > Substances apparentées (C.C.M) > Cendres sulfuriques (%)	Limpide et pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0.1 ml d'hydroxyde de sodium 0.1M S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)(0.5%) ≤ 0.1	conforme conforme (0,05) conforme 0,03
Titre : > Titre en C ₈ H ₈ O ₃ (%)	98 - 102	100,26
Analyste : <i>Yousfi</i> Date : 09-06-09 Visa : <i>[Signature]</i>	Chef de département 09 JUIN 2009 Mr BENEHI Abdelghani Chef de Département Physico-chimie	Directeur de laboratoire 09 JUIN 2009 Directeur de Laboratoire de Contrôle de Qualité A. KADAQUI
PR.PUD.DL.001		

AL Spa usine Dar El Beïda ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA - ALGER-		IM : 001 Version : B
Essai : > Aspect de la solution > Substances apparentées a) (CCM) b) HPLC > Chlorures (ppm) > Fer (ppm) > Métaux lourds (ppm) > Perte à la dessiccation (%) > Cendres sulfuriques (%)	La solution est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J ₆ . S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) une tache correspondant à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c)(0.1%) S'il apparaît d'autre pics que le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la somme de leur surface n'est pas supérieure à la surface du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)(.3%) <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">CONFORME</div> < 100 < 10 < 10 < 0.5 < 0.1	Conforme Conforme / Conforme Conforme Conforme 0,15 0,02
DOS : > r en C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₄ S calculé à la substance desséchée -(%)	98.5 - 101.0	100,88
Analyste: <i>Kirat</i>	Chef département	Directeur laboratoire
Date : <i>08/07/2016</i>	Chef de Service Chimie	Chef de Service Chimie
Visa : <i>[Signature]</i>	[Signature]	[Signature]

**AXO
PHARMA**
Division de AXO INDUSTRY INTERNATIONAL S.A.

 **ORIGINAL**

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : NIPAGINE SIMPLE
Batchnr. : 621108
Manufacturing date : 03/2009
Expiry date : 03/2014

<u>TEST</u>	<u>LIMITS</u>	<u>RESULTS</u>
Identification	ok	ok
Clarity and colour of solution	passes test	passes test
Loss on drying	0.00-0.50 %	0.34%
Assay	98.00-102.00%	99.35%
Related substances	passes test	passes test
Melting point	125.0-128.0°C	126.6°C
Acidity (ml NaOH 0.1M)	less than 0.1	less than 0.1
Residue on ignition	passes test	passes test
Heavy metals (as Pb)	not more than 10ppm	not more than 10ppm

CONCLUSION

This product complies with the results of the BP 2000 - results as received from our supplier.

28.04.2009

AXOPHARMA
Division de AXO INDUSTRY S.A.
Chaussée de Louvain, 171
B-1300 WAVRE
Tél: +32 10 246 728
Fax: +32 10 245 912
TVA BE 859.791.271

AXO PHARMA Division de AXO INDUSTRY INTERNATIONAL S.A.
Chaussée de Louvain, 171 — B-1300 WAVRE - Belgique
Tél + 32 10 24 67 35 — Fax +32 10 24 59 12 — www.axoindustry.com
TVA BE 0859.791.271 — RPM Nivelles
ING 310-1479020-50 — IBAN BE 86 3101 4790 2050 — BIC BBRUBEBB
KBC 734-0126429-47 — IBAN BE 22 7340 1264 2947 — BIC KREDBEBB

N° 101-1594CD321209

JIANGSU TASLY DIXI PHARMACEUTICAL CO., LTD

CERTIFICATE D'ANALYSE


Product Name		SULPIRID	Test Date	2009.05.23
Batch NO.		20090513	Report Date	2009.05.26
Quantity		500kg	MFG Date	2009.05.18
Specification		Ph Eur. 6.0	EXP. Date	2012.05.17
Items		Limits	Results	
Appearance		A white or almost white, crystalline powder	A white crystalline powder	
Identifications	Melting point	177~181°C	178.5~179.5°C	
	IR-Absorption	Concordant with the reference spectrum	Concordant with the reference spectrum	
Appearance of solution		Clear and not more intensely coloured than reference solution Y _a	Clear and not more intensely coloured than reference solution Y _a	
Related substance	TLC-related substance	≤0.1%	<0.1%	
	HPLC-related substance	Single impurity	≤0.1%	<0.1%
		Total impurities	≤0.3%	0.04%
Residual solvents	Methanol	≤3000ppm	0	
	Ethanol	≤5000ppm	900ppm	
Chlorides		≤0.01%	<0.01%	
Iron		≤0.0010%	<0.0010%	
Heavy metals		≤0.0010%	<0.0010%	
Loss on drying		≤0.5%	0.07%	
Sulphated ash		≤0.1%	0.08%	
Assay		98.5-101.0% (Calculated on the dried basis)	100.2%	
Conclusion		The product meets the requirements of Ph Eur. 6.0		

Chief of QC: *萧东*

Reviewed by: *张霞*

Analyst: *张明芳, 潘晓星, 徐磊*

Tableau 6: Fiche d'analyse de parabène de méthyle

	GROUPE INDUSTRIEL SAÏDAL Spa Filiale PHARMAL – Usine Dar El Beïda Siège social : Route de la wilaya N° 11 BP 141 Dar El Beïda - Alger -	IMP : 001 Version : B
	BULLETIN D'ANALYSE	
Matière première : PROPYLE PARAHYDROXY BENZOATE N° AR : 000031 N° Lot : G1138001 Fournisseur : AXOPHARMA Quantité : 50 KGS	N° demande : 002319 N° Contrôle : 10C113 Date de Fabrication : 10/09 Date de Péréemption : 10/12 Durée d'analyse : 01 JOURS	
Référence bibliographique : <i>Pharmacopée Européenne 2008 - version 6.0</i> Laboratoire : <i>Physico-chimique</i>		
SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS
Caractères organoleptiques : Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.	CONFORME
Solubilités : Eau Alcool, Méthanol	Très peu soluble. Facilement soluble.	CONFORME CONFORME
IDENTIFICATION : Première Identification : (A.B) Seconde Identification : (A.C.D) Point de fusion (°C) Spectre d'absorption infrarouge	96 -99 Identique à celui du SCR.	97.6 CONFORME
Essais : Aspect de la solution S Acidité Substances apparentées (C.C.M) - Toutes impuretés	La solution S est limpide et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB6. $\leq 0,1$ ml de NaOH (0,1M) S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).	CONFORME 0.05 CONFORME
Cendres sulfuriques (%)	≤ 0.1	0.07

AXO PHARMA
AXO PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL S.A.

ORIGINAL

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : NIPASOL SIMPLE
 Batch no. : G1138001
 Manufacturing date : 01/10/2009
 Expiry date : 01/10/2012

TEST	LIMITS	RESULTS
Clarity and colour of solution		passes test
Loss on drying	max 0.5 %	0.18 %
Assay	98.0-102.0 %	100.02 %
Related substances		passes test
Melting point	96.0-99.0 °C	96.5 °C
Acidity	max 0.1 ml NaOH 0.1 N	< 0.1 ml NaOH 0.1 N
Residue on ignition		passes test
Heavy metals	max 10 ppm	< 10 ppm

CONCLUSION

This product complies with the results of the USP/NF/EP

01.02.2010


AXOPHARMA
 Division de AXO INDUSTRY S.A.
 Chaussée de Louvain, 171
 B-1300 WAVRE
 Tél: +32 10 246 728
 Fax: +32 10 245 912
 TVA BE 859.791.271

AXO PHARMA Division de AXO INDUSTRY INTERNATIONAL S.A.
 Chaussée de Louvain, 171 — B-1300 WAVRE - Belgique
 Tél + 32 10 24 67 35 — Fax +32 10 24 59 12 — www.axoindustry.com
 TVA BE 0859.791.271 — RPM Nivelles

 <p>SAIDAL</p>	<p>GROUPE INDUSTRIEL SAÏDAL Spa</p> <p>Filiale PHARMAL – Usine Dar El Beïda Siège social : Route de la wilaya N° 11 BP 141 Dar El Beïda - Alger -</p>		<p>IMP : 001</p> <p>Version : B</p>
	<p>Dosage :</p> <p>> Titre en 4-hydroxybenzoate de propyl (%)</p>		
	<p>98.0 – 102.0</p>	<p>101.26</p>	
<p>Analyste: <i>Pouchard</i></p>	<p>Chef département</p>	<p>Directeur laboratoire</p>	
<p>Date: <i>11/03/10</i></p>	<p><i>14 MARS 2010</i></p> <p>Directeur de Laboratoire de Contrôle de Qualité</p>	<p><i>14 MARS 2010</i></p> <p>Directeur de Laboratoire de Contrôle de Qualité</p>	
<p>Visa: <i>[Signature]</i></p>	<p><i>A. KADAOU</i></p>		<p><i>A. KADAOU</i></p>

CONFORME

Tableau 7 :fiche d'analyse de l'acide sorbique

		GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa FILIALE Pharmal - Usine Dar El Beïda Siège social : ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA - ALGER -		IMP :001 Version : B
BULLETIN D'ANALYSE				
Matière première : ACIDE SORBIQUE		N° demande : 003454		
AR N° : 00126		N° contrôle : 104343		
N° Lot : 20100220		Date de Fabrication : 02.2010		
Fournisseur : unité Constantine		Date de Péréemption : 02.2012		
Quantité : 10 Kg		Durée d'analyse : 01 jour		
Référence bibliographique : Pharmacopée Européenne 2008 version 6.0				
Laboratoire : Physico-chimique				
SPECIFICATIONS	NORMES	RESULTATS		
Caractères organoleptiques :				
➤ Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme		
Solubilité :				
➤ Eau	Peu soluble	Conforme		
➤ Ethanol 96 %	Facilement soluble	Conforme		
IDENTIFICATION				
Première identification (A.C)	CONFORME			
Seconde identification (A.B.D)				
○ Point de fusion (°C)		132 - 136	134,7	
C. Spectre infrarouge	Identique au SCR acide sorbique	conforme		
Essai :				
➤ Aspect de la solution	La solution S est limpide et incolore. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément en ajoutant 1 ml de solution de fuchsine décolorée R à un mélange de 1.5 ml de solution à 100 ppm d'acétaldéhyde (C ₂ H ₄ O) R, de 4 ml de 2-propanol R et de 4.5 ml d'eau R.	Conforme		
➤ Aldéhydes		Conforme		
➤ Métaux lourds (ppm)		≤ 10	Conforme	
➤ teneur en eau (%)	≤ 1.0	95		
➤ cendres sulfuriques (%)	≤ 0.2	9048		



 SAIDAL	GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa FILIALE Pharmal – Usine Dar El Beïda Siège social : ROUTE DE WILAYA N° 11 BP 141 DAR EL BEÏDA – ALGER-	IMP :001 Version : B
Dosage: > Teneur en $C_6H_8O_2$ Calculée par rapport à la substance anhydre (%)		
<div style="border: 2px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">CONFORME</div>	99.0 - 101.0	100,82
Analyste: <i>W. Kurat</i>	Chef département	Directeur laboratoire
Date: <i>30/09/2010</i>	30 SEP. 2010	30 SEP. 2010
Visa: <i>[Signature]</i>	Mr BETEHI Abdelghani Chef de Département Physico-Chimie	Directeur de Laboratoire de Contrôle de Qualité A. KADAQUI

Tableau 8: fiche d'analyse de l'arôme de citron

	GROUPE INDUSTRIEL SAIDAL SPA FILIALE PHARMAL - USINE DE CONSTANTINE Zone Industrielle 24 février 1956 BP 68 D Constantine	IXEP : 001 Version : A
	CERTIFICAT D'ANALYSE LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE	
Produit : AROME DE CITRON N° de lot : 429083 0698171 N° de code : AC301B11 N° d'analyse : M11B24014 Date d'analyse : 28/02/2011 Fournisseur : MANE Référence bibliographique : Dossier pharmaceutique SAIDAL		Date de fabrication : 09/11/2010 Date de péremption : 11/2011
ANALYSES	NORMES	RESULTATS
Caractères Organoleptiques :	Liquide limpide, incolore à jaune pâle, d'odeur aromatique.	Conforme
Solubilité :		
a) dans l'alcool à 96° :	La solution doit toujours rester limpide.	Conforme
b) dans l'eau	La solution doit être limpide au très légèrement opalescente.	Conforme
Caractères Physico-chimiques :		
*densité :	0.890.....à.....0.910	0.9006
*Indice de Réfraction :	1.3590.....à.....1.3630	<u>1.3640</u>
* Degré alcoolique :	60%à.....65%	60.1 %

CONFORME

<u>Analyse</u> Ingénieur Chimiste I. HADDAD	<u>Chef de département</u> Chef de Département Physico-Chimie N. BENCHABI	<u>Directrice du laboratoire</u> Directeur
---------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------

Date / Visa : 28/02/2011

SAIDAL Filiale PHARMAL
Laboratoire de Contrôle Qualité
Département Physico-Chimie

PR.FUCO.LCQ.001

PRX NO. : 031669361
Pr. : 19 2011 02:37M Pr

CH : USINE CONSTANTINE

ESSENCE - FLAVOURE
V. MANÉ FILS
620, route de Grasse
06620 LE BAR SUR LOUP
FRANCE
TEL (33) 04.93.09.70.00
FAX (33) 04.93.42.54.25

CERTIFICAT D'ANALYSES PAR LOT

Destinataire	SAIDAL PHARMAL
Référence du produit	CITRON 63 % VOL. E 0034438
Numéro de lot	429083 06981 78
DLMO	11/2011
Date de Fabrication	09/11/2010
Quantité	450 Kg
<u>Caractéristiques Organoleptiques</u>	
Goût/Odeur	CONFORME
Apparence	CONFORME
<u>Caractéristiques Physico-Chimiques</u>	
Densité à 20° C	0.9024
Indice de Réfraction à 20°C	1.3628


DATE: 08/02/2011

A. BOYARD
Responsable Contrôle Qualité Arômes

V. MANÉ FILS
620 Route de Grasse
06620 LE BAR SUR LOUP
FRANCE
Tél. 00 33 (0)4 93 09 70 00
Fax 00 33 (0)4 93 42 54 25

Ce Certificat d'Analyses généré informatiquement est valide sans signature.

Tableau 9: Fiche d'analyse de l'acide sorbique

		GRUPE INDUSTRIEL SAIDAL Spa Filiale PHARMAL - Usine Dar El Beïda Siège social : Route de la wilaya N° 11 BP 141 Dar El Beïda - Alger -	IMP : 002 Version : B
CERTIFICAT D'ANALYSE			
Matière première : ALCOOL ETHYLIQUE 96%			
ARN°: 00119		N° demande : 003419	
N° lot :		N° contrôle : 10G330	
Fournisseur : SERVICE DES ALCOOLS		Date de fabrication : /	
Quantité : 1000 Litres	CONFORME	Date de Péréemption : /	
Référence bibliographique: <i>Pharmacopée Européenne 2008 6^{ème} édition</i>			
Laboratoire : <i>Physico-chimique</i>			
SPÉCIFICATIONS	NORMES	RESULTATS	
CARACTERES:			
Aspect	Liquid incolore, limpide, volatile et inflammable, hygroscopique.	Conforme	
Solubilité	Miscible à l'eau et au chlorure de méthylène	Conforme	
IDENTIFICATION:			
Première Identification A, B			
Seconde Identification A.C.D.			
A. Densité	Voir essai	0.808	
B. Par IR	Le spectre de l'échantillon correspond au spectre de référence.	Conforme	
C. Réaction chimique	Après quelques minutes, il se développe sur le papier une coloration bleue intense qui pâlit après 10 à 15 min	Conforme	
D. Réaction chimique	Il se forme un précipité jaune dans les 30 min.	Conforme	
ESSAI:			
Aspect	Après 5 min, la solution à examiner reste limpide comparée à l'eau R	Conforme	
Acidité ou alcalinité	La solution est rose (30 ppm, exprimé en acide acétique)	Conforme	
Densité	0.805 à 0.812	0.808	

PR.PUD.DL.001

Résumé :

Notre travail, entièrement réalisé au niveau de groupe CRD SAIDAL, dont l'objectif est d'élucider un problème de stabilité qui se traduit par une dégradation d'un conservateur antimicrobien qui est l'acide sorbique, ce phénomène est rencontré dans le produit SULPUREN[®] 0.5 % solution buvable à travers l'identification des éventuelles interactions entre l'acide sorbique et les autres excipients pourront être à l'origine de cette dégradation, ainsi que l'effet des facteurs physiques tel que pH, Oxygène, température sur cet agent conservateur.

L'ensemble des résultats obtenus ont montrés que seul l'essai réalisé avec barbotage sous azote a enregistré un taux de diminution le plus faible, cela est dû à la diminution de l'auto-oxydation de l'acide sorbique en présence d'oxygène.

- Au terme de notre étude, nous énoncerons les suggestions suivantes :
 - lors de la fabrication industrielle de ce produit, il y a lieu de faire un barbotage tout au long du procédé de fabrication au moment du remplissage des flacons
 - éviter l'élévation de température en cours de fabrication, de stockage ou de manutention du produit.

Mots clés : acide sorbique, SULPUREN[®], HPLC, interactions, oxygène.