

# Stabilité physique des émulsions en mélanges ternaires standards de nutrition parentérale pour la néonatalogie (formules HAS)

## RAPPORT final

-----

*Ce travail a été réalisé avec le soutien du ministère de la Santé en lien avec l'ANSM. Il s'est déroulé sous la direction du **Pr Sylvie Crauste-Manciet** entre 2019 et 2022 au sein du laboratoire ARNA, ChemBioPharm, INSERM U1212, UMR 5320 CNRS, Université de Bordeaux. Le recueil des données a été réalisé par le **Dr Bérangère Dessane**, assistant hospitalo-universitaire et pour partie par **Hélène Mazaré**, interne en pharmacie.*

### 1/ Contexte de l'étude

Cette étude a été conduite dans le contexte de sécurisation de la prescription et de la préparation des mélanges de nutrition parentérale de néonatalogie sur le territoire national. Suite au rapport de l'IGAS et aux recommandations de standardisation des mélanges par l'HAS, le Ministère en charge de la Santé a mandaté un groupe de travail composé d'experts nationaux dont la mission était de proposer un nombre limité de mélanges de nutrition parentérale « standardisés », utilisables chez la plupart des nouveau-nés sur le territoire français. Ce groupe d'experts médicaux a permis de proposer 12 formules standards pour la néonatalogie. Compte tenu de la complexité de ces mélanges de nutrition parentérale et des risques d'instabilités physico-chimiques, le Ministère en charge de la Santé a donc mandaté un second groupe de travail piloté par l'ANSM, dit « groupe-stabilité », destiné à évaluer la stabilité physico-chimique des formules fabriquées en poche mono compartiment prêtes à l'administration jusqu'à 22 jours de conservation. Pour cette évaluation, 2 travaux parallèles ont été conduits par le groupe expert de pharmaciens sur l'évaluation des stabilités de ces mélanges. La complexité des mélanges pouvant comprendre une quarantaine de composés différents ne permet pas de déterminer la stabilité chimique de chacun des composants individuellement, mais les pharmaciens experts ont choisi d'évaluer les risques reconnus pour entraîner un risque chez le patient, à savoir le risque de précipitation et la déstabilisation de l'émulsion.

**Le présent rapport présente les résultats obtenus de l'étude de stabilité physique des émulsions dans les 3 mélanges ternaires de nutrition parentérale standard, en présence de trois émulsions de composition lipidique différente (Medialipide®, Clinoléic®, Smoflipid®) et utilisées en néonatalogie.**

## 2/ Matériels et Méthodes

### 2.1 Emulsions commerciales utilisées dans les mélanges

**Medialipide**® émulsion injectable pour perfusion à 20% de lipides, commercialisée par le laboratoire B Braun. La composition en Lipides est un mélange à 50/50 de Triglycérides à Chaîne Longue (TCL), de Triglycérides à Chaîne Moyenne (TCM) soit pour 1000 g d'émulsion :

Huile de soja, raffinée..... 100,0 g

Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)..... 100,0 g

**Clinoléic**® émulsion injectable pour perfusion à 20% de lipides, commercialisée par le laboratoire Baxter. La composition en Lipides est un mélange à 80/20 d'huile d'olive et de TCL sous forme d'huile de soja. Soit pour 1000 g d'émulsion :

Huile d'olive raffinée..... 160,0 g

Huile de soja raffinée..... 40,0 g

**Smoflipid**® émulsion injectable pour perfusion à 20% de lipides, commercialisée par le laboratoire Fresenius Kabi. La composition en Lipides est un mélange de Triglycérides à Chaîne Longues (TCL), de Triglycérides à Chaîne Moyenne (TCM), d'Huile d'olive et d'huile de poisson enrichie en oméga 3, soit pour 1000 g d'émulsion :

Huile de soja raffinée..... 60,0 g

Triglycérides à chaîne moyenne..... 60,0 g

Huile d'olive raffinée..... 50,0 g

Huile de poisson, riche en acides gras oméga 3..... 30,0 g

### 2.2 Formules de nutrition parentérale ternaires standards évaluées

Les 3 mélanges ternaires évalués contenant des émulsions lipidiques sont ceux proposés par le groupe d'experts médicaux mandatés par le Ministère de la Santé parmi les 12 formules standards retenues.

« Intermédiaire » avec lipides, J2 à J6

PREMGO-L

« Croisière » avec lipides, après J6

PREMEND-L

« Concentrée » avec lipides

PREMCONC-L

La composition de ces 3 mélanges ternaires est présentée dans le tableau I suivant :

Tableau I : Composition des mélanges ternaires évalués dans l'étude

Ingrédients	Premgo-LC	Premgo-LM	Premgo-LS	Premed-LC	Premed-LM	Premed-LS	Premconc-LC	Premconc-LM	Premconc-LS
Glucose 50%	54	54	54	60	60	60	0	0	0
Glucose 70%	0	0	0	0	0	0	55,7	55,7	55,7
Lipide :	Medialipide	0	22,5	0	0	30	0	37,5	0
	Clinoleic	22,5	0	0	30	0	37,5	0	0
	Smoflipide	0	0	22,5	0	0	30	0	37,5
Vaminolact	126,4	126,4	126,4	114,8	114,8	114,8	160,8	160,8	160,8
KCl 10%	2,5	2,5	2,5	3,1	3,1	3,1	4,5	4,5	4,5
Gluco Ca 10%	16,8	16,8	16,8	16,2	16,2	16,2	21,5	21,5	21,5
Phosphore :	MonoK	0,9	0,9	0,9	0	0	0	0	0
	Phocytan	9,1	9,1	9,1	11,8	11,8	11,8	16,4	16,4
MgSO4 15%	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,3	1,3	1,3
OE Pédia	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Zinc	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7	1	1	1
Cernevit	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
EPPI	62,7	62,7	62,7	60	60	60	0	0	0
Vol.réel en mL	299,9	299,9	299,9	300,8	300,8	300,8	302	302	302

Note sur la nomenclature utilisée dans l'étude, le "L" associé au nom du mélange signifie la présence d'une émulsion lipidique dans le mélange, et l'initiale couplée au "L" correspond à l'émulsion commerciale utilisée soit "C" pour l'émulsion Clinoleic® ; "M" pour l'émulsion Médialipide® et "S" pour l'émulsion Smoflipid®



Figure 1. Photo des émulsions commercialisées utilisées dans l'étude

### **2.3 Fabrication des mélanges, conditions de conservation et d'analyse :**

Trois lots de chaque formule ont été fabriqués par BAXTER Façonnage, pour chaque lot 10 poches ont été produites. Chaque lot de 10 poches est produit à partir d'un mélange mère dans un poche mère de 3 litres.

Le protocole de fabrication a respecté un ordre d'introduction strict en accord avec le groupe des experts pharmaciens afin de limiter les risques d'interactions entre les composants et l'émulsion. L'ordre de passage retenu a été le suivant :

- 1) Glucose
- 2) Calcium
- 3) Autres électrolytes sauf phosphate
- 4) Micronutriments (vitamines + oligo-éléments)
- 5) Acides aminés
- 6) Phosphates
- 7) Lipides
- 8) Eau

Le conditionnement final du mélange est une poche monocompartiment multicouches en EVA (Bexen medical)

Sur chaque lot, Baxter Façonnage a réalisé une inspection visuelle et contrôlé le pH, les concentrations en électrolytes (sodium, potassium, magnésium, calcium)

Les poches ont été conservées entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière durant toute la durée de l'étude.

### **2.4 Jours d'analyse**

Chaque poche a été analysée à J1, J8, J15 et J22.

Au premier jour de l'étude, 3 tubes à essai de 5mL ont été prélevés pour permettre l'observation d'un éventuel crémage. A chaque jour de l'étude, un échantillon de 2 mL est prélevé sur les deux poches du jour d'analyse après remise préalable à température ambiante pendant 24h pour mimer les conditions réelles d'administration. Chaque poche est donc sacrificielle afin de s'affranchir de tout risque d'interférence lié aux prélèvements pour les analyses. Le schéma type de l'étude est présenté dans la figure 2 suivante.

A titre de comparaison, l'émulsion commerciale du même lot que celle utilisée dans le mélange est analysée régulièrement sur les mêmes paramètres sur toute la durée de l'étude.

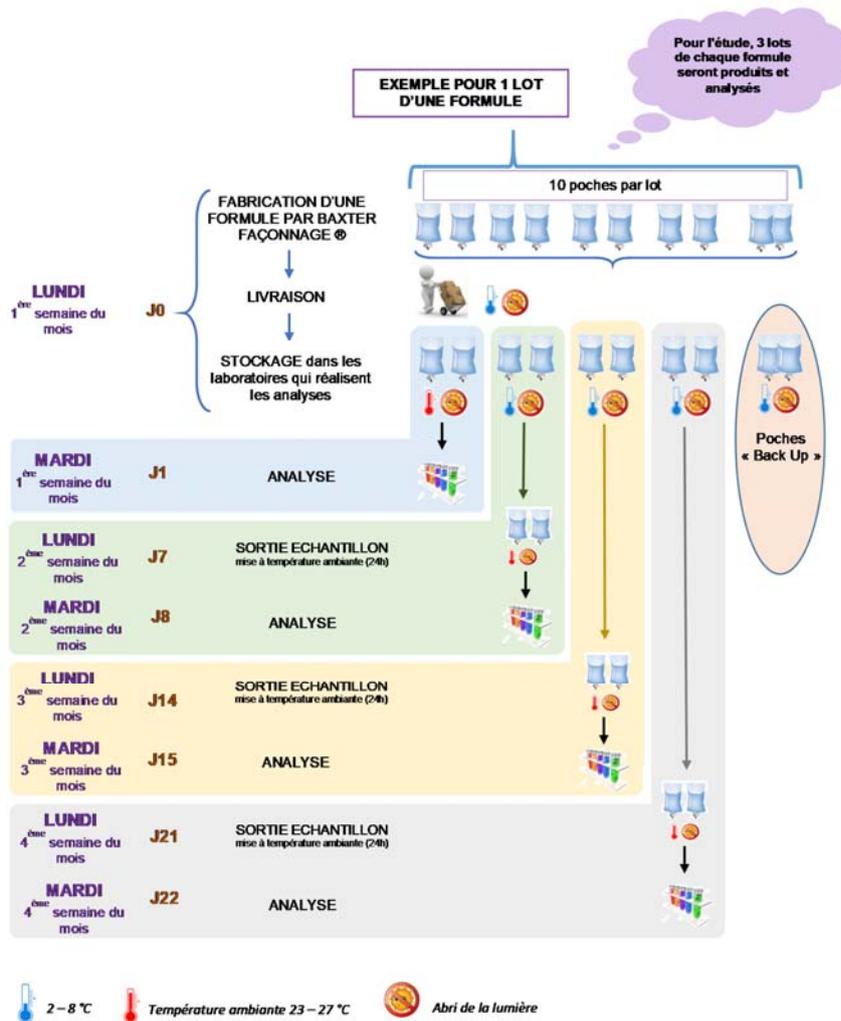


Figure 2 : Schéma type du déroulé de l'étude pour chaque lot

### 2.5 Paramètres analysés :

Les paramètres analysés combinent l'observation visuelle, la mesure de paramètres granulométriques, la mesure du pH et du potentiel zeta. Pour l'observation visuelle, il est recherché des traces d'huile, l'apparition d'une séparation de phase, ou d'un macroprécipité/ agrégat visible à l'œil nu. La recherche de l'apparition d'un crémage avec la mesure éventuelle d'une hauteur de crémage et l'évaluation de sa réversibilité est évaluée par 3 retournements. L'analyse granulométrique a combiné 2 méthodes d'analyses (diffraction laser et diffusion dynamique de la lumière), afin d'obtenir des paramètres complémentaires pour évaluer la stabilité de l'émulsion. L'analyse combinée permet de déterminer le diamètre moyen des globules lipidiques, vérifier la monodispersité de leur répartition et vérifier l'absence de gros globules > 1 et >5µm.

Le tableau II résume les paramètres analysés et les méthodes utilisées.

Tableau II : Synthèse des paramètres, matériels et méthodes utilisées

PARAMETRE	MATERIEL, METHODES ET SPECIFICATIONS
Aspect macroscopique	Inspection visuelle des poches : recherche de traces d'huile, d'un crémage, d'une séparation de phase, de l'apparition d'un agrégat
Crémage	Inspection visuelle des tubes : à J1, J8, J15, et J22 recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3 pHmètre (Mettler Toledo) Mesure sur chaque poche (n=2) de chacun des 3 lots à J1 et J22. Chaque mesure est tripliquée
Analyse granulométrique	Selon Ph. Eur. 2.9.31. <b>Méthode 1 : Diffraction laser sur Mastersizer 2000</b> (Malvern Instruments) => Détermination du pourcentage de globules de taille > 1µm et > 5µm et diamètre pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) Mesure sur chaque poche (n=2) de chacun des 3 lots à J1, J8, J15, et J22. Chaque mesure est tripliquée. <b>Méthode 2 : Diffusion dynamique de la Lumière</b> sur Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) => Détermination du diamètre moyen de globules et de l'indice de polydispersité Mesure sur chaque poche (n=2) de chacun des 3 lots à J1, J8, J15, et J22. Chaque mesure est tripliquée.
Mesure du potentiel zeta	Electrophorèse laser doppler sur Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) Mesure sur chaque poche (n=2) de chacun des 3 lots à J1, J8, J15, et J22. Chaque mesure est tripliquée.

## 2.6 Appareils de mesure utilisés et conditions d'analyse

- Détermination du **diamètre hydrodynamique**, et de **l'indice de polydispersité** par diffusion dynamique de la lumière (DLS) (Nano ZS Malvern Instruments, Malvern, UK) après dilution préalable dans de l'eau déminéralisée au 1/1500<sup>ème</sup> (v/v).
- **Recherche d'un grossissement globulaire** par le suivi du D90, diamètre pour lequel 90% des globules sont compris et recherche de l'apparition de gros globules de taille > à 1 et 5 µm par diffraction laser à l'aide d'un Mastersizer® 3000 particle size analyzer (Malvern Instruments, Malvern, UK), après homogénéisation et dilution automatique de

l'échantillon dans de l'eau déminéralisée à l'aide d'une unité de dispersion d'échantillon liquide automatisée.

- **Détermination du pH** par mesure potentiométrique à l'aide d'un pH-mètre (SevenCompact™ S210, Mettler Toledo, Ohio, USA)
- **Détermination du Potentiel Zeta** par diffusion électrophorétique de la lumière après dilution préalable dans de l'eau déminéralisée au 1/1500<sup>ème</sup> (v/v). Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Malvern, UK) couplé avec une cellule à capillaire replié (DTS1060) Malvern, UK.

### 3- Résultats

#### 3.1 Résultats des paramètres analysés sur les émulsions de référence

Les données de référence des émulsions commerciales utilisées sont données dans le tableau IV suivant :

Tableau IV : Moyenne des mesures réalisées sur les spécialités d'émulsions injectables commercialisées durant toute l'étude.

	Medialipide®	Clinoléic®	Smoflipid®
pH	7,29 ± 0,13	7,80 ± 0,22	8,09± 0,03
Diamètre moyen (nm)	218,1± 4,7	257,7 ± 3,7	349,1± 6,7
PDI	0,052 ±0,03	0,100 ±0,023	0,106 ± 0,025
D90 (nm)	409,0 ±15,3	509,9 ±29,1	510,1 ±1,2
Potentiel zeta (mV)	-40,5± 5,6	-37,28 ±3,99	-38,05±1,7
Nombre de mesures (n)	36	30	15

Il apparaît que les paramètres analysés diffèrent légèrement entre les spécialités commerciales d'émulsions. Sur le plan granulométrique, les émulsions les plus fines sont les émulsions de Médialipide® avec un diamètre moyen autour de 220 nm en comparaison avec le Smoflipid® qui présente des globules de diamètre moyen de autour de 350 nm soit 100 nm de plus que les émulsions de Clinoléic® qui présentent un diamètre moyen de l'ordre de 250 nm. Ces différences de départ sont retrouvées lors de l'observation des caractéristiques granulométriques lorsque les émulsions sont introduites dans le mélange, **ceci justifie l'importance de comparer les résultats obtenus pour l'étude de stabilité en référence aux caractéristiques de départ de l'émulsion commerciale utilisée.**

### 3.2 Résultats des paramètres analysés sur les mélanges étudiés

Les résultats par émulsion lipidique et par formule sont donnés dans les tableaux de résultats en annexe 1,2 et 3, à titre d'exemple, une photo de poches de mélanges analysées sont présentées dans la figure 3 suivante.



Figure 3 : Exemple de présentation des poches en mélange ternaire

Les formules avec **Médialipide**<sup>®</sup> cf. tableaux Annexe 1 (1a,1b,1c), ne montrent pas de signes de déstabilisation, les paramètres analysés restent stables au cours du temps et comparables à l'émulsion de référence, à l'exception du pH qui est acidifié et de l'apparition d'un léger crémage réversible à J22 qui ne compromet pas la stabilité de l'émulsion.

Les formules avec **Clinoleic**<sup>®</sup> cf. tableaux Annexe 2 (2a,2b,2c) ne montrent pas de signes de déstabilisation, les paramètres analysés restent stables au cours du temps et comparables à l'émulsion de référence, à l'exception du pH qui est acidifié et de l'apparition à J15 d'un léger crémage réversible qui ne compromet pas la stabilité de l'émulsion.

Les formules avec **Smoflipid**<sup>®</sup> cf. tableaux Annexe 3 (3a,3b,3c) ne montrent pas de signes de déstabilisation, les paramètres analysés restent stables au cours du temps et comparables à l'émulsion de référence, à l'exception du pH qui est acidifié et de l'apparition d'un crémage plus

précoce et plus marqué qu'avec les émulsions de Clinoleic® et de Médialipide®. Ce crémage reste réversible et ne compromet pas la stabilité de l'émulsion.

### 3.3 Analyse des résultats

Les caractéristiques des émulsions commerciales d'origine sont conservées à l'exception du pH qui s'acidifie, ce qui a pour corollaire une légère diminution en valeur absolue du potentiel zeta. Les pH observés autour de 6 sont compatibles avec l'administration intraveineuse. Le potentiel zeta reste dans la zone de stabilité dans le temps de l'émulsion. Il est remarqué au cours du temps, un léger crémage réversible essentiellement avec les émulsions de Clinoleic® et de Smoflipid®. La recommandation habituelle d'une agitation des poches avant leur administration par les infirmières est ainsi justifiée.

Concernant les caractéristiques granulométriques, les profils granulométriques sont comparables aux émulsions commerciales d'origine et ce, sur toute la durée de l'étude de stabilité. Il n'apparaît pas de globules dont le diamètre est supérieur à 1 et 5 µm.

#### 3.3.1 Aspect macroscopique, crémage

Il apparaît globalement une absence d'évolution des paramètres analysés sur toute la durée de l'étude.

#### Aspect macroscopique

Lors de l'observation visuelle de l'ensemble des poches analysées pour les 3 formules et les 3 émulsions montre que les poches de mélange présentent une couleur blanche homogène, lactescente. Il n'est pas observé de modification de coloration (blanche lactescente) au cours du temps, ni d'apparition de traces d'huile, d'agrégats ou de séparation de phases. A titre d'exemple sont montrés dans la figure 4 suivante une poche de Premgo-LM à J1 et J22.



J1

J22

Figure 4. Exemple PREMGO-LM aspect macroscopique des mélanges à J1 et J22

## Crémage

Il est noté des phénomènes de crémage limités et réversibles avec un maximum de 2 mm pour tous les mélanges et toutes les émulsions, à l'exception du mélange PREMCONC-LM pour lequel aucun crémage n'a été détecté.

Le tableau VII suivant récapitule les pourcentages de crémage observés en fonction des émulsions commerciales utilisées et des mélanges.

**Tableau VII : Pourcentages de crémage calculés aux différents temps d'analyses**

	Medialipide®			Clinoléic®			Smoflipid®		
	Premgo	Premend	Premconc	Premgo	Premend	Premconc	Premgo	Premend	Premconc
<b>J8</b>	/	/	/	+	/	/	+	+	+
<b>J15</b>	/	/	/	1,6%	+	1,4%	1,6%	1,6%	1,6%
<b>J22</b>	0,8%	1,1%	/	1,6%	1,6%	1,5%	3,2%	3,2%	3,2%

(/) absence de crémage (+) : apparition d'un crémage non mesurable <0,5 mm

Le crémage est plus important avec l'émulsion de Smoflipid® qu'avec le Médialipide®, et son apparition est plus précoce. Il est possible de dire que les mélanges avec les émulsions de Clinoléic® présentent une évolution intermédiaire sur ce paramètre, ceci est à rapprocher des caractéristiques granulométriques respectives de ces émulsions (cf tableau III).

### 3.3.2 pH

Pour tous les mélanges, une diminution du pH est observée dès la réalisation du mélange en comparaison avec le pH de l'émulsion utilisée dans le mélange. Pour rappel, ce pH est en moyenne de 7,3 pour le Medialipide®, 7,9 pour le Clinoleic® et 8,1 pour le Smoflipid®. Comparativement aux pH des mélanges des lots mesurés à J0 par Baxter façonnage, il n'est pas observé d'évolution sensible du pH de départ mesuré et celui mesuré à la fin de l'étude (tableau VIII). Le pH des mélanges est donc stable au cours de l'étude. Les légères différences observées entre les mesures de pH à J1 au Labo ARNA et J0 mesurées par Baxter, sont inhérentes à la différence d'appareillage.

Tableau VIII : pH comparés des différents mélanges à J0, J1 et à J22

	Medialipide®			Clinoléic®			Smoflipid®		
	Premgo	Premend	Premconc	Premgo	Premend	Premconc	Premgo	Premend	Premconc
<b>J0<sup>(1)</sup></b>	5,98	6,23	6,14/	6,26/	6,16/	6,26/	6,4/	6,02/	6,24
	/6,04	/6,20	6,11/	5,55/	6,17/	6,28	5,6/	5,66	/6,19
	/6,03	/6,22	6,14	5,83	6,15	/6,28	5,56	/5,72	/6,09
<b>J1<sup>(2)</sup></b>	6,01/	6,1/	6,00/	5,90/	5,64/	5,90/	5,86/	6,1/	5,93/
	5,9/	6,0/	6,01/	5,91/	5,69/	6,00/	5,86/	6,09/	5,94/
	5,8	6,0	5,7	5,93	5,8	5,90	5,87	6,09	5,92
<b>J22<sup>(2)</sup></b>	6,00/	6,06/	5,96	5,90	5,98/	5,90/	5,83	6,06/	5,90/
	5,87/	5,99 /	/5,93	/5,87	5,98/	6,00/	/5,84/	6,05/	5,92/
	5,81	6,01	5,73	/5,88	5,99	5,90	5,83	6,05	5,89

<sup>(1)</sup> Valeurs issues du dossier de lot mesurées par Baxter Façonnage (n=3)

<sup>(2)</sup> Valeurs issues du suivi des lots n=6 pour chaque lot (2 poches par lot, mesure tripliquée)

### 3.3.3 Potentiel zeta

Le potentiel zeta reflète la charge de surface des globules permettant de mesurer la capacité de répulsion entre les globules lipidiques garantissant un éloignement suffisant évitant le rapprochement des globules et les risques de fusion donc de déstabilisation. La zone reconnue comme permettant de garantir cette répulsion doit être supérieure en valeur absolue à 20mV, la zone d'instabilité est généralement comprise entre -20 et +20 mV<sup>1</sup>.

Nous constatons dans l'étude que toutes nos mesures de potentiel zêta, pour tous les mélanges et toutes les émulsions restent dans la zone de stabilité avec des valeurs toujours supérieures à -20mV.

### 3.3.4 Analyse granulométrique

Le profil granulométrique des émulsions dans les 3 mélanges évalués est parfaitement conservé et correspond aux valeurs mesurées pour l'émulsion de référence. Il n'apparaît pas au cours du temps de dégradation de ce profil, ce dernier restant monodisperse (Pdl <0.2) pour tous les mélanges et toutes les émulsions. Le diamètre moyen, est comparable à la valeur du diamètre de référence de l'émulsion commerciale et il n'y a pas d'évolution dans le temps. Le D90, diamètre pour lequel 90% des globules sont compris, se situe entre 400 et 500 nm en fonction de l'émulsion commerciale utilisée. Il n'apparaît pas au cours du temps de l'étude d'évolution de ce diamètre.

<sup>1</sup> Washington C *et al.* The electrokinetic properties of phospholipid-stabilized fat emulsions. Int J Pharm, 1989;54:191-7.

### 3.3.5 Analyse globale

Les variations des différents paramètres mesurés pour tous les mélanges et toutes les émulsions à J22 par rapport au J1 sont généralement toutes comprises entre  $\pm 15\%$  à l'exception de quelques écarts isolés. De même, il apparaît sur la mesure du potentiel zeta du Mélange PREMGO LM une valeur plus basse à J1 (-40mV) par rapport à l'ensemble des potentiels zeta des mélanges dont la valeur est plus proche des -30mV. Dès le J8, le potentiel zeta revient dans la zone de -30 mV comme pour l'ensemble des mélanges et reste stable jusqu'à la fin de l'étude. Il s'agit donc de variations expérimentales ne signant pas une évolution péjorative de la stabilité. Ceci nous permet de considérer une absence d'évolution au cours du temps.

## CONCLUSION

**Globalement, il apparaît une absence d'évolution des paramètres analysés sur toute la durée de l'étude.**

**Les mélanges standards étudiés ne présentent pas de déstabilisation de l'émulsion, ils sont sur ce critère compatibles avec l'administration par voie intraveineuse jusqu'à 22 jours. Cette conclusion est à rapprocher des résultats des études complémentaires réalisées dans cette étude par le groupe stabilité sur les mélanges binaires notamment l'analyse particulaire et la recherche de précipités.**

**Pour le déploiement dans les pharmacies hospitalières, il appartiendra à chaque PUI productrice de respecter strictement les conditions de préparation de l'étude et notamment respecter l'ordre d'introduction des composants dans le mélange et le type de conditionnement final. De plus, il appartiendra à chaque PUI de garantir la qualité microbiologique des mélanges standards fabriqués. La maîtrise et le contrôle de qualité microbiologique et particulaire des environnements de fabrications dans les PUI seront capitales pour garantir cette qualité. La réalisation de tests de répartition aseptique et de stérilité par les PUI productrices seront nécessaires pour la mise en œuvre de la production de ces mélanges standards dans le respect des bonnes pratiques de fabrication.**

# ANNEXE 1- Mélanges MEDIALIPIDE®

## 1a- PREMGO-LM

			FORMULE PREMGO-LM											
PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	LOT n° 04M9098F01				LOT n° 04M9098F02				LOT n° 04M9098F03			
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22
Aspect	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible		
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Medialipide® pH 7,28 ± 0,13	6,00 ± 0,05			5,77 ± 0,03			5,87 ± 0,07			5,77 ± 0,02		
Crémage	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	Abs	Abs	0,5			Abs	Abs	Abs	0,5		
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0			0	0	0	0		
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs emulsion commerciale de référence Medialipide®: D90 : 410,4 ± 16,2	421 ± 0	419 ± 0	379 ± 0	417 ± 0			418 ± 0	422 ± 0	379 ± 0	419 ± 0		
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Medialipide®: diamètre moyen des globules : 218,3 ± 4,0	215 ± 3	215 ± 3	213 ± 3	213 ± 3			213 ± 4	212 ± 3	212 ± 4	215 ± 3		
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Medialipide®: index de polydispersité (PDI): 0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,07 ± 0,02			0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01		
Mesure du potentiel zeta	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Medialipide®: -40,5 ± 5,6 et potentiel zeta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-40,8 ± 1,8	-32,8 ± 1,4	-30,8 ± 1,4	-32,6 ± 4,7			-40,2 ± 3,5	-31,6 ± 1,0	-30,0 ± 1,5	-31,0 ± 0,9		

1b- PREMEND-LM

			FORMULE PREMEND-LM											
			LOT n° 03M9Q077F04				LOT n° 03M9Q077F05				LOT n° 03M9Q077F06			
PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22
Aspect	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Medialipide® pH 7,28 ± 0,13	6,06 ± 0,02			6,10 ± 0,01	5,99 ± 0,05			6,02 ± 0,06	6,01 ± 0,01			6,07 ± 0,02
Crémage	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	Abs	(+)	0,7	Abs	Abs	(+)	0,6	Abs	Abs	(+)	0,6
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs emulsion commerciale de référence Medialipide®: D90 : 410,4 ± 16,2	422 ± 0	420 ± 0	419 ± 0	418 ± 0	420 ± 0	421 ± 0	418 ± 0	416 ± 0	421 ± 0	420 ± 0	422 ± 0	424 ± 0
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Medialipide®: diamètre moyen des globules : 218,3 ± 4,0	215 ± 3	213 ± 4	212 ± 1	213 ± 3	214 ± 3	214 ± 3	212 ± 3	215 ± 3	214 ± 3	211 ± 3	210 ± 2	214 ± 2
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Medialipide®: index de polydispersité (PDI): 0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,03	0,07 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,05 ± 0,02	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,02
Mesure du potentiel zeta	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Medialipide®: -40,5 ± 5,6 et potentiel zéta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-33,76 ± 0,7	-32,0 ± 1,4	-31,3 ± 1,9	-32,3 ± 9,2	-35,3 ± 1,2	-32,6 ± 0,9	-31,9 ± 1,6	-40,0 ± 1,3	-33,2 ± 3,0	-34,5 ± 2,7	-31,6 ± 2,0	-38,9 ± 0,9

1c- PREMCONC-LM

			FORMULE PREMCONC-LM														
PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	LOT n° 01M9042F01				LOT n° 01M9042F02				LOT n° 01M9042F03						
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22			
<b>Aspect</b>	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			
<b>pH</b>	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence <b>Medialipide® pH 7,28 ± 0,13</b>	5,96 ± 0,03			5,89 ± 0,06				5,93 ± 0,08				5,73 ± 0,08			5,91 ± 0,04
<b>Crémage</b>	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5µm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs émulsion commerciale de référence <b>Medialipide®: D90 : 410,4 ± 16,2</b>	429 ± 0	422 ± 0	420 ± 0	418 ± 0	429 ± 0	415 ± 0	418 ± 0	418 ± 0	432 ± 0	420 ± 0	422 ± 0	421 ± 0	421 ± 0	421 ± 0	421 ± 0
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale <b>Medialipide®: diamètre moyen des globules : 218,3 ± 4,0</b>	216 ± 4	211 ± 4	212 ± 3	210 ± 3	214 ± 5	208 ± 3	213 ± 4	211 ± 3	210 ± 3	211 ± 4	210 ± 4	211 ± 4	211 ± 4	211 ± 4	211 ± 4
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale <b>Medialipide®: index de polydispersité (PDI): 0,06 ± 0,02</b>	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,06 ± 0,03	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,03
<b>Mesure du potentiel zeta</b>	Electrophorèse laser doppler	Références : <b>potentiel zeta</b> de l'émulsion commerciale de référence <b>Medialipide®: -40,5 ± 5,6</b> et potentiel zeta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-31,7 ± 0,7	-33,3 ± 0,8	-33,2 ± 0,6	-32,6 ± 0,9	-29,4 ± 1,9	-34,3 ± 2,7	-32,9 ± 0,6	-31,4 ± 1,5	-30,0 ± 2,9	-32,7 ± 1,0	-32,1 ± 0,9	-32,9 ± 0,6	-32,9 ± 0,6	-32,9 ± 0,6	-32,9 ± 0,6

## ANNEXE 2 - Mélanges CLINOLEIC®

### 2a PREMGO-LC

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	FORMULE PREMGO-LC																				
			LOT n° 03M1123F01				LOT n° 03M1123F02				LOT n° 03M1123F03												
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22									
<b>Aspect</b>	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible									
<b>pH</b>	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Clinoleic® pH 7,9±0,1	5,90 ± 0,02			5,90 ± 0,02				6,91 ± 0,01				5,87 ± 0,01				5,93±0,01				5,88±0,02	
<b>Crémage</b>	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	(+)	1	1				Abs	(+)	1	1					Abs	(+)	1	1		
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille &gt; à 1 et 5µm</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0				0	0	0	0					0	0	0	0		
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs emulsion commerciale de référence Clinoleic®: D90 : 511,25± 0,18 nm	436 ± 1	436 ± 0	436 ± 0	436 ± 1				436 ± 1	438 ± 1	437 ± 1	438 ± 1					436 ± 1	436 ± 1	436 ± 0	437 ± 1		
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Clinoleic®: diamètre moyen des globules : 255 ± 4 nm	251,8 ± 5,1	258,3 ± 4,7	261,3 ± 7	257,6 ± 5,8				255,7 ± 7	257,9 ± 4,8	263,2 ± 8,1	258,2 ± 7,9					254,5 ± 2,2	261,4 ± 6	263,0 ± 6,9	258,4 ± 4,7		
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Clinoleic®: index de polydispersité (PDI): 0,09 ± 0,01	0,118 ± 0,019	0,094 ± 0,032	0,112 ± 0,018	0,115 ± 0,023				0,122 ± 0,032	0,105 ± 0,027	0,117 ± 0,020	0,109 ± 0,039					0,114 ± 0,016	0,100 ± 0,047	0,132 ± 0,028	0,128 ± 0,024		
<b>Mesure du potentiel zeta</b>	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Clinoleic®: -38,5± 5,0 mV et potentiel zeta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-26,5 ± 3,7	-30,9 ± 3,7	-29,6 ± 0,9	-28,6± 3,7				-32,3 ± 1,5	-30,4 ± 1,2	-29,9 ± 2,5	-30,1 ± 3,5					-30,8 ± 0,4	-31,4 ± 0,4	-28,8 ± 1,5	-30,5± 2,4		

2b PREMEND-LC

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	FORMULE PREMEND-LC															
			LOT n° 03M0048F03				LOT n° 03M0048F04				LOT n° 03M0048F05							
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22				
<b>Aspect</b>	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				
<b>pH</b>	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Clinoleic® pH 7,9±0,1	5,64 ± 0,03			5,69 ± 0,02				5,80 ± 0,09				5,99 ± 0,01				
<b>Crémage</b>	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	Abs	(+)	1	Abs	Abs	(+)	1	Abs	Abs	(+)	1	Abs	Abs	(+)	1
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs émulsion commerciale de référence Clinoleic®: D90 : 511,25± 0,18 nm	539 ± 2	539 ± 1	527 ± 2	519 ± 3	541 ± 1	536 ± 1	526 ± 1	520 ± 3	542 ± 1	542 ± 1	527 ± 4	519 ± 3				
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Clinoleic®: diamètre moyen des globules : 255 ± 4 nm	254,7 ± 4,1		252,9 ± 3,1	255,1 ± 4,3	253,1 ± 2,7	252,7 ± 2,6	254,7 ± 3,1	258,4 ± 3,9	252,9 ± 1,3	254,2 ± 2,1	254,1 ± 2,9	255,8 ± 2,5				
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Clinoleic®: index de polydispersité (PDI): 0,09 ± 0,01	0,115 ± 0,014	0,108 ± 0,022	0,120 ± 0,018	0,108 ± 0,003	0,119 ± 0,012	0,116 ± 0,017	0,106 ± 0,017	0,108 ± 0,021	0,088 ± 0,001	0,109 ± 0,021	0,111 ± 0,019	0,101 ± 0,014				
<b>Mesure du potentiel zeta</b>	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Clinoleic®: -38,5± 5,0 mV et potentiel zeta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-38,2 ± 2,9	-38,13 ± 1,9	-36,8 ± 1,1	-32,8 ± 0,9	-37,7 ± 0,8	-38,1 ± 0,8	-37,8 ± 0,9	-33,4 ± 1,1	-39,0 ± 1,6	-38,9 ± 1,1	-38,3 ± 1,7	-33,8 ± 0,8				

2c PREMCONC-LC

			FORMULE PREMCONC-LC											
PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	LOT n° 04M9140F04				LOT n° 04M9140F05				LOT n° 04M9140F06			
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22
<b>Aspect</b>	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible
<b>pH</b>	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Clinoleic® pH 7,9±0,1	5,9 ± 0,1			5,9 ± 0,0	6,0 ± 0,0			6,0 ± 0,1	5,9±0,0			5,9±0,0
<b>Crémage</b>	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	Abs	0,9	0,9	Abs	Abs	0,7	0,7	Abs	Abs	0,9	0,9
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs emulsion commerciale de référence Clinoleic®: D90 : 511,25± 0,18 nm	506 ± 0	501 ± 0	508 ± 0	500 ± 0	509 ± 0	504 ± 0	518 ± 0	502 ± 0	504 ± 0	512 ± 0	514 ± 0	507 ± 0
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Clinoleic®: diamètre moyen des globules : 255 ± 4 nm	246 ± 3	249 ± 4	240 ± 3	248 ± 4	246 ± 4	248 ± 4	241 ± 2	247 ± 3	244 ± 2	248 ± 5	241 ± 4	251 ± 7
<b>Analyse granulométrique</b> des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Clinoleic®: index de polydispersité (PDI): 0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,03	0,11 ± 0,04	0,10 ± 0,03	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,03	0,09 ± 0,0	0,09 ± 0,02	0,10 ± 0,04
<b>Mesure du potentiel zeta</b>	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Clinoleic®: -38,5± 5,0 mV et potentiel zéta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-33,8 ± 1,8	-32,1 ± 1,3	-31,8 ± 3,0	-32,4± 0,4	-33,9 ± 1,0	-33,3 ± 1,9	-34,5 ± 1,6	-33,2 ± 1,1	-33,8 ± 0,8	-32,5 ± 0,7	-32,8 ± 0,9	-30,7± 2,1

## ANNEXE 3 -Mélange SMOFLIPID®

### 3a PREMGO-LS

PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	FORMULE PREMGO-LS														
			LOT n° 01M1124F04				LOT n° 01M1124F05				LOT n° 01M1124F06						
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22			
<b>Aspect</b>	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible							
<b>pH</b>	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Smoflipid® pH 8,09±0,03	5,86 ± 0,02			5,83 ± 0,01				5,96 ± 0,01			5,84 ± 0,01	5,87±0,01			5,82±0,02
<b>Crémage</b>	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	(+)	1	2				Abs	(+)	1	2	Abs	(+)	1	2
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille &gt; à 1 et 5µm</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0				0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs emulsion commerciale de référence Smoflipid®: D90 : 510,1± 1,2 nm	510 ± 0	509 ± 1	512 ± 1	509 ± 2				511 ± 1	512 ± 1	510 ± 1	514 ± 3	510 ± 1	510 ± 1	510 ± 1	511 ± 1
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Smoflipid®: diamètre moyen des globules : 349,1 ± 6,7 nm	340,8 ± 4,7	337,7 ± 12,7	353,9 ± 8,9	344,1 ± 8,4				351,6 ± 8,9	354,3 ± 6,4	351,5 ± 9	345,5 ± 6	347,9 ± 10,3	344,2 ± 8,5	338,9 ± 13,7	345,7 ± 5,2
<b>Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles</b>	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Smoflipid®: index de polydispersité (PDI): 0,106 ± 0,25	0,148 ± 0,034	0,109 ± 0,072	0,141 ± 0,02	0,150 ± 0,027				0,121 ± 0,047	0,111 ± 0,026	0,114 ± 0,039	0,137 ± 0,023	0,112 ± 0,023	0,148 ± 0,028	0,138 ± 0,021	0,147 ± 0,028
<b>Mesure du potentiel zeta</b>	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Smoflipid®: -38,05± 1,7 mV et potentiel zeta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-29,6 ± 2,04	-28,7 ± 3,38	-31,2 ± 0,95	-31,4± 0,99				-31,00± 1,02	-29,5 ± 1,99	-31,3 ± 1,58	-30,20 ± 1,68	-31,50 ± 0,64	-30,30 ± 1,27	-31,9 ± 0,7	-30,70± 2,16

## 3b PREMEND-LS

			FORMULE PREMEND-LS														
PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	LOT n° 03M123F04				LOT n° 03M123F05				LOT n° 03M123F06						
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22			
Aspect	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Smoflipid® pH 8,09±0,03	6,1 ± 0,01			6,06 ± 0,03				6,09 ± 0,01				6,05 ± 0,01			
Crémage	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	(+)	1	2				Abs	(+)	1	2				
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5µm	0	0	0	0				0	0	0	0				
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs émulsion commerciale de référence Smoflipid®: D90 : 510,1± 1,2 nm	510 ± 1	510 ± 2	508 ± 1	510 ± 1				511 ± 1	510 ± 2	509 ± 1	509 ± 1				
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Smoflipid®: diamètre moyen des globules : 349,1 ± 6,7 nm	339,7± 8,7	342,2 ± 9,3	352,1 ± 9,1	342,4 ± 9,1				346,3 ± 9,4	349,6 ± 8,9	355,2 ± 9,6	351,0 ± 7,3				
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Smoflipid®: index de polydispersité (PDI): 0,106 ± 0,25	0,127 ± 0,027	0,139 ± 0,019	0,137 ± 0,042	0,143 ± 0,009				0,120 ± 0,025	0,138 ± 0,038	0,125 ± 0,024	0,118 ± 0,022				
Mesure du potentiel zeta	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Smoflipid®: -38,05± 1,7 mV et potentiel zéta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-32,9 ± 1,0	-31,4 ± 1,5	-30,5 ± 1,4	-31,8± 1,6				-33,0 ± 0,6	-33,2 ± 0,8	-31,5 ± 0,9	-32,6 ± 1,1				

3c PREMCONC-LS

			FORMULE PREMCONC-LS														
PARAMETRE	METHODE	SPECIFICATION de l'étude	LOT n° 01M1124F01				LOT n° 01M1124F02				LOT n° 01M1124F03						
			J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22	J1	J8	J15	J22			
Aspect	Inspection visuelle des poches	Recherche de traces d'huile / agrégat, précipité visibles	liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible				liquide opaque blanc homogène sans trace d'huile ni de précipité visible			
pH	Selon Ph. Eur. 2.2.3.	comparaison au pH de l'émulsion commerciale de référence Smoflipid® pH 8,09±0,03	5,93 ± 0,01			5,90 ± 0,02				5,94 ± 0,02				5,92±0,01	5,89±0,01		
Crémage	Inspection visuelle des tubes	Recherche d'un crémage et mesure éventuelle de la hauteur du crémage (en mm), détermination de sa réversibilité.	Abs	(+)	1	2				Abs	(+)	1	2	Abs	(+)	1	2
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : recherche de globules de taille > à 1 et 5µm	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	pourcentages de globules de taille > 1µm et > 5 µm	0	0	0	0				0	0	0	0	0	0	0	
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : détermination du D90	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 1 Diffraction laser	diamètre (nm) pour lequel 90 % des globules sont compris (D90) en nm vs emulsion commerciale de référence Smoflipid®: D90 : 510,1± 1,2 nm	510 ± 1	511 ± 1	511 ± 1	511 ± 1				511 ± 1	509 ± 1	510 ± 0	511 ± 1	512 ± 2	511 ± 1	510 ± 1	511 ± 1
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : diamètre moyen des globules lipidiques	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Smoflipid®: diamètre moyen des globules : 349,1 ± 6,7 nm	344,1 ± 8,6	346,6 ± 9,0	349,4 ± 8,5	344,4 ± 8,4				344,4 ± 4,6	346,6 ± 8,5	348,3 ± 12,1	351,5 ± 10,9	348,6 ± 7,5	348,8 ± 5,2	348,7 ± 11,4	346,4 ± 6,8
Analyse granulométrique des globules lipidiques de l'émulsion : dispersion des tailles	Selon Ph. Eur. 2.9.31. Méthode 2 Diffusion dynamique de la Lumière Dynamic Light Scattering	Référence : granulométrie de l'émulsion commerciale Smoflipid®: index de polydispersité (PDI): 0,106 ± 0,25	0,130 ± 0,038	0,117 ± 0,046	0,107 ± 0,025	0,142 ± 0,028				0,107 ± 0,021	0,138 ± 0,031	0,137 ± 0,024	0,115 ± 0,04	0,112 ± 0,024	0,114 ± 0,037	0,0128 ± 0,017	0,119 ± 0,028
Mesure du potentiel zeta	Electrophorèse laser doppler	Références : potentiel zeta de l'émulsion commerciale de référence Smoflipid®: -38,05± 1,7 mV et potentiel zeta supérieur à 20mV en valeur absolue (+/- 20mV)	-32,9 ± 0,9	-30,5 ± 2,7	-31,1 ± 0,6	-30,7± 1,7				-33,1 ± 2,3	-31,9 ± 0,9	-32,1 ± 1,63	-31,9 ± 1,3	-33,0 ± 0,4	-32,3 ± 0,8	-31,2 ± 1,9	-32,6± 0,4