



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 32

# INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES : ExcipiEnts Et principEs actifs

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Madame Oumaima MANCHOUR**

*Née le 10 Juin 1995 à Boujdour*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** : Excipients; Incompatibilités; Méthodes physico-chimiques; Principe actif;  
Réaction.

Membres du Jury :

**Monsieur Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Monsieur Brahim MOJEMMI**

Professeur de Chimie Analytique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**



﴿قُلْ سِيرُوا فِي الْأَرْضِ فَانظُرُوا كَيْفَ بَدَأَ الْخَلْقَ﴾

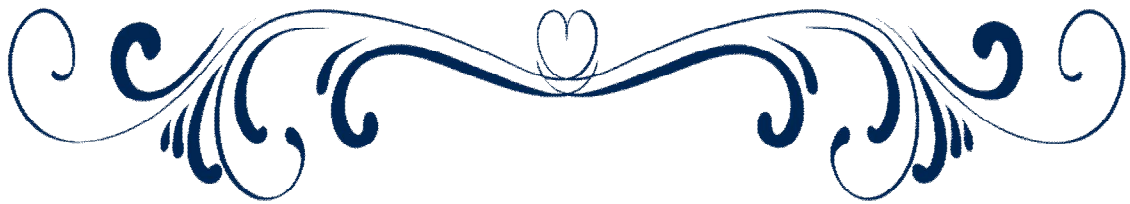
سورة العنكبوت الآية 20

﴿وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ مِنْ سَلَالَةٍ مِنْ طِينٍ﴾ ﴿ثُمَّ جَعَلْنَاهُ نُطْقَةً  
فِي قَرَارٍ مَكِينٍ﴾ ﴿ثُمَّ خَلَقْنَا النُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا الْعَلَقَةَ مُضْغَةً  
فَخَلَقْنَا

الْمُضْغَةَ عِظَامًا فَكَسَوْنَا الْعِظَامَ لَحْمًا ثُمَّ أَنشَأْنَاهُ خَلْقًا آخَرَ ۚ  
فَتَبَارَكَ اللَّهُ أَحْسَنُ الْخَالِقِينَ﴾

سورة المؤمنون الآية 12/13/14

﴿إِنَّمَا يَخْشَى اللَّهَ مِنْ عِبَادِهِ الْعُلَمَاءُ﴾ سورة فاطر الآية 28





**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

*\*Enseignant militaire*

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie

*\*Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.DINI Nouzha \*  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
Pr SALIHOUN Mouna  
Pr.SAYAH Rochde  
Pr.SEDDIK Hassan \*  
Pr.ZERHOUNI Hicham  
Pr.ZINE Ali \*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI EL Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM \*  
Pr. BOUKHRIS JALAL \*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB \*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI AMAL \*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b><u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u></b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines***

***FMPR***

*\*Enseignant militaire*

# *R emerciements*





*À notre maître et président de jury*  
*Monsieur le professeur Yassir BOUSLIMAN*  
*Professeur de toxicologie*

*J e vous remercie pour votre gentillesse et votre bienveillance.*

*J e suis très touchée et honorée pour avoir accepté,  
sans hésitation, la présidence de jury pour  
la discussion de ma présente thèse.*

*V euillez agréer, professeur, mes sincères remerciements.*

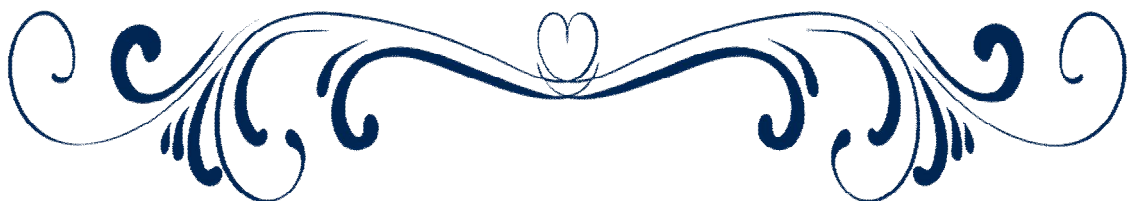




*À notre maitre et rapporteur de thèse*  
**Monsieur le professeur Mustapha BOUATIA**  
*Professeur de chimie analytique*

*J e vous présente mes vifs remerciements et gratitudes pour votre soutien, patience et gentillesse approuvée envers moi durant la réalisation de ce travail dont vous m'avez fait l'honneur de me proposer son sujet.*

*✓ Veuillez accepter, professeur, les expressions  
de ma gratitude et mon profond respect.*





*À notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI*  
*Professeur de chimie thérapeutique*

*C'est un grand honneur pour moi de vous voir parmi*  
*Les professeurs qui ont accepté sans hésitation de faire part à ce respectueux*  
*jury pour discuter ma thèse.*

*J e vous adresse mes sincères remerciements et mon profond respect.*

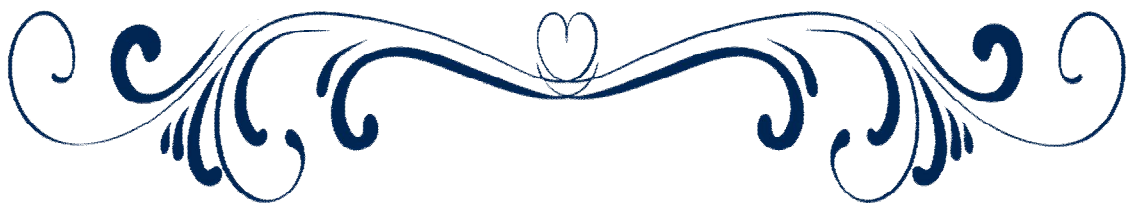




*À notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Brahim MOJEMMI*  
*Professeur agrégé de chimie analytique*

*J e vous remercie pour l'honneur que vous m'avez réservé en acceptant  
d'être membre du jury chargé de discuter ma thèse.*

*J e tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance et immense respect.*



# *Dédicaces*





***À ma chère mère Mme. Ilham AIT BEN ALI***

*Je me sens très chanceuse d'avoir une mère comme toi.*

*. Quoique je fasse ou je dise, je ne pourrai point te rendre  
juste un peu de ce que tu mérites.*

*Ton amour, tes encouragements et douaaas ont toujours  
été ma source de force et de volonté.*

*Que dieu te bénisse et te préserve une vie pleine de joie et de santé.*

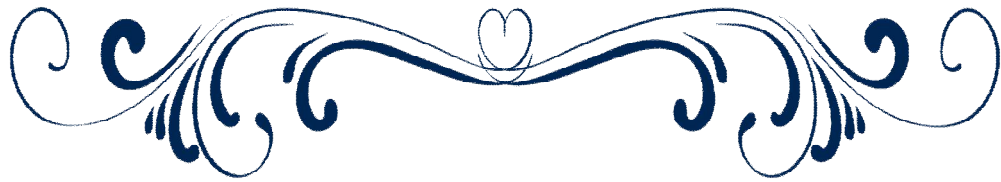
***À mon cher père Mr. Abderrahim MANCHOUR***

*Ma fierté, aucun mot ne pourra exprimer ma gratitude et reconnaissance  
pour ton soutien inconditionnel, moral et surtout financier, sans quoi il ne  
m'était pas si facile de réaliser mes études et mon rêve.*

*Tu étais un père exemplaire,*

*Que dieu te bénisse et te préserve une vie pleine de joie et de santé.*





***À ma sœur unique Maha***

*S œurette, merci d'être toujours à mes côtés.*

*T es conseils et ton soutien moral m'ont permis de surmonter toutes les obstacles que j'avais confrontés tout le long de mon aventure.*

*Merci d'être ma confidente et ma source d'inspiration.*

***À mes chers frères Yassir et El Mehdi***

*Mes chers, vous avez toujours apporté la joie dans mon cœur.*

*Merci d'avoir partagé avec moi tous les moments  
d'émotions durant toutes ces années d'études.*





***À la mémoire de ma tante Bouchra AIT BEN ALI***

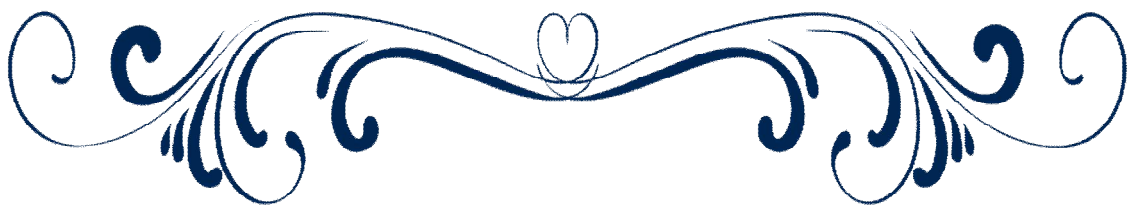
*J e n'arrive toujours pas à surmonter ton absence.*

*J 'ai toujours souhaité que tu sois présente ce jour-là.*

*Que ton âme repose en paix.*

***À la famille AIT BEN ALI et À la famille MANCHOUR***

*Merci pour vos encouragements, soutiens et prière pour moi.*





***À mes amis et mes connaissances***

*Amine, Souhair, Soukaina, je vous remercie  
d'être compréhensifs et patients durant ce parcours.*

*Je suis fière de notre amitié qui m'a apporté le bonheur  
et des moments agréables.*

***À Bab Jelda***

*Merci d'être partie de cette aventure.*



# *Liste des abréviations*



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **AMM** : Autorisation de la Mise sur le Marché.
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
- **CMC** : Cellulose microcristalline.
- **CuK<sub>α</sub>** : Tube à une anode de cuivre.
- **EMA** : European Medicines Agency.
- **EMA-CPMP** : European Medicines Agency- the Committee for Proprietary Medicinal Products.
- **FDA-CDER** : Food and Drug Administration- the Center for Drug Evaluation and Research.
- **GC-MS** : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la Spectroscopie de masse.
- **HPLC** : Chromatographie en phase liquide haute performance.
- **HPLC-MS** : Chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la Spectroscopie de masse.
- **HS-GC-MS** : Headspace- Chromatographie en phase gazeuse couplée à la Spectroscopie de masse.
- **ICH** : International Conference on Harmonisation.
- **ICP-MS** : Spectrométrie de masse à plasma inductif.
- **IPC** : Incompatibilités physico-chimiques.
- **IPEC** : International Pharmaceutical Excipient Council.
- **IRTF** : Infrarouge à Transformée de Fourier.
- **ISO** : The International Organization for Standardization.
- **JP** : Pharmacopée japonaise.
- **PA** : Principe actif.
- **PE** : Pharmacopée européenne.
- **PEG** : Polyéthylène glycol.

- **pKa** : Primary knock-on Atom.
- **pH** : Potentiel hydrogène.
- **PVD** : Physical vapor deposition.
- **PVP** : Polyvinylpyrrolidone.
- **SM** : Spectroscopie de masse.
- **T°** : Température.
- **UICPA** : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.
- **USP** : Pharmacopée américaine.

# *Liste des illustrations*



# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Les excipients utilisés dans la formulation des comprimés. ....	12
<b>Tableau II</b> : Liste des excipients et de leurs incompatibilités avec des PA qui appartiennent aux différentes classes .....	25
<b>Tableau III</b> : Liste de quelques incompatibilités .....	27
<b>Tableau IV</b> : Les températures de pics et les valeurs d'enthalpie du PA, d'excipient et du mélange PA-excipient.....	92

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Exemples de : (1) une seringue opaque, (2) une tubulure opaque, (3) une tubulure noire.....	18
<b>Figure 2:</b> Schéma qui décrit les différents phénomènes d'incompatibilités contenant-contenu.....	19
<b>Figure 3:</b> Réaction générale de Maillard entre un sucre réducteur et groupement amine .....	28
<b>Figure 4:</b> Réaction générale entre l'ibuprofène et l'oxyde de magnésium qui aboutit à la formation du sel .....	28
<b>Figure 5:</b> Structure de ganciclovir ou 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl) guanine ou DHPG. ....	29
<b>Figure 6:</b> Structure du Sulfaméthoxazole ou NI- (5-méthyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide. ....	30
<b>Figure 7:</b> Structure du lactose. ....	32
<b>Figure 8 :</b> Schéma qui englobe toutes les réactions impliquées dans la réaction de Maillard .....	33
<b>Figure 9 :</b> Formation d'un carbonyle par condensation du groupement carbonyle et du groupement amine .....	34
<b>Figure 10 :</b> Formation d'un cétosamine .....	34
<b>Figure 11 :</b> Dégradation de Strecker.....	35
<b>Figure 12 :</b> Mélanoïdines .....	36
<b>Figure 13 :</b> Schéma réactionnel simplifié de la réaction de Maillard .....	37
<b>Figure 14 :</b> Illustration générale de la réaction du réarrangement d'Amadori .....	42
<b>Figure 15 :</b> Exemple de réaction de dégradation de Strecker.....	45
<b>Figure 16 :</b> Les structures proposées pour la réaction de Maillard entre le lactose et le ganciclovir. ....	46
<b>Figure 17 :</b> Les structures proposées pour la réaction de Maillard entre le lactose et le sulfaméthoxazole. ....	47
<b>Figure 18 :</b> Schéma du principe de la TG.....	51
<b>Figure 19 :</b> Exemple de courbe thermogravimétrique .....	52
<b>Figure 20 :</b> Schéma détaillé du principe de la DSC. ....	54
<b>Figure 21 :</b> Schéma simplifié du principe de la DSC.....	54
<b>Figure 22 :</b> Appareil de l'analyse DSC .....	55
<b>Figure 23 :</b> Courbe typique de l'analyse DSC .....	55
<b>Figure 24 :</b> Schéma du principe de l'ATD ; B : bloc d'homogénéisation de la température, F : four à température $T_e$ , R : référence, E : échantillon .....	56
<b>Figure 25 :</b> Exemple de courbe thermique différentielle d'une transformation exothermique .....	57
<b>Figure 26 :</b> Exemple de courbe thermique différentielle d'une transformation endothermique.....	58
<b>Figure 27 :</b> Schéma du principe de l'ATD.....	59
<b>Figure 28 :</b> Graphique montrant les différents phénomènes présents lors d'ATD.....	59
<b>Figure 29 :</b> Représentation schématique d'un microcalorimètre .....	60
<b>Figure 30 :</b> Schéma du principe de la microcalorimétrie .....	61
<b>Figure 31 :</b> Exemple d'un enregistrement par un microcalorimètre .....	61
<b>Figure 32 :</b> Schéma du principe de la spectroscopie de masse .....	63

<b>Figure 33</b> : Exemple d'un spectre de masse.....	63
<b>Figure 34</b> : Les modes de vibration : (a) Elongation symétrique, (b) Elongation asymétrique, (c) Vibration de déformation symétrique dans le plan (cisaillement), (d) Vibration de déformation symétrique hors du plan (torsion), (e) Vibration de déformation asymétrique dans le plan (rotation plane), (f) Vibration de déformation hors du plan (balancement).....	65
<b>Figure 35</b> : les niveaux d'énergie vibrationnelle .....	66
<b>Figure 36</b> : Schéma du principe de la spectroscopie infrarouge à balayage.....	67
<b>Figure 37</b> : Spectromètre à transformée Fourier (FT-IR) .....	68
<b>Figure 38</b> : Spectre d'absorption après un traitement mathématique du signal par transformée de Fourier.....	69
<b>Figure 39</b> : Un spectre infrarouge .....	69
<b>Figure 40</b> : Exemple de spectre infrarouge d'une cétone .....	70
<b>Figure 41</b> : Représentation simplifiée du principe de la diffraction des rayons X par un monocristal .....	72
<b>Figure 42</b> : Schéma d'un diffractomètre.....	73
<b>Figure 43</b> : Schéma du principe de la RMN.....	75
<b>Figure 44</b> : Un spectre RMN.....	75
<b>Figure 45</b> : Mécanisme de la réaction entre le groupe carbonyle et le réactif 2,4 D.N.P.H .....	76
<b>Figure 46</b> : Réaction entre le réactif de Schiff et un aldéhyde .....	77
<b>Figure 47</b> : les courbes DSC et TG du Captopril.....	82
<b>Figure 48</b> : les courbes DSC et TG du Captopril et de mélanges binaires 1 :1 (Captopril, cellulose microcristalline 101 et 102, Ethylcellulose et Méthylcellulose). .....	82
<b>Figure 49</b> : les courbes DSC et TG du Captopril et de mélanges binaires 1 :1 (Captopril, Lactose monohydraté, Stéarate de Magnésium et Acide stéarique). .....	83
<b>Figure 50</b> : les courbes DSC et TG du Captopril et de mélanges physiques 1 :1 avec PVP et Dioxyde de silicium colloïdal. ....	84
<b>Figure 51</b> : les spectres de DRX du Captopril pur et de mélanges binaires 1 : 1 du Captopril et de cellulose microcristalline 101, de cellulose microcristalline 102, d'Ethylcellulose de Méthylcellulose, d'acide stéarique et de Stéarate de Magnésium. ....	86
<b>Figure 52</b> : les spectres de DRX du Captopril pur et de mélanges binaires 1 : 1 du Captopril et du Lactose monohydraté, de PVP et de Dioxyde de silicium colloïdal.....	87
<b>Figure 53</b> : les spectres FT-IR du mélange physique : A : Captopril et Stéarate de Magnésium ; B : Stéarate de Magnésium pur ; C : Captopril pur. ....	88
<b>Figure 54</b> : Les différents thermogrammes DSC d'ACV et du mélange physique (PM) 1 : 1. (A) ACV-Lactose anhydre ; (B) ACV-Lactose monohydraté ; (C) la comparaison des thermogrammes d'ACV-Lactose anhydre et d'ACV-Lactose monohydraté. ....	91
<b>Figure 55</b> : Les spectres FT-IR de : (a) ACV, (b) Lactose, (c) ACV-lactose monohydraté immédiatement après le mélange, (d) ACV-lactose (mélange des adduits).....	94

# *Sommaire*



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>GENERALITES</b> .....	4
<b>CHAPITRE I : PRINCIPE ACTIF</b> .....	5
I- DEFINITION .....	5
II- ORIGINE .....	5
III- FORME .....	5
1- POLYMORPHISM .....	6
2- ISOMERIE .....	7
2-1- Isomérisation plan .....	7
2-2- Stéréo-isomérisation .....	7
IV- STABILITE .....	8
<b>CHAPITRE II : EXCIPIENT</b> .....	9
I- DEFINITION .....	9
II- ORIGINE .....	9
III- CLASSIFICATION .....	10
1- EXCIPIENT D'ORIGINE INORGANIQUE .....	10
2- EXCIPIENT D'ORIGINE ORGANIQUE .....	10
IV- ROLE ET FONCTION .....	10
V- PROPRIETES .....	14
1- INERTIE .....	14
2- STABILITE .....	14
<b>CHAPITRE III: INCOMPATIBILITÉS</b> .....	15
I- DEFINITION .....	15
II- CLASSIFICATION .....	15
1- INCOMPATIBILITÉS PHYSIQUES .....	15
1-1- Précipitation .....	16
1-2- Changement de la couleur .....	16
1-3- Dégagement d'un gaz .....	16
2- INCOMPATIBILITES CHIMIQUES .....	16
2-1- Changement du pH .....	17

2-2- Réactions d'oxydo-réduction.....	17
2-3- Photo-réactions.....	17
2-4- Hydrolyse.....	18
3- INCOMPATIBILITES CONTENANT-CONTENU.....	18
3-1- Définitions.....	20
3-2- Réglementation.....	22
<b>ÉTUDE THÉORIQUE</b> .....	<b>23</b>
<b>CHAPITRE IV : INCOMPATIBILITÉS PHYSICOCHEMISTIQUES ENTRE LES EXCIPIENTS ET LES PRINCIPES ACTIFS</b> .....	<b>24</b>
I- EXEMPLES D'INCOMPATIBILITES PHYSICOCHEMISTIQUES ENTRE DES EXCIPIENTS ET DES PRINCIPES ACTIFS .....	24
II- ETUDE DES INCOMPATIBILITES PHYSICOCHEMISTIQUES ENTRE QUELQUES EXCIPIENTS ET LES PRINCIPES ACTIFS : REACTION DE MAILLARD :.....	29
1- CHOIX DES PRINCIPES ACTIFS ETUDIÉS .....	29
2- CHOIX DES EXCIPIENTS .....	29
3- GENERALITES SUR LES PA CHOISIS.....	29
3-1- Ganciclovir.....	29
3-2- Sulfaméthoxazole .....	30
4- GENERALITES SUR LE LACTOSE .....	31
5- ETUDE THEORIQUE.....	33
5-1- Mécanisme de réaction proposé pour la phase 1 .....	39
5-2- Structures de quelques produits formés au cours de la phase 2.....	43
5-3- Condensation aldolique.....	45
<b>MÉTHODES D'ÉTUDE DES INCOMPATIBILITÉS</b> .....	<b>48</b>
<b>CHAPITRE V : METHODES THERMIQUES</b> .....	<b>50</b>
I-THERMOGRAVIMÉTRIE (TG).....	50
1- DEFINITION .....	50
2- PRINCIPE.....	50
3- APPAREILLAGE .....	50
II- CALORIMÉTRIE DIFFÉRENTIELLE À BALAYAGE (DSC).....	53
1- DEFINITION.....	53
2- PRINCIPE.....	53
3- APPAREILLAGE .....	53

III- ANALYSE THERMIQUE DIFFÉRENTIELLE (ATD) :	56
1-DEFINITION :	56
2- PRINCIPE :	56
2-1- Transformation exothermique :	57
2-2- Transformation endothermique :	57
3- APPAREILLAGE :	58
IV- MICROCALORIMÉTRIE ISOTHERME :	60
1-DEFINITION :	60
2-PRINCIPE :	60
3- APPAREILLAGE :	60
<b>CHAPITRE VI : METHODES SPECTROSCOPIQUES</b> .....	<b>62</b>
I-SPECTROMÉTRIE DE MASSE :	62
1- DEFINITION :	62
2- PRINCIPE :	62
3- APPAREILLAGE :	62
II- SPECTROSCOPIE INFRAROUGE :	64
1- DEFINITION :	64
2- PRINCIPE :	64
3- APPAREILLAGE :	66
3-1- Système dispersif utilisé dans un spectromètre IR à balayage :	67
3-2- Interféromètre de Michelson utilisé dans un spectromètre IRTF:	67
III- DIFFRACTION DES RAYONS X :	71
1- DEFINITION :	71
2- PRINCIPE :	71
3- APPAREILLAGE :	73
IV- SPECTROSCOPIE DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE :	74
1- DEFINITION :	74
2- PRINCIPE :	74
3- APPAREILLAGE :	75

<b>CHAPITRE VII : IDENTIFICATION PAR DES REACTIONS CHIMIQUES</b> .....	76
I- TEST PAR LE RÉACTIF 2,4 D.N.P.H.....	76
1- PRINCIPE .....	76
2- REACTION .....	76
II- TEST PAR LE RÉACTIF DE SCHIFF.....	77
1- PRINCIPE.....	77
2- REACTION.....	77
III- TESTS À LA LIQUEUR DE FEHLING .....	78
1- PRINCIPE .....	78
2- REACTION .....	78
IV-TEST PAR LE RÉACTIF DE TOLLENS .....	79
1- PRINCIPE.....	79
2- REACTION.....	79
<b>CHAPITRE VIII : IDENTIFICATION DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES</b>	
<b>ENTRE LE PRINCIPE ACTIF ET LES EXCIPIENTS</b> .....	80
I-EXEMPLE N°1 “ ÉTUDES DE COMPATIBILITÉ ENTRE LE CAPTOPRIL ET LES	
EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES UTILISÉS DANS LES FORMULATIONS DES	
COMPRIMÉS” .....	80
1-IDENTIFICATIONS DES IPC PAR DES METHODES THERMIQUES (DSC ET TG).....	80
1-1- Matériels.....	80
1-2- Analyse.....	80
1-3- Résultats.....	81
2-DENTIFICATIONS DES IPC PAR DES METHODES SPECTROSCOPIQUES (DRX ET IRTF).....	85
2-1- Analyse .....	85
2-2- Résultats.....	86
II-EXEMPLE N°2 “ ÉTUDES DE COMPATIBILITÉ D’ACICLOVIR ET LE LACTOSE DANS LES	
MÉLANGES PHYSIQUES ET LES COMPRIMÉS COMMERCIALISÉS ” .....	90
1-IDENTIFICATIONS DES IPC PAR UNE METHODE THERMIQUES DSC .....	90
1-1- Matériels.....	90
1-2- Analyse.....	90
1-3- Préparation des échantillons .....	90
1-4- Résultats.....	91

2- IDENTIFICATIONS DES IPC PAR UNE METHODE SPECTROSCOPIQUE IRTF .....	93
2-1- Analyse .....	93
2-2- Résultats .....	94
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>95</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>97</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES</b> .....	<b>101</b>

# *I ntroduction*



Selon l'article premier de la loi 17-04, portant code du médicament et de la pharmacie, un médicament est défini comme étant : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. » (1).

Avant qu'il soit approuvé et mis sur le marché pour être commercialisé (la conception et la fabrication), un médicament passe obligatoirement par une étude qui englobe quatre phases (2,3):

- **Phase I** : c'est la phase d'innocuité dite également de tolérance du produit.
- **Phase II** : cette phase est caractérisée par le déclenchement des Tests dits tests de biodisponibilité et d'efficacité.
- **Phase III** : Le médicament dont l'activité pharmacologique a été confirmée en phase II doit être testé pour évaluer son intérêt clinique réel.
- **Phase IV** : cette phase est caractérisée par la réalisation des essais sur le médicament une fois commercialisé.

De surcroit, le développement pharmaceutique vise à concevoir un produit de qualité et à enchaîner un processus de fabrication qui garantit les performances attendues de ce produit. Les informations récoltées et les connaissances acquises durant le développement pharmaceutique et aussi la fabrication permettent la compréhension du déroulement de la conception d'un médicament et aussi de sa fabrication.

L'obtention d'un produit pharmaceutique, qui répond aux attentes à la fin de sa fabrication et après sa commercialisation, nécessite une maîtrise de la pré-formulation et plus précisément, de l'étape incontournable dite étape de conception.

Dans l'industrie pharmaceutique, durant l'étape de la conception, le galéniste collabore avec l'analyste afin de réaliser une formule galénique puis un lot dont les unités seront

soumises à l'étude des propriétés des composés mis en jeu. Ce processus vise essentiellement à améliorer l'efficacité, l'innocuité et la stabilité du médicament (1).

Parvenir à cette finalité, la connaissance du principe actif (ses propriétés physico-chimiques, son devenir après l'administration), l'inertie et l'innocuité des excipients, sont deux volets principaux d'une formulation réussie.

Cependant, une étude physico-chimique de cette formule est indispensable puisqu'elle nous garantit une caractérisation complète et une compréhension des interactions physico-chimiques entre les deux principaux éléments qui composent le médicament à savoir : les principes actifs et les excipients, en révélant toute incompatibilité suspecte qui peut altérer la stabilité, l'efficacité, la sécurité et la biodisponibilité d'un médicament.

Lors des étapes initiales des études de pré-formulation, (la phase de la conception) on fait appel à des méthodes physico-chimiques pour prédire d'une manière précoce, surveiller et caractériser surtout l'incompatibilité physico-chimique : principe actif-excipients afin d'éviter le gaspillage de matériaux coûteux et de réduire considérablement le temps nécessaire pour parvenir à une formulation appropriée du médicament.

Le présent travail, traitera dans un premier lieu, des généralités sur le principe actif, les excipients et les incompatibilités. Dans un deuxième temps, on présentera quelques exemples relatifs aux incompatibilités physico-chimiques entre des principes actifs et des excipients, avant d'entamer une étude théorique sur deux incompatibilités potentielles décrites par la réaction de Maillard et conclure enfin par la présentation des méthodes physico-chimiques qui servent à révéler et à étudier les incompatibilités dites physico-chimiques et aussi la présentation de deux exemples d'études de ce type d'incompatibilité.

# *Généralités*



# CHAPITRE I : PRINCIPE ACTIF

## I. DEFINITION :

Le principe actif, appelé aussi la substance active, est une substance qui se caractérise par des propriétés thérapeutiques ou préventives.

## II. ORIGINE :

Les premiers principes actifs utilisés par l'Homme sont d'origine naturelle : animale, minérale et végétale.

Le progrès scientifique, technique et surtout médical ont contribué à la préparation des PA par la synthèse chimique ou par l'hémisynthèse à partir de substances naturelles. De plus, et grâce à la biotechnologie, l'industrie pharmaceutique a réussi la fabrication des molécules plus complexes (4,5).

L'intérêt de la pharmacopée exige des normes auxquelles les PA doivent satisfaire avant d'être utilisés dans la conception d'un médicament.

De surcroît, les PA, issus de la synthèse chimique ou les biotechnologies, sont généralement sous forme de poudres (moins souvent sous forme de solutions ou liquides).

Néanmoins, les PA dits traditionnels (issus d'origine naturelle) se présentent sous des formes multiples qui sont nommées anciennement par « les formes officinales élémentaires » (4).

## III. FORME :

Un principe actif, avant d'être utilisé, doit être sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre. Le plus important c'est que le PA doit être aussi pur que possible.

Le PA peut exister en différentes formes grâce aux divers phénomènes, à savoir :

- Isomérisation.
- Polymorphisme : formes cristallines, hydrates, sels...

### **1. Polymorphisme :**

Ce phénomène est caractérisé par l'aptitude d'une substance d'exister en différentes formes cristallines (6). Ces dernières se différencient par leurs structures internes « état solide » et elles possèdent différentes propriétés physiques, chimiques, thermodynamiques, spectroscopiques et mécaniques.

Le polymorphisme peut affecter la stabilité de la substance active, la dissolution du médicament, sa biodisponibilité et sa stabilité (7).

Exemple :

- Le Carbamazépine : le polymorphisme a abouti à une dissolution erratique et aux échecs cliniques des comprimés de Carbamazépine (8).
- En 1998, les capsules orales de Ritonavir sont devenues indisponibles sur le marché en raison de l'apparition du polymorphisme de plus faible énergie (plus stable) qui ralentissait la dissolution des capsules et compromettait la biodisponibilité du médicament (9,10).

La forme polymorphe peut être affectée non seulement par le choix des solvants pour la recristallisation pendant la fabrication des médicaments en vrac mais aussi par d'autres paramètres de cristallisation comme la température, le refroidissement.

En cas de polymorphisme, la forme polymorphe doit être identifiée tôt dans le processus de développement du médicament. Cette forme est considérée comme forme pivotale qui est utilisée dans les études cliniques et non cliniques (7).

Le choix de la forme dépend de la stabilité, de la solubilité, de la biodisponibilité et du mode d'administration.

## 2. Isomérisation :

L'isomérisation permet l'obtention des composés chimiques qui ont la même formule brute. Ces composés sont appelés 'des isomères' (11). Il y a deux sortes d'isomérisation :

### 2.1 Isomérisation plane :

Les isomères se différencient par leurs formules semi-développées (11). On distingue trois sous-types :

- ☞ *Isomérisation fonctionnelle* : les isomères n'ont pas les mêmes fonctions chimiques.
- ☞ *Isomérisation de position* : les isomères ont les mêmes fonctions mais elles sont placées différemment dans la molécule.
- ☞ *Tautomérisation* : les isomères ont une fonction chimique qui peut avoir maintes formes en équilibre.

### 2.2 Stéréoisomérisation :

Les composés ont la même formule brute, la même formule semi-développée mais ils se caractérisent par une disposition différente dans l'espace de leurs atomes (12). Il y a deux sous-types :

- ☞ *Stéréoisomérisation de configuration* : deux stéréoisomères possèdent même formule semi-développée mais des structures spatiales différentes.
- ☞ *Stéréoisomérisation de conformation* : la même configuration peut avoir plusieurs représentations spatiales.

## IV. STABILITE :

Avant l'utilisation d'une substance active dans une formulation, le galéniste doit s'assurer que cette substance répond aux plusieurs critères tels que la stabilité.

Cette stabilité est définie par la résistance du PA contre nombreuses variations ou circonstances comme (13) :

- Les microorganismes qui peuvent provoquer une contamination bactérienne.
- Eau ou l'humidité : ces 2 facteurs peuvent aboutir à une hydrolyse de la substance active.
- La lumière peut être responsable de la photo-dégradation du PA.
- La température peut être un catalyseur des réactions non désirées.
- L'oxygène de l'air.

En outre, la stabilité du PA est étudiée dans le but de découvrir les modifications qui peuvent apparaître sous des conditions de stress ( $T^\circ$ , lumière, humidité, présence ou absence d' $O_2$ ) pendant une durée bien déterminée. Cette étude permet la détermination de la durée de vie et des conditions de conservation et de stockage adéquates pour chaque substance active ou médicament (14,15).

D'ailleurs, la stabilité du PA est améliorée par l'utilisation d'excipient le plus adapté.

## CHAPITRE II : EXCIPIENT

### I. DEFINITION :

Le terme vient du mot latin « excipiens », participe présent du verbe *excipere* qui signifie *recevoir, rassembler, sortir*. Il fait référence à l'une des propriétés d'un excipient, qui est de faire en sorte qu'un médicament ait le poids, la consistance et le volume nécessaires à l'administration correcte du principe actif au patient.

En 1957, les excipients étaient définis comme « la substance utilisée comme support pour l'administration d'un médicament », c'est-à-dire ayant simplement les fonctions d'un support inerte du ou des principes actifs (16).

Encore une fois, en 1974, ils sont décrits comme « toute substance plus ou moins inerte ajoutée à une prescription afin de conférer au médicament une consistance ou une forme appropriée : un véhicule » (17).

Actuellement, l'excipient est défini comme « une substance inerte, inactive (sans effet thérapeutique) utilisée comme un adjuvant facilitant l'administration et la conservation d'un principe actif », ou, comme le définit l'ANSM : « un excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament » (18).

### II. ORIGINE :

Les excipients sont issus généralement de trois origines (19,20) :

- Naturelle : - Animale (comme lactose, gélatine).
  - Végétale (comme amidon).
  - Minérale (comme kaolin, silice).
- Semi-synthétique : modification des excipients qui n'ont pas les propriétés physicochimiques idéales pour la formulation.
- Synthétique.

### III. CLASSIFICATION :

La classification des excipients est basée sur leurs origines (19,21,22) :

- Excipient d'origine minérale (inorganique).
- Excipient d'origine organique.

#### 1. Excipient d'origine inorganique :

Cette classe englobe deux types d'excipients :

- Excipients minéraux liquides comme : Eau et la paraffine liquide ; et semi solides comme la vaseline.
- Excipients minéraux solides à savoir : le sel de calcium, les silices pyrogénées  $\text{SiO}_2$  , le talc, l'oxyde de Titane  $\text{TiO}_2$  , stéarate de Magnésium.

#### 2. Excipient d'origine organique :

Cette classe est représentée par : les gommes (exemple : gomme arabique), l'alcool, les cires (Exemple : cire blanche, lanoléine), l'amidon, le saccharose, les glycérides, le lactose...

### IV. ROLE ET FONCTION :

Lors de la formulation des médicaments, on utilise les excipients qui constituent un élément indispensable dans ce processus et qui ont des fonctions très diversifiées :

- Faciliter l'administration des principes actifs : c'est le cas des solvants, des solutions injectables et buvables et des excipients pour pommades, suppositoires, mais aussi des aromatisants, édulcorants, colorants qui font mieux accepter le médicament par le malade.
- Améliorer l'efficacité du principe actif : c'est le cas d'un excipient pour pommade qui facilite la pénétration d'un principe actif ou de celui d'une forme à libération prolongée qui augmente la durée d'activité.
- Assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée ; c'est le cas des conservateurs, des acides, bases et tampons qui permettent l'ajustement du pH.

- Les excipients sont essentiels pour maintenir les caractéristiques physiques de la forme pharmaceutique. La stabilité physique implique que la formulation reste inchangée pendant toute sa durée de vie : l'aspect, l'apparence, les propriétés organoleptiques, l'homogénéité, la distribution de la taille des particules, la dureté.

Par conséquent, la stabilité physique est liée à la sécurité et l'efficacité de la formulation. Elle détermine non seulement l'apparence du produit, mais aussi la teneur en médicaments, l'uniformité et le profil biopharmaceutique (23).

En effet, la fonction d'un excipient dépend généralement de la forme galénique voulue. À titre d'exemple, on prend les comprimés qui nécessitent le maintien d'un équilibre entre la dureté et la friabilité. Pour garantir ce résultat, on utilise différents types d'excipients, chaque type joue un rôle bien déterminé (23,24) :

**Tableau I:** Les excipients utilisés dans la formulation des comprimés (20,22,23,25).

<b>Excipient</b>	<b>Fonction</b>	<b>Exemples</b>
<i>Diluants</i>	Complètent le volume du principe actif quand il est insuffisant pour réaliser la forme galénique voulue.	Lactose, dextrine, glucose, sucrose, sorbitol, silicates, sels de calcium et de magnésium.
<i>Liants/ auxiliaires de compression/ agents de granulation</i>	Assurent la liaison des particules entre elles et diminuent les forces de compression.	Amidons, celluloses, gommés, saccharose, polyéthylèneglycols 4000 ou 6000.
<i>Délitants</i>	Permettent d'augmenter la vitesse de désagrégation du comprimé et d'améliorer ainsi la biodisponibilité de la substance active. Il y'a deux types différents : des agents gonflants ou des agents très rapidement hydrosolubles.	Amidon, carboxyméthylcellulose bicarbonate de sodium, acide citrique.
<i>Lubrifiants</i>	Sont destinés à faciliter les étapes de fabrication des comprimés grâce à leur triple rôle : - rôle glissant : augmenter la fluidité des particules dans les tubulures des machines. - rôle anti-adhérent : empêcher que les particules ne collent aux matrices et poinçons après compression. - rôle anti-friction : permettre une bonne répartition des forces de compression en réduisant les frictions entre les particules.	Benzoate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium, talc.

<i>Enrobage des comprimés et films</i>	Protègent le comprimé de l'environnement (air, lumière et humidité), augmentent la résistance mécanique, masquent le goût et l'odeur, aident à avaler et à l'identification du produit. Ils peuvent être utilisés pour modifier la libération de la matière active et peuvent contenir des arômes et des colorants.	Le phtalate d'acétate de cellulose est utilisé dans les revêtements entériques pour retarder la libération du PA.
<i>Agents colorants</i>	Améliorent l'acceptabilité pour les patients, facilitent l'identification, préviennent la falsification et augmentent la stabilité des médicaments sensibles à la lumière.	Principalement des colorants synthétiques et des colorants naturels.

On peut y ajouter, en cas de besoin, d'autres excipients à savoir des colorants, des aromatisants, des mouillants ou des substances tampons (24,25).

## V. PROPRIETES :

### 1. Inertie :

L'excipient doit présenter une inertie (19,21,26) :

- Vis-à-vis le PA : plus précisément une inertie physicochimique pour éviter la dégradation ou la modification du PA et donc dégradation de l'effet thérapeutique.
- Vis-à-vis le patient.
- Vis-à-vis l'article de conditionnement : absence de réaction avec le conditionnement primaire dans les 2 sens suivants : excipient → conditionnement et conditionnement → excipient.

### 2. Stabilité :

Les excipients sont dérivés de diverses sources : naturelle, semi-synthétique ou synthétique. Les excipients d'origine naturelle sont généralement contaminés par des micro-organismes et certaines impuretés qui peuvent entraîner des incompatibilités au niveau de la formulation. C'est pour cela, on opte à tester leurs stabilités.

L'IPEC a pour objectif de contribuer au développement et à l'harmonisation des normes internationales relatives aux excipients et aussi à établir certaines directives pour les tests de stabilité des excipients. Ces directives fournissent une approche pour le fabricant d'excipients d'établir un programme d'étude de stabilité pour les excipients, qui aidera à définir les intervalles de revalidation ou la date d'expiration. L'objectif principal de l'étude de stabilité des excipients sert à conserver leurs stabilités tout au long du processus de fabrication, du conditionnement et du stockage jusqu'au moment où l'emballage est ouvert. Les études de cette stabilité sont basées sur les facteurs suivants (20) :

- l'utilisation de données historiques sur un excipient particulier et tirer des conclusions sur la stabilité de l'excipient.
- réalisation d'études de stabilité en utilisant des excipients conditionnés dans des emballages commerciaux placés dans différents entrepôts où la température est contrôlée.
- réalisation des études en se basant sur des conditions et des recommandations comme à l'ICH.

## CHAPITRE III: INCOMPATIBILITES

### I. DEFINITION :

L'incompatibilité est le résultat d'un mélange de deux ou plusieurs substances qui sont antagonistes de nature.

Par ailleurs, ce phénomène est prévisible ou réversible (27).

Le produit formé présente un grand risque sur la sécurité, le but ou l'apparence de la préparation.

En ce qui concerne le domaine pharmaceutique, une incompatibilité peut s'établir entre :

- Un principe actif et un (ou des) excipient(s).
- Un excipient et d'autres excipients.
- Un principe actif et d'autres principes actifs.
- Un principe actif et le contenant ou le milieu extérieur.

C'est pourquoi, le choix des excipients est toujours lié à la possibilité d'avoir des interactions avec les PA. Ces phénomènes peuvent remanier le comportement physico-chimique, pharmacocinétique ou pharmacologique des médicaments.

### II. CLASSIFICATION :

En général, on peut distinguer trois types d'incompatibilités :

- Incompatibilités physiques.
- Incompatibilités chimiques.
- Incompatibilités contenant- contenu.

#### 1. Incompatibilités physiques :

Ce sont des interactions entre deux ou plusieurs substances, provoquant l'apparition d'un précipité ou d'un trouble, un changement de la couleur ou la formation d'un gaz.

Généralement ces incompatibilités sont visibles à l'œil nu (28,29).

### 1.1 Précipitation :

C'est un phénomène visible et qui peut apparaître d'une manière immédiate ou tardive.

Exemple : Ceftriaxone + Stéarate de magnésium ou de calcium.

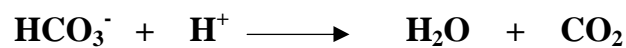
### 1.2 Changement de la couleur :

C'est le résultat d'une modification de la structure moléculaire des composants mélangés.

Exemple : Doxorubicine + Ganciclovir = coloration pourpre.

### 1.3 Dégagement d'un gaz :

Ce dégagement gazeux résulte de la réaction d'une substance contenant un groupement carbonyle avec une autre substance acide, la réaction ci-dessous décrit la cause de dégagement du gaz (30):



Exemple:

En pH entre 7 et 8,5 : Bicarbonate de sodium + Amphotéricine B = dégagement d'un gaz carbonyle (CO<sub>2</sub>).

## 2. Incompatibilités chimiques :

Les incompatibilités chimiques sont des réactions chimiques entre deux ou plusieurs substances et qui aboutissent à la modification des propriétés chimiques de la forme galénique (l'inactivation d'un principe actif ou la formation d'un produit toxique). De plus, ces réactions peuvent être visibles ou invisibles (28,29).

## **2.1 Changement du pH :**

Il existe plusieurs substances qui sont instables à des pH basiques ou acides. Autrement dit, l'ajout d'une substance qui a un caractère acide ou basique peut provoquer un changement du pH d'une solution et en conséquence la dégradation d'un produit. Exemple : Dans un milieu acide, l'Esoméprazole est détruit (30,31).

C'est pour cela, des solutions tampons sont souvent utilisées pour résoudre ce problème (30,31).

## **2.2 Réactions d'oxydo-réduction :**

Les réactions d'oxydo-réduction sont des réactions d'échanges des électrons (e-) entre deux molécules entraînant une modification de la charge et donc un changement des propriétés physico-chimiques. A titre d'exemple, l'adrénaline est sensible à l'oxydation (30,31).

## **2.3 Photo-réactions :**

En présence de la lumière, on constate la décomposition de certaines substances. La durée d'exposition et l'intensité de la lumière influencent la vitesse de dégradation ou décomposition (32).

Exemples :

- Isoprénaline (On doit utiliser une seringue opaque).
- Nifédipine (On doit utiliser une tubulure noire ou seringue noire).



(1)



(2)



(3)

**Figure 1:** Exemples de : (1) une seringue opaque (33), (2) une tubulure opaque (34), (3) une tubulure noire (35).

## 2.4 Hydrolyse :

Il s'agit de la rupture des liaisons chimiques fragiles en présence de l'eau, et donc la décomposition et l'inactivation d'un produit (31).

## 3. Incompatibilités contenant-contenu :

Avant leurs utilisations, les produits pharmaceutiques sont en contact direct avec des matériaux constituant le conditionnement primaire durant le processus de la fabrication et pendant le stockage.

✦ Selon l'ISO 15378 :

« Les articles de conditionnement primaire sont par exemple des récipients/composants en verre, caoutchouc, plastique, aluminium, des récipients/composants sous forme de films, de feuilles et de stratifiés. Ils peuvent être des combinaisons de différents récipients/composants (telles que des seringues, des valves) » (36).

✦ Selon le premier article du premier chapitre du décret n° 2-14-841 :

« Conditionnement primaire : le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct » (37).

Ce contact peut aboutir à l'interaction du contenu avec le matériau de contenant (le conditionnement primaire). Le potentiel de ces interactions est déterminé par : le type de matériau, les propriétés physico-chimiques du PA et la forme pharmaceutique (38).

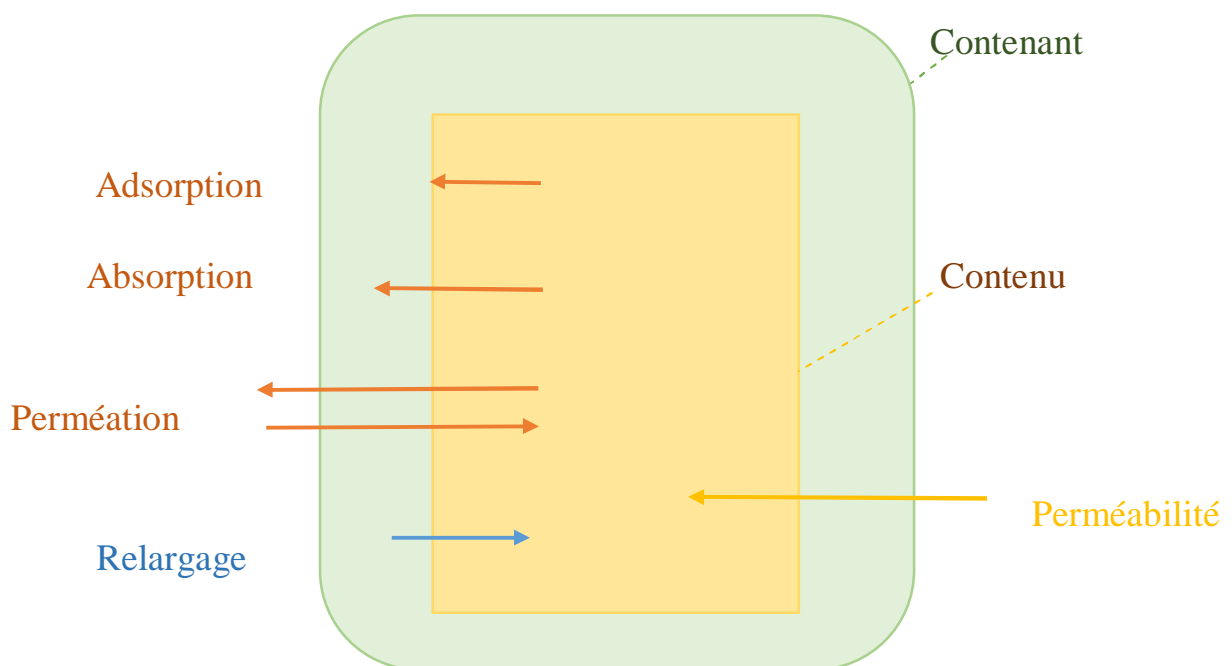
Les phénomènes suivants décrivent ce type d'incompatibilités (39,40) :

☞ *Migration du produit vers le contenant :*

- Adsorption.
- Absorption.
- Perméation.

☞ *Migration du contenant vers le contenu (Relargage).*

☞ *Passage du gaz ou du liquide à travers la paroi du contenant (Perméabilité).*



**Figure 2:** Schéma qui décrit les différents phénomènes d'incompatibilités contenant-contenu (38).

### 3.1 Définitions :

#### 3-1-1- Adsorption :

C'est un phénomène réversible dans lequel des atomes, des ions ou des molécules d'une substance (gaz ou liquide) appelés adsorbats se fixent sur la surface d'un solide nommé adsorbant. C'est un processus de surface : l'adsorbat ne diffuse pas dans la structure de l'adsorbant (31,41–43). On distingue deux types d'adsorption :

↻ *Adsorption physique ou physisorption* : est causée par les interactions de Van der Waal (les forces attractives sont dues à de faibles interactions électrostatiques entre les molécules).

↻ *Adsorption chimique ou chimisorption* : implique des forces plus fortes, l'adsorbat forme une liaison chimique (généralement covalente) avec la surface de l'adsorbant.

#### 3-1-2- Absorption :

C'est un phénomène de profondeur dans lequel les atomes d'une substance pénètrent dans un absorbant (un liquide ou un solide) (41,43). Ce processus concerne particulièrement les molécules lipophiles et celles qui ont un faible poids moléculaire.

#### 3-1-3- Perméation :

C'est un phénomène qui est basé sur le passage d'un gaz ou d'une vapeur à travers une paroi semi-perméable (44).

#### 3-1-4- Relargage :

C'est un phénomène irréversible qui est décrit par le déplacement des molécules, des ions ou des atomes d'une substance dans une matière (solide, liquide ou gazeux).

Lors ce processus, on détermine « *les extractibles et les relargables* » (45):

↳ *Les extractibles* : sont des produits chimiques libérés ou transférés dans les conditions exagérées d'utilisation.

↳ *Les relargables ou lixiviables* : sont des produits chimiques libérés ou transférés dans les conditions normales d'utilisation.

### **3-1-4-1-Étude des extractibles :**

L'étude des extractibles, souvent basée sur les recommandations des directives FDA, EMA, permet la compréhension des substances relargables potentielles de composants du système contenant/fermeture au début du processus du développement pharmaceutique.

Lors de cette étude, ces composants doivent être placés dans une variété de solvants de différentes polarités et ensuite ils seront soumis à des conditions d'extraction extrêmes pour maximiser la quantité des substances extractibles et aussi pour avoir une idée, au pire des cas, sur le niveau maximal potentiel des relargables.

Les composants extraits sont analysés pour identifier et quantifier les extractibles.

- **Les techniques d'extraction** : elles dépendent du solvant d'extraction choisi.

À titre d'exemple : Soxhlet, Reflux, Extraction accélérée par solvant.

- **Les méthodes analytiques** : après l'extraction, on démarre l'analyse à l'aide de ces méthodes, à savoir : HPLC-MS, GC-MS, HS-GC-MS, ICP-MS (46).

### **3-1-4-2-Étude des relargables :**

L'étude des relargables (composés qui migrent d'un matériau en présence d'une formulation) est réalisée, dans des conditions normales d'utilisation, afin de rechercher et de quantifier les composants extraits et identifiés durant l'étude des extractibles et qui sont susceptibles d'être relargués dans le médicament.

Cette étude doit être concrétisée au début, à la fin et des fois en milieu de vie du matériau en contact avec le médicament, en respectant les conditions normales d'utilisation comme : le temps de conservation, les conditions d'humidité.

De plus, les techniques d'extraction et les méthodes d'analyse utilisées dans l'étude des extractibles sont les mêmes utilisées pour établir l'étude des relargables (47) .

### **3-1-5- Perméabilité :**

C'est un phénomène physico-chimique qui est défini par le passage d'un gaz ou d'un liquide, d'un milieu de forte concentration à un autre de faible concentration, à travers la paroi du contenant (48).

### 3.2 Réglementation :

Les études d'interactions contenant-contenu font partie du dossier de la demande d'AMM.

Aujourd'hui, il y'a diverses réglementations relatives aux produits pharmaceutiques et autres relatives aux matériaux en contact qui régissent les produits pharmaceutiques, à titre d'exemple: les lignes directrices EMA-CPMP, FDACDER, ISO, pharmacopée (PE, USP, JP) (49).

Les textes réglementaires jouent un rôle très important dans l'encadrement de la fabrication des articles de conditionnement surtout les matériaux utilisés.

On cite quelques exemples de textes réglementaires :

#### **Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :**

▪ *« Les contenants doivent être propres et, lorsque la nature de l'intermédiaire ou de la substance active le nécessite, décontaminés pour garantir qu'ils conviennent à leur utilisation prévue. Ces contenants ne doivent pas réagir avec les intermédiaires et les substances actives, les absorber ou les imprégner, de telle manière que la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active en soit altérée au-delà des limites spécifiées » (50) .*

▪ *« Les articles de conditionnement et d'étiquetage doivent être conformes à des spécifications établies. Ceux non conformes à leurs spécifications doivent être refusés afin d'éviter leur utilisation dans des opérations pour lesquelles ils ne conviennent pas » (50).*

#### **Food and Drug Administration (FDA) :**

▪ *« les composants du packaging doivent être constitués de matières qui ne relarguent pas de substances indésirables ou dangereuses pour le patient traité avec le produit.*

*En conséquence, les dossiers doivent contenir des essais d'extraction sur le packaging pour déterminer quels composants chimiques ou matières sont susceptibles de migrer dans le produit. Une étude de la toxicité de ces composants devra être menée » (51).*

#### **ISO 9001 :**

*« L'organisme doit identifier les processus critiques en termes de qualité au sein de ses activités, à savoir ceux qui affectent la qualité de l'article de conditionnement primaire » (36).*

# *Étude théorique*



# **CHAPITRE IV : INCOMPATIBILITES PHYSICOCIMIQUES ENTRE LES EXCIPIENTS ET LES PRINCIPES ACTIFS**

## **I. EXEMPLES D'INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES ENTRE DES EXCIPIENTS ET DES PRINCIPES ACTIFS :**

L'étude de la compatibilité entre l'excipient et le PA constitue une étape très importante du développement de toutes les formes pharmaceutiques. Les interactions physicochimiques entre les excipients et les PA peuvent influencer la nature chimique, la stabilité et la biodisponibilité des médicaments et, donc, leurs efficacités thérapeutiques.

À cet égard, les tableaux ci-dessous présentent des exemples d'incompatibilités entre des excipients et des PA :

**Tableau II:** Liste des excipients et de leurs incompatibilités avec des PA qui appartiennent aux différentes classes (52).

Excipient	PA et leurs classes thérapeutiques
<i>Lactose</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aciclovir ( Antiviral )</li> <li>- Kétoprofène ( Anti-inflammatoire )</li> <li>- Métformine ( Antidiabétique )</li> <li>- Amlodipine , Ceronapril ( Antihypertenseur )</li> <li>- Fluconazole ( Antifongique )</li> <li>- Fluoxétine, Maléate de Sproxétine ( Antidépresseur )</li> <li>- Aminophylline, Clenbutérol ( Bronchodilatateur )</li> </ul>
<i>Lactose/méglumine/ Mélange tampon Tris</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glipizide ( Antidiabétique )</li> </ul>
<i>Mannitol, Pearlitol (80% Mannitol +20 % Amidon de Maïs)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quinapril ( Antihypertenseur )</li> <li>- Primaquine ( Antimalarial )</li> <li>- Prométhazine ( Antiémétique )</li> </ul>
<i>Amidon</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maléate de Séproxétine ( Antidépresseur )</li> <li>- Clenbutérol ( Bronchodilatateur )</li> </ul>
<i>Stéarate de Magnésium</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aciclovir ( Antiviral )</li> <li>- Aspirine, Indométacine, Kétoprofène ( Anti-inflammatoire )</li> <li>- Glipizide, Glimépiride, Glibenclamide ( Antidiabétique )</li> <li>- Captopril, Oxprénolol ( Antihypertenseur )</li> <li>- Erythromycine ,Acide nalidixique ,Oxacilline et Pénicilline G ( Antibiotique )</li> <li>- Primaquine ( Antimalarial )</li> <li>- Prométhazine ( Antiémétique )</li> <li>- Clopidogrel ( Anticoagulant )</li> <li>- Témazépam ( Hypnotique )</li> </ul>
<i>Acide stéarique</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxylamine ( Antihistaminique )</li> </ul>
<i>Polyvinyl Pyrolidone (PVP)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indométhacine , Kétoprofène ( Anti-inflammatoire )</li> <li>- Aténolol et Oxprénolol ( Antihypertenseur )</li> <li>- Halopéridol ( Antipsychotique )</li> <li>- Ranitidine ( Agent gasto-intestinal )</li> <li>- Doxylamine ( Antihistaminique )</li> <li>- Témazépam ( Hypnotique )</li> <li>- Clenbutérol ( Bronchodilatateur )</li> </ul>

<b>PEG</b>	- Ibuprofène, Kétoprofène ( Anti-inflammatoire ) - Fosfomycine ( Antibiotique ) - Clopidogrel ( Anticoagulant )
<b>Polysorbate 80</b>	- Ibuprofène ( Anti-inflammatoire )
<b>Chitosan</b>	- Diclofénac, Piroxicam ( Anti-inflammatoire )
<b>Oxyde de Magnésium</b>	- Ibuprofène ( Anti-inflammatoire )
<b>Dioxyde de Silicon</b>	- Enalapril ( Antihypertenseur )
<b>Bicarbonate de Sodium</b>	- Ibuprofène ( Anti-inflammatoire )
<b>Acide ascorbique</b>	- Aténolol ( Antihypertenseur )
<b>Acide citrique</b>	- Aténolol ( Antihypertenseur )
<b>Acide succinique</b>	- Fosfomycine ( Antibiotique )
<b>Sels de Mg et Ca</b>	- Tétracyclines ( Antibiotique )

Le type d'incompatibilités subséquentes se diffère selon les caractéristiques chimiques des excipients pharmaceutiques et des PA étudiés.

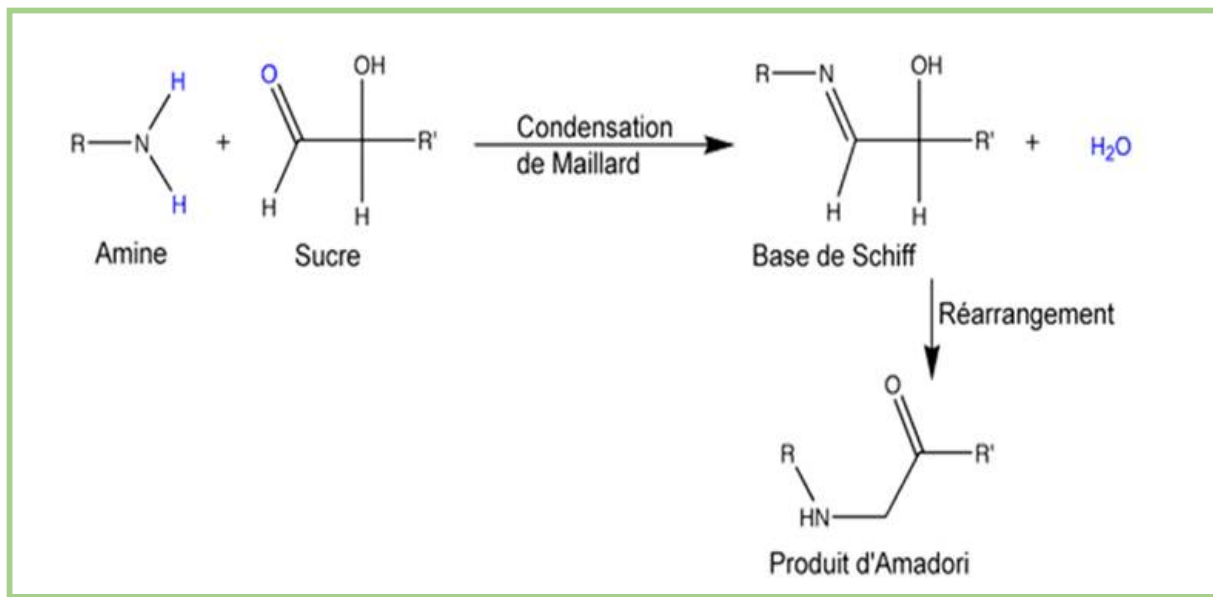
La liste suivante résume les types de réactions qui décrivent ces incompatibilités :

**Tableau III:** Liste de quelques incompatibilités (52).

<b>Groupement fonctionnel</b>	<b>Incompatible avec</b>	<b>Type de réaction</b>
<i>Amine primaire</i>	Mono et disaccharides	Réaction de Maillard
<i>Esters</i>	Composants basiques	Hydrolysatation d'ester
<i>Lactone</i>	Composants basiques	Ouverture de cycle (hydrolysatation)
<i>Carboxyle</i>	Bases	Formation de sel
<i>Alcool</i>	Oxygène	Oxydation aux aldéhydes et cétones
<i>Sulphydrile</i>	Oxygène	Dimérisation
<i>Phénol</i>	Métaux, polyplasdone	Complexation
<i>Gélatine</i>	Surfactants cationiques	Dénaturation

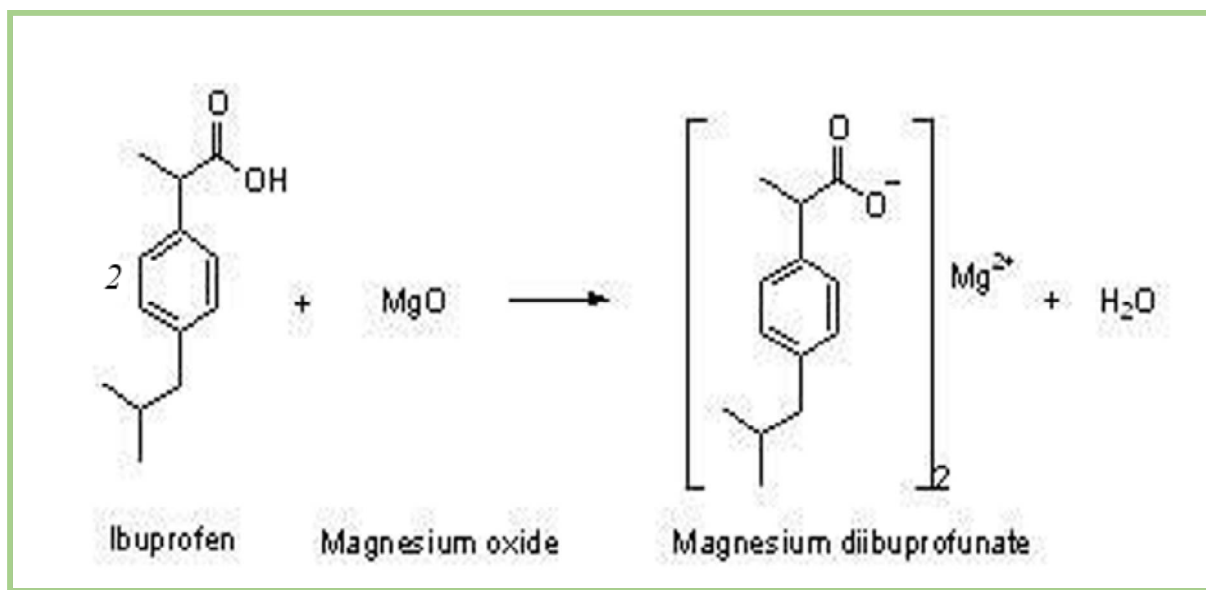
À titre d'exemple, on prend :

- La réaction du Maillard qui résulte de la réaction entre un groupe carbonyle d'un sucre réductif (comme Lactose, Glucose) et un PA contenant un groupe amine (comme Aciclovir, Métformine).



**Figure 3:** Réaction générale de Maillard entre un sucre réducteur et groupement amine (53).

- Formation du sel : Ibuprofène (fonction carboxyle) + oxyde de magnésium (base).



**Figure 4:** Réaction générale entre l'ibuprofène et l'oxyde de magnésium qui aboutit à la formation du sel (54).

## II. ETUDE DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES ENTRE QUELQUES EXCIPIENTS ET PRINCIPES ACTIFS : REACTION DE MAILLARD :

Dans ce chapitre, on va établir une étude théorique des incompatibilités excipient-PA suspectées.

### 1. Choix des principes actifs étudiés :

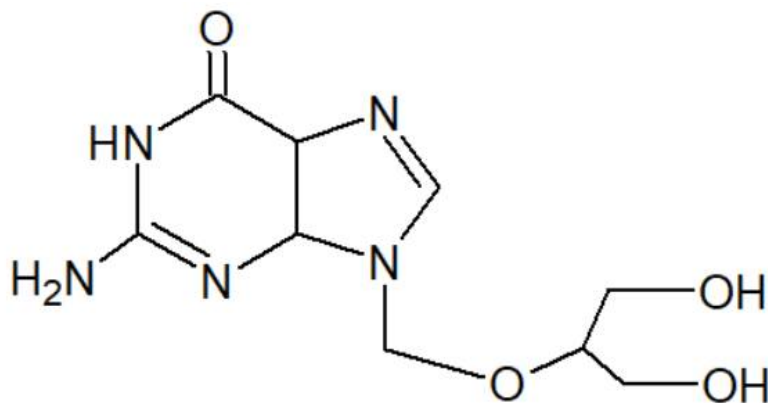
Le Ganciclovir et le Sulfaméthoxazole sont les deux principes actifs qui font objet de cette étude théorique.

### 2. Choix des excipients :

En industrie pharmaceutique, le lactose est un des excipients les plus utilisés lors de la formulation des médicaments. De ce fait, on a choisi cet excipient pour élaborer ce travail.

### 3. Généralités sur les PA choisis :

#### 3.1 Ganciclovir :



*Figure 5 : Structure de Ganciclovir ou 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl) guanine ou DHPG.*

Le Ganciclovir est un analogue nucléosidique de la guanosine, un homologue de l'Aciclovir, et le premier médicament antiviral à être efficace dans le traitement de la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez l'homme (55).

○ *Classe thérapeutique* : Antiviral.

○ *Mécanisme d'action* : Dans les cellules infectées, il subit une phosphorylation en donnant une forme active « ganciclovir-5'-triphosphate » (ganciclovir-TP) qui exerce son activité antivirale en inhibant la synthèse de l'ADN virale par deux mécanismes : à savoir l'inhibition compétitive des ADN-polymérase virales et l'incorporation directe dans l'ADN viral pour arrêter son élongation (56,57).

○ *Nom de l'UICPA* : 2-amino-9-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)oxyméthyl)-1 H - purine-6-one (58).

○ *Point de fusion* : 250 °C (58).

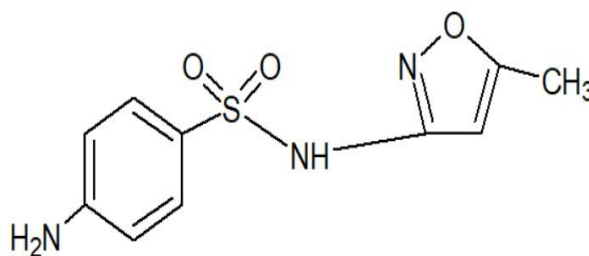
○ *Formule moléculaire* : C<sub>9</sub> H<sub>13</sub> N<sub>5</sub> O<sub>4</sub>.

○ *Masse moléculaire* : 255.23 g/mol (58).

○ *Solubilité* : 4300mg/L à 25 °C à pH = 7 (58).

○ *pKa* : pKa<sub>1</sub> 2.2 ; pKa<sub>2</sub> 9.4 (58).

### 3.2 Sulfaméthoxazole :



**Figure 6:** Structure du Sulfaméthoxazole ou N1- (5-méthyl-3-isoxazolyl) sulfanilamide.

Le Sulfaméthoxazole est un anti-infectieux, de la famille des sulfamides.

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche à légèrement blanc cassé, pratiquement inodore. Il est métabolisé en son N<sub>4</sub>-le dérivé acétylé qui est la forme majoritaire retrouvée dans l'urine humaine (59–62).

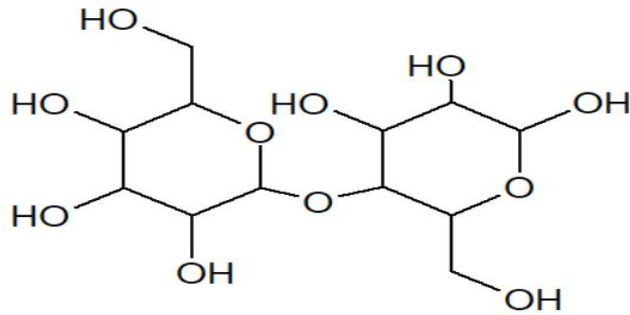
- *Classe thérapeutique* : Antibiotique, famille des sulfamides
- *Mécanisme d'action* : Le sulfométhoxazole agit toujours en synergie avec le triméthoprimine pour bloquer les étapes séquentielles du métabolisme de l'acide folique de la bactérie. Son rôle dans cette synergie est l'inhibition de la conversion de l'acide *p*-aminobenzoïque en dihydroptéroate (63,64).
- *Nom de l'UICPA* : 4-amino-N-(5-méthyl-1,2-oxazol-3-yl) benzènesulfonamide (65).
- *Point de fusion* : 170 °C à 173°C (59).
- *Formule moléculaire* : C<sub>10</sub> H<sub>11</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S .
- *Masse moléculaire* : 253,28 g / mol.
- *Solubilité* : 0.5 mg/ml dans l'eau à 25°C (59).

#### 4. Généralités sur le lactose :

Le lactose est un simple et naturel glucide (sucre), qui est présent seulement dans le lait des mammifères, d'où vient l'appellation « *sucre du lait* » (66).

Chimiquement parlant, le lactose est un disaccharide, c'est-à-dire, il est composé de deux sucres simples : D-galactose et D-glucose.

Il y a deux formes isomériques du lactose :  $\alpha$ -lactose et  $\beta$ -lactose.



**Figure 7:** Structure du lactose.

- *Nom de l'UICPA* :  $\beta$ -D-galactopyrannosyl (1 $\rightarrow$ 4)  $\beta$ -D-glucopyrannose.
- *Point de fusion* : 202 °C.
- *Formule moléculaire* : C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>.
- *Masse moléculaire* : 342.30 g/mol.
- *Solubilité* : 0.216 g/ml.

En industrie pharmaceutique, le lactose, utilisé dans la fabrication des différentes formes pharmaceutiques, est caractérisé par sa pureté qui doit répondre aux normes d'identité et de pureté établies par les monographies de lactose dans diverses pharmacopées.

Cet excipient est souvent utilisé comme un agent de remplissage ou comme un diluant dans les comprimés, les capsules et aussi dans les produits lyophilisés, des préparations pour nourrissons.

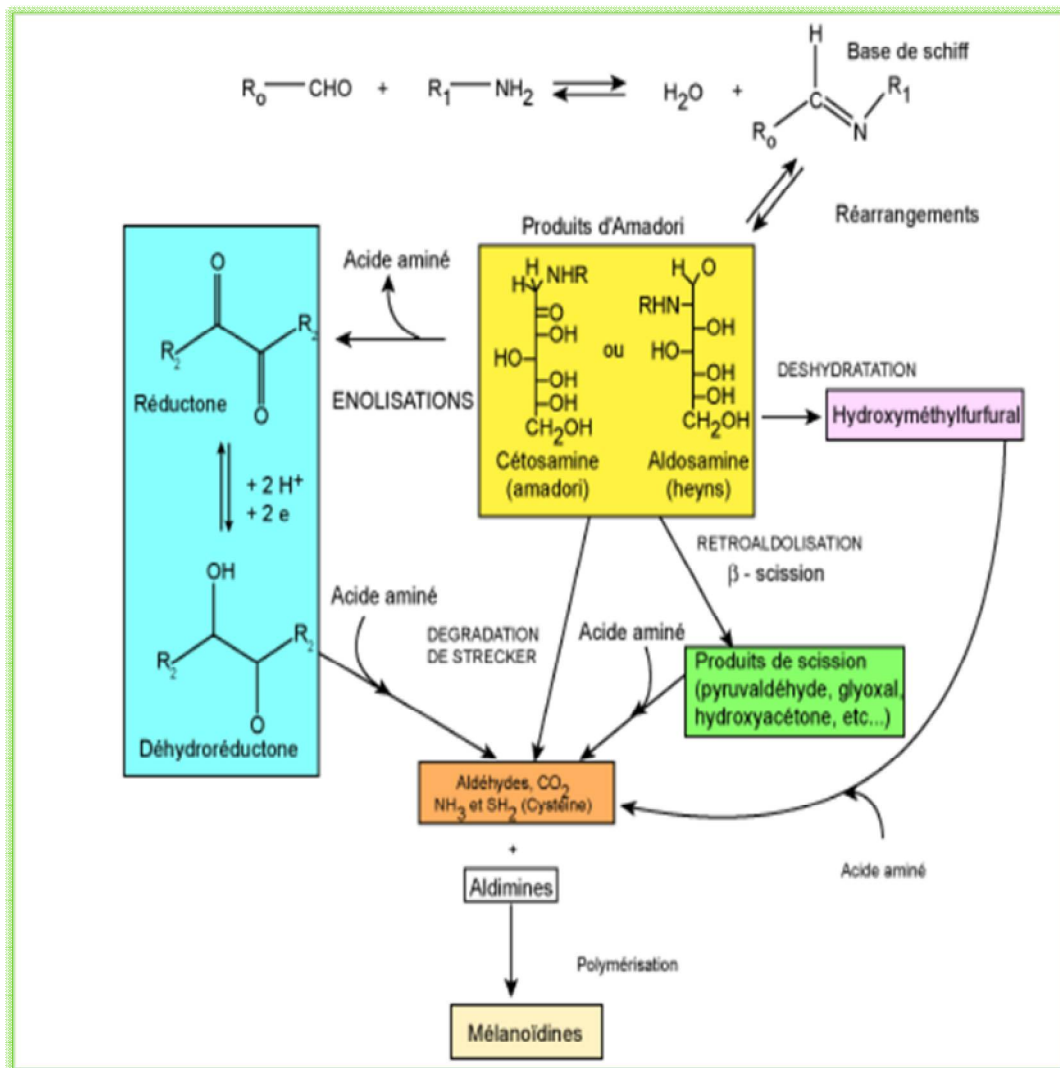
De plus, il est utilisé pour ses propriétés générales suivantes (66–68) :

- rentabilité.
- disponibilité.
- faible hygroscopicité.
- goût fade.
- excellente stabilité physique et chimique.
- compatibilité avec les PA et les autres excipients.
- solubilité dans l'eau.

## 5. Etude théorique :

Dans cette partie, on va se focaliser sur les interactions probables entre le lactose et les PA cités précédemment.

Il y'a diverses études qui ont conclu que le groupement aldéhyde  $-H-C=O$  d'un sucre réducteur est incompatible avec les molécules qui ont une amine primaire  $R-NH_2$ . Cette incompatibilité est exprimée par la réaction de Maillard.

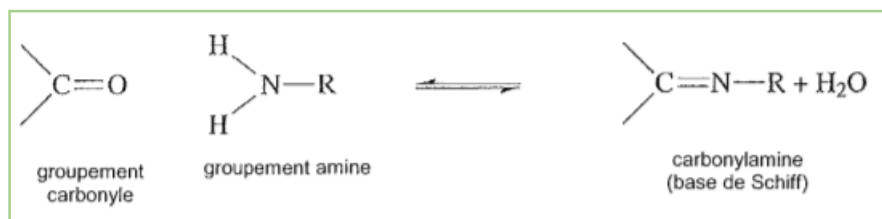


**Figure 8 :** Schéma qui englobe toutes les réactions impliquées dans la réaction de Maillard (69).

En premier lieu, la réaction de Maillard constitue une cascade de réactions non enzymatiques complexes entre un sucre réducteur et un groupement amine ; et qui peut conduire, généralement, à la formation d'une coloration : jaune ou brune qui peut s'assombrir progressivement avec le temps (70,71).

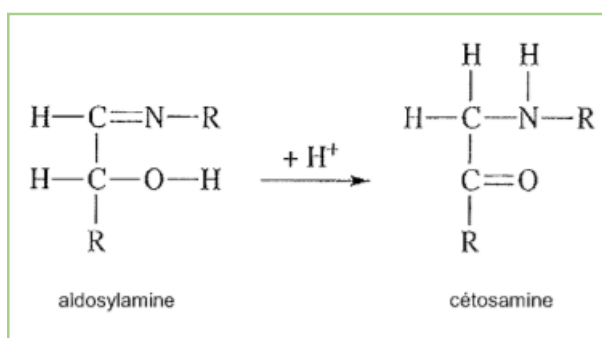
En outre, on peut scinder cette réaction en cinq étapes principales :

✦ Condensation de Maillard : elle concerne la condensation du groupement amine primaire ( $R-NH_2$ ) avec un groupement carbonyle qui sera, dans cette thèse, un groupement aldéhyde ( $-H-C=O$ ) d'un sucre réducteur. Cette condensation aboutit à la formation d'un carbonylamine (dans ce présent travail, formation d'un aldosylamine) qui est représenté par une *Base de Schiff*.



**Figure 9** : Formation d'un carbonyle par condensation du groupement carbonyle et du groupement amine (72).

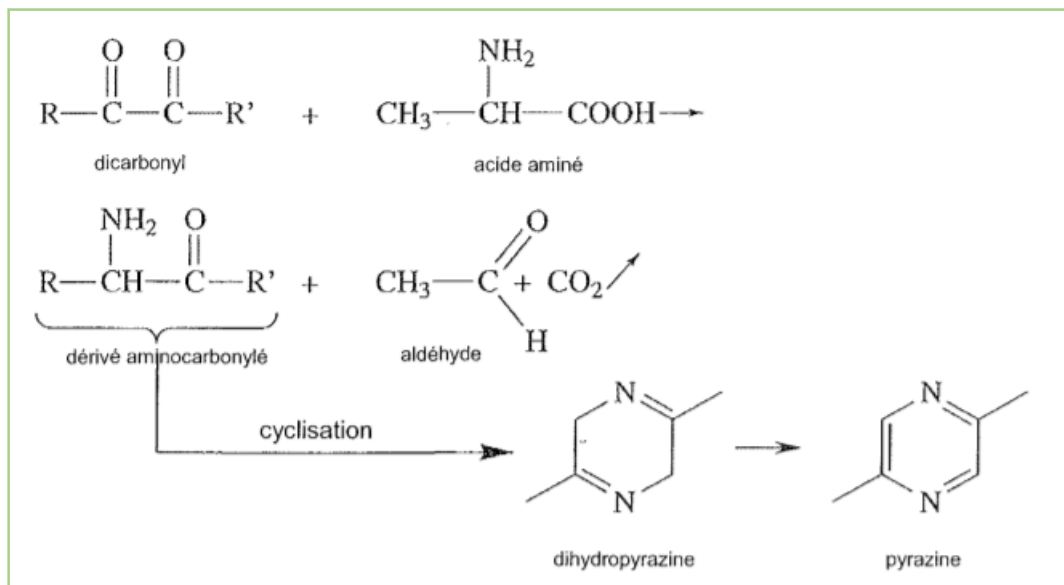
✦ Réarrangement d'Amadori : en milieu acide, il est responsable de la formation de cétosamines.



**Figure 10** : Formation d'un cétosamine (72).

• Décomposition des cétoamines : en milieu acide, il y aura une énoisation 1,2 ; cependant, une énoisation 2,3 y aura lieu en milieu basique. Une déshydratation, un réarrangement et/ou une cyclisation sont les réactions qui suivent l'énoisation et aboutissant à la formation des produits intermédiaires tels que : des furfurales, des réductones.

• Dégradation de Strecker : elle consiste à la dégradation des acides aminés par des molécules dicarboxylées formées au long de l'étape de la décomposition des cétoamines. Le dérivé aminocarbonylé, après une cyclisation et une oxydation, devient une pyrazine.



*Figure 11 : Dégradation de Strecker (72).*

• Condensation, formation des polymères bruns (mélanoidines) : cette étape est résumée en polymérisation des composés de dégradation de Strecker en donnant naissance aux mélanoidines. En réalité, la structure et le mécanisme de formation de ces dernières sont mal connus.

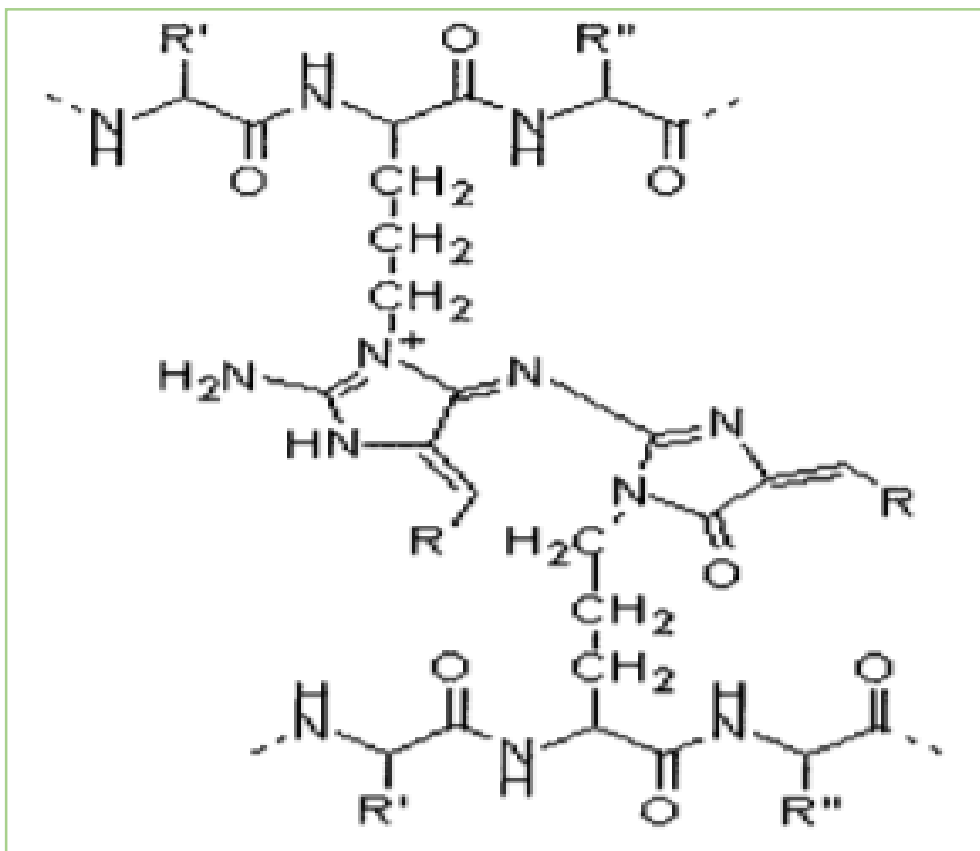
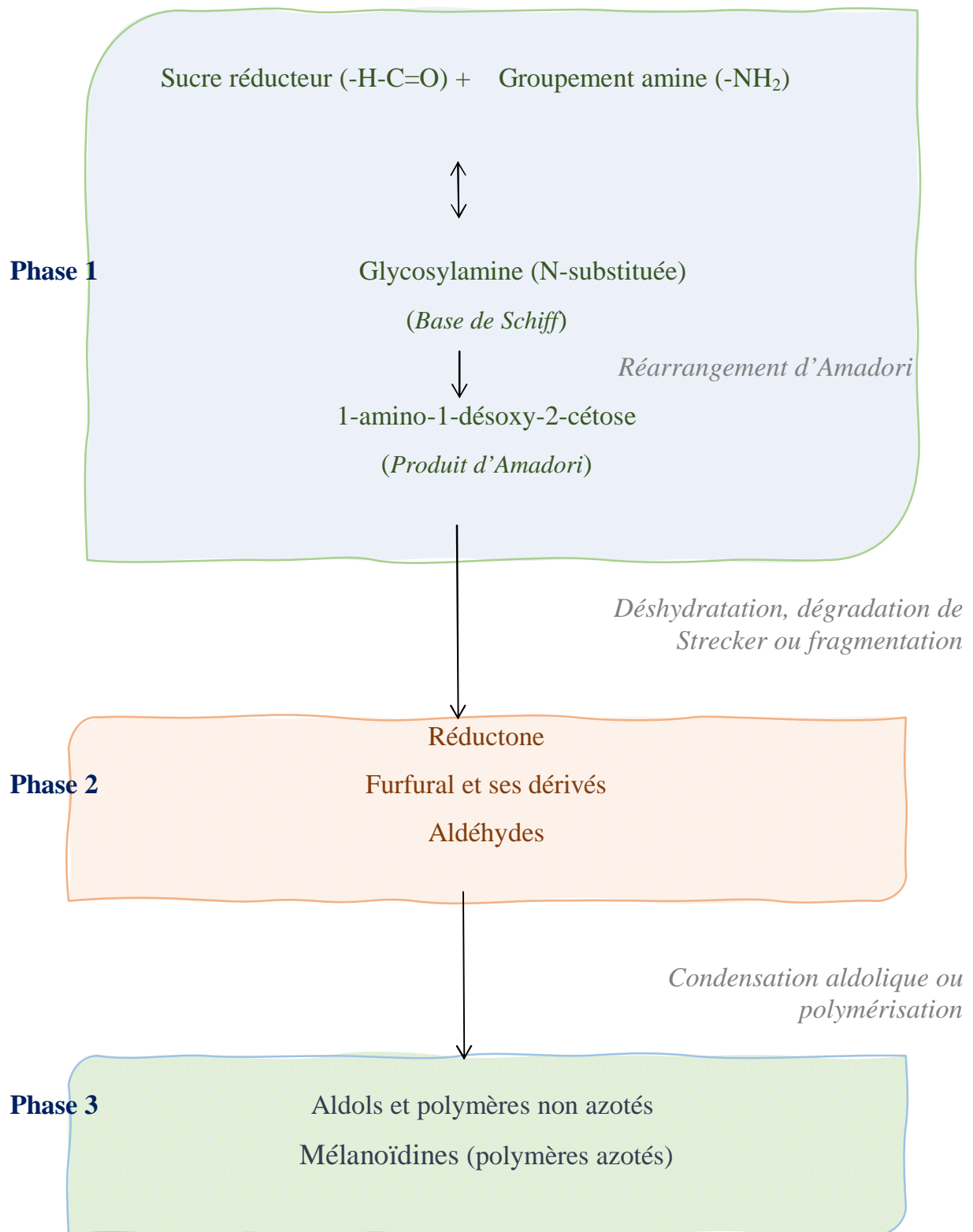


Figure 12 : Mélanoïdines (72).



**Figure 13** : Schéma réactionnel simplifié de la réaction de Maillard (72).

En effet, il arrive parfois que la réaction de Maillard s'arrête à la phase 1 en causant la formation d'un produit d'Amadori et dans certains cas, la poursuite de la réaction peut donner naissance à des produits plus complexes. Cet avancement réactionnel peut être accompagné de plusieurs phénomènes (72):

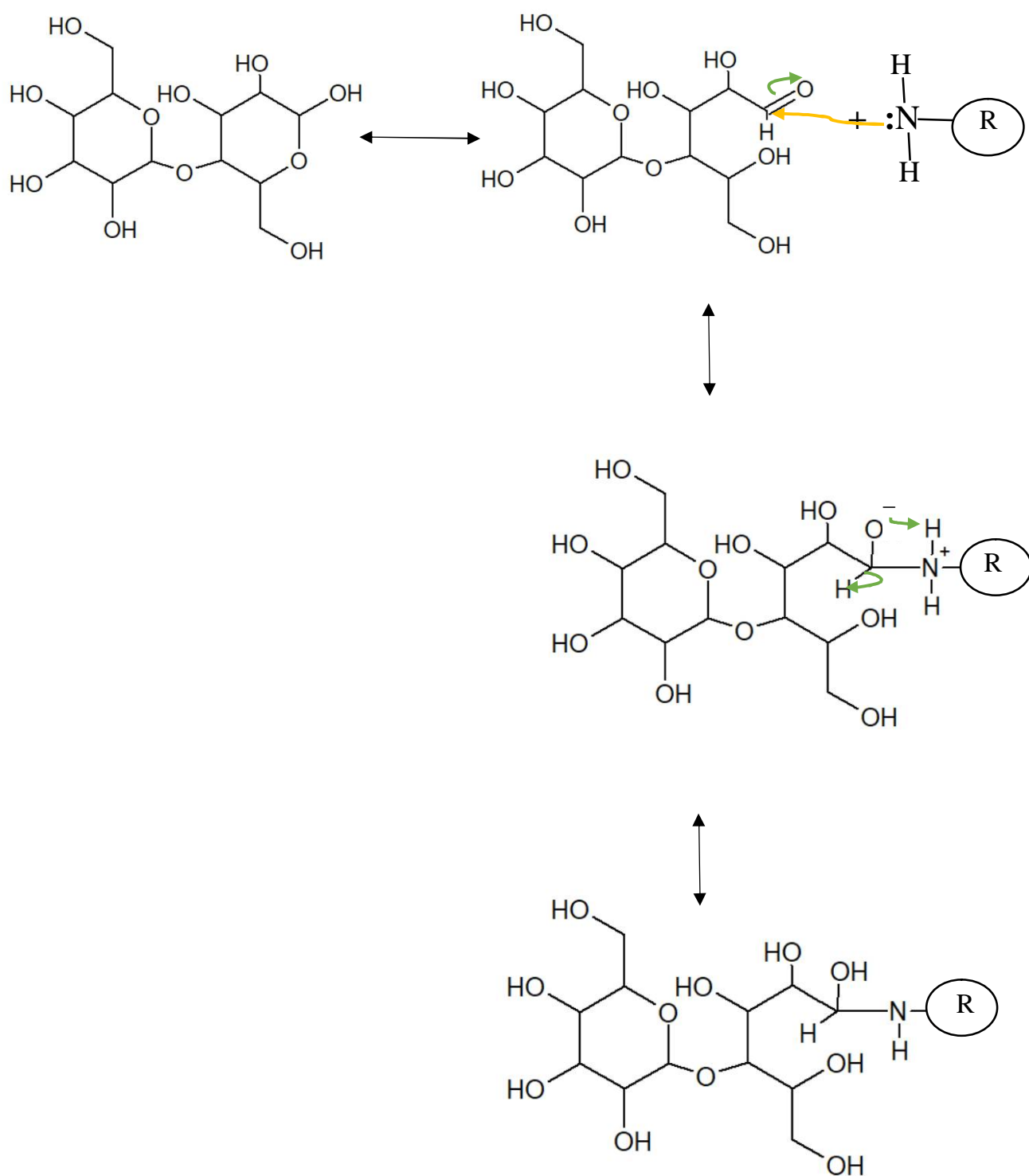
- Une déshydratation modérée : généralement en milieu neutre ou légèrement alcalin.
- Une déshydratation forte : en milieu acide.
- Une fragmentation.

Les composés formés peuvent réagir entre eux en passant par une condensation aldolique ou par une polymérisation dans l'intention de former des structures qui ont un poids moléculaire élevé et qui représentent les produits finis de la réaction de Maillard (70,72) .

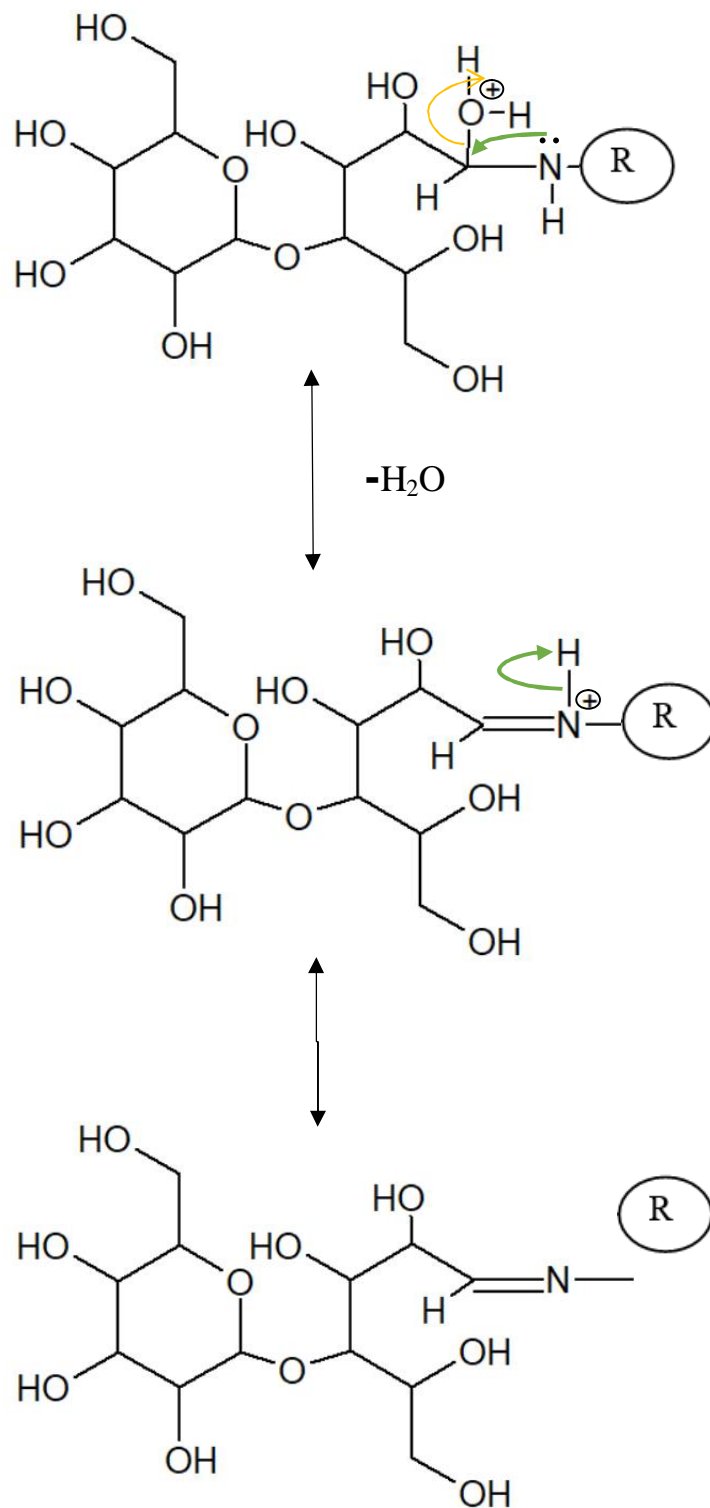
D'ailleurs, le déroulement de cette réaction est influencé par divers paramètres, notamment :

- ✓ La nature et la teneur en précurseurs.
- ✓ La température.
- ✓ La durée de la réaction.
- ✓ L'activité de l'eau.
- ✓ Le pH du milieu réactionnel.

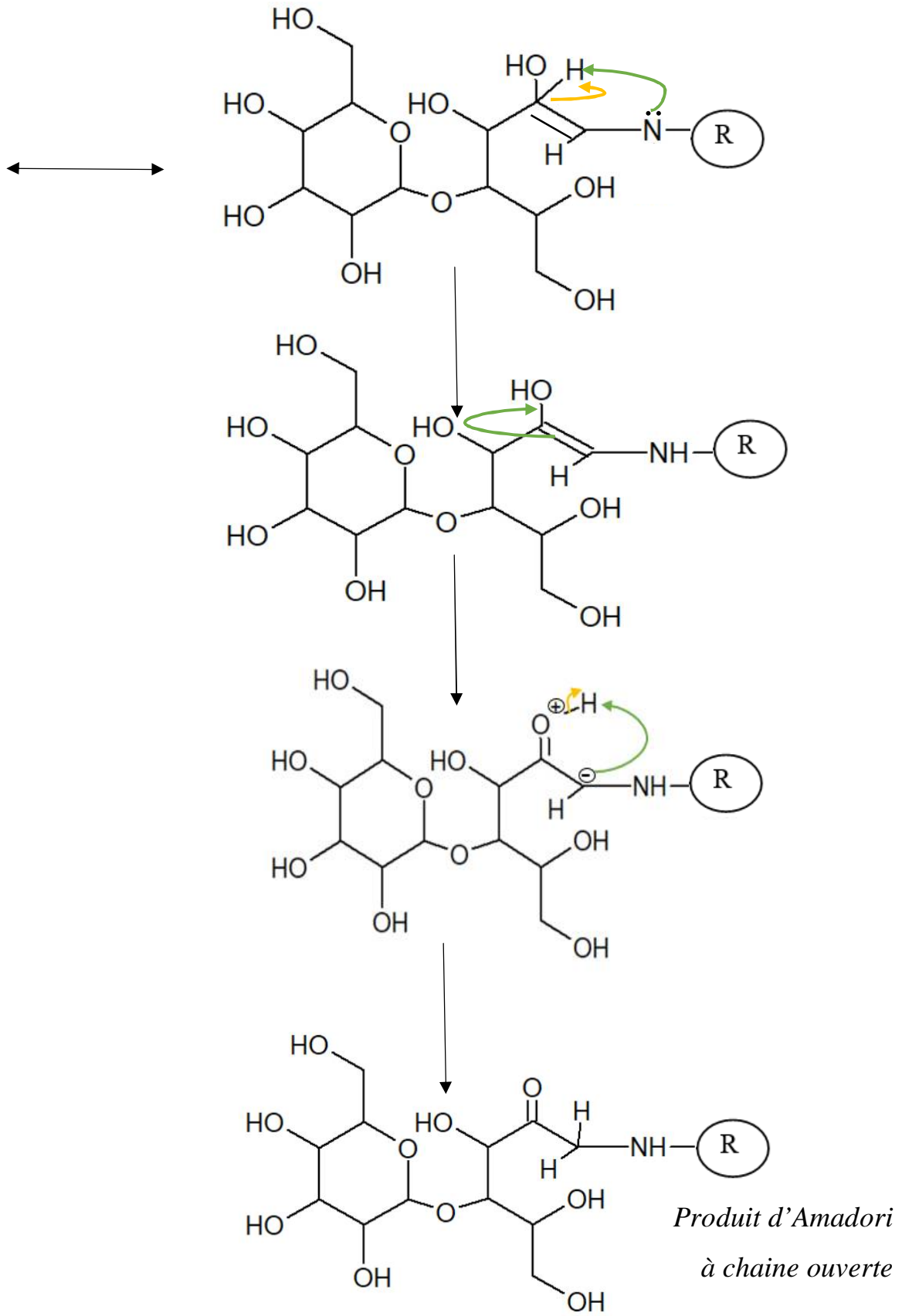
### 5-1- Mécanisme de réaction proposé pour la phase 1 :



en milieu acide  
→  
 $H^+$

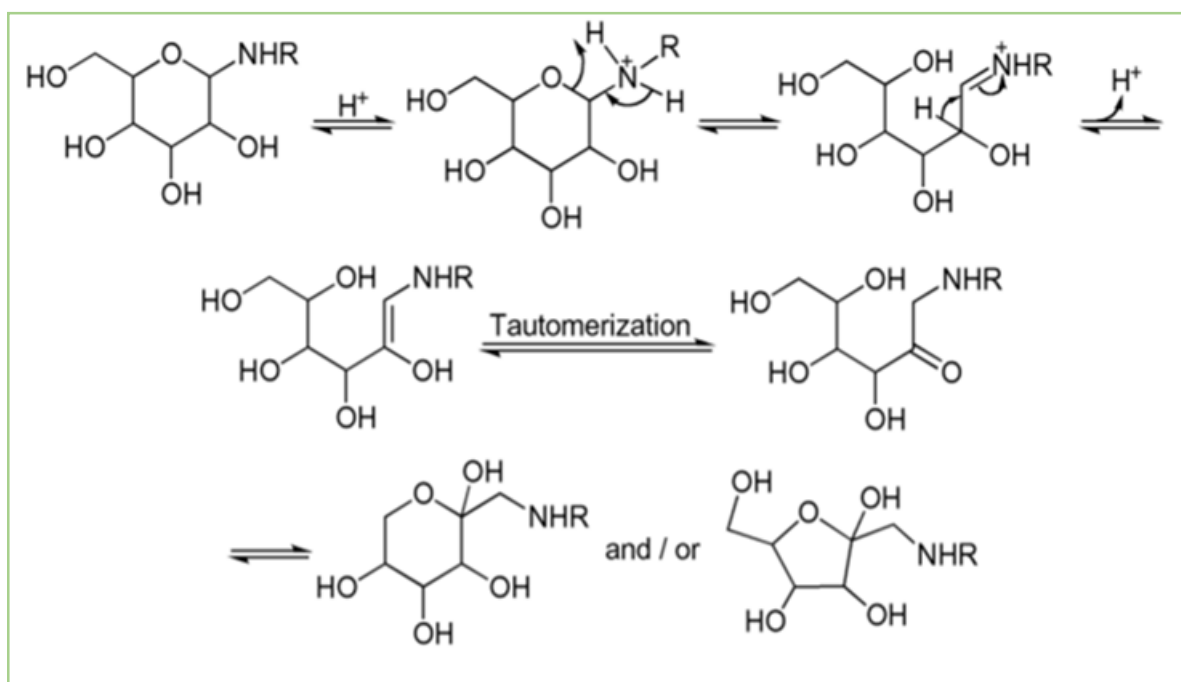


*Base de Schiff (Glycosylamine à chaîne ouverte)*



À cause de l'instabilité de la base de Schiff, un réarrangement d'Amadori intervient afin de produire des composés plus stables qui participent ultérieurement dans les différentes étapes qui suivent.

Ce réarrangement correspond, en présence d'un acide, à la transformation de N-glycosides des aldoses aux N-glycosides des cétooses. De façon plus générale, c'est la conversion des aldimines en cétoamines (73).

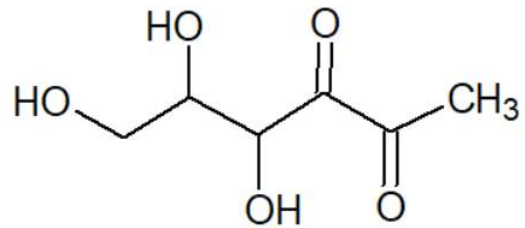


**Figure 14** : Illustration générale de la réaction du réarrangement d'Amadori (73).

## 5-2- Structures de quelques produits formés au cours de la phase 2 :

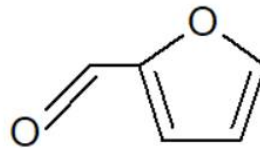
### ❖ Une réductone :

- 1-déoxyosone :

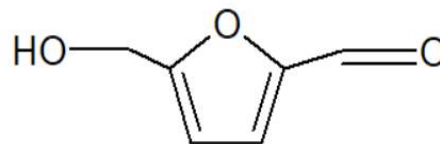


### ❖ Furfural et ses dérivés :

- Furfural :

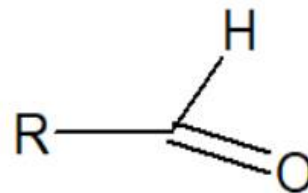


- 5-hydroxyméthyl furfural :

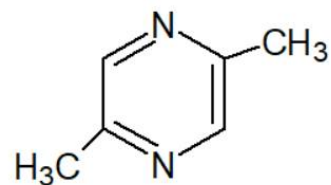


### ❖ Aldéhydes, pyrazines :

- Aldéhyde :



- Diméthyl pyrazine



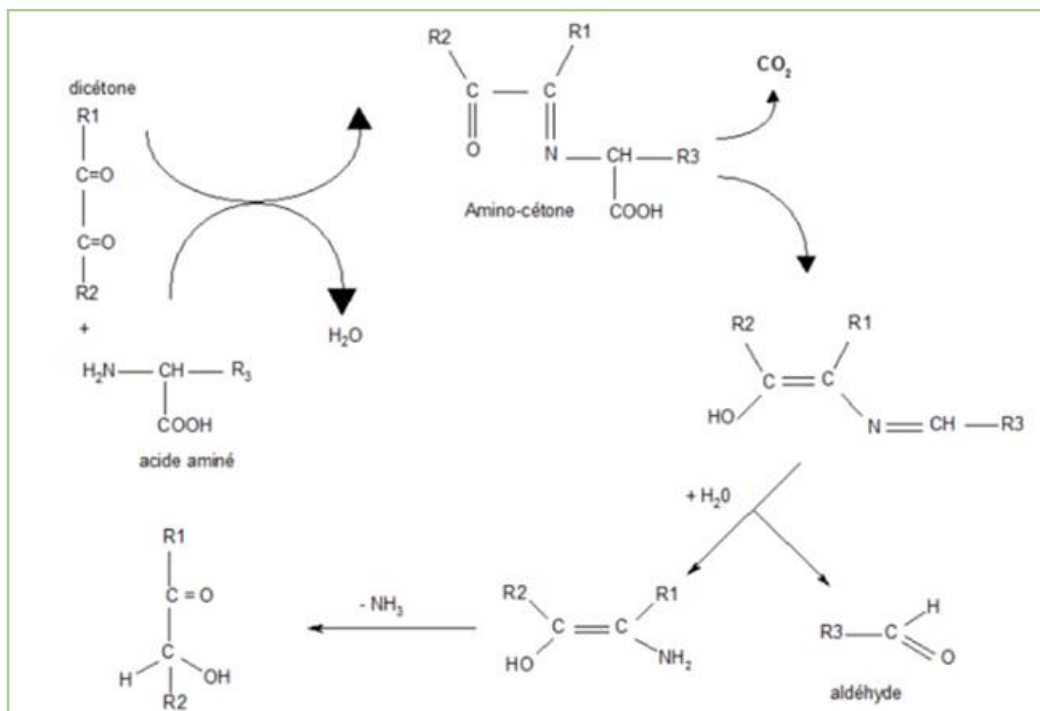
Au cours de cette phase, on peut constater 3 voies potentielles :

☞ Une déshydratation modérée : se traduit par une énoisation irréversible entre les carbones en position 2 et en position 3 et une perte du résidu aminé. Cette voie implique un passage par la formation d'un produit intermédiaire « 1-méthyl-2,3-dicarbonyl » qui est une réductone autocatalytique de la réaction de Maillard en passant par la dégradation de Strecker. Ce produit se fragmente délicatement en composés à fonction mono et dicarbonylée : furanone, cyclopentanone, isomaltol (69).

☞ Une déshydratation forte : Elle commence par la formation d'un ène-diol entre les carbones 1 et 2 de la glycosylamine N-substituée. Cet ène-diol subit un réarrangement en obtenant une double liaison 2, 3 et une désamination du carbone 1. Ce composé intermédiaire est une réductone et participe aussi à la dégradation de STRECKER.

Par cette voie, on peut obtenir des furfuraldéhydes après une perte d'une molécule d'eau et une cyclisation (69).

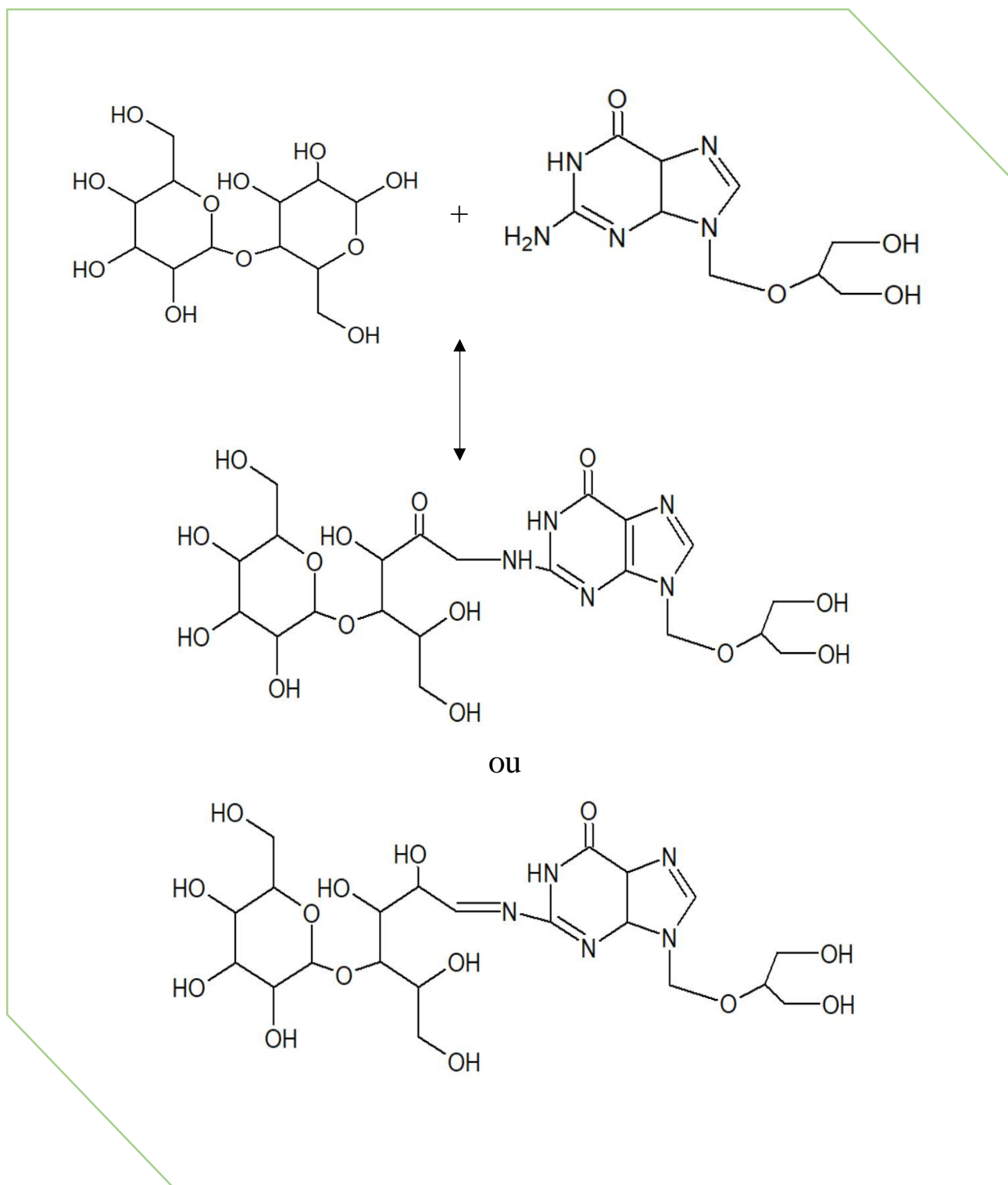
☞ Une dégradation de Strecker : après le passage obligatoire par les 2 voies précédentes, arrive le tour de cette dégradation qui consiste une voie inévitable. En général, cette dégradation est exprimée par une désamination oxydative et une décarboxylation. Plus précisément, les réductones issus de voies précédentes réagissent avec des  $\alpha$ -acides aminés, en produisant certains composés tels que : les aldéhydes, les pyrazines (69,70,74).



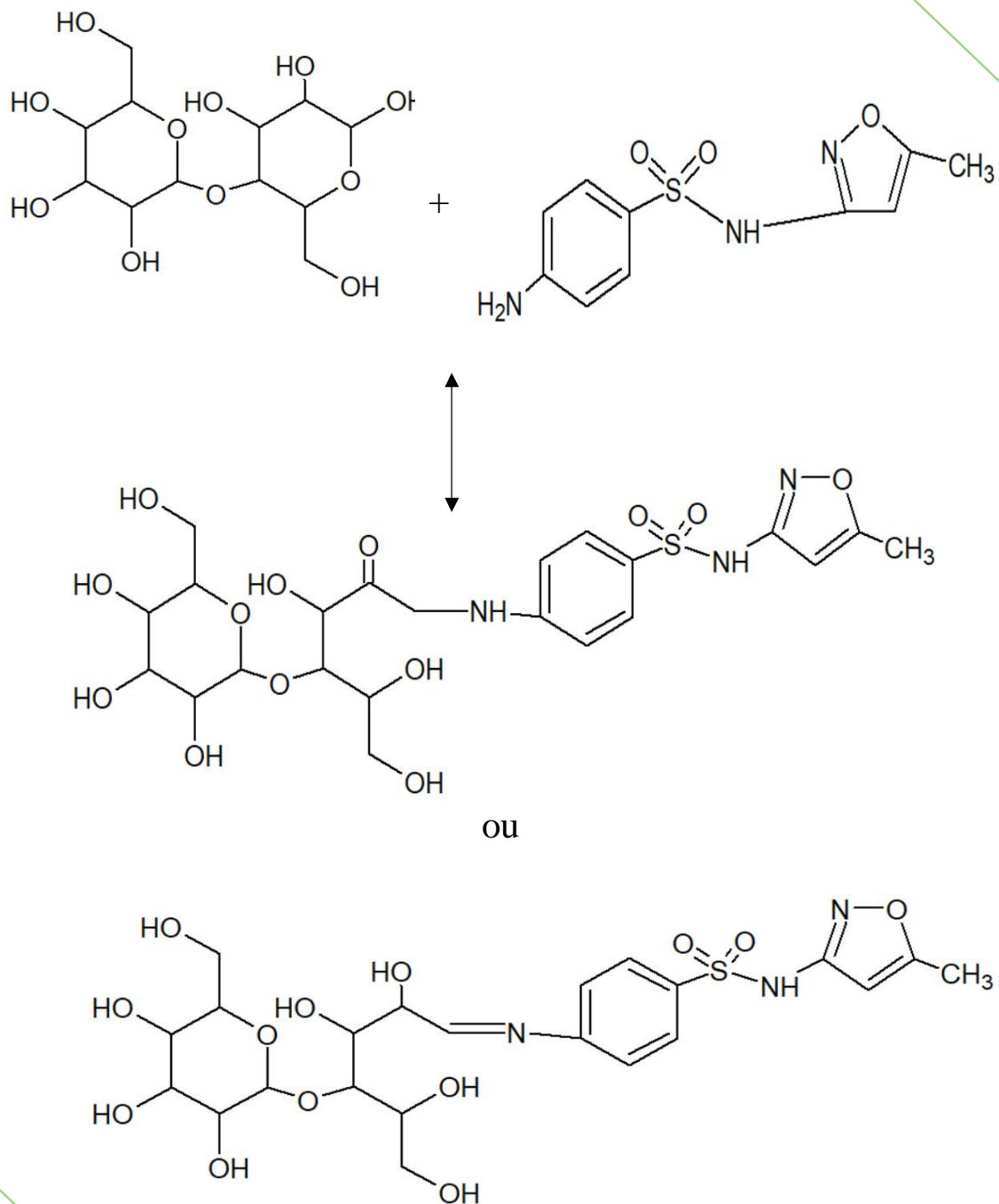
**Figure 15** : Exemple de réaction de dégradation de Strecker (69).

### 5-3- Condensation aldolique :

Une condensation aldolique ou « Aldolisation » est une réaction d'addition qui s'établit entre deux aldéhydes qui résultent de la phase 2. Cette aldolisation, catalysée soit en milieu acide soit en milieu basique, aboutit à la formation de  $\beta$ -hydroxyaldéhyde suivie d'une crotonisation (une déshydratation).



**Figure 16 :** Les structures proposées pour la réaction de Maillard entre le lactose et le Ganciclovir (75).



**Figure 17** : Les structures proposées pour la réaction de Maillard entre le lactose et le Sulfaméthoxazole (75).

*Méthodes d'étude  
des incompatibilités*



# Méthodes d'études

Lors de la formulation de n'importe quelle forme pharmaceutique, le doute de la présence des incompatibilités entre l'excipient et le PA, surtout les incompatibilités physico-chimiques, est toujours présent. C'est pourquoi, les formulateurs et les chimistes se réfèrent aux diverses méthodes physico-chimiques pour identifier ce genre d'incompatibilité durant l'étape de pré-formulation dans le but d'assurer une formulation réussie et stable de la forme voulue.

Dans cette partie, nous allons voir les méthodes les plus connues et les plus utilisées pour identifier les IPC entre les excipients et les PA.

## CHAPITRE V : METHODES THERMIQUES

Ces méthodes thermiques englobent l'ensemble des techniques qui permettent l'étude, en fonction de la température, une propriété physique ou une propriété chimique de la substance à étudier (76).

À titre indicatif, ces méthodes sont utilisées parfois couplées à d'autres techniques comme SM, IR, HPLC, IRTF ; ce qui permet l'amélioration de ces méthodes en assurant : une meilleure reproductibilité, une discrimination précise et plus d'informations.

### I. THERMOGRAVIMETRIE (TG) :

#### 1. Définition :

La thermogravimétrie représente une méthode qui permet le suivi de masse d'un échantillon qui se varie en fonction de la température et/ou du temps dans une atmosphère contrôlée (77).

#### 2. Principe :

Le principe de cette technique est basé sur le suivi des variations de la masse d'échantillon étudié tout le long du changement de la température (un échauffement ou un refroidissement).

#### 3. Appareillage :

Cette mesure est faite par les thermobalances qui comportent :

- Une balance analytique.
- Un four.
- Un dispositif d'introduction ou de purge de l'atmosphère du système.
- Un dispositif d'enregistrement.

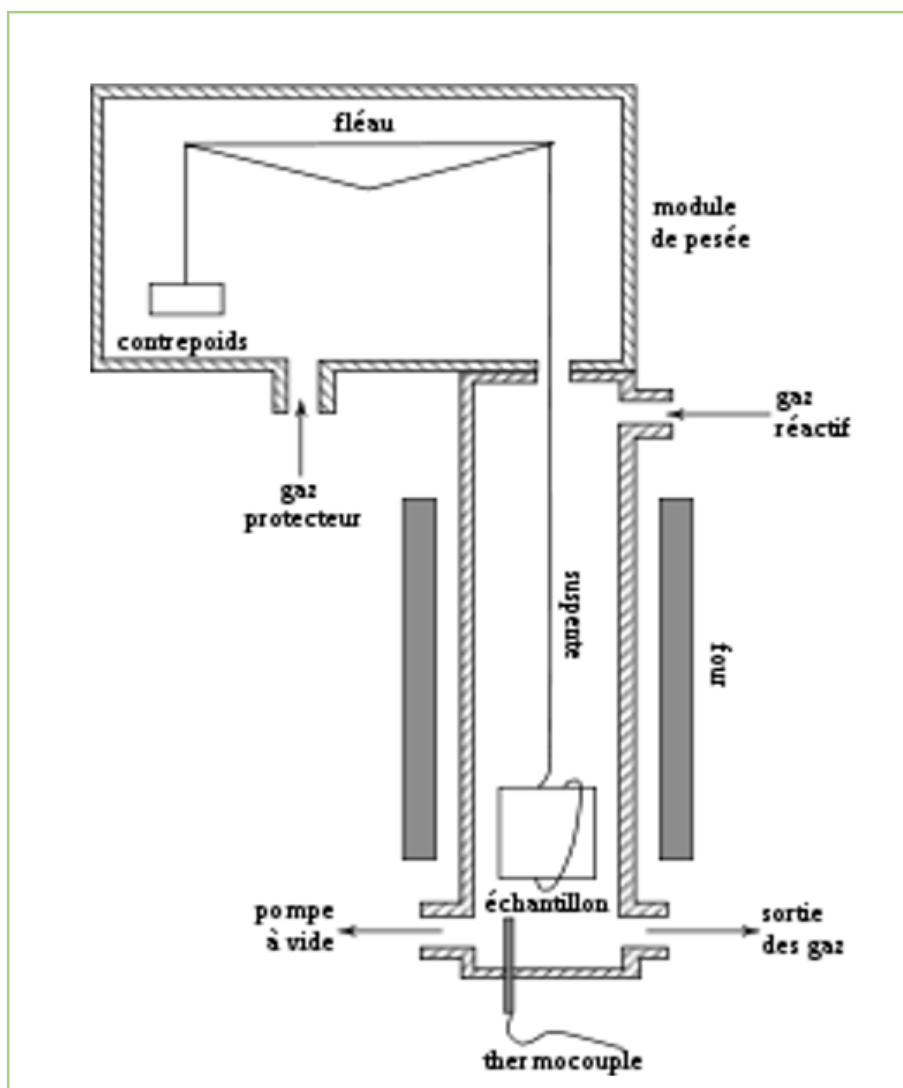
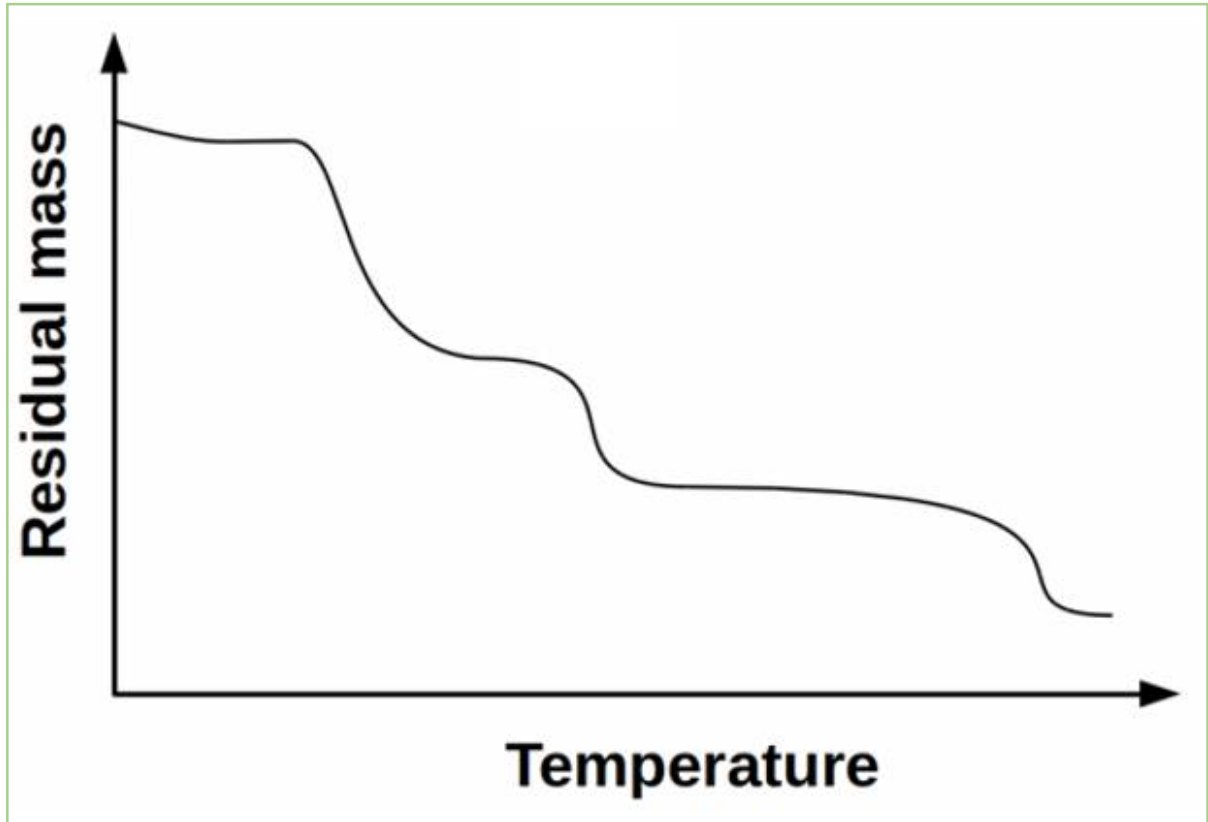


Figure 18 : Schéma du principe de la TG (78).



*Figure 19 : Exemple de courbe thermogravimétrique (79).*

En fait, la TG ne permet pas l'identification des fragments formés. C'est pour cela, la TG est souvent couplée à des méthodes analytiques telle que : la spectrométrie de masse (SM), la spectroscopie infrarouge, la chromatographie.

## **II. CALORIMETRIE DIFFERENTIELLE A BALAYAGE (DSC) :**

### **1. Définition :**

La DSC est une technique d'analyse thermique utilisée pour la caractérisation de changement d'état, de phase ou de structure d'un matériau (80).

### **2. Principe :**

Son principe repose sur la mesure des échanges de température (endothermiques ou exothermiques) à cause des transitions de phase au regard du temps et de la température dans une atmosphère contrôlée.

Le refroidissement ou l'échauffement de la substance étudiée aboutit à des réactions chimiques et/ou physiques.

La DSC permet la détermination de la température de cette transformation et la quantification de l'enthalpie qui lui est associée (81).

### **3. Appareillage :**

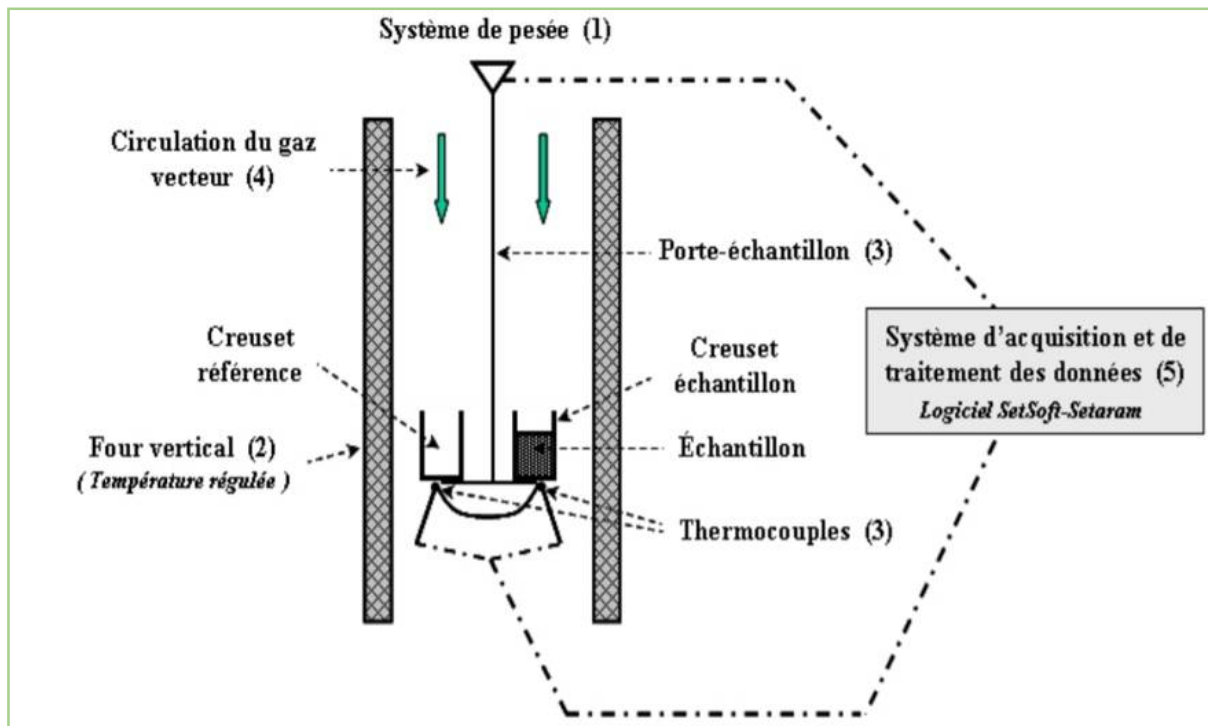


Figure 20 : Schéma détaillé du principe de la DSC (82) .

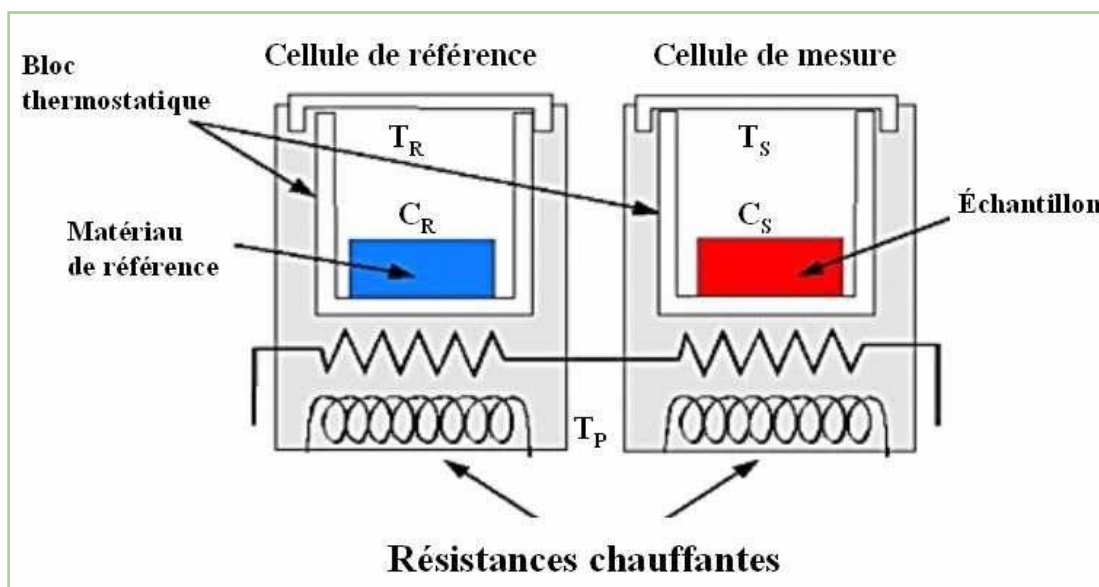


Figure 21 : Schéma simplifié du principe de la DSC (83).

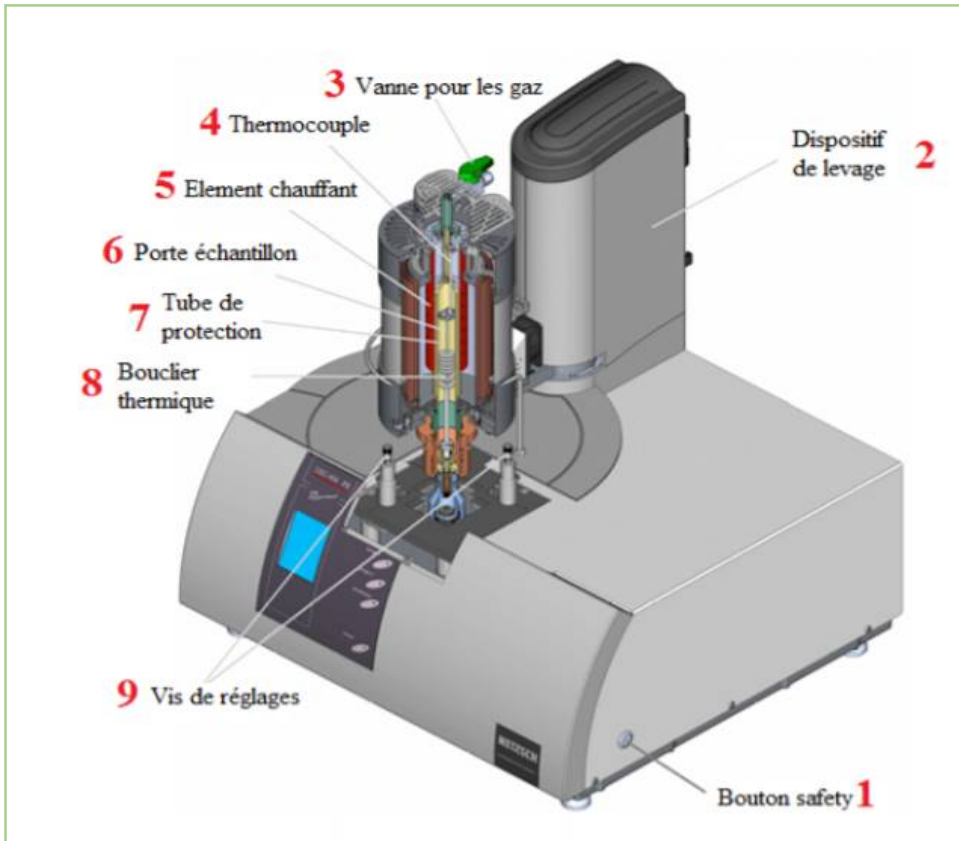


Figure 22 : Appareil de l'analyse DSC (80).

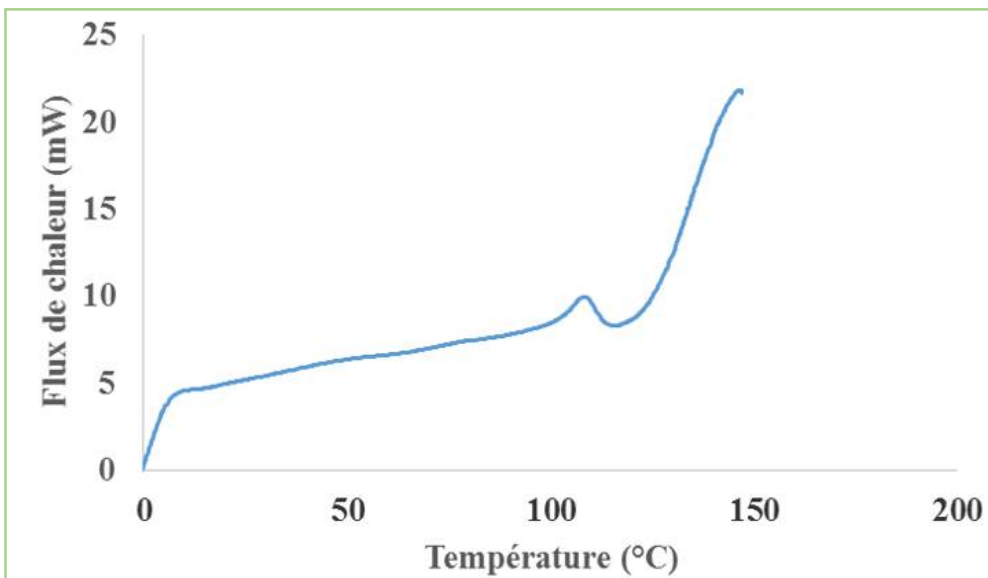


Figure 23 : Courbe typique de l'analyse DSC (84).

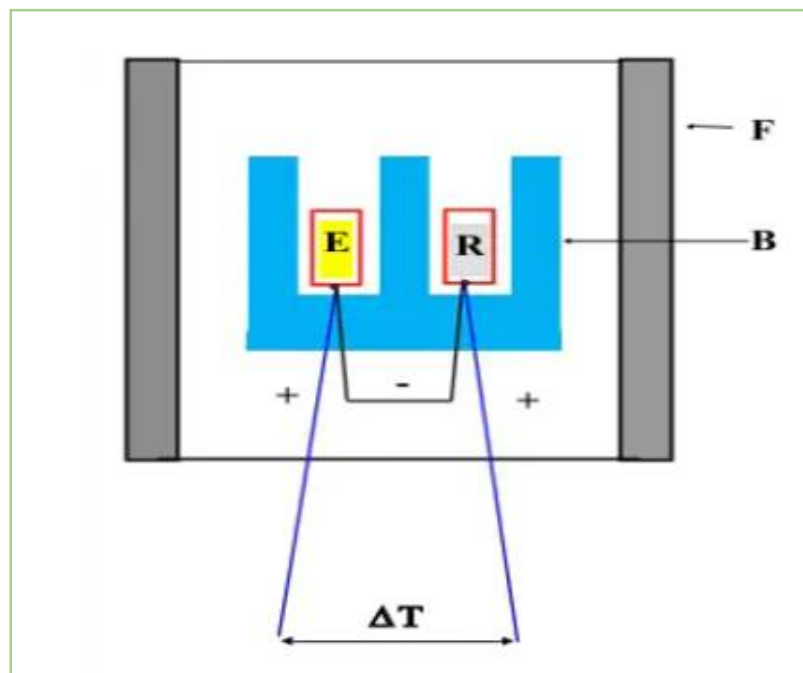
### III. ANALYSE THERMIQUE DIFFERENTIELLE (ATD) :

#### 1. Définition :

L'ATD est une technique qui permet la mesure de la différence de température entre un échantillon et une référence en fonction du temps ou de la température appliquée, quand ils subissent simultanément un balayage en température sous atmosphère contrôlée. Elle détecte n'importe quelle transformation de tous types de matériaux (81).

#### 2. Principe :

Cette analyse mesure la différence de température  $\Delta T$ , en fonction du temps ou de la température, entre un échantillon et une référence inerte thermiquement. Ces derniers sont soumis à une même loi d'échauffement ou de refroidissement dans une atmosphère contrôlée (85).

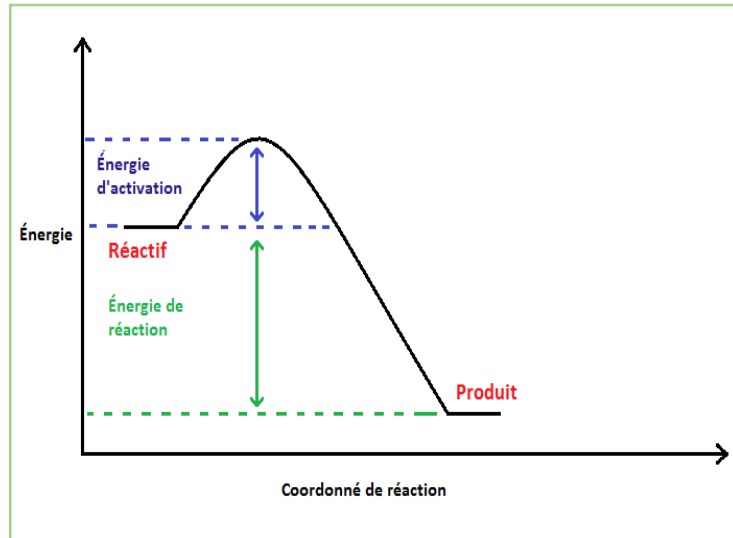


**Figure 24** : Schéma du principe de l'ATD ; B : bloc d'homogénéisation de la température, F : four à température  $T_e$ , R : référence, E : échantillon (86).

Le changement de la composition chimique et de la structure cristalline de l'échantillon se traduit par une courbe appelée « *la courbe thermique différentielle* ». Ce graphique est composé de pics endothermiques et d'autres exothermiques.

## 2-1- Transformation exothermique :

Au cours de cette transformation, le système libère de la chaleur vers l'extérieur : c'est une perte de l'énergie (85). Exemple : la cristallisation, l'oxydation.



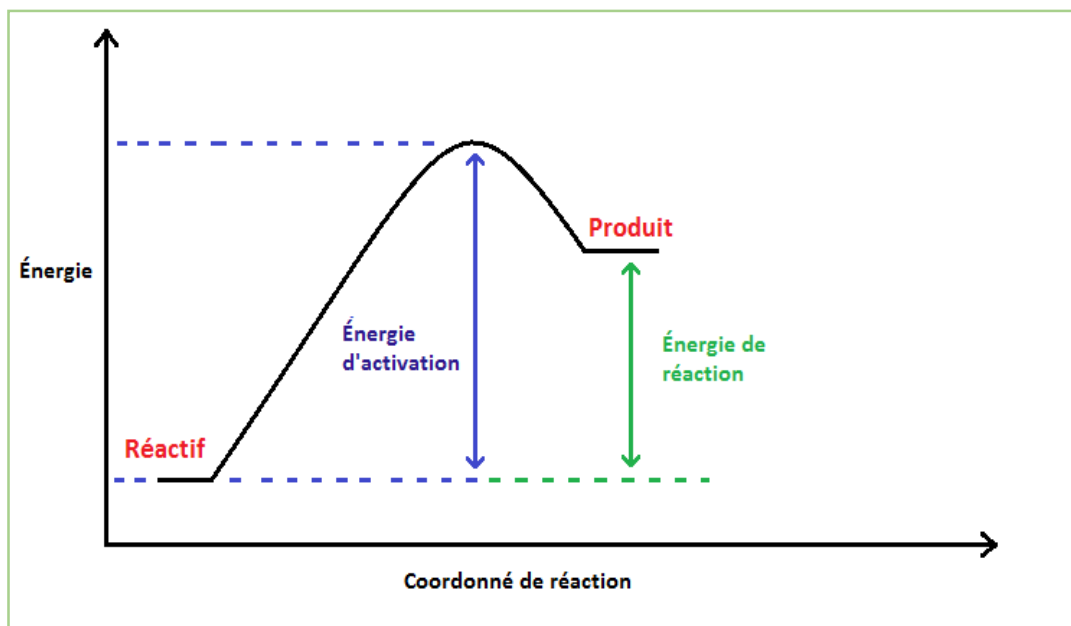
*Figure 25 : Exemple de courbe thermique différentielle d'une transformation exothermique (87).*

## 2-2- Transformation endothermique :

Au cours de cette transformation, le système absorbe de la chaleur fournie par l'extérieur : c'est un gain de l'énergie (85).

Exemple :

- Transitions de liquide à gaz : Vaporisation.
- Transitions de solide à liquide : Fusion.
- Transitions de solide à gaz : Sublimation.



*Figure 26 : Exemple de courbe thermique différentielle d'une transformation endothermique (87).*

### 3. Appareillage :

L'appareil est composé de 4 composantes essentielles :

- Le porte-échantillon.
- La source de la chaleur.
- Le système de régularisation de la température.
- Le système de traitement des données.

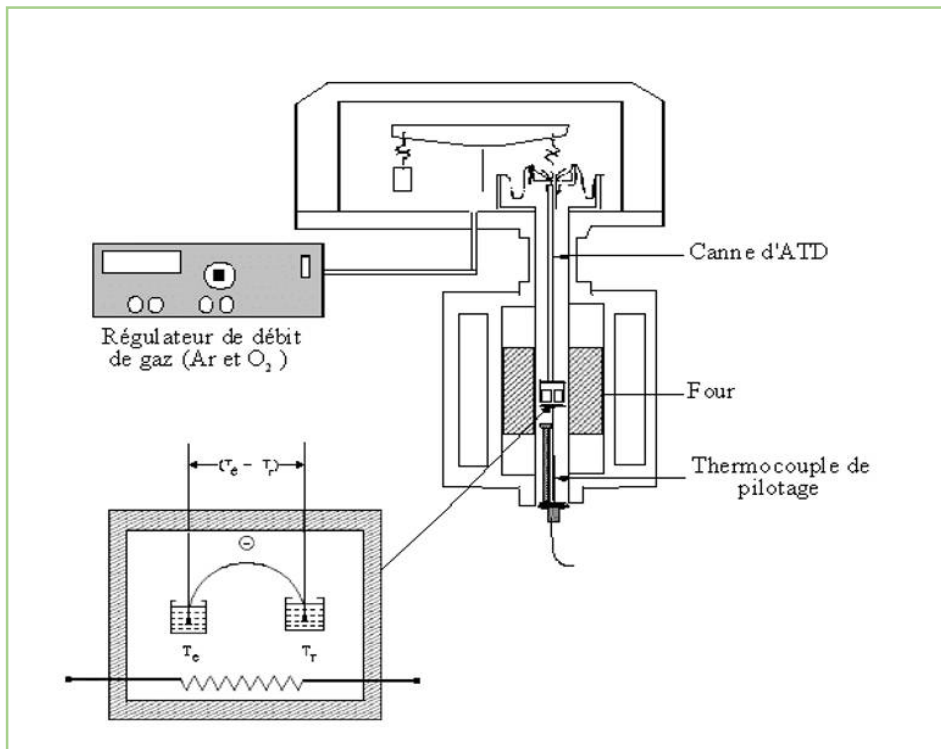


Figure 27 : Schéma du principe de l'ATD (88).

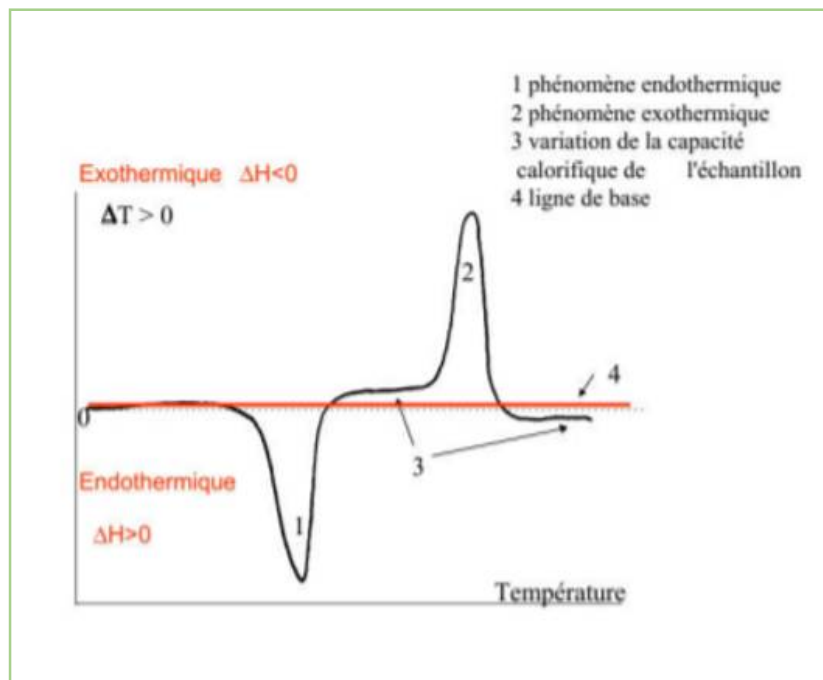


Figure 28 : Graphique montrant les différents phénomènes présents lors d'ATD (86).

## IV. MICROCALORIMETRIE ISOTHERME :

### 1. Définition :

Cette technique est basée sur l'utilisation des calorimètres qui se caractérisent par une sensibilité d'ordre micro watt ( $\mu\text{W}$ ) sous des conditions isothermes (81). Cette caractéristique permet de quantifier les très petits flux de chaleurs.

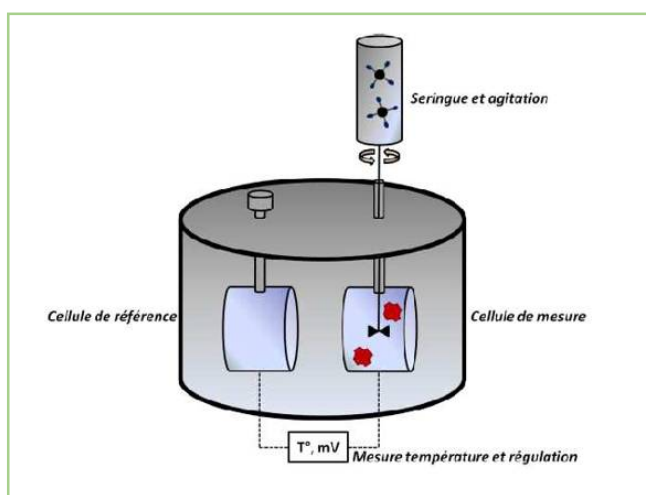
De plus, la microcalorimétrie isotherme est considérée comme une technique non destructive et non invasive. Aussi, elle ne se borne pas à l'analyse d'un seul état physique (81).

### 2. Principe :

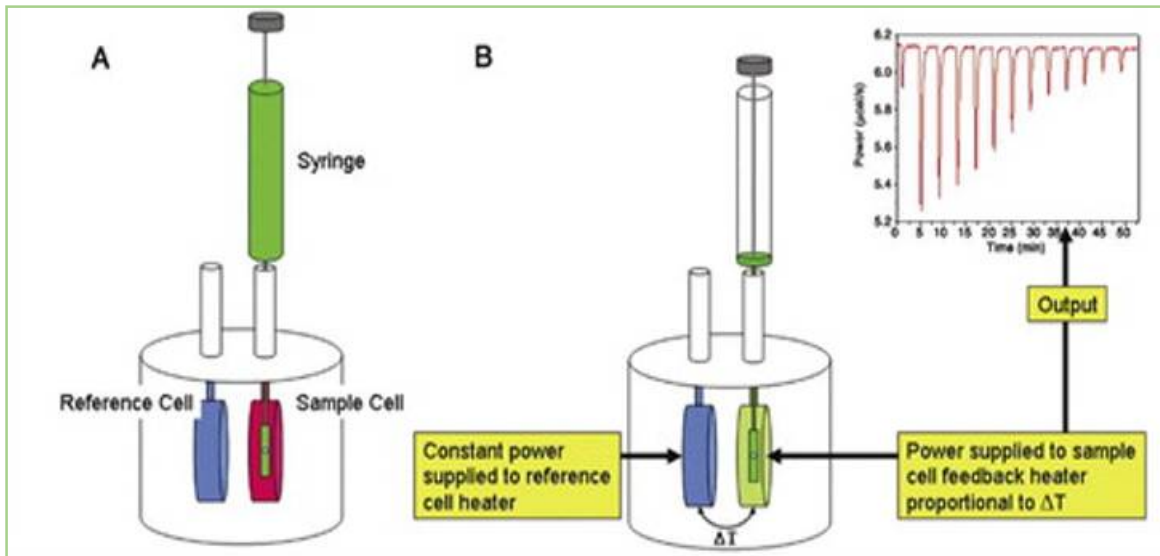
Le principe de technique est basé sur la qualification et la quantification de l'échange thermique (réactions exothermiques ou réactions endothermiques) qui résulte de phénomènes physiques et chimiques.

Cette mesure est effectuée à l'aide d'un microcalorimètre qui se caractérise par sa grande sensibilité. Cette dernière joue un rôle très important dans la détection des flux de chaleur très minimes pour les convertir en signal électrique significatif (81).

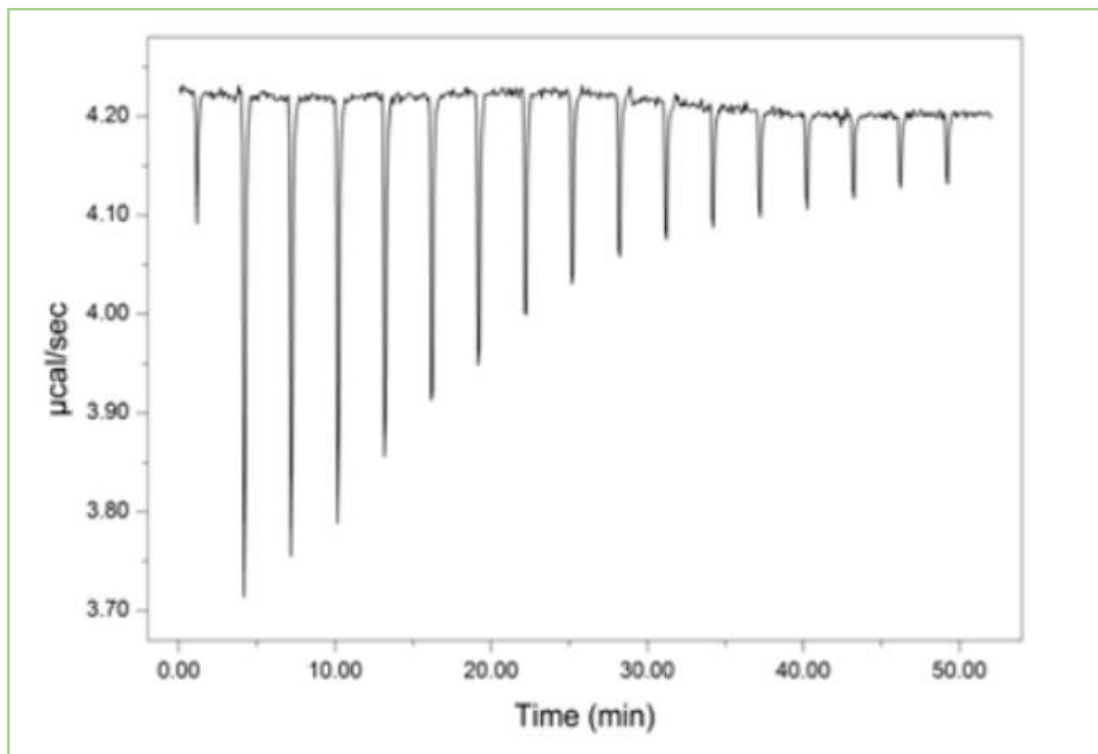
### 3. Appareillage :



*Figure 29 : Représentation schématique d'un microcalorimètre (89).*



*Figure 30 : Schéma du principe de la microcalorimétrie (90).*



*Figure 31 : Exemple d'un enregistrement par un microcalorimètre (91).*

## CHAPITRE VI : METHODES SPECTROSCOPIQUES

### I. SPECTROMETRIE DE MASSE :

#### 1. Définition :

La spectrométrie de masse est une technique qui permet la détermination des masses moléculaires des substances à étudier, leur identification et leur quantification (92).

#### 2. Principe :

Il est basé sur l'ionisation et la fragmentation des molécules étudiées. Cette ionisation provoque une accumulation d'énergie qui aboutit à la rupture des liaisons en donnant des fragments qui caractérisent la molécule concernée. Ces fragments sont séparés par l'analyseur après leur accélération, grâce à un champ magnétique, en se référant au rapport  $m/z$ , pour obtenir à la fin un spectre de masse.

#### 3. Appareillage :

L'analyse se fait à l'aide d'un spectromètre de masse qui est composé généralement de (93) :

- Une source.
- Un analyseur.
- Un détecteur.
- Un système d'acquisition et de traitement des données.

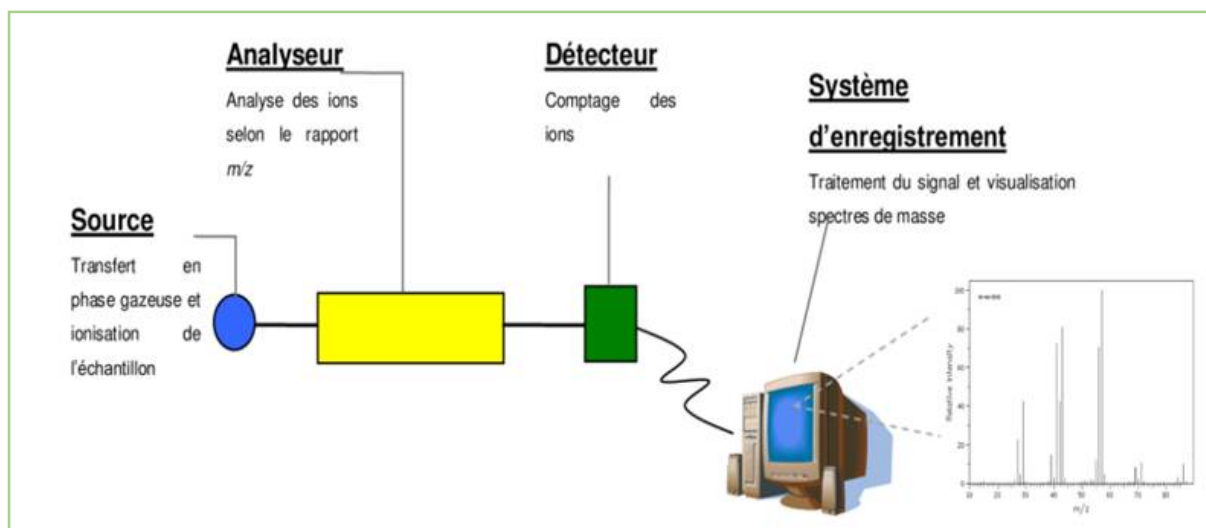


Figure 32 : Schéma du principe de la spectroscopie de masse (94).

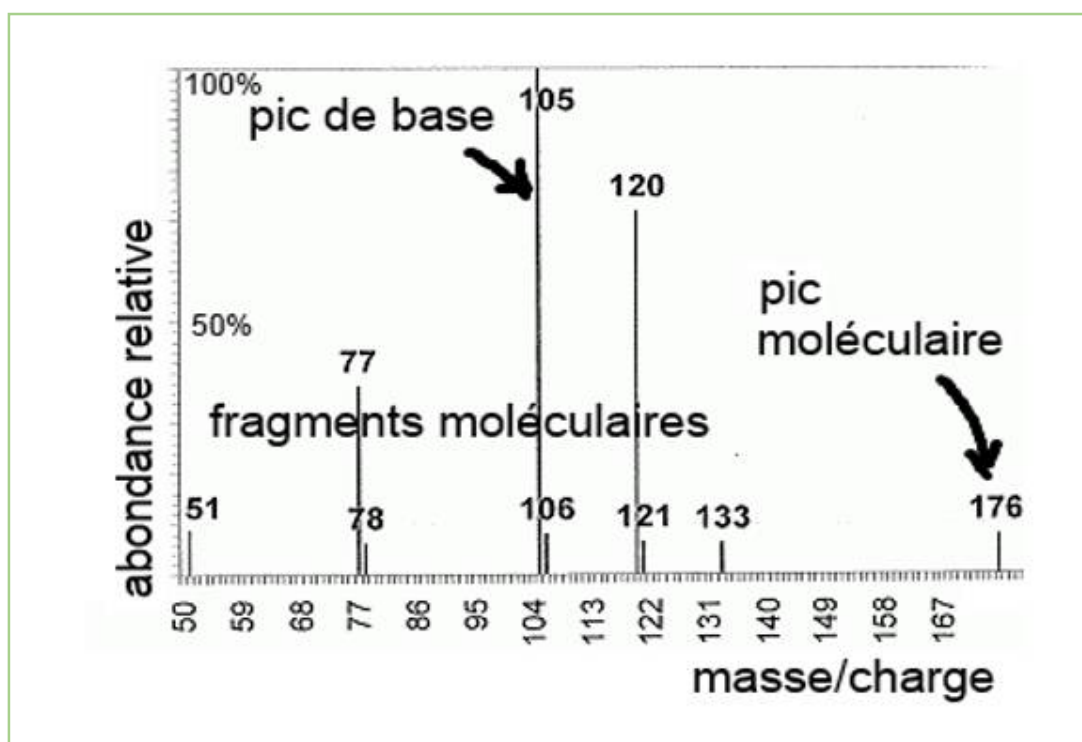


Figure 33 : Exemple d'un spectre de masse (95).

## II. SPECTROSCOPIE INFRAROUGE :

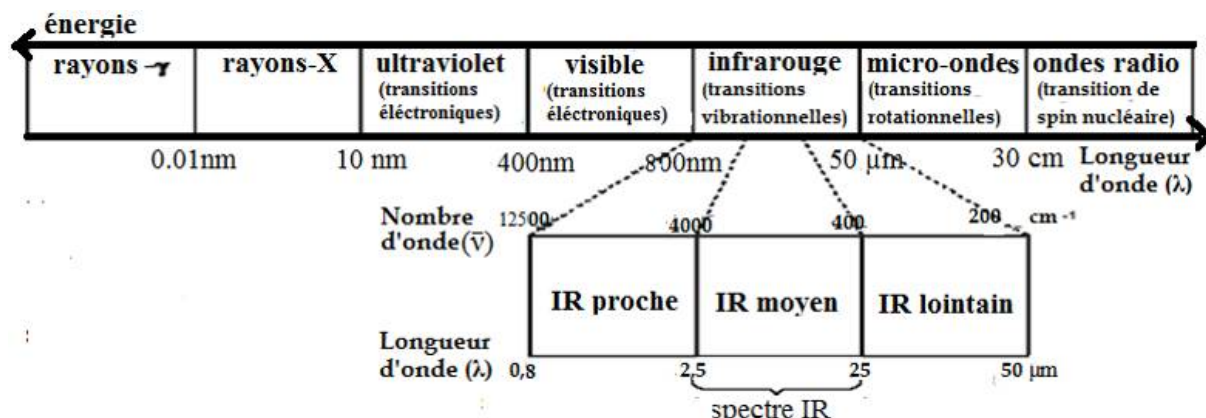
### 1. Définition :

C'est une méthode d'identification et de dosage non destructif, qui est basée sur l'absorption (ou la réflexion) des radiations électromagnétiques (96). C'est une spectroscopie de bandes.

- IR proche : 0,8 à 2,5  $\mu\text{m}$ , cette partie est importante dans les applications quantitatives car elle ne fournit pas beaucoup d'informations sur la structure des composés (96).

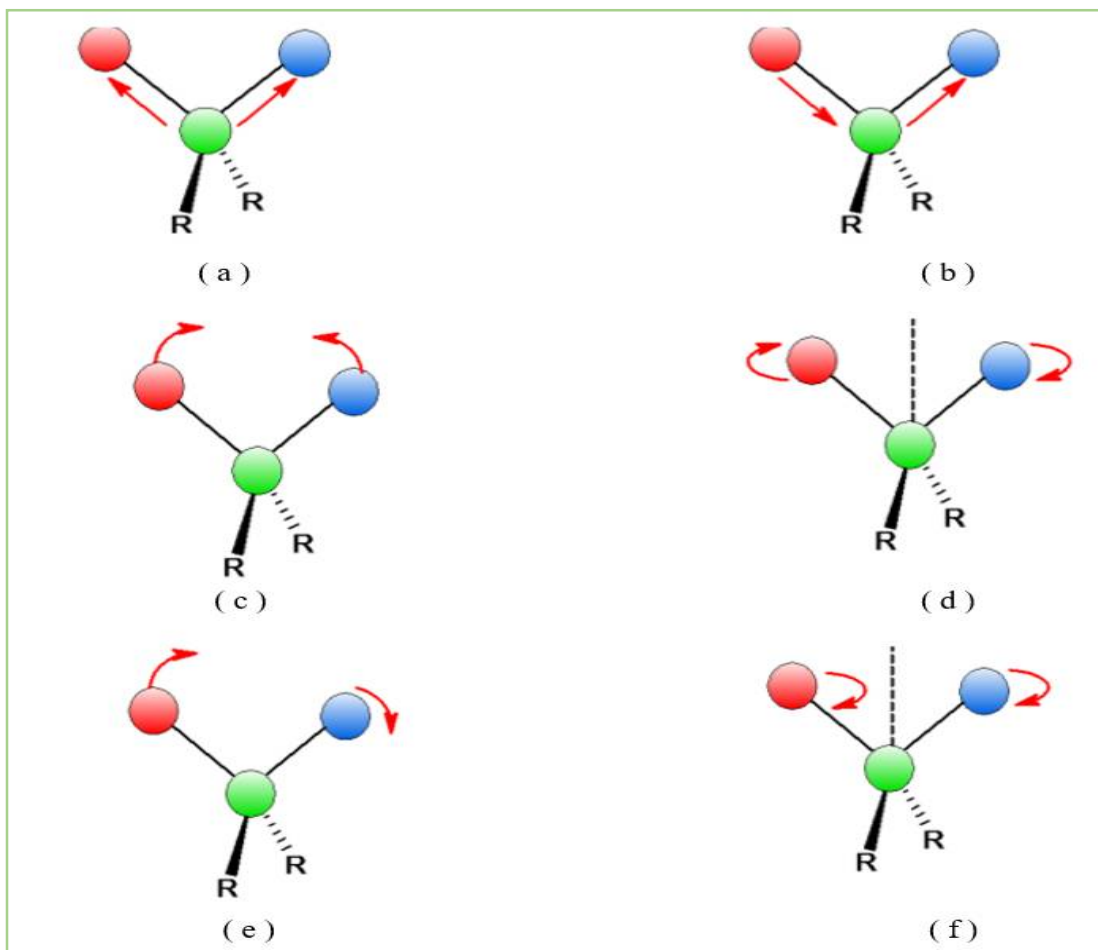
- IR moyen : 2,5 à 25  $\mu\text{m}$ , la partie la plus accessible qui présente beaucoup d'informations. Elle permet d'établir une empreinte digitale facilitant l'identification des composés (96,97).

- IR lointain : 25 à 50  $\mu\text{m}$ , réservé au domaine de la recherche (96).

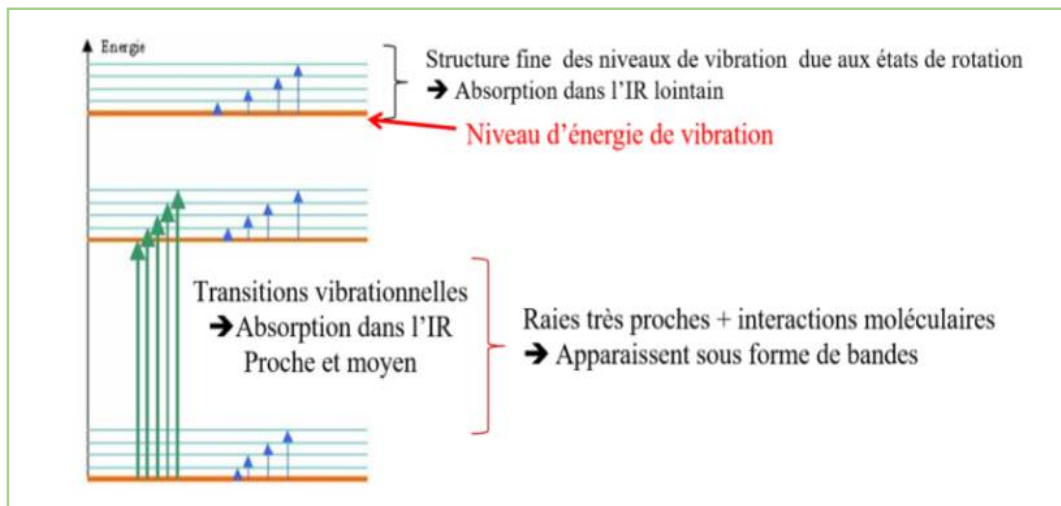


### 2. Principe :

Le principe de cette technique repose sur l'absorption de la lumière : un rayonnement infrarouge par la molécule étudiée, plus précisément les liaisons chimiques. L'énergie du rayonnement provoque des vibrations moléculaires (élongation ou déformation). On mesure, à l'aide d'un spectromètre, l'intensité lumineuse absorbée en fonction du nombre d'onde pour obtenir un spectre infrarouge (97–99).



**Figure 34** : Les modes de vibration : (a) Elongation symétrique, (b) Elongation asymétrique, (c) Vibration de déformation symétrique dans le plan (cisaillement), (d) Vibration de déformation symétrique hors du plan (torsion), (e) Vibration de déformation asymétrique dans le plan (rotation plane), (f) Vibration de déformation hors du plan (balancement) (100).



*Figure 35 : les niveaux d'énergie vibrationnelle (101).*

### 3. Appareillage :

Il y'a deux types (96,98,101):

- Spectromètre à balayage, le plus ancien.
- Spectromètre à transformée Fourier (IRTF).

Le premier est composé de :

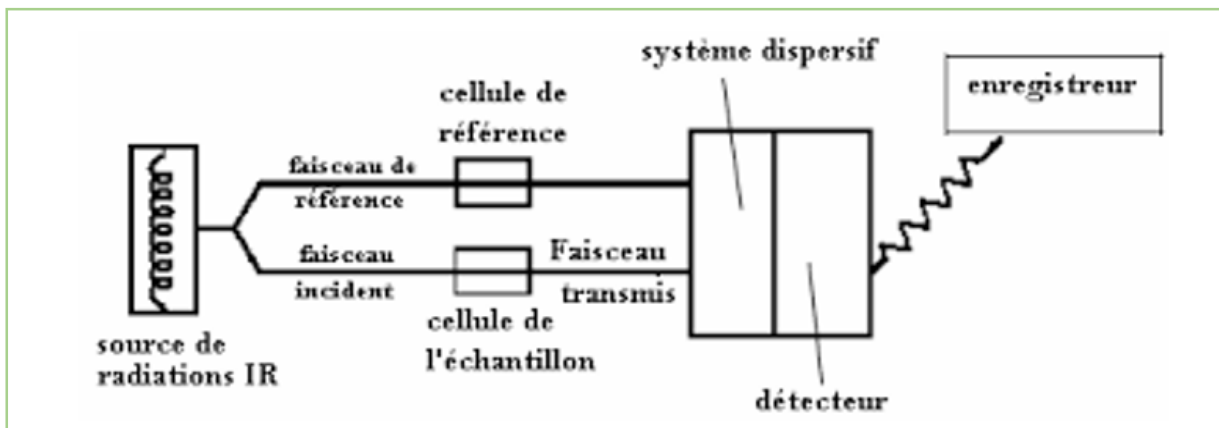
- Une source.
- Un échantillon.
- Un système dispersif.
- Un détecteur.

Le deuxième est composé de :

- Une source.
- Un interféromètre de Michelson.
- Un échantillon.
- Un détecteur.

### 3-1- Système dispersif utilisé dans un spectromètre IR à balayage :

Le rayonnement provenant de la source est divisé en 2 faisceaux (référence et échantillon). Ce rayonnement traverse le compartiment échantillon et, grâce à un miroir à secteur tournant, est recombinaé au faisceau de référence. Puis, ce faisceau recombinaé passe par la fente du monochromateur à réseau. Une bande étroite de longueur d'onde est transmise au détecteur par la fente de sortie. Le détecteur établit électroniquement le rapport d'énergie des deux faisceaux (% T) (98).



*Figure 36 : Schéma du principe de la spectroscopie infrarouge à balayage (102).*

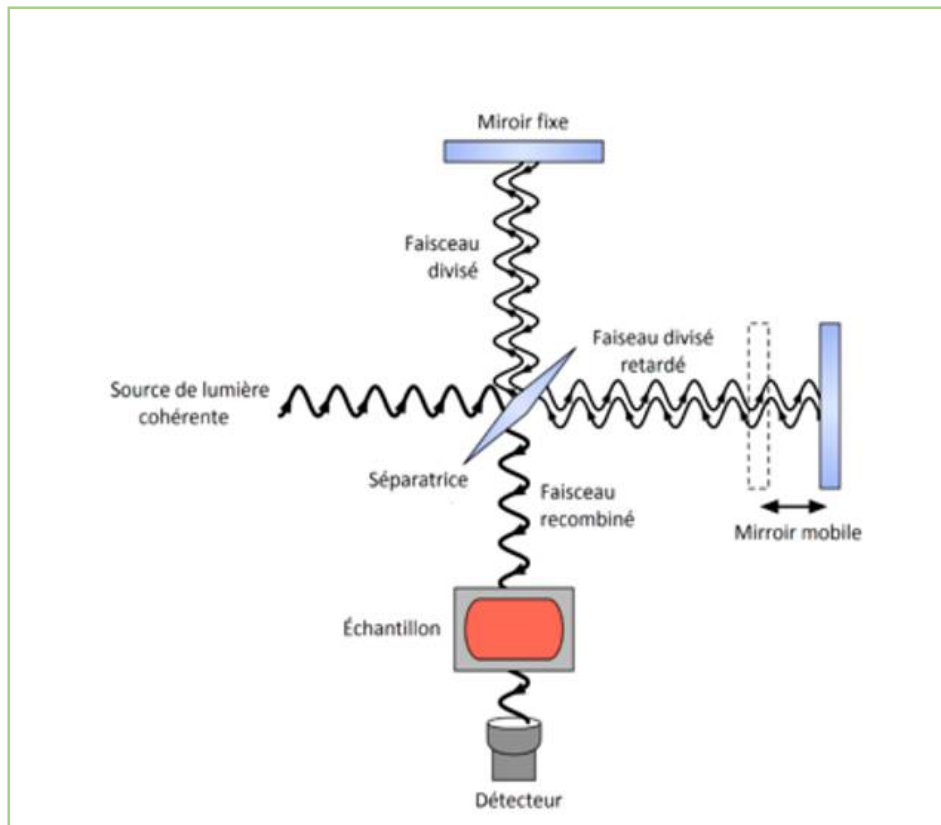
### 3-2- Interféromètre de Michelson utilisé dans un spectromètre IRTF:

L'interféromètre comprend un diviseur de faisceau (ou séparatrice), un miroir fixe et un miroir mobile. La lumière infrarouge (IR) émise par la source est dirigée vers le diviseur de faisceau qui divise le faisceau de lumière en 2 parties égales de même énergie (le diviseur est un miroir semi-transparent). La première moitié du faisceau passe à travers le diviseur en direction du miroir mobile, l'autre moitié est réfléchi sur le diviseur en direction du miroir fixe situé à une distance fixe du diviseur.

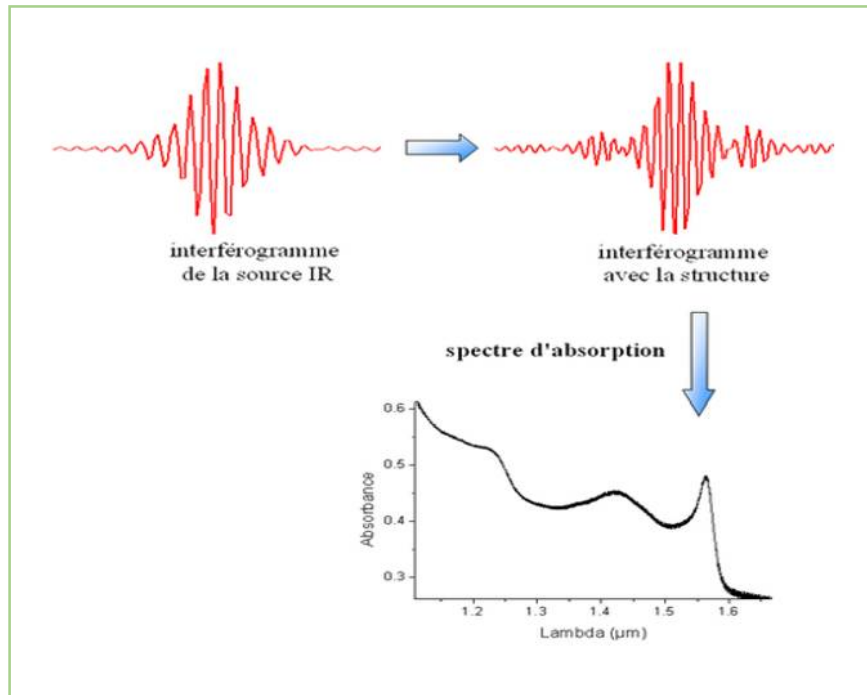
Les deux faisceaux sont réfléchis à la surface des deux miroirs et se recombinaent sur le diviseur créant alors des interférences constructives ou destructives suivant la position du miroir mobile par rapport au miroir fixe. Le faisceau résultant passe ensuite à travers l'échantillon où il se produit une absorption sélective. L'énergie qui atteint le détecteur est la

somme d'énergie des deux faisceaux. Le signal transmis au cours du temps par le détecteur est traduit sous forme d'interférogramme qui sera traité, par la suite, par transformée de FOURIER.

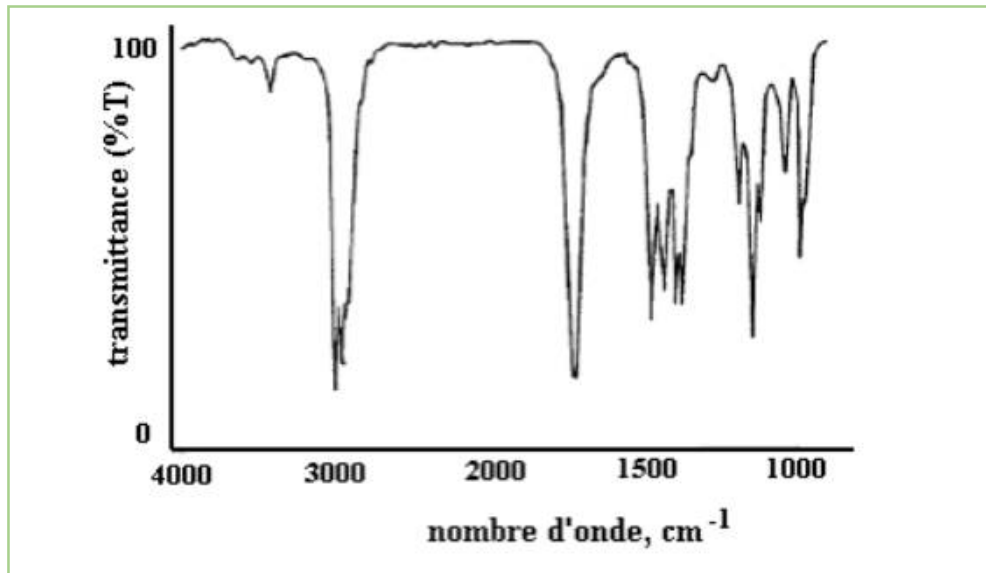
C'est un processus mathématique permettant de décomposer un signal complexe, en fonction du temps, en une somme de signaux simples de fréquences connues périodiques (98).



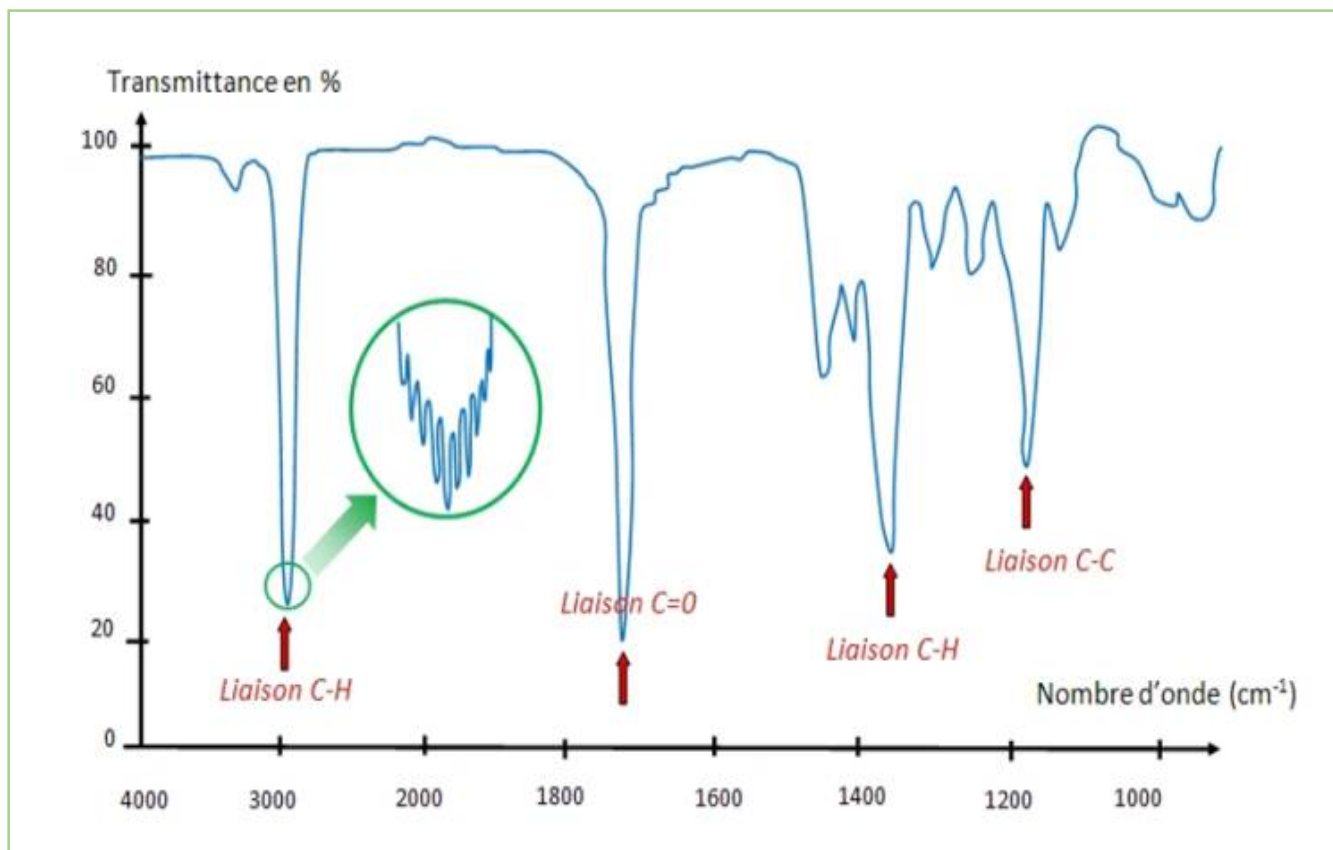
**Figure 37 :** Spectromètre à transformée Fourier (IRTF) (103).



*Figure 38 : Spectre d'absorption après un traitement mathématique du signal par transformée de Fourier (104).*



*Figure 39 : Un spectre infrarouge (101).*



*Figure 40 : Exemple de spectre infrarouge d'une cétone (105).*

## V. DIFFRACTION DES RAYONS X :

### 1. Définition :

La diffraction des rayons X est une technique non destructive qui étudie la structure cristalline. Elle est exploitée dans le but de réaliser une analyse qualitative et quantitative d'un échantillon dit polycristallin (106).

### 2. Principe :

Le principe de la DRX repose sur l'étude des interactions entre l'échantillon étudié et les faisceaux monochromatiques de rayons X : l'échantillon diffracte les rayons X dans l'espace.

Dès que cet échantillon est en contact avec les rayons, plusieurs phénomènes se manifestent :

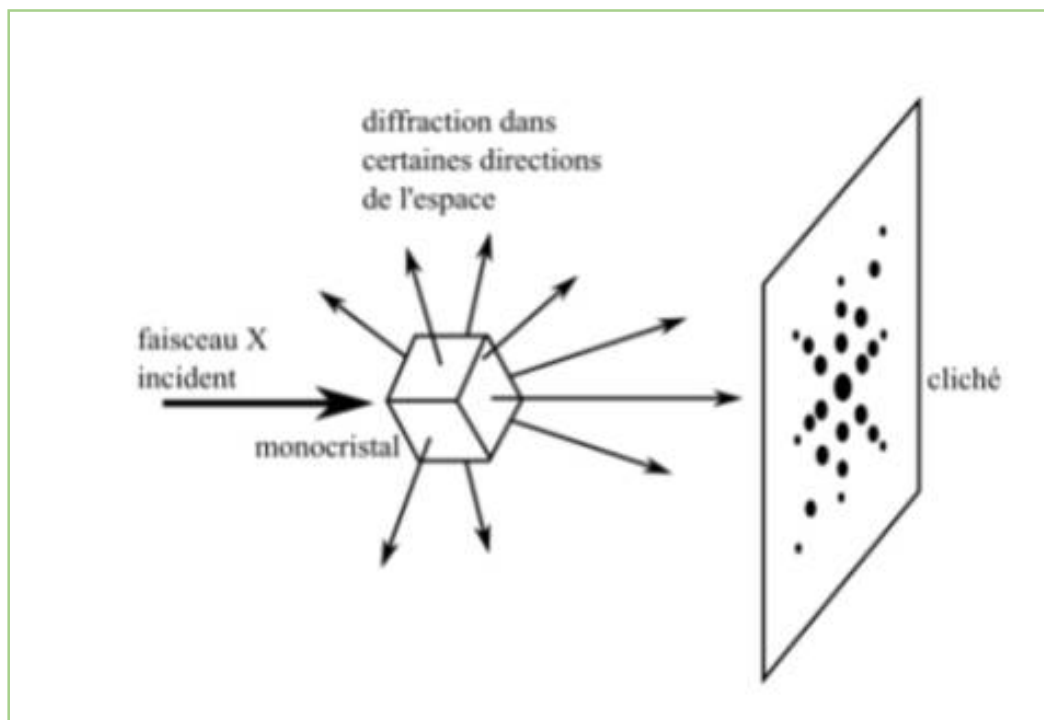
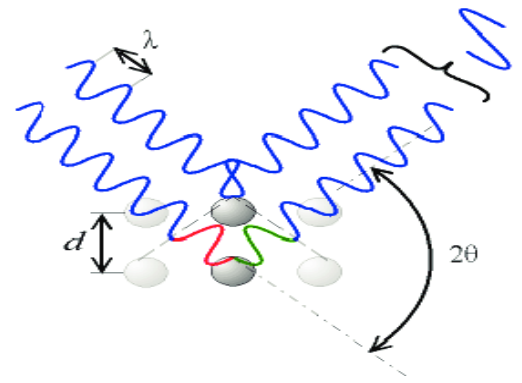
- L'absorption : l'énergie absorbée est transformée en chaleur.
- La transmission : d'une partie de rayons X qui n'interagit pas avec l'échantillon.
- La fluorescence : une émission d'un rayonnement X secondaire lors de l'excitation du matériau par le rayonnement X incident utilisé pour déterminer la composition chimique des matériaux.
- La diffusion : représenté par un changement de direction d'une particule ou par l'émission d'un photon. Cette diffusion peut impliquer ou non un changement d'énergie. On distingue 2 types de diffusion : une diffusion élastique ou diffusion Rayleigh (absence du changement d'énergie) et une diffusion inélastique ou diffusion Compton (présence du changement d'énergie).

L'intensité des rayons X diffractés est mesurée à l'aide d'un diffractomètre en fonction de l'angle de déviation  $2\theta$  en donnant un diffractogramme (106–108) en appliquant la loi de Bragg :

$$\lambda.n = 2d.\sin\theta$$

Avec :

- $d$  : distance entre deux plans cristallographiques.
- $\theta$  : angle de Bragg = demi-angle de déviation (moitié de l'angle entre le faisceau incident et la direction du détecteur).
- $n$  : ordre de diffraction (nombre entier).
- $\lambda$  : longueur d'onde des rayons X.



**Figure 41** : Représentation simplifiée du principe de la diffraction des rayons X par un monocristal (109).

### 3. Appareillage :

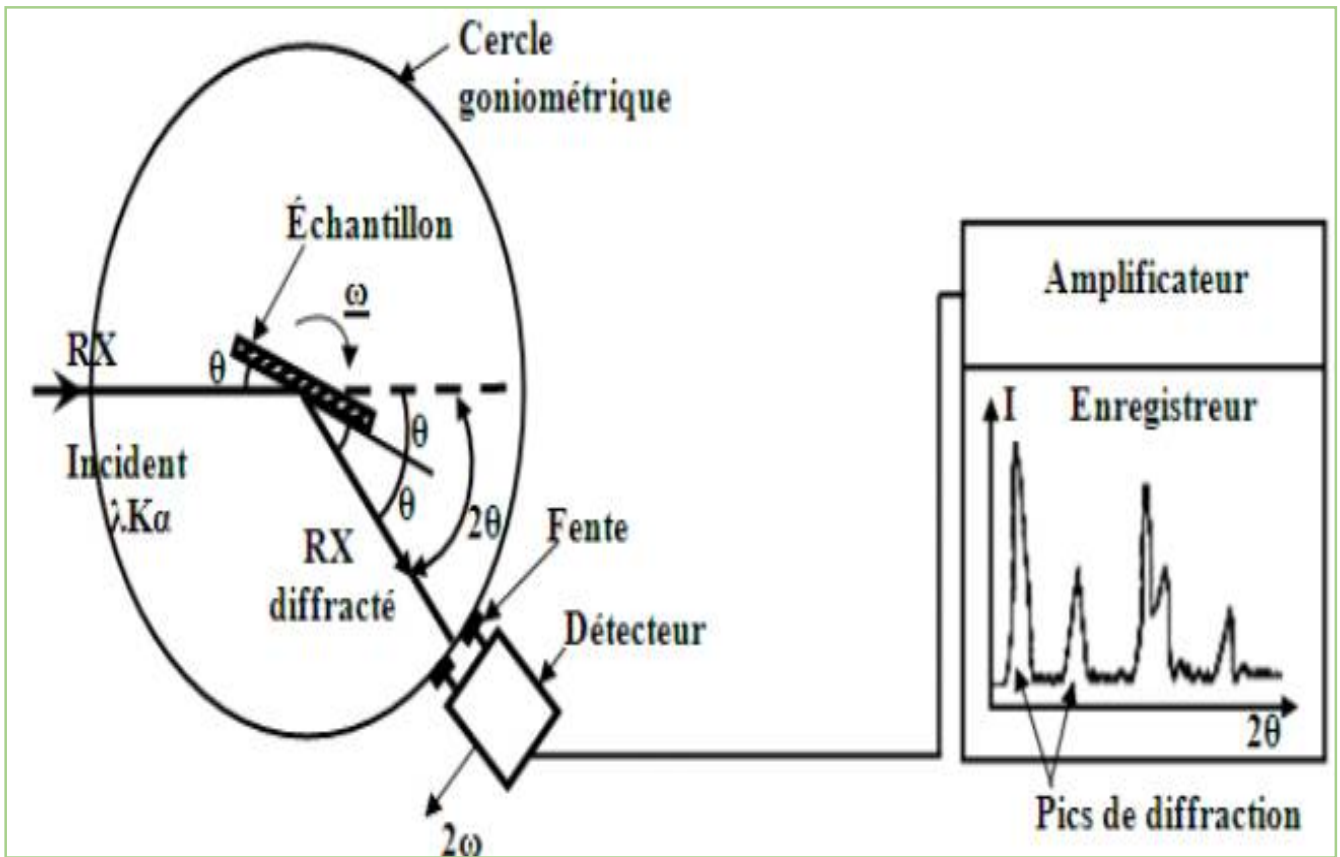


Figure 42 : Schéma d'un diffractomètre (110).

### **III. SPECTROSCOPIE DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE :**

#### **1. Définition :**

La spectroscopie de RMN est une spectrométrie d'absorption. Cette technique analytique aide à identifier la structure de molécules étudiées en exploitant leurs propriétés magnétiques plus précisément leurs noyaux atomiques (111,112).

#### **2. Principe :**

Soumis à un champ magnétique, les noyaux atomiques, plus précisément les spins nucléaires, s'alignent dans la même direction ou dans la direction opposée du champ appliqué.

Ces types d'alignement se caractérisent de niveaux d'énergie différents :

- Énergie basse : le spin est aligné dans le même sens du champ magnétique.
- Énergie élevée : le spin est aligné dans le sens contraire du champ magnétique.

La résonance aura lieu quand les spins passent d'un niveau d'énergie favorable à un autre qui est défavorable : ce passage permet l'excitation des spins.

Après cette excitation et en fonction du temps, ils retournent à leur état d'équilibre (l'état initial) : c'est le phénomène de relaxation qui est accompagné d'un signal électrique est capté par le détecteur. Ce signal se traduit en spectre RMN à l'aide d'un enregistreur (113,114).

### 3. Appareillage :

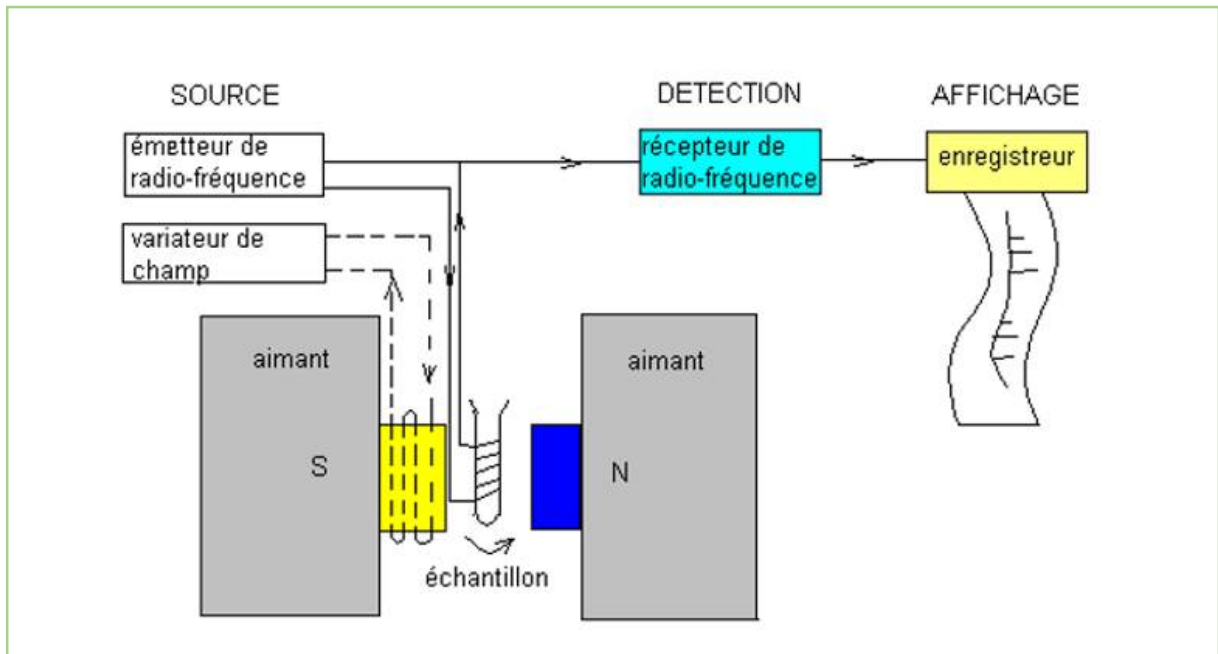


Figure 43 : Schéma du principe de la RMN (112).

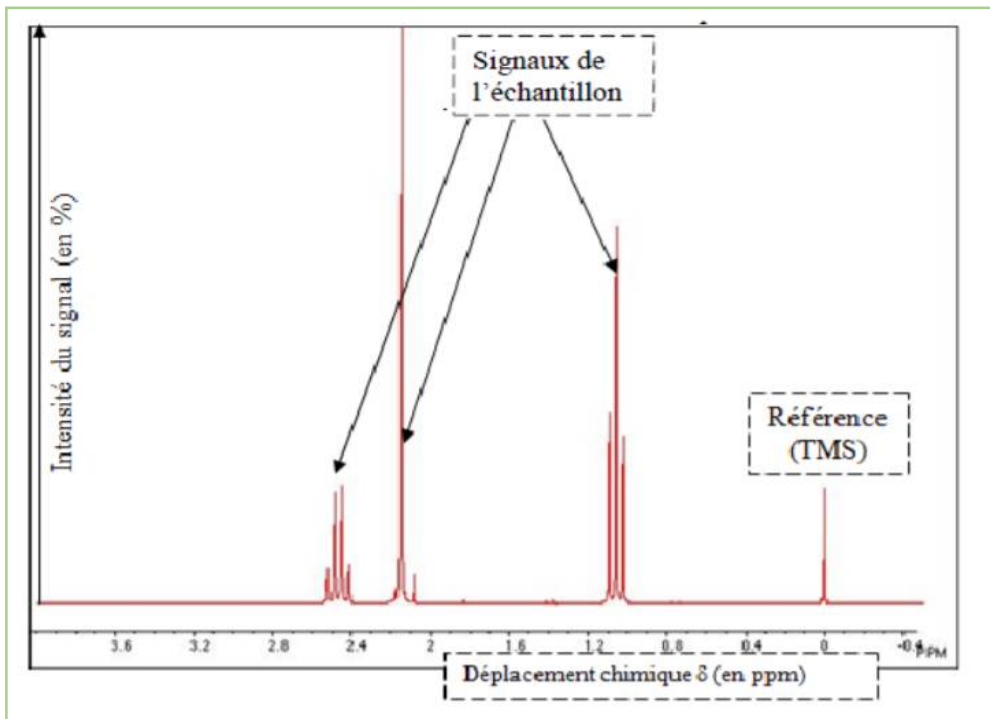


Figure 44 : Un spectre RMN (115).

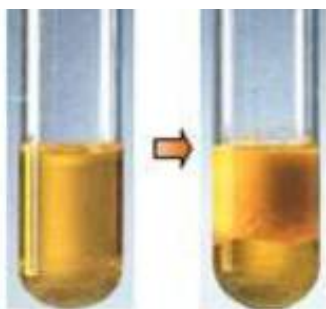
# CHAPITRE VII : IDENTIFICATION PAR DES REACTIONS CHIMIQUES

La réaction de Maillard aboutit à la formation de divers produits, à savoir : les polymères azotés et non azotés, les mélanoidines (qui sont responsables de la coloration brune) et les aldéhydes. Ces derniers peuvent être identifiés à l'aide de plusieurs tests.

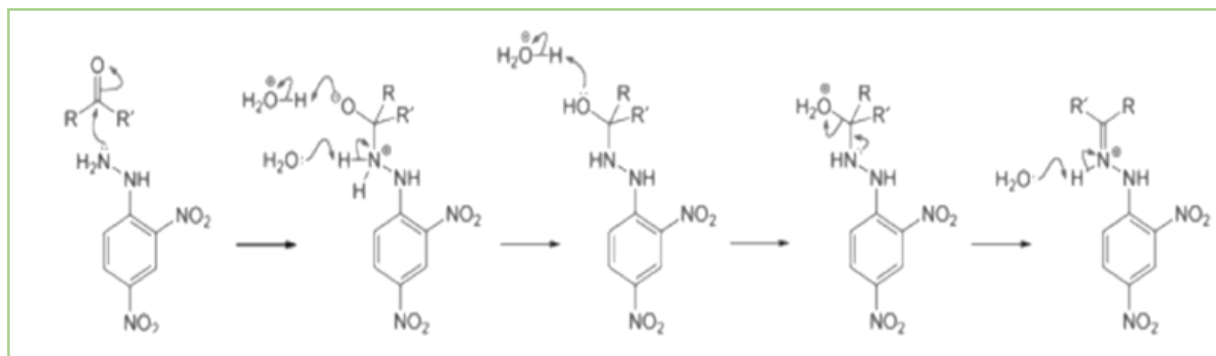
## I. TEST PAR LE REACTIF 2,4 D.N.P.H :

### 1. Principe :

Ce test est basé sur l'utilisation du réactif 2,4 D.N.P.H ou 2,4-dinitrophénylhydrazine. En présence d'un aldéhyde (ou une cétone), on constate l'apparition d'un précipité jaune-orangé.



### 2. Réaction :

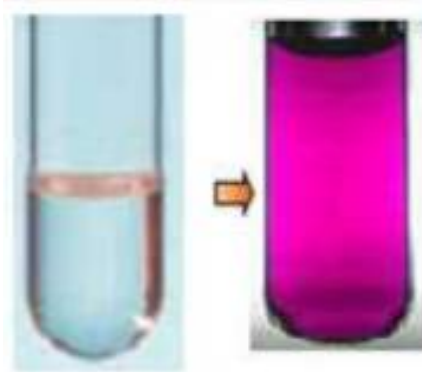


*Figure 45 : Mécanisme de la réaction entre le groupe carbonyle et le réactif 2,4 D.N.P.H (116).*

## II. TEST PAR LE REACTIF DE SCHIFF :

### 1. Principe :

À froid et en milieu non basique, l'ajout du réactif de Schiff aboutit à l'apparition d'une coloration pourpre indiquant la présence d'aldéhyde.



### 2. Réaction :

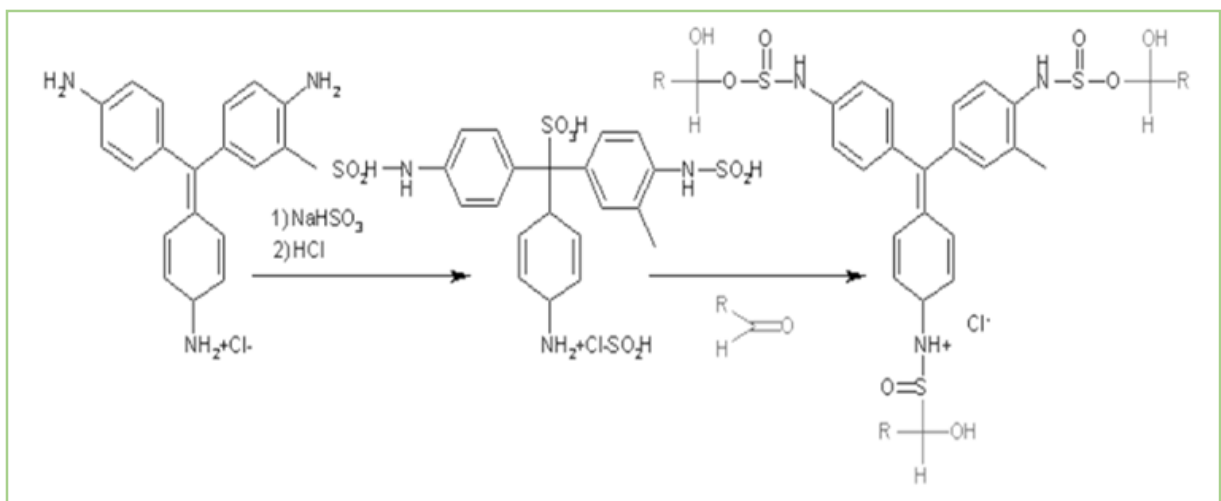
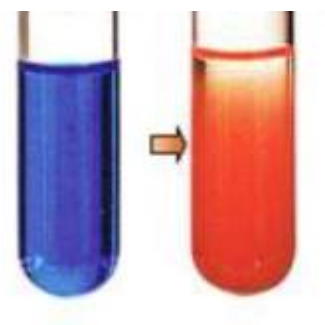


Figure 46 : Réaction entre le réactif de Schiff et un aldéhyde (117).

### III. TESTS A LA LIQUEUR DE FEHLING :

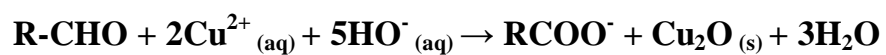
#### 1. Principe :

Durant la réaction, les ions cuivre oxydent l'aldéhyde pour produire un acide carboxylique et un précipité rouge-brique.



#### 2. Réaction :

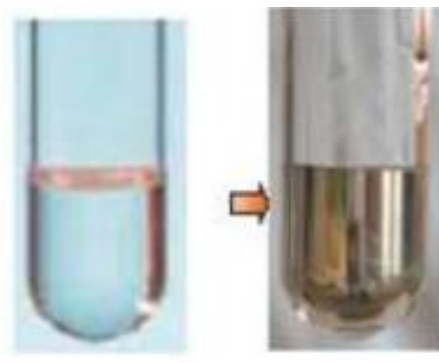
La réaction entre l'aldéhyde et la liqueur de Fehling, qui décrit la coloration rouge - brique :



## IV. TEST PAR LE REACTIF DE TOLLENS :

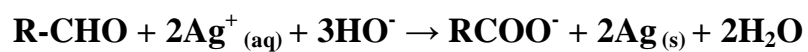
### 1. Principe :

Il repose sur l'oxydation de l'aldéhyde par le nitrate d'argent. Cette oxydation aboutit à l'apparition d'un dépôt d'argent ou « un miroir d'argent ».



### 2. Réaction :

La réaction entre l'aldéhyde et le réactif de Tollens ou nitrate d'argent ammoniacal, qui décrit le dépôt d'argent :



# CHAPITRE VIII : IDENTIFICATION DES INCOMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES ENTRE LES EXCIPIENTS ET LE PRINCIPE ACTIF

Dans ce chapitre, nous allons présenter quelques exemples d'identifications des IPC par les méthodes les plus utilisées pour établir ces études.

## I. EXEMPLE N°1 “ ÉTUDES DE COMPATIBILITE ENTRE LE CAPTOPRIL ET LES EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES UTILISES DANS LES FORMULATIONS DES COMPRIMES” :

### 1. Identifications des IPC par des méthodes thermiques (DSC et TG) :

#### 1-1- Matériels:

**-PA:** Captopril correspond à *1-(3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl)-(S)-L-proline*, qui est un inhibiteur d'enzyme de conversion d'angiotensine I en angiotensine II. Il est utilisé dans le traitement d'hypertension.

**-Excipients :** Lactose monohydraté, Stéarate de Magnésium, PVP, Dioxyde de silicone colloïdal, Cellulose microcristalline de granulométrie 101 et 102, Acide stéarique, Méthylcellulose, Éthylcellulose (118).

#### 1-2- Analyse :

##### 1-2-1- DSC :

- Les courbes DSC sont obtenues par une cellule de *Shimadzu modèle DSC-50*.
- Les échantillons sont mis dans des creusets en aluminium (2 mg d'échantillons) sous une atmosphère dynamique de N<sub>2</sub> avec un débit de 100 ml/min dans une gamme de température 25 à 500 °C.
- La cellule de DSC est calibrée avec de l'indium (T= 156,6 °C ;  $\Delta H_{\text{fusion}} = 28,54$  J/g) et du zinc (T= 419,6°C).

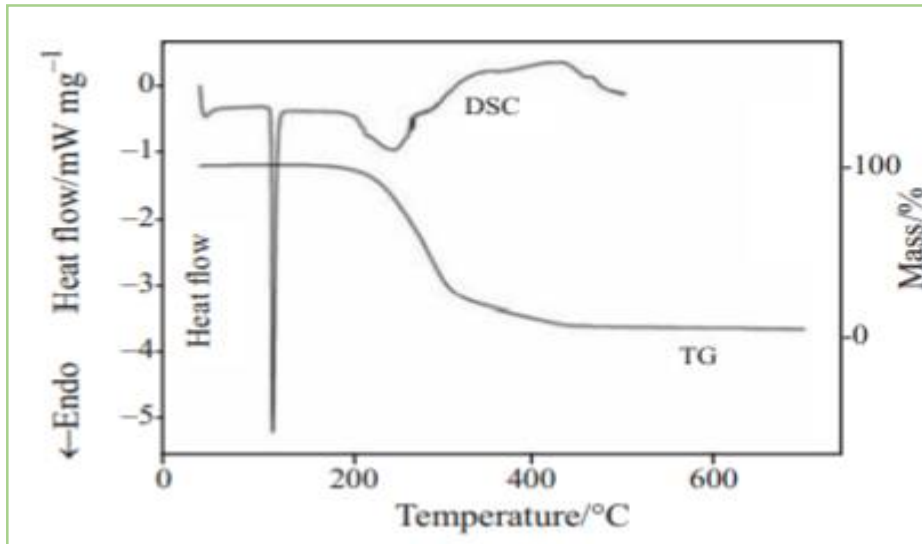
- Cette analyse est réalisée en utilisant l'échantillon de Captopril pur, des excipients seuls, des mélanges binaires formés de Captopril avec un seul excipient en utilisant un rapport masse/masse de 1 : 1 avec tous les échantillons d'excipients (118).

### 1-2-2- TG :

- Les courbes TG sont obtenues avec une thermobalance de *Shimadzu modèle ATG-50* dans la gamme de température de 25-600°C, en utilisant des creusets en platine avec 4,001 mg d'échantillons, sous une atmosphère dynamique de N<sub>2</sub> (50 ml/min) et à une vitesse de chauffage de 10°C/min.
- L'analyse TG est réalisée en utilisant un échantillon pur du Captopril, des excipients seuls, de mélanges binaires formés de Captopril avec un seul excipient en utilisant un rapport masse/masse de 1 : 1 avec tous les échantillons d'excipients (118).

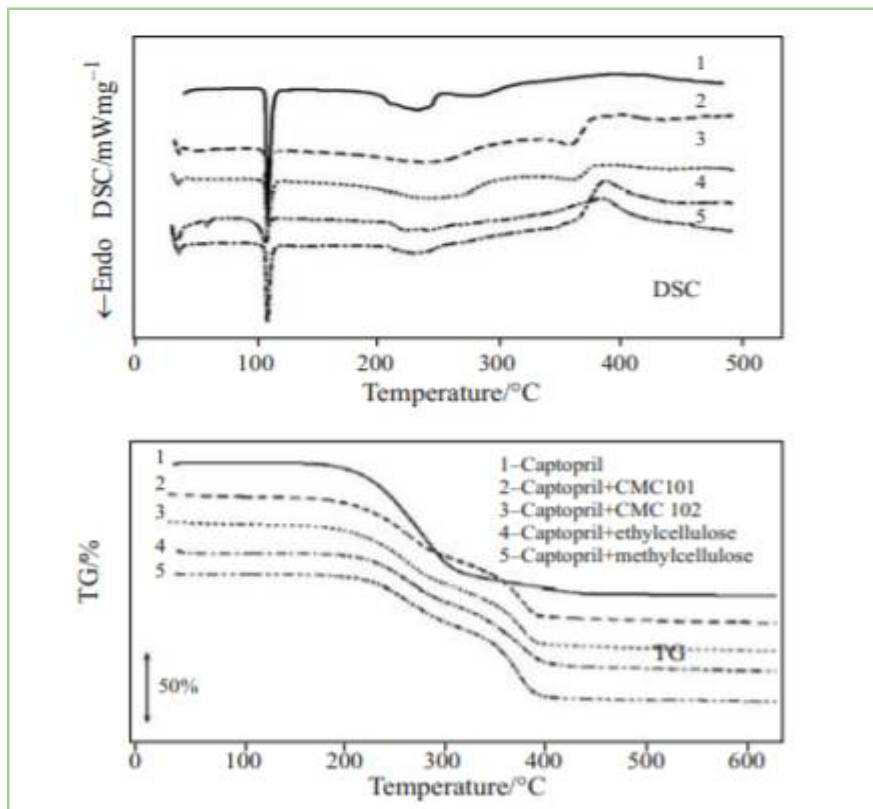
### 1-3- Résultats :

- Les courbes obtenues par les thermoanalyses DSC et TG montrent :
  - **DSC** : le premier évènement endothermique entre 105 et 112°C ( $H_{\text{fusion}} = -93,8\text{J/g}$ ) avec une température de fusion  $T = 106,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
  - **TG** : 84,3% de perte de masse entre 150 et 350°C.



**Figure 47** : les courbes DSC et TG du Captopril (118).

➤ Les courbes DSC et TG de Captopril et le mélange physique 1 : 1 (PA : Excipient) prouvent l'absence d'incompatibilités entre le Captopril et les excipients : cellulose microcristalline 101 et 102, Ethylcellulose et Méthylcellulose.

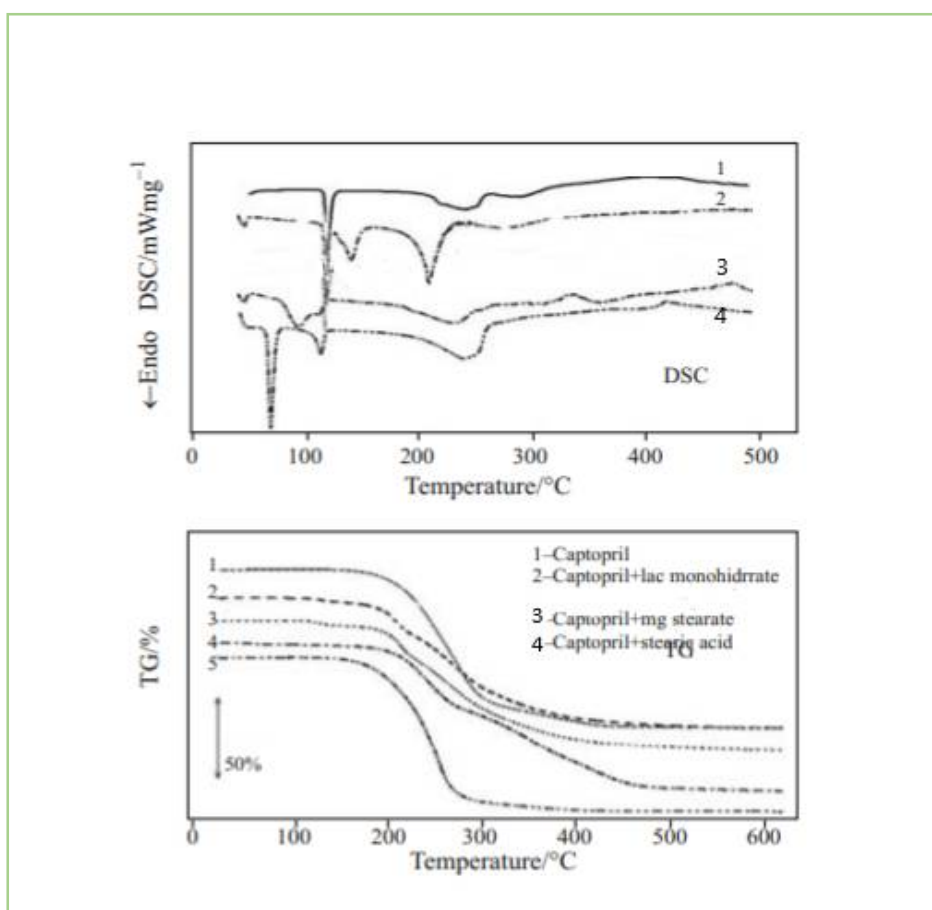


**Figure 48** : Les courbes DSC et TG du Captopril et de mélanges binaires 1 :1 (Captopril, cellulose microcristalline 101 et 102, Ethylcellulose et Méthylcellulose) (118).

- La courbe DSC présente un pic endothermique correspondant au processus de déshydratation à une température autour 141°C.

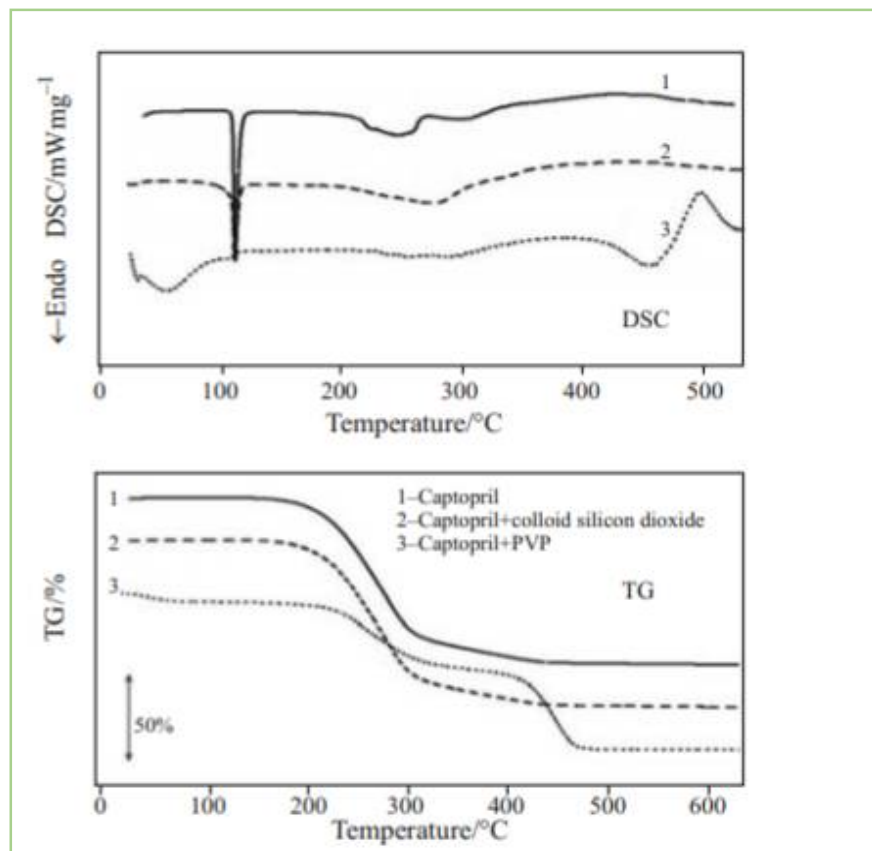
À la température 173°C, on observe un événement exothermique qui est dû à la transition cristalline du  $\alpha$ -Lactose à  $\beta$ -Lactose. Après cet événement, un pic endothermique à 217°C représente une fusion suivie d'une décomposition thermique immédiate.

- Dans les courbes TG, une perte de masse  $\Delta m = 63,9\%$  est observée entre 234 et 347°C.
- Les courbes DSC et TG des mélanges physiques ont démontré qu'il n'y a pas d'altération dans les profils thermoanalytiques du PA.



**Figure 49:** les courbes DSC et TG du Captopril et de mélanges binaires 1 :1 (Captopril, Lactose monohydraté, Stéarate de Magnésium et Acide stéarique) (118).

- La courbe DSC du Captopril et du Stéarate de Magnésium présente deux événements endothermiques dans la plage de température de 71-109°C. Ces 2 événements caractérisent le processus de déshydratation de Stéarate de Magnésium.
- La courbe DSC des mélanges binaires indique la présence d'une éventuelle incompatibilité par une disparition du pic de fusion caractéristique du Captopril.



**Figure 50:** les courbes DSC et TG du Captopril et de mélanges physiques 1:1 avec PVP et Dioxyde de silicone colloïdal (118).

- La courbe DSC du Captopril et de l'acide stéarique montre un pic endothermique à 57°C qui caractérise la fusion de l'excipient. En se référant aux courbes thermoanalytiques du mélange physique, on constate un léger déplacement du pic de fusion du Captopril, ce qui ne semble pas être une incompatibilité.
- Le comportement thermique du mélange binaire du Captopril et le Dioxide de silicone colloïdal ne montre pas une incompatibilité entre ces substances.
- La courbe DSC du mélange physique du Captopril et PVP présente une disparition du pic de fusion caractéristique du Captopril.
- Dans la courbe TG, l'échantillon était stable jusqu'à 300°C, suivi d'une décomposition thermique avec une perte de masse de 87,4%.

## **2. Identifications des IPC par des méthodes spectroscopiques (DRX et IRTF) :**

### **2-1 - Analyse :**

Des études de diffraction des rayons X ont ensuite été réalisées dans le but d'obtenir plus d'informations et de renforcer les résultats de la DSC et de la TG (118).

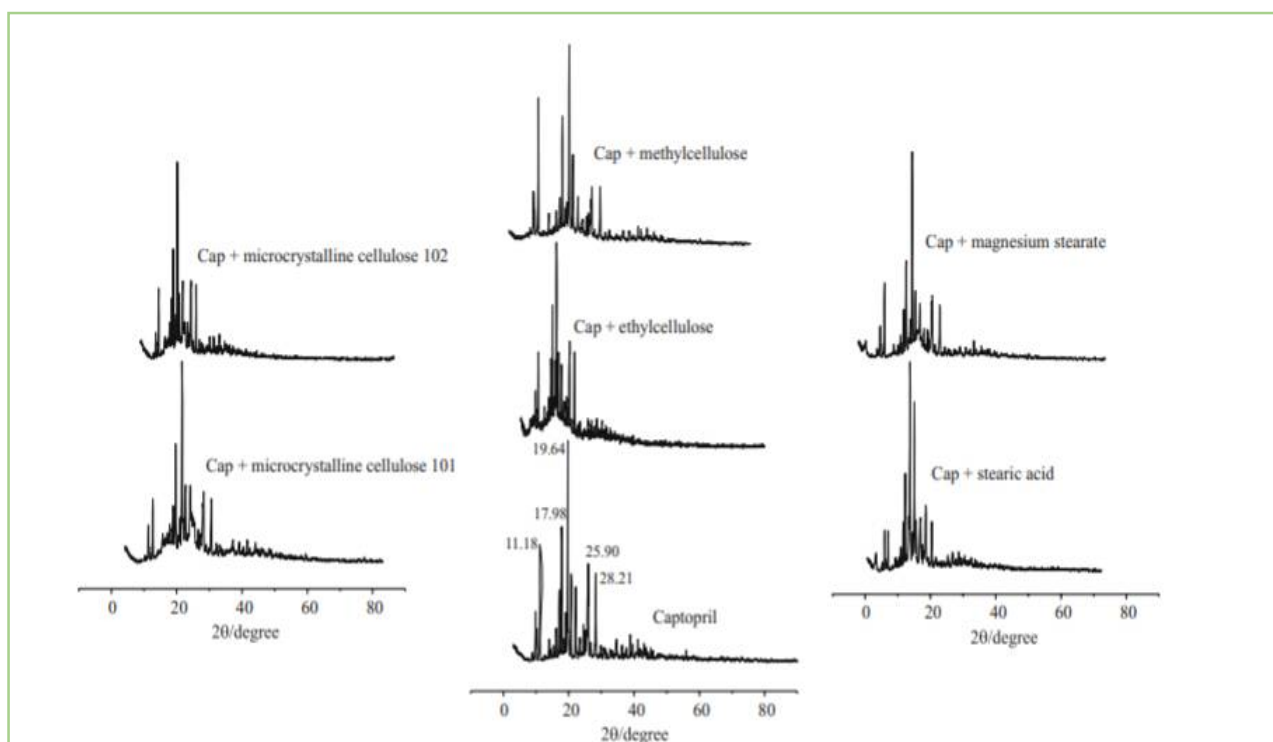
#### **2-1-1- DRX :**

Pour la caractérisation de la cristallinité, les diagrammes de DRX sont obtenus par *un Simens modèle D5000* avec un tube CuK $\alpha$ , une tension de 40 KV et un courant de 40 mA, dans un domaine 3-65 (2 $\theta$ ) en utilisant la méthode DRX. Cette dernière est réalisée en utilisant un échantillon pur du Captopril, des excipients seuls, de mélanges binaires formés de Captopril avec un seul excipient en utilisant un rapport masse/masse de 1 : 1 avec tous les échantillons d'excipients (118).

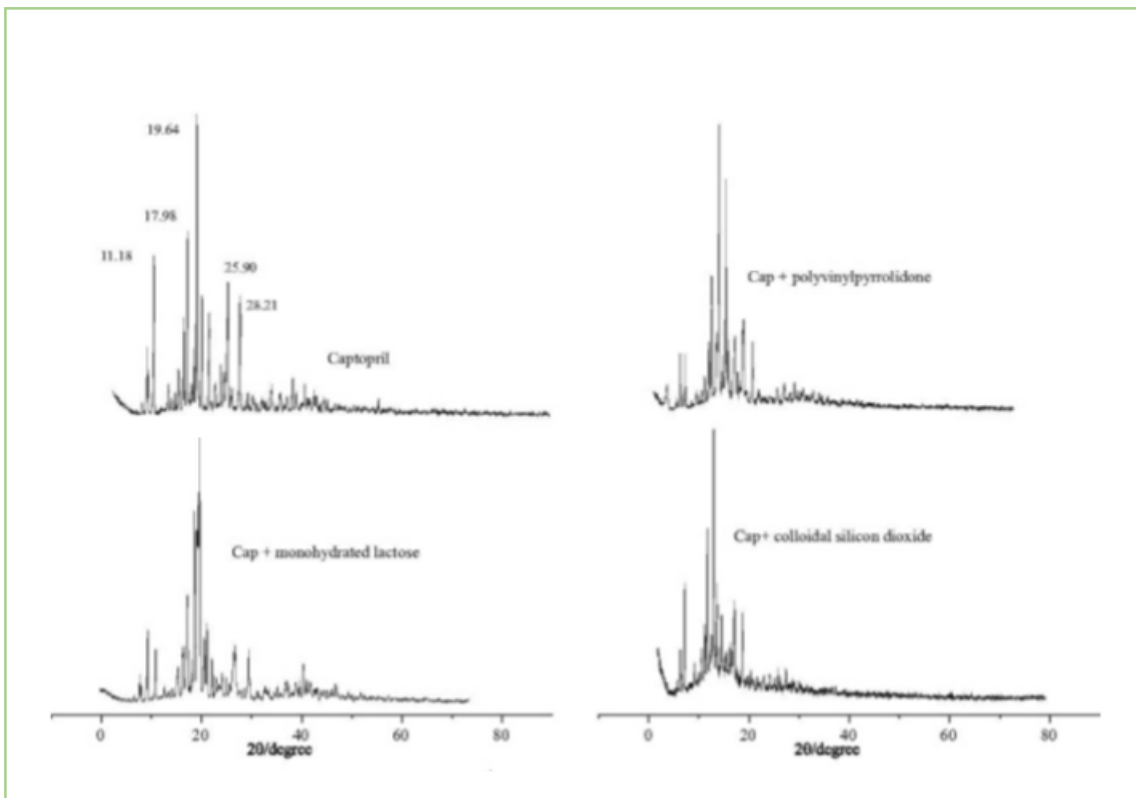
### 2-1-2- IRTF :

Les spectres IRTF ont été enregistrés sur *un appareil PerkinElmen modèle 1600* en utilisant des disques de KBr dans la gamme 4000-400 cm<sup>-1</sup>. L'analyse IRTF est réalisée en utilisant un échantillon pur du Captopril, des excipients seuls, de mélanges binaires formés de Captopril avec un seul excipient en utilisant un rapport masse/masse de 1 : 1 avec tous les échantillons d'excipients (118).

### 2-2 -Résultats :



**Figure 51:** les spectres de DRX du Captopril pur et de mélanges binaires 1 : 1 du Captopril et de cellulose microcristalline 101, de cellulose microcristalline 102, d'Ethylcellulose de Méthylcellulose, d'acide stéarique et de Stéarate de Magnésium (118).



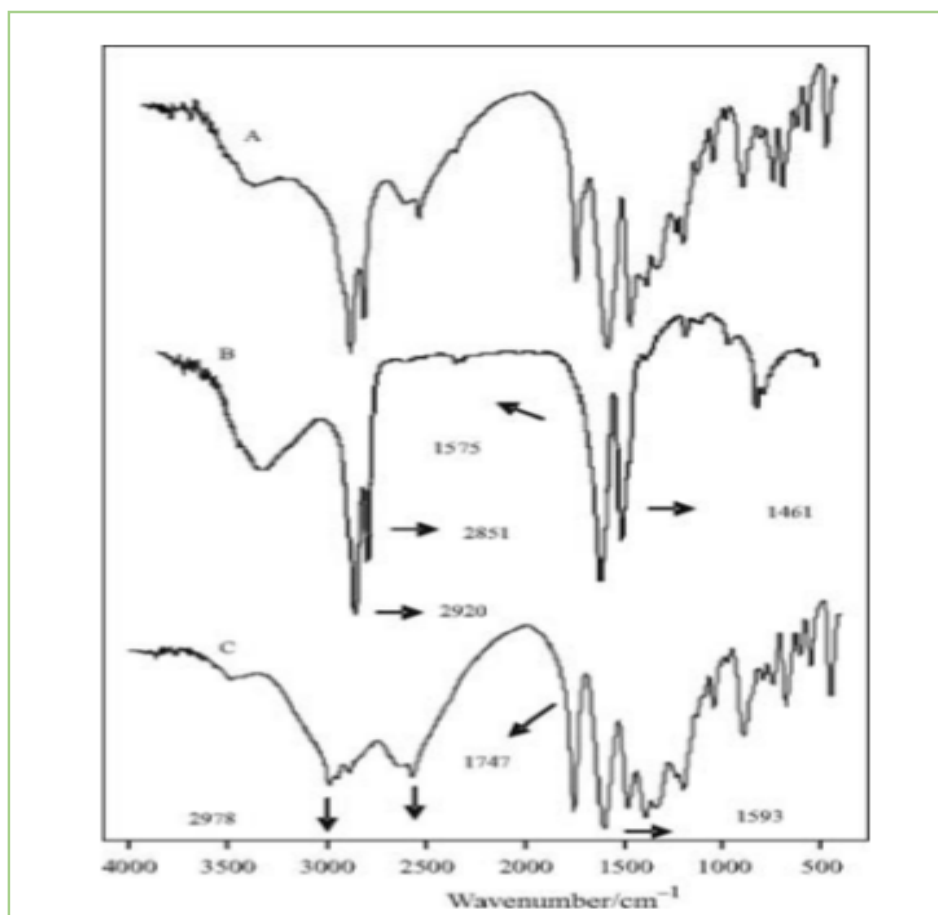
**Figure 52** : Les spectres de DRX du Captopril pur et de mélanges binaires 1 : 1 du Captopril et du Lactose monohydraté, de PVP et de Dioxyde de silicone colloïdal (118).

- Le PA étudié présente des caractéristiques cristallines. Les valeurs  $2\theta$  des pics les plus intenses pour le Captopril sont :  $2\theta = 11,18 ; 17,98 ; 19,78 ; 25,99$  et  $28,21$ .

Cette analyse n'a pas montré une incompatibilité entre le Captopril et les excipients utilisés car les pics du Captopril sont restés inchangés dans les mélanges physiques.

L'incompatibilité observée par la DSC entre le Captopril et le Stéarate de Magnésium n'a pas été observée par cette étude.

- La dernière étape de cette analyse consiste à analyser les spectres IRTF du Captopril, du Stéarate de Magnésium et des mélanges binaires dans le but d'identifier une éventuelle interaction chimique entre eux.



**Figure 53** : les spectres IRTF du mélange physique : A : Captopril et Stéarate de Magnésium ;

B : Stéarate de Magnésium pur ; C : Captopril pur (118).

- Les spectres IRTF du Captopril présentent trois bandes dans la région de 2978 à 2870  $\text{cm}^{-1}$  qui correspondent aux groupes  $-\text{CH}_2$  et  $-\text{CH}_3$ .
- À 2561  $\text{cm}^{-1}$ , une bande indiquant la présence du groupe  $-\text{SH}$ .
- La bande de vibration carbonyle  $-\text{COOH}$  et la bande amide ont été mises en évidence dans la région 1747 et 1593  $\text{cm}^{-1}$  respectivement.
- Le Stéarate de Magnésium présente une forte vibration  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$  dans la région de 2920 à 2851  $\text{cm}^{-1}$ .
- À 1575 et 1461  $\text{cm}^{-1}$ , un étirement asymétrique correspondant au groupe  $\text{COO}^-$ .
- Les spectres IRTF du Captopril et du Stéarate de Magnésium n'ont pas indiqué une interaction chimique à l'état solide. De plus, les spectres des mélanges binaires n'ont pas montré l'absence ou le décalage des bandes de vibrations du Captopril, seulement une superposition des bandes individuelles. Cela explique l'absence d'interactions chimiques entre le Captopril et le Stéarate de Magnésium, ce qui suggère que l'observation montrée par les courbes DSC est liée à une possibilité d'interaction physique.

## II. EXEMPLE N°2 “ ÉTUDES DE COMPATIBILITE D’ACICLOVIR ET LE LACTOSE DANS LES MELANGES PHYSIQUES ET LES COMPRIMES COMMERCIALISES ” :

### 1. Identifications des IPC par une méthode thermiques DSC :

#### 1-1- Matériels :

-**PA** : Aciclovir (ACV) correspond à *2-amino-1,9-dihydro-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-6H-purin-6-one*, qui est un antiviral.

-**Excipients** : Lactose monohydraté, Lactose anhydre (75).

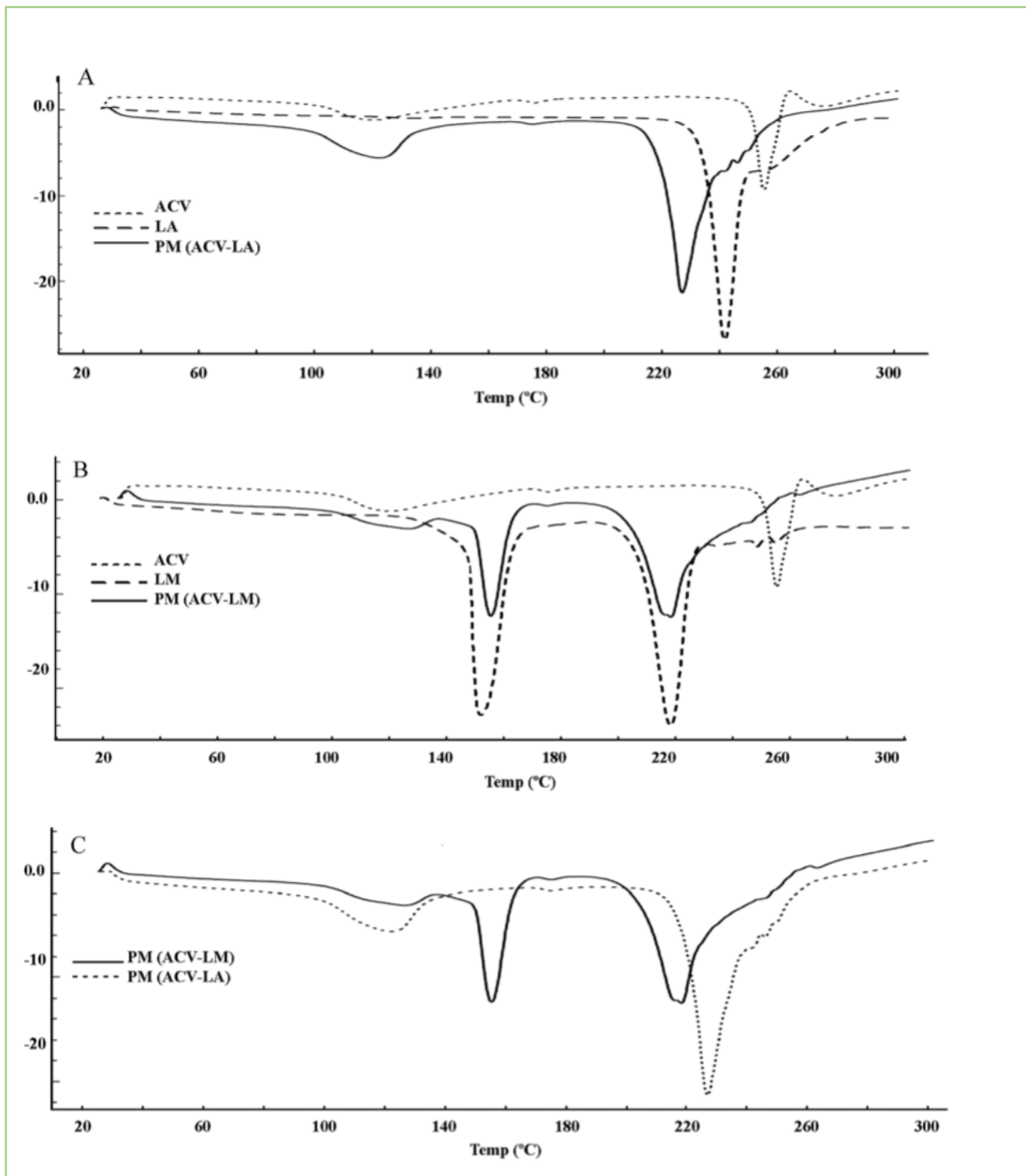
#### 1-2- Analyse :

L'étude est effectuée par *un appareil Shimadzu modèle DSC-60*. Les échantillons individuels ainsi que les mélanges physiques de PA et d'excipients ont été pesés à environ 5 mg dans un plateau en aluminium et analysés dans la gamme de température de 25-300 °C avec une vitesse de chauffage de 20 °C/min. Les thermogrammes sont examinés pour détecter toute interaction éventuelle. Les calculs d'enthalpie sont faits à l'aide du logiciel TA-60 (version 1,51) (75) .

#### 1-3- Préparation des échantillons :

- 0,5 g d'ACV et 3,3 g du lactose monohydraté ont été dissous dans 50 ml de tampon borate de la pharmacopée américaine (0,1M ; pH= 9,2) sous agitation et à l'aide d'ultrasons. La force ionique de la solution est ajustée à 25 mM avec du NaCl. La triéthylamine est ajoutée dans un rapport équimolaire avec l'ACV pour favoriser la solubilité. La solution claire est, ensuite, chauffée à reflux à 60 °C dans un bain-marie pendant 12 heures et séchée pendant une nuit à la même température dans un bécher *PyrexTM* (ouvert) à l'aide d'un four. Le mélange séché est appelé un mélange d'adduits.
- Les différents échantillons d'ACV (état solide, solution à pH= 9,2), de mélange aqueux d'ACV et de lactose (pH= 9,2) sont chauffés pour obtenir les produits de dégradation.
- Tous les échantillons solides et liquides sont chauffés dans un four à 90 °C ou dans un bain-marie pendant 24 et 72 heures respectivement (75).

## 1-4- Résultats :



**Figure 54** : Les différents thermogrammes DSC d'ACV et du mélange physique (PM) 1 : 1. (A) ACV-Lactose anhydre ; (B) ACV-Lactose monohydraté ; (C) la comparaison des thermogrammes d'ACV-Lactose anhydre et d'ACV-Lactose monohydraté (75).

**Tableau IV** : Les températures de pics et les valeurs d'enthalpie du PA, d'excipient et du mélange PA-excipient (75).

Sample	Peak Name	Time (min)			Temperature (°C)			$\Delta H$ (J/g)
		Start	Peak	End	Start	Peak	End	
ACV <sup>a</sup>	1	3.9	5	6.34	98.91	120.14	141.34	25.70
	2	10.84	11.93	12.33	234.19	255.27	264.02	46.75
	3	12.33	12.92	13.81	264.02	275.69	293.85	20.84
LM <sup>b</sup>	1	5.69	7.08	7.93	126.66	152.07	169.94	135.86
	2	9.24	10.48	10.96	195.05	218.38	229.05	137.68
LA <sup>c</sup>	1	10.25	11.6	11.17	223.37	241.72	251.67	102.62
ACV-LM	1	3.97	5.38	5.88	99.61	126.9	136.72	25.54
	2	5.93	6.9	7.49	137.68	155.62	168.04	117.31
	3	8.89	10.13	11.86	195.08	218.58	253.57	314.62
ACV-LA	1	3.96	5.13	5.72	99.87	122.35	133.97	88.42
	2	9.29	10.57	12.13	205.53	227.04	259.34	376.4

a : Aciclovir.

b : Lactose monohydraté.

c : Lactose anhydre.

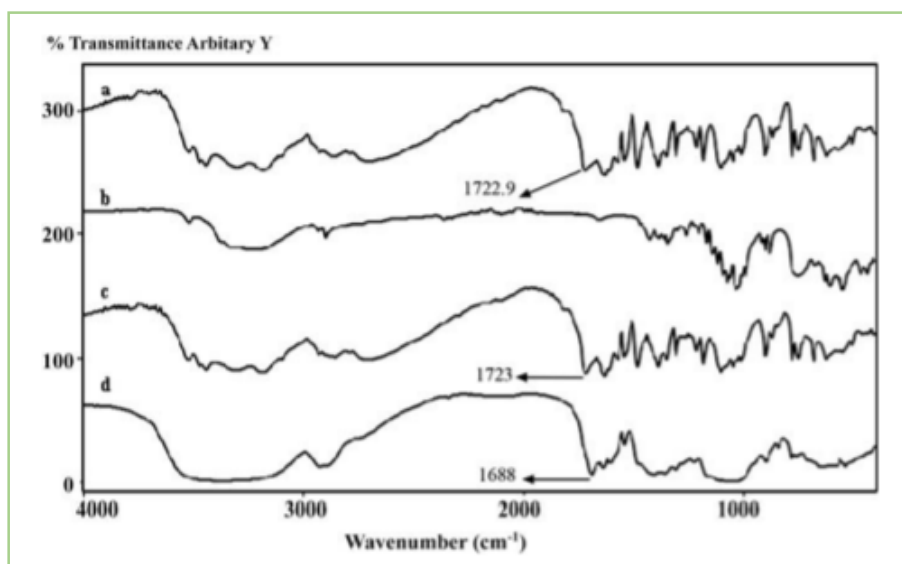
- L'ACV a présenté son point de fusion à 255,27 °C et sa chaleur de fusion à 46,75 J/g.
- Le pic endothermique du lactose anhydre était à 241,72 °C dans l'échantillon pur.
- Le pic endothermique de fusion d'ACV était absent dans le mélange ACV-lactose anhydre, ce qui suggère une incompatibilité (*Figure 55, (A)*).
- Un nouveau pic endothermique est apparu à 227 °C (commençant à 205,53 et se terminant à 259,34 °C), ce qui peut être dû à l'incompatibilité PA-excipient.
- Le lactose monohydraté a montré 2 pics : l'un est dû à la déshydratation à 152,7 °C et l'autre pic est lié au point de fusion à 218,38 °C (*Figure 55, (B)*). Le pic de fusion du lactose à 218 °C est caractéristique d'une forme monohydrate de  $\alpha$ -lactose.

- Dans le thermogramme DSC de l'ACV, en présence du lactose monohydraté, le pic de fusion d'ACV est absent, ce qui peut être lié à une interaction PA-excipient.
- Le deuxième pic dans le thermogramme de l'ACV-lactose monohydraté (*Figure 55, (B)*) à 218,58 °C commence presque au même point que le pic du lactose monohydraté pur à 218,38 °C, mais se terminent presque différemment au moment ultérieur (253,57 °C vs 229,05 °C). Cette découverte indique que le large pic qui est apparu à 218,58 °C dans le mélange l'ACV-lactose monohydraté n'est pas le même que le pic dans l'échantillon de lactose pur et peut cacher un autre pic (*Figure 55, (C)*). Selon le tableau IV, ceci peut être prouvé car la valeur de l'enthalpie pour ce pic dans l'échantillon pur est de 137,68 J/g mais dans le mélange, elle augmente à 314,62 J/g. Ainsi, il peut également être conclu qu'il y'a une incompatibilité entre l'ACV et le lactose monohydraté.

## 2. Identifications des IPC par une méthode spectroscopique IRTF:

### 2-1- Analyse :

- Les spectres du PA et de mélanges PA et excipients sont enregistrés immédiatement après le mélange et/ou le chauffage sur *un spectromètre IRTF Bomen série MB-100*, dans la gamme de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$  en utilisant des disques de KBr.
- Le spectre était une moyenne de 10 balayages consécutifs sur le même échantillon.
- Le traitement des données est effectué à l'aide de GRAMS/32 version 3,04 (75).



**Figure 55** : Les spectres IRTF de : (a) ACV, (b) Lactose, (c) ACV–lactose monohydraté immédiatement après le mélange, (d) ACV–lactose (mélange des adduits) (75).

## 2-2- Résultats :

- L'interaction possible entre l'ACV et le lactose peut être proposée comme étant une réaction de Maillard qui aboutit à la formation d'une bande d'imine dans les spectres IRTF. La bande d'étirement C=N apparaît à 1630-1650  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre IR des composés contenant de l'imine, y compris la base de Schiff qui se formait dans la réaction de Maillard.
- La bande d'absorption à environ 1723  $\text{cm}^{-1}$  est cohérente avec la vibration du groupe fonctionnel d'acide carboxylique COOH de l'ACV. La seule différence observée entre le mélange d'adduits et le PA pur est un déplacement visible de cette bande vers 1688  $\text{cm}^{-1}$  qui peut être liée à la liaison hydrogène intermoléculaire.
- D'après les résultats d'IRTf, aucune interaction entre ACV et le lactose ne peut être détectée. Cela peut être expliqué par le phénomène commun de chevauchement des pics dans la spectroscopie IR car la région d'absorption d'imine attendue et du groupe carboxylique se chevauche (75).

# *Conclusion*



# Conclusion

Malgré la progression de la recherche pharmaceutique, les incompatibilités physicochimiques entre les excipients et le PA restent une vraie problématique qui met en jeu la stabilité et la qualité de la forme pharmaceutique à formuler. D'où, la compatibilité des différentes composantes du médicament s'impose et se voit indispensable lors de la phase de la pré-formulation du médicament.

Etant donné que la compatibilité des différentes composantes du médicament est préalablement indispensable afin d'écartier toute incertitude de la fiabilité du médicament qui peut avoir de graves conséquences sur la santé de l'homme, une très grande importance doit être réservée à la recherche pharmaceutique pour pouvoir cerner toutes les techniques possibles qui nous permettent d'identifier toutes les incompatibilités physicochimiques à savoir : les techniques thermiques (exemple: DSC), les techniques spectroscopiques (exemple : infrarouge), identification par réaction chimique ( exemple : réaction de Tollens).

# *R ésumés*



# RÉSUMÉ

**Titre :** Les incompatibilités physico-chimiques : excipients et principes actifs.

**Auteur :** MANCHOUR Oumaima.

**Rapporteur :** Pr BOUATIA Mustapha.

**Mots clés :** excipients, incompatibilités, méthodes physico-chimiques, principe actif, réaction.

Le médicament auquel fréquemment l'homme avait recours pour lutter, prévenir ou simplement atténuer la souffrance, est composé de deux éléments indispensables à savoir, les excipients et le principe actif ou les principes actifs.

Pour pouvoir obtenir ce produit fini destiné à traiter ou prévenir certaines maladies ou symptôme, on doit au préalable, au cours du développement pharmaceutique, étudier la compatibilité entre les différentes composantes pour révéler toute incompatibilité qui peut gêner la formule voulue.

Le présent travail se focalise sur les incompatibilités physico-chimiques entre les excipients et le principe actif, plus précisément, la réaction de Maillard qui est une interaction entre un groupement carbonyle d'un sucre réducteur comme le lactose et un groupement amine d'un principe actif. Ces incompatibilités physico-chimiques sont étudiées à l'aide de diverses méthodes, à savoir : les méthodes spectroscopiques, les méthodes thermiques. Or, l'identification de la présence de telles incompatibilités sont révélées par des réactions chimiques telles que : l'identification par le réactif de Tollens, par le réactif de Schiff, par le 2,4 D.N.P.H ou par la liqueur de Fehling.

## ABSTRACT

**Title:** Physicochemical incompatibilities: excipients and the active pharmaceutical ingredient.

**Author :** MANCHOUR Oumaima.

**Reporter:** Pr BOUATIA Mustapha.

**Key words :** incompatibilities, excipients, active pharmaceutical ingredient, Physicochemical methods, reaction.

The medicine to which man has frequently resorted to, in order to fight, prevent, or simply alleviate suffering, is composed of two indispensable elements, namely, the excipients and the active principle or principles.

To obtain this finished product intended to treat or prevent certain diseases or symptoms, the compatibility between the different components must first be studied, during pharmaceutical development, to reveal any incompatibility that may hinder the desired formula.

The present work focuses on physicochemical incompatibilities between excipients and the active ingredient, more precisely, the Maillard reaction which is an interaction between a carbonyl group of a reducing sugar such as lactose and an amine group of an active ingredient. These physicochemical incompatibilities are studied using various methods, namely: spectroscopic methods, thermal methods. However, the identification of the presence of such incompatibilities is revealed by chemical reactions such as identification by Tollens' reagent, by Schiff's reagent, by 2,4 D.N.P.H, or by Fehling's liquor.

# ملخص

العنوان : عدم التوافقات الفيزيائية-الكيميائية : المادة الفعالة و السواغ.

المؤلف : أميمة منشور.

المشرف : الأستاذ مصطفى بوعطية.

الكلمات المفتاح : عدم التوافقات، السواغ، المادة الفعالة ، الطرق الفيزيائية-الكيميائية ، تفاعل.

إن الدواء الذي يلجأ إليه الإنسان بشكل متكرر للوقاية من الأمراض أو التخفيف من المعاناة الناتجة عنه ، يتكون من عنصرين أساسيين وهما : السواغ والمادة او المواد الفعالة.

ومن أجل الحصول على هذا المنتج النهائي (الدواء) الذي يرجى منه علاج بعض الأمراض أو مجرد الحد منها ومن الأعراض الملازمة لها، يجب أولاً وخلال التطوير الصيدلاني، تعميق الدراسة والتأكد من مدى التوافق بين العناصر المختلفة المكونة لهذا الدواء والكشف عن عدم التكامل والانسجام بين مختلف مكوناته، مما قد يؤدي إلى الحصول على صيغة من الدواء قد تتعارض مع الصيغة المرجوة.

إن هذا العمل المتواضع الذي بين أيديكم، سيركز بالأساس على عدم التوافقات الفيزيائية-الكيميائية بين السواغ والمادة الفعالة على مستوى المنتج الدوائي، وخاصة تفاعل " ميلارد " الذي هو عبارة عن تفاعل بين مجموعة كربونيل من السكر المختزل مثل اللاكتوز ومجموعة أمينية من المادة الفعالة.

وتتم دراسة عدم التوافقات الفيزيائية-الكيميائية لدواء ما، باستخدام طرق مختلفة وهي : الطرق الطيفية، والطرق الحرارية. ومع ذلك، فإن تحديد وجود مثل عدم التوافقات هذه، يمكن كشفها عن طريق التفاعلات الكيميائية مثل : التحديد بواسطة كاشف تولين، أو بواسطة كاشف شيف، أو بواسطة محلول فيهلينغ.

*R*éférences  
*B*ibliographiques  
*et* *w*ebographiques



- (1) La loi n° 17 -04 portant code du médicament et de la pharmacie.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur:  
<https://www.pharmapresse.net/sites/default/files/La%20loi%20n%C2%B0%2017%20-04%20portant%20code%20du%20m%C3%A9dicament%20et%20de%20la%20pharmacie.pdf>
- (2) Clinical trial phases | GSK [Internet]. [cité 15 décembre 2021]. Disponible sur:  
<https://www.gsk.com/en-gb/research-and-development/trials-in-people/clinical-trial-phases/>
- (3) Orloff J, Douglas F, Pinheiro J, Levinson S, Branson M, Chaturvedi P, et al. The future of drug development: advancing clinical trial design. *Nat Rev Drug Discov.* déc 2009;8(12):949-57.
- (4) Dangoumau J. PHARMACOLOGIE GENERALE. :558. s
- (5) 2ndeP1SP1Ch2T1-ch2\_principe\_actif.pdf [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur:  
[http://www.fmarchand67.com/documents/2nde/2ndeP1/2ndeP1SP1/2ndeP1SP1Ch2/2ndeP1SP1Ch2T1-ch2\\_principe\\_actif.pdf](http://www.fmarchand67.com/documents/2nde/2ndeP1/2ndeP1SP1/2ndeP1SP1Ch2/2ndeP1SP1Ch2T1-ch2_principe_actif.pdf)
- (6) J.D.H. Donnay, Curien H. Nomenclature des 47 formes cristallines. *Bull Société Fr Minéralogie Cristallogr.* 1958;81:XLIV-XLVII.
- (7) Cartwright AC, Matthews BR, éditeurs. *International Pharmaceutical Product Registration* [Internet]. 0 éd. CRC Press; 2016 [cité 29 déc 2021]. Disponible sur:  
<https://www.taylorfrancis.com/books/9781420081831>
- (8) Kobayashi Y, Ito S, Itai S, Yamamoto K. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int J Pharm.* 2000;193(2):137-46.
- (9) Bauer J, Spanton S, Henry R, Quick J, Dziki W, Porter W, et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharm Res.* 2001;18(6):859-66.

- (10) Morissette SL, Soukasene S, Levinson D, Cima MJ, Almarsson Ö. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(5):2180-4.
- (11) La notion d'isomérisation appliquée au médicament [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/mecanisme-action-medicaments-niveau-moleculaire/notion-disomerie-appliquee-medicament/>
- (12) embed. Tumblr [Internet]. Tumblr est un lieu où vous pouvez vous exprimer, apprendre à vous connaître, et créer des liens autour de vos centres d'intérêts. C'est l'endroit où vos passions vous connectent avec les autres. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://embed.tumblr.com/widgets/share/button?canonicalUrl=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2Fpharmacologie%2Fmedicaments-generalite%2Fmecanisme-action-medicaments-niveau-moleculaire%2Fstereoisomerie%2F&postcontent%5Bposttype%5D=link&postcontent%5Btitle%5D=La%20st%C3%A9r%C3%A9oisom%C3%A9rie&postcontent%5Bcontent%5D=https%3A%2F%2Fwww.pharmacorama.com%2Fpharmacologie%2Fmedicaments-generalite%2Fmecanisme-action-medicaments-niveau-moleculaire%2Fstereoisomerie%2F>
- (13) Fonzo-Christe DC, Guignard DB. STABILITE ET CONSERVATION DES MEDICAMENTS. :15.
- (14) Études de stabilité pour l'industrie pharmaceutique | UFAG Laboratoire AG [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ufag-laboratoire.ch/fr/analyses-pharmaceutiques/tests-de-stabilite/?fbclid=IwAR3RMgHm5ACMrUJH80BC3u4yIrTu848kZfFnROFEFKDisbvtfyGxU5RKJU>

- (15) Etude de stabilité selon la norme ICH [Internet]. Metropack. 2016 [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.metropack.fr/normes/etude-de-stabilite-selon-la-norme-ich/>
- (16) Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farm.* août 2003;58(8):541-50.
- (17) Friel JP, John P. Friel (Preface by). *Dorland's Illustrated Medical Dictionary (25th Edition)* [Internet]. 7th Printing. Philadelphia, PA, London & Toronto: W.B. Saunders Company; 1974 [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.biblio.com/book/dorlands-illustrated-medical-dictionary-25th-edition/d/436987802>
- (18) Nos missions - Médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques>
- (19) Djewe PDW. Etapes d'élaboration d'un médicament : du p.a. au produit fini Place de la pharmacie galénique. :41.
- (20) Chaudhari SP, Patil PS. Pharmaceutical excipients: a review. *Int J Adv Pharm Biol Chem.* 2012;1(1):21-34.
- (21) A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, D. Brossard. *Pharmacie galénique.* 9<sup>ème</sup> édition;
- (22) Ozkan CK, Esim O, Savaser A, Ozkan Y. An Overview of Excipients Classification and Their Use in Pharmaceuticals. *Curr Pharm Anal.* 2021;17(3):360-74.
- (23) Kalasz H, Antal I. Drug Excipients. *Curr Med Chem.* 1 sept 2006;13(21):2535-63.
- (24) DiFeo TJ. Drug Product Development: A Technical Review of Chemistry, Manufacturing, and Controls Information for the Support of Pharmaceutical Compound Licensing Activities. *Drug Dev Ind Pharm.* janv 2003;29(9):939-58.

- (25) Narang AS, Boddu SHS. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. In: Narang AS, Boddu SHS, éditeurs. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 25 déc 2021]. p. 1-10. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-20206-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-20206-8_1)
- (26) Elsevier, Nonnotte AC. Vie d'un médicament de la conception [Internet]. Elsevier Connect. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/vie-dun-medicament-de-la-conception>
- (27) Hecq J-D. Stabilité physicochimique d'injectable reconstitués en milieu hospitalier : 35 ans de recueil de données. J Pharm Belg. 1 sept 2017;99.
- (28) Fonzo-Christe C, Bouchoud L, Pfister R. Incompatibilités médicamenteuses et nutrition parentérale en néonatalogie. Nutr Clin Métabolisme. 2017;31(1):24-7.
- (29) Moutaouakkil Y, Yaasmina Tadlaoui HF, Jamal Lamsaouri JT. Incompatibilités médicamenteuses en milieu hospitalier. J Maroc Sci Médicales [Internet]. 2018 [cité 25 août 2021];22(2). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/JMSM/article/view/9683>
- (30) Berkane Z. Évaluation d'un programme de réduction des incompatibilités physico-chimiques en réanimation médicale au CHU de Grenoble. 29 juin 2016;99.
- (31) Chaabna M, Aissa L, Debbah F, Taleb N. Interactions par incompatibilités physico chimiques.
- (32) photosens\_general.pdf [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: [https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/photosens\\_general.pdf](https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/photosens_general.pdf)
- (33) SERINGUE 3 PIECES STERILE USAGE UNIQUE LUER LOCK 50ML OPAQUE FILTRE UV DIDACTIC COMPATIBLE POUSSE SERINGUE ELECTRIQUE INDEX BD PLASTIPACK [Internet]. Didactic. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://infinet.didactic.care/produit/?REF=SER3P60OBPABI&n=seringue-3-pieces-sterile-usage-unique-luer-lock-50ml-opaque-filtre-uv-didactic-compatible-pousse-seringue-electrique-index-bd-plastipack>

- (34) Fiche Dispositif Médical [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://base.euro-pharmat.com/pub\\_dm/fiche-dispositif-medical.aspx?id=15037](https://base.euro-pharmat.com/pub_dm/fiche-dispositif-medical.aspx?id=15037)
- (35) Prolongateurs Injectomat® - Fresenius Kabi France [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fresenius-kabi.com/fr/produits/prolongateurs-injectomat>
- (36) ISO 15378:2011(en), Primary packaging materials for medicinal products — Particular requirements for the application of ISO 9001:2008, with reference to Good Manufacturing Practice (GMP) [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui#iso:std:iso:15378:ed-2:v1:en>
- (37) 2-14-841.pdf [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONAPPLICABLEAU/PRODUITSDESANTE/2-14-841.pdf>
- (38) Laschi A, Sehnal N, Alarcon A. Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical-Container.
- (39) A L, N S, A A, B B, Caire-maurisier F, M D, et al. Interaction contenant-contenu. II. Methodologie. STP Pharma Prat. 1 janv 2007;17:143-60.
- (40) Laschi A, Sehnal N, Alarcon A, Barcelo B, Caire-maurisier F, Delaire M, et al. Container-Content Compatibility Studies: A Pharmaceutical Team's Integrated Approach. PDA J Pharm Sci Technol. 1 juill 2009;63:285-93.
- (41) Absorption vs Adsorption - Difference and Comparison | Diffen [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.diffen.com/difference/Absorption\\_vs\\_Adsorption](https://www.diffen.com/difference/Absorption_vs_Adsorption)
- (42) Artioli Y. Adsorption. In: Jørgensen SE, Fath BD, éditeurs. Encyclopedia of Ecology [Internet]. Oxford: Academic Press; 2008 [cité 3 janv 2022]. p. 60-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080454054002524>
- (43) Difference between Absorption & Adsorption - Absorption Vs Adsorption with Examples & FAQs [Internet]. BYJUS. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://byjus.com/chemistry/adsorption-absorption-differences/>

- (44) Qu'est-ce que la perméation et pourquoi est-elle importante ? [Internet]. [cité 5 janv 2022]. Disponible sur:  
<https://www.ametekmocon.fr/knowledge/learnaboutpermeation/www.ametekmocon.com/knowledge/learnaboutpermeation/whatispermeation>
- (45) Etude des composés extractibles et relargables [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://polymex.fr/extractibles-et-relargables/>
- (46) Norwood D, FDA TM, Ball D, Blanchard J, Celado L, Ruberto M, et al. SAFETY THRESHOLDS AND BEST PRACTICES FOR 5 EXTRACTABLES AND LEACHABLES IN ORALLY INHALED 6 AND NASAL DRUG PRODUCTS 7. SAFETY. 2006;4.
- (47) Mpondo CPM. Évaluation de la compatibilité des injectables avec les matériaux en contact : analyse de risque extractibles et relargables. 22 juin 2017;130.
- (48) Lefaux R. Perméabilité des matières plastiques aux agents physiques, chimiques et microbiens. Fruits. 1 janv 1968;23(6):315-22.
- (49) A L, N S, A A, B B, Caire-maurisier F, M D, et al. Interaction contenant-contenu. I. Réglementation. STP Pharma Prat. 1 janv 2007;17:131-41.
- (50) 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
- (51) Extractibles et Relargables [Internet]. FILAB. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://filab.fr/extractibles-et-relargables/>
- (52) Bharate SS, Bharate SB, Bajaj AN. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. J Excip Food Chem. 2016;1(3):1131.
- (53) Fichier:Reaction Maillard.gif - scienceamusante.net [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur:  
[https://wiki.scienceamusante.net/index.php?title=Fichier:Reaction\\_Maillard.gif](https://wiki.scienceamusante.net/index.php?title=Fichier:Reaction_Maillard.gif)

- (54) Kararli TT, Needham TE, Seul CJ, Finnegan PM. [No title found]. *Pharm Res.* 1989;06(9):804-8.
- (55) Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med.* 1996;335(10):721-9.
- (56) Ganciclovir : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ganciclovir-6922.html>
- (57) Matthews T, Boehme R. Antiviral activity and mechanism of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis.* 1988;10(Supplement\_3):S490-4.
- (58) PubChem. Ganciclovir [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135398740>
- (59) Rudy BC, Senkowski BZ. Sulfamethoxazole. In: *Analytical profiles of drug substances.* Elsevier; 1973. p. 467-86.
- (60) Hussain Z, Yousif E, Ahmed A, Altaie A. Synthesis and characterization of Schiff's bases of sulfamethoxazole. *Org Med Chem Lett.* 2014;4(1):1-4.
- (61) Sulfaméthoxazole : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sulfamethoxazole-3387.html>
- (62) PubChem. Sulfamethoxazole [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5329>
- (63) Triméthoprime et sulfaméthoxazole - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9riens-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/trim%C3%A9thoprime-et-sulfam%C3%A9thoxazole>
- (64) Drug Monograph: Trimethoprim Sulfamethoxazole (Bactrim, Septra) [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ebmconsult.com/articles/monograph-trimethoprim-sulfamethoxazole-bactrim-septra>

- (65) PubChem. PubChem [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- (66) Holsinger VH. Lactose. In: Fundamentals of dairy chemistry. Springer; 1988. p. 279-342.
- (67) Lactose in Pharmaceutical Applications [Internet]. Drug Development and Delivery. 2004 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://drug-dev.com/lactose-in-pharmaceutical-applications/>
- (68) Génin G. Le lactose et ses applications dans l'industrie alimentaire. *Le Lait*. 1959;39(387):394-401.
- (69) Réactions de brunissement - La réaction de dégradation de Strecker [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: [https://biochim-agro.univ-lille.fr/brunissement/co/ch1\\_I\\_a\\_3.html](https://biochim-agro.univ-lille.fr/brunissement/co/ch1_I_a_3.html)
- (70) Machiels D, Istasse L. La réaction de Maillard: importance et applications en chimie des aliments. *Ann Méd Vét*. 2002;146:347-52.
- (71) Wolfrom ML, Tipson RS. *Advances in Carbohydrate Chemistry*. Academic Press; 1959.
- (72) Cladière M, Camel V. Réaction de Maillard et sécurité des aliments : focus sur l'acrylamide. *Environ Risques Santé*. 1 janv 2017;16(1):31-43.
- (73) Amadori Rearrangement. In: *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2010 [cité 18 sept 2021]. p. conrr017. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470638859.conrr017>
- (74) Strecker Degradation. In: *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2010 [cité 18 sept 2021]. p. conrr607. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470638859.conrr607>

- (75) Monajjemzadeh F, Hassanzadeh D, Valizadeh H, Siahi-Shadbad MR, Mojarrad JS, Robertson TA, et al. Compatibility studies of acyclovir and lactose in physical mixtures and commercial tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* nov 2009;73(3):404-13.
- (76) Burgot G, Burgot J-L. Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications: Méthodes chromatographiques, électrophorèses, méthodes spectrales et méthodes thermiques. Lavoisier; 2011. 395 p.
- (77) WIRTH E, GUITTENY F, MATHONAT C. Thermogravimétrie [Internet]. Vol. base documentaire : TIB384DUO., Techniques de l'ingénieur Méthodes thermiques d'analyse. Editions T.I.; 2014. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/methodes-thermiques-d-analyse-42384210/thermogravimetrie-p1260/>
- (78) Analyse Thermogravimétrique et Thermodifférentielle - Cristallographie [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [http://cristallographie.free.fr/?title=Analyse\\_Thermogravim%C3%A9trique\\_et\\_Thermodiff%C3%A9rentielle](http://cristallographie.free.fr/?title=Analyse_Thermogravim%C3%A9trique_et_Thermodiff%C3%A9rentielle)
- (79) Analyse thermogravimétrique (ATG) [Internet]. Calnesis. 2021 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://calnesis.com/atg-analyse-thermogravimetrique/>
- (80) Benjamin Reig, Séverine Vivies. Protocole d'utilisation du calorimètre différentiel à balayage (DSC). Rapport LAAS n° 18273. 2018, 31p. ffhal-01867592f - Recherche Google [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Benjamin+Reig%2C+S%C3%A9verine+Vivies.+Protocole+d%E2%80%99utilisation+du+calorim%C3%A8tre+diff%C3%A9rentiel+%C3%A0+balayage+\(DSC\).+Rapport+LAAS+n%C2%B0+18273.+2018%2C+31p.+ffhal-01867592f&rlz=1C1ASVC\\_frMA927MA927&oq=Benjamin+Reig%2C+S%C3%A9verine+Vivies.+Protocole+d%E2%80%99utilisation+du+calorim%C3%A8tre+diff%C3%A9rentiel+%C3%A0+balayage+\(DSC\).+Rapport+LAAS+n%C2%B0+18273.+2018%2C+31p.+ffhal-01867592f&aqs=chrome..69i57.1059j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Benjamin+Reig%2C+S%C3%A9verine+Vivies.+Protocole+d%E2%80%99utilisation+du+calorim%C3%A8tre+diff%C3%A9rentiel+%C3%A0+balayage+(DSC).+Rapport+LAAS+n%C2%B0+18273.+2018%2C+31p.+ffhal-01867592f&rlz=1C1ASVC_frMA927MA927&oq=Benjamin+Reig%2C+S%C3%A9verine+Vivies.+Protocole+d%E2%80%99utilisation+du+calorim%C3%A8tre+diff%C3%A9rentiel+%C3%A0+balayage+(DSC).+Rapport+LAAS+n%C2%B0+18273.+2018%2C+31p.+ffhal-01867592f&aqs=chrome..69i57.1059j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8)

- (81) Ducret G. Apports de la microcalorimétrie isotherme en préformulation galénique: analyse de trois principes actifs à l'état solide. :119.
- (82) Memoire Online - Etude de la carbonisation-pyrolyse du bois d'eucalyptus par méthode thermogravimétrique - Jean-aimé NGOLLO MATEKE [Internet]. Memoire Online. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.memoireonline.com/10/10/3976/m\\_Etude-de-la-carbonisation-pyrolyse-du-bois-deucalyptus-par-methode-thermogravimetrique9.html](https://www.memoireonline.com/10/10/3976/m_Etude-de-la-carbonisation-pyrolyse-du-bois-deucalyptus-par-methode-thermogravimetrique9.html)
- (83) Figure I. 10 : Principe d'un appareil DSC. [Internet]. ResearchGate. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/10-Principe-dun-appareil-DSC\\_fig9\\_29973776](https://www.researchgate.net/figure/10-Principe-dun-appareil-DSC_fig9_29973776)
- (84) Figure 77 : Courbe typique obtenu par analyse calorimétrique... [Internet]. ResearchGate. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Courbe-typique-obtenu-par-analyse-calorimetrique-differentielle-DSC-1er\\_fig70\\_283742219](https://www.researchgate.net/figure/Courbe-typique-obtenu-par-analyse-calorimetrique-differentielle-DSC-1er_fig70_283742219)
- (85) Chapitre 1 Principe de l'analyse thermique. :11.
- (86) Méthodes-de-caractérisation-des-matériaux-2-chim-mat-M1.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.univ-oeb.dz/fsesnv/wp-content/uploads/2020/04/M%C3%A9thodes-de-caract%C3%A9risation-des-mat%C3%A9riaux-2-chim-mat-M1.pdf>
- (87) Analyse thermodynamique. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Analyse\\_thermodynamique&oldid=177651118](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Analyse_thermodynamique&oldid=177651118)
- (88) Figure 2 : Principe de fonctionnement du système ATD. [Internet]. ResearchGate. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Principe-de-fonctionnement-du-systeme-ATD\\_fig5\\_30517906](https://www.researchgate.net/figure/Principe-de-fonctionnement-du-systeme-ATD_fig5_30517906)

- (89) Cecioni S. Approche multivalente des interactions saccharides - lectines : synthèse de glycoclusters et analyse de la reconnaissance biomoléculaire. undefined [Internet]. 2010 [cité 14 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Approche-multivalente-des-interactions-saccharides-Cecioni/7377252766830b508610c95988e46e9aa7d37556>
- (90) Ladbury JE. Application of Isothermal Titration Calorimetry in the Biological Sciences: Things Are Heating Up! *BioTechniques*. 1 déc 2004;37(6):885-7.
- (91) Harris G, Scott DJ. Isothermal titration calorimetry: feeling the heat. *The Biochemist*. 1 avr 2019;41(2):4-7.
- (92) Menet M-C. Principes de la spectrométrie de masse. *Rev Francoph Lab*. 2011;2011(437):41-53.
- (93) Stéphane B. La spectrométrie de masse en couplage avec la chromatographie en phase gazeuse. Lavoisier; 2009.
- (94) Figure 5. Représentation schématique du principe de la technique de... [Internet]. ResearchGate. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-du-principe-de-la-technique-de-spectrometrie-de-masse\\_fig4\\_271212156](https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-du-principe-de-la-technique-de-spectrometrie-de-masse_fig4_271212156)
- (95) La spectroscopie de masse [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.chim.lu/ch1250.php>
- (96) IR& UV-VIS [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.chimie-industrielle.eb2a.com/IR&%20UV-VIS.html?i=1>
- (97) Spectromètre Infrarouge à Transformée de Fourier [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.lpc-expert.fr/instrumentation/84-spectrometre-infrarouge-a-transformee-de-fourier>
- (98) IR [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <http://dalmeyda.chez.com/cours/spectro/IRspectro.htm>

- (99) Guide de la spectroscopie IRTF [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bruker.com/fr/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html>
- (100) chapitre15\_spectroscopieIR.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [http://dlecorgnechimie.fr/wp-content/uploads/2014/11/chapitre15\\_spectroscopieIR.pdf](http://dlecorgnechimie.fr/wp-content/uploads/2014/11/chapitre15_spectroscopieIR.pdf)
- (101) ADMINISTRATEUR. Spectroscopie moléculaire infra-rouge — Chimie Analytique énergie vibrationnelle [Internet]. Chimie Analytique. 2019 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://chimieanalytique.com/spectroscopie-moleculaire-infra-rouge/>
- (102) Master Sc Anal Cours IR.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.fsr.ac.ma/DOC/cours/chimie/GUEDIRA/Master%20de%20Sciences%20Analytiques-M9%20Spectr.%20UV-visible/PPT/Master%20Sc%20Anal%20Cours%20IR.pdf>
- (103) Collet T. La spectroscopie infrarouge. Photoniques. juin 2016;(82):39-42.
- (104) Figure D.3: Schéma du spectromètre infrarouge à transformée de Fourier... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Figure-D3-Schema-du-spectrometre-infrarouge-a-transformee-de-Fourier-FTIR-BRUCKER-du\\_fig80\\_44180663](https://www.researchgate.net/figure/Figure-D3-Schema-du-spectrometre-infrarouge-a-transformee-de-Fourier-FTIR-BRUCKER-du_fig80_44180663)
- (105) La spectroscopie infrarouge (I.R.) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: [http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/limites/eau/comprendre/eau\\_univers/rappels-physiques/la-spectroscopie-infrarouge-i-r](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/limites/eau/comprendre/eau_univers/rappels-physiques/la-spectroscopie-infrarouge-i-r)
- (106) CN166 serna.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <http://chimienouvelle.be/CN116web/CN166%20serna.pdf>
- (107) DRX sur poudre [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.icmmo.u-psud.fr/fr/plateforme/drx-poudre/>

- (108) Diffraction des rayons X - 2 [deuns] [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <http://deuns.chez.com/sciences/drx/drx2.html>
- (109) Le siècle de la cristallographie : de la diffraction des rayons X à la cristallographie (2/2) | CultureSciences-Chimie [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/spectroscopies/le-siecle-de-la-cristallographie-de-la-diffraction-0>
- (110) Chapitre-I-.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://thesis.univ-biskra.dz/2403/3/Chapitre-I-.pdf>
- (111) Benahmed N. Conception et simulation d'une sonde RMN utilisant le résonateur à bandes symétriques elliptiques blindé. 2007.
- (112) SPECTROSCOPIE RMN [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/RMN.htm>
- (113) Payen J-F, Francony G, Fauvage B, Le Bas J-F. Apport de la spectroscopie RMN à l'évaluation du traumatisme crânien. Ann Fr Anesth Réanimation. mai 2005;24(5):522-7.
- (114) Futura. RMN, tout sur la résonance magnétique nucléaire [Internet]. Futura. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/dossiers/chimie-rmn-tout-resonance-magnetique-nucleaire-1860/>
- (115) Spectre RMN du proton. :43.
- (116) 2,4-dinitrophénylhydrazine [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [http://www.chimiegenerale.com/2\\_4-dinitrophenylhydrazine.php](http://www.chimiegenerale.com/2_4-dinitrophenylhydrazine.php)
- (117) Réaction de Schiff [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [http://www.chimiegenerale.com/reaction\\_de\\_schiff.php](http://www.chimiegenerale.com/reaction_de_schiff.php)
- (118) Stulzer HK, Rodrigues PO, Cardoso TM, Matos JSR, Silva MAS. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. J Therm Anal Calorim. janv 2008;91(1):323-8.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 32

سنة : 2022

# عدم التوافقات الفيزيائية – الكيميائية: السواغ والمادة الفعالة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة أميمة منشور

المزودة في 10 يونيو 1995 ببوجدور

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : السواغ؛ عدم التوافقات؛ الطرق الفيزيائية-الكيميائية؛ المادة الفعالة؛ تفاعل

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
مشرف	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية
عضو	السيد جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية
عضو	السيد ابراهيم مجمي أستاذ في الكيمياء التحليلية