

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Akli Mohand Oulhadj de Bouira

Faculté des Sciences et des Sciences Appliquées

Département Génie des procédés



Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences et Technologies

Filière : Génie des Procèdes

Spécialité : Génie Pharmaceutique

Thème :

*Préparation d'un sirop pharmaceutique à base
d'extrait d'écorce de grenade*

Présenté et soutenu par :

KHALDI Sami & MELAHI khoudir.

Mardi 02 juillet 2024

Devant le jury composé de :

Dr. AOUDJIT Farid

Président

UAMO Bouira

Dr. ARBIA Leila

Examinatrice

UAMO Bouira

Dr. BOUCELKHA Ali

Promoteur

UAMO Bouira

Année universitaire 2023/2024



التصريح الشرفي الخاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية

أنا الممضي أسفله،

السيد (ة) خالد عبد المجيد إسماعيل الصفة: طالب (ماستر / دكتوراه)
الحامل (ة) لبطاقة التعريف الوطنية: 201181414 والصادرة بتاريخ 2017/03/15
المسجل (ة) بكلية / معهد العلوم التطبيقية قسم هندسة الطرائق
تخصص: هندسة صيدلانية

والمكلف (ة) بإنجاز أعمال بحث (مذكرة، التخرج، مذكرة ماستر، مذكرة ماجستير، أطروحة دكتوراه).

عنوانها: Préparation d'un Sirop pharmacologique
a base d'extrait d'écorce de grenade

أصرح بشرفي اني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية الاخلاقيات المهنية والنزاهة الاكاديمية المطلوبة
في انجاز البحث المذكور أعلاه.

التاريخ 29/06/2024

توقيع المعني (ة)

29/06/2024 البويرة

هيئة مراقبة السرقة العلمية:

% 28

النسبة:





التصريح الشرفي الخاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية

انا الممضي اسفله،

السيد(ة) فلاحي خديجة الصفة: طالب (ماستر / دكتوراه)

الحامل(ة) لبطاقة التعريف الوطنية: 100406153 والصادرة بتاريخ 2016/04/05

المسجل(ة) بكلية / معهد العلوم والتكنولوجيا قسم هندسة الزراعة

تخصص: هندسة الصيدلانية

والمكلف(ة) بإنجاز اعمال بحث (مذكرة، التخرج، مذكرة ماستر، مذكرة ماجستير، اطروحة دكتوراه).

عنوانها: Préparation d'un Sirop pharmaceutique

à base d'extrait de corce de greusole

أصرح بشرفي اني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية الاخلاقيات المهنية والنزاهة الاكاديمية المطلوبة في انجاز البحث المذكور أعلاه.

توقيع المعني(ة)

التاريخ 29/06/2024

البويرة في 29/06/2024

هيئة مراقبة السرقة العلمية:

الامضاء

%

28

النسبة:





ID: ue1u90-7151

Rapport d'analyse de la similarité textuelle

- Nom du document: **MÉMOIRE GPH Final KHALDI sami FINAL4 (1) - Ali BOUCELKHA.pdf**
- Sournis par: **Kernani Ridha**
- Faculté: -
- Date de soumission: **2024-06-27**



Taux global de similarité

- 28.0% Similarité Forte
- 0.0% Similarité Proche
- 0.0% Exclu manuellement



Nombre de sources

- 125 sources internet
- 0 sources Thèses-Algérie
- 0 sources dépôtprivé
- 40 sources-exclues



Passages surlignés

- 16293 mots
- 138882 caractères

Ce document est un rapport d'analyse et de détection de similarité textuelle qui peut fournir des preuves pour l'établissement d'un rapport de plagiat. Il revient à l'examinateur, l'encadrant ou bien au comité déontologique de l'université ou de l'école d'émettre un avis quant au statut de plagiat du document analysé.

⚠ Certaines sources ont été manuellement exclues de ce rapport d'analyse par le propriétaire du document, et ne sont en conséquent pas prises en compte dans les scores globaux du rapport. Ces sources sont listées dans la section "Sources Exclues" de ce document.

Taille minimale des passages: 15 mots.

Signature d'intégrité



Dédicace

Avec les sentiments d'amours nous dédions ce travail aux personnes les plus chères au monde nos chers parents

Nous dédions aussi cette modeste réalisation à :

A nos frères & sœurs.

A nos chers oncles, tantes, cousines et cousins.

A nos enseignants et professeurs de primaire à l'université.

A tous nos amis et nos camarades (Abderrahim amine, Abderahmane, Isaad, Ishak et Yacine).

Et a tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

KHALDI Sami & MELAHI khoudir

Remerciements

Prophète a dit : « Celui qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Allah » .Nous tenons tout d'abord à remercier le Dieu tout puissant, et qui nous a donné la santé et la volonté.

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr. BOUCELKAHA Ali. Nous la remercions pour son orientation, sa confiance, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité.

Je remercie l'ensemble des membres du jury, Dr. AOUDJIT Farid et Dr. ARBIA Leila, pour leur engagement et leur dévouement dans l'évaluation de mon mémoire.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université d'Akli Mohand Oulhadj de Bouira et les intervenants professionnels responsables de notre stage, pour avoir assuré quelques tâches de la partie la partie pratique.

Nous adressons notre remerciement aussi à toutes les personnes qui nous ont aidées de loin ou de près, qui nous 'ont conseillé et accompagner dans la réalisation de ce projet de fin d'étude.

KHALDI Sami & MELAHI khoudir

Table des matières

Dédicace

Remerciements

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES SIROPS PHARMACEUTIQUE

I.1. Notions sur les sirops pharmaceutiques 2
 I.2. Origines des principes actifs dans les sirops pharmaceutiques 3
 I.2.1. Avantages et inconvenants des sirops pharmaceutiques naturels 3
 I.3. Recherche & Développement d'un nouveau sirop pharmaceutique 4

CHAPITRE II : APERÇU SUR LE GRENADIER (*PUNICA GRANATUM*)

II.1. Description et classification taxonomique 6
 II.2. Origine, distribution et culture 7
 II.3. Nomenclature dans les différents pays 7
 II.4. Utilisations traditionnelles 8
 II.5. Composition chimique 9
 II.6. Criblage phytochimique de la grenade 12
 II.7. Les activités biologiques de *Punica granatum* 12
 II.8. Sécurité et toxicité 15

DEUXIEME PARTIE: ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1. Description de la zone d'étude 16
 III.2. Pré-formulation de principe actif du sirop pharmaceutique 19
 III.2.1. Produits chimiques utilisés 19
 III.2.2. Préparation du matériel végétal 19
 III.2.3. Caractéristiques du matériel végétal 20
 III.2.4. Préparation des extraits 20
 III.2.5. Caractéristiques des extraits 22
 III.2.6. Evaluation des activités biologiques 23
 III.2.6. 1. L'activité anti-oxydante (Test de piégeage du radical DPPH) 23
 III.2.6. 2. L'activité anti-acide gastrique (Test de potentiel de neutralisation d'acide ANP) 24
 III.2.6. 3. L'activité anti-reflux gastrique (Test de capacité et vitesse de formation du radeau) 26
 III.2.6. 4. Evaluation de l'activité antidiabétique (Test de capacité d'adsorption du glucose) 28

III.2.6.5. L'activité anti-inflammatoire / anti-arthritique (Méthode de l'inhibition par la dénaturation thermique des protéines).....	30
III.2.6. 6. L'activité anti-bactérienne (Méthode de diffusion en milieu solide)	32
III.3. Formulation du sirop pharmaceutique final	35
A. Préparation des excipients	35
B. Préparation du liquide médicamenteux	36
C. Préparation du sirop pharmaceutique final	36
III.4. Analyse et contrôle de qualité	37
III.4.1. Mesure de pH	37
III.4.2. Mesure de la densité.....	37
III.4.3. Mesure de la turbidité / limpidité	37
III.4.4. Mesure de la viscosité	38
III.4.5. Détermination de l'indice de réfraction	38
III.4.6. Détermination des résidus secs	38
III.4.7. Essai du verrouillage de bouchon.....	39
III.4.8. Essai de la cristallisation	39
III.4.9. Caractéristiques organoleptiques.....	39
III.4.10. Masse moyenne de sirop par flacon	39
III.4.11. Etude de stabilité accélérée (AST)	39
III.4.12. Etude de la stérilité microbiologique	40
III.5. Informations sur le nom pour une marque commerciale, du produit et de l'évaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final	42

CHAPITRE IV: RESULTATS ET DISCUSSIONS

IV.1 Pré-formulation de principe actif pour le sirop pharmaceutique	44
IV.1.1. Caractéristiques du matériel végétale	44
IV.1.2. Caractéristiques des extraits	45
IV.1.3. Evaluation des activités biologiques	45
IV.1.3.1. L'activité anti-oxydante	45
IV.1.3.2. L'activité anti-acide gastrique	47
IV.1.3.3. L'activité anti-reflux gastrique	48
IV.1.3.4. L'activité anti-diabétique	48
IV.1.3.5. L'activité anti-inflammatoire / anti-arthritique	49
IV.1.3.6. Evaluation de l'activité anti-bactérienne	51
IV.2. Formulation du sirop pharmaceutique final	53
IV.2.1. Fiche d'analyse et contrôle de qualité du sirop pharmaceutique final	53
IV.2.2. Evaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final.....	55

Conclusion générale et perspectives 57

Références bibliographiques 58

Annexe 67

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des figures

Figure	Titre	Page
I.1	Processus de R & D d'un nouveau médicament.	05
II.1	Classification taxonomique de <i>Punica granatum</i> .	06
II.2	L'arbre de grenadier (<i>Punica granatum</i>), (KHALDI, 2024).	06
II.3.	Les différentes parties utilisables de grenadier.	10
III.1.	Carte administrative e de la commune de LAKHDARIA, Google Map 2024).	16
III.2.	Les différentes étapes de préparation de sirop pharmaceutique à base des EG.	18
III.3.	Les différentes étapes de préparation du matériel végétal.	19
III.4.	Les différentes étapes de préparation d'extrait aqueux à partir des EG.	21
III.5.	Les différentes étapes de préparation d'extrait éthanolique à partir des EG.	21
III.6	Mesure de pH des extraits.	22
III.7.	Les différentes étapes du test de piégeage du radical DPPH.	24
III.8.	Effet des différents antiacides sur l'acidité gastrique.	25
III.9.	Les différentes étapes du test de potentiel de neutralisation acide ANP.	26
III.10.	Mécanisme d'action d'ALGINATE DE SODIUM sur le reflux gastrique.	27
III.11.	Les différentes étapes du test de capacité et vitesse de formation du radeau.	28
III.12.	Mécanisme d'action de l'ACARBOSE dur l'absorbance des carbohydrates.	29
III.13.	Les différentes étapes du test de capacité d'adsorption du glucose.	30
III.14.	Mécanisme d'action de médicament DICLOFENAC sur l'arthrite.	31
III.15.	Les différentes étapes du la méthode de dénaturation des protéines sériques bovines.	32
III.16.	Mécanisme d'action de des (Fluro) Quinolones sur les bactéries.	33

III.17.	Les différentes étapes de la méthode de diffusion en milieu solide.	35
III.18.	Les différentes étapes de préparation du sirop pharmaceutique final.	36
III.19.	Mesure de pH du sirop pharmaceutique final.	37
III.20.	Mesure de la densité du sirop pharmaceutique final.	37
III.21.	Mesure de la turbidité du sirop pharmaceutique final.	37
III.22.	Mesure de la viscosité du sirop pharmaceutique final.	38
III.23.	Mesure de l'indice de réfraction du sirop pharmaceutique final.	38
III.24.	Mesure des résidus séchés du sirop pharmaceutique final.	38
III.25.	Les différentes étapes de l'étude de la stérilité microbiologique.	41
IV.1	Résultats de test de piégeage du radical DPPH.	46
IV.2	Résultats de test de potentiel de neutralisation d'acide.	47
IV.3	Résultats de l'observation macroscopique de la formation des radeaux.	48
IV.4	Résultats de capacité d'adsorption du glucose.	49
IV.5	Résultats de la méthode de l'inhibition par la dénaturation thermique de protéines.	50
IV.6	Résultats de la méthode de diffusion en milieu solide.	52
IV.7.	Flacon du sirop (GRENADIAC).	55
IV.8.	L'évaluation sensorielle de sirop (GRENADIAC) par des panélistes.	56

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I.1	Avantages et inconvénients des sirops naturels.	04
II.1	Nomenclature du <i>Punica granatum</i> des différents pays.	07
II.2	Quelques utilisations utilisation traditionnelle des grenades.	08
II.3	Composition chimique des différentes parties de grenadier.	10
II.4	Les composants nutritionnels de la grenade.	11
II.5	Criblage phytochimique des extraits de <i>Punica granatum</i> dans les différents solvants.	12
II.6	Quelques activités biologiques de <i>Punica granatum</i> .	13
III.1	Choix de l'extrait pour la préparation du liquide médicamenteux.	36
III.2	Informations sur le nom pour une marque commerciale.	42
III.3	Informations sur le nom du produit.	42
III.4	Le questionnaire d'évaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final par le public.	43
IV. 1	Les caractéristiques organoleptiques de la poudre des écorces de grenade.	44
IV.2	Le teneur en l'eau et la solubilité de la poudre des écores de grenade.	44
IV.3	Les caractéristiques organoleptiques, le rendement et potentielle de l'hydrogène des différents extraits.	45
IV.4.	Résultats de la méthode de diffusion en milieu solide.	51
IV.5	Diamètres des zones d'inhibition.	51
IV.6.	Fiche d'analyse et contrôle de qualité du sirop pharmaceutique final.	53

Liste des abréviations

PA : Principe actif ;

m : Masse ;

V : Volume ;

R & D : Recherche et développement ;

ADME : Absorbance, distribution, métabolisme et élimination ;

FDA : Food and Drug Administration ;

IND : Investigational New Drug ;

NDA : New Drug Application ;

pH : potentiel hydrogène ;

PSA : Antigène prostatique spécifique ;

ABTS : 2,2 azinobis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic ;

DPPH : 2,2-diphenylpicrylhydrazyl ;

ARN : Acide ribonucléique ;

EG : Ecorce de grenade ;

PDAU : Directeur d'Aménagement et d'Urbanisme ;

H% : Taux d'humidité exprime en pourcentage ;

R% : Rendement en pourcentage ;

PI% : Pourcentage d'inhibition ;

IC₅₀ : Concentration efficace de l'extrait nécessaire pour éliminer 50% du DPPH ;

ANP : Le potentiel de neutralisation des acides ;

ANC : La capacité de neutralisation des acides ;

RGO : Réflexes gastro-œsophagiens ;

mM : mMol ;

ECBU : Examen cytobactériologique des urine ;

DMSO : Diméthylsulfoxyde ;

MHA : Mueller-Hinton Agar ;

AST : Etude de stabilité accéléré ;

T.A : Température ambiante ;

DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux ;

DMLT : Dénombrement des levures et des moisissures totaux ;

EEGM : Extrait d'écorce de grenade par macération ;

EEGD : Extrait d'écorce de grenade par décoction ;

Introduction

Introduction

Dans ces dernières années, les produits dérivés de plantes sont de plus en plus recherchés en tant que produits pharmaceutiques, nutritionnelles et cosmétiques [01], les médicaments à base de plantes sont considérés comme les plus sécurisés puisqu'ils sont dérivés de sources naturelles. Diverses parties de la plante ou la plante entière sont soumises à plusieurs traitements comme l'extraction, la distillation, la purification, la concentration ou la fermentation pour obtenir les extraits à base de plantes [02].

Selon une estimation de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 80 % de la population mondiale utilise encore des herbes et d'autres médicaments traditionnels pour leurs besoins de soins de santé primaires. Les formulations à base de plantes ont atteint une large acceptabilité en tant qu'agents thérapeutiques pour le diabète, l'arthrite et les maladies du foie, remèdes contre la toux, stimulateurs de mémoire, etc [03].

Dans ce contexte, notre étude vise à préparer un sirop pharmaceutique naturel à partir d'extrait d'écorce de grenade, la grenade a été choisie car elle possède des propriétés thérapeutiques qui ont été prouvées par nombreuses recherches. A notre connaissance c'est le premier rapport décrivant la formulation d'un sirop pharmaceutique à base d'extrait d'écorce de grenade.

C'est pourquoi nous avons contrôlé et évalués ces activités biologiques & thérapeutiques afin de soulager ou prévenir quelques maladies telles que le diabète, l'arthrite, les infections bactériennes, l'acidité et le reflux gastrique.

Ce travail est réparti en deux grandes parties:

La première partie est une synthèse bibliographique qui regroupe deux chapitres, dont le premier est des généralités sur les sirops, tandis que le deuxième, s'intéresse aux activités biologiques, l'utilisation et la composition de la grenade et particulièrement les écores.

La deuxième partie du mémoire est consacrée à la partie pratique avec deux chapitres. Le premier comporte l'extraction, l'évaluation des activités biologiques des extraits, la formulation de sirop et le contrôle de qualité. Le deuxième représente les résultats obtenus suivi d'une discussions et interprétation des résultats.

Enfin, une conclusion synthétise les principaux résultats et ouvre des perspectives pour de futures recherches.

Première partie
Synthèse
bibliographique

Chapitre I :
Généralités sur les
sírops pharmaceutiques

I. Généralités sur les sirops pharmaceutiques

I.1. Notions sur les sirops pharmaceutiques

Un médicament administré en solution est immédiatement disponible pour l'absorption et dans la plupart des cas, est absorbé plus rapidement et plus efficacement que la même quantité de médicament administrée sous forme de comprimé ou de capsule [04].

La conception de formulations orales à base de plantes (solutions) constitue jusqu'à présent un défi dans la pharmacie moderne [04].

Les sirops sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils sont généralement préparés avec du saccharose à une concentration minimale de 45 % m/m. ce qui leur confère une consistance visqueuse à une concentration voisine de 65% m/m, le saccharose assure, sous certaines conditions, une protection antimicrobienne. La densité des sirops est comprise entre 1.26 et 1.32, le saccharose peut être remplacé par d'autres sucres tels que le glucose et le lévulose. Le saccharose peut être préparés avec des édulcorants polyols (tel que le sorbitol) ou avec des édulcorants intenses (tel que l'aspartame) [05].

Les sirops peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs et si nécessaire, des substances auxiliaires (tel que les colorants, les aromatisants, les agents de conservation antimicrobiennes, etc.) [05].

Il existe trois types de sirops en fonction de leur composition, Sirop simple, médicamenteux et composé [05] :

A. Sirop simple (sirop de sucre) : Ces sirops sont préparés de nombreuses manières selon les pharmacopées internationales :

- ✓ La pharmacopée de l'Etats-Unis de l'Amérique (USPA) :
USAP utilise le pourcentage 85 % (m/v) pour préparer un sirop simple [06] ;
- ✓ La pharmacopée britannique (PB) :
BP utilise le pourcentage 66.67 % (m/v) pour préparer un sirop simple [07] ;
- ✓ La pharmacopée indienne (IP) :
IP utilise le pourcentage 66.67 % (m/v) pour préparer un sirop simple [08].

B. Sirop simple médicamenteux : Ces sirops peuvent être préparés soit [05] :

- ✓ Par la dissolution du PA dans le sirop simple ;
- ✓ Par la dissolution simple du PA dans solvant ;
- ✓ Par la préparation d'une solution médicamenteuse que l'on additionne de sucre pour l'amener à la consistance des sirops.

C. Sirops composés : Ils contiennent plusieurs principes actifs à propriétés thérapeutiques convergentes, introduites en nature ou sous forme élaborée (par exemple : des solutions extractives, des sirops, etc.) [05].

I.2. Origines des principes actifs dans les sirops pharmaceutiques

Les sirops pharmaceutiques comme tous les médicaments proviennent de diverses origines : végétale (les plantes), animale (les tissus humains ou animaux), microbiologique (les champignons), minérale (l'argile), synthétique (la grande majorité des médicaments) et enfin biotechnologique (génie génétique) [09].

L'origine végétale est la source la plus ancienne, en fait c'est l'utilisation des plantes en thérapeutique ce qu'on appelle la phytothérapie.

On distingue deux classifications selon la source végétale [09] :

- ✓ Plantes entières ou parties de plantes : Elles sont utilisées sur tout sous forme de tisane, par exemple : les feuilles de l'eucalyptus possèdent une activité antiseptique ;
- ✓ Principes actifs de végétaux utilisés en thérapeutique : il est possible d'extraire d'isoler et de purifier certains principes actifs, par exemple les hétérosides (ou glycosides), on trouve la digitaline (substance cardiotonique utilisée en cas d'insuffisance cardiaque) est extraite de la digitale (plante à fleurs pourpres originaire d'Europe, d'Asie et d'Afrique du nord).

I.2.1. Avantages et inconvénients des sirops pharmaceutiques naturels

Les avantages et inconvénients des sirops naturels sont présentés dans le tableau I.1 ci-dessous :

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients des sirops naturels [10].

Les avantages	Les inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Aucun effet secondaire et non inoffensif ; - Facile à ajuster la dose en fonction du poids de l'enfant ; - Aucun allaitement n'est nécessaire, ce qui permet au patient de le prendre sans aide ; - Grâce aux principes actifs (tels que les antioxydants) dans les sirops naturels en retardant l'oxydation et l'hydrolyse des sucres en cellulose et en dextrose ; - C'est un conservateur en retardant la croissance des bactéries, des champignons et des moisissures sous forme de pression osmotique. 	<ul style="list-style-type: none"> - La sédimentation du solide donne occasionnellement des traces de produit ; - La précision de la dose ne peut être obtenue que si les suspensions sont conditionnées sous formes posologiques unitaires ; - La même contamination microbienne à lieu si la conservation n'est pas ajoutée dans des proportions précises ; - La fluctuation de la température de stockage peut provoquer la cristallisation du saccharose à partir du sirop saturé.

I.3. Recherche & Développement d'un nouveau sirop pharmaceutique

Les recherches scientifiques des produits naturels et les industries pharmaceutiques cherchent continuellement à améliorer la qualité et la quantité des composés qui entrent dans la phase de développement des médicaments [11].

Dans le processus de recherche de nouveaux médicaments, (figure I.1) plusieurs étapes sont nécessaires :

- L'ensemble du processus commence par la recherche d'un HIT (une molécule ayant une activité confirmée lors du test primaire) prouvé par des études de la relation structure-activité (RSA) *IN VITRO* & *IN VIVO* [12] ;
- C'est l'isolement ciblé de nouveaux produits végétaux bioactifs, c'est-à-dire de substances phares dotées de nouvelles structures et de nouveaux mécanismes d'action [11];
- L'identification des *leads* suivie de leur l'optimisation [11];
- La sélection, si le composé est considéré comme prometteur, le développeur déposera une demande de nouveau médicament expérimental (IND) auprès de la FDA (Food and Drug Administration) décrivant le profil pharmacologique du composé et présentant les résultats des tests de toxicité à court terme sur au moins deux espèces animales [13] ;

- Les essais cliniques nécessitent une durée considérable (les essais cliniques de **phase I** Les essais cliniques de **phase I, phase II ou phase III** portent sur plus de sujets) [13].

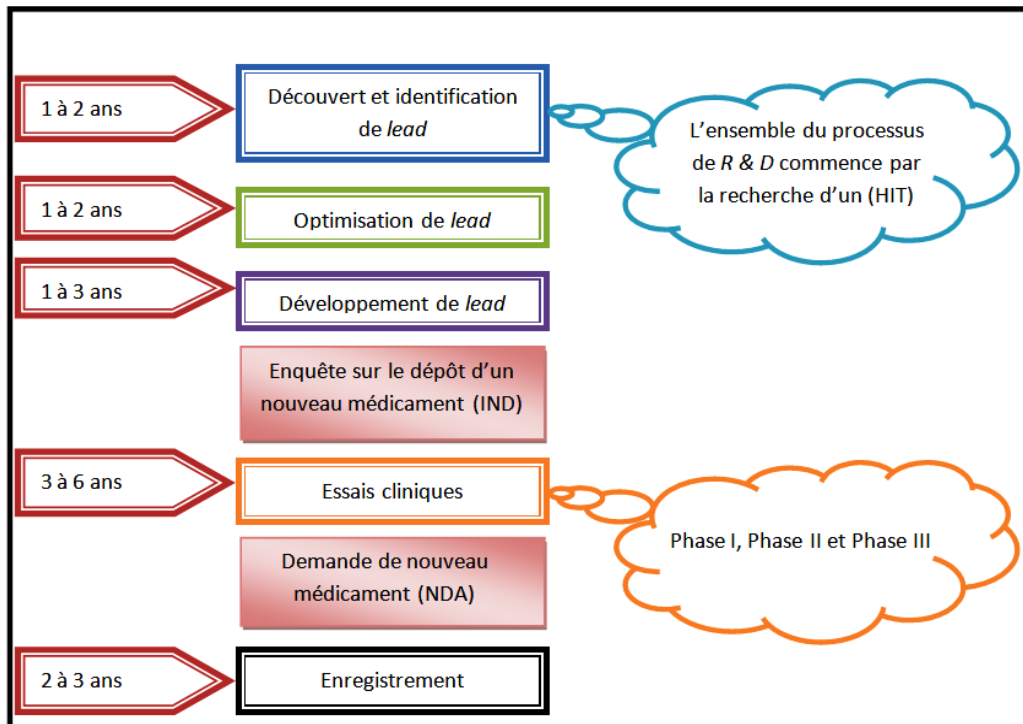


Figure I.1. Processus de R & D d'un nouveau médicament [12].

I.1.3. Formulation et contrôle de qualité d'un nouveau sirop pharmaceutique naturel

D'après (Kranthi et al, 2023), les paramètres d'évaluation pour la formulation d'un sirop développé à base de plantes médicinales, sont [14] :

- ✓ La détermination de La gravité spécifique, la densité, le pH, l'indice de réfraction, la teneur en alcool et l'indice d'acidité à l'aide des approches standard de la Pharmacopée britannique ;
- ✓ Les caractéristiques organologiques (la couleur, l'odeur, le goût, etc.) sont également évaluées ;
- ✓ Les études de stabilité de sirop à base de plantes sont apprendre en charge.

D'autres paramètres supplémentaires sont à vérifier tels que :

- ✓ La viscosité, la turbidité/limpidité, les résidus secs ;
- ✓ L'essai de verrouillage du bouchon, l'essai de la cristallisation, la masse moyenne de sirop par flacon ;
- ✓ L'étude de la stérilité microbiologique.

Chapitre II :
Aperçu sur le grenadier
(Punica granatum)

II. Aperçu sur le grenadier (*Punica granatum*)

La grenade fait partie des premières plantes cultivées par l'homme [15], la culture et la consommation de la grenade remontent à au moins 3000 avant JC [16]. La grenade est l'un des fruits les plus anciens consommés, mentionnée dans les livres saints (tel que dans le Saint Coran, il a été déclaré que la grenade poussait dans les jardins paradisiaques et qu'elle était un exemple de la bonne création de Dieu [17]), elle est connue sous le nom d'arbres et de fruits de grenades par les anciens Égyptiens, cependant, elle est trouvée peinte sur les murs de leurs tombes, et arbres plantés dans les jardins suspendus de Babylone [18].

II.1. Description et classification taxonomique

La *Punica granatum* fait partie de la famille des *Punicaceae* (voir la figure II.1), communément appelée grenade, est en fait un arbre à feuilles caduques fruitière ou un arbuste, de taille moyenne et peut atteindre une hauteur de 5 et 8 m de haut [19]. Les feuilles sont brillantes et en forme de lance, et l'écorce de l'arbre devient grise à mesure que l'arbre vieillit, les fleurs sont grandes, rouges, blanches ou panachées et possèdent un calice tubulaire qui finit par devenir le fruit, (figure. II.2). Le fruit de la grenade mûre peut mesurer jusqu'à cinq pouces de large avec une peau rouge foncé et coriace, est en forme de grenade et couronné par le calice pointu. Le fruit contient de nombreuses graines (arilles) séparées par un péricarpe blanc et membraneux, et chacune est entourée de petites quantités de jus rouge acidulé [20].

Il est connu pour son adaptation aux conditions climatiques variables ; le fruit est globuleux de forme de 6 à 12 cm de diamètre. La coloration de la peau de la grenade varie du jaune, du vert et du rose, qui à leur tour peuvent aller au rouge intense et au violet foncé, la partie comestible représente 50 % du poids total et les 50 % restants correspondent à la peau [21].

Nom botanique : *Punica granatum* ^[19] ;
 Royaume: Plantae ^[22] ;
 Division : Magnoliophyta ^[22] ;
 Classe : Magnoliopsida ^[22] ;
 Ordre: Myrtales ^[22] ;
 Famille : Punicaceae ^[22] ;
 Genre: Punica ^[22] ;
 Espèce : Granatum ^[22] .



Figure II.1. Classification taxonomique de *Punica granatum*.

Figure II.2. Le grenadier (*Punica granatum*), (KHALDI, 2024).

II.2. Origine, distribution et culture

La grenade est originaire de dans l'Himalaya, du nord de l'Inde jusqu'en Iran. Cependant, depuis l'Antiquité, il est cultivé dans la région méditerranéenne [17].

Il est indigène en Iran et de là, il s'étend aux régions asiatiques telles que le Caucase, l'Inde du Nord et le Kerala [15].

Ce fruit est cultivé dans les régions de l'hémisphère nord de septembre à février et dans les régions du sud, il est cultivé pendant les mois de mars à mai [15].

II.3. Nomenclature dans les différents pays

La *Punica granatum* porte plusieurs noms dans les différents pays, voir tableau II.1.

Tableau II.1 : Nomenclature du *Punica granatum* dans divers pays.

La longue	Le nom	La longue	Le nom
Arabe *	Romman ^[23]	Italien	Melogrante ^[22]
Persan	Anar ^[24]	Espagnol	Granada ^[26]
Hindi	Anar ^[25]	Français	Grenade ^[26]
Ture	Nar agaci ^[22]	Allemand	Granatapfel ^[26]
Bengali	Dalim ^[25]	Anglais	Pomegranate ^[26]
Russe	Granate ^[21]	Roman (latin)	Carthage (Punica) ^[26]

* : En Algérie (Darija) : romane - رمان ^[27].
 En Berbère (Tamazight) : thar'mant - ⵓⴰⵎⴰⵏⵜ ^[27].
Remarque : dans l'Algérie ou dans tous le Maghreb les grenades peuvent avoir des noms différents attribués selon la forme du fruit (comme : Ounk Hmam - عنق الحمام), la région (comme : Gjebali - الجبلي), ou la couleur de l'épiderme de la baie (comme : Sefri - السفري, grenade jaune ou rouge) [28].

II.4. Utilisations traditionnelles

Au fil du temps, de plus en plus de personnes ont commencé à reconnaître l'importance de consommer des grenades. Ainsi, les avantages sont présentés dans le tableau II.2 ci-dessous.

Tableau II.2 : Quelques utilisations traditionnelles des grenades [29].

a. Problèmes cardiaques
La consommation fréquente de jus de grenade peut maintenir une bonne circulation sanguine dans le corps. Parallèlement à cela, elle diminue le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral.
b. Troubles de l'estomac
Les écorces et les feuilles de grenade sont utilisées pour calmer les troubles de l'estomac ou la diarrhée provoquée par tout type de problèmes digestifs. Boire du thé à base de feuilles de ce fruit aide à guérir les problèmes digestifs. Le jus de grenade est également utilisé pour traiter les problèmes de dysenterie et de choléra.
c. Soins dentaires
Le meilleur avantage de la grenade est que son jus, ainsi que ses propriétés antibactériennes et antivirales, contribuent à réduire les effets de la plaque dentaire.
d. Cancer
Les grenades contiennent un niveau élevé d'antioxydants appelés flavonoïdes. On pense que ces flavonoïdes sont efficaces pour lutter contre divers cancers radiaux. La consommation régulière de grenades peut réduire les niveaux de PSA (antigène prostatique spécifique) dans le corps et aider à combattre les cellules cancéreuses existantes dans le corps.
e. Ostéoporose
La grenade réduit les maladies causées par diverses formes, comme l'athérosclérose et l'ostéoporose. Les pertes causées par l'épaississement et le durcissement des parois des artères, des cartilages et des articulations peuvent être traitées en mangeant ce fruit. De plus, la grenade est capable d'empêcher la formation de minéraux pouvant détruire le tissu conjonctif.
f. Diabète
La consommation de jus de grenade par un patient diabétique peut prévenir les maladies coronariennes. Parallèlement à cela, il y a un ralentissement de la solidification de la circulation sanguine, ce qui peut favoriser l'absence de diverses maladies cardiaques.
g. Anémie
Une circulation sanguine saine peut être maintenue dans le corps en consommant ce fruit.

L'extrait de graines de grenade fournit du fer au sang et aide ainsi à diminuer les symptômes anémiques, notamment la fatigue, les étourdissements, la faiblesse et la perte auditive.

h. Autres bénéfices procurés par la grenade

- ✓ L'extrait de graines de grenade réduit également le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées ;
- ✓ Il aide à contrôler les problèmes de vieillissement tels que les rides et favorise ainsi une peau jeune et éclatante ;
- ✓ En dehors de cela, elle permet aux femmes de surmonter leur intervalle de dépression, notamment celui de la ménopause ;
- ✓ Le jus de grenade est également connu pour être très utile dans le traitement des problèmes de dysfonction érectile ;
- ✓ C'est un bon aphrodisiaque naturel et améliore le nombre et la qualité des spermatozoïdes ;
- ✓ Les propriétés astringentes du jus de fleur, de l'écorce et de l'écorce d'arbre sont considérées comme précieuses pour un large éventail usages, tels que l'arrêt des saignements de nez et des gencives, la tonification de la peau, le raffermissement des seins affaissés et le traitement des hémorroïdes ;
- ✓ Les graines de grenade (de variétés spécifiques) sont également utilisées comme collyre, car on pense qu'elles ralentissent le développement de la cataracte ;
- ✓ Il nettoie et clarifie la cavité buccale, la gorge, l'œsophage, l'estomac et la poitrine.

II.5. Composition chimique

Il est intéressant de noter qu'outre le fruit de la grenade lui-même, les parties non comestibles telles que l'écorce, les feuilles et les racines du grenadier sont également abondantes en composants moléculaires ayant des qualités thérapeutiques et nutritionnelles [30], (Figure II.3, tableaux II.3 et II.4).



Figure II.3. Les différentes parties utilisables de grenadier.

(A : Les feuilles, B : Le fruit frais, C : La fleur, D : Les arilles, E : Le cortex, F : Les écorces).

La Composition chimique des différentes parties de grenadier sont présenté dans le tableau II.3 :

Tableau II.3 : Composition chimique des différentes parties de grenadier [31].

La partie	Composition chimique
Jus de grenade	Anthocyanes, glucose, acide ascorbique, acide ellagique, acide gallique, acide caféique; catéchine, épigallocatechine gallate, quercétine, rutine, de nombreux minéraux, notamment le fer et les acides aminés.
Huile de pépins de grenade	95 % d'acide punique, d'autres constituants, notamment l'acide ellagique, d'autres acides gras et des stérols.
Péricarpe de grenade (écorces)	Punicalagines phénoliques, l'acide gallique et d'autres acides gras ; catéchine, Epigallocatechine gallate, quercétine, rutine et autres flavonols, les flavones, les flavonones et les anthocyanidines.
Feuilles de grenade	Tanins (punicaline et punicafoline), les flavones glycosides, dont la lutéoline et l'apgénine.
Fleur de grenade	Acide gallique, acide ursolique, les triterpénoïdes, notamment l'acide maslinique et asiatique et autres constituants non identifiés.
Racines et cortex	Ellagitannins, y compris la punicaline et la punicalagine, de nombreux alcaloïdes pipéridines.

Tableau II.4. Les composants nutritionnels de la grenade [30].

La partie de grenade	% en poids du fruites	Composants nutritionnels
Le péricarpe du fruites	50 %	<p>Est riche en composés bioactifs tels que les composés phénoliques, flavonoïdes, ellagitanins et proanthocyanidines</p> <p>Outre les polysaccharides complexes, il contient également un certain nombre de minéraux, principalement du potassium (K), de l'azote (N), du calcium (Ca), du phosphore (P), du magnésium (Mg) et du sodium (Na).</p> <p>De plus, les écorces du fruit sont riches en alcaloïdes, ce qui leur confère des propriétés médicinales.</p>
Les graines du fruites	10 %	<p>Ils sont riches en taninis hydrolysables (punicalagine, acide ellagique...) et en anthocyanes, ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes très importantes.</p>
Les arilles du fruites	40 %	<p>Ils sont principalement constituées de pectine, d'eau et de sucres, plus précisément de fructose et de glucose.</p> <p>On retrouve les composés phénoliques et les flavonoïdes, en particulier les anthocyanes</p>
les feuilles du fruites	ND	<p>Les feuilles, sont riches en tanins ainsi qu'en éléments minéraux comme le calcium, le fer, le potassium et l'azote.</p> <p>Leur abondance dépend principalement de la saison et du niveau de maturité de la plante.</p>

ND : Non déterminé.

II.6. Criblage phytochimique de la grenade

Les métabolites secondaires offrent des propriétés pharmaceutiques impératives pour la santé humaine. Les composés appartenant aux terpénoïdes, alcaloïdes et flavonoïdes sont utilisés comme médicaments ou comme compléments alimentaires pour guérir ou prévenir diverses maladies et en particulier certains de ces composés semblent être compétents pour prévenir et inhiber divers types de cancer [32]. (Tableau II.5).

Tableau II.5 : Criblage phytochimique des extraits d'écorce de grenade dans les différents solvants [32].

Produits phytochimiques testés	Eau	Éthanol	Chloroforme	Éther de pétrole	Acétone
Tanins	+	-	+	-	+
Saponines	+	+	+	+	-
Quinones	+	+	+	-	+
Terpénoïdes	+	+	+	-	+
Stéroïdes	+	+	+	-	+
Flavonoïdes	+	+	-	-	+
Phénols	+	+	+	+	+
Alcaloïdes	+	+	-	-	-
Glycosides	-	-	-	-	+
Glycosides cardiaques	+	+	-	-	+
Coumarines	+	+	-	-	+
Anthocyanine	-	-	-	-	-
Bétacyane	+	+	-	-	+

(+): présence (-) absence.

II.7. Les activités biologiques de *Punica granatum*

La grenade a été une source inépuisable de recherche allant de la chimie dans la recherche de nouveaux composés aux techniques de production et de conservation, à la biotechnologie à la recherche de variétés plus rentables, jusqu'aux effets biologiques comme antioxydant antimicrobien, anti-inflammatoire, anticancéreux, antidiabétique et d'autres applications. Cependant, de nombreuses études biologiques décrites sont réalisées *IN VITRO* ou bien *IN VIVO* chez des animaux [33]. Le tableau II.6 résume les activités biologiques de *Punica granatum*

Tableau II.6 : Quelques activités biologiques de *Punica granatum*.

L'activité biologique	Description
L'activité antiarthritique	La grenade peut réduire les dommages causés au cartilage chez les personnes souffrant d'arthrite. Ce fruit a la capacité de réduire l'inflammation et de combattre les enzymes qui détruisent le cartilage [29].
L'activité anti-inflammatoire	L'ingrédient principal des acides gras de grenade, l'acide punique, qui est un composé anti-inflammatoire bien connu qui inhibe le développement de l'inflammation en supprimant la biosynthèse de la prostaglandine [34].
L'activité antidiabétique	Dans la médecine traditionnelle indienne, la grenade est valorisée comme produit naturel doté de multiples bienfaits, notamment pour ces effets hypoglycémisants présents dans les fleurs, les graines et de son jus. Les composés de grenade sont associés à des effets antidiabétiques comprennent les acides oléanolique, ursolique et l'acide gallique [34].
L'activité anticancéreuse	Le jus, la peau et l'huile de graines de grenade ont des propriétés anticancéreuses qui inhibent la prolifération, le cycle cellulaire et l'angiogenèse [36]. Des études ont rapporté que le fruit, le jus, les graines et l'huile des graines de grenade sont efficace pour lutter contre les cancers de la prostate, du sein, de la peau, du côlon, du poumon, de la bouche et de la leucémie, en raison de leurs propriétés antioxydantes et antiprolifération (inhibition de la croissance, perturbation du cycle cellulaire et apoptose) [34].
L'activité antioxydante	L'activité antioxydante a été presque déterminée dans des conditions <i>IN VITRO</i> et plusieurs méthodes ont pu être utilisées pour sa détermination, généralement la grenade possédait une importante activité antioxydante, indépendamment du type de test antioxydant utilisé (ABTS ou DPPH) et généralement avec une corrélation linéaire significative entre la concentration de composés phénoliques et la capacité antioxydante [34].

<p>L'activité antiulcéreuse, antiacide et anti reflux gastrique</p>	<p>(<i>Beracha et al., 2022</i>) : ont découvert que des extraits d'écorces et des graines de grenade pris à titre prophylactique, individuellement ou en association, offraient un potentiel antiulcéreux significatif dans le modèle aigu du DICLOFENAC, par rapport au médicament standard, le PANTOPRAZOLE. Cela se manifeste par une diminution significative du volume du suc gastrique et de l'indice d'ulcère et une augmentation du pH du suc gastrique par rapport au groupe malade [35], (<i>Shehzad et al., 2017</i>) : constate que les conditions du test dynamique de Rosset-Rice est positive par l'utilisation de l'extrait de <i>Punica granatum</i> à des doses supérieures à la dose de témoin utilisé pour l'activité antiacide, Mais la dose plus élevée de grenade doit être prise en toute sécurité compte tenu de son profil de sécurité [36].</p>
<p>L'activité antimicrobienne</p>	<p style="text-align: center;">En bactériologie</p> <p>(<i>Tayel et El-Tras 2009</i>) et (<i>Duman et al., 2009</i>) : ont constaté que la bio-activité des extraits d'arille sur plusieurs micro-organismes testés (tel que <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i>, <i>Rhodotorula rubra</i> et <i>C. albicans</i>) présentent une teneur élevée en flavonols totaux, phénoliques, anthocyanes [33].</p> <p>(<i>Opara et coll. 2009</i>) : ont rapporté que la meilleure activité contre <i>S. aureus</i> et <i>P. aeruginosa</i> était trouvée dans les fractions d'écorces de fruits, en particulier celui en provenance d'Oman, ce qui coïncide avec les niveaux élevés de vitamine C détectés dans ces échantillons [33].</p> <p style="text-align: center;">En virologie</p> <p>(<i>Su et al., 2010</i>) et (<i>Haidari et al., 2009</i>) : ont conclu que la punicalagine présente dans l'extrait de grenade avait une capacité virucide et inhibait la prolifération de l'ARN du virus de la grippe, et l'extrait polyphénol purifié de grenade a inhibé le virus de la grippe ayant également un effet synergique avec l'OSELTAMIVIR [33].</p> <p style="text-align: center;">En mycologie</p> <p>(<i>Endo et al., 2010</i>) : Ces auteurs ont rapporté que la <i>punicalagin</i> isolée des écorces de grenade possède une forte activité contre <i>Candida albicans</i> et <i>Candida parapsilosis</i>, ainsi que la combinaison de punicalagin et de FLUCONAZOLE présentait une interaction synergique [33].</p>

	En parasitologie
	L'écorce séchée au soleil du fruit immature de <i>Punica granatum</i> est actuellement utilisée comme formulation à base de plantes sous le nom d'OMARIA en Inde, pour le traitement et la prophylaxie du paludisme [33].

II.8. Sécurité et toxicité

La grenade et ses composants sont utilisés depuis longtemps sans effets indésirables, et l'extrait d'écorce de grenade n'a eu aucun effet indésirable après application sur le modèle de souris à des concentrations couramment utilisées en médecine traditionnelle [37].

Les extraits de grenade peuvent être utilisés sans risque élevé par des personnes en bonne santé et aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale n'a été observé lors de l'administration de comprimés d'extrait de grenade à 1420 mg/jour chez l'homme [37].

Il y a eu peu d'études documentant l'évaluation de la sécurité humaine par exemple *Vidal et al.*, 2003, rapportent que la grenade n'avait aucun effet indésirable ni risque d'activation toxique après son application sur le modèle de souris. Les résultats ont indiqué que deux doses (0,4 et 1,2 mg/kg) d'application d'extrait n'avaient aucun effet indésirable et aucune activité toxique en termes de facteurs biochimiques, de prise de poids, de prise alimentaire ou de comportement sur des modèles de souris [37].

Dans une autre étude, *Cerdá et al.*, 2003, ont utilisé par voie orale l'extrait d'écorce de grenade à fortes doses chez le rat pendant 37 jours. Les résultats n'ont indiqué aucune différence importante observée en termes de toxicité chez les rats traités pour aucun des paramètres sanguins, hépatiques et rénaux analysés [37].

Une autre enquête de *Aviram et al.*, 2004, menée auprès de patients atteints de sténose de l'artère carotide a montré que le jus de grenade utilisé pendant 3 ans n'avait aucun effet toxique sur le foie, les reins, la chimie du sang et les fonctions cardiaques [37].

Patel et al., 2008, ont rapporté que l'application d'extrait de grenade n'a pas changé dans les observations cliniques et qu'aucun effet indésirable n'a été constaté dans les paramètres hématologiques et les composants chimiques sériques [37].

Deuxième partie
Etude expérimentale

Chapitre III :
Matériels et méthodes

III. Matériels et méthodes

III.1. Description de la zone d'étude

III.1.1. La situation géographique

Lakhdaria anciennement nommé Plastro est située à 33 kilomètres au nord-ouest de Bouira, et à 74 kilométré au sud-est d'Alger [38].

La région se trouve entre la latitude 36° 33' 52" Nord et la longitude 3° 35' 35" sud. Elle couvre une superficie de 96 km², et a une altitude moyenne de 181 mètres [38].

III .1.2. Localisation de la commune

Lakhdaria est une commune algérienne, située dans le daïra de lakhdaria wilaya de Bouira, elle est entourée par les communes suivantes : Bouderbala, Zbarbar, Guerrouma, Kadiria, ainsi que par des communes de la wilayade Boumerdes, notamment Ammal, Bouzegza, keddara et Chabet El Ameur (Figure III.1).

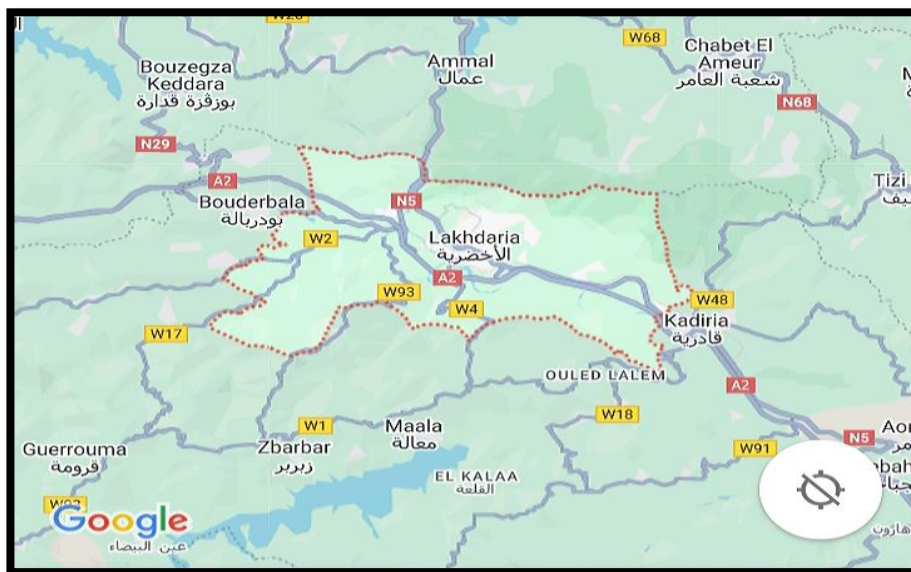


Figure III.1: Carte administrative e de la commune de LAKHDARIA, (Google Map 2024).

III .1.3.Climatologie de la région

Le climat de la région de Lakhdaria est de type méditerranéen humide, avec une tendance continentale. Son relief caractéristique entraine des extrêmes durant les deux saisons, hiver et été : les hivers sont très rigoureux, glaciaux et rudes, tandis que les étés sont secs, chauds et étouffants [39].

Les vents maritimes n'accèdent pas jusqu'à la cuvette, ne pouvant ainsi jouer le rôle de régulateur de température [39].

Les vents maritimes ne parviennent pas jusqu'à la cuvette, ce qui limite leur rôle de régulateur de température [39].

D'après les données du plan Directeur d'Aménagement et d'Urbanisme (PDAU) de la commune de Lakhdaria, wilaya de Bouira (version révisée en 2015) les précipitations moyennes annuelles atteignent les 653mm [39].

Cette zone d'étude est riche en plantes médicinales, ce qui en fait l'une des meilleures sources pharmaco-thérapeutiques.

III .1.4. Les étapes de préparation de sirop pharmaceutique à base d'écorce de grenade

Cette étude vise à élaborer un sirop pharmaceutique naturel à partir d'extrait d'écorce de grenade, en suivant les différentes étapes présentées dans la figure ci-dessous :

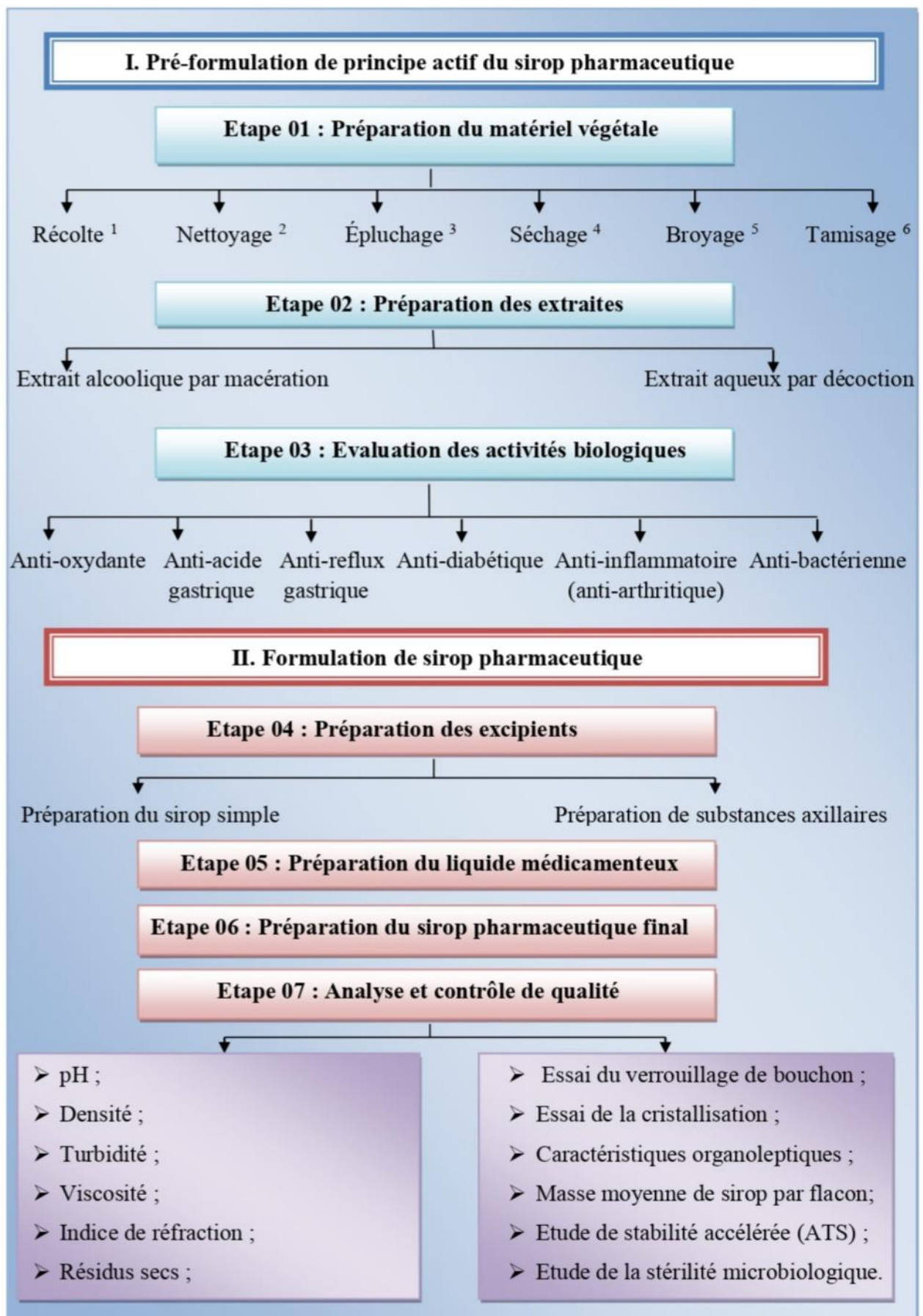


Figure III.2. Les différentes étapes de préparation de sirop pharmaceutique à base des EG.

III.2. Pré-formulation de principe actif du sirop pharmaceutique

III.2.1. Produits chimiques utilisés

Les produits utilisés sont représentés dans l'annexe I.

III.2.2. Préparation du matériel végétal

Les échantillons de grenade ont été récoltés pendant les matinées ensoleillées du mois d'octobre 2023 dans la région de Lakhdaria, située dans la wilaya de Bouira.

Après la récolte, les écorces ont été isolées et séchées à l'ombre, dans un endroit bien aéré, pendant une période allant de 25 à 30 jours. Par la suite, elles ont été broyées en une poudre fine et tamisées pour obtenir une texture homogène.

Les écorces ainsi traitées ont été soigneusement conservées dans des sacs propres jusqu'à leur utilisation ultérieure (figure III.3).



Figure III.3 : Les différentes étapes de préparation du matériel végétal.

(A : Fruit frais, B : Ecorce de grenade {EG}, C : EG après séchage,
D : EG après broyage et tamisage).

III.2.3. Caractéristiques du matériel végétal

A. Détermination de la teneur en humidité

La perte d'eau au séchage est importante lorsque la substance végétale est connue pour être hygroscopique, elle est exprimée en pourcentage [40] :

$$\text{Teneur en humidité (H\%)} = \frac{\text{PF}}{\text{PI}} \times 100$$

Avec :

- ✓ PF : Poids final de l'échantillon ;
- ✓ PI : Poids initial de l'échantillon.

B. Etude de solubilité de du matériel végétal

Pour cette étude, 2 g de la poudre ont été dissous séparément dans de l'eau distillée et l'éthanol, Ensuite, la solubilité dans chaque solvant a été examinée [41].

III.2.4. Préparation des extraits

III.2.3.1. Principe

La première étape cruciale dans l'étude des plantes médicinales est la préparation d'échantillons de plantes afin de préserver les biomolécules végétales avant l'extraction. Les échantillons de plantes, qu'il s'agisse de feuilles, d'écorces, de racines, de fruits ou de fleurs, peuvent être extraits à partir de matières végétales fraîches ou séchées. Le broyage et le séchage jouent également un rôle important dans la préservation des produits phytochimiques dans les extraits finaux [42].

A. Décoction aqueuse sous reflux

A.2. Mode opératoire

Pour cette méthode, 20 g de poudre d'écorce de grenade ont été mélangés avec 200 ml d'eau. Ensuite, le condenseur à reflux a été fixé et les matériaux ont été soigneusement bouillis en utilisant un bain-marie pendant 3 heures. Le mélange a été porté à ébullition jusqu'à ce que le volume total atteigne un quart (1/4) du volume initial. Ensuite, la décoction a été refroidie et filtrée. L'extrait ainsi obtenu a été conservé à 4 °C dans une bouteille hermétique en vue d'études ultérieures (figure III.4) [42].

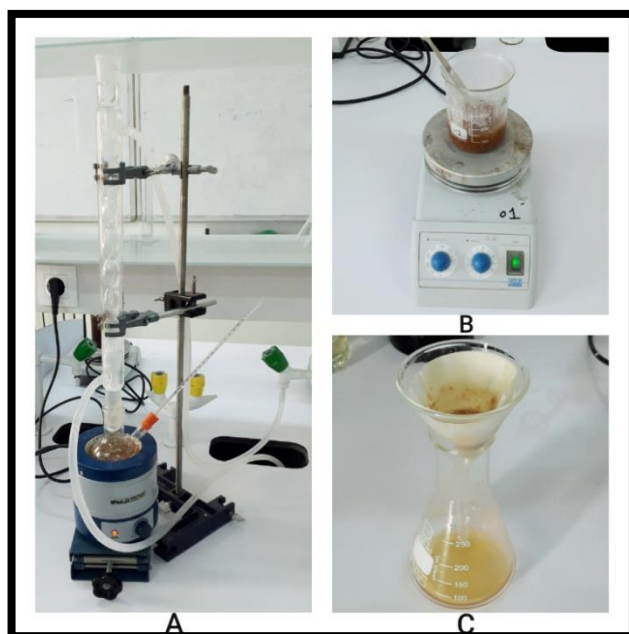


Figure III.4 : Les différentes étapes de préparation d'extract aqueux à partir des EG.

B. Macération éthanolique à froid

B.2. Mode opératoire

L'extract éthanolique d'écorce de grenade a été préparé en dissolvant 30 g de poudre grossière de la matière végétale dans 300 ml d'éthanol. Le mélange a été agité à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 24 heures à 25°C. Ensuite, l'extract a été filtré et le solvant a été évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif. L'extract ainsi obtenu a été conservé à 4 °C dans une bouteille hermétique en vue d'études ultérieures (voir figure III.5) [13].

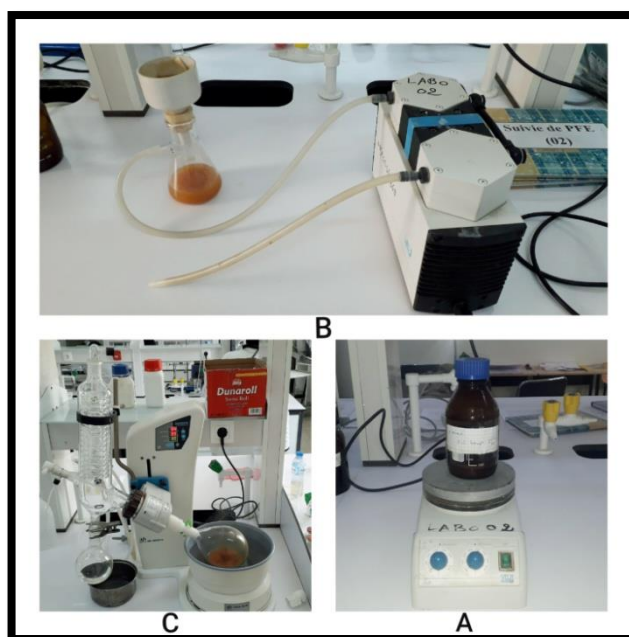


Figure III.5 : Les différentes étapes de préparation d'extract éthanolique à partir des EG.

III.2.5. Caractéristiques des extraits

III.2.5.1. Le rendement

Pour déterminer le rendement quantitatif de l'extrait, le ballon a été pesée vide et son poids a été enregistré. Le poids du ballon et son contenu après évaporation au bain-marie ont été enregistrés, le rendement de l'extrait a été calculé à l'aide de la formule suivante [44] :

$$\text{Rendement en pourcentage (R\%)} = \frac{\text{Poids de l'extrait d'échantillon obtenu (g)}}{\text{Poids de l'échantillon en poudre utilisé (g)}} \times 100$$

III.2.5.2. Mesure du pH

La mesure de pH a été réalisée à l'aide d'un pH-mètre (Modèle OHAUS, Starter 2100), (Figure III.6).



Figure III.6 : Mesure du pH des extraits.

III.2.5.3. Caractéristiques organoleptiques

Les caractéristiques organoleptiques jouent un rôle essentiel dans l'analyse des poudres, permettant une évaluation qualitative du profil morphologique et sensoriel des poudres de plantes. L'étude a identifié des aspects tels que la couleur, l'odeur, le goût, la texture et la nature. Ces propriétés ont été examinées à la fois pour la matière première et pour les extraits bruts (éthanolique et aqueux) [45].

III.2.6. Evaluation des activités biologiques

III.2.6. 1. L'activité anti-oxydante (Test de piégeage du radical DPPH)

A. Principe

Trois méthodes (ABTS, FRAP et DPPH•) peuvent être employées, se basant sur la réaction avec des composés antioxydants donateurs d'électrons ou des radicaux hydrogène (H•) selon la réaction suivante [46] :



Avec :

R• : DPPH•, ABTS•+ ou autre radical réactif ;

Aox-H : des antioxydants synthétique (comme le Trolox, acide ascorbique, etc.) ou naturelle comme les composés polyphénoliques.

Bien que les mécanismes des méthodes soient similaires, les réactifs et les produits diffèrent. Le Trolox ou l'acide ascorbique ont été utilisés comme témoins positifs communs pour les trois méthodes, ce qui facilite la comparaison des valeurs mesurées [46].

B. Mode opératoire

La détermination de l'activité antiradicalaire par le test de DPPH a été réalisée en suivant la méthode décrite par Molyneux (2003) avec quelques modifications. Une solution éthanolique de DPPH a été préparée en dissolvant 4 mg de ce composé dans 100 ml d'éthanol. Ensuite, 50 µl d'extrait à une concentration donnée ont été ajoutés à 950 µl de la solution de DPPH. Les extraits ainsi que la référence (acide ascorbique) ont été testés à différentes concentrations (100 - 300 - 500 - 700 - 900 µg/ml), puis les absorbances ont été mesurées à 517 nm après 30 minutes d'incubation à l'obscurité [47], (Figure.III.7).

C. Calcule des paramètres

Les pourcentages d'inhibitions a été calculé à l'aide de la formule suivante [48] :

$$\text{Pourcentage d'inhibition (PI\%)} = \left[\frac{A_0 - A}{A_0} \right] \times 100$$

Avec :

- A₀ : l'absorbance du DPPH sans échantillon ;
- A : l'absorbance de l'échantillon avec DPPH.

D. Interprétation des résultats

Les valeurs d'inhibition ont été calculées à partir d'un graphique représentant les pourcentages d'inhibition en fonction des concentrations de l'échantillon, en utilisant un logiciel tel que Microsoft Office Excel 2007 [49].

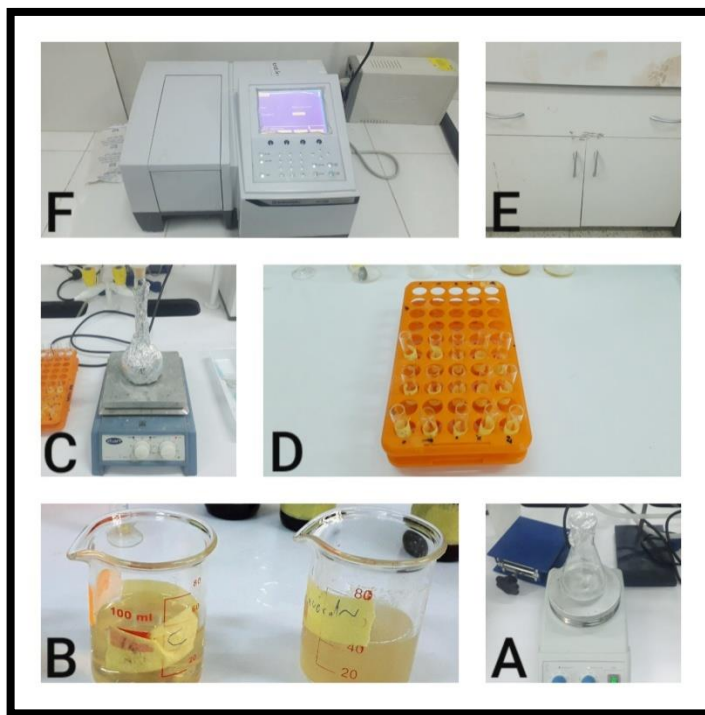


Figure III.7 : Les différentes étapes du test de piégeage du radical DPPH.

(A : Préparations de témoin, B : Préparation des solutions mères, D : Dosage, E : Incubation, F : lecteur de l'absorbance.

III.2.6. 2. L'activité anti-acide gastrique (Test de potentiel de neutralisation d'acide ANP)

A. Principe

L'acide chlorhydrique constitue l'un des principaux composants du suc gastrique, sécrété à raison de 1,2 à 1,5 litres par jour par les cellules pariétales. Ce suc gastrique est fortement acide en raison de sa concentration élevée en ions hydrogène, atteignant un pH proche de 1,5 sur l'échelle de pH. Cette acidité est cruciale pour l'activité des enzymes digestives et le processus de digestion [50].

Un excès d'acide, principalement l'acide chlorhydrique (HCl), produit par les glandes gastriques, peut entraîner une hyperacidité ou une dyspepsie, affectant une grande partie de la population. Ce trouble résulte d'un déséquilibre entre la sécrétion d'acide et les mécanismes de protection de l'estomac. De nombreux facteurs peuvent contribuer à l'hyperacidité, notamment

des horaires de repas irréguliers, la consommation de plats épicés et frits, une forte consommation de caféine, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, ainsi que le stress et l'anxiété [50].

L'hyperacidité est associée à des affections telles que les brûlures d'estomac, le reflux gastro-œsophagien (RGO), les ulcères gastroduodénaux, et d'autres pathologies [50].

L'activité anti-acide gastrique repose sur la capacité d'une substance à réduire ou neutraliser l'acidité présente dans l'estomac. Les principes généraux que l'on retrouve souvent dans les traitements anti-acides sont : La neutralisation de l'acide par des composés basiques, l'inhibition de la production d'acide, comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) qui agissent en bloquant la pompe à protons des cellules pariétales de l'estomac, Formation d'un film protecteur et stimulation de la production de mucus [51, 52 et 53].

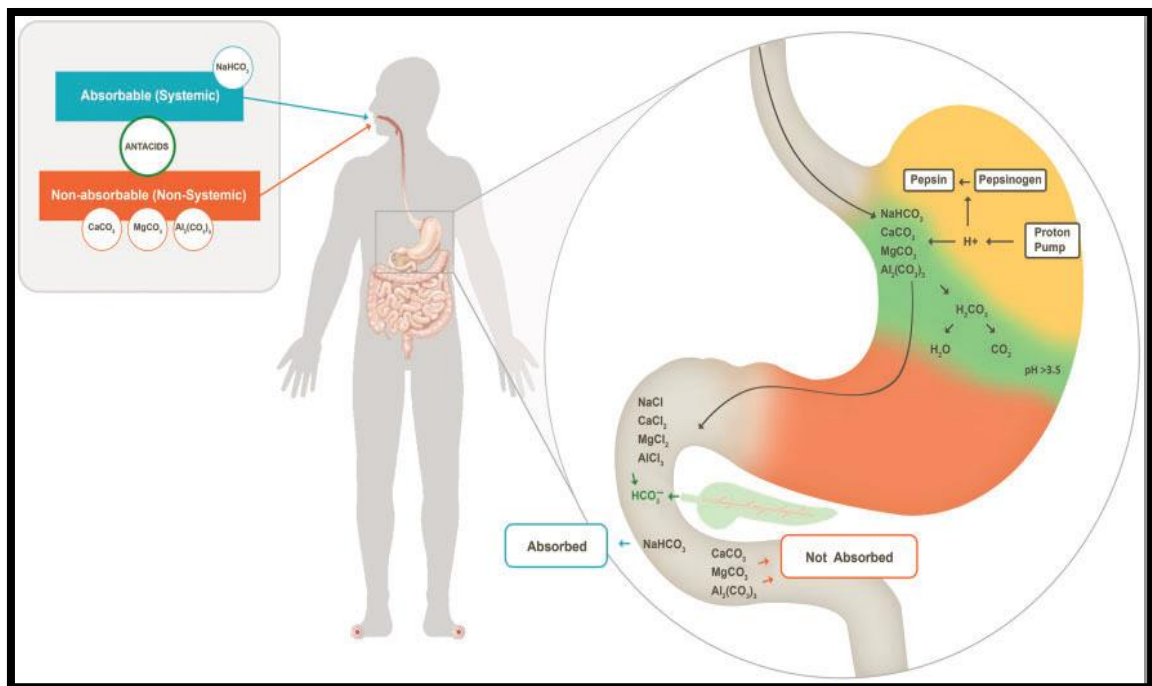


Figure III.8 : Effet des différents antiacides sur l'acidité gastrique [54].

B. Mode opératoire

Une méthode modifiée de Washington et ses collaborateurs a été mise en œuvre dans cette expérience. Elle consiste à ajouter une solution mère préparée à partir de nos extraits (éthanolique ou aqueux) dans une solution contenant 70 ml de HCl 0,1 M, à un débit de 4 ml/10 minutes à l'aide d'une seringue (sans aiguille), tandis que le pH est surveillé et enregistré à l'aide d'un pH-mètre [55].

Le test a été mené à une température de 37°C dans une enceinte maintenue à température constante [55]. Le médicament GAVISCON a été utilisé comme témoin positif (Figure III.9).

C. Calcule des paramètres

Le pourcentage d'augmentation du pH est comparé à celui du témoin.

D. Interprétation des résultats

Les résultats sont interprétés en générant un graphique illustrant l'évolution du taux de neutralisation du pH de la solution HCl par nos extraits et par le témoin en fonction du temps, à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

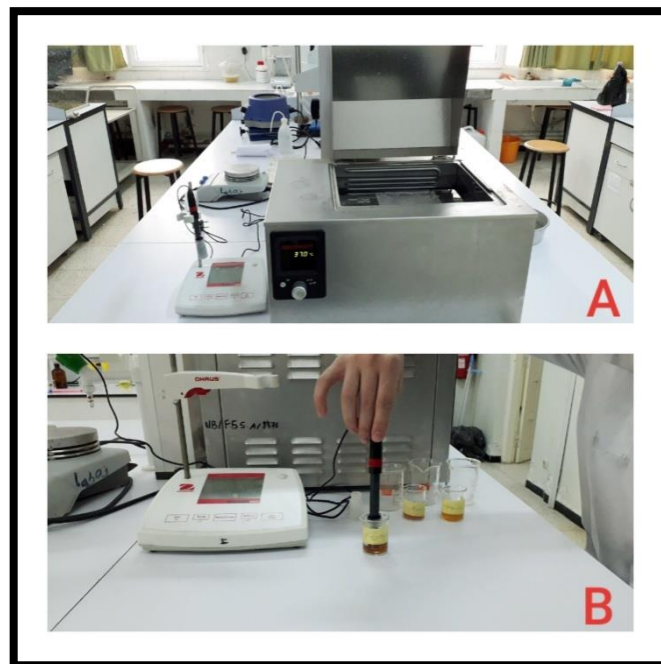


Figure III.9 : Les différentes étapes du test de potentiel de neutralisation acide ANP.

(A : Incubation, B : mesure de pH).

III.2.6. 3. L'activité anti-reflux gastrique (Test de capacité et vitesse de formation du radeau)

A. Principe

Les Réflexes gastro-œsophagiens (RGO) sont des maladies chroniques résultantes d'une exposition prolongée de l'œsophage au reflux de l'estomac. Elle provoque une irritation de la muqueuse œsophagienne, entraînant des symptômes typiques tels qu'un goût d'acide au fond de la bouche, des brûlures d'estomac, une mauvaise haleine, des douleurs thoraciques, régurgitations, problèmes respiratoires et usure des dents [56].

Les patients atteints de RGO présentent souvent une hernie hiatale, qui place la poche acide au-dessus du diaphragme, ce qui entraîne la perte de l'effet protecteur du diaphragme contre le reflux, provoquant des reflux plus fréquents [56].

Certains médicaments agissent principalement sur le reflux gastrique par Les formulations flottantes, sont des liquides avant ingestion et après avoir été en contact avec le contenu de l'estomac, elles sont transformées en une substance gélatineuse qui flotte sur le contenu de l'estomac, le polymère le plus utilisé c'est l'alginate de sodium, lorsqu'il est combiné par exemple avec carbonate de calcium a pour effet de renforcer la formation du radeau [57].

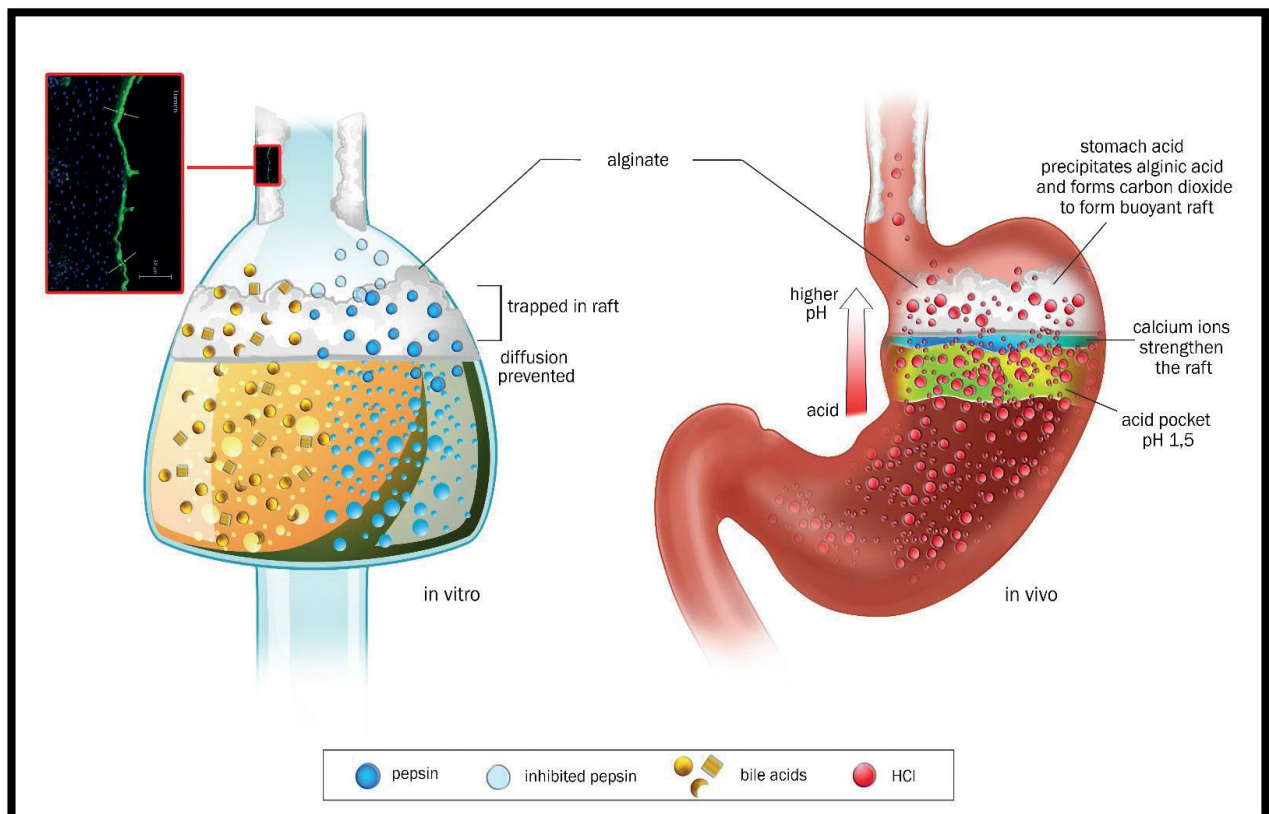


Figure III.10. Mécanisme d'action de l'ALGINATE DE SODIUM sur le reflux gastrique [58].

B. Mode opératoire

Le temps nécessaire à la formation du radeau a été mesuré selon la méthode décrite dans *British Pharmacopoeia*. 150 ml d'acide chlorhydrique (HCl) 0,1 M ont été ajoutés dans un bécher de 250 ml, l'ensemble est placé dans un bain-marie de telle manière que le volume d'eau dans le bain soit au niveau du sommet de l'acide dans le bain [59].

L'installation a pu s'équilibrer dans une plage de température de 36,5 à 37,5 °C. A l'aide d'une seringue (sans aiguille), un équivalent de 5 ml de solution a été prélevé de chaque extrait,

est distribuée uniformément dans la partie centrale du bécher (le temps nécessaire pour ajouter la totalité de la dose était d'environ 5 secondes). Au bout de 30 minutes, le bécher a été retiré du bain-marie et séché à l'extérieur [59].

Le médicament GAVISCON a été utilisé comme témoin positif, (Figure III.11).

C. Calcule des paramètres

Le contenu du bécher a été examiné pour détecter la formation de radeaux.

D. Interprétation des résultats

Une comparaison qualitative a été faite entre les extraits et le témoin positif.

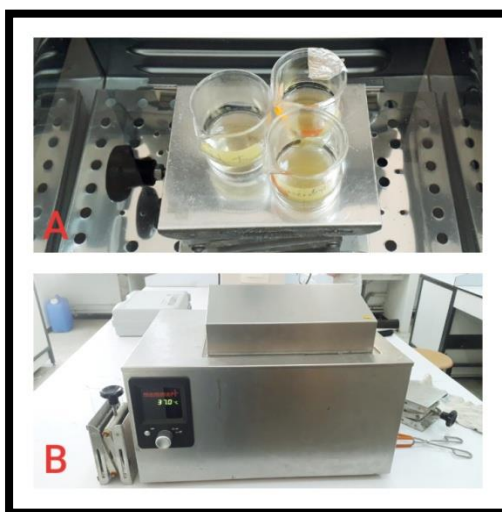


Figure III.11. Les différentes étapes du test de capacité et vitesse de formation du radeau.

(A : Injection des extraits, B : Incubation).

III.2.6. 4. Evaluation de l'activité antidiabétique (Test de capacité d'adsorption du glucose)

A. Principe

Le diabète est un trouble endocrinien courant caractérisé par une hyperglycémie chronique due principalement à une dérégulation du métabolisme des glucides et à un déficit de sécrétion et d'action de l'insuline. En effet, le diabète peut être géré par une alimentation appropriée, de l'exercice et des interventions pharmacologiques [60].

Parmi les thérapies utilisées pour diminuer l'hyperglycémie postprandiale, responsable de la présence des complications chroniques, l'inhibition des enzymes digestives (α -amylase et

α -glucosidase) liées au diabète et la réduction de l'absorption intestinale du glucose [61], (Figure III.12)

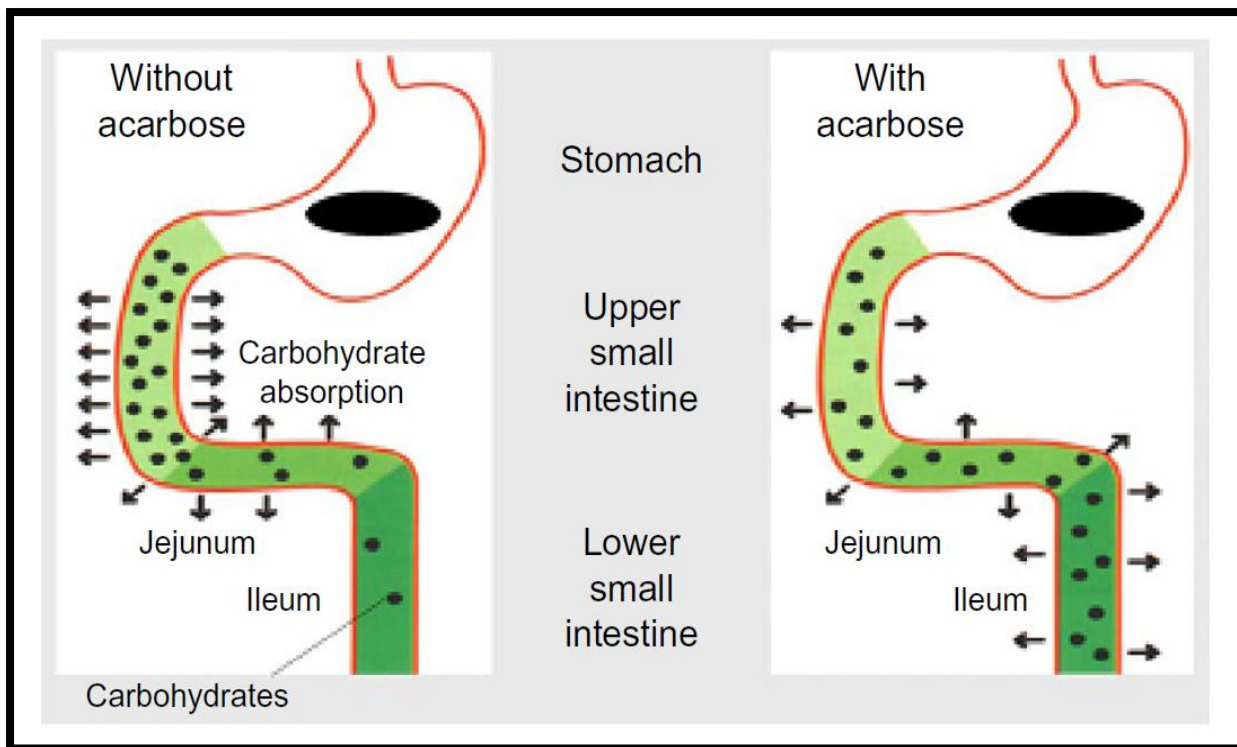


Figure.III.12 : Mécanisme d'action de l'ACARBOSE sur l'absorption des carbohydrates [62].

B. Mode opératoire

Les différents extraits ont été mélangés à 20 ml de glucose à des concentrations allant de 25 à 100 mM. Le mélange est incubé à 37 ° C pendant 6 heures, le mélange est centrifugé à 4800 tr/min pendant 20 minutes [63].

La concentration de glucose dans le surnageant a été mesurée à 540 nm par spectrophotométrie UV-visible [63].

Le médicament ACARBOSE a été utilisé comme témoin positif, (Figure III.13).

C. Calcul des paramètres

La teneur en glucose lié a été exprimée selon la formule [64] :

$$\text{Teneur de glucose liée} = \left[\frac{G1 - G6}{\text{Poids de l'échantillon}} \right] \times \text{Volume de la solution}$$

Avec :

G1 : est la concentration en glucose de la solution d'origine et G6 : est la concentration de glucose après 6 heures.

D. Interprétation des résultats

Les résultats sont analysés et visualisés à l'aide de représentations graphiques de la capacité d'adsorption du glucose, générées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007.

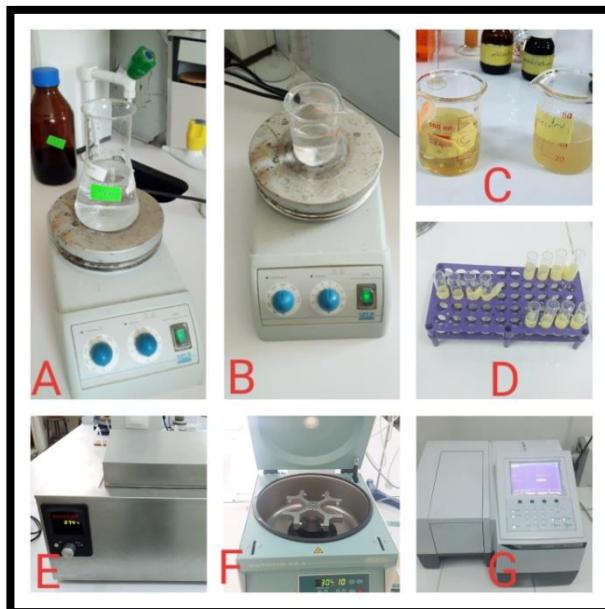


Figure III.13 : Les différentes étapes du test de capacité d'adsorption du glucose.

(A : Préparation du glucose, B : Préparation du témoin, C : Préparation des solutions mères, D : Dosage, E : Incubation, F : Centrifugation, G : Lecture de l'absorbance.).

III.2.6.5. L'activité anti-inflammatoire / anti-arthritique (Méthode de l'inhibition par la dénaturation thermique des protéines)

A. Principe

L'arthrite est un type de trouble articulaire qui implique une inflammation d'une ou plusieurs articulations (La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune inflammatoire chronique l'articulation), responsable de gonflements douloureux, de raideurs et de perte de fonction des articulations [65, 66].

La production d'auto-antigènes dans certaines maladies arthritiques pourrait être due à une dénaturation *IN VIVO* des protéines. Le mécanisme de dénaturation implique probablement une altération des liaisons électrostatiques, hydrogène, hydrophobes et disulfure [67].

Ainsi, en contrôlant la production d'auto-antigène et en inhibant la dénaturation des protéines et la lyse membranaire dans les maladies rhumatismales, on obtient une activité anti-arthritique *IN VITRO* [61], (Figure III.14).

Un plus grand nombre d'extraits de plantes sont en vogue pour le traitement de divers types d'arthrite [68].

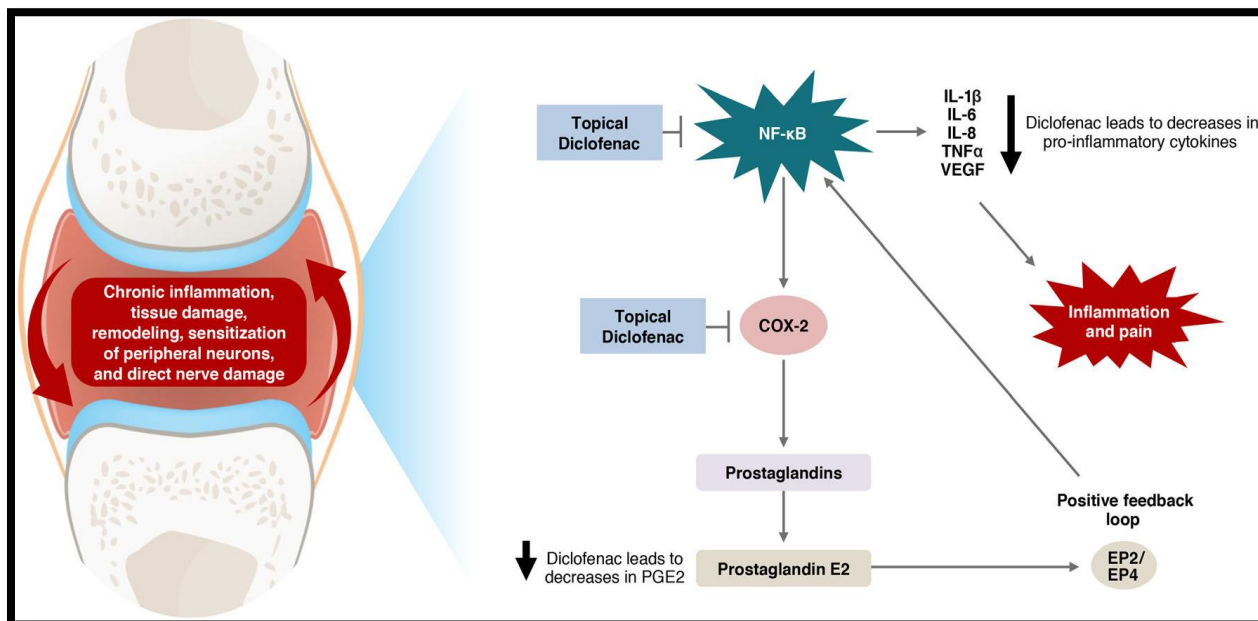


Figure III.14 : Mécanisme d'action de médicament (DICLOFENAC) sur l'arthrite [69].

B. Mode opératoire

Chaque expérience a été réalisée en triplicata, et la moyenne des résultats a été calculée. Une solution aqueuse de sérum albumine à 0,5 % (P/V) et 0,05 ml de solution de test à différentes concentrations ont été utilisées [70].

- ✓ **La solution de contrôle de test (0,5 ml)** : composée de 0,45 ml d'albumine sérique bovine (solution aqueuse à 0,5 % P/V) et de 0,05 ml d'eau distillée [70].
- ✓ **Le contrôle du produit (0,5 ml)** : composée de 0,45 ml d'eau distillée et de 0,05 ml de solution de test [70].
- ✓ **La solution standard (0,5 ml)** : composée de 0,45 ml d'albumine sérique bovine (solution aqueuse à 0,5 % p/v) et de 0,05 ml de DICLOFENAC SODIQUE (témoin) à diverses concentrations [70].
- ✓ **La procédure est résumée dans la figure III.15 :**
 - Prélever 0,05 ml de différentes concentrations (250, 500, 1000 µg/ml) des échantillons à tester ou de médicament standard (diclofénac sodique),

mélanger respectivement avec 0,45 ml de solution d'albumine sérique bovine (0,5 % P/V) [70].

- Les échantillons ont été incubés à 37°C pendant 20 minutes et la température a été augmentée pour maintenir les échantillons à 57°C pendant 3 minutes. Après refroidissement, ajouter 2,5 ml de tampon phosphate aux solutions ci-dessus. L'absorbance a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible à 255nm [70].

C. Calcul des paramètres

Le pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines peut être calculé comme suit [71] :

$$\text{Pourcentage d'inhibition (PI\%)} = 100 - \left[\frac{\text{Abs.de la solution d'essai} - \text{Abs.du produit de contrôle}}{\text{Abs.du contrôle de test}} \times 100 \right]$$

D. Interprétation des résultats

La IC₅₀ a été calculée à partir du graphique d'inhibition en fonction des différentes concentrations d'extrait, à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007 [72].

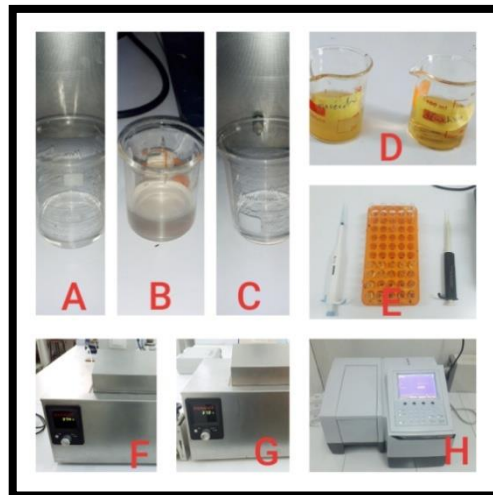


Figure III.15 : Les différentes étapes de la méthode de dénaturation des protéines sériques bovines.

(A : Préparation du PBS, B : Préparation du BSA, C: Préparation du témoin, D : Préparation des solutions mères, E : Dosage, F et G : Incubation, H : Lecteur de l'absorbance.).

III.2.6. 6. L'activité anti-bactérienne (Méthode de diffusion en milieu solide)

A. Principe

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour détecter l'activité antimicrobienne. Comme elles ne reposent pas toutes sur les mêmes principes, les résultats obtenus sont influencés

non seulement par la méthode choisie, mais également par les micro-organismes utilisés, ainsi que par la méthode d'extraction ou le degré de solubilité de chaque composé testé [73].

Nous avons choisi, la méthode de diffusion sur disque En raison de sa simplicité, de sa reproductibilité et de son faible coût. Ce test est largement utilisé en microbiologie pour évaluer la sensibilité des bactéries à divers agents antimicrobiens et pour tester de nouvelles substances potentielles ayant des propriétés antibactériennes [74], (Figure III.16).

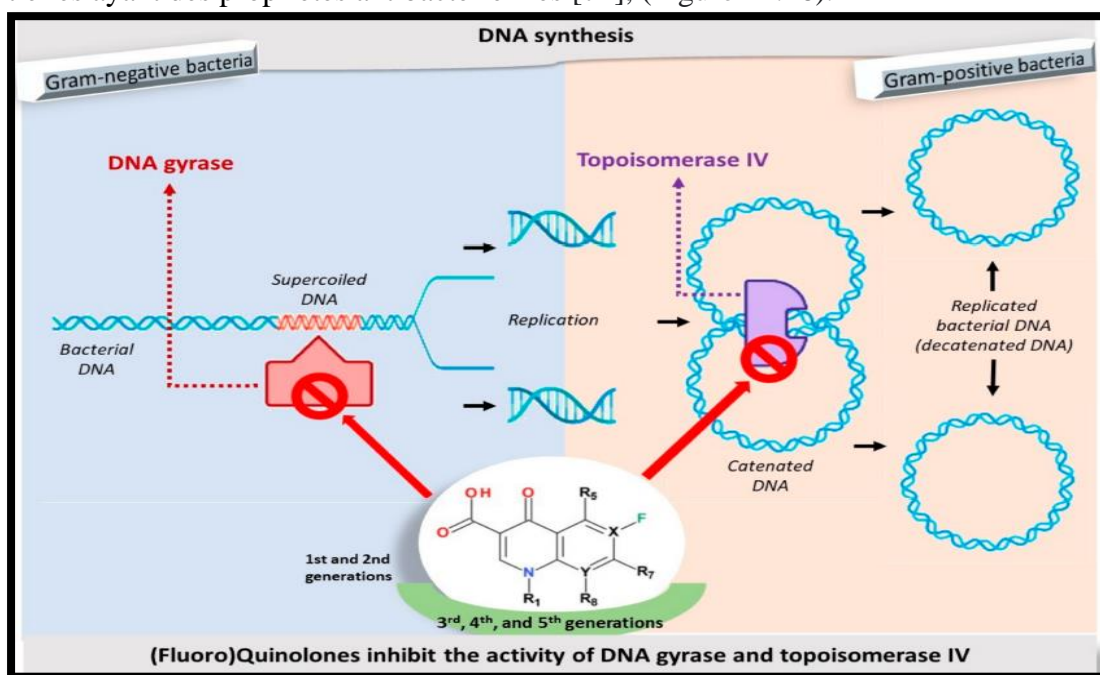


Figure III.16 : Mécanisme d'action de des (Fluoro) Quinolones sur les bactéries [75].

B. Mode opératoire

✓ Souches bactériennes utilisés :

Les souches bactériennes sont isolées à partir des urines dans un laboratoire d'analyse médicale après la réalisation d'un ECBU et d'un antibiogramme :

- ✓ **Préparation des dilutions :** à partir des solutions mères des extraits brutes on prépare des concentrations de 25%, 50%, 75% et 100% dans le DMSO [43].
- ✓ **Préparation des milieux :** le milieu de culture utilisé pour le test antibactérien était la gélose Mueller Hinton (voir annexe II). Le milieu gélose Mueller Hinton a été préparé dans une fiole conique en dissolvant 38 g de milieu gélose en poudre dans 1 L d'eau distillée. Le flacon a été chauffé sur une flamme nue pour dissoudre complètement le milieu, puis stérilisé dans un autoclave à une température de 121°C pendant 15 min [76]. Le milieu a ensuite été distribué dans des boîtes de pétris stériles et laissé refroidir [77].

- ✓ **Préparation de pré-culture :** Les cultures bactériennes ont été cultivées pendant une nuit dans la gélose nutritive à 37°C [78].
- ✓ **Préparation de la suspension bactérienne (L'inoculum) :** Une anse remplie de bactéries testées a été inoculée avec 10 ml de solution saline normale stérile (0,9 %) dans des conditions aseptiques à partir de la culture mère (pré-culture) maintenue 4°C [79].
- ✓ **Procédure**
 - L'inoculum de chaque souche bactérienne a été écouvillonné sur toute la surface de la gélose Mueller-Hinton, les disques de papier filtre stériles de 6 mm ont été placés de manière aseptique sur des surfaces de MHA et 10 µl d'extraits bruts ont été immédiatement ajoutés aux disques [80] ;
 - Les boîtes ont été laissées à température ambiante pendant 15 minutes pour permettre une pré-diffusion excessive des extraits avant une incubation à 37°C pendant 24 h dans l'étuve [80] ;
 - Les diamètres des zones d'inhibition ont été mesurés et chaque expérience a été réalisée en double [80] ;
 - Un test de contrôle de sensibilité microbienne a été réalisé avec un disque rempli d'antibiotique CIPROFLOXACINE comme contrôle positif et un disque de DMSO comme contrôle négatif [80], (Figure III.17).

C. Calcule des paramètres

Le rayon de la zone d'inhibition autour de chaque dilution a été mesuré une fois avec une règle en acier [81].

D. Interprétation des résultats

La sensibilité aux différents agents antimicrobiens a été classée selon le diamètre des halos d'inhibition comme suit [82] :

- ✓ Non sensible : diamètre inférieur à 8 mm ;
- ✓ Sensible : diamètre de 9 à 14 mm ;
- ✓ Très sensible : diamètre de 15 à 19 mm ;
- ✓ Extrêmement sensible : diamètre supérieurs à 20 mm.

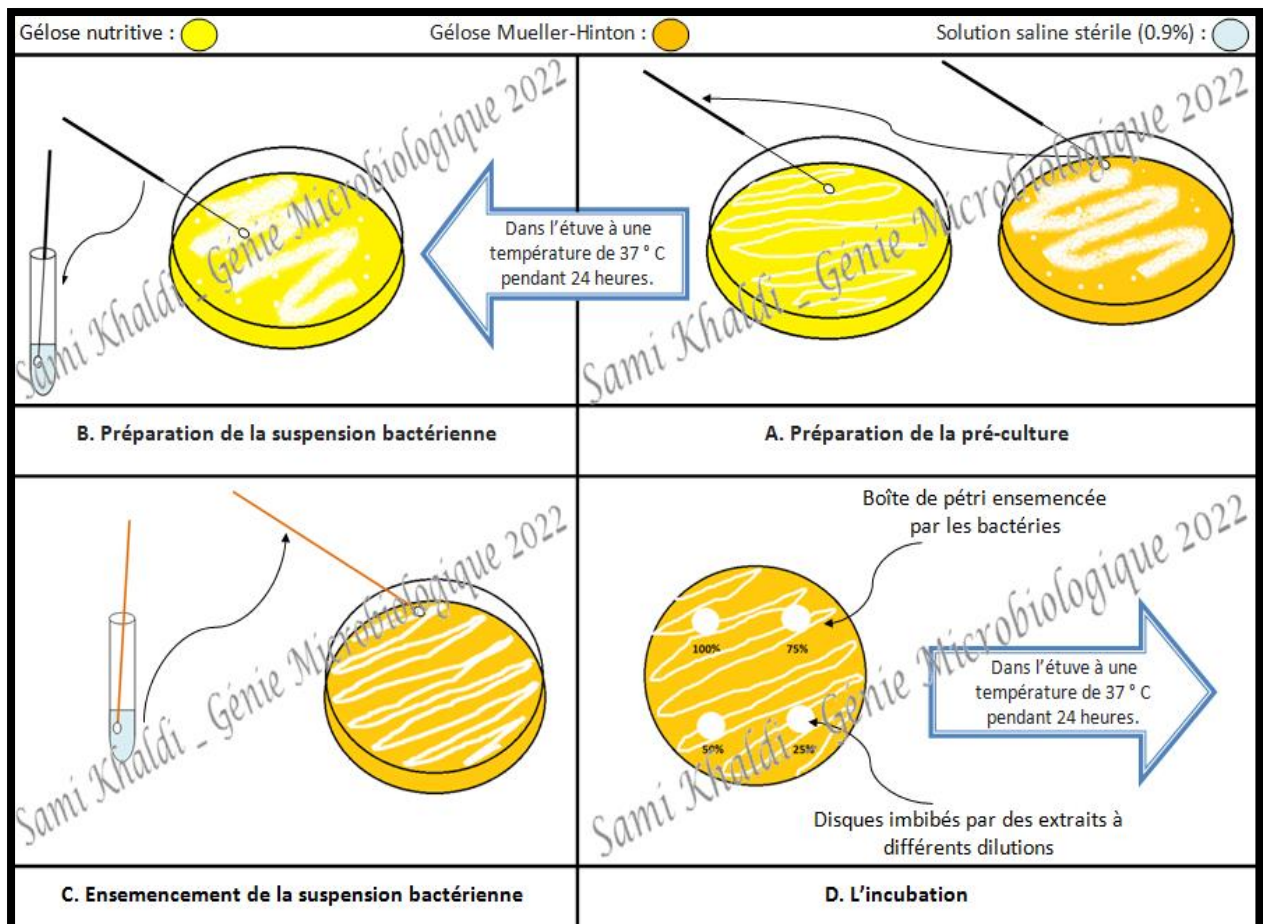


Figure III.17 : Les différentes étapes de la méthode de diffusion en milieu solide.

III.3. Formulation du sirop pharmaceutique final

A. Préparation des excipients

A.1. Préparation du sirop simple (selon la Pharmacopée Indienne (IP))

66,67 grammes des édulcorants (50% sorbitol et 50% sucralose) ont été pesés, puis suffisamment d'eau distillée a été ajoutée. Le mélange a été chauffé pour dissoudre complètement le saccharose, et le volume final a été ajusté à 100 ml en ajoutant de l'eau distillée chaude [83].

A.2. Préparation de substances axillaires

Plusieurs substances axillaires sont utilisés tel que : conservateur (s), stabiliseur (s), aromatisant (s), colorant (s), régulateur d'acidité (s).

Remarque : Des excipients à effet notoire additionné aussi : Eau purifiée, sorbitol (E 450), sucralose (SIN 955), sorbate de potassium (SIN 202).

B. Préparation du liquide médicamenteux

B.1. Choix de l'extrait

L'extrait le plus idéal est choisi suivant le tableau III.1, selon le barème suivant :

- ✓ Activité positive : + 01 ;
- ✓ Activité positive plus efficace : + 01.
- ✓ Activité négative : + 00 ;

Tableau III.1. Choix de l'extrait pour la préparation du liquide médicamenteux.

Activités biologiques	Extrait de macération	Extrait de décoction
Anti-oxydante	01	02
Anti-acide gastrique	00	00
Anti-reflux gastrique	01	02
Anti-diabétique	00	02
Anti-inflammatoire / anti-arthritique	02	01
Anti-bactérienne	02	01
Totales	06	08

C. Préparation du sirop pharmaceutique final

Une partie de décoction a été mélangée à cinq parties de sirop simple (1:5), (voir figure III.18) [84].

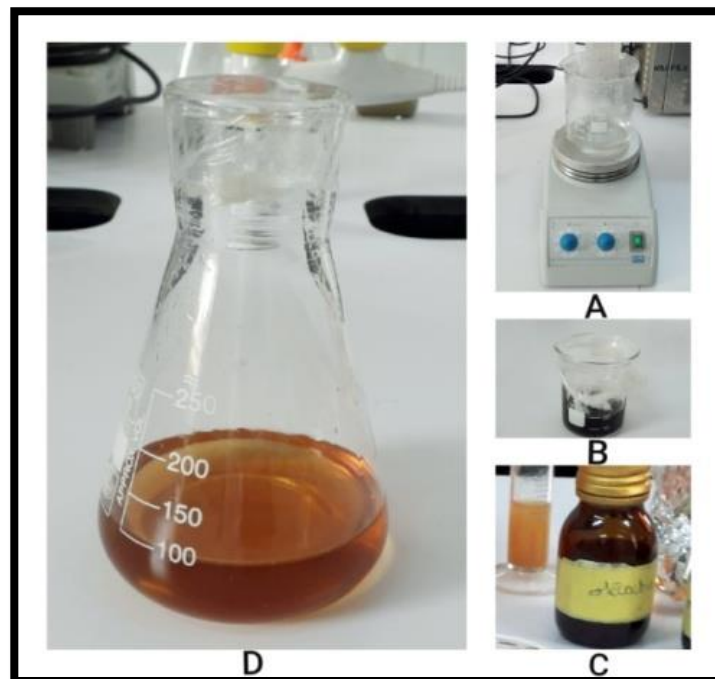


Figure III.18 : Les différentes étapes de préparation du sirop pharmaceutique final.
(A : Préparation de sirop simple, B : Préparation de substances axillaires, C : L'extrait le plus efficace, D : sirop pharmaceutique final).

III.4. Analyse et contrôle de qualité

III.4.1. Mesure de pH

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre (Modèle HANNA, HI2211), (Figure III.19).



Figure III.19 : Mesure de pH du sirop pharmaceutique final.

III.4.2. Mesure de la densité

La densité a été mesurée à l'aide d'un densitomètre (Modèle GENEQ, DA-130N), (Figure III.20).



Figure III.20 : Mesure de la densité du sirop pharmaceutique final.

III.4.3. Mesure de la turbidité / limpidité

- ✓ La limpidité est caractérisée par la capacité de transmission de la lumière par le sirop et l'absence de substance en suspension dans le sirop, la limpidité des sirops a été contrôlée par l'observation à l'œil nu contre la lumière du jour et le sirop fermenté se détecte par la formation et la prolifération de moisissures en surface [85].
- ✓ La turbidité a été mesurée à l'aide d'un turbidité-mètre (Modèle LOVIBOND, TB300 IR), Figure III.21.

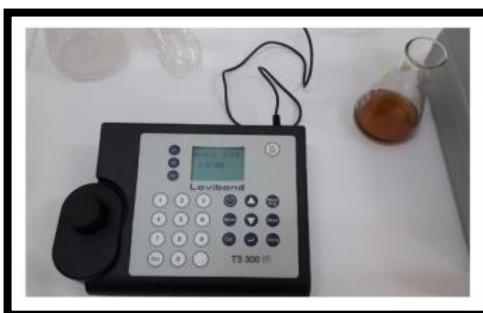


Figure III.21 : Mesure de la turbidité du sirop pharmaceutique final.

III.4.4. Mesure de la viscosité

La viscosité a été mesurée à l'aide d'une viscosité-mètre (Modèle ATAGO, VISCO™ B), (Figure III.22).



Figure III.22 : Mesure de la viscosité du sirop pharmaceutique final.

III.4.5. Détermination de l'indice de réfraction

L'indice de réfraction a été mesuré à l'aide d'un réfractomètre (Modèle IC, RHD 90), (Figure III.23).



Figure III.23 : Mesure de l'indice de réfraction du sirop pharmaceutique final.

III.4.6. Détermination des résidus secs

Cinq millilitres du sirop ont été placés dans une étuve à 110 °C. Après deux heures, l'échantillon a été pesé après refroidissement dans un dessiccateur. Le taux des résidus secs a été mesuré [86].

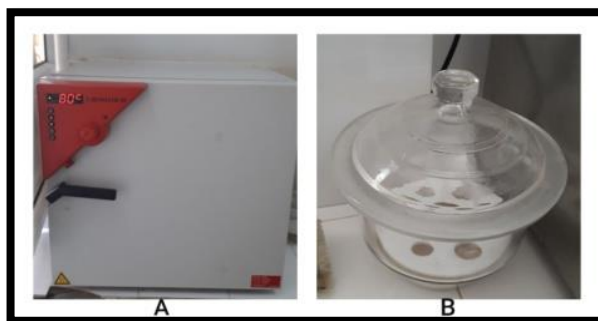


Figure III.24 : Mesure des résidus séchés du sirop pharmaceutique final.

(A : étuve ; B : dessiccateur).

III.4.7. Essai du verrouillage de bouchon

Le sirop a été placé dans des bouteilles de 100 ml, puis les bouteilles ont été retournées. Après une semaine, la facilité d'ouverture a été évaluée. Le verrouillage du bouchon serait confirmé si le bouchon ne pouvait pas être ouvert facilement [86].

III.4.8. Essai de la cristallisation

Le sirop a été placé au réfrigérateur pendant une semaine et a ensuite été examiné pour déceler d'éventuels précipités [86].

III.4.9. Caractéristiques organoleptiques

L'évaluation organoleptique fait référence à l'évaluation de la formulation par couleur, odeur, goût et texture, etc [87].

III.4.10. Masse moyenne de sirop par flacon

Chaque flacon rempli a été pesé, et la moyenne de la masse a été calculée. Les différences entre ce poids et le poids vide du flacon ont permis d'obtenir la masse moyenne de sirop par flacon [88].

La masse du sirop a été rapportée au volume du sirop, permettant ainsi le calcul de la densité. Alternativement, à partir de la densité et du volume théorique du flacon, on peut calculer la masse moyenne de sirop par flacon théorique [88].

III.4.11. Etude de stabilité accélérée (AST)

Des tests de stabilité du sirop final préparé ont été effectués en conservant les échantillons dans des conditions de température accélérées. Neuf tubes du sirop final (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8 et S9) ont été prélevés dans des bouteilles en verre de couleur ambrée et ont été conservées à des températures accélérées : 4 °C, température ambiante (T.A) et 47 °C respectivement [89].

Les échantillons ont été testés pour tous les paramètres physico-chimiques, à savoir : la couleur, l'odeur, le goût, la densité le pH, la turbidité et l'homogénéité à des intervalles de 24 h, 48 h et 72 h pour observer tout changement [89].

III.4.12. Etude de la stérilité microbiologique

A. La préparation des échantillons

La préparation des échantillons a été effectuée conformément à la Pharmacopée américaine, Une dilution de l'ordre 1/10 du produit testé a été réalisée de manière aseptique dans une solution du tampon phosphate stérilisée à pH 7,2 [90].

B. Dénombrement microbien

La méthode des boîtes coulées est utilisée pour dénombrer des germes aérobies totaux (DGAT) et des levures et moisissures totaux (DMLT) dans le sirop pharmaceutique final [90], pour cela :

- ✓ 1 ml de l'échantillon préparé a été transféré de manière aseptique à partir de la solution préparée dans chacune de quatre boîtes de pétri stérilisées [90] ;
- ✓ À chacune des deux boîtes de Pétri, 20 ml de gélose Caséine de Soja stérilisée (annexe II), (refroidie à environ 45 °C) ont été ajoutés pour le DGAT, et aux deux boîtes de pétri restantes, 20 ml de gélose Sabouraud Dextrose stérilisée (annexe II), (refroidie à environ 45 °C) a été ajouté pour DMLT [90] ;
- ✓ Le contenu de chaque boîte de pétri a été mélangé en faisant tourner doucement la boîte pour permettre un mélange approprié de l'échantillon et du milieu et laissé se solidifier [90] ;
- ✓ Les boîtes contenant la gélose Caséine de Soja ont été incubées à 35°C pendant 5 jours pour le DGAT et les boîtes rempli de gélose Sabouraud Dextrose à 25°C pendant 5 jours pour le DMLT en position inversée [90] ;
- ✓ Après incubation, les boîtes correspondant à une dilution donnée et présentant le plus grand nombre de colonies inférieur à 250 pour DGAT et 50 pour DMLT ont été sélectionnées [90] ;
- ✓ La moyenne arithmétique par milieu de culture du comptage a été prise ainsi que le nombre d'unités formant colonie (ufc) par gramme ou par millilitre de produit a été calculé [90] ;

C. Tests pour les micro-organismes spécifiques

Le test présence / absence d'*Escherichia coli* dans le sirop pharmaceutique final a été effectué selon la procédure décrite par la Pharmacopée américaine [90].

- ✓ L'échantillon a été préparé comme décrit dans la section ci-dessus et 10 ml (quantité correspondant à 1 g ou 1 ml) a été utilisé pour inoculer 100 ml de bouillon de digestion Caséine de Soja et incubés à 35 °C pendant 24 heures [90] ;
- ✓ Après l'incubation, la bouteille de bouillon a été secouée pour que le contenu se mélange bien et 1 ml de bouillon de digestion Caséine de Soja à été transféré dans 100 ml de bouillon MacConkey (annexe II), et incubé à 42 °C pendant 24 heures [90] ;
- ✓ Après incubation, le tube de bouillon MacConkey a été secoué et une anse a été étalée (environ de 0.1 ml) sur une boîte de gélose de MacConkey en utilisant une anse d'inoculation stérilisée [90] ;
- ✓ Les boîtes de gélose MacConkey ont été incubées à 35°C pendant 24 heures en position inversée. La croissance de colonies sur les boîtes de gélose MacConkey à indiqué la présence possible d'E. coli [90].

(Remarque : révélée par la croissance de colonies rouges entourées d'un halo).

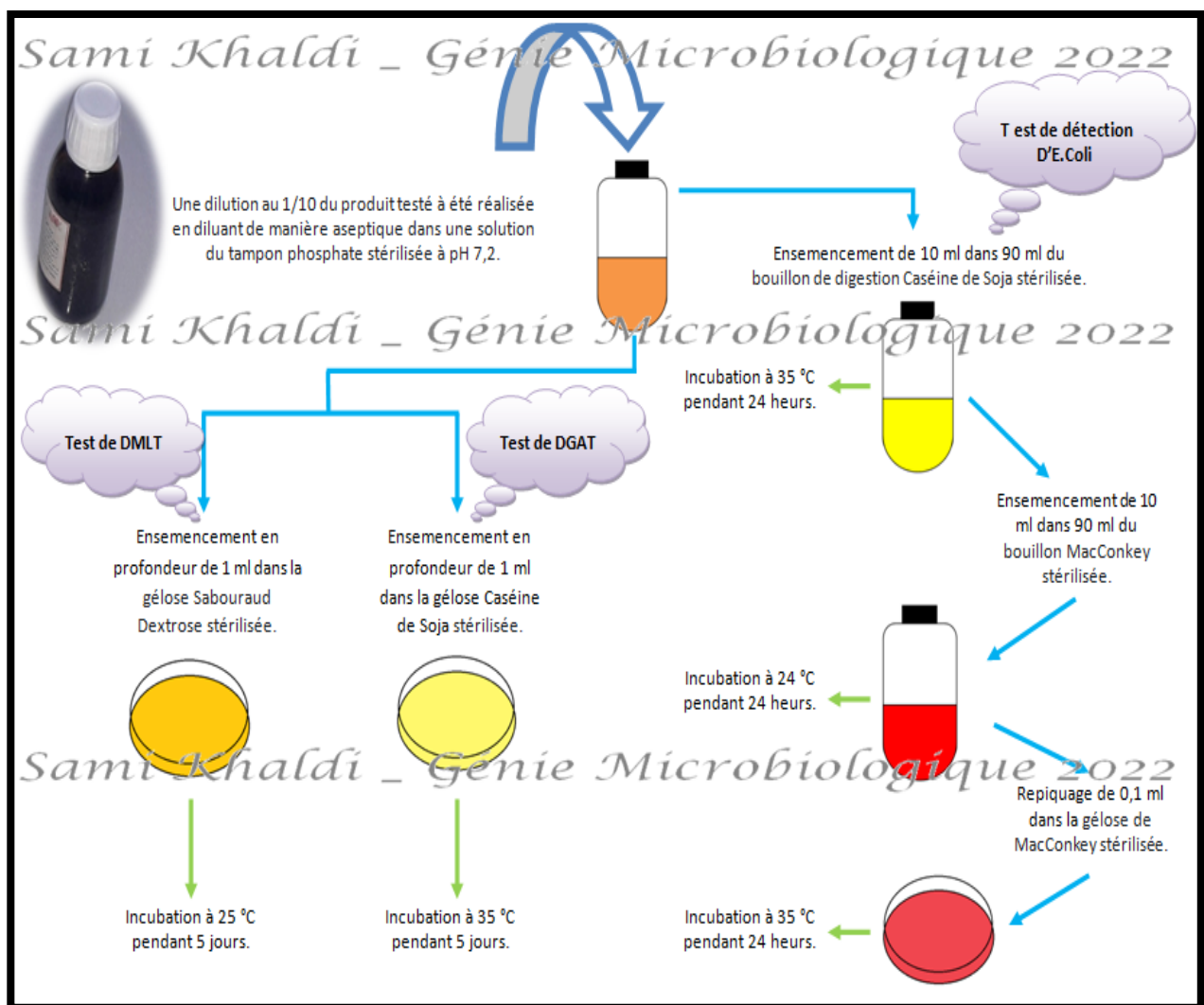


Figure III.25 : Les différentes étapes de l'étude de la stérilité microbologique.

III.5. Informations sur le nom pour une marque commerciale, du produit et de l'évaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final

Les informations sur le nom pour une marque commerciale, du produit et de l'évaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final sont mentionnées dans les tableaux suivants :

Tableau III.2. Informations sur le nom pour une marque commerciale.


Logo	Nom d'EURL	Domaines d'activités
 KHALDICONATURAL BIOPHARMADIAL	KHALDICONATURAL BIOPHARMADIAL	Production des produits : ✓ Cosmétiques ; ✓ Pharmaceutiques ; ✓ Compliments alimentaires.

Tableau III.3. Informations sur le nom du produit.

Nom du médicament	Forme pharmaceutique et contenu	Classe thérapeutique
GRENADIAC	Solution buvable, flacon de 100 ml	✓ Anti-diabète ; ✓ Anti-inflammatoire ; ✓ Anti-bactériens ; ✓ Anti-acide gastrique.
الاسم التجاري	الشكل الصيدلاني و المحتوى	الصف العلاجى
قرونادياك	سائل للشرب, عبوة 100 مل.	✓ مضاد لسكري ; ✓ مضاد للالتهاب ; ✓ مضاد للبكتيريا ; ✓ مضاد لحموضة المعدة.

Les tests organoleptiques sont réalisés par évaluation sensorielle, cette évaluation est l'une des plus anciennes méthodes connues en évaluation organoleptique, les panélistes sont autorisés aux choix à goûter le sirop qui leur a été fourni. Ensuite, les panélistes ont évalué la couleur, l'arôme, le goût, l'apparence, la texture, l'acceptabilité globale du sirop GRANADIAC (l'idée générale, conditionnement primaire et secondaire) avec le format de notation : 5 = vraiment j'aime, 4 = j'aime, 3 = j'aime un peu, 2 = je n'aime pas, 1 = je n'aime vraiment pas. Avec un total de 15 panélistes (6 pharmaciens, 4 enseignantes universitaires, 3 techniciens de laboratoires, 2 opérateurs industriels) [91].

Tableau III.4. Le questionnaire d'évaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final par des panélistes.

Catégorie:	Niveau :	Spécialité :				
Question		vraiment j'aime	j'aime	j'aime un peu	je n'aime pas	je n'aime vraiment pas
1. Avez-vous aimé la couleur du sirop ?	هل أعجبك لون الشراب					
2. Avez-vous aimé l'apparence du sirop ?	هل أعجبك مظهر الشراب					
3. Avez-vous aimé l'odeur du sirop ?	هل أعجبك رائحة الشراب					
4. Avez-vous aimé le goût du sirop ?	هل أعجبك ذوق الشراب					
5. Avez-vous aimé la texture du sirop ?	هل أعجبك ملمس الشراب					
6. Avez-vous aimé la bouteille du sirop ?	هل أعجبك عبوة الشراب					
7. Avez-vous aimé l'emballage du sirop ?	هل أعجبك التغليف الخارجي للمنتج					
8. Avez-vous aimé le contenu de la notice du sirop ?	هل أعجبك محتوى النشرة الإرشادية					
9. Avez-vous aimé l'idée générale du produit ?	هل أعجبك الفكرة العامة للمنتج					
10. Avez-vous aimé la plaque publicitaire de produit ?	هل أعجبك الملصقة الإشهارية للمنتج					

Chapitre IV :
Résultats
et
discussions

IV.1 Pré-formulation de principe actif pour le sirop pharmaceutique

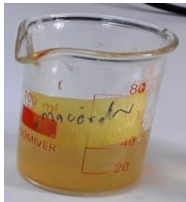
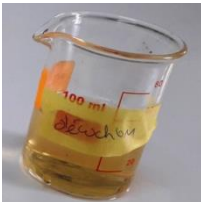
IV.1.1. Caractéristiques du matériel végétale

La solubilité et le teneur en humidité pour la poudre des écorces de la grenade sont présentés dans les tableaux ci-dessous:

Tableau IV. 1. Caractéristiques organoleptiques de la poudre d'écorce de grenade.

Poudre des écorces de grenade	Caractéristiques organoleptiques				
	Texture	Couleur	Odeur	Goute	Nature
	Grossier	Jaune pâle	Aromatique	Amer	Rugueux

Tableau IV.2 Teneur en humidité et solubilité de la poudre d'écorce de grenade.

	Test de solubilité		Teneur en humidité (H%)
	Ethanol	Eau distillé	
	Positif	Positif	
Poudre d' écorce de grenade			28.09

La poudre d'écorce de grenade présente une texture grossière, de nature rugueuse, avec un goût amer et une couleur jaune pâle caractérisée par une odeur aromatique.

Les résultats des études de solubilité montrent que l'extraites entièrement soluble dans différents solvants, notamment l'éthanol et l'eau distillée.


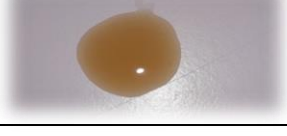
Le teneur en humidité est un paramètre très important, car un excès d'eau dans les matières végétales et médicinales peut favoriser la croissance microbienne, la présence de champignons, et même la détérioration par des insectes.

Dans la technologie pharmaceutique moderne, la teneur en humidité fournit des informations sur la durée de conservation et la qualité des médicaments [40], ainsi que sur la durée et la technique de séchage des matières végétales utilisé, notre poudre possède un faible teneur en humidité (28.09%).

IV.1.2. Caractéristiques des extraits

La poudre sèche d'écorce de grenade a été macérée dans un solvant éthanolique pendant 24 heures. Un autre extrait aqueux préparé par la méthode de décoction à chaude. Le rendement (R%), le pH et les caractéristiques organoleptiques des différents extraits sont présentés dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3. Caractéristiques organoleptiques, rendement et potentielle de l'hydrogène des différents extraits.

	Caractéristiques organoleptiques			pH	R %
	Aspect	Couleur	Odeur		
Extrait par macération 	Pâte collante	Marron foncé	Aromatique	3.49	58.28
Extrait par décoction 	Liquide visqueux	Marron claire	Aromatique	4.31	29.95

L'extrait de macération présente une texture de pâte collante, de couleur marron foncé, caractérisé par une odeur aromatique, tandis que l'extrait par décoction se présente sous forme d'un liquide visqueux, de couleur marron clair, avec une odeur aromatique.

Les résultats des rendements, exprimés en pourcentage, ainsi que les valeurs de pH mesurées à l'aide d'un pH-mètre, indiquent que l'extrait éthanolique affiche le rendement le plus élevé (58,28%) parmi les deux extraits, avec un pH plus acide comparativement à l'extrait aqueux (29,95%) qui présente un pH légèrement acide.

IV.1.3. Evaluation des activités biologiques

IV.1.3.1. L'activité anti-oxydante

La méthode utilisant le DPPH, un radical libre et stable, est un moyen simple et rapide d'étudier la capacité antioxydante d'un extrait végétal [92]. Les résultats obtenus dans notre étude sont motionné dans la figure IV.1:

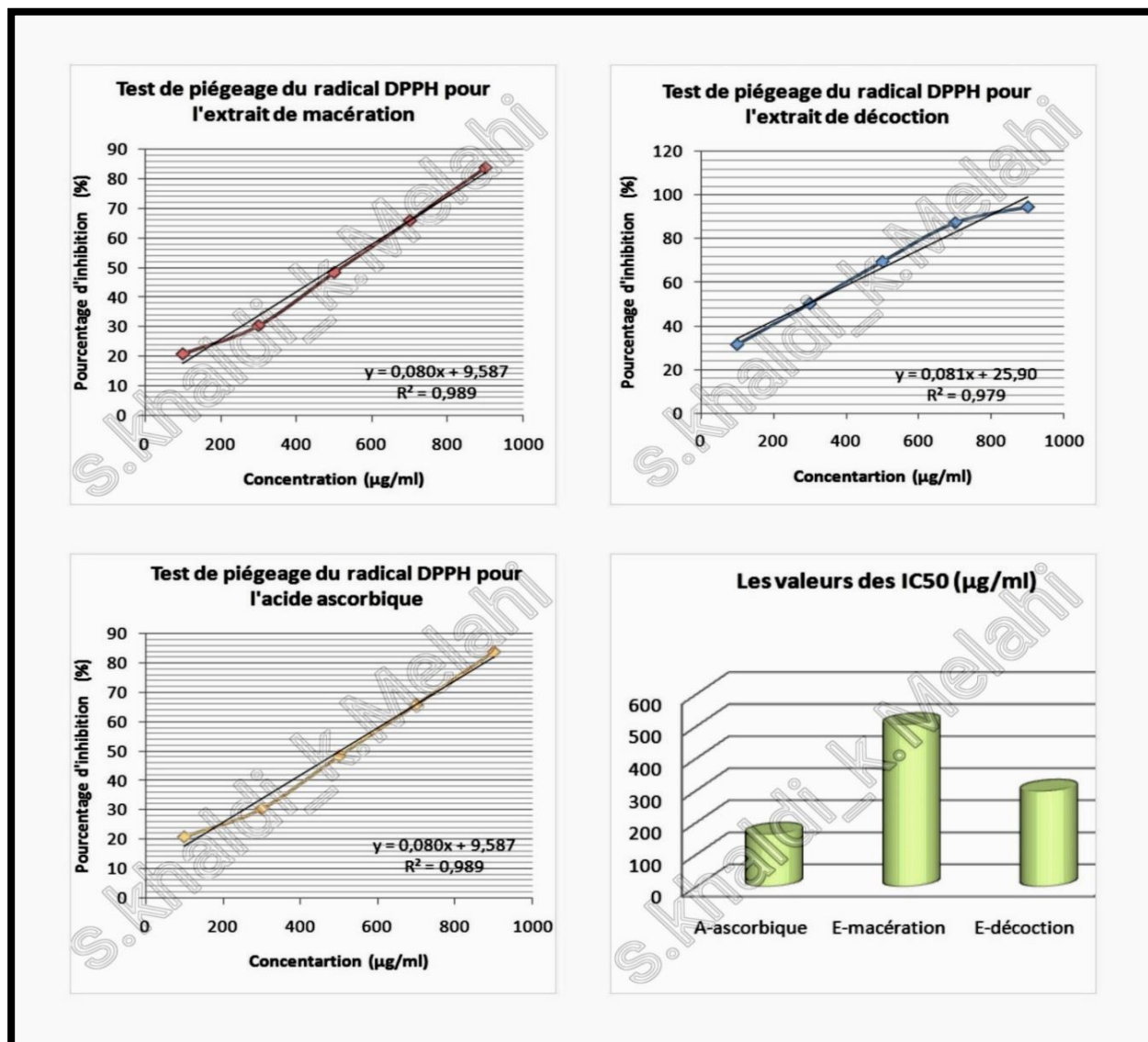


Figure IV.1 : Test de piégeage du radical DPPH.

Les résultats du test au DPPH, montrant que l'extrait éthanolique et l'extrait aqueux présentent une activité antioxydante significative.

En effet, une plus grande activité de piégeage des radicaux DPPH a été enregistrée chez l'extrait aqueux (94,444 %) puis avec l'extrait éthanolique (83.854 %), pour l'acide ascorbique (témoin positif), il possède une activité de piégeage très important (98.991 %). Ces résultats peuvent être attribués à la teneur plus élevée en composés phénoliques des plantes [92].

La concentration inhibitrice à 50 % (IC_{50}), est de l'ordre de : 163.385 $\mu\text{g/ml}$ 297.531 $\mu\text{g/ml}$ et 505.163 $\mu\text{g/ml}$ pour l'acide ascorbique, l'extrait aqueux et l'extrait éthanolique respectivement.

La teneur élevée en composés phénoliques des plantes étudiées joue un rôle considérable dans leur action antioxydante. En effet, les composés phénoliques constituent une classe majeure d'agents antioxydants en raison de leur capacité à piéger les radicaux libres [92]. Les radicaux libres sont impliqués dans de nombreux troubles comme les maladies neurodégénératives, le cancer et le SIDA, etc. Les antioxydants, en raison de leur activité de nettoyage, sont utiles pour la gestion de ces maladies. La méthode des radicaux libres stables DPPH est un moyen sensible pour déterminer l'activité antioxydante des extraits de plantes [93].

IV.1.3.2. L'activité anti-acide gastrique

L'effet neutralisant des extraits aqueux et éthanolique a été examiné ont comparaison avec le médicament GAVISCON (alginate de sodium + bicarbonate du sodium). Les résultats obtenus sont motionnée dans la figure IV.2 ci-dessous :

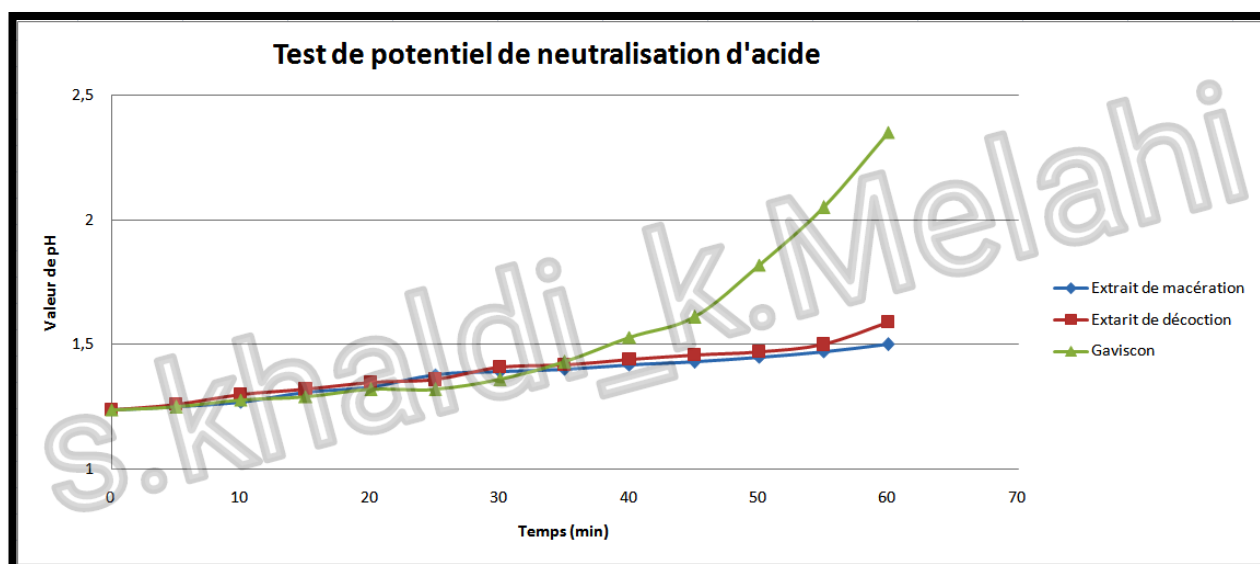


Figure IV.2 : Test de potentiel de neutralisation d'acide.

Les résultats ont montré que la capacité de l'extrait aqueux à neutraliser l'acide chlorhydrique par une augmentation considérable du pH allant de 1.24 jusqu'à 1.59 (+0.35), tandis que l'extrait de macération de 1.24 jusqu'à 1.50 (+0.26), pour GAVISCON (témoin positif), le pH à passer de 1.24 à 2.35 (+1.11).

L'acidité est un problème digestif fréquent lié à un trouble fonctionnel pouvant se développer pour diverses raisons. L'inflammation et l'ulcération de la muqueuse de l'estomac résultent de la surproduction d'acide gastrique, également appelé acide gastrique ou HCl, dans ce contexte, les antiacides agissent en neutralisant l'acide gastrique [94]. Selon les résultats présentés ici, l'extrait éthanolique et aqueux peuvent avoir des propriétés antiacides, ceci est du

probablement à la présence de certains principes actifs dans les extraits bruts. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les mécanismes d'actions et les principes actifs responsables de l'activité antiacide et même antiulcéreuse.

IV.1.3.3. L'activité anti-reflux gastrique

L'évaluation de l'activité anti-reflux gastrique a été réalisée en observant macroscopiquement la formation d'un radeau par les différents extraits, comparativement au médicament GAVISCON. Nos résultats sont présentés dans la figure IV.3 ci-dessous.



Figure IV.3 : Résultats de l'observation macroscopique de la formation des radeaux.

Les médicaments anti-reflux sont liquides avant l'administration et après leur entrée en contact avec le contenu gastrique grâce au pH acide de l'estomac, ils sont convertis en gel insoluble dans l'eau pour former un radeau [95].

Le polymère le plus couramment utilisé pour de telles formulations le carbonate de calcium ou de sodium, lorsqu'il est combiné avec l'alginate, pour renforcer le radeau formé [96].

GAVISCON à former un radeau remarquable, tandis que pour les extraits aucune formation de radeau été observée.

Dans le cas de nos extraits, peut-être il faut les combines avec d'autre molécule (par exemple carbonate de calcium ou de sodium) pour renforcer la formation du radeau ou bien augmenté la concentration de la solution mère pour ces extraits.

IV.1.3.4. L'activité anti-diabétique

C'est le processus physique par lequel les molécules de glucose adhèrent à une surface solide ce qui est appelé adsorption du glucose. L'effet de l'adsorption du glucose est une diminution du glucose libre dans la solution, ce qui pourrait limiter la diffusion et l'absorption du glucose dans le sang [96]. La figure IV.4 montre la différence d'efficacité d'adsorption du glucose *IN VITRO* entre l'extrait aqueux, l'extrait éthanolique et l'ACARBOSE.

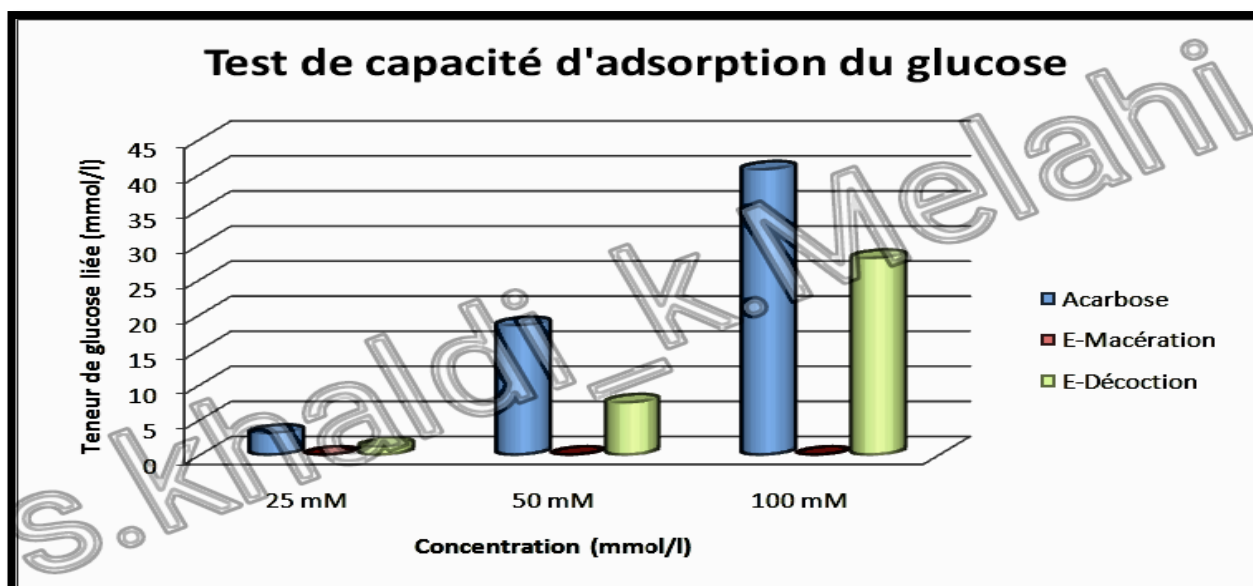


Figure IV.4 : Résultats de capacité d'adsorption du glucose.

Les résultats ont mis en évidence que l'extrait éthanolique n'a pas démontré la capacité de se lier au glucose, tandis que l'extrait aqueux a présenté cette capacité, même à des concentrations de glucose plus faibles (25mmol/L), ceci peut être expliqué par la réduction de la quantité de glucose disponible pour le transport à travers la lumière intestinale, atténuant ainsi l'hyperglycémie postprandiale [97].

L'extrait aqueux et l'ACARBOSE ont présenté une adsorption importante du glucose à toutes les concentrations testées, avec une adsorption maximale observée à 100 mmol/L. L'extrait aqueux a adsorbé le glucose à 28.059 mmol/L, tandis que l'ACARBOSE a atteint 40.682 mmol/L.

La capacité d'adsorption grâce à l'activité glucophagique de l'extrait a révélé des pourcentages élevés d'adsorption du glucose. La teneur élevée en flavonoïdes et en fibres dans les extraits pourraient expliquer ces résultats, car les fibres insolubles sont connues pour leur capacité à se lier au glucose, réduisant ainsi sa disponibilité et donc son absorption intestinale [98]. Quant à l'extrait éthanolique, soit les principes actifs ne peuvent pas être extraits par l'éthanol, soit il faut augmenter la concentration de la solution mère.

IV.1.3.5. L'activité anti-inflammatoire / anti-arthritique

Les résultats de l'activité anti-inflammatoire ont montré un pourcentage de protection maximal de 78.846 % à 1000 µg/ml pour l'extrait éthanolique et 65.385 % à 1000 µg/ml pour l'extrait aqueux, ce qui est nettement inférieur à la protection fournie par le médicament standard DICLOFENAC (96.152 %).

Ainsi, l'extrait d'écorce de grenade s'est avérée être un agent efficace pour inhiber la dénaturation des protéines. En effet, la dénaturation des protéines tissulaires est l'une des causes signalées de maladies inflammatoires et arthritiques, donc les extraits d'écorce de grenade à différentes concentrations offrent une protection considérable contre la dénaturation des protéines induite thermiquement dans le sérum bovin [99].

Les augmentations des pourcentages d'inhibition des extraits bruts et du médicament de référence par rapport au contrôle indiquent la stabilisation de la protéine albumine. La figure ci-IV.5 montre la quantité de chaque extrait requise pour une inhibition de 50 % de l'activité anti-arthritique (IC₅₀), est dans l'ordre suivant : DICLOFENAC (21.02 µg/ml) < Extrait éthanolique (480.806 µg/ml) < Extrait aqueux (555.556 µg/ml).

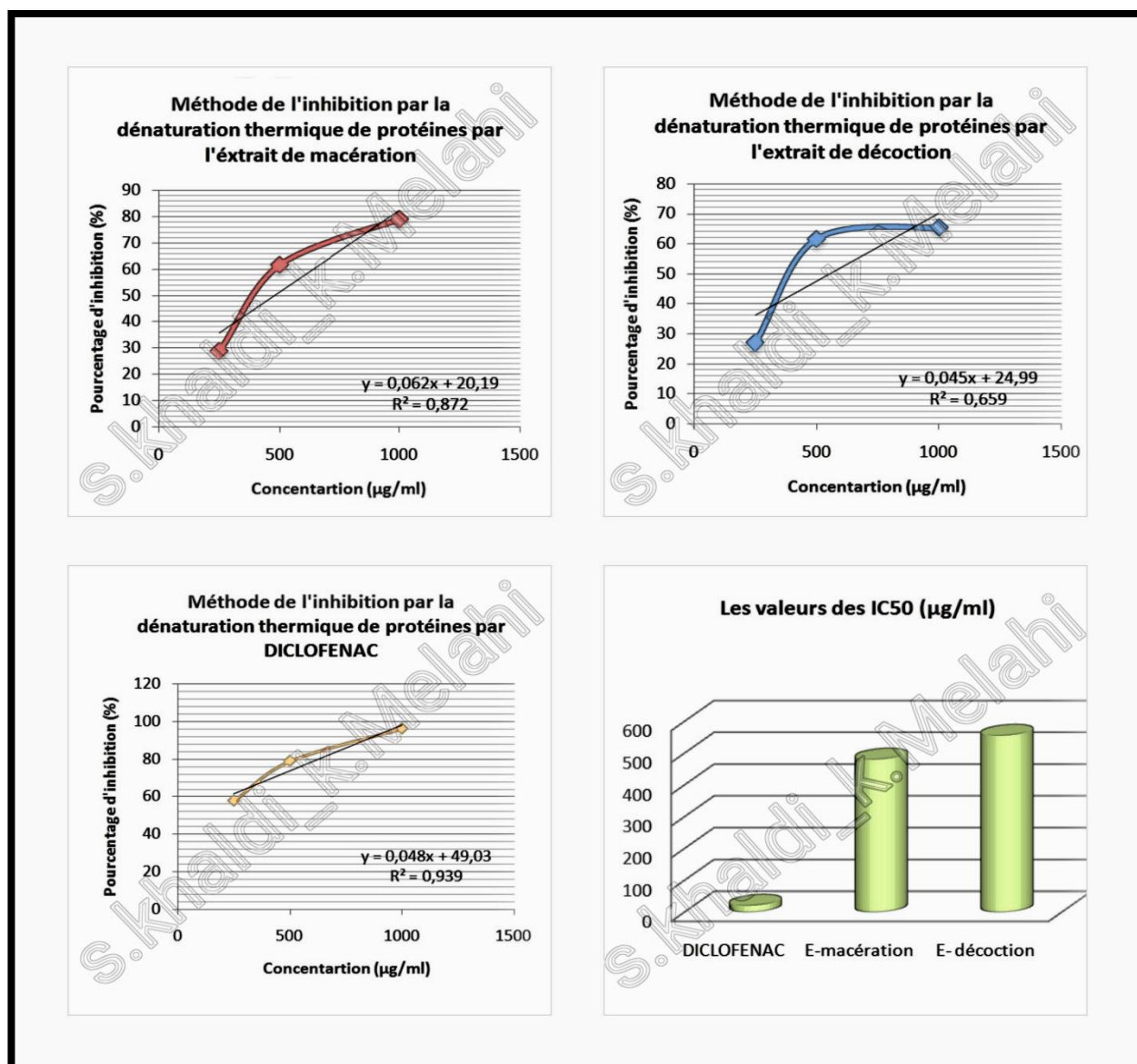


Figure IV.5 : L'inhibition par la dénaturation thermique de protéines.

IV.1.3.6. Evaluation de l'activité anti-bactérienne

Les résultats des activités antibactériennes des extraits obtenus à partir des plantes étudiées par la méthode de diffusion en milieu solide sont présentés dans les tableaux ci-dessous et la figure IV.6.

Tableau IV.4. Résultats de la méthode de diffusion en milieu solide.







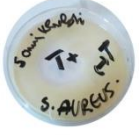


	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Extrait de macération des EG			
Extrait de décoction des EG			
Ciprofloxacine (Témoin positive) & DMSO (Témoin négative)			

Tableau IV.5. Diamètres des zones d'inhibition.

	Concentration de la dilution	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Extrait de macération des EG	25%	07 mm	08 mm	-
	50%	10 mm	12 mm	08 mm
	75%	14 mm	16 mm	11 mm
	100%	16 mm	20 mm	15 mm
Extrait de décoction des EG	25%	-	-	-
	50%	08 mm	-	-
	75%	15 mm	07 mm	08 mm
	100%	17 mm	10 mm	12 mm
Ciprofloxacine (Témoin positive)	100%	26 mm	30 mm	28 mm
DMSO (Témoin négative)	100%	-	-	-

(-) : Pas de zone d'inhibition

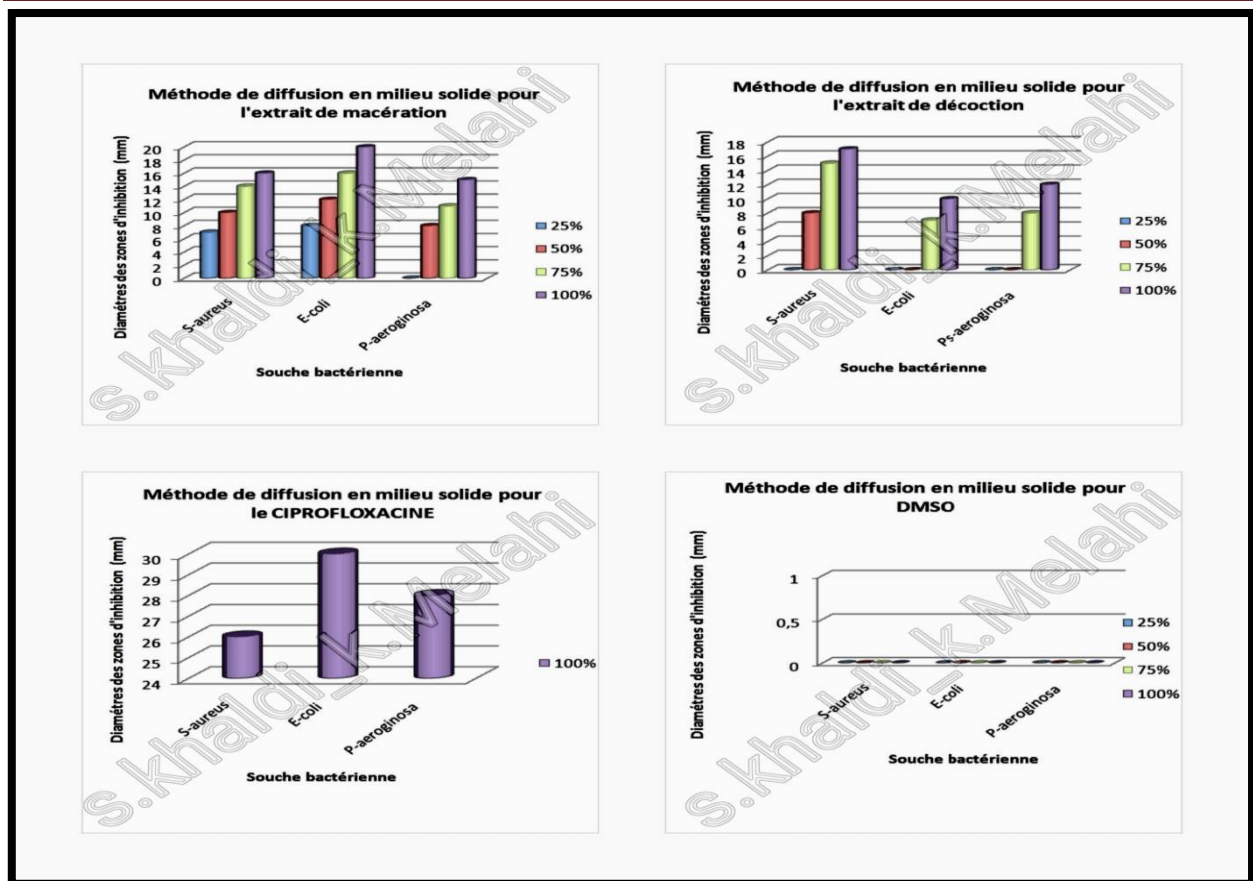


Figure IV.6. Résultats de la méthode de diffusion en milieu solide.

Les extraits présentent différents zones d'inhibiteurs contre trois souches photogènes :

- Des zones d'inhibition contre *Staphylococcus aureus* de 07 à 16 mm pour l'extrait éthanolique et de 08 à 17 mm pour l'extrait aqueux, avec une zone d'inhibition de 26 mm pour le CIPROFLOXACINE comme un antibiotique de référence ;
- Des zones d'inhibition contre *l'Escherichia coli* de 08 à 20 mm pour l'extrait éthanolique et de 07 à 10 mm pour l'extrait aqueux, avec une zone d'inhibition de 30 mm pour le CIPROFLOXACINE comme un antibiotique de référence ;
- Des zones d'inhibition contre *Pseudomonas aeruginosa* de 08 à 15 mm pour l'extrait éthanolique et de 08 à 12 mm pour l'extrait aqueux, avec une zone d'inhibition de 28 mm pour le CIPROFLOXACINE comme un antibiotique de référence.

La plus grande zone d'inhibition a été observée avec l'extrait éthanoliques contre *l'Escherichia coli*.

Les résultats indiquent que l'extrait éthanolique présente des activités antibactériennes envers les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, tandis que l'extrait de décoction possède des activités antibactériennes beaucoup plus envers les bactéries Gram-positives.

Ces résultats sont cohérents avec les rapports précédents sur des plantes apparentées concernant les bactéries Gram-positives, les bactéries de Gram-négatives en général est plus résistante que les bactéries Gram-positives, une telle résistance pourrait être due à la barrière de perméabilité fournie par la paroi cellulaire ou au mécanisme d'accumulation membranaire [100].




IV.2. Formulation du sirop pharmaceutique final

IV.2.1. Fiche d'analyse et contrôle de qualité du sirop pharmaceutique final

Les résultats d'analyse et contrôle de qualité sont présentés dans le tableau IV.6 :

Tableau IV.6. Fiche d'analyse et contrôle de qualité du sirop pharmaceutique final.

Paramètre	Valeur			
pH	4.490			
Densité (g/cm ³)	1.206			
Indice de réfraction (nD)	1.413			
Viscosité (mPa.s)	235.000			
Turbidité (NTU) / limpidité	Numérique : 2.57 Visuelle : Bonne limpidité			
Résidus secs (%)	44.031			
Essai de verrouillage du bouchon	Vérifiée			
Essai de la cristallisation	Pas de formation des cristaux			
Caractéristiques organoleptiques	Apparence	Liquide translucide		
	Texture	Visqueux		
	Couleur	Marron		
	Odeur	Aromatique		
	Goût	Sucrée		
Masse moyenne de sirop par flacon (g)	120.6000 ± 0.0002 (Dans notre cas = 120.600)			
Etude de stabilité accélérée (AST)	24 h	Caractéristiques organoleptiques	4 c°	P.C
			T.A	P.C
			47 c°	P.C
		pH	4 c°	P.C
			T.A	P.C
			47 c°	P.C
	48 h	Caractéristiques organoleptiques	4 c°	P.C
			T.A	P.C
			47 c°	P.C
		pH	4 c°	P.C
			T.A	P.C
			47 c°	P.C
72 h	Caractéristiques organoleptiques	4 c°	P.C	
		T.A	P.C	
		47 c°	P.C	
	pH	4 c°	P.C	
		T.A	P.C	
		47 c°	P.C	

Etude de la stérilité microbiologique	DGAT	Inférieur ou égale 10^2 UFC /ml 
	DLMT	Inférieur ou égale 10^1 UFC /ml 
	<i>E.coli</i>	Absence 

Abréviations :

- ✓ T.A : Température ambiante ;
- ✓ P.C : Pas de changement ;
- ✓ DGAT : Dénombrement des germes aérobies totaux ;
- ✓ DMLT : Dénombrement des levures et des moisissures totaux.

Les médicaments synthétiques produisent une activité pharmacologique instantanée, mais provoquent également divers effets secondaires. À cette fin, le besoin de médicaments naturels et leur utilisation se sont développés rapidement ces derniers temps, même dans les régions où les médicaments actuels sont accessibles.

L'écorce de grenade a été étudié pour ses propriétés thérapeutiques, il peut principalement agir comme un antiacide gastrique, antidiabétique, anti-inflammatoire / antiarthritique, et antibactérien. Pour délivrer ses propriétés thérapeutiques, il est formulé sous une forme posologique liquide monophasique

Le sirop développé à base de plantes a été soumis à une batterie de tests *IN VITRO*, tels que l'évaluation des caractéristiques organoleptiques, le pH, la densité, l'indice de réfraction, la viscosité, la turbidité / limpidité, les résidus secs, l'essai de verrouillage du bouchon, l'essai de la cristallisation, la masse moyenne de sirop par flacon, l'étude de stabilité accélérée et l'étude de

la stérilité microbiologique.

Les résultats des caractéristiques organoleptiques (affichés dans le tableau. IV.6) indiquent qu'aucun changement n'a été observé en terme de l'apparence, de texture, de couleur, d'odeur et de goût. De plus, le sirop a base d' écorces de grenade a été évalué pour d'autres propriétés telles que le pH, la densité, l'indice de réfraction, la viscosité, les résidus secs , avec des valeurs respectives de 4.49, 1.206 g/cm³, 1.413 nD et 235 mPa.s, 44.031 %, les essais de verrouillage du bouchon, de cristallisation et de masse moyenne de sirop par flacon ont été vérifiés.

L'étude de la stérilité microbiologique a confirmé l'absence des microbes dans notre sirop. De plus, aucune altération n'a été observée dans tous les paramètres physico-chimiques testés, lors des études de stabilité, menées sur des échantillons observés après 24 heures, 48 heures et 72 heures. Par conséquent, ces résultats concluent que le sirop à base d'écorces de grenade offre une bonne stabilité dans les études *IN VITRO* et peut être utilisé pour renforcer l'immunité grâce à sa richesse en antioxydants, aidant ainsi à prévenir diverses maladies telles que les infections bactériennes, le diabète, l'arthrite et l'acidité gastrique.

IV.2.2. Evaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final

A.1 Conditionnement

Le conditionnement est effectué par un ensemble des parties qui sont :

A.1.1. Le conditionnement primaire

Un flacon en verre de couleur ombrée avec une capacité de 100 ml.



Figure IV.7. Flacon du sirop (GRENADIAC).

A.1.2. Conditionnement Secondaire

Il consiste à mettre le flacon dans une boîte individuelle, accompagnée d'une notice traduite en arabe et en français (les annexes V et VI).

A.2. Panneau publicitaire pour l'évaluation sensorielle de sirop pharmaceutique final

Préparation d'un panneau publicitaire traduit en arabe et en français (annexe VII).

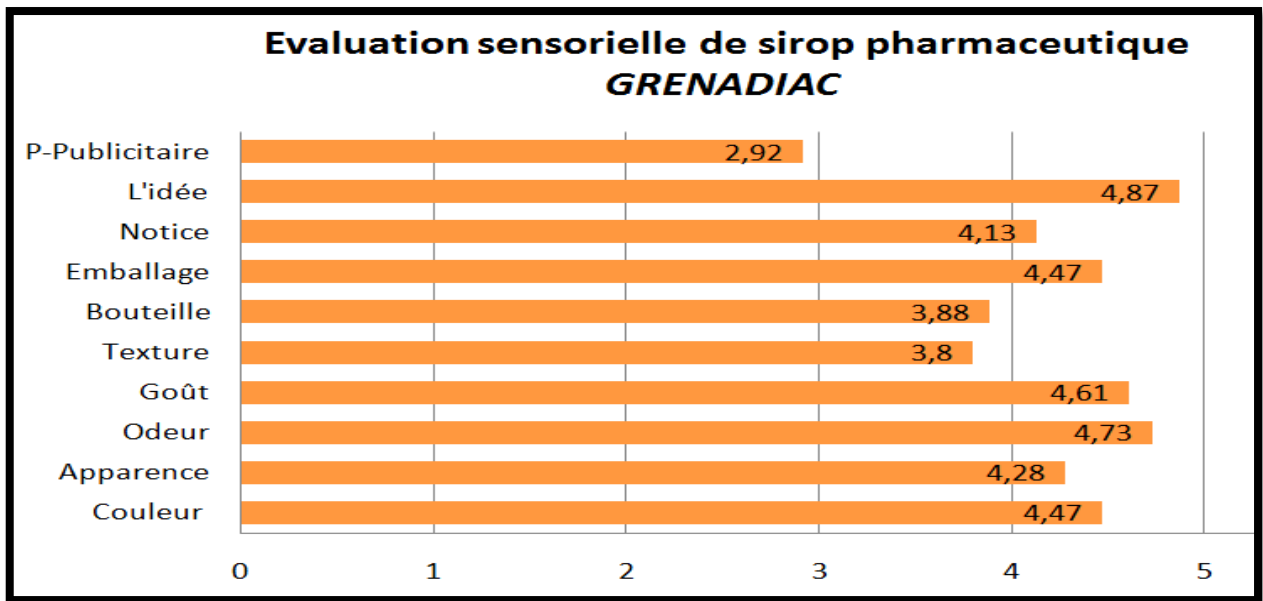


Figure IV.11 : L'évaluation sensorielle de sirop (GRENADIAC) par des panélistes.

On remarque, d'après la figure IV.11, que les 15 panélistes ont accepté la couleur et l'apparence du sirop qu'ils ont l'habitude de voir dans presque tous les sirops pharmaceutiques usuels (marron cristallin transparent) avec une moyenne de 4.47/5 et 4.28/5 respectivement.

Quant à l'odeur tous les panélistes ont confirmé qu'elle était très typée et qu'ils l'aimaient beaucoup (l'odeur est nouvelle, qu'ils ne connaîtront pas dans les sirops pharmaceutiques traditionnelles) avec une moyenne de 4.73/5.

Le goût, selon quelques-uns qui à voulu l'essayer, a été surpris par la combinaison de saveurs de vanille, grenade et caramel, et ils l'ont accepté (comme un goût nouveau qu'ils ne connaissaient pas dans les sirops pharmaceutiques usuels) avec une moyenne de 4.61/5.

Car la texture, collante comme toutes les sirops et ce n'était pas surprenant chez eux (car c'est un sirop sucré tous simplement, dans une bouteille habituelle avec une moyenne de 3.80/5 et 3.88/5 respectivement.

L'emballage et la notice ont été très appréciés par les panélistes pour leur bel aspect et leur design attrayant, avec une moyenne de 4.47/5 et 4.13/5.

L'idée générale a été très appréciée comme une médecine naturelle aux traitements multiples (polythérapeutique), avec une moyenne de 4.87/5.

Le panneau publicitaire, était selon eux un mélange entre une pharmacie traditionnelle et une pharmacie moderne, mes elle est classique et trop charger avec une moyenne de 2.92/5.

Conclusion générale
et
perspectives

Conclusion générale et perspectives

Notre étude a mis en lumière l'importance des plantes médicinales, en particulier l'écorce de grenade, dans le traitement de diverses maladies. Nous avons entrepris une démarche visant à valoriser l'écorce de grenade à travers une évaluation approfondie de ses activités biologiques, la formulation d'une forme galénique sous forme de sirop pharmaceutique naturel, et la rigoureuse vérification de sa qualité.

Nos résultats ont démontré que la poudre d'écorce de grenade obtenue par séchage naturel possédait des caractéristiques favorables pour son utilisation, notamment une faible teneur en humidité qui limite le risque de contamination.

De plus, nous avons observé une bonne solubilité de cette poudre dans l'eau et l'éthanol, facilitant ainsi son utilisation comme solvant d'extraction.

Les activités biologiques étudiées, telles que l'activité antioxydante, anti-acide gastrique, antidiabétique, anti-inflammatoire/anti-arthritique et anti-bactérienne, ont révélé des résultats prometteurs, notamment une efficacité notable de l'extrait aqueux dans plusieurs domaines.

Sur la base de nos investigations, nous avons privilégié l'extrait aqueux pour la formulation du sirop pharmaceutique en raison de ses activités diverses et de son caractère moins toxique et plus économique. La qualité du produit final a été minutieusement contrôlée selon les normes de la pharmacopée.

En vue d'approfondir notre recherche et de perfectionner le sirop pharmaceutique, diverses perspectives sont envisageables, notamment la purification des principes actifs, l'adoption de sirops spécifiques pour chaque activité biologique, des études *IN VIVO*, des expériences toxicologiques, ainsi que l'exploration des relations structure-activité et des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

En somme, notre travail contribue à la valorisation de l'écorce de grenade dans le domaine pharmaceutique et ouvre la voie à de nouvelles avancées pour le développement de traitements naturels et efficaces.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

- [1]. Anu Kaushik : formulation and evaluation of herbal cough syrup. European journal of pharmaceutical and medical research. 2016; Vol. 3(5), 517-522.
- [2]. Roobal Chaudhary and Pratiksha Kumari : stability aspects of herbal formulation. World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. 2022 ; Vol. 8(2), 103-110
- [3]. Neeraj Choudhary and Bhupinder Singh Sekhon : An overview of advances in the standardization of herbal drugs. J Pharm Educ Res 2011; Vol. 2(2), 55-70.
- [4]. Yogesh V. Ushir et Kundan J. Tiwari, Design : Development and Evaluation of Anisomeles indica Herbal Cough Syrup. Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology. 2021; Vol. 13(4): 292-296.
- [5]. J.-M. Aiache, E. Beyssac / J.-M. Cardot, V. Hoffart / R. Renoux, (2008), Initiation à la connaissance du médicament, Elsevier Masson SAS, Issy les Moulineaux - France. Pages : 217-219.
- [6]. D. Alfred Ugbenbo, O. A. Zdoryk, V. A. Georgiyants: Quality assessment and stability study of compounded furosemide syrup. Science Rise : Pharmaceutical Science.2017; Vol. 5(9): 28-35.
- [7]. Aziz A. Imran Ahmad Khan, Aqsa Afzal, Shaukat Hussain Munawar : Formulation and evaluation of herbal Antitussive Syrup of Methanolic Extract of *Lycopus europaeus* in Mice. American Journal of Pharmacy & Health Research. 2013; Vol. 1(8): 121-128.
- [8]. Devesh Tewari and Manoj Kumar : Formulation and comparative evaluation of different *Sitopaladi* herbal syrups. Scholars Research Library - Der Pharmacia Lettre. 2014; Vol. 6(2): 178-183.
- [9]. Marc TABERT et Gérald WILLOQUET, Roselyne GERVAIS, (2009) , Le guide pharmaco clinique, le Moniteur des pharmacies, paris - France. Page : 26.
- [10]. Devkar M J, Shaikh S S. M., Jadhoo AG, J Sanap, Patil PA : Formulation and Evaluation of Herbal Syrup. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development.2021; Vol. 9(3): 16-22.
- [11]. Sanjay M. Jachak and Arvind Saklani : Challenges and opportunities in drug discovery from plants. review article: current science.2007; Vol. 92(9): 1251-1257.
- [12]. R. Verpoorte, h.k. Kkim and y.h. Choi : chapter 19 : Plants as source of medicines *new perspectives*, springer. Printed in the Netherlands, 2006: 261-273.
- [13]. Michael Dickson and Jean Paul Gagnon : key factors in the rising cost of new drug discovery and development. nature reviews : drug discovery. 2004; Vol. 3: 417-429.
- [14]. K. Kranthi Kumar, Sunil Kumar Kadiri, and Sampath.A. G : Polyherbal Syrup for Coronavirus Infection: Formulation and Evaluation. Bentham Science Publishers.2023; Vol. XXXX (XX): 1-8.

- [15]. Ghulam Jilany Khan, Muhammad Jamshaid, Muhammad Imran Sajid, Zaheer Ud Din Khan, Imtiaz Majeed, Muhammad Nadeem Alvi, Faheem Ahmed Siddique, Irfan Bashir, Naeem Riaz : The pharmacological, physiological and toxicological effects of pomegranate fruit extract and its constituents. *Canadian Journal of Applied Sciences*.2023; Vol. 3 (4): 66-80.
- [16]. Sheng Wu and Li Tian : Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). Licensee MDPI, *Molecules* 2017 ; Vol. 22 (1606): 1-17.
- [17]. Aqilah Salim, Shamima Abdul Rahman, Shafii Khamis, Hazlina Ahmad Masalli, Mohamed Zafar Ali Mohamed Amiroudine, Daryl Jesus Arapoc : Antioxidant property and mtt assay screening of local and imported *Punica granatum*. *Eur. Chem. Bull.*2022, Vol. 11(9): 6-10.
- [18]. Arkan Ali Al-Tai Taiba Falih Al-Mayyahi : A chemical study by using gc-mass spectrometry of the peel and seeds of *Punica granatum* L. *Plant, Systematic Reviews in Pharmacy*. 2021; Vol. 12(1): 1414-1421.
- [19]. Jainendra Kumar Battineni, Narender Boggula, : Vasudha Bakshi, phytochemical screening and evaluation of anti emetic activity of *punica granatum* leaves. *European journal of pharmaceutical and medical research*.2017; Vol. 4(4): 526-532.
- [20]. Sharrif Moghaddasi Mohammad1 and Hamed Haddad Kashani : Chemical composition of the plant *Punica granatum* L. (Pomegranate) and its effect on heart and cancer. *Journal of Medicinal Plants Research*.2012; Vol. 6(40);5306-5310.
- [21]. A.G. Valero-Mendoza a , N.P. Meléndez-Rentería d , M.L. Chávez-González a , A.C. Flores-Gallegos a , J.E. Wong-Paz e , M. Govea-Salas b , A. Zugasti-Cruz c , J.A. Ascacio-Valdés : The whole pomegranate (*Punica granatum*. L), biological properties and important findings. *Food Chemistry Advances*. 2022 ; Vol. 2(2023): 1-12.
- [22]. Nizamul Haque, Gulamuddin Sofi, Waris Ali, Mohd Rashid, Malik Itrat : A comprehensive review of phytochemical and pharmacological profile of Anar (*Punica granatum* Linn): A heaven's fruit. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine* .2015; Vol. 1(1):22-26.
- [23]. Basheer, S, Fath El-Rahman, Ahmed Munged I, Salih , S, Soliman, F., Mohamed, A, Omer, A, Adam, S : Oil Characterization and Elemental Analysis of the Seeds of *Punica granatum* L. *Journal of The Faculty of Science and Technology (JFST)*.2022; Vol. 9(11):64-72.
- [24]. Farshad Akbarnejad : Dermatology Benefits of *Punica Granatum* : A Review of the Potential Benefits of *Punica Granatum* in Skin Disorders. *Asian Journal of Green Chemistry*.2023; Vol. 7: 208-222.
- [25]. Asish K. Das a, Subhash C. Mandal a, Sanjay K. Banerjee a, Sanghamitra Sinha a, J. Das b, B.P. Saha a, M. Pal a : Studies on antidiarrhoeal activity of *Punica granatum* seed extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; Vol. 68: 205-208.

- [26]. Nazamuddin, Wadud Abdul, Najeeb Jahan, Tanwir Alam M., Nafis M Iqbal, Asim Mohammad Khan : *Gulnar* (flower of *Punica granatum* lin): precious medicinal herb of *unani* medicine- an overview. *IJCRR*.2013; Vol. 5(20):16-21.
- [27]. Meziane kaci Zoubida, Valorisation de l'écorce de trois cultivars de fruit de la grenade (*Punica granatum L.*) de la plaine de Mitidja (Algérie) par l'obtention d'un extrait riche en polyphénols a usage alimentaire et pharmaceutique, Thèse de doctorat, Spécialité : Nutrition et transformation des aliments, département de biotechnologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université SAAD BAHLEB BLIDA 1. 2018. Page : 23.
- [28]. Abderrahim Ouachrif, Hanane Khalki, Samira Chaib, Maryam Mountassir, Rachida Aboufatima, Loubna Farouk, Ahmed Benharraf & Abderrahman Chait : Comparative study of the anti-inflammatory and antinociceptive effects of two varieties of *Punica granatum*. *Pharmaceutical Biology*.2012; Vol. 50(4): 429-438.
- [29]. Debjit Bhowmik, Harish Gopinath, B. Pragati Kumar, S.Duraivel, Aravind. G, K. P. Sampath Kumar : Medicinal Uses of *Punica granatum* and Its Health Benefits. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2013 ; Vol. 1 (5): 28-35.
- [30]. Alkhatib, M.; Fayad, C.; Badran, A.; Hamade, K.; Daou, A.; Baydoun, E.; Hijazi, A : Preventive and Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate) in Respiratory and Digestive Diseases: A Review. *Licensee MDPI, Applied Sciences*.2022; Vol. 12 (12326): 1-19.
- [31]. Hoda Parseh, Shahin Hassanpour, Zahra Emam-djome, Alireza Shahab Lavasani : Antimicrobial properties of Pomegranate (*Punica granatum L.*) as a Tannin rich Fruit: a review, The 1th International and The 4th National Congress on Recycling of Organic Waste in Agriculture 26 – 27 April 2012 in Isfahan, Iran.
- [32]. A. Jayaprakash and R. Sangeetha : Phytochemical Screening of *Punica granatum* Linn. Peel Extracts. *Journal of Academia and Industrial Research (JAIR)*.2015; Vol. 4(5): 160-162.
- [33]. Neelam Arun and D. P. Singh : *Punica granatum*: a review on pharmacological and therapeutic properties, Arun and Singh. *IJPSR*.2012; Vol. 3(5): 1240-1245.
- [34]. Maria G. Miguel, Maria A. Neves and Maria D. Antunes : Pomegranate (*Punica granatum L.*): A medicinal plant with myriad biological properties - A short review, *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010 ; Vol. 4(25):2836-2847 .
- [35]. Piracha MI, Alam SS, Farooq H, Zulfiqar T, Khan FA, Zahra MEN: Prophylactic Anti-Ulcer Effect of *Punica Granatum* (Pomegranate) Peel and Seed Extract in Murine Peptic Ulcer Model. *Esculapio – JSIMS*.2022 ; Vol. 18(04):495-499 .
- [36]. Syed Aamir Shehzad, SM Mular, Zia H Khan, Nazia D Khan, Syed Sohail : *In vitro* evaluation of antacid potential of *Punica granatum* and *Musa peels*. *International Journal of Biology Research*.2012; Vol. 2(1): 20-21.

- [37]. Aida Doostkam, Shahindokht Bassiri-Jahromi & Kamyar Iravani : *Punica Granatum* with Multiple Effects in Chronic Diseases. International Journal of Fruit Science.2020; Vol 20(3): 471-494.
- [38]. Lounnas Khadidja et Benzemmouri Noura : Contribution à la connaissance des orchidées de la région de Lakhdaria et zone limitrophes (Bouira), Mémoire du master, Spécialité : biodiversité de l'environnement, département de biologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre, Université AKLI MOHAND OULHADJ DE BOUIRA.2018.Page : 22.
- [39]. ABBAD Mahdjouba : Evaluation de la gestion des déchets des peintures dans l'entreprise nationale de peinture - unité de Lakhdaria ENAP-UPL, Mémoire du master, Spécialité : Gestion des déchets solides, département de biologie, Faculté des sciences agronomiques et des sciences biologiques, Université Univer. site Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.2016.Pages : 43-44.
- [40]. Shubhangi Bhide and Dr. Vikas Jain : Formulation and evaluation of polyherbal capsules containing combination of *Terminalia arjuna*, *Chrysanthemum indicum* and *Moringa oleifer* . Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 2022; Vol. 11(3): 250-259.
- [41]. Mr. P. B. More, Dr. A. S. Kulkarni, Ms. Shivani Shamrao Kekare³, Mr.Saurabh Ashok Mali: Formulation and evaluation of herbal cough syrup of ginger by base Jaggery. International Journal of Pharmaceutical Research and Applications.2022; Vol. 7 (4): 1242-1249.
- [42]. Vanashri Turke, Mrunali Kothe, Priti Chincholkar, Pratiksha Anap and Dindayal Darunde: Formulation and evaluation of herbal cough syrup using jaggery base. International Journal of Pharmacognosy.2024; Vol. 11 (2): 48-52.
- [43]. Manikkuwadura Hasara Nethmini De Zoysa, Hasanga Rathnayake, Ruwani Punyakanthi Hewawasam , and Weerasinghe Mudiyansele Dilip Gaya Bandara Wijayaratne: Determination of *In Vitro* Antimicrobial Activity of Five Sri Lankan Medicinal Plants against Selected Human Pathogenic Bacteria. Hindawi International Journal of Microbiology.2019; Vol. 2019: 2-8.
- [44]. Mohamed El Hasan Shayoub, Azza Dawoud Hussien Dawoud, Mona AM Abdelmageed ,Ali M Ehassan. Ahmad M Ehassan : Phytochemical analysis of leaves extract of *Eucalyptus camaldulensis Dehnh*. Omdurman Journal of Pharmaceutical Science.2015; Vol. 2(1): 64-71.
- [45]. J Prakash and S Vedanayaki : Organoleptic, fluorescence, qualitative and quantitative analysis of bulb extract of *Zephyranthes citrine*. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.2019; Vol. 8(3): 2531-2536 .
- [46]. Fass R.: Proton-pump inhibitor therapy - the case for conservative management. Alimentary Pharmacology & Therapeutics.2006; Vol. 23(2):55-63.
- [47].Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practicing physican, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.2001; Vol. 15(3): 355-370.

- [48]. Gustavsson S, Ilback NG, Kindal H, Lagerstedt AS : Revisiting the pharmacology of intramuscularly administered prostaglandin E2 in the horse. *Acta Veterinaria Scandinavica*.2009; 51: 14.
- [49]. Stratil P., Kubaň V., Fojtova J: Comparison of the phenolic content and total antioxidant activity in wines as determined by spectrophotometric methods. *Czech J. Food Sci* .2008; Vol. 26(4): 242-253.
- [50]. Serigne Ibra Mbacke DIENG, Alioune Dior FALL, Kady DIATTA-BADJI, Abdou SARR, Madieye SENE, Moussa SENE, Amadou MBAYE, William DIATTA et Emmanuel BASSENE : Evaluation de l'activité antioxydante des extraits hydro-ethanoliques des feuilles et écorces de *Piliostigma thonningii* Schumach. *International Journal of Biological and chemical sciences*.2017; Vol.11(2) : 768-776.
- [51]. Cristina Nencini & Andrea Menchiari & Gian Gabriele Franchi & Lucia Micheli : In vitro Antioxidant Activity of Aged Extracts of some Italian Allium Species. *Plant Foods Hum Nutr*.2011;Vol.66 :11-16.
- [52]. Azlim Almey, A.A., Ahmed Jalal Khan, C., Syed Zahir, I., Mustapha Suleiman, K., Aisyah, M.R. and Kamarul Rahim, K: Total phenolic content and primary antioxidant activity of methanolic and ethanolic extracts of aromatic plants' leaves. *International Food Research Journal*.2010 ; Vol. 17: 1077-1084.
- [53]. Mai Ramadan, Saba Turk : Assessment of the Acid Neutralizing Capacity and Other Properties of Antacid Formulations Marketed in the Gaza Strip. *Israa university journal of applied science*.2023; Vol. 6(2): 97-110.
- [54]. Vandana Garg, Prashant Narang and Ritu Taneja : Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *Journal of International Medical Research*. 2022; Vol. 50(3): 1-22.
- [55]. Mohammed S. Al-Lami : Formulation and Evaluation of Sustained and Raft Forming Antacid Tablet. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017; Vol. 26(1): 26-31.
- [56]. Hemali M. Savla, Isha V. Naik, Chandrashekhar Gargote, Nischal Shashidhar, Sneha Nair, Mala D. Menon : Physicochemical properties of various alginate-based raft-forming antacid products: a comparative study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2021, Vol. 11(12).
- [57]. Ahmad Bani-Jaber & Samaa Abdullah : Development and characterization of novel ambroxol sustained-release oral suspensions based on drug-polymeric complexation and polymeric raft formation. *Pharmaceutical Development and Technology*.2020 : 1-10.
- [58]. Serhat Bor , İsmail Hakkı Kalkan, Altay Çelebi , Dinç Dinçer , Filiz Akyüz , Peter Dettmar , Hasan Özen : Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2019; Vol. 30 (2): s109-36.

- [59]. Pascal Tshiamala KK, Ganiyat Oyeleke, Bright Nsokolo, Felix Aninagyei, Rajesh Sirwani, Sunil Nair : Comparative evaluation of Polygel Dual and commonly used alginate-antacid formulations (ACIDUAL Study). Tropical Journal of Pharmaceutical Research November. 2022; Vol. 21 (11) : 2279-2284.
- [60]. Thanh Q. Nguyen and Thanh S. Vo : Investigation of the Anti-Diabetic and Antioxidant Activities of *Physalis angulata* Extract. Tropical Journal of Natural Product Research.2020; 4(6) : 243-248.
- [61]. Amal Elrherabi, Mohamed Bouhrim, Rhizlan Abdnim, Ali Berraaouan, Abderrahim Ziyat, Hassane Mekhfi, Abdelkhaleq Legssyer, Mohamed Bnouham : Antihyperglycemic potential of the Lavandula stoechas aqueous extract via inhibition of digestive enzymes and reduction of intestinal glucose absorption. Journal of Ayurveda and Integrative Medicine.2023; Vol. 14 (100795): 2-12.
- [62]. Ke He, Jun-Cheng Shi, Xiao-Ming Mao : Safety and efficacy of acarbose in the treatment of diabetes in Chinese patients. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2014; Vol. 10: 505-511.
- [63]. Bidduth Kumar Sarkar, Tanjila Jaman Monia, Muaj Ibne Sahid, Subrato Kumar Barman and Balayatun Nessa : phytochemical screening and hypoglycemic activity assessment of *sida rhombifolia* l. Leaf extract: an *in vitro* study. Jagannath University Journal of Life and Earth Sciences.2022; 7(2) : 125-132
- [64]. Somnath Devidas Bhinge, Mangesh Anil Bhutkar, Dheeraj Suhas Randive, Ganesh Hindurao Wadkar, Tejashri Suresh Hasabe: *In vitro* hypoglycemic effects of unripe and ripe fruits of *Musa sapientum*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;Vol : 53(4):e00159: 1-6.
- [65]. Mohammad Nazmul Alam, Md. Shahrear Biozid, Md. Ferdous Alam, Md.Ashraful Islam, Md. Hasibur Rahman, Md. Osama Bin Zakariya : Comparative study of anti-arthritis activity of methanolic extract of *Breynia retusa* and *Aglaonema hookerianum* leaves. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.2015; Vol. 4(2): 50-52.
- [66]. Sumanya h, Lavanya r, Umamaheswara Reddy c: Evaluation of *in vitro* anti-oxidant and anti-arthritis activity of methanolic extract of marine green algae caulerpa racemosa. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. 2015; 7(7): 340-343.
- [67]. Dr Purushoth Prabhu.T, Mr Shine Sudev, N. Deepak Venkataraman, Clement Atlee.W, Dr Sapna Shrikumar : *In vitro* antioxidant and antiarthritis activity of Extracts and fractions of canthium parviflorum. euroPeian Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences. 2014; Vol.1(3): 533-541.
- [68]. Sharan Suresh Volluri, Srinivasa Rao Bammidi, Seema Chaitanya Chippada and Meena Vangalapati : In-Vitro Anti-Arthritic Activity of Methanolic Extract of *Bacopa Monniera*. International Journal of Chemical, Environmental and Pharmaceutical Research. 2011 ; Vol. 2(2-3): 156-159.

- [69]. Frédérique Bariguiian Revel . Marina Fayet . Martina Hagen : Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment for Osteoarthritis: A Narrative Review. *Rheumatol Ther.*2020 ; Vol. 7:217-236.
- [70]. *Habibur Rahman, M. Chinna Eswaraiah and A.M. Dutta : In-vitro Anti-inflammatory and Anti-arthritic Activity of Oryza sativa Var. Joha Rice (An Aromatic Indigenous Rice of Assam).* *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.*2015, Vol. 15 (1): 115-121.
- [71]. Tandrima Majumder, K. Nagaraju1, K. Sreelekha, M. Nikitha: Evaluation of Pharmacological Activity of Hydroethanolic Extract *Coccinia grandis* Linn. Leaves. *Scholars Academic Journal of Pharmacy* .2017; Vol. 6(4): 149-157.
- [72]. Aita Rani Subba, Santosh Kumar Rai, Jiwan Gurung and Bisu Singh : An investigation on antioxidant and anti-arthritic activity of *Rheum nobile* Hook.f. & Thomson from Sikkim Himalayan region. *Indian Journal of Natural Products and Resources.*2023 ;Vol. 14(3) : 434-443.
- [73]. Anja Klančnik , Saša Piskernik, Barbara Jeršek, Sonja Smole Možina: Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. *Journal of Microbiological Methods.* 2010 ; Vol. 81 : 121–126.
- [74]. Chenglin Liang, Rendun Wu, Yu Han, Tian Wan and Yuliang Cai : Optimizing Suitable Antibiotics for Bacterium Control in Micropropagation of Cherry Rootstock Using a Modified Leaf Disk Diffusion Method and E Test. *Licensee MDPI, Plants.* 2019 ; Vol. 8 (66): 2-13.
- [75]. Aura Rusu , Ioana-Andreea Lungu , Octavia-Laura Moldovan, Corneliu Tanase, and Gabriel Hancu : Structural Characterization of the Millennial Antibacterial (Fluoro)Quinolones-Shaping the Fifth Generation. *Licensee MDPI, Pharmaceutics.* 2021 ; Vol.13 (1298): 2-37.
- [76]. Anwar Khalid, Amir Waseem, Malik Saadullah, Uzair-Ur-Rehman, Sonia Khiljee, Ayesha Sethi, Muhammad Hassam Hassan Bin Asad, Fatima Rasool, Muhammad Khurram Waqas and Ghulam Murtaza: Antibacterial activity analysis of extracts of various plants against gram - positive and -negative bacteria. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.*2011; Vol. 5(7): 887-893.
- [77]. Emad Abou Elkhair, Hussein Fadda and Usama Abu Mohsen : Antibacterial Activity and Phytochemical Analysis of Some Medicinal Plants from Gaza Strip-Palestine. *Journal of Al Azhar University-Gaza (ICBAS Special Issue).* 2010; Vol. 12 : 45-54.
- [78]. Javed Aamir, Annu Kumari, Mohd. Nadeem Khan and Siva Kumar Medam : Evaluation of the Combinational Antimicrobial Effect of *Annona Squamosa* and *Phoenix Dactylifera* Seeds Methanolic Extract on Standard Microbial Strains. *International Research Journal of Biological Sciences.*2013 ; Vol. 2(5) : 68-73.
- [79]. Sri agung fitri kusuma, soraya r mita, indah firdayani, resmi mustarichie : study on the antibacterial activity of fruit extracts of klutuk banana (*musa balbisiana* colla) against *shigella dysenteriae* atcc 13313. *Asian j. Pharm. Clin. res.* 2017 ; Vol. 10(7) : 220-223.

- [80]. Kaoutar Bayoub, Tarik Baibai, Driss Mountassif, Abdelaziz Retmane and Abdelaziz Soukri : Antibacterial activities of the crude ethanol extracts of medicinal plants against *Listeria monocytogenes* and some other pathogenic strains. African Journal of Biotechnology.2010; Vol. 9 (27): 4251-4258.
- [81]. Thea King and Gary Dykes, Ruth Kristianti : Comparative Evaluation of Methods Commonly Used to Determine Antimicrobial Susceptibility to Plant Extracts and Phenolic Compounds. Journal of aoac international. 2008; Vol. 91(6): 1423-1429.
- [82]. Alejandra Ponce, Sara I. Roura and María R. Moreira : antimicrobial and antioxidant activities of edible coatings Enriched with natural plant extracts: in vitro and in vivo Studies. Cigr - international conference of agricultural engineering Xxxvii congresso brasileiro de engenharia agrícola Brazil, august 31 to september 4, 2008.
- [83]. Bijay Sharma, Arnab Bagchi, Sonam Bhutia, Bapi Ray Sarkar, Prosanta Pal: Formulation and Evaluation of Expectorant activity of Poly Herbal Cough Syrup from Traditional Medicinal Plant extracts of North East India. Research J. Pharm. and Tech.2022; Vol. 15(3): 949-953.
- [84]. R. S. A. Sorna Kumar, R. Rajeswari, S. Rajeswari, C. V. Jemima Romola, R. Suga Priya, K. Rajeshwari and S. Sukasani : Formulation of simple syrup from *Acorus calamus* and *Ocimum kilimandscharicum* based on their antioxidant and antimicrobial activity. Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2016, Vol. 8 (20):75-78.
- [85]. Sanogo Rokia, Traoré Fousseni, Djimdé Abdoulaye, Lassana Doumbia, Maiga Ababacar, Diallo Drissa et Doumbo Ogobara : formulation de sirops antipaludiques a base d'extraits de *argemone mexicana*. : 1-17.
- [86]. M. Hamzeloo-Moghadam, N. Danaifar, S.A. Mostafavi, H. Hajimehdipoor : Formulation and quality control of *Prunus domestica* syrup, prepared according to Iranian Traditional Medicine. Research Journal of Pharmacognosy (RJP).2015; Vol. 2(2) : 13-17.
- [87]. Devesh Tewari and Manoj Kumar : Formulation and comparative evaluation of different *Sitopaladi* herbal syrups. Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre. 2014, Vol. 6 (2):178-183.
- [88]. Sanogo R., Doucouré M., Fabre A., Haïdara M., Diarra B., Dénou A., Kanadjigui F., Benoit V.F., Diallo D. : Standardisation et essai de production industrielle d'un sirop antipaludique à base d'extraits de *Argemone mexicana* L. Revue CAMES – Série Pharm. Méd. Trad. Afr. 2014 ; Vol. 17(1) : 15-20.
- [89]. Yogesh V. Ushir, Kundan J. Tiwari : Design, Development and Evaluation of *Anisomeles indica* Herbal Cough Syrup. Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology.2021; Vol.13(4): 292-296.
- [90]. Solomon Opoku and Isaac Nyanor : Qualitative and Quantitative Microbiological Studies of Paediatric Artemether-Lumefantrine Dry Powders and Paracetamol Syrups Obtained from Selected Drug Stores in Accra, Ghana. Hindawi Journal of Tropical Medicine. 2019. Vol. 2019: 1-13.

- [91]. Hilarius Jago Duda1*, Didin Syafruddin1, F. Rahayu Esti Wahyuni1 , Yakobus Bustami : Sensoric Quality of Kemantan Fruit Syrup With The Addition of Bay Leaf. International Journal on Food, Agriculture, and Natural Resources. 2024; Vol.(5) 1 : 30-36.
- [92]. Ridouane El Guiche, Saida Tahrouch, Oukacha Amri, Khadija El Mehrach, Abdelhakim Hatimie : Antioxidant Activity and Total Phenolic and Flavonoid Contents of 30 Medicinal and Aromatic Plants Located in the South of Morocco. International Journal of New Technology and Research (IJNTR). 2015; Vol. 1(3) : 7-11.
- [93]. Prakash Veeru , Mishra Pankaj Kishor and Mishra Meenakshi : Screening of medicinal plant extracts for antioxidant activity. Journal of Medicinal Plants Research.2009 ; Vol. 3(8) : 608-612.
- [94]. Ms. Sowmya B A, Dr. Satish Pavuluri : In-Vitro Evaluation of Antiulcer Activity of Ethanol Extract of *Saponaria Officinalis*. Tropical Journal of Pharmaceutical and Life Sciences (An International Peer Reviewed Journal). 2023 ; Vol. 10 (5) : 12-17.
- [95]. Ahmad Bani-Jaber & Samaa Abdullah : Development and characterization of novel ambroxol sustained-release oral suspensions based on drug-polymeric complexation and polymeric raft formation. Pharmaceutical Development and Technology.2020 : 1-10.
- [96]. Anitha P., Nargis Begum T. and Senthil Kumar R.: *In vitro* Anti-diabetic and Antioxidant Potential of the Sprout of *Borassus flabellifer* L. Extract. Oriental Journal of Chemistry.2023 ; Vol. 39(1) : 202-211.
- [97]. Bidduth Kumar Sarkar, Subrato Kumar Barman, Sharmin Akhter, Rahima Akter, Joydeep Das, Arghya Prosun Sarkar, Rabeya Akter and Sukalyan Kumar Kundu : Evaluation of *in vitro* anti diabetic activity of two mangrove plant extracts: *Heritiera fomes* and *Sonneratia apetala*. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2019; Vol: 8(6): 2376-2380.
- [98]. Boris Gabin Kingue Azantsa, PhD; Guy Roussel Takuissu, MSc; Etienne Junior Tcheumeni, MSc ;Martin Fonkoua, PhD; Edwige Ruth Kemadjou Dibacto, MSc; Judith Laure Ngondi, PhD; Julius Enyong Oben, PhD: Antihyperglycemic Mechanisms of *Allium sativum*, *Citrus sinensis* and *Persea americana* Extracts: Effects on Inhibition of Digestive Enzymes, Glucose Adsorption and Absorption on Yeast Cells and Psoas Muscles. Diabetes Res Open J. 2019; Vol. 6(1): 1-9.
- [99]. Mahmudul Hasan Itu, Mohidul Islam, Azim Uddin Repon, Md. Omar Faruk Mozumder, Arfin Ibn Aziz, Niloy Barua, Foyazul Ahfter, Mohammad Forhad Khan and Kazi Ashfak Ahmed Choudhury : Investigation of phytochemicals and *in vitro* anti-arthritis activity of methanol extract of *Maesa indica* (Roxb.) leaves. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry 2019; Vol. 8(6): 319-323.
- [100]. Abu-shanab Bassam, Adwan Ghaleb Mohammad, Abu-safiya Dahood, Jarrar Naser, and Adwan Kamel : Antibacterial Activities of Some Plant Extracts Utilized in Popular Medicine in Palestine. Turkish Journal of Biology.2004; Vol. 28 (2): 99-102.

Annexes

Annexe I

Tableau I. Caractéristiques physicochimiques des produits chimiques utilisés.

Produit	Forme	Formule	Masse moléculaire (g/mol)	Densité (g/cm ³)	Pureté (%)
Ethanol	Liquide	CH ₃ OH	32,04	0,79	99,9
DPPH	Poudre	C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₆	394.32	1,4	97.0
Acide ascorbique	Poudre	C ₆ H ₈ O ₆	176,13	-	-
Acide chlorhydrique	Liquide	HCl	36.46	-	-
Chlorure de sodium	Poudre	NaCl	58.44	-	≥ 99.5
Chlorure de potassium	Poudre	KCl	74.55	-	99.5
Phosphate de sodium dibasique	Poudre	Na ₂ HPO ₄	141.96	-	98.0
Phosphate de potassium monobasique	Poudre	KH ₂ PO ₄	136.09	-	≥ 99.5
Albumine sérique bovine	Cristaux	-	66.5 (kD)	-	≥ 98.0
Glucose	Poudre	C ₆ H ₁₂ O ₆	180.156	-	97.5
DMSO	Liquide	C ₂ H ₆ OS	78 ,13	1,1	≥ 99
Solution saline stérile (0,9 %)	Liquide	NaCl	-	-	-
Sorbitol (E 450)	Poudre	C ₆ H ₁₄ O ₆	182.17	-	-
Sucralose (SIN 955)	Poudre	C ₁₂ H ₁₉ C ₁₃ O ₈	397.633	-	-
Sorbate de potassium (SIN 202)	Poudre	C ₆ H ₇ KO ₂	150.217	-	-

Annexe II

Tableau II. Composants des milieux de cultures utilisés.

Milieux	Composants (dans 1L d'eau distillée)	
Gélose nutritive	➤ NaCl	05.00 g/l
	➤ Peptone	10.00 g/l
	➤ Agar	15.00 g/l
	➤ Extrait de viande	05.00 g/l
Mueller Hinton	➤ Amidon	01,50 g/l
	➤ Peptone	17,50 g/l
	➤ Agar	17,00 g/l
	➤ Extrait de viande	02,00 g/l
Gélose Caséine de Soja	➤ Peptone pancréatique de caséine	15.00 g/l
	➤ Peptone papainique de soja	05,00 g/l
	➤ Gélose	15,00 g/l
	➤ Chlorure de sodium	05,00 g/l
Bouillon de digestion Caséine de Soja	➤ Peptone pancréatique de caséine	17,00 g/l
	➤ Peptone papainique de soja	03,00 g/l
	➤ Chlorure de sodium	05,00 g/l
	➤ Glucose monohydraté	02,50 g/l
	➤ Phosphate dipotassique	02,50 g/l
Bouillon MacConkey	➤ Hydrolysate pancréatique de gélatine	20.00 g/l
	➤ Lactose	10.00 g/l
	➤ Bile de bœuf bactériologique	05.00 g/l
	➤ Pourpre de bromocrésol	00,01 g/l
Gélose de MacConkey	➤ Peptone	20,01 g/l
	➤ Lactose	10.00 g/l
	➤ Rouge neutre	00,05 g/l
	➤ Sels biliaires	01,00 g/l
	➤ Cristal violet	0,001 g/l
Gélose Sabouraud dextrose	➤ Dextrose	20.00 g/l
	➤ Peptone pancréatique et peptique	10.00 g/l

Annexe III**Tableau III. Composants des solutions tampons utilisés.**

Solution tampon	Composants(dans 1L d'eau distillée)	
Tampon phosphate saline à pH 6.3	➤ NaCl	08.00 g/l
	➤ KCl	00.20 g/l
	➤ Na ₂ HPO ₄	01.44 g/l
	➤ KH ₂ PO ₄	00.24 g/l
Tampon phosphate stérile à pH 7,2	➤ NaOH (0.2 M)	175.00 ml
	➤ KH ₂ PO ₄ (0.2 M)	250.00 ml

Annexe IV

Tableau IV. Type des appareils et instruments utilisés.

Appareil / Instrument	Type
Balance sensible	OHAUS / Adventurer™
Evaporateur rotatif	HAHN SHIN / HS-2005V.N
Plaque chauffante + agitateur	VELP SCIENTIFICA/ Arc heating magnetic
Thermomètre	MERCURE ROUGE
pH-mètre	OHAUS / Starter 2100
Micropipette	DLAB
Spectrophotomètre UV-VIS	SHIMADZU / UV-1280
Bain-marie	MEMMERT- WNB/WNE/WPE
Centrifugeuse	HETTICH / Rotofix 32A
Autoclave	MELAG / B23
Ecouvillon	GOMMA STERILE
Inoculateur / Anse	CITOTES
Etuve	BINDER / GmbH
Boîtes de pétri	MALIKS PHARM
Densitomètre	GENEQ / DA-130N
Turbidité-mètre	LOVIBOND / TB300 IR
Viscosité-mètre	ATAGO / VISCO™ B
Réfractomètre	IC / RHD 90
Réfrigérateur	Condor / 630L

Annexe V

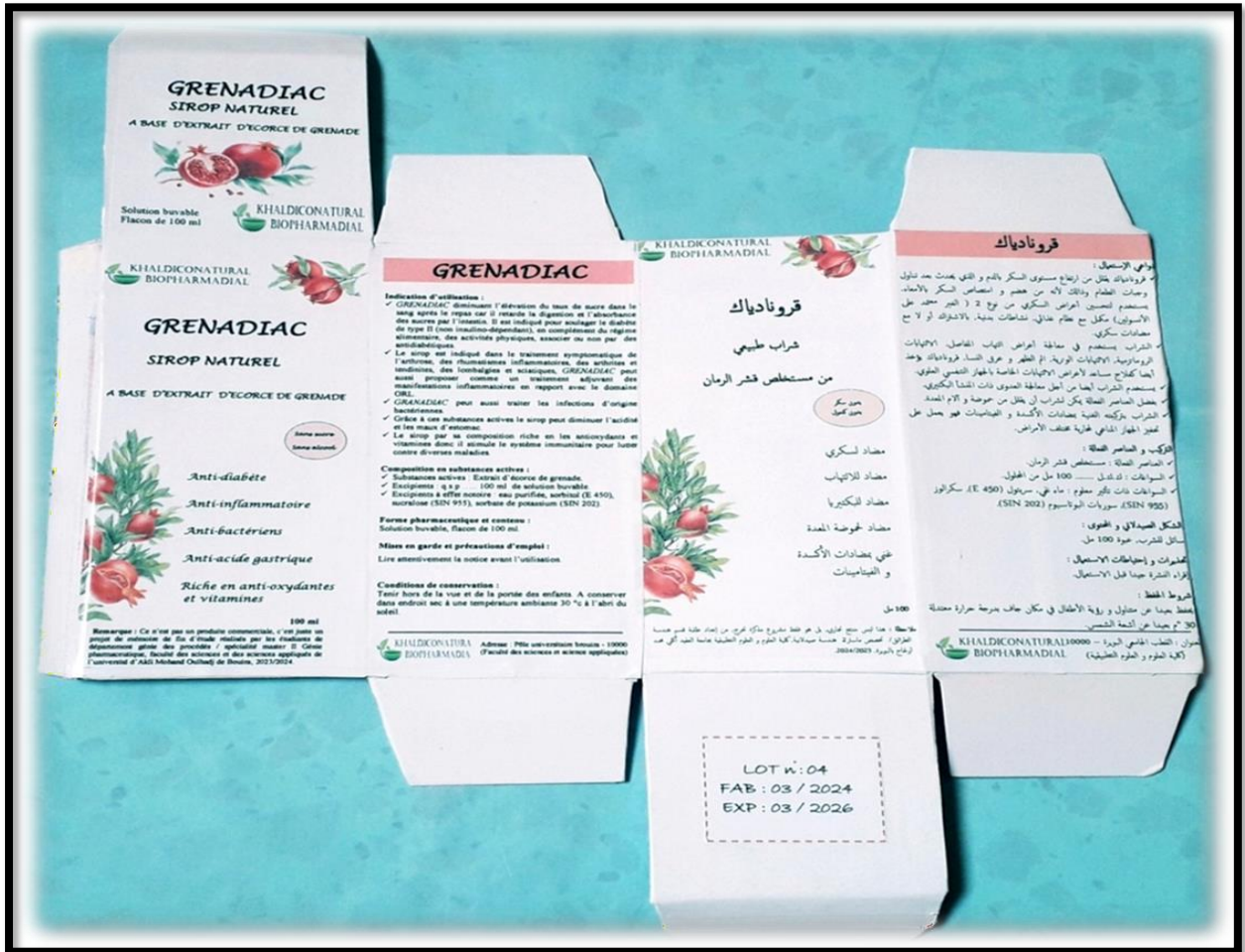


Figure V : Emballage du sirop (GRENADIAC).

Annexe VI

GRENADIAC

Solution buvable

COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES :

- ✓ Substances actives : Extrait d'écorce de grenade.
- ✓ Excipients : q.s.p 100 ml de solution buvable.
- ✓ Excipients à effet notoire : eau purifiée, sorbitol (E 450), sucralose (SIN 955), sorbate de potassium (SIN 202).

FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU :

Solution buvable, flacon de 100 ml.

CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE :

Anti-diabète, Anti-inflammatoire, Antibactériens, Antiacide.

INDICATION D'UTILISATION :

- ✓ GRENADIAC diminue l'élevation du taux de sucre dans le sang après le repas car il retarde la digestion et l'absorption des sucres par l'intestin. Il est indiqué pour soulager le diabète de type II (non insulino-dépendant), en complément du régime alimentaire, des activités physiques, associatif ou non par des antidiabétiques.
- ✓ Le sirop est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, des rhumatismes inflammatoires, des arthrites et tendinites, des lombalgies et sciatiques, GRENADIAC peut aussi proposer comme un traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en rapport avec le domaine ORL.
- ✓ GRENADIAC peut aussi traiter les infections d'origine bactériennes.
- ✓ Grâce à ces substances actives le sirop peut diminuer l'acidité et les maux d'estomac.
- ✓ Le sirop par sa composition riche en les antioxydants et vitamines donc il stimule le système immunitaire pour lutter contre diverses maladies.

POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION :

- Posologie :

- Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.
- Une cuillère à café (5 ml) du sirop GRENADIAC 3 fois par jour, en début de chaque repas.
- Veuillez respecter un intervalle d'au moins 4 heures entre chaque prise.
- Ne pas prolonger la durée de traitement au-delà de 30 jours sans l'avis de votre médecin.

- Mode d'administration :

Ce médicament est à prendre par voie orale.

CONTRE-INDICATIONS :

Ne prenez jamais GRENADIAC, sirop :

- Si vous êtes allergique à la substance active (écors de grenade) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.
- Si vous avez déjà eu une diminution importante du taux glycémique dans le sang.
- En cas de maladie grave du foie.
- En cas de maladie grave du rein.
- Enfant de moins de 12 ans.

تحذيرات و احتياطات الاستعمال

- التحذيرات:

- أخبر طبيبك في حالة:
- مرض بالكبد أو الكلى على المدى الطويل.
- بسبب وجود السريبتول، لا ينصح بهذا الدواء للمرضى الذين يعانون من عدم تحمل الفركتوز (مرض وراثي نادر).
- لديك تاريخ من الحساسية.

- احتياطات الاستعمال:

أثناء العلاج لفترة طويلة، يوصى بمرافقة تعداد الدم ووظائف الكبد والكلى.

اسأل طبيبك أو الصيدلي قبل تناول هذا الدواء.

التفاعلات الدوائية:

- الجمع الممتنع: لا توجد معلومات متاحة.

- الجمع الغير متصوح به: لا توجد معلومات متاحة.

- الجمع الذي يجب اخذه بعين الاعتبار: لا توجد معلومات متاحة.

الحمل والإرضاع :

- الحمل : لا توجد معلومات متاحة.

- الإرضاع : لا توجد معلومات متاحة.

اسأل طبيبك أو الصيدلي للحصول على المشورة قبل تناول أي دواء.

التفاعلات على القدرة لقيادة للسيارة واستخدام الآلات: لا توجد معلومات متاحة.

التأثيرات الغير مرغوب فيها:

- الشقيقة: لا توجد معلومات متاحة.

- للغير شائعة: لا توجد معلومات متاحة.

- الشائعة: لا توجد معلومات متاحة.

- النادرة جدا: لا توجد معلومات متاحة.

فرط الجرعة : استشر طبيبك أو الصيدلي على الفور.

شروط الحفظ : يحفظ بعيدا عن متناول ورؤية الأطفال في مكان جاف بدرجة حرارة معتدلة 30 °م بعيدا عن أشعة الشمس.

تاريخ مراجعة نشرة الإرشادات: ماي 2024

مصنع، معيّن و صاحب مقرر التسجيل: خالد بن علي تقورال - بيوفارماديا
الجنان : القلب الجامعي البويرة - 10000 (كلية العلوم والعلوم التطبيقية)



KHALDICONATURAL
BIOPHARMADIAL

ملاحظة : هذا ليس منتج تجاري، بل هو فقط مشروع
مكررة تخرج من إعداد طلبة قسم هندسة الظروف
تخصص مشروعات هندسة صيدلانية كلية العلوم و
العلوم التطبيقية بجامعة العقيد أكلى محمد أولحاج
البويرة، 2024/2023.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- Mises en garde :

Prévenez votre médecin en cas de :

- Maladie au long cours du foie ou des reins.
- En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est déconseillé chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).
- Vous avez des antécédents d'allergie.

-Précautions d'emploi :

Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

ADRESSEZ-VOUS A VOTRE MEDECIN OU PHARMACIEN AVANT DE PRENDRE CE MEDICAMENT.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

- **Associations contre-indiquées :** il n'existe pas d'information disponible.
- **Associations déconseillées :** il n'existe pas d'information disponible.
- **Associations à prendre en compte :** il n'existe pas d'information disponible.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

- **Grossesse :** il n'existe pas d'information disponible.

- **Allaitement :** il n'existe pas d'information disponible.

DEMANDEZ CONSEIL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN AVANT DE PRENDRE TOUT MEDICAMENT.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :

il n'existe pas d'information disponible.

EFFETS INDESIRABLES :

- **Fréquents :** il n'existe pas d'information disponible.

- **Peu fréquent :** il n'existe pas d'information disponible.

- **Rares :** il n'existe pas d'information disponible.

- **Très rares :** il n'existe pas d'information disponible.

SURDOSAGE :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. A conserver dans endroit sec à une température ambiante 30 °c à l'abri du soleil.

DATE DE MISE A JOUR DE LA NOTICE : Mai 2024.

FABRICANT, CONDITIONNEUR ET DETENTEUR DE LA DE :

KHALDICONATURAL BIOPHARMADIAL 
Adresse : Pôle universitaire brouira - 10000
(Faculté des sciences et science appliquées)

Remarque : Ce n'est pas un produit commerciale, C'est juste un projet de mémoire de fin d'étude réalisés par les étudiants de département génie des procédés, spécialité master II Génie pharmaceutique, faculté des sciences et des sciences appliquées de l'université d'Akhi Mohand Oulhadj de Bouira, 2023/2024.

فرونيديك

سائل للشرب

التكوين و العناصر الفعلة :

• العنصر الفعلة : مستخلص قشر الزمان.

• المواضع : ك.ك.ب.ل 100 مل من الملول.

• المواضع ذات تأثير معلوم : ماء نقي، سريبتول (E 450)، سكرالوز (SIN 955)، سوربات البوتاسيوم (SIN 202).

الشكل الصيدلاني و المحتوى :

سائل للشرب، حبة 100 مل.

الصنف التوالي العلاجي :

مضاد لسكري، مضاد للتآهب، مضاد للبكتيريا، مضاد للحموضة.

مواضع الاستعمال :

- ✓ فرونيديك يقلل من ارتفاع مستوى السكر بالدم و الذي يحدث بعد تناول وجبات الطعام وذلك لأنه من هضم و امتصاص السكر بالأعضاء. يستخدم لتصنيف أمراض السكري من نوع 2 (الغير معتمد على الأنسولين) مكمل مع نظام غذائي، تشغلات دوائية، بالاشتراف و لامع مضادات سكري.
- ✓ الشراب يستخدم في معالجة أمراض التهاب المفاصل، التهابات الروماتيزمية، التهابات الالتهابات الفيروسية، ألم الظهر و عرق النساء، فرونيديك يؤخذ أيضا كملاح مساعد لأعراض الالتهابات الخاصة بالجهاز التنفسي الهوي.
- ✓ يستخدم الشراب أيضا من أجل معالجة الحموى ذات الفسفا البكتيري.
- ✓ بفضل العناصر الفعلة يمكن لشراب أن يقلل من حموضة و آلام المعدة.
- ✓ الشراب يفرغ الفعلة بمضادات الأكسدة و الفيتامينات فهو يعمل على تخزين الجهاز المناعي لمحاربة مختلف الأمراض.

الجرعة / طريقة الاستعمال:

- الجرعة :

- مخصصة للبالغين والأطفال فوق 12 عامًا
- ملعقة صغيرة (5 مل) من شراب فرونيديك 3 مرات يوميا في بداية كل وجبة
- تأكد من احترام فاصل زمني لا يقل عن 4 ساعات بين كل جرعة.
- لا يجوز تعديدا مدة العلاج لأكثر من 30 يوما دون استشارة الطبيب.

- طريقة الاستعمال:

يؤخذ هذا الدواء عن طريق الفم.

موانع الاستعمال:

لا تتناول شراب فرونيديك أبداً :

- إذا كان لديك حساسية تجاه المادة الفعلة (قشر الزمان) أو تجاه أحد المكونات الأخرى الموجودة في هذا الدواء.
- إذا حدث لديك في أي وقت مضى انخفاض ملحوظ في مستويات السكر في الدم.
- في حالة وجود مرض خطير بالكبد.
- في حالة وجود مرض خطير في الكلى.
- قبل أقل من 12 سنة.

Figure VI : Notice du sirop (GRENADIAC).

Annexe VII

GRENADIAC
SIROP NATUREL
A BASE D'EXTRAIT D'ECORCE DE GRENADE

5 X 1

Anti inflammatoire Anti acide gastrique
Anti bactériens Anti diabète
Riche en anti-oxydantes et vitamines

LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE ET L'ÉTIQUETAGE. DEMANDER CONSEIL À VOTRE PHARMACIEN. MAI 2024

KHALDICONATURAL
BIOPHARMADIAL

Remarque : Ce n'est pas un produit commerciale, c'est juste un projet de mémoire de fin d'étude réalisés par les étudiants de département génie des procédés / spécialité master II Génie pharmaceutique, faculté des sciences et des sciences appliquées de l'université d'Akli Mohand Oulhadj de Bouïra, 2023/2024.

قرونادياك
شراب طبيعي
من مستخلص قشر الرمان

5 X 1

مضاد للاحتباب مضاد لمخروشة المعدة
مضاد للبكتيريا مضاد لسكري
غني بمضادات الاكسدة و
التهابيات

اقرأ النشرة و محتويات العلاف بعناية، أطلب المشورة من طرف الصيدلي، ماي 2024 .

ملاحظة : هذا ليس منتج تجاري، بل هو فقط مشروع مذكرة تخرج، من إعداد طلبة قسم هندسة الطرائق / تخصص ماستر 2. هندسة صيدلانية، كلية العلوم و العلوم التطبيقية بجامعة العقيد كهي محمد أولحاج بالبويرة، 2024/2023

KHALDICONATURAL
BIOPHARMADIAL

Figure VII : Panneau publicitaire du sirop (GRENADIAC).

Résumé

Nous avons préparé un sirop pharmaceutique à partir d'extrait d'écorce de grenade, collectée à Lakhdaria, wilaya de Bouira. Après séchage, nettoyage et tamisage, l'écorce a été utilisée pour préparer deux extraits : aqueux par décoction et alcoolique par macération à froid, avec des rendements respectifs de 28,95% et 58,28%. Les extraits ont montré des activités biologiques intéressantes : l'extrait aqueux a démontré une forte activité anti-oxydante (un pourcentage d'inhibition de 94.44%) et des effets antidiabétiques (la teneur du glucose liée est 28.059 mmol/l) et une activité antiacides gastrique (diminution de l'acidité de + 0.35) significative, tandis que l'extrait alcoolique a montré une bonne activité anti-inflammatoire (pourcentage d'inhibition de 78.86%) et une activité antibactérienne (sensibilité contre les bactéries de gram positive et négative). Le sirop pharmaceutique final, préparé selon la Pharmacopée indienne, a été soumis à des tests rigoureux de qualité, confirmant sa conformité aux normes internationales. Ce sirop pourrait potentiellement être développé comme traitement pour diverses maladies, bénéficiant des propriétés médicinales de l'écorce de grenade.

Mots clés : Extrait d'écorces de grenade, activités biologiques, sirop pharmaceutique.

Abstract

We prepared pharmaceutical syrup from pomegranate peel extract, collected in Lakhdaria, wilaya of Bouira. After drying, cleaning and sieving, the bark was used to prepare two extracts: aqueous by decoction and alcoholic by cold maceration, with respective yields of 28.95% and 58.28%. The extracts showed interesting biological activities: the aqueous extract demonstrated a strong antioxidant activity (an inhibition percentage of 94.44%) and antidiabetic effects (the bound glucose content is 28,059 mmol/l) and an activity gastric antacids (decrease in acidity of + 0.35) significant, while the alcoholic extract showed good anti-inflammatory activity (inhibition percentage of 78.86%) and antibacterial activity (sensitivity against gram-positive bacteria and negative). The final pharmaceutical syrup, prepared according to the Indian Pharmacopoeia, has undergone rigorous quality testing, confirming its compliance with international standards. This syrup could potentially be developed as a treatment for various illnesses, benefiting from the medicinal properties of pomegranate peel.

Key words : Pomegranate peel extract, biological activities, pharmaceutical syrup.

المخلص

قمنا بإعداد شراب صيدلاني من مستخلص قشر الرمان الذي تم جمعه في الأخرية بولاية البويرة، بعد التجفيف والتنظيف والغرلة، تم استخدام القشر لتحضير مستخلصين: مائي بالغليان وكحولي بالنقع البارد، مع مردود 28.95% و 58.28%. أظهرت المستخلصات نشاطاً بيولوجياً مثبِّراً للاهتمام: أظهر المستخلص المائي نشاطاً قوياً مضاداً للأكسدة (نسبة تثبيط الجذور الحرة ب: 94.44%) وتأثيراً ملحوظاً مضاداً لمرض السكر (معدل الارتباط بالجلوكوز ب: 28.059 ميلي مول/لتر) و مضاداً لحموضة المعدة (تقليل الحموضة ب: 0.35+)، بينما أظهر المستخلص الكحولي نشاطاً جيداً مضاداً للالتهابات (نسبة تثبيط تمسخ البروتين ب: 78.86%) و للبكتيريا (حساسية ضد البكتيريا الموجبة و السالبة الغرام). أما الشراب الدوائي النهائي، المحضر وفقاً لدستور الأدوية الهندي، خضع لاختبارات الجودة الصارمة، مما يؤكد مطابقته للمعايير الدولية. ومن الممكن تطوير هذا الشراب كعلاج لمختلف الأمراض، مع الاستفادة من الخصائص الطبية لقشر الرمان.

الكلمات المفتاحية : مستخلص قشر الرمان، أنشطة بيولوجية، شراب دوائي.