

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNÉE: 2012

THÈSE N°: 56

DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE
D'UN COMPRIME PELLICULE GASTRO-RESISTANT
EN REMPLACEMENT D'UNE FORME GNERIQUE DRAGEIFIEE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. KOUGNASSOUKOU TCHARA PATA-ETING LUCIEN

Né le 08 Janvier 1986 à Lomé (TOGO)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Comprimé – Éthionamide – Pelliculage – Dragéification – Médicament générique.

MEMBRES DU JURY :

Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie	PRESIDENT
Mr. Y. BENSOUDA Professeur de Pharmacie Galénique	RAPPORTEUR
Mr. W. MAAZOUZI Professeur d'Anesthésie Réanimation	} JUGES
Mr. J. BOURKADI Professeur de Pneumologie	
Mr. S. EL GUERMAÏ Pharmacien Responsable	
	MEMBRE ASSOCIÉ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Radiologie

Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE

Gastro-Entérologie

Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Pr. FAIK Mohamed

Urologie

Pr. HERMAS Mohamed

Traumatologie Orthopédie

Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Pr. AOUNI Mohamed

Médecine Interne

Pr. BENAMEUR Mohamed*

Radiologie

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

Cardiologie

Pr. CHAD Bouziane

Pathologie Chirurgicale

Pr. CHKOFF Rachid

Pathologie Chirurgicale

Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

Pédiatrique

Pr. HACHIM Mohammed*

Médecine-Interne

Pr. HACHIMI Mohamed

Urologie

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. MANSOURI Fatima

Anatomie-Pathologique

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Pr. SEDRATI Omar*

Dermatologie

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Anatomie-Pathologique

Pr. ATMANI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Hématologie

Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

Pr. CHABRAOUI Layachi

Biochimie et Chimie

Pr. CHANA El Houssaine*

Ophtalmologie

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. FAJRI Ahmed*

Psychiatrie

Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique

Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. OULBACHA Said
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
Pr. SLAOUI Anas

Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najja
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
Pr. BENAZZOUZ Mustapha
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique, Hygiène
Cardiologie
Urologie

Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. RZIN Abdelkader*
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BELMAHI Amin
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. BOULAICH Mohamed
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KANOUNI NAWAL
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. SAFI Lahcen*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*

Pneumo-phtisiologie

Pr. ALOUANE Mohammed*

Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

Pr. KABBAJ Najat

Radiologie

Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Neurologie

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. AOUD Aicha	Cardiologie
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJILIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique

Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
Pr. SABBAB Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURLARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. MOUSTAINE My Rachid
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*
Pr. ZRARA Ibtisam*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

Pr. ABDELLEAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BENRAMDANE Larbi*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie

Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. NAOUMI Asmae*
Pr. SAADI Nozha
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAR Yamama
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. BOUKLATA Salwa
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amie	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
----------------------------------	-----------------------

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie

502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie

Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOURJOUANE Mohamed

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	
Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



**REMERCIEMENTS
ET
DÉDICACES**

Ce travail que je présente ici est le fruit de la collaboration fructueuse d'un certain nombre de personnes qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à sa réalisation et qui m'ont permis par leur soutien et/ou leur avis judicieux de le mener à bien.

Je tiens à remercier particulièrement mon Professeur Yahya BENSOUA, professeur de Pharmacie Galénique et Chef du Service de Pharmacie Galénique et de Pharmacotechnie Industrielle à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, pour tous les enseignements qu'il m'a prodigués tout au long de mon cursus universitaire, et particulièrement d'avoir accepté de diriger cette thèse et de s'être montré disponible à mon égard. Ses conseils éclairés et ses encouragements furent un grand moteur pour la concrétisation de ce projet.

Messieurs les Membres du jury :

Président du jury, le Professeur Yahia CHERRAH, veuillez recevoir mes remerciements pour l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

Professeur Jamal Eddine BOURKADI et au Professeur MAAZOUZI MAJDI, pour m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse, je voudrais vous témoigner mes remerciements et ma plus grande considération.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance et mes remerciements à l'institution hôte de notre travail, j'ai nommé les Laboratoires Pharmaceutiques GALENICA, en commençant par son Président Directeur Général Monsieur Abdelghani EL GUERMAÏ. Je remercie Monsieur Salim EL GUERMAÏ, Directeur Général et Pharmacien Responsable des Laboratoires GALENICA, d'avoir eu confiance en moi pour me confier ce projet, d'avoir mis à ma disposition tout le matériel nécessaire à l'exécution de ce projet et de m'avoir encadré dans l'exécution de ce travail.

Je remercie également tous les Chefs de Service du Laboratoire GALENICA (Dr Maria MAFTOUH, Dr Yassir SABRI, Dr Yassine SAFI, Dr Oumar BAH, Mr MAJDOUB) et tout le personnel de m'avoir facilité la tâche par leur disponibilité et leurs conseils et de m'avoir fait partager leurs compétences.

Je tiens à remercier la communauté togolaise au Maroc qui a constitué une grande famille pour moi et s'est montré très solidaire à mon égard sur divers plans.

Je témoigne ma reconnaissance aux sieurs DJARK Tchabli, KUDJI Eli, IDO Edi, BONNAH Yves, ADJIMA Laurent, AGBEGNINOU Kokou pour leur solidarité particulière.

A toutes ces personnes qui m'ont accueilli et aidé pendant cette thèse, je voudrais exprimer toute ma reconnaissance et la certitude que je ne vous oublierai jamais.

Je tiens à dédier cette thèse à :

- tous mes professeurs, enseignants qui m'ont formé ; tous les amis et collègues avec qui j'ai passé toutes ces années de formation ;
- AGLAGO Kouassivi Elom, plus qu'un compatriote et ami, tu es un frère pour moi ;
- YORO Beira, DAMONBE Sylvain;
- KOALAGA Serge, mon ami et frère, nous avons partagé tant de choses ensemble ;
- toute ma promotion.

A mon parrain AGOGO Mawuli et à ma marraine AGOGO Mamy. Vous avez beaucoup fait pour moi et pour toute la famille. Que le Seigneur vous en récompense et vous protège.

Je dédie particulièrement à mon petit frère Marcellin, à mes grands parents PETRI Pitchori et PETRI Maria pour leur patience, leur soutien et leurs encouragements durant toutes mes années d'études.

A ma mère PETRI Ama Thérèse : ma maman chérie je te dédie ce travail. Je ne pourrai citer tout ce que tu as fait pour moi jusqu'à ce jour ; je te dois TOUT. Par toi je suis venu au monde, tu m'as nourri, protégé et élevé ; tu as subvenu à mes besoins quels qu'ils soient ; tu m'as enseigné la vie et les bonnes valeurs. Tu as a tout simplement fais de moi un HOMME.

Enfin, je dédie solennellement cette thèse à mon défunt père KOUGNASSOUKOU TCHARA Kpatchaa Seth. Tu as préparé la terre et l'as rendue érable ; tu as semé, tu as ensuite arrosé et émondé la plante, cette plante vient de donner des fruits. Mais hélas tu n'es pas là pour les admirer et les récolter, le sort en a décidé autrement, PAIX à ton ÂME. Je prie que tu soies heureux là haut où tu es. Toi et maman vous avez fait de moi un HOMME, et j'espère pouvoir incarner totalement celui que vous auriez voulu que je sois.

Chaleureusement.

KOUGNASSOUKOU TCHARA PATA-ETING LUCIEN

SOMMAIRE :

INTRODUCTION :

I-	LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT :.....	7
I-1.	Le développement d'un médicament princeps:.....	8
I-2.	Développement d'un médicament générique:.....	11
II-	LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE :.....	15
II-1.	Le secteur pharmaceutique au maghreb :.....	16
II-2.	Marche pharmaceutique marocain :.....	17
III-	GÉNÉRIQUES ET GÉNÉRICATIONS :.....	18
III-1.	La définition du médicament générique :.....	18
III-2.	Le prix des médicaments génériques :.....	19
III-3.	Intérêts des médicaments génériques :.....	20
III-4.	Aspects réglementaires de l'exploitation des génériques:.....	20
III-5.	Le médicament générique au maroc :.....	21

CLAUSES DE CONFIDENTIALITÉ:

I-	MASQUAGE DES FORMULES :.....	23
II-	MASQUAGE DE CERTAINS NOMS ET NUMÉROS DE LOT :.....	24

LOCAUX-MATÉRIELS ET MÉTHODES:

I-	LES LOCAUX :.....	27
I-1.	Présentation des laboratoires pharmaceutiques GALENICA.....	27
I-2.	Les locaux utilisés pour le développement pharmaceutique :.....	28
II-	MATÉRIELS	29
II-1.	Les matériels de formulation galénique :.....	30
II-2.	Les matériels de contrôle pharmacotechnique :.....	32
II-3.	Les matériels d'analyses physicochimiques :.....	33
II-4.	Matières premières et réactifs utilisés	34
III-	MÉTHODOLOGIE DE DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE DE LA NOUVELLE FORMULE :	35
III-1.	Étude rétrospective de la formule en vigueur :.....	35

III-2.	Développement galénique de la nouvelle formule (formulation) :.....	38
III-3.	Validation des méthodes d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule :	65
III-4.	Description des différents tests pharmaco-techniques	72

RÉSULTATS:

I-	RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DIAGNOSTIQUE D'ETHIONAL® DRAGÉES :	93
I-1.	Composition et procédé de fabrication de l'ancienne formule :.....	93
I-2.	Résultats des contrôles pharmacotechniques des quatre derniers lots d'ethional 250 mg dragées.....	97
II-	RÉSULTATS DES ÉTUDES RÉTROSPECTIVES SUR LES AUTRES PRODUITS ENROBÉS :	101
III-	RÉSULTATS DES ÉTUDES DE DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE DE LA NOUVELLE FORMULE (FORMULATION) :.....	106
III-1.	Résultats des études développement galénique du noyau :.....	106
III-2.	Résultats de l'étude de développement galénique de l'enrobage :	124
III-3.	Résultats de la validation de la formulation :	126
IV-	VALIDATION ANALYTIQUE DE LA MÉTHODE DE DOSAGE DE L'ÉTHIONAMIDE DANS LA NOUVELLE FORMULE :	137
IV-1.	Vérification du système spectrophotométrique :	137
IV-2.	Résultats des études des critères de validation :	139
V-	RÉSULTATS DE L'ESSAI DE LIBÉRATION DE L'ÉTHIONAMIDE PAR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS :	146

DISCUSSION:

I-	DISCUSSION DES RÉSULTATS DES ÉTUDES RÉTROSPECTIVES :.....	149
I-1.	Discussion des résultats de l'étude diagnostique rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®	149
I-2.	Discussion sur l'étude des paramètres pharmacotechniques des autres produits enrobés :	155
II-	LES OPERATIONS GALÉNIQUES INTERVENANT DANS LA FORMULATION :...	158
II-1.	Le mélangeage de poudres :	158
II-2.	Le malaxage et l'agglomération :	162
II-3.	Le séchage.....	164

II-4.	La compression :	166
II-5.	L'enrobage :	168
III-	DISCUSSION SUR LES RÉSULTATS DES ÉTUDES DE FORMULATION :	171
III-1.	Formulation du noyau :	173
III-2.	La validation de la formule 3 des noyaux:	187
III-3.	Évolution des paramètres pharmaceutiques au cours des essais de formulations et l'essai de validation :	188
III-4.	L'enrobage :	193
III-5.	Essais des comprimés pelliculés :	196
IV-	DISCUSSION DES RÉSULTATS DE LA VALIDATION DE LA FORMULE 3 ET DE SON SCHÉMA DE FABRICATION :	196
IV-1.	Discussion des résultats des essais sur les noyaux :	196
IV-2.	Discussion des résultats des différents essais sur les comprimés pelliculés :	200
V-	DISCUSSION DES RÉSULTATS DE LA VALIDATION DE LA MÉTHODE DE DOSAGE D'ÉTHIONAMIDE DANS LA NOUVELLE FORMULE :	204
V-1.	L'étude de la linéarité:	204
V-2.	L'étude de la fidélité (répétabilité et reproductibilité):	206
V-3.	L'étude d'exactitude :	206
V-4.	La sensibilité :	206

ANNEXES:

I-	ANNEXE 1: LES DÉFAUTS DE FABRICATION DES COMPRIMÉS :	214
II-	ANNEXE 2: DESCRIPTION DES PRINCIPAUX MATÉRIELS UTILISÉS :	217
II-1.	Principaux appareils utilisés dans les contrôles pharmaceutiques :	217
II-2.	Quelques matériels utilisés dans le contrôle physicochimique :	221
II-3.	Principaux matériels utilisés dans la mise en forme galénique :	225
III-	ANNEXE 3: DESCRIPTION COMPLETE DE L'ÉTHIONAMIDE :	229
IV-	ANNEXE 4: RÉSUMÉ DESCRIPTIF DU TRECATOR®-SC.	232
IV-1.	Description physicochimique de l'éthionamide:	232
IV-2.	Les excipients:	232
IV-3.	Description pharmacologique:	232
IV-4.	Pharmacocinétique:	236
IV-5.	Mécanisme d'action:	237

IV-6. Conservation:	238
V- ANNEXE 5 : FICHES TECHNIQUES D'ACRYL-EZE® (COLORCON).....	239
V-1. Instructions de préparation et d'utilisation.....	239
V-2. Instructions d'utilisation :	239
V-3. Instruction de préparation :	240
V-4. Procédure de mélange :.....	240
V-5. Instructions de nettoyage d'ACRYL-EZE :.....	241
V-6. Stabilité du pelliculage gastro-résistant	242
VI- ANNEXE 6 : LA TUBERCULOSE	243
VI-1. Caractéristiques générales :.....	244
VI-2. Épidémiologie	247
VI-3. Traitement de la tuberculose :	251
VI-4. Tuberculose résistante et multirésistante :	253

RÉSUMÉS

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES



INTRODUCTION

Dans le souci de résoudre des problèmes techniques et/ou d'optimiser l'efficacité des médicaments pour les patients, les galénistes n'ont cessé d'améliorer des formes galéniques ou d'en créer de nouvelles. C'est dans cette logique qu'est née la technique d'enrobage des comprimés qui consiste à recouvrir la surface des comprimés d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses, et ceci pour des raisons assez variées à savoir [1, 2] :

- rendre plus agréable l'administration du comprimé lorsque celui-ci a une saveur ou une odeur désagréable ;
- protéger les comprimés contre chocs et effritement ;
- protéger les principes actifs contre la lumière et les agents atmosphériques ;
- prévenir certaines incompatibilités.

La plus ancienne des techniques d'enrobage utilisées en industrie pharmaceutique est la « **dragéification** ». Elle consiste à recouvrir un noyau d'une couche de sucre pouvant constituer 30 à 70% du poids sec du noyau ; l'évaporation du sirop entraîne la cristallisation du sucre et la formation d'une couche de sucre enveloppant le noyau : c'est la dragée. Cette technique qui eut du succès à ses débuts, a cependant vu son importance diminuer au fil de ces vingt dernières années jusqu'à sembler désuète aujourd'hui. En effet, ce procédé multi-étapes, dont certaines délicates, présente en outre les inconvénients de consommer beaucoup de temps et beaucoup d'ingrédients, de ne pas être totalement automatisable, d'exiger un opérateur à haut degré de compétence, d'être difficilement reproductible... Comme alternative, il y a eu l'enrobage à sec par double compression, apparu dans les années 1960 pour pallier les inconvénients rencontrés en dragéification. Cette technique a été également vite abandonnée du fait en particulier des problèmes de formulation et de technologie.

Le **pelliculage** [3], introduit de manière industrielle en 1954 par les Laboratoires Abbot, est un procédé d'enrobage qui consiste à déposer une mince couche de pellicule à base de polymère sur un support solide [2]. Le pelliculage est aujourd'hui considéré comme la principale technique de macro-enrobage pratiquée en industrie pharmaceutique en raison des avantages qu'il présente par rapport à la dragéification, entre autres la simplicité du procédé (une seule étape), la multitude de fonctionnalités qu'offrent les pellicules en terme de

modification des profils de libération des substances actives [4, 5]. Ainsi, devient-il compréhensible de remplacer les anciens médicaments formulés sous forme de dragées, par de nouvelles formules pelliculées tout en conservant, voire en améliorant, leurs qualités pharmacotechniques et même pharmacologiques.

Ce vaste chantier de reformulation des formes dragéifiées concerne la plupart des laboratoires pharmaceutiques, dont les Laboratoires Pharmaceutiques GALENICA (Maroc) qui sont producteurs de l'ETHIONAL®250 mg, un médicament antituberculeux de deuxième ligne présenté sous forme de comprimés dragéifiés.

En effet, ETHIONAL®250 mg, en plus d'être sous forme dragéifiée, présente de sérieux problèmes pharmacotechniques liés essentiellement à un défaut de cohésion des particules du principe actif (Éthionamide). Cela se traduit principalement par une faible résistance à la rupture diamétrale et une friabilité relativement élevée des comprimés qui en sont issus, bien que les résultats soient conformes aux exigences de la *Pharmacopée*. C'est donc de façon judicieuse que les Laboratoires GALENICA se sont donnés comme projet de remplacer la forme actuelle d'ETHIONAL®250 mg par une nouvelle formulation en comprimés pelliculés tout en maintenant le principe (Éthionamide) à sa dose initiale de 250 mg.

C'est dans ce cadre de développement pharmaceutique que GALENICA nous a confié ce projet de thèse avec pour objectifs de :

- reformuler les noyaux (formule et schéma de fabrication) en améliorant leur comprimabilité, leur résistance à la rupture diamétrale, leur friabilité ;
- remplacer le processus de dragéification par l'enrobage par pelliculage gastro-résistant en formulant le liquide d'enrobage et en rédigeant un procédé d'enrobage adapté;
- définir une méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle forme pelliculée à développer.

Outre les avantages pharmacotechniques, il est à noter que la forme pelliculée des comprimés d'éthionamide présente également des avantages pharmacocinétiques par rapport aux dragées.

En effet, des études menées par **Wyeth Pharmaceuticals** sur ses produits TRECATOR® et TRECATOR®-SC (Résumé descriptif du TRECATOR®-SC en ANNEXE 4) ont montré que :

- la concentration plasmatique maximale C_{max} est de 2,16 g/ml pour la forme pelliculée contre 1,48 g/ml pour la forme dragéifiée ;
- le temps T_{max} correspondant au pic de concentration est de 1,02 heures pour la forme pelliculée contre 1,49 heure pour la forme dragéifiée ;
- l'aire sous la courbe AUC est de 7,67 $\mu\text{g}\cdot\text{heure}/\text{ml}$ pour la forme pelliculée contre 6,59 $\mu\text{g}\cdot\text{heure}/\text{ml}$ pour la forme dragéifiée.

Ces modifications susmentionnées doivent être prises en compte lorsque le prescripteur désire passer de la forme dragéifiée à la forme pelliculée.

L'éthionamide est souvent responsable d'une intolérance gastro-intestinale, d'où le choix du pelliculage gastro-résistant pour faciliter son administration orale même en dehors des repas.

Ce travail de thèse, qui a duré environ 15 mois, fut exécuté en trois grandes étapes. La première étape fut l'étude rétrospective de la forme dragéifiée d'ETHIONAL®250 mg et des autres médicaments en comprimés enrobés actuellement produits à GALENICA. La deuxième étape a consisté au développement galénique et à la validation d'une formule de comprimé pelliculé en procédant par une approche classique. Et enfin la troisième étape fut consacrée à la validation de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle forme pelliculée.

Conformément aux recommandations de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, cette thèse que nous intitulons « **Développement pharmaceutique d'un comprimé pelliculé gastrorésistant en remplacement d'une forme générique dragéifiée** », est présentée selon la structure IMRAD (Introduction-Matériels et Méthodes- Résultats- et Discussion). Après cette « **Introduction** » de notre travail, s'en suivront quelques « **Généralités** » où nous rappellerons brièvement les méthodologies de développement pharmaceutique des comprimés pelliculés et le marché des médicaments génériques dans le

monde en général et plus particulièrement au Maroc. Dans la deuxième partie intitulée « **Locaux-Matériels et Méthodes** », il sera question de présenter la société d'accueil GALENICA notamment les locaux qui ont abrité les différentes opérations de développement, les matériels qui nous ont servi dans notre étude et la méthodologie classique que nous avons utilisée dans ce projet de développement. Les différents résultats obtenus au cours des essais et contrôles seront exposés dans la partie « **Résultats** » et analysés dans la partie « **Discussion** », avant la **conclusion**.

Dans ce travail, nous avons pris pour référentiels la Pharmacopée européenne (PhE) 2011 et la Pharmacopée américaine (USP) 2011. Toutes les fois que le terme « pharmacopée » sera cité dans ce document, sans spécification complémentaire, considérer qu'il s'agit de la Pharmacopée européenne.



En règle générale, la **formulation** recouvre l'ensemble des savoir-faire nécessaires au développement et à la fabrication d'un produit commercial caractérisé par sa **valeur d'usage** et répondant à un **cahier de charges** préétabli. Un produit formulé est obtenu par association et mélange de diverses matières premières parmi lesquelles on distingue généralement les **matières actives** qui remplissent la fonction principale recherchée et les **auxiliaires de formulation** qui assurent les fonctions secondaires, facilitent la préparation ou la mise en œuvre du produit commercial, ou prolongent sa durée de vie [2, 6-9].

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), avec l'objectif d'obtenir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients.

Comme l'indique son intitulé, cette thèse a consisté à développer un médicament sous forme de comprimé pelliculé afin de remplacer un médicament générique antituberculeux existant présenté sous forme de comprimé dragéifié dosé à 250 mg d'éthionamide, forme devenue désuète aujourd'hui. Dans cette partie introductive, nous aborderons brièvement le procédé de développement d'un médicament et la notion de « médicament générique » (définition, conception, réglementation, marchés mondial et marocain).

I- LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT :

Au sens de la Loi n°17-04 portant code du médicament et de pharmacie, on entend par « médicament », toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

La mise au point d'un nouveau médicament est une succession de choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, les matériaux de conditionnement, et les conditions de conservation[2]. Ces choix nécessitent la connaissance

aussi complète que possible du principe actif. La démarche de développement est fonction de la nature générique ou princeps du médicament concerné.

I-1. LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT PRINCEPS:

Le développement d'un médicament princeps peut se résumer en trois grandes étapes : la pré-formulation, la formulation et l'optimisation.

I-1.1. La pré-formulation :

Elle consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination de ses propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre, dans le but de préparer l'étape de formulation [7-17]. Elle commencerait par des **études analytiques**, et ensuite les **études pharmaceutiques**.

Connaissance du principe actif : le principe actif fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles, essentiellement les propriétés physico-chimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme [7, 11].

TABLEAU I: Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation[2].

Propriétés physico-chimiques	Devenir dans l'organisme
<ul style="list-style-type: none"> - Caractères organoleptiques - Propriétés physiques : Solubilité - Propriétés chimiques : Stabilité et incompatibilité <ul style="list-style-type: none"> • Température • Humidité • Oxygène • Lumière • Divers 	<ul style="list-style-type: none"> - Pharmacocinétique : <ul style="list-style-type: none"> • Répartition • Biotransformations • Élimination - Activité thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> • Lieu • Mécanisme • Effets secondaires - Biodisponibilité : <ul style="list-style-type: none"> • Profil optimal

I-1.2. La formulation [7, 8, 11, 15, 18-20] :

Formuler un produit pharmaceutique, c'est associer un certain nombre de composants (un ou plusieurs principes actifs et des excipients), dans l'objectif d'avoir une forme pharmaceutique adaptée à la voie d'administration choisie pour traiter les patients. Il s'agit de la réalisation d'une succession de choix selon un raisonnement scientifique pour aboutir d'une part à une composition qualitative et quantitative optimale et d'autre part à la mise en œuvre d'une technique de fabrication. La formulation peut s'effectuer de deux façons : l'approche par la méthode classique et l'approche par plans d'expériences.

Approche classique [2]: il s'agit de déterminer une formule acceptable en procédant par tâtonnement. On ajuste, par des cycles (formulation– fabrication– tests– analyse– modification), le profil de la forme réalisée pour répondre aux objectifs fixés, en accord avec les contraintes imposées. Souvent on aboutit à une formulation acceptable, mais dont on ignore la plupart du temps certains paramètres comme l'effet quantitatif des différents excipients de la formulation sur le résultat.

Approche par plans d'expériences [2, 21, 22] : c'est une façon rationnelle de choisir les expériences à réaliser afin de mieux appréhender voire d'optimiser un procédé ou une formulation pharmaceutique avec le minimum d'essais. A ce niveau, les choix résultent de la connaissance d'un domaine expérimental dans lequel les paramètres d'entrée sont représentés par les formules (dans lesquelles les proportions sont définies par les conditions expérimentales) et les paramètres de sortie (ou réponse) correspondent aux caractéristiques déterminées par les différents essais.

En réalité, l'approche par plans d'expériences constitue en elle-même une forme d'optimisation des formulations pharmaceutiques. Même si l'empirisme est abandonné, nous n'en sommes pas encore à l'explication scientifique de tous les phénomènes qui régissent le passage et le devenir des principes actifs dans l'organisme.

I-1.3. L'optimisation [2]:

L'optimisation de la formulation a pour objectif d'aboutir à un degré de qualité acceptable quant aux objectifs de sécurité, d'efficacité et de qualité. Pour y arriver il faudra respecter certaines contraintes imposées aux niveaux de la fabrication par les bonnes pratiques, du contrôle par le comportement in vitro et in vivo de la forme réalisée, du prix de revient... La méthodologie d'optimisation dépend de l'approche utilisée pour la formulation. Optimiser une forme galénique concerne aussi bien la **formulation** que le **procédé d'obtention**.

I-1.3.1. Optimisation des procédés pharmaceutiques :

Elle se fait habituellement par des méthodes statistiques d'optimisation qui peuvent être directes ou indirectes (plans d'expérience et ou des méthodes séquentielles).

Méthodes d'optimisation indirectes : il s'agit des **plans d'expérience**. La construction d'un plan d'expérience se fait selon des règles et dans le respect des critères statistiques précis. On distingue :

- **les plans factoriels :** qui reposent sur l'hypothèse d'une réponse linéaire entre le niveau fixé au facteur et la réponse. Ils ont l'avantage d'être aisés à traiter par analyses de variances pour l'étude des effets principaux de chaque facteur ainsi que des interactions. Le seul inconvénient est le nombre élevé d'expériences requis pour tester de nombreux facteurs et toutes leurs interactions.
- **Les plans composites centrés :** utilisés en complément d'un plan factoriel quand le modèle linéaire précédent ne donne pas satisfaction, le principe est de rechercher les expériences ou les valeurs des facteurs qui permettent de résoudre le modèle mathématique avec un maximum de précision par une fonction polynomiale de second degré.

Les méthodes d'optimisation directes : les **méthodes séquentielles** essentiellement. Contrairement aux plans d'expériences, ces dernières ne nécessitent pas le postulat d'un modèle mathématique. Ils permettent de proche en proche de progresser sur la surface de réponse et peuvent ainsi conduire à la localisation de la zone dans laquelle l'optimum se

trouve présent. Ces méthodes sont généralement d'emploi simple et, correctement mises en œuvre, elles sont souvent d'exploitation plus rapide que les plans d'expériences. Elles sont cependant moins puissantes, dans le sens qu'elles n'offrent pas de possibilité de prédire le niveau de réponse quel que soit le point du domaine expérimental considéré. Nous pouvons citer : la **méthode de Friedman et Savage**, la **méthode du simplex** [9].

I-1.3.2. Optimisation des formulations pharmaceutiques :

Il s'agit d'identifier, de connaître la composition du produit pour laquelle l'efficacité thérapeutique, l'administration et la conservation sont optimales. En effet, les propriétés d'un mélange (stabilité, paramètres physiques, physico-chimiques et action thérapeutique) vont dépendre de sa composition. Une variation de la composition des constituants pourra conduire à un produit non satisfaisant, sa formulation doit donc être optimisée. L'optimisation des formulations fait intervenir des méthodes appelées « **plans de mélanges** ». Ils permettent d'apprécier l'influence de la variation de la concentration en différents excipients sur la qualité finale de la formulation. L'objectif est de trouver la loi qui régit une ou plusieurs réponses en fonction de la composition du mélange, par la détermination d'un modèle mathématique qui doit être validée.

I-2. DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE [7, 8, 11] :

De part la définition du médicament générique, c'est à partir des propriétés connues du principe actif et de la forme de référence que se font les choix successifs du développement pharmaceutique d'un générique. Classiquement, le développement d'un médicament générique s'organise en deux grandes étapes : l'**Étude du principe actif** et le **Développement pharmaceutique**.

I-2.1. Étude du principe actif :

I-2.1.1. Analyse bibliographique :

La démarche consiste en une étude préliminaire de la molécule qui passe d'une part par la connaissance chimique de la molécule et d'autre part par l'analyse des brevets afin de connaître la marge de manœuvre possible. Cette première étude permettra ainsi de savoir si le principe actif est inscrit ou non dans une *Pharmacopée*. Le profil des impuretés pourra ainsi être comparé à celui de la nouvelle source en temps voulu. Il faudra mener une étude prospective pour rechercher les fabricants susceptibles de produire le principe actif recherché. Dans le cas d'un principe actif inscrit à la *Pharmacopée*, la liste des certificats de conformité à la *Pharmacopée* permettra une première sélection des fabricants ayant déjà obtenu cet agrément. Si le principe actif n'est pas décrit dans une *Pharmacopée*, il faut rassembler toute la documentation du fabricant concernant la synthèse ainsi que les notes Pro*pharmacopée*.

I-2.1.2. Sélection des producteurs/fournisseurs :

Trois étapes importantes sont à évaluer : l'approvisionnement, l'origine et la synthèse.

- **Approvisionnement** : volumes annuels, qualité, taille des lots, fréquence de fabrication, prix.
- **Origine** : présence d'un Drug Master File (DMF) disponible déjà enregistré auprès d'une Agence, documentation du fournisseur, CEP (critères qualitatifs, données de stabilité, périodicité de recontrôle), documentation relative à la sécurité virale si nécessaire.
- **Synthèse** : rapport analytique.

I-2.1.3. Étude analytique du principe actif :

Elle consiste à effectuer une analyse approfondie d'échantillons de principe actif, issus de différents lots représentatifs d'une taille significative de production, par rapport à un étalon possible. Elle passe par l'étude de différents éléments :

- Caractères organoleptiques ; Présence de polymorphisme, État cristallin ou amorphe ;

- Caractères physiques, solubilités, Teneur en eau, Degré d'hydratation, Hygroscopicité ;
- Titre (utile pour le dosage de la quantité thérapeutique délivrée) ;
- Stabilité ou non à l'oxydation, à l'humidité, à la lumière ; Sensibilité aux agressions mécaniques ;
- Impuretés pouvant avoir des conséquences sur la sécurité, substances apparentées ;
- Recherche de solvant résiduel (classe 1, 2 ou 3) ; Résidus de catalyseurs ;
- Sécurité virale : vérifier l'absence de produits d'origine animale tout au long de la synthèse.

I-2.1.4. Étude galénique du principe actif :

L'étude des caractéristiques physiques pouvant avoir des conséquences sur la biodisponibilité (efficacité et/ou sécurité) dépend des formes galéniques à développer :

- Granulométrie et forme du grain, existence de spécifications granulométriques, reproductibilité (utile surtout pour la compression directe) ;
- Caractéristiques rhéologiques : écoulement, aptitude au tassement, densité apparente, surface spécifique, polymorphisme ;
- Aptitude à la compression ; Caractère d'électrostaticité ; Mouillabilité, hygroscopicité ;
- Stabilité en fonction du pH et des milieux organiques ; et compatibilité avec les excipients.

I-2.2. Développement pharmaceutique :

Le développement pharmaceutique s'organise en trois étapes : l'étude de la spécialité de référence, le développement galénique, puis l'étude de la bioéquivalence.

I-2.2.1. Étude de la spécialité de référence :

Il est nécessaire de se procurer plusieurs lots de la spécialité de référence pour vérifier différents paramètres :

- les caractères organoleptiques : aspect, forme, taille, sécabilité, type d'enrobage, couleur ;

- la composition, la présence d'excipients à effet notoire, les arômes ;
- l'étude éventuelle de stabilité ;
- les caractères physiques : dureté (résistance à la rupture), friabilité ;
- l'uniformité de masse et de teneur ; le temps de désagrégation ;
- la cinétique de dissolution in vitro ; la proportion du principe actif dans la formule ;
- l'existence ou non de différents dosages et/ou d'autres formes ;
- l'étude du conditionnement primaire, de la présentation, protection particulière de la forme ;
- la notice et les conditions d'utilisation, la durée de validité ;

Les données récoltées jusqu'à ce stade permettront de définir le cahier des charges du produit à développer : forme pharmaceutique, couleur, temps de désagrégation, cinétique de dissolution.

I-2.2.2. Développement galénique :

Le développement galénique est un ensemble de travaux que l'on peut subdiviser en quatre étapes : la **formulation**, l'**étude de faisabilité**, la **validation des lots pilotes**, puis l'étape post AMM (**stade industriel**).

Stade prototype (formulation) : Le but est de définir une ou plusieurs formules et un ou plusieurs procédés de fabrication en adéquation avec le cahier des charges. En ce qui concerne les comprimés enrobés, on distingue donc la formulation du noyau et la formulation de l'enrobage. **Enrobage :** On choisira de préférence un enrobage à base aqueuse, car la tendance est à l'élimination des solvants organiques. Les paramètres critiques sont : la quantité de film appliquée, la durée d'application, le débit de la solution de pelliculage et la durée de séchage. L'agent d'enrobage choisi devra permettre une compatibilité avec l'équipement utilisé et devra répondre aux mêmes critères de libération constatés avec le produit de référence. Une étude de stabilité préliminaire peut être envisagée afin de faire le choix d'une formule et d'un procédé. Un prix de revient industriel (PRI) doit être déjà évalué à ce stade.

Stade lots d'essais (faisabilité) : Le but est de confirmer la formule du prototype sur quelques dizaines de kilogrammes de masse, répondant à toutes les spécifications. C'est à ce stade que se bâtit la partie II A 4 du dossier pharmaceutique. A ce niveau, le test de dissolution in vitro est capital : il permet de définir les éléments de comparaison entre les lots d'essais et la spécialité de référence.

Stade lots pilotes ou lots de validation (préindustriel) : Il faut prévoir deux à trois tailles de lot, avec deux lots de principe actif (PA) au minimum. Le lot de validation sera d'au moins 10% du lot industriel ; l'idéal serait environ 50% et même un lot de taille industrielle dans le site de fabrication définitif. Le lot destiné à l'étude de biodisponibilité/bioéquivalence doit être d'au moins 10 % de la taille du lot industriel avec un minimum de 100 000 unités (comprimés ou gélules) et doit être fabriqué sur un site industriel pharmaceutique. C'est à ce stade que se bâtit la partie II B 3 du dossier pharmaceutique.

Stade de lots industriels (post AMM) : Il est impératif de fournir les résultats de validation des 3 premiers lots industriels de façon à démontrer la qualité de la reproductibilité des lots industriels fabriqués après les lots ayant servi à la bioéquivalence.

I-2.2.3. Étude de bioéquivalence :

Les études de bioéquivalence ne concernent pas toutes les formes pharmaceutiques, elles sont régies par une réglementation particulière. Sauf cas particuliers, les études sont conduites en dose unique dans les conditions d'utilisation du médicament princeps. Le plan d'étude et la méthode analytique utilisés doivent permettre de mesurer les vitesses d'absorption et les fractions biodisponibles du principe actif conformément à la réglementation en vigueur.

II- LE MARCHÉ PHARMACEUTIQUE :

L'industrie pharmaceutique mondiale a amorcé ces dernières années un virage majeur face aux bouleversements du secteur. Un ensemble de facteurs incluant la croissance dynamique des dépenses de soins des pays émergents, les besoins des pays développés qui restent toujours aussi importants (vieillesse de la population, et de ses pathologies associées, ainsi que du coût des nouveaux traitements), les besoins médicaux non satisfaits favorise la

mutation du secteur. En 2010, le marché mondial du médicament fut évalué à environ 870 milliards de dollars de chiffre d'affaires, en croissance de 5,8 % par rapport à 2009. Le marché américain (États-Unis) reste le plus important avec 39 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Espagne et Royaume-Uni), qui réalisent 17,5 % du marché mondial, le Japon (11 %) et les pays émergents (Chine et Brésil, 6% de part de marché).

Tableau II : Les dix premiers groupes pharmaceutiques mondiaux en 2010.

		Chiffres d'affaires (en Milliards USD)	Part de marché
1	Pfizer (Etats-Unis)	55,3	7,0%
2	Novartis (Suisse)	46,7	5,9%
3	MercK & Co (Etats-Unis)	38,5	4,9%
4	Sanofi-Aventis (France)	35,9	4,5%
5	Astra Zeneca (Royaume-Uni)	35,5	4,5%
6	Glaxo Smith Kline (Royaume-Uni)	33,6	4,3%
7	Roche (Suisse)	32,7	4,1%
8	Abbott (Etats-Unis)	26,8	3,4%
9	Johnson&Johnson (Etats-Unis)	23,8	3,0%
10	Lilly (Etats-Unis)	22,1	2,8%
Total des dix premiers laboratoires		351,0	44,4%

Source : IMS Health.

Selon EP Vantage d'Evaluate Pharma, Sanofi prendrait dès 2012 la première place du classement mondial des laboratoires pharmaceutiques et la conserverait jusqu'en 2016. Novartis resterait second et Pfizer glisserait de la première à la troisième place. Cette inversion à la tête du classement s'expliquerait par l'expiration du brevet de Lipitor/Tahor (atorvastatin /atorvastatine) de Pfizer et par l'acquisition de Genzyme par Sanofi.

II-1. LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE AU MAGHREB :

Avec un marché d'environ 3 milliards d'euros en 2010 et estimé à 3,5 milliards à l'horizon 2015, le Maghreb s'impose comme l'une des zones les plus dynamiques du continent. En septembre 2011, le magazine « **Jeune Afrique** » a effectué le classement des 10 premiers producteurs de médicaments au Maghreb selon le chiffre d'affaires, les résultats sont présentés dans le tableau III suivant :

Tableau III : Les 10 plus grands producteurs pharmaceutiques du Maghreb en 2011.

Rang en Afrique	Société	Pays	Chiffre d'affaires 2009 (en millions d'euros)
9	BIOPHARM	Algérie	223
13	LAPROPHAN	Maroc	157
14	SAÏDAL	Algérie	134
17	SANOFI-AVENTIS MAROC	Maroc	128
18	MAPHAR	Maroc	127
23	SOTHEMA	Maroc	92
28	PROMOPHARM	Maroc	45
30	ADWYA	Tunisie	38
32	WINTHROP PHARMA	Tunisie	33
34	SIPHAT	Tunisie	32

II-2. MARCHE PHARMACEUTIQUE MAROCAIN :

Avec 35 entreprises en 2010, le Maroc est devenu très concurrentiel. La production de génériques est l'activité la plus lucrative, la plus prometteuse (seulement 27 % du marché chérifien), et la plus ouverte à l'export, contrairement aux médicaments sous licence. Et l'introduction de tests obligatoires de bioéquivalence dans la réglementation marocaine, afin d'atteindre l'objectif fixé par les autorités de 60 % à 70% de génériques d'ici à 2015, « devrait profiter aux fabricants locaux ». Le taux de satisfaction de la demande intérieure qui était de 80 % en 2006 s'est contracté à 70 % aujourd'hui. En effet, les génériques ont représenté 25% du marché pharmaceutique marocain privé en volume (58,6 millions de boîtes) et en valeur (2,5 milliards de DH). Dans le marché public, ils représenteraient 70 à 90% en volume. De 2003 à 2007, les génériques ont réalisé une hausse de 65% en volume et 51% en valeur. Sur le marché national, plus de 50% des médicaments génériques vendus sont des antibiotiques.

Tableau IV : Évolution du marché pharmaceutique marocain. (Source : IMS Health)

Année	1985	1995	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nbre unités de production	20	23	22	35	35	35	35	35	36
Production (millions unités)	104	155	178	192	203	227	259	279	282
CA global (milliards de DH)	0,8	3,5	4,09	4,9	5,3	6,1	7	7,7	7,9

CA global : marché privé, hors hôpitaux et alimentation infantile.

Notons que l'industrie pharmaceutique marocaine est classée par l'OMS dans la zone Europe.

Tableau V : SECTEUR PHARMACEUTIQUE MAROCAIN :	LES CHIFFRES CLES DE 2010
Nombre de laboratoires	36
Chiffre d'affaires global	7,9 milliards de DHS
Emplois directs et indirects dans l'industrie pharmaceutique	40 000
Investissements depuis 1998	300 millions de DHS/an
Nombre d'unités produites	282 millions d'unités
Couverture par la fabrication locale	65% de la demande
Exportations	8 à 10% de la production
Nombre de pharmacies	11 000 environ
Consommation par habitant	400 DHS/an environ

Source : AMIP (Association marocaine de l'Industrie pharmaceutique).

III- GÉNÉRIQUES ET GÉNÉRICATIONS :

Un médicament générique est la copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par l'expiration de la protection conférée par le brevet de propriété intellectuelle couvrant le principe actif original. La notion de « Generics drugs » a été énoncée en 1984 en définissant les génériques comme étant des spécialités avec le même principe actif qualitativement et quantitativement (l'excipient pouvant être différent), la même forme pharmaceutique, les mêmes indications, et avec la bioéquivalence établie.

III-1. LA DÉFINITION DU MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE [23]:

III-1.1. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

L'OMS préfère quant à elle la notion de médicaments « **multisources** » qui sont des médicaments équivalents du point de vue pharmaceutique, mais pas nécessairement du point de vue thérapeutique. Les médicaments multisources qui sont thérapeutiquement équivalents sont interchangeables. Des médicaments sont pharmaceutiquement équivalents s'ils contiennent la même quantité du ou des même(s) principe(s) actif(s) sous la même forme galénique, s'ils satisfont à des normes identiques ou comparables et s'ils sont destinés à être administrés par la même voie.

III-1.2. En Europe :

Le concept de copie est défini par les textes communautaires (**directive 87/21 du 22 décembre 1986**) et par le droit interne, article **R. 5133-1** du Code de la Santé Publique, par les termes de « spécialité essentiellement similaire », c'est à dire présentant :

- la même composition qualitative et quantitative en principes actifs,
- la même forme pharmaceutique,
- le cas échéant, la démonstration de la bioéquivalence avec le premier produit a été réalisée par des études appropriées de biodisponibilité.

III-1.3. La Définition Marocaine :

La définition marocaine du médicament générique a été formulée dans la loi 17-04 portant nouveau code du médicament et de la pharmacie. Elle reprend également les grandes lignes de la définition européenne du médicament générique : la spécialité générique d'un princeps est « une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité princeps a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ; les différentes formes orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique ». On distingue différents types de génériques : les **génériques intégraux** (copies complètement identiques à la spécialité princeps (principe(s) actif(s) et excipients)), les **génériques équivalents** (copies qui s'efforcent de restituer l'activité thérapeutique originale mais qui peuvent présenter une modification dans la formulation), les **génériques-plus** (copies améliorées, sur le plan du dosage, de la forme galénique ou de la tolérance).

III-2. LE PRIX DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES :

Au Maroc, le ministère de la santé exige, pour octroyer l'AMM, que le prix du générique soit inférieur d'au moins 30% du Prix Public Marocain (P.P.M.) du princeps pour le premier générique, d'au moins 5% du (P.P.M.) de l'avant dernier générique commercialisé pour le dernier générique[24]. En plus de l'absence de frais de recherche, la baisse des prix des

matières premières au niveau mondial et la guerre des prix (menée par les laboratoires pour gagner des marchés), expliquent le faible prix d'un médicament générique par rapport à celui du princeps correspondant.

III-3. INTÉRÊTS DES MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES :

- **Intérêt pour la Population :** Accès plus large aux médicaments, baisse du risque de rupture de stocks, économie pour les patients.
- **Intérêt pour les Prescripteurs :** Plus de choix pour la prescription, garantie de l'achat et de l'utilisation des médicaments, meilleure observance, surtout en cas de pathologie chronique.
- **Intérêt pour la Santé publique :** A budget égal, acquisition d'un grand volume de médicaments (diversité et quantité).
- **Intérêt pour les institutions d'assurance-maladies :** Réduction des coûts de remboursement des médicaments.
- **Intérêt pour l'Industrie Pharmaceutique :** Simplification de la mise sur le marché d'un médicament, extension des marchés, rentabilité relativement sûre.
- **Intérêt pour les Pharmaciens d'officine:** Diversité de choix dans le conseil, augmentation relative de la dispensation.

Les médicaments génériques constituent donc une voie incontournable d'une part pour faciliter l'accès aux soins pour la population et notamment les plus démunis, d'autre part pour équilibrer les comptes des systèmes d'assurance maladie et assurer leur viabilité. Quelque part, les médicaments génériques peuvent constituer un rempart contre la contrefaçon de médicaments.

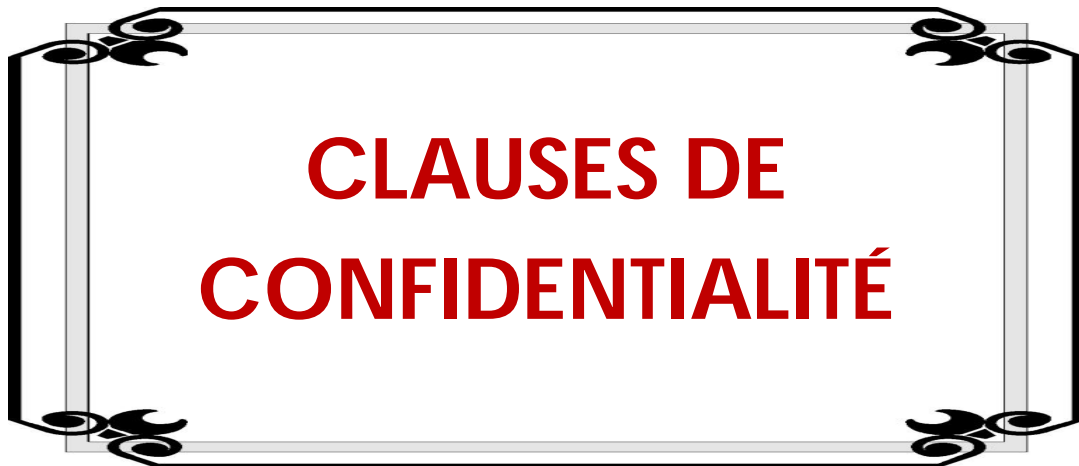
III-4. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES DE L'EXPLOITATION DES GÉNÉRIQUES [25] :

Selon l'OMS, un « médicament générique » peut être commercialisé lorsqu'il n'y a pas de brevet déposé dans le pays sur le produit de marque, lorsque le brevet a expiré, lorsqu'il

n'existe pas de législation protégeant la propriété intellectuelle ou lorsqu'une licence volontaire ou obligatoire a été accordée pour permettre de contourner le brevet. Le secteur des médicaments, comme tout secteur industriel, est régi par l'accord ADPIC (Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce de Marrakech), conclu en 1994, dans le cadre de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et dont le Maroc est signataire depuis 1996. Pour pouvoir passer outre les brevets, on dispose de possibilités légales telles les « Licences obligatoires » et autres exceptions.

III-5. LE MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE AU MAROC :

Les génériques représentent aujourd'hui environ 27% du marché pharmaceutique Marocain privé en volume et en valeur. Dans le marché public, ils représenteraient 70 à 90% en volume ; par comparaison elle était de 41% en Allemagne et de 49,3% au Royaume uni en 2006. On les retrouve essentiellement dans certaines sous classes thérapeutiques où ils continuent de se développer (antibiotiques, antiulcéreux, antiallergiques, anti-inflammatoires/antipyrétiques...). L'analyse de la part et l'évolution des médicaments Princeps et Génériques en unités vendues en pharmacies entre 2001 et 2007, met en évidence la trop lente évolution de la consommation des médicaments génériques par rapport aux princeps.



Ce travail de thèse, comme nous l'avons précisé au tout début de ce document, s'inscrit dans une politique de reformulation d'un produit des Laboratoires pharmaceutiques GALENICA nommé ETHIONAL®. A terme, les résultats devraient, après perfectionnement et approfondissement si nécessaire, servir dans la constitution d'un dossier technique en vue de la modification de l'Autorisation de mise sur le Marché (A.M.M.). Et pour mener à bien notre mission, nous avons eu besoin de certaines données classées normalement confidentielles. Par ailleurs les résultats obtenus ici, tels que les formules, les procédés de fabrication, les résultats des tests pharmacotechniques, certaines procédures d'explorations physicochimiques ainsi que certaines normes internes sont également des données jugées confidentielles. La publication intégrale de toutes ces données serait, bien entendue, préjudiciable aux Laboratoires GALENICA. D'autre part, cacher tous les résultats obtenus au cours de cette étude enlèverait à notre thèse toute dimension pédagogique.

Afin de concilier ces deux problèmes il a été jugé, de commun accord, important de masquer certaines données afin de satisfaire toutes les parties.

I- MASQUAGE DES FORMULES :

Seules les parties quantitatives des formules ont été masquées. Les valeurs numériques sont remplacées par des lettres q et Q ; les lettres « **q** » sont mises pour les quantités unitaires (par comprimé) tandis que les lettres « **Q** » remplacent les quantités correspondant au lot essai en question. Chaque lettre est suivie de deux chiffres en indice séparés par un trait d'union. Le premier indice correspond au numéro de la formule (la formule initiale, celle de la dragée, est considérée comme la formule 0) et le deuxième correspond au numéro attribué à l'excipient concerné.

Exemple1 : **q_{5.3}** est mis pour indiquer la **quantité** (en mg) par comprimé, de l'**excipient 5** (Dioxyde de Silice colloïdale : AEROSIL®) dans la **Formule 3**.

Exemple2 : **Q_{2.1}** est mis pour indiquer la **quantité** (en kg) par lot essai, de l'**excipient 2** (Cellulose microcristalline : AVICEL PH102®) dans la **Formule 1**.

II- MASQUAGE DE CERTAINS NOMS ET NUMÉROS DE LOT :

Ce masquage à concerné uniquement les 13 autres produits enrobés actuellement commercialisés par GALENICA et ayant été utilisés dans la partie diagnostique de notre étude. Ils sont listés dans la partie « **méthodes** », mais au niveau des « **Résultats** », les noms furent modifiés, remplacés par un code de deux lettres majuscules afin que l'on ne puisse pas savoir à quel produit appartient un résultat donné. Les numéros de lot des médicaments, excipients, principes actifs, réactifs et solvants sont tout simplement enlevés de ce document.

Toutes ces modifications furent donc faites dans le souci de protéger la confidentialité de certaines données tout en satisfaisant la dimension pédagogique de cette thèse.

" Je me suis imposé la loi de ne procéder jamais que du connu à l'inconnu, de ne déduire aucune conséquence qui ne dérive immédiatement des expériences et des observations"

A.L. Lavoisier (1743-1794)



**LOCAUX, MATÉRIELS
ET
MÉTHODES**

L'étude a été organisée en trois grandes étapes : l'**étude rétrospective de l'ancienne formule** d'abord, et le **développement galénique** ensuite (précisément la recherche de la formule optimale selon l'approche classique ; puis la confirmation de la nouvelle formule par validation), et enfin la **validation de la méthode de d'identification et de dosage** de l'éthionamide dans la nouvelle formule.

Qui parle de reformulation parle du passage d'une formule initiale (à modifier) à une formule finale (nouvelle formule développée). Il est donc primordial de connaître d'abord les caractéristiques de l'ancienne formule (formule initiale) et de fixer les caractéristiques de la formule modèle à atteindre (cahier des charges). S'il est facile de connaître les propriétés de l'ancienne formule par une étude simple en se basant sur son dossier technique ou simplement son dossier de fabrication, les caractères de la nouvelle formule découlent, quant à elles, d'un compromis entre les valeurs de paramètres jugées idéales, les paramètres des autres produits pelliculés dont les caractères sont jugés très satisfaisants, et les valeurs conformes optimales obtenues au cours de la formulation.

Dans cette partie « **Locaux, Matériels & Méthodes** », nous commencerons par présenter dans une première section le site d'accueil de notre étude, en particulier les locaux qui ont servi aux diverses opérations. La seconde section sera consacrée à la présentation des matériels utilisés dans le cadre de cette étude. Et pour finir, nous détaillerons dans la troisième section, la méthodologie adoptée pour mener ce projet à bien.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication [26], les locaux et matériels doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de manière à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Deux préoccupations pour leur plan, leur conception, leur agencement et leur utilisation: adaptation aux objectifs de productivité ; et prévention des atteintes à la qualité des produits. Pour cela, il y a nécessité de:

- *concevoir des locaux* tels qu'ils permettent une maîtrise aisée du flux des matières
- *qualifier les équipements*, préalable indispensable à la *validation des procédés*;
- un *nettoyage* et un *entretien du matériel* parfaitement maîtrisés.

En ce qui concerne le site d'accueil de notre travail de thèse:

- **Locaux :** le site d'accueil de ce travail est un Laboratoire pharmaceutique nommé GALENICA et spécialisé dans la fabrication de médicaments génériques qu'il développe lui-même, et d'autres médicaments fabriqués sous licence. Les locaux utilisés sont d'une part ceux du département de « **Développement** », et d'autre part ceux du développement galéniques réservés dans les « **services de production** ». Et pour finir, les contrôles de qualité furent réalisés au niveau du « **Laboratoire de contrôle de qualité** ».
- **Matériels utilisés :** il s'est agit de « **matériels de formulation** », de « **matériels de contrôle pharmacotechnique** », et de « **matériels de contrôle analytique** » des produits pharmaceutiques.
- **Méthodes :** la méthodologie adoptée pour cette étude de développement est « **l'approche classique** » que nous avons expliquée plus haut dans la « **Partie introductive** ».

I- LES LOCAUX :

I-1. PRÉSENTATION DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES GALENICA

Les Laboratoires Pharmaceutiques GALENICA est une société anonyme créée en 1978, elle constitue aujourd'hui l'un des piliers de l'industrie pharmaceutique marocaine (capacité globale de fabrication de l'ordre de 50 millions d'unités). GALENICA est spécialisée dans le développement, la fabrication, la promotion et la vente de médicaments génériques pour le marché marocain mais aussi pour des marchés étrangers. GALENICA étudie et développe en permanence les futurs médicaments appelés à devenir des génériques, on y développe non seulement des médicaments dits OTC, mais aussi de nombreuses spécialités soumises à ordonnance dans les domaines de la gastro-entérologie, infectiologie, métabolisme, cardiologie...

Le site de production où nous avons mené notre travail, fut inauguré en 2008. Il s'agit d'un site moderne et très bien équipé, en accord avec les standards internationaux. Les infrastructures du site industriel reposent sur une unité couvrant 20 000 m² répartis comme suit : **Production** [Service des Formes sèches (3500m²), Service des β -lactamines (2000m²), Service des Formes liquides et pâteuses (2200 m²)], le **Laboratoire de Contrôle Qualité** (700m²), le **Service Assurance Qualité** (500m²), le **Service Technique** (2500m²), le **Magasin des matières premières** et le **Magasin des produits finis** (8000m²), les **Vestiaires** (600m²).

Le service de développement est composé de deux unités : « **l'unité analytique** » et « **l'unité des essais galéniques** » (disposant d'une salle dédiée au niveau de chaque service de production avec du matériel adapté aux petites quantités). Les locaux de fabrication sont conformes aux dernières normes et exigences réglementaires relatives à la fabrication des médicaments (GMP et BPF Edition 2012).

I-2. LES LOCAUX UTILISÉS POUR LE DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE :

Tous les locaux du site furent construits dans le respect des **Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain** (BPF). Les locaux que nous avons utilisés pour le développement pharmaceutique peuvent être organisés en trois unités.

I-2.1. L'unité des essais analytiques :

Il s'agit d'une unité du service de développement, consacrée aux études analytiques (du princeps et du générique) s'inscrivant dans le cadre du développement, en vue de constituer le dossier technique du nouveau médicament. Conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et de Fabrication (BPF), les locaux de l'unité analytique comprennent une grande salle munie de paillasse, de lavabos et d'éviers, de tables, d'armoires de stockage, de réfrigérateurs....

I-2.2. L'unité des essais galéniques :

Localisée au niveau des services de production, il s'agit d'ateliers de surface convenable dédiés exclusivement aux essais galéniques. On en distingue un au niveau de chaque service de production, en fonction de la forme pharmaceutique en cours de développement (forme sèche ordinaire, liquide, pâteuse, effervescente, bêta-lactamine). Respectant également les dispositions des BPF, ces locaux sont équipés de matériels de production de taille relativement modeste, plus adaptés aux essais de modeste taille. Toutefois, il est à noter que les étapes de compression et d'enrobage ont été exécutées dans des ateliers équipés réservés à la production de routine.

I-2.3. Le laboratoire de contrôle de qualité (LCQ) :

La totalité des contrôles analytiques que nous avons effectués au cours de ce travail ont eu lieu au niveau du Laboratoire de Contrôle de Qualité (LCQ), indépendant par rapport aux services de Production, et en accord avec les normes des BPF et BPL. Le LCQ est doté de deux services analytiques : le service d'Analyses physico-chimiques et le service d'Analyses Microbiologiques. Le service d'analyses physicochimiques est composé de : une salle de pesées, une salle d'analyse par HPLC et Infrarouge, une salle d'analyse par CPG, une salle centrale (munie de paillasses, lavabos, hottes, armoires à réactifs, réfrigérateurs....) pour les préparations et autres titrations volumétriques, une salle d'appareils de titration-identification-contrôles pharmacotechniques, une salle de verreries...

Précisons que les locaux sont alimentés en eau purifiée ; tous les ateliers sont équipés de capteurs métrologiques indiquant la température, la pression et l'humidité dans chaque enceinte.

II- MATÉRIELS

Les matériels que nous avons utilisés au cours de ce travail sont *qualifiés* et les protocoles de leur utilisation sont *validés*, en accord avec les normes de la *Pharmacopée*. Ces matériels peuvent être classés en trois catégories : les **matériels de formulation et de production**

galénique, les matériels de contrôle pharmacotechnique, et les matériels de contrôle analytique.

II-1. LES MATÉRIELS DE FORMULATION GALÉNIQUE :

Certains d'entre eux ont des dimensions réduites, adaptées à la fabrication des lots de taille modeste (lots essais) et sont dédiés aux opérations de développement. Par contre d'autres sont communs, de taille standard, non dédiés, utilisés aussi bien pour le développement que pour la production de routine. Les principales machines utilisées sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Les principaux matériels utilisés dans les mises en forme galénique.

Nom/ Marque	Fabricant/Pays	Rôle	Conditions d'utilisation
Mélangeur-malaxeur planétaire COLLETTE™, modèle MP 45	COLLETTE	Mélangeage à sec/ malaxage de matières pulvérulentes.	BPF, Choix de la vitesse de travail (V1 à V4)
Granulateur rotatif LB BOHLE, Type BTS 200	L.B. BOHLE GmbH/ Allemagne	Division granulaire de la masse de poudre mouillée après malaxage.	BPF
Étuve de séchage Chariot et plateaux	-	Séchage de produits (poudre) humide étalés sur des plateaux inox montés sur chariots.	BPF, Étalement (épaisseur de la couche), Paramétrage de la température et de la durée de séchage
Granulateur oscillant FREWITT, Modèle MG627, Grille n°1,5	FREWITT/ Suisse	Calibrage à sec des grains	BPF
Machine à comprimer rotative FROGERAIS, type MR20	FROGERAIS/ France	Compression pour les essais des formules 1 et 2.	BPF, Réglage du poids unitaire du comprimé, de la force de compression, de la vitesse de compression.
Machine à comprimer rotative KORSCH	KORSCH AG/ Allemagne	Compression de l'essai de la formule 3 et du lot pilote de validation	BPF, Réglage du poids unitaire du comprimé, de la force de compression, de la vitesse de compression.
Mélangeur (Agitateur) mécanique à hélices	-	Préparation du liquide d'enrobage	BPF,
Turbine enrobeuse NR COTA 39 A (Pompe péristaltique, Tuyauterie, Cuve du liquide d'enrobage)	N.R. INDUSTRIES Co.,LTD	Enrobage des comprimés	BPF, Température de l'air : entrant=80°C, sortant=54°C. T° turbine : 54°C Vitesse rotation turbine : 4trs/min au démarrage puis augmentation progressive jusqu'à 6trs/min. Débit : 9 ml/min Pression : 1.4 kg/cm ²

Une description relativement complète des matériels sus-listés est présentée en ANNEXE 2.

II-2. LES MATÉRIELS DE CONTRÔLE PHARMACOTECHNIQUE :

Il s'agit de matériels décrits par la *Pharmacopée* pour les contrôles des paramètres pharmacotechniques de chacune des formules issues des différents essais. Ces matériels sont qualifiés et les protocoles validés, comme l'exige la *Pharmacopée*. Les principaux appareils utilisés sont présentés dans le tableau VII suivant.

Tableau VII: Les principaux matériels utilisés dans le contrôle pharmacotechnique des différentes formules.

Nom/ Marque	Fabricant/Pays	Rôle	Conditions d'utilisation
Duromètre ERWEKA TBH- 220D	ERWEKA/Allemagne	Mesure du diamètre et de la résistance à la rupture diamétrale des comprimés.	BPF, Mode de mesure : 1, Vitesse : 2,3mm/sec
Friabilimètre ERWEKA TAR 220.	ERWEKA/Allemagne	Essai de friabilité des noyaux	BPF, 100 tours à une vitesse de 25 tours/min
Dissolumètre ERWEKA DT6R	ERWEKA/Allemagne	Essai de libération du P.A.	BPF, T° du bain : 37°C Vol. de solution: 750ml.
Balance analytique METTLER TOLEDO MS105	METTLER-TOLEDO AG/Suisse	Mesure de poids et analyse statistique (Uniformité du poids)	Bonnes pratiques de pesage
Agitateur FRITSCH Tamis FRITSCH	FRITSCH GMBH/ Allemagne	Détermination du profil granulométrique de la poudre par la méthode des tamis	BPF, Régime permanent <i>Amplitude des secousses</i> :2 mm
Balance METTLER TOLEDO PM30	METTLER-TOLEDO AG/Suisse	Mesure de poids dans la détermination du profil granulométrique de la poudre par la méthode des tamis	Bonnes pratiques de pesage
Désagrégomètre ERWEKA ZT322	ERWEKA/Allemagne	Essai de désagrégation des comprimés.	Température du bain : 37°C.
Pied à coulisse numérique MITUTOYO, Modèle ABSOLUTE DIGIMATIC	MITUTOYO/Japon	Mesure des dimensions des comprimés (nus et enrobés).	BPL, Protocole d'utilisation

II-3. LES MATÉRIELS D'ANALYSES PHYSICOCHIMIQUES :

Tout comme dans les cas précédents, les matériels utilisés pour les analyses physico-chimiques des formulations sont qualifiés et leurs protocoles d'utilisation validés, en conformité avec la *Pharmacopée*. Les principaux appareils utilisés sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII: les principaux matériels utilisés dans le contrôle physico-chimique des différentes formules.

Nom/ Marque	Fabricant/Pays	Rôle	Conditions d'utilisation
Spectrophotomètre UV Visible Lambda 20 PERKIN ELMER	PERKIN ELMER/USA	Mesure de l'absorbance dans l'essai du P.A dans les comprimés enrobés.	BPL, Protocole d'utilisation $\lambda_{\max} = 290$ nm. Cuve en quartz, Trajet optique 1 cm ; Blanc = Méthanol.
Appareil de titration par Karl Fisher : TITRANDO 809	METROHM AG/ Suisse	Titration de l'eau dans une poudre par la méthode de Karl Fisher	BPL, Protocole d'utilisation
Dessiccateur à Infrarouge METTLER TOLEDO	METTLER-TOLEDO AG/Suisse	Détermination du taux d'humidité dans une poudre par la méthode de perte à la dessiccation.	BPL, Protocole d'utilisation
Balance analytique METTLER TOLEDO MS105	METTLER-TOLEDO AG/Suisse	Mesure de poids et analyse statistique (Uniformité du poids)	Bonnes pratiques de pesage
Agitateurs magnétiques	-	Homogénéisation de solutions	BPL, Protocole d'utilisation
Agitateurs Vortex	-	Homogénéisation de solutions	-
pH-mètre	-	Préparation de solutions tampon	BPL, Protocole d'utilisation
Homogénéisateur ultrasonique FRITSCH	FRITSCH/Allemagne	Homogénéisation, dégazage, dispersion, accélération de dissolution/désagrégation de particules en suspensions.	-

Autres : Bêchers, Fioles jaugées, Erlenmeyers, Pipettes, Pissettes, Mortiers et pilons, Entonnoirs, Filtres en papier, Tubes à essai, flacons bouteilles de laboratoire, papier buvard, Spatules métalliques, Parafilm ...

II-4. MATIÈRES PREMIÈRES ET RÉACTIFS UTILISÉS

Tableau IX: *les principaux réactifs et matières premières utilisés dans les contrôles physicochimiques des différentes formules.*

Produit	Pays/ Fournisseur	Rôle
Éthionamide base	-	Principe actif : préparation des gammes d'étalonnage, de FPR et de PAS dans la validation.
Méthanol	Allemagne	Solvant pour l'essai d'uniformité de teneur et la validation de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule. Solvant pour l'essai de libération du principe actif.
Acide chlorhydrique	Allemagne	Solution pour le test de gastro-résistance.
Potassium dihydrogène orthophosphate (KH₂PO₄)	Allemagne	Préparation du tampon pH 6.8 pour le test d'entérosolubilité, et le test de libération du P.A. Préparation de la gamme d'étalonnage de l'éthionamide dans le test d'entérosolubilité et la validation de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule.
Di-Sodium hydrogène orthophosphate	Allemagne	Préparation du tampon pH 6.8 pour le test d'entérosolubilité, et le test de libération du P.A. Préparation de la gamme d'étalonnage de l'éthionamide dans le test d'entérosolubilité et la validation de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule.
Eau purifiée (H₂O)	Production interne	Solvant de dilution dans la préparation de réactifs, Solvant pour les tests pharmacotechniques.
Excipients utilisés dans la préparation du placebo pour la validation de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule :		
Éthionamide, Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®), Amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®), Amidon de maïs, PVP 90, Lactose DCL15, Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®), Stéarate de magnésium, Acryl-EZE Orange®, Colorant jaune orangé S.		

III- MÉTHODOLOGIE DE DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE DE LA NOUVELLE FORMULE :

C'est la « **méthode classique** » qui fut adoptée pour aborder ce projet de développement pharmaceutique d'une nouvelle formule en remplacement de la forme dragéifiée. Le travail fut scindé en trois grandes parties : la première a consisté à une **étude rétrospective de la forme dragéifiée** d'ETHIONAL®250 mg et des autres produits enrobés produits par GALENICA, la deuxième partie fut réservée à la **formulation proprement dite**, et en troisième partie il a été question de **valider la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide** dans la nouvelle formule pelliculée.

Logiquement, avant de corriger les défauts de l'ancienne formule, il va falloir commencer par les diagnostiquer. Il s'avère donc important de commencer ce projet en menant en premier lieu une étude permettant de diagnostiquer réellement les défauts à corriger sur le noyau de la forme dragéifiée. Il s'agit d'une étude rétrospective essentiellement statistique menée sur les cinq derniers lots commerciaux d'ETHIONAL® 250mg Dragées.

III-1. ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE LA FORMULE EN VIGUEUR :

L'objectif de cette étape de travail est essentiellement diagnostique. Il s'agit de récolter les différentes caractéristiques galéniques, pharmacotechniques, procédé de fabrication, analytiques... de l'ancienne formule. Les informations recueillies seront classées et analysées afin de déterminer les paramètres à modifier (composition et processus de fabrication) et chercher les différentes voies de modification possibles.

Les études menées ici sont de deux types : une étude pharmacotechnique et une étude physico-chimique.

III-1.1. Récolte des données :

Normalement après la fabrication de chaque lot de médicament, le dossier de lot est traité selon une procédure interne spécifique au niveau d'un certain nombre de services puis archivés au niveau de la documenthèque [26]. Donc la récolte des données sur chaque lot dont

le dossier est déjà archivé commence par la récupération du dossier en question, selon une procédure de déclassé. C'est de cette manière que les cinq dossiers de lot d'ETHIONAL® et ceux des autres produits enrobés ont été récoltés. Une fois les dossiers réunis, ils sont soigneusement scrutés afin de relever les différentes données caractéristiques du produit à savoir :

III-1.1.1. Récolte des données pour l'ETHIONAL 250mg Dragées®:

- **Procédé de fabrication :** Schéma de fabrication, Conditions opératoires, Matériels utilisés et locaux réservés, Mesures particulières...
- **Formule (qualitative et quantitative):** Principe actif (Éthionamide), Différents excipients,
- **Contrôle de qualité :**
 - **Contrôle des Matières Premières (MP):** Mode de prélèvement, Mode opératoire & Matériels utilisés, Normes, Résultats et Commentaire ;
 - **Contrôle des Produits Semi Œuvrés (PSO, Mélange à comprimer) :** Dosage de l'éthionamide (Matériels utilisés, Mode opératoire, Expression des résultats, Normes, Commentaires), Détermination du taux d'humidité.
 - **Contrôle en cours de compression (IPC) :** Caractères organoleptiques, Uniformité de poids, Dureté, Temps de délitement, Taux de friabilité,
 - **Contrôle du Produit Semi Fini (PSF, comprimés nus avant enrobage) :** Caractères organoleptiques, Uniformité de poids, Dosage de l'éthionamide, Dureté, Temps de délitement, Taux de friabilité,
 - **Contrôle en cours de dragéification :** gain de poids ;
 - **Contrôle des comprimés dragéifiés :** Caractères organoleptiques, Uniformité de poids, Dosage de l'éthionamide, Test de gastrorésistance, Test d'entérosolubilité.

Dans le souci d'approfondir le diagnostic et mieux définir le modèle de la nouvelle formule, il a été jugé important d'étendre l'étude rétrospective aux autres produits enrobés qui sont actuellement fabriqués dans les Laboratoires GALENICA, et dont le noyau est doué d'une bonne comprimabilité. Le but étant de faire une analyse comparée dont le traitement des résultats sera d'un apport significatif dans la formulation (Process de fabrication et Formule).

III-1.1.2. Récolte des données pour les autres produits enrobés :

L'extension de cette étude rétrospective a porté sur 13 produits enrobés dont 11 sont pelliculés (AZ®500mg, CLARIL®500mg, DIABYL®850mg, CLARIL®250mg, DIFAL®25mg, DIFAL50mg®, METROZAL250mg®, METROZAL500mg®, PROFLOX500mg®, RANITIL®150mg, RANITIL®300mg) et 2 sont dragéifiés (BEVIRAN®100mg, BEVIRAN®FORT). Mais pour des raisons de confidentialité, les noms et numéro de lot de chaque produit ont été modifiés (Cf Clauses de confidentialité). Les données récoltées sont :

- **Procédé de fabrication :** Schéma de fabrication, Conditions opératoires, Matériels utilisés et locaux réservés, Mesures particulières...
- **Formule (qualitative et quantitative):** Principe actif, Différents excipients,
- **Contrôle de qualité :**
 - **Contrôle en cours de compression (IPC) :** Caractères organoleptiques, Uniformité de poids, Dureté, Temps de délitement, Taux de friabilité,
 - **Contrôle du Produit Semi Fini (PSF, comprimés nus avant enrobage) :** Caractères organoleptiques, Uniformité de poids, Dosage de l'éthionamide.

III-1.2. Traitement des données :

Le traitement des données a consisté en un classement des résultats de chaque lot, ensuite des études statistiques [27-29] ont été effectuées afin de sortir un résultat moyen global représentatif pour chaque lot puis pour chaque produit considéré. Une fois que cette opération est faite, il devient plus aisé d'interpréter les résultats qui en sont issus.

III-2. DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE DE LA NOUVELLE FORMULE (FORMULATION) :

III-2.1. Développement galénique du noyau :

Il s'est agi ici de déterminer la **formule** (qualitative et quantitative) et le **procédé de fabrication** des noyaux. Dans cette partie, il nous revient donc de justifier les différents choix en ce qui concerne :

- les différents excipients rentrant dans la composition de la formule,
- la quantité respective de chaque constituant de la formule,
- le schéma de fabrication,
- les conditions opératoires.

Au fait, la formule (compositions qualitative et quantitative) et le schéma de fabrication sont intimement liés. D'une part la nature des excipients choisis conditionne le choix du schéma de fabrication. D'autre part le schéma de fabrication dépend en premier du matériel disponible, mais aussi de la nature (fonctionnelle et physico-chimique) des composants, et il peut conditionner leur choix. Il s'agira donc de jauger chacun des deux aspects du développement afin de trouver un juste milieu permettant d'aboutir à un produit aux caractéristiques convenables.

Comme expliqué plus haut, la méthodologie adoptée est « **l'approche classique** » [1, 2, 11, 30]. La première étape à aborder ici est le choix des composants du noyau, notamment les excipients puisque le principe actif restera inchangé (Éthionamide).

III-2.1.1. Le choix des excipients [12, 31-34]:

En addition au principe actif, une série d'excipients sont incorporés au comprimé ; leur rôle est de faire en sorte que les opérations de compression se déroulent de manière satisfaisante et d'assurer que les comprimés fabriqués présentent les propriétés spécifiées. Selon leur principale fonction, les excipients à utiliser dans le comprimé sont subdivisés en différents groupes. Toutefois, un excipient peut affecter de plusieurs façons les propriétés de la poudre ou du comprimé, et plusieurs excipients utilisés dans les formulations des comprimés peuvent

donc être décrits comme multifonctionnels. Les fonctions des types d'excipients les plus couramment utilisés dans les comprimés sont : les **agents de remplissage** (ou **diluants**), les **désagrégeants**, les **liants**, les **glissants**, les **lubrifiants**, les **anti-adhérents**.

Nous chercherons à utiliser le moins d'excipients possible. Pour faire ce choix, nous nous sommes basés sur les données de la littérature [2, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 20, 31-47], les données récoltées lors des études rétrospectives. Nous partirons donc d'une liste d'excipients de laquelle nous choisirons ceux qui nous semblent appropriés au cas spécifique que nous traitons et selon les modalités de disponibilité, de coût, de sécurité, de fonctionnalité, de compatibilité...

Tableau X : Les excipients recommandés en premier dans la formulation de comprimés et de gélules.

Fonction	Excipients	
Diluant/Agent de remplissage :	Lactose monohydrate Phosphate bicalcique dihydroté	Phosphate bicalcique anhydre Cellulose microcristalline
Désagrégeant :	Amidon de maïs Amidon modifié	Glycolate d'amidon sodique Croscarmellose de sodium
Liant :	Polyvinylpyrrolidone (PVP)	
Lubrifiant :	Stéarate de magnésium	Acide stéarique
Glissant :	Dioxyde de silice colloïdal	

III-2.1.1.1. Les composants choisis pour la nouvelle formule :

Tableau XI : Composants des nouvelles formules proposées au cours de la formulation.

MATIÈRE CHOISIE	RÔLE PRINCIPAL/ PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES	JUSTIFICATION DU CHOIX
Éthionamide base	Principe actif	C'est le PA d'ETHIONAL® Dragées. Il nous a été demandé de modifier le type de comprimé en améliorant les paramètres pharmacotechniques. A priori, le PA ne fait pas objet de modification.
	Excipients	Ces excipients ont été choisis en considération : <ul style="list-style-type: none"> • de leur monographie, • des propriétés fonctionnelles recherchées, • de leur compatibilité des entre eux et avec l'éthionamide ; • du schéma de fabrication envisagé, du matériel disponible, • de leur coût et de leur manipulabilité/toxicité, • leur facilité d'acquisition (disponibilité).
Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	Agent de remplissage	
Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®)	Diluant, Liant, Désagrégeant	
Amidon de maïs	Désagrégeant	
PVP 90	Liant	
Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	Glissant (agent d'écoulement)	
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	
Lactose DCL15	liant/diluant	

Donc une fois les composants connus, nous présentons ici les principales informations sur ces produits qui vont nous intéresser dans la formulation. Il est important de préciser que ces informations sont normalement bien connues avant le choix de la formule qualitative ; c'est d'ailleurs elles, entre autres, qui ont motivé le choix de cette composition. Dans cette présentation nous nous intéressons aux caractéristiques fonctionnelles et les applications technologiques de chaque matière.

III-2.1.1.2. Caractéristiques fonctionnelles et applications technologiques des différents excipients utilisés [33]:

a. Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®) :

La cellulose microcristalline est une cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée ; devant par conséquent une poudre une poudre cristalline blanche, inodore, insipide, composée de particules poreuses. Elle est disponible dans le commerce à degrés de granulométrie et d'humidité diverses, pour des propriétés et applications diverses.

- **Catégorie fonctionnelle :** Adsorbant; Agent de suspension; Diluant pour comprimés et gélules; Désintégrant pour comprimés.
- **Applications en formulation pharmaceutique ou en technologie :** la cellulose microcristalline est largement utilisée dans les produits pharmaceutiques, principalement en tant que liant/diluant dans la formulation de comprimés oraux et gélules, il y est utilisé dans les procédés de granulation humide et compression directe. En plus de son utilisation en tant que liant/diluant, la cellulose microcristalline est également douée de propriétés de lubrifiant et de délitant, le rendant ainsi utile en compression.

Tableau XII : Utilisations de la cellulose microcristalline.

Utilisation	Concentration (%)
Adsorbant	20-90
Anti-adhérent	5-20
Liant/diluant pour gélules	20-90
Délitant pour comprimés	5-15
Liant/diluant pour comprimés	20-90

b. Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®) :

L'amidon pré-gélatinisé se présente sous forme de poudre fine à modérément grossière, de couleur blanche à blanc-cassé.

- **Propriétés fonctionnelles :** L'amidon pré-gélatinisé est utilisé comme diluant (pour comprimés et gélules), désagrégeant (pour comprimés et gélules), liant (pour comprimés).
- **Applications en formulation pharmaceutique :** L'amidon partiellement pré-gélatinisé est un amidon modifié utilisé comme liant, diluant et désagrégeant pour des formulations orales de gélules et comprimés. En comparaison avec l'amidon, l'amidon partiellement pré-gélatinisé peut être produit avec de meilleures propriétés d'écoulement et de compression de telle sorte qu'il peut être utilisé comme liant dans les processus en compression sèche ou compression directe. Dans ces procédés, l'amidon pré-gélatinisé s'auto-suffit tant que lubrifiant. Cependant, quand il est utilisé avec d'autres excipients, il peut s'avérer nécessaire d'ajouter un lubrifiant à la formulation. Quoique le stéarate de magnésium à 0,25% m/m soit couramment utilisé à cet effet, des concentrations supérieures à cette valeur peuvent engendrer des effets néfastes sur la dureté et la dissolution des comprimés. Par conséquent, l'acide stéarique est généralement le lubrifiant préféré avec l'amidon pré-gélatinisé.

Tableau XIII : Utilisations de l'amidon pré-gélatinisé.

Utilisation	Concentration (%)
Diluant (gélules)	5-75
Liant pour comprimés (compression directe)	5-20
Liant pour comprimés (granulation humide)	5-10
Désagrégeant pour comprimés	5-10

c. Amidon de maïs :

L'amidon se présente sous forme de poudre fine de couleur blanche à blanc-cassé, inodore et insipide. Il est constitué de très petits granules ou grains sphériques ou ovoïdes dont la taille et la forme sont caractéristiques de chaque variété botanique

- **Propriétés fonctionnelles :** Diluant pour comprimés et gélules ; désagrégant pour comprimés et gélules, liant pour comprimés, agent épaississant.
- **Applications en formulation pharmaceutique :** L'amidon est un excipient polyvalent utilisé principalement dans des formulations de formes solides orales comme liant, diluant et désagrégant. En tant que diluant, l'amidon est utilisé pour la préparation de triturations normalisées de colorants, médicaments puissants (PA en faible quantité), et des extraits d'herbes, pour faciliter les processus ultérieurs de mélangeage ou de malaxage dans les opérations de fabrication.

Dans les formulations de comprimés, la pâte d'amidon fraîchement préparée est utilisée à des concentrations de 3-20% m/m (généralement 5-10%, selon le type d'amidon) comme liant pour la granulation humide. La proportion de liant nécessaire devrait être déterminée par des études d'optimisation, en utilisant des paramètres tels que la friabilité, la dureté, le temps de désagrégation des comprimés, et le taux de dissolution du principe actif. L'amidon est l'un des agents de délitement le plus couramment utilisé pour les comprimés, à des concentrations de 3-25% m/m; la concentration caractéristique est de 15%. Lorsque de l'amidon est utilisé, une étape préalable de granulation est requise dans la plupart des cas pour éviter les problèmes de coulabilité et la ségrégation. Le composé amidon-lactose a été introduit, permettant ainsi l'utilisation de l'amidon granulaire en compression directe, améliorant le processus de compression et le temps de désagrégation des comprimés. Toutefois, l'amidon non prégélatinisé ne se compacte pas bien et a tendance à augmenter la friabilité et le décalottage des comprimés s'il est utilisé à des concentrations élevées. Il a été démontré qu'équilibrer les propriétés élastiques de l'amidon avec des excipients adaptés améliore les propriétés de compaction dans la compression.

d. Le povidone ou Polyvinylpyrrolidone : PVP 90

Le PVP se présente sous forme de poudre fine, de couleur blanc à blanc-crèmeux, inodore ou presque inodore, et hygroscopique. Le PVP 90 est fabriqué par séchage sur tambours et se présente sous forme de plaques qui seront ultérieurement rendues en poudre.

- **Propriétés fonctionnelles :** Désagrégant ; augmentateur de dissolution, agent de suspension ; liant pour comprimés.
- **Applications en formulation pharmaceutique :** En compression, les solutions de PVP sont utilisées comme liant dans les processus de granulation humide. Le PVP est également ajouté sous forme sèche aux mélanges de poudre puis granulé in situ par ajout d'eau, d'alcool ou de solutions hydro-alcooliques. PVP est utilisé comme agent de solubilisation dans les formulations orales et parentérales, et il a été démontré qu'il améliore la dissolution des formes médicamenteuses solides faiblement solubles. Les solutions de PVP peuvent également être utilisées comme agent d'enrobage ou comme liant lors de fixations de principes sur des supports comme des billes de sucre par exemple.

Tableau XIV: Utilisations de PVP.

Usage	Concentration (%)
Transporteur pour principes actifs	10-25
Agent de dispersion	Jusqu'à 5
Collyres	2-10
Agent de suspension	Jusqu'à 5
Liant pour comprimé, Diluant pour comprimé, ou agent d'enrobage	0,5-5

e. Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®) :

Le dioxyde de silice colloïdal est une silice pyrogénée submicroscopique, avec un granulométrie d'environ 15 nm. C'est une poudre amorphe, légère, en vrac, de couleur blanc-bleuté, inodore, insipide.

- **Propriétés fonctionnelles :** Adsorbant, Agent anticaking, Stabilisateur d'émulsion, Glissant (lubrifiant), Agent de suspension, Désagrégant pour comprimés, Stabilisateur thermique, Agent augmentateur de viscosité.
- **Applications en formulation pharmaceutique :** La granulométrie très fine et la large surface spécifique du dioxyde de silice colloïdal lui confèrent des caractéristiques de coulabilité intéressantes qui sont exploitées pour améliorer la

coulabilité des poudres sèches dans de nombreux processus tels que la compression. En formulation des comprimés, le dioxyde de silice colloïdal est utilisé comme désagrégant de comprimés et comme agent adsorbant dispersant pour liquides et poudres.

Tableau XV : Utilisations du dioxyde de silice colloïdal.

Utilisation	Concentration (%)
Aérosols	0,5-2,0
Stabilisateur d'émulsions	1,0-5,0
Glissant (lubrifiant)	0,1-1,0
Agent de suspension et Epaississant	2,0-10,0

f. Stéarate de magnésium:

Le stéarate de magnésium est une poudre très fine, blanc léger, précipitée ou moulu, impalpable, d'une faible densité vrac, ayant une légère odeur d'acide stéarique et un goût caractéristique. La poudre est grasse au toucher et adhère facilement à la peau.

- **Propriétés fonctionnelles :** Lubrifiant pour comprimés et gélules.
- **Applications en formulation pharmaceutique :** Le stéarate de magnésium est essentiellement utilisé comme lubrifiant dans la fabrication de gélules et de comprimés, à des concentrations allant de 0,25% à 5,0% m/m. Le stéarate de magnésium joue donc le rôle de lubrifiant, il empêche l'adhésion et la friction des poudres et permet un meilleur écoulement, il donne aussi au comprimé un aspect brillant, lisse et non poussiéreux, il est ajouté juste avant la compression. Il est également utilisé dans les crèmes protectrices.

g. Le lactose DCL15 :

Il s'agit de l' α -lactose monohydrate pur, aggloméré, présentant de bonnes propriétés de coulabilité et de compression. Il se présente sous forme de poudre ou de particules cristallines de couleur blanche ou blanc-cassé. Le lactose est inodore et légèrement sucré, le pouvoir sucrant de l' α -lactose est égal à 20% de celui du saccharose.

- **Granulométrie :** 10-30% < 75 μ m ; 40-70% < 150 μ m ; 90-100% < 355 μ m ; 100% < 500 μ m.
- **Applications :** liant/diluant pour compression directe, agent de transport pour le remplissage de gélules et de sachets.

III-2.1.1.3. Compatibilité des excipients [48, 49] :

Le succès de la formulation d'une forme pharmaceutique solide stable et efficace dépend de la sélection minutieuse des excipients qui sont ajoutés au principe actif pour faciliter l'administration, promouvoir la libération et la biodisponibilité du médicament et le protéger de la dégradation. L'**analyse thermique** peut être utilisée pour étudier et prévoir toutes les interactions physico-chimiques entre les composants dans une formulation et peut donc être employée pour choisir les excipients chimiquement compatibles. Nous n'avons pas fait cette étude de compatibilité puisque d'une part la littérature reconnaît l'absence d'incompatibilité entre les excipients des listes susmentionnées, et d'autre part ces excipients ont déjà fait l'objet d'études de compatibilité dans le cadre d'autres études de développements et aucun signe d'incompatibilité n'y a été décelé. C'est justement ce qui a justifié notre choix.

A ce niveau du travail, l'étape du choix de la composition qualitative de la formule est *partiellement* close. Le déficit suivant est naturellement celui de la détermination de la formule quantitative optimale.

III-2.1.2. Détermination (choix) des formules (quantitatives) et des schémas de fabrication : « méthode classique » de formulation.

Comme nous l'avons expliqué dans l'introduction, nous avons mené l'étude de formulation en adoptant la « **méthode classique** ». En s'appuyant sur les études menées sur le médicament référence (TRECATOR®), sur le noyau de l'ancienne formule, et sur les autres génériques (pelliculés) actuellement commercialisés, afin de fixer une formule de départ (Formule 1 ou essai n°1) que nous avons améliorée au fil d'un certain nombre d'essais successifs afin de trouver la formule idéale voire optimale, répondant au cahier de charges élaboré.

III-2.1.2.1. Essai n°1

a. Formule :

Tableau XVI: Formule 1.

Taille du lot essai : 8,400 Kg, soit 20 000 comprimés.

FORMULE 1 : NOYAU		Quantité	Pourcent	Quantité
Composition		unitaire	age (%)	(Kg) pour
		(mg)		20 000
				comprimés
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52	5,000
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₁	P ₁₋₁	Q ₁₋₁
	Amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₁	P ₂₋₁	Q ₂₋₁
	Amidon de maïs	q ₃₋₁	P ₃₋₁	Q ₃₋₁
	PVP 90	q ₄₋₁	P ₄₋₁	Q ₄₋₁
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	q ₅₋₁	P ₅₋₁	Q ₅₋₁
	Stéarate de magnésium	q ₆₋₁	P ₆₋₁	Q ₆₋₁
Total :		420	100	8,400

b. Schéma de fabrication :

Schéma n°1

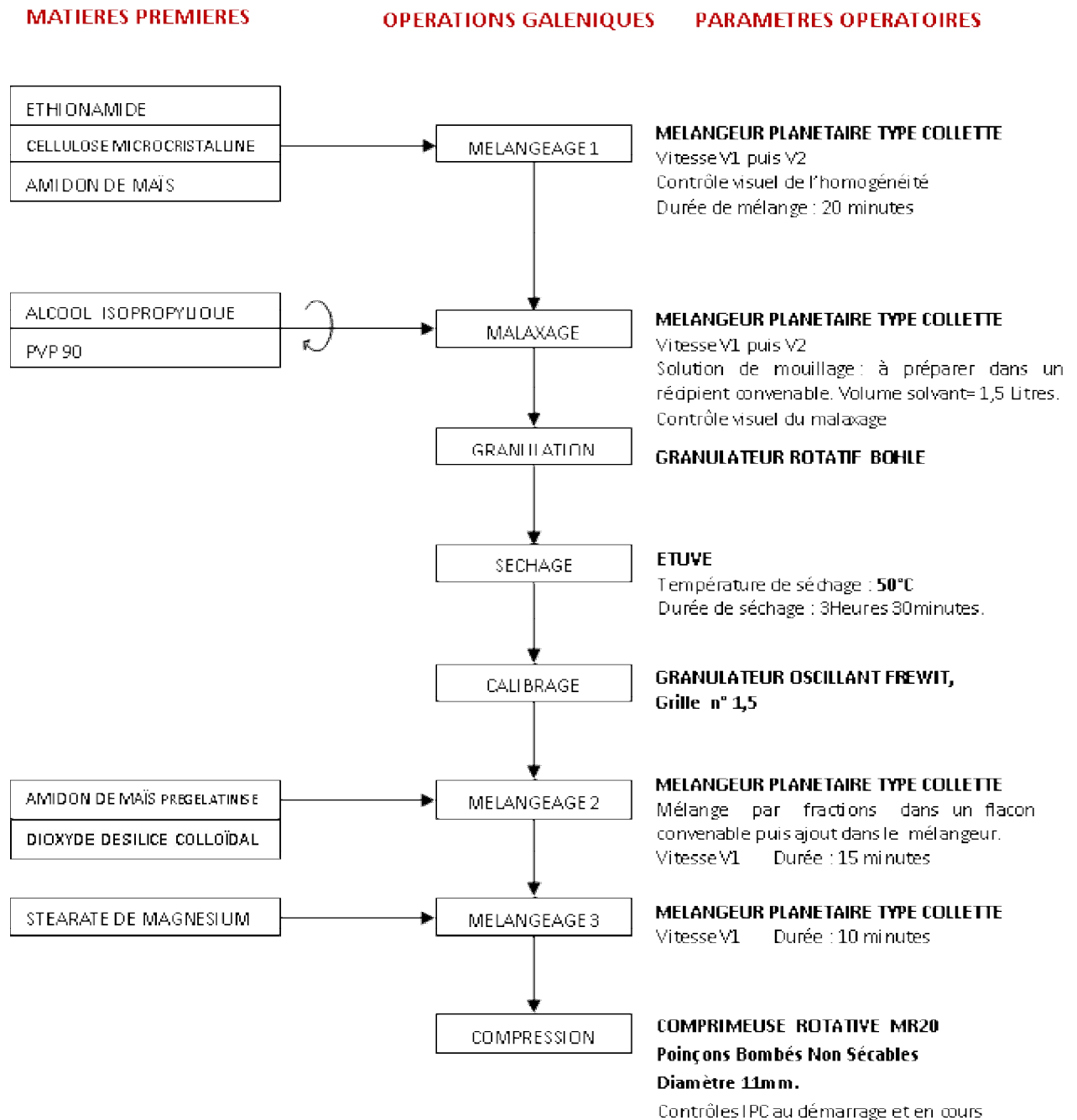


Figure 1 : Schéma de fabrication n°1.

III-2.1.2.2. Essai n°2

a. Formule :

Tableau XVII : Formule 2.

Taille du lot essai : 4,200 Kg, soit 10 000 comprimés.

FORMULE 2 : NOYAU		Quantité unitaire (mg)	Pourcentage (%)	Quantité (Kg) pour 10 000 comprimés
Composition :				
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52	2,500
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	$q_{1-2} = 0,58q_{1-1}$	P ₁₋₂	Q ₁₋₂
	Amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®)	$q_{2-2} = 1,33q_{2-1}$	P ₂₋₂	Q ₂₋₂
	Amidon de maïs	$q_{3-2} = 0,75q_{3-1}$	P ₃₋₂	Q ₃₋₂
	PVP 90	$q_{4-2} = 0,90q_{4-1}$	P ₄₋₂	Q ₄₋₂
	Lactose DCL15	q ₇₋₂	P ₇₋₂	Q ₇₋₂
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	$q_{5-2} = 0,75q_{5-1}$	P ₅₋₂	Q ₅₋₂
	Stéarate de magnésium	$q_{6-2} = 1,00q_{6-1}$	P ₆₋₂	Q ₆₋₂
	Total :	420	100	4,200

b. Schéma de fabrication :

Schéma n°2

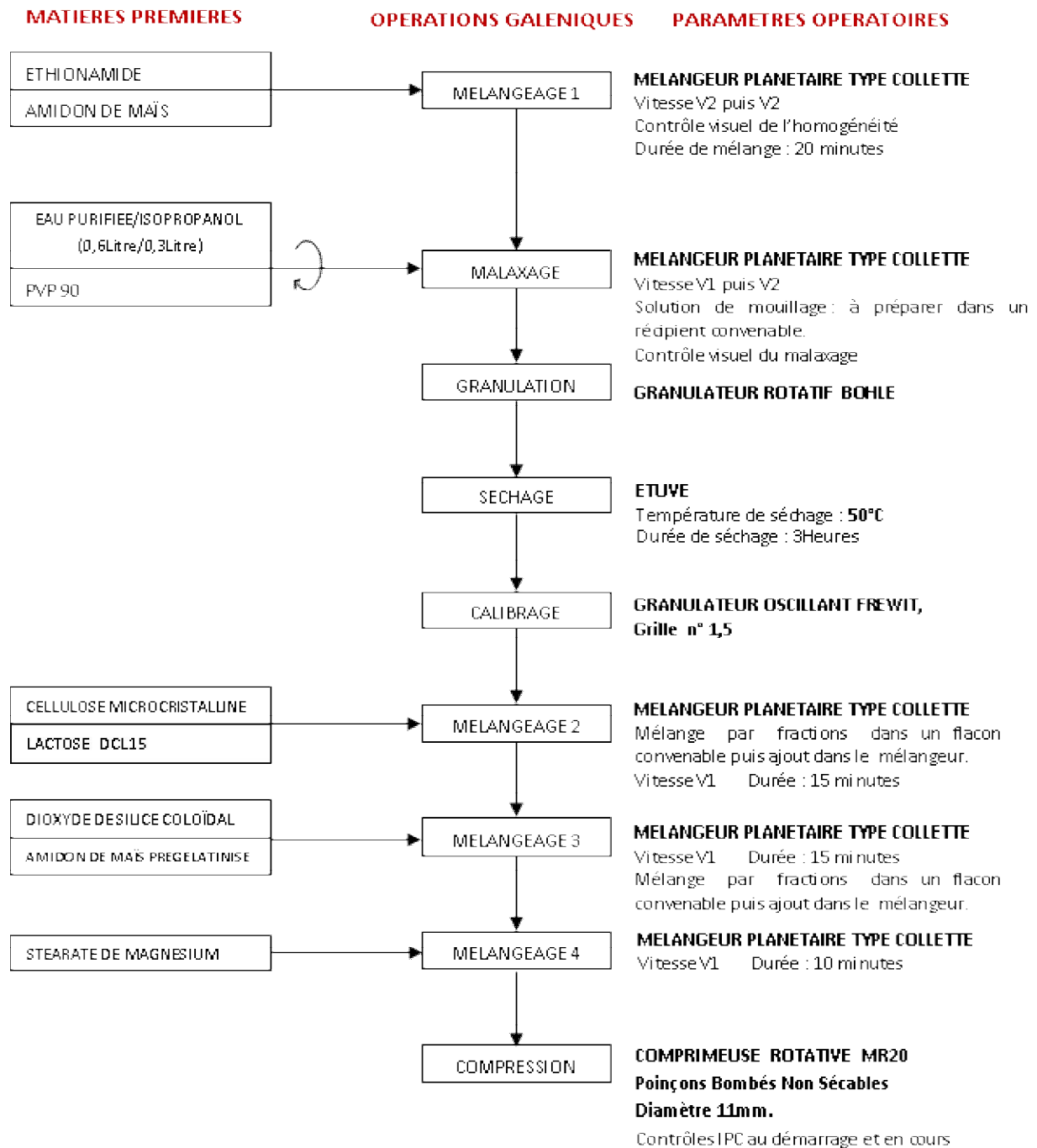


Figure 2 : Schéma de fabrication n°2.

III-2.1.2.3. Essai n°3

a. Formule :

Tableau XVIII : Formule 3.

Taille du lot essai : 4,200 Kg, soit 10 000 comprimés.

FORMULE 3 : NOYAU		Quantité unitaire (mg)	Pourcentage (%)	Quantité (Kg) pour 10 000 comprimés
Composition				
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52	2,500
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₃ = 1,00q ₁₋₂	P ₁₋₃	Q ₁₋₃
	Amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₃ = 1,25q ₂₋₂	P ₂₋₃	Q ₂₋₃
	Amidon de maïs	q ₃₋₃ = 0,67q ₃₋₂	P ₃₋₃	Q ₃₋₃
	PVP 90	q ₄₋₃ = 1,11q ₄₋₂	P ₄₋₃	Q ₄₋₃
	Lactose DCL15	q ₇₋₃ = 1,07q ₇₋₂	P ₇₋₃	Q ₇₋₃
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	q ₅₋₃ = 1,00q ₅₋₂	P ₅₋₃	Q ₅₋₃
	Stéarate de magnésium	q ₆₋₃ = 1,00q ₆₋₂	P ₆₋₃	Q ₆₋₃
Total :		420	100	4,200

b. Schéma de fabrication :

Schéma n°3

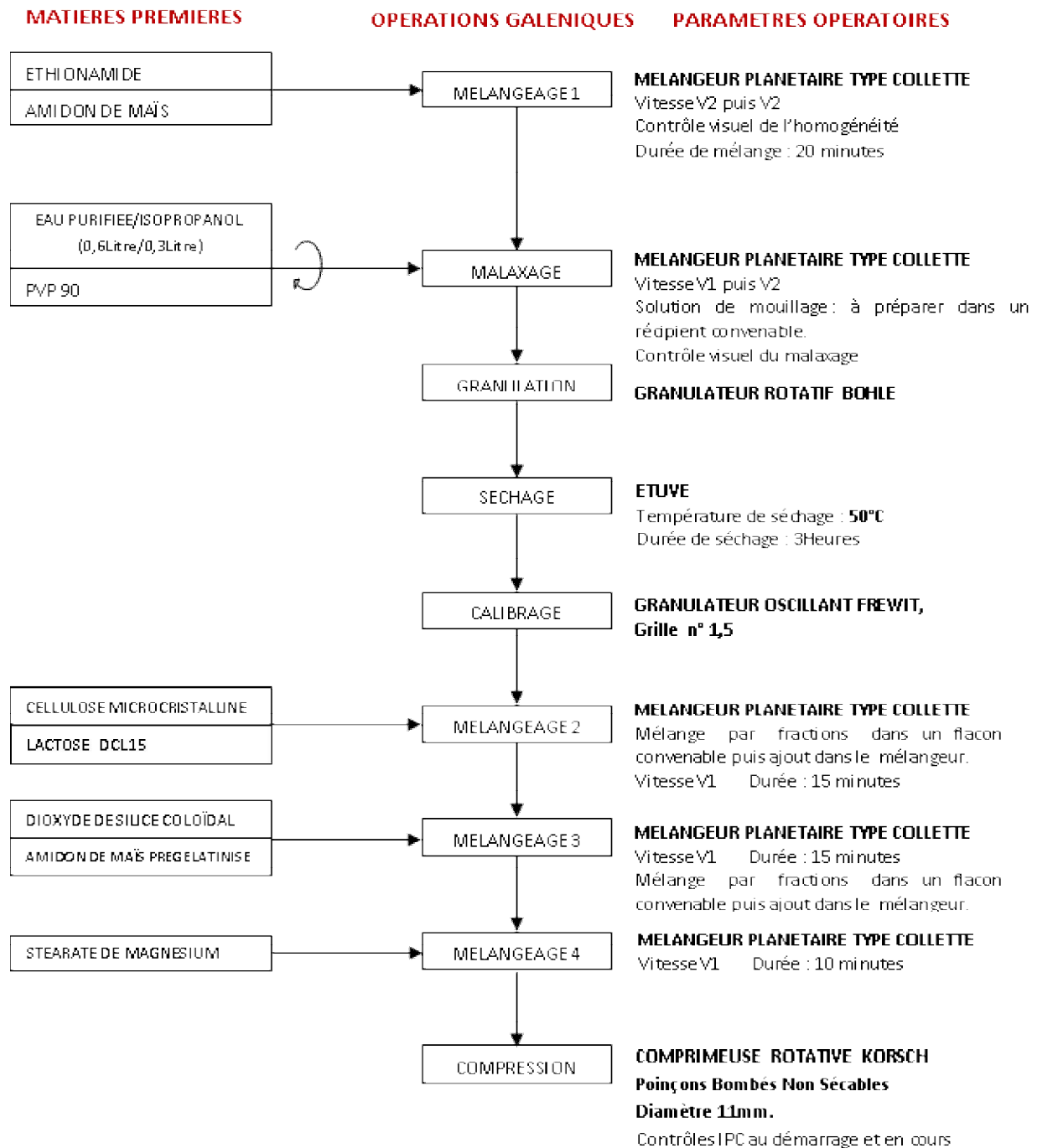


Figure 3 : Schéma de fabrication n°3.

III-2.1.3. Contrôles sur chaque formule :

Chaque formule a été évaluée par un certain nombre d'études des différents paramètres pharmaceutiques. Le but de ces contrôles est de juger l'acceptabilité de la formule (si elle répond ou non au cahier des charges et aux exigences de la *Pharmacopée*) et déterminer les voies de modification (lorsque la formule ne satisfait pas aux exigences ou si elle est jugée encore perfectible). Les différents tests effectués à différentes étapes de la mise en œuvre de chaque formule sont :

- **Après séchage :**
 - Taux d'humidité résiduelle.

- **Sur la poudre calibrée :**
 - Profil granulométrique (avant et après granulation),
 - Indice de Hausner,
 - Indice de compressibilité.

- **Sur les noyaux :**
 - Contrôles organoleptiques : aspect, forme, coloration, ...
 - Contrôle de l'uniformité de masse,
 - Test de dureté,
 - Test de friabilité,
 - Détermination du temps de délitement.

C'est donc l'analyse des résultats de ces tests sur les différentes formules qui permettra de choisir le sens de modification de la formule (méthode classique de formulation) afin d'aboutir à la formule optimale, celle dont les résultats sont intégralement conformes aux exigences des *Pharmacopées* et du cahier de charges prévu.

III-2.2. Développement galénique de l'enrobage :

Les opérations effectuées au niveau de cette étape du travail ont pour but d'enrober par pelliculage gastrorésistant les comprimés (noyaux) précédemment fabriqués et d'effectuer les essais prescrits par la *Pharmacopée*. Avant de procéder à l'enrobage il faudrait s'assurer

que les noyaux sont mécanisables (forme, dimensions, dureté, friabilité). Des tests ont préalablement été effectués sur les noyaux avant l'enrobage. Il s'est agi d'un **essai d'uniformité de dimensions**, d'un **essai d'uniformité de masse**, d'un **essai d'uniformité de teneur**, d'un **test de friabilité** et pour finir, d'un **test de résistance à la rupture diamétrale**. Après enrobage, un **essai d'uniformité de dimensions**, un **essai de désagrégation** et un **essai de libération du principe actif (Éthionamide)** furent effectués. Tous ces essais ont été effectués dans le but de déterminer les propriétés des noyaux et des comprimés pelliculés finis et de confronter les résultats obtenus aux exigences de la *Pharmacopée*.

III-2.2.1. Formulation du liquide d'enrobage :

Les liquides de pelliculage sont constitués essentiellement d'un mélange de solvant (aqueux ou organique) et de polymères auquel on ajoute des plastifiants et des substances de charge ou pigments (colorants, lubrifiants, opacifiants, tensioactifs) [3, 4]. Il s'agit en général de dispersions, solutions, latex ou pseudo-latex en fonction du ou des polymères utilisés. Aujourd'hui ils sont commercialisés sous forme d'un mélange de poudres (constituant la phase interne) d'une part, et du solvant de l'autre (s'il s'agit d'un solvant organique puisque l'eau purifiée est généralement produite sur place). Donc la préparation se fait extemporanément, ce qui procure l'avantage d'une bonne conservation des matières premières et l'éviction du problème de stabilité du liquide d'enrobage.

III-2.2.1.1. Choix du solvant :

Le choix du solvant s'est basé sur l'estimation des avantages et inconvénients de chaque type de solvant, le matériel disponible, les caractéristiques des noyaux, les propriétés physicochimiques du principe actif. Nous avons opté pour un solvant aqueux.

III-2.2.1.2. Choix des constituants de la phase interne :

Comme il s'agit d'un travail mené au sein d'un Laboratoire pharmaceutique, la phase interne a été choisie en se basant sur : la formule du princeps et des autres produits concurrents, la disponibilité des produits, et le retour d'expérience des formulations des solutions d'enrobage des autres produits en commercialisation.

Le choix fut porté sur un mélange de poudres commercialisé sous le nom d'ACRYL-EZE[®], disponible en différentes couleurs. Un colorant autorisé peut être éventuellement ajouté à ce mélange dans un souci de personnalisation de la couleur de la pellicule.

Tableau XIX : Composition de l'ACRYL-EZE YELLOW[®].

Substance Auxiliaire	Nature	Classe chimique
COPOLYMERE ACIDE MÉTHACRYLIQUE	-	-
FER OXYDE JAUNE	Colorant E172, Colorant	Dérivé de Fer
JAUNE DE QUINOLEINE LAQUE ALUMINIQUE	Colorant E104, Colorant	-
JAUNE ORANGE S LAQUE ALUMINIQUE	Colorant E110, Colorant	-
SILICE COLLOIDALE ANHYDRE	Lubrifiant	Silicone
SODIUM BICARBONATE	-	Dérivé du Sodium
SODIUM LAURYSULFATE	-	Dérivé du Sodium, Dérivé du Sulfate
TALC	Lubrifiant	Dérivé du Magnésium, Silicate.
TITANE DIOXYDE E171	Colorant E171, Colorant, Opacifiant.	Dérivé du Titane
TRIETHYLE CITRATE	-	Dérivé citrique

III-2.2.1.3. Formule du liquide d'enrobage :

Pour la formulation du liquide d'enrobage, nous nous sommes contenté d'une seule formule en se basant, d'une part, sur les études et recommandations de COLORCON (fabriquant de l'ACRYL-EZE[®]), et d'autre part sur les résultats obtenus (retour d'expérience) avec les autres produits actuellement commercialisés et qui sont enrobés avec succès avec de l'ACRYL-EZE[®].

Tableau XX : Formule du liquide d'enrobage.

Formule pour 1 Litre de liquide d'enrobage :	Matières premières	Quantité
	Eau purifiée	1 000 ml
	ACRYL-EZE ORANGE®	250 g
	Colorant Jaune Orange S	0,733 g

Formule pour 1 kilogramme de noyaux à enrober :	Matières premières	Quantité
	Eau purifiée	372 ml
	ACRYL-EZE ORANGE®	93 g
	Colorant Jaune Orange S	0,272 g

Le gain de poids est d'environ **9,3%**.

COLORCON recommande un gain de poids allant de 9 à 10% pour une gastrorésistance optimale.

III-2.2.2. Procédure préparation du liquide (suspension) d'enrobage :

a. Matières premières :

Acryl-EZE Orange®, Colorant Jaune Orange S, Eau purifiée.

b. Équipement :

- Agitateur à vitesse variable capable de produire et maintenir un vortex vigoureux.
- Cuve de mélange pouvant contenir un volume liquide d'au moins 20% plus élevé que la suspension totale préparée, pour tenir compte du léger moussage au mélange initial.
- Tamis de 60 mesh (250 microns).

c. Mode opératoire :

- Déterminer la quantité de matières premières nécessaires en fonction de la quantité de comprimés à pelliculer et de la formule du liquide d'enrobage.
- Introduire l'eau dans la cuve de mélange. Préparer dans un récipient convenable, un mélange du colorant Jaune orange S avec une quantité nécessaire d'eau purifiée prélevée sur le volume total d'eau nécessaire.

- À l'aide d'un agitateur à hélice, mélanger la solution colorant précédemment préparée et l'eau dans la cuve, pour former un vortex vigoureux.
- Ajouter l'Acryl-EZE® lentement au centre du vortex liquide en évitant l'engorgement et en maintenant le vortex.
- Continuer de mélanger pendant 20 minutes
- Passer la dispersion sur un tamis de 250 microns avant le pelliculage.
- Veiller à toujours mélanger la dispersion pendant le pelliculage.

La suspension doit être utilisée le jour de sa préparation, même si les données microbiennes du fabricant (COLORCON) indiquent une stabilité de la suspension pendant 72 heures en conditions contrôlées.

III-2.3. Validation de la formulation:

III-2.3.1. Validation de la formulation du noyau :

III-2.3.1.1. Essai de validation de la formule n°3 du noyau :

Tableau XXI : Formule à valider (Noyaux).

Taille du lot pilote : 42,000 Kg, soit 100 000 comprimés.

FORMULE à valider : NOYAU		Quantité unitaire (mg)	Pourcentage (%)	Quantité (Kg) pour 100 000 comprimés
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52	25,000
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₃	P ₁₋₃	Q' ₁₋₃
	Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₃	P ₂₋₃	Q' ₂₋₃
	Amidon de maïs	q ₃₋₃	P ₃₋₃	Q' ₃₋₃
	PVP 90	q ₄₋₃	P ₄₋₃	Q' ₄₋₃
	Lactose DCL15	q ₇₋₃	P ₇₋₃	Q' ₇₋₃
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	q ₅₋₃	P ₅₋₃	Q' ₅₋₃
	Stéarate de magnésium	q ₆₋₃	P ₆₋₃	Q' ₆₋₃
Total :		420	100	42,000

III-2.3.1.2. Schéma de fabrication des noyaux :

Schéma à valider

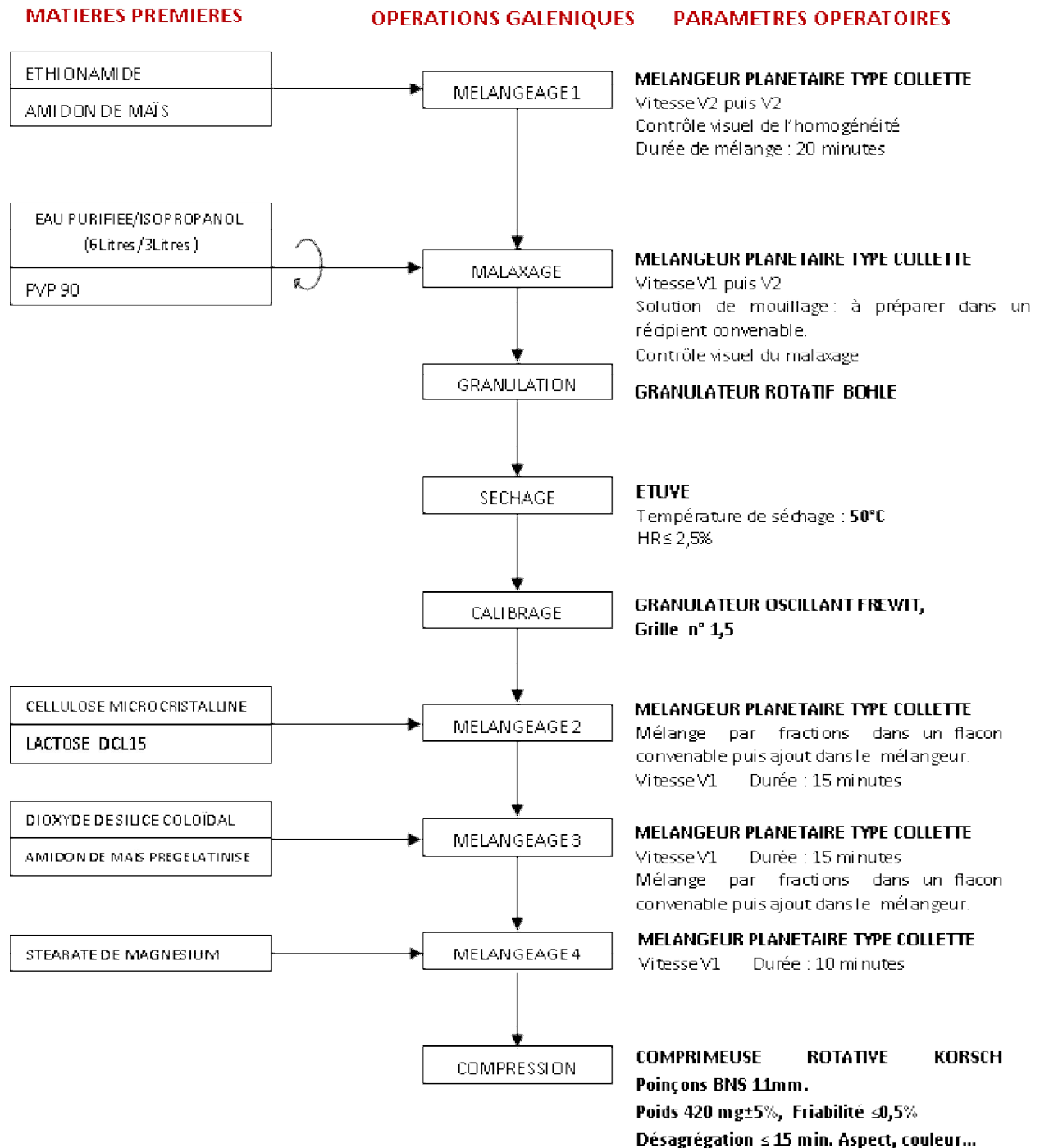


Figure 4 : Schéma de fabrication à valider.

Les noyaux fabriqués sont mis en stock dans un fût convenable et placés dans une salle (salle de stockage des produits semi-finis) conforme aux bonnes pratiques de fabrication, en attente de l'opération d'enrobage.

III-2.3.1.3. Description des principales opérations du procédé de fabrication des noyaux :

a. Description du procédé de mélangeage :

Les différentes opérations de mélangeage ont été exécutées dans un **mélangeur-malaxeur planétaire de type COLLETTE, modèle MP 45**. Avant de débiter l'opération, vérifier d'abord la propreté du matériel et la présence de tous les ingrédients nécessaires, puis vérifier leur conformité (nom et poids) par rapport au dossier de fabrication.

- **Introduction des matières dans la cuve:** ôter le couvercle et introduire les matières dans la cuve. Les matières sont déjà préparées et conditionnées en sachets au niveau de la centrale des pesées (CDP) ; comme les quantités sont relativement faibles les matières peuvent être introduites manuellement avec une spatule ou directement à partir du sachet en évitant toute perte de matière.
- **Démarrage :** refermer la cuve de mélange, choisir la vitesse de rotation du bras de mélange (V1 à V4), et lancer le mélangeage. Pour le mélangeage à sec, on peut commencer par la vitesse V1 puis augmenter à V2.
- **Fin du mélangeage :** à la fin du temps de mélange, on arrête le moteur ; le mélangeage peut être suivi d'un mouillage, d'un ajout d'une autre matière en vue d'un nouveau mélangeage, ou bien la récupération (à l'aide d'une spatule) du mélange dans un contenant approprié ; tout dépend de l'étape à laquelle on se situe dans le schéma de fabrication.

b. Description du procédé de granulation :

Nous avons granulé les poudres en exécutant chaque étape de la granulation (mélangeage des poudres et mouillage/malaxage, granulation humide, séchage, calibrage) sur une machine spécifique dédiée.

- **Mouillage** : l'injection de la solution de mouillage s'est faite manuellement par pulvérisation progressive sur le mélange de poudre en agitation, à l'aide d'une éprouvette adéquate.

Taux d'humidité de la poudre ou **ratio de mouillage** : $X_L = \frac{\text{Volume d'eau}}{\text{Volume de la poudre}}$. Selon

la littérature, la valeur de X_L est en général comprise entre 59 et 73% pour les poudres faiblement dispersées en taille et de 40 à 55% pour les larges distributions. Un X_L trop faible peut conduire à des grains de petite taille et un X_L trop élevé peut être à l'origine de granules trop gros. Idéalement, la quantité d'eau doit être identique à la porosité de l'empilement [49-55].

- **Malaxage** : à vitesse V1 puis V2, jusqu'à humidification homogène, sous contrôle visuel.
- **Vidange** : elle s'est faite à la fin du malaxage, manuellement avec une spatule appropriée, dans un récipient en vue de la granulation humide.
- **Granulation humide** : La masse de poudre humide fraîchement malaxée est introduite dans la chambre de granulation par l'ouverture supérieure du granulateur rotatif BOHLE, surmontée d'une trémie, elle passe au milieu de la râpe conique. Sous l'action du rotor en mouvement, elle est projetée en direction radiale centrifuge et passe de force à travers les pores de la râpe. La masse humide ainsi hachée, donne lieu à des granules humides cylindriques qui sont récupérés par déchargement vertical dans sur le plateau de séchage. La forme de ces granules humides est liée au ratio de mouillage et au diamètre des pores de la râpe [56].

c. Description du procédé de séchage en étuve :

La poudre humide divisée est récupérée sur un plateau en inox, celui-ci est ensuite monté sur un chariot puis convoyé jusqu'à l'étuve de séchage. Une fois le chariot chargé est introduite dans l'étuve, celle-ci est fermée, on enregistre les paramètres de séchage (essentiellement la température et la durée de séchage).

d. Description du procédé de calibrage :

Après séchage, les chariots sont retirés de l'étuve après refroidissement. La matière sèche est récupérée des plateaux puis calibrée sur le granulateur oscillant FREWITT, Modèle MG627, équipé d'une grille n°1,5. Les grains calibrés sont soigneusement récupérés dans un récipient approprié puis conservés en vue de la lubrification.

e. Description du procédé de lubrification :

Compte-tenu de la faible proportion des lubrifiants, la lubrification a été menée selon le mode de mélangeage par fraction dans le mélangeur planétaire COLLETTE® précédemment utilisé pour les mélangeages.

f. Description de la compression:

Elle fut exécutée sur une machine FROGERAIS® type MR20 pour les formules 1 et 2, et sur une machine KORSCH® pour la formule 3 et l'essai de validation. La procédure est classique : **démarrage** (par paramétrage des caractéristiques du comprimé : dureté, uniformité de poids, aspect, friabilité, temps de désagrégation) puis contrôles en cours (IPC) des paramètres de démarrage.

III-2.3.1.4. Essais sur le mélange à comprimer :

Les principaux contrôles effectués sur le mélange à comprimer sont principalement le **taux d'humidité** et l'**homogénéité en principe actif**. Par ailleurs, nous avons effectué une **étude de modélisation de la comprimabilité** de la poudre à comprimer. On étudie les propriétés de comprimabilité en utilisant différentes modélisations qui permettent d'évaluer la variation de densité (Volume) en fonction de la pression (modèle de Heckel, courbe Force en fonction du Déplacement) et les propriétés de comprimabilité par des mesures dont la résistance à la rupture (test de comprimabilité diamétrale), la dureté (indentation), la ténacité, l'inaptitude au collage (mesure des forces résiduelles et des forces d'éjection) des poudres comprimées. Dans ce contexte, une bonne approche de la transposition en fabrication industrielle consiste à utiliser des pastilleuses alternatives (presse à excentrique) équipées d'une instrumentation appropriée. Mais ne disposant pas du matériel adéquat, nous avons utilisé la comprimeuse

habituelle KORSCH® pour étudier l'évolution de la résistance à la rupture diamétrale des comprimés en fonction de la force de compression.

III-2.3.1.5. Essais sur les noyaux :

Les contrôles pharmaceutiques des noyaux ont concerné les paramètres suivants : **uniformité de masse, uniformité de dimensions, résistance à la rupture diamétrale, friabilité, uniformité de teneur**. La méthodologie de chacun de ces essais pharmaceutiques sera présentée à la fin de cette partie « **Méthodes** ».

III-2.3.2. Validation de l'enrobage :

III-2.3.2.1. Préparation du liquide d'enrobage :

La quantité du liquide d'enrobage à préparer tient compte de la masse totale des noyaux à enrober.

Masse totale des noyaux : M= 31, 200 kg

Formule pour 31,2 kilogrammes de noyaux à enrober :	Matières premières		Quantité
	Eau purifiée		11,606 Litres
	ACRYL-EZE ORANGE®		2,901 Kg
	Colorant Jaune Orange S		8,49 g

Pour le mode opératoire, voir « Procédure de préparation du liquide (suspension) d'enrobage ».

III-2.3.2.2. Enrobage :

Le fût contenant les noyaux à enrober, et la cuve du liquide d'enrobage fraîchement préparé sont acheminés dans la salle d'enrobage.

a. Le mode opératoire :

- Vérification de la propreté du matériel ;
- Chargement de la turbine en noyaux à enrober ;
- Transfert du liquide d'enrobage dans la cuve correspondante du matériel d'enrobage,

- Lancement de l'homogénéisation permanente du liquide d'enrobage (veiller à éviter la formation de la mousse, en réglant la vitesse d'homogénéisation) ;
- Montée progressive de la température dans la turbine et démarrage de la ventilation ;
- Réglage des paramètres : température de travail, pression interne de la cuve, vitesse de rotation de la turbine ;
- Réglage des paramètres de pulvérisation : position du pistolet, débit de pulvérisation ;
- Début de la pulvérisation ;
- Surveillance continue des paramètres d'enrobage ;
- Contrôles séquentiels du gain de poids ;
- Au point final : lancer le séchage final (augmentation de la température) ;
- Refroidissement ;
- Déchargement des comprimés pelliculés et stockage dans un fût approprié ;
- Nettoyage du matériel (Procédure de nettoyage : voir ANNEXE 6).

b. Paramètres opératoires :

- Température de l'air entrant : **80°C.**
- Température de l'air sortant : **54°C.**
- T° de la turbine : **54°C.**
- Vitesse rotation turbine : **4 tours/minute** au démarrage puis augmentation progressive jusqu'à **6 tours/minutes.**
- Débit de pulvérisation du liquide d'enrobage: **9 ml/min.**
- Pression à l'intérieur de la turbine: **1,4 kg/cm².**

III-2.3.2.3. Contrôle du gain de poids et détermination du point final de l'enrobage :

Au cours de l'enrobage, le gain de poids des comprimés est continuellement vérifié jusqu'à atteindre le point final de l'enrobage, correspond au gain de poids.

Calcul du gain de poids :
$$G = 100 * \frac{\text{masse des matières sèches de l'enrobage}}{\text{masse totale des noyaux}}$$

$$G = 100 * \frac{\text{masse de l'AcryLEZE®} + \text{masse du colorant Jaune Orange S}}{\text{masse totale des noyaux}}$$

$$G = 100 * \frac{(2,901\text{kg} + 0,00849\text{kg})}{31,2} = \mathbf{9,33\%}$$

Alors, si nous optons pour un gain de poids d'environ 9% (puisque'on ne peut pas utiliser tout le liquide d'enrobage), donc la masse finale du comprimé pelliculé est de :

$$M = 420 \text{ mg} * \frac{100 + 9}{100} = \mathbf{457,9 \text{ mg} \approx 458 \text{ mg}}$$

Alors, on arrête la pulvérisation lorsque le poids moyen de 20 comprimés prélevés au hasard dans la turbine, atteint environ **458 mg±5%**.

III-2.3.2.4. Étude de l'évolution de l'enrobage : corrélation entre le gain de poids et l'efficacité de la gastrorésistance :

Le point final de l'enrobage est le gain de poids à partir duquel, au cours de l'enrobage, tous les paramètres des comprimés présentent des valeurs conformes aux prescriptions de la *Pharmacopée* sur le contrôle des comprimés pelliculés. La valeur de ce gain de poids permettra de fixer définitivement la formule de l'enrobage.

a. Principe :

On prélève au hasard dans la turbine par intervalle de temps donné, des comprimés en cours d'enrobage ; ensuite chaque prélèvement subit un contrôle organoleptique (aspect, couleur...) et des contrôles physico-chimiques : contrôle d'uniformité de masse (le gain de poids), test de gastro-résistance et test d'entérosolubilité. Le point final de l'enrobage équivaut au gain de poids correspondant au premier échantillon dont les résultats de tous les contrôles pharmaceutiques deviennent satisfaisants au vu des exigences de la *Pharmacopée*.

b. Mode opératoire :

Juste après le démarrage de l'enrobage, les comprimés au sein de la turbine sont prélevés à intervalle de temps régulier tout au long de l'opération. Il faut prélever à chaque fois au moins une cinquantaine de comprimés afin de s'assurer qu'il y en aura assez pour exécuter tous les

contrôles prévus. Cet intervalle de temps est choisi ici de façon empirique en fonction de la quantité de noyaux à enrober, du débit de pulvérisation de la solution d'enrobage et de son volume total. Ici il est de vingt minutes. Chaque prélèvement est étiqueté, le poids individuel et le poids moyens sont déterminés sur un échantillon de 20 comprimés. Au vu de la durée de chaque contrôle, seuls le contrôle organoleptique et le contrôle du poids sont réalisés juste après le prélèvement, les tests d'entérosolubilité et de gastrorésistance sont effectués sur chacun des prélèvements à la fin de l'opération d'enrobage.

III-2.3.3. Essais sur les comprimés pelliculés :

Les contrôles à effectuer sur les comprimés qui viennent d'être pelliculés sont : **contrôle organoleptique, uniformité de masse, uniformité de dimensions, évaluation du poids et de l'épaisseur de l'enrobage, test de gastrorésistance, test d'entérosolubilité, teneur en eau, identification de l'éthionamide, uniformité de teneur en éthionamide, essai de libération** de l'éthionamide.

Le principe et le mode opératoire de chacun de ces essais seront exposés à la fin de la partie « Méthode ».

III-3. VALIDATION DES MÉTHODES D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE DE L'ÉTHIONAMIDE DANS LA NOUVELLE FORMULE [57-60] :

L'une des étapes les plus importantes du développement pharmaceutique reste la validation analytique. Il est extrêmement indispensable de s'assurer que la méthode de dosage de l'éthionamide décrite dans les *Pharmacopées* est applicable sur la nouvelle formule.

III-3.1. Description de la méthode de dosage :

- **Produit :** ETHIONAL® 250 mg Comprimés pelliculés.
- **Technique de dosage:** Spectrophotométrie UV-Visible.

III-3.1.1. Conditions opératoires :

- **Blanc** : Méthanol,
- **Solution témoin** : Peser exactement environ 100 mg (P_t) d'éthionamide, substance référence, et les dissoudre dans environ 70 ml de méthanol, filtrer dans un fiole jaugée à 100ml; laver puis compléter à 100 ml avec du méthanol; la solution ainsi obtenue a une concentration en éthionamide de 1mg/ml. Préparer ensuite une dilution au centième ($D_t=1/100$) de la solution ainsi obtenue ; la concentration finale est de 10 µg/ml : c'est la « solution témoin ».
- **Solution essai** : Prélever 10 comprimés au hasard, les peser (déduire le poids moyen d'un comprimé : P_m) et les pulvériser au mortier puis peser exactement une quantité (P_e) de poudre équivalente à 100 mg d'éthionamide. Ensuite dissoudre la prise (P_e) dans environ 70 ml de méthanol, filtrer dans une fiole jaugée à 100ml; laver puis compléter à 100 ml avec du méthanol; la solution ainsi obtenue a une concentration en éthionamide de 1mg/ml. Préparer ensuite une dilution au centième ($D_e=1/100$) de la solution ainsi obtenue : c'est la « solution essai ».

III-3.1.2. Identification de l'éthionamide :

A l'aide du spectrophotomètre, effectuer un profil d'absorption entre 250 et 350 nm de longueur d'onde. Le produit doit présenter un seul pic d'absorption et celui-ci doit être observé à 290 nm.

III-3.1.3. Dosage de l'éthionamide :

Mesurer l'absorbance des deux solutions essai et témoin à 290 nm contre le blanc (méthanol) : noter l'absorbance de la solution témoin (A_t) et l'absorbance de la solution essai (A_e). Déterminer la quantité (Q) en mg d'éthionamide présente dans un comprimé à l'aide de la

formule suivante :

$$Q = \frac{P_t * A_e * D_t * P_m}{P_e * A_t * D_e}$$

De : dilution de la solution essai,
Dt : dilution de la solution témoin,
Pt : prise d'essai pour la solution témoin,
Pe : prise d'essai pour la solution essai,
Pm: poids moyen d'un comprimé,
Ae : absorbance de la solution essai et
At : absorbance de la solution témoin.

Si, comme décrit dans la procédure, les deux solutions essai et témoin sont préparées suivant la même dilution ($De=Dt=1/100$), alors la précédente formule peut être simplifiée, et on obtient :

$$Q = \frac{Pt * Ae * Pm}{Pe * At}$$

Limite : $Q = 250 \text{ mg} \pm 5\%$ par comprimé.

III-3.2. Étape préliminaire de la validation :

Il s'agit de réunir tous les matériels, réactifs, solvants et matières premières nécessaires pour l'exécution de la validation analytique, en qualité et en quantité suffisantes afin d'assurer le bon déroulement des manipulations dans le respect des BPL .

III-3.2.1. Matières premières, Réactifs et Solvants nécessaires pour les essais de validation :

III-3.2.1.1. Matières premières :

Éthionamide, Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®), Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®), Amidon de maïs, PVP 90, Lactose DCL15, Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®), Stéarate de magnésium, Acryl-EZE Orange®, Colorant jaune orangé S.

III-3.2.1.2. Réactifs et Solvants :

Méthanol.

III-3.2.2. Matériels :

Spectrophotomètre, Balance analytique, Mortier et pilon, Spatules métalliques, Entonnoirs, Papiers filtre, Homogénéisateur ultrasonique FRITSCH, Bêchers (250ml, 200ml, 100ml...), Pipettes jaugées et pipettes graduées (1ml, 2ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml), Fioles jaugées et bouchons (10ml, 50ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml), Flacons propres avec bouchons, Vortex, Parafilm, Marqueur.

III-3.3. Préparation du placebo (Mélange de tous les composants du comprimé final sauf l'éthionamide) :

Tableau XXII : Préparation du placebo pour la validation analytique.

MATIÈRES PREMIÈRES	QUANTITÉ (mg) PAR COMPRIMÉ	QUANTITÉ (gramme) ÉQUIVALANT A 200 CPS
Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₃	Q'' ₁₋₃
Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₃	Q'' ₂₋₃
Amidon de maïs	q ₃₋₃	Q'' ₃₋₃
PVP 90	q ₄₋₃	Q'' ₄₋₃
Lactose DCL15	q ₇₋₃	Q'' ₇₋₃
Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL200®)	q ₅₋₃	Q'' ₅₋₃
Stéarate de magnésium	q ₆₋₃	Q'' ₆₋₃
Acryl-EZE Orange®	37,8mg	7,56g
Colorant Jaune orangé S.	0,12mg	0,024g
TOTAL :	207,92 mg	41, 584 g

Total pour un comprimé = 207,92 mg, soit environ **208mg** par comprimé.

Préparer au total une quantité équivalant à 200 comprimés, soit un total de **41 584 mg**.

La préparation du placebo consiste dans à peser chaque constituant dans le respect des quantités inscrites, de rassembler toutes les prises d'essai dans un récipient approprié (notamment un flacon) et de procéder à un bon mélange (en évitant tout risque de perte) de manière à obtenir une poudre bien homogène qui constitue le « **placébo** ».

III-3.4. Préparation de la forme pharmaceutique reconstituée (FPR) :

La préparation de la forme pharmaceutique reconstituée (FPR) se fait par ajout d'une quantité exactement pesée de principe actif (éthionamide) à une quantité donnée exactement pesée de placebo, de manière à obtenir, in fine, un mélange dans lequel le principe actif soit à une certaine proportion par rapport à sa proportion normale indiquée dans la composition du comprimé. La référence pour la forme pharmaceutique reconstituée est le mélange dans lequel le principe actif est présent à une proportion identique à la proportion sous laquelle il se présente dans le comprimé fini : c'est la proportion 100%, appelée encore « FPR 100% ». Dans notre cas précis, le poids d'un comprimé est d'environ 458 mg, dont 250 mg d'éthionamide. Ce comprimé peut être donc défini comme un mélange de **208 mg** de placebo avec **250 mg** d'éthionamide, ce qui revient à **100mg** d'éthionamide pour **83,2 mg** de placebo. Cette proportion est par conséquent considérée comme la proportion 100%, c'est donc le FPR 100%.

Une fois que ces valeurs sont connues pour le FPR 100%, la préparation des autres proportions de FPR devient facile. La quantité de placebo reste fixe et on fait varier celle du principe actif selon la proportion désirée. Pour préparer le FPR à X%, il suffit d'ajouter X mg d'éthionamide à 83,2mg de placebo.

Tableau XXIII : Préparation de la FPR (forme pharmaceutique reconstituée) pour la validation analytique.

Préparation	Quantité d'éthionamide	Quantité de placebo	Masse totale
FPR 60 %	60 mg	83,2 mg	143,2 mg
FPR 80%	80 mg	83,2 mg	163,2 mg
FPR 100%	100 mg	83,2 mg	183,2 mg
FPR 120%	120 mg	83,2 mg	203,2 mg
FPR 140%	140 mg	83,2 mg	223,2 mg

Il serait donc approprié de chacune des préparations dans un flacon donné et de le marquer.

III-3.5. Préparation du principe actif seul (P.A.S) :

Il s'agit d'une préparation relativement simple. En suivant la méthode de dosage décrite plus haut, il suffit de préparer des solutions témoin en variant la prise d'essai d'éthionamide. Seule la prise d'essai d'éthionamide change selon la proportion donnée, le reste du traitement reste inchangée.

Tableau XXIV: Préparation du PAS (principe actif seul) pour la validation analytique.

Préparation	Prise d'essai d'éthionamide
PAS 60 %	60 mg
PAS 80%	80 mg
PAS 100%	100 mg
PAS 120%	120 mg
PAS 140%	140mg

III-3.6. Protocole de validation :

La validation sera réalisée par deux techniciens.

III-3.6.1. Les critères de validation à vérifier :

Spécificité, Linéarité, Exactitude, Fidélité (Répétabilité, Reproductibilité), et Sensibilité.

III-3.6.2. Plan expérimental :

III-3.6.2.1. Étude de la spécificité :

La spécificité d'une méthode est sa capacité à ne mesurer que le composé recherché. La spécificité doit être vérifiée sur un seul jour sur la substance à examiner en recherchant les interférences dues au solvant et aux excipients. Les essais à réaliser sont les suivants : **Blanc, Placébo, Témoin, Principe actif seul (PAS) à 100%, Forme pharmaceutique reconstituée (FPR) à 100%**. Les préparations doivent être exécutées selon la « méthode de dosage » décrite plus haut.

III-3.6.2.2. Étude de la linéarité :

Réaliser deux gammes d'étalonnage: une gamme avec la forme pharmaceutique reconstituée (FPR), une gamme avec le principe actif seul (PAS). L'étude est réalisée sur le principe actif seul et la forme pharmaceutique reconstituée. Pour chaque gamme, préparer cinq échantillons contenant respectivement environ 60%, 80%, 100%, 120% et 140% de la quantité théorique de principe actif correspondant à FPR 100%, soit au total 10 échantillons. Pour chacun des échantillons, doser l'éthionamide en suivant la méthode de dosage qui a été décrite plus haut.

Cette opération est répétée deux autres fois à raison d'une fois par jour, ce qui revient à 30 échantillons à analyser sur trois jours à raison d'une gamme de 5 échantillons FPR (FPR 60%, FPR 80%, FPR 100%, FPR 120%, FPR 140%) et d'une gamme de 5 échantillons P.A.S. (PAS 60%, PAS 80%, PAS 100%, PAS 120%, PAS 140%) par jour.

a. Préparation de la gamme avec la forme pharmaceutique reconstituée (FPR):

Préparer les cinq échantillons de FPR et déterminer la teneur en éthionamide de chacune des préparations en suivant les prescriptions de la « méthode de dosage ».

b. Préparation de la gamme avec le principe actif seul (PAS) :

Préparer les cinq échantillons de PAS et déterminer la teneur en éthionamide de chacune des préparations en suivant les prescriptions de la « méthode de dosage ».

III-3.6.2.3. Étude de la Fidélité (Répétabilité-Reproductibilité) :

La **fidélité** de la procédure d'analyse exprime l'étroitesse de l'accord (degré de dispersion) entre une série de mesures provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites.

Le système de référence considéré est l'étalon FPR à 100% d'Éthionamide.

- Effectuer 3 groupes de 6 essais sur FPR à 100% répartis sur 3 jours à raison d'un groupe de 6 essais par jour.

- A l'intérieur de chaque groupe, les 6 essais répondent aux conditions de répétitivité, dans lesquelles les résultats d'essais indépendants les uns des autres sont obtenus avec la même méthode (procédure à valider), dans le même laboratoire, par le même opérateur utilisant le même équipement, dans un court intervalle de temps.

Les trois groupes d'essai répondent aux conditions de reproductibilité, dans lesquelles les résultats d'essais sont obtenus avec la même méthode (procédure à valider) par différents techniciens, et/ou utilisant un équipement différent, à des jours différents.

III-3.6.2.4. Étude de la sensibilité :

L'**exactitude** exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie (standard interne), soit comme une valeur de référence acceptée (standard international) et la valeur trouvée (valeur moyenne) obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois.

- La sensibilité de la méthode de dosage d'Éthionamide sera calculée comme indiqué dans la procédure générale de validation des méthodes physico-chimiques et chimiques d'analyse.

III-4. DESCRIPTION DES DIFFÉRENTS TESTS PHARMACO-TECHNIQUES

Tous les tests décrits ici sont inspirés de la *Pharmacopée européenne* 7^e édition.

III-4.1. Uniformité de teneur :

L'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses est basé sur la détermination de la teneur individuelle en substance(s) active(s) des unités composant l'échantillon, permettant de vérifier que les teneurs individuelles en substance active se trouvent dans les limites établies par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

III-4.1.1. Mode opératoire :

Prélever au hasard 10 unités de la préparation à examiner et doser individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

III-4.1.2. Critères d'acceptation : ESSAI A

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent de la teneur moyenne. Elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne. Si la teneur individuelle d'une seule unité n'est pas comprise entre 85 pour cent et 115 pour cent mais qu'elle est comprise entre 75 pour cent et 125 pour cent de la teneur moyenne, prélever au hasard 20 autres unités et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles. La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la teneur moyenne.

III-4.2. Test d'uniformité de masse :

III-4.2.1. Mode opératoire :

Peser individuellement à l'aide d'une balance de précision, 20 Cp prélevés au hasard sur le lot de chaque spécialité contrôlée. Déterminer ensuite la masse moyenne de ces 20 Cp à laquelle on compare la masse individuelle de chaque Cp. A l'aide d'une balance de précision, on pèse individuellement 20 comprimés prélevés au hasard sur chaque lot des différents produits à contrôler. On note la masse individuelle de chaque comprimé ainsi que la masse moyenne des 20 comprimés.

III-4.2.2. Critères d'acceptation :

La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau ci-dessous, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

	Masse moyenne	Écartes limites en pourcentage de la masse moyenne (%)
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

Source : Pharmacopée européenne 7 (Chapitre 2.9.5)

III-4.3. Test de dureté :

C'est un essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

III-4.3.1. Mode opératoire :

On place le comprimé entre les mâchoires en tenant compte de sa forme et de la barre de cassure ; pour chaque détermination, on oriente le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force² les comprimés sont orientés de telle sorte que l'application de la force soit diamétrale, les comprimés sont de forme bombée (biconvexe). La mesure est effectuée sur 10 comprimés choisis au hasard, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination. Avant de lancer le test, il faudra enregistrer le diamètre normal théorique des comprimés dans l'appareil.

III-4.3.2. Expression des résultats :

L'appareil mesure à la fois la dureté du comprimé et son diamètre réel. Les résultats sont exprimés, pour chaque série de mesure et pour chaque paramètre mesuré (dureté et diamètre), en : valeur moyenne, les valeurs minimales et maximales des paramètres mesurés. La force est exprimée en Newton et le diamètre en millimètre.

III-4.3.3. Critères d'acceptation :

Aucune Pharmacopée ne fixe des valeurs normales permettant d'interpréter les résultats des tests de dureté. Néanmoins, chaque laboratoire dispose des normes internes, préalablement inscrites dans les dossiers techniques et les dossiers de lot de chaque spécialité.

III-4.4. Test de désagrégation :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales décrites ci-après.

Dans le cadre de cet essai, la désagrégation n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif. Par définition la désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable.

L'appareillage et le mode opératoire que nous allons décrire ci-dessous sont ceux de l'**essai A**, destiné aux comprimés et capsules de dimensions normales (inférieures à 18 mm)

III-4.4.1. Appareillage :

L'appareillage se compose d'un panier porte-tubes, d'un vase cylindrique bas de 1 litre destiné à contenir le liquide d'immersion, d'une hauteur de 149 ± 11 mm et d'un diamètre intérieur de 106 ± 9 mm, d'un système thermostatique permettant de maintenir le liquide à une température comprise entre 35-39 °C, et d'un dispositif servant à imprimer au porte-tubes, dans le liquide d'immersion, un mouvement vertical alternatif de fréquence constante comprise entre 29-32 cycles par minute de montée-descente et d'amplitude de 55 ± 2 mm. Le volume de liquide introduit dans le vase est ajusté pour que le treillis métallique soit, en haut de course, à au moins 15 mm de la surface du liquide et, en bas de course, à au moins 25 mm du fond du vase. A aucun moment le haut du panier ne doit être submergé. Les temps de montée et de descente sont égaux, et le changement de sens s'effectue selon une transition progressive plutôt qu'une inversion brutale. Le porte-tubes suit un mouvement vertical suivant son axe, sans mouvement horizontal appréciable ni déviation significative par rapport à la verticale.

III-4.4.1.1. Ensemble mobile :

Le râtelier porte 6 tubes transparents ouverts aux 2 extrémités. Chacun possède une longueur de $77,5 \pm 2,5$ mm, un diamètre intérieur de $21,85 \pm 1,15$ mm, et une paroi de $1,9 \pm 0,9$ mm d'épaisseur. Les tubes sont maintenus en position verticale par 2 plaques, de 90 ± 2 mm de diamètre et $6,75 \pm 1,75$ mm d'épaisseur, percées chacune de 6 trous de 24 ± 2 mm de diamètre, régulièrement espacés et équidistants du centre de la plaque. Sous la plaque inférieure est fixé un treillis métallique en fils d'acier inoxydable de $0,615 \pm 0,045$ mm de diamètre, à tissage simple et mailles carrées de $2,0 \pm 0,2$ mm d'ouverture. Les différentes parties de l'ensemble sont assemblées et maintenues de façon rigide par 3 boulons traversant les 2 plaques. Un dispositif adéquat permet de suspendre l'ensemble au mécanisme moteur par un point situé sur l'axe du porte-tubes. La configuration de l'appareil peut présenter des variations de détail, sous réserve que les spécifications dimensionnelles des tubes et du treillis métallique soient respectées. Les dimensions sont conformes aux spécifications présentées figure 2.9.1.-1 de la *Pharmacopée européenne* 7.

III-4.4.1.2. Disques :

L'utilisation de disques n'est admise que lorsqu'elle est explicitement spécifiée ou autorisée. Chaque tube est alors pourvu d'un disque cylindrique de $9,5 \pm 0,15$ mm d'épaisseur et $20,7 \pm 0,15$ mm de diamètre, constitué d'une matière plastique transparente appropriée possédant une densité de 1,18-1,20. Chaque disque est percé sur toute son épaisseur de 5 trous tubulaires parallèles de $2 \pm 0,1$ mm de diamètre, dont l'un est centré sur l'axe du cylindre et les autres, situés à $6 \pm 0,2$ mm de l'axe, sur des droites imaginaires perpendiculaires à l'axe et parallèles entre elles. La surface latérale des disques comporte 4 encoches trapézoïdales identiques, sensiblement perpendiculaires aux 2 bases du cylindre ; ces encoches ont la forme d'un trapèze symétrique dont les 2 côtés parallèles coïncident avec les bases du cylindre et sont parallèles à une droite imaginaire reliant les centres de 2 trous adjacents situés à 6 mm de l'axe. Le côté du trapèze qui est visible sur la face inférieure du cylindre a une longueur de $1,6 \pm 0,1$ mm et l'arête inférieure est en retrait de 1,5 mm à 1,8 mm de la circonférence du cylindre. Le côté du trapèze qui est visible sur la face supérieure du cylindre a une longueur de $9,4 \pm 0,2$ mm, et son centre est en retrait de $2,6 \pm 0,1$ mm de la circonférence du cylindre.

Toutes les surfaces du disque sont lisses. Les disques sont conformes aux spécifications dimensionnelles présentées figure 2.9.1.-1 de la *Pharmacopée européenne* 7.

III-4.4.2. Mode opératoire :

Placer 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajouter un disque. Faire fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, le milieu spécifié maintenu à 37 ± 2 °C. Au temps indiqué, remonter le porte-tubes hors du liquide et examiner l'état des unités soumises à l'essai.

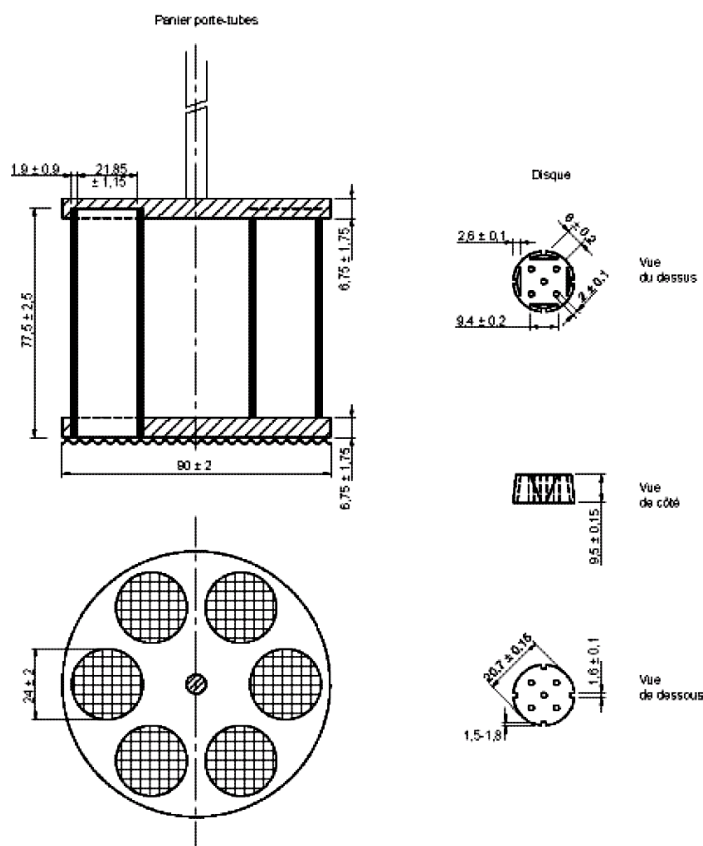


Figure 5 : Appareil de désagrégation A, Dimensions en millimètres (Ph.E. 7/2.9.1.-1).

III-4.4.3. Critères d'acceptation :

Pour les comprimés pelliculés de dimensions inférieures à 18 mm, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsque au bout de 15 minutes :

- il n'y a plus de résidu sur la grille de l'appareil de désagrégation, ou
- s'il subsiste un résidu, ce dernier est constitué seulement par une masse molle ne comportant pas de noyau palpable et non imprégné, ou
- sur la grille il ne subsiste que des fragments d'enrobage qui peuvent éventuellement adhérer à la face inférieure du disque lorsqu'on en utilise.

Si sur les 6 comprimés soumis à l'essai, 1 ou 2 ne sont pas désagrégés, répétez l'essai sur 12 comprimés supplémentaires. Dans ce dernier cas, les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 comprimés sur 18 soumis à l'essai sont désagrégés. Pour les comprimés non enrobés de dimensions supérieures à 18 mm, le test de désagrégation est satisfaisant si tous les 6 comprimés prélevés au total sont désagrégés au bout de 15 minutes.

III-4.4.4. Test de gastrorésistance :

On place 1 unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis on ajoute un disque. On fait fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion, l'HCl 0,1M maintenu à 37 ± 2 °C. A près deux heures de fonctionnement, on remonte le porte-tubes hors du liquide afin d'examiner l'état des unités soumises à l'essai. Le test est réalisé sur des échantillons de chaque lot de chaque spécialité à étudier.

a. Critères d'acceptation :

Toutes les unités doivent rester intactes après avoir 2 heures passées dans l'appareil en fonctionnement.

III-4.4.5. Test d'entérosolubilité :

Les comprimés gastrorésistants doivent résister à l'acidité gastrique, elles doivent cependant pouvoir rapidement libérer leur principe actif (par désagrégation dans notre cas) dans l'intestin pour être absorbé par l'organisme. Le test d'entérosolubilité est un test de désagrégation réalisé dans un milieu tampon au pH 6,8.

a. Mode opératoire :

Il est identique au test de désagrégation, avec les spécificités suivantes :

Milieu réactionnel : Tampon phosphate pH 6,8. Le tampon est obtenu par mélange de KH_2PO_4 0,2M avec une quantité suffisante de NaHPO_4 ; on ajuste ensuite au pH 6,8.

Durée du test : 60 minutes.

b. Critères d'acceptation :

Après 60 minutes passées dans l'appareil en fonctionnement, toutes les unités testées doivent être complètement désagrégées.

III-4.5. Test de friabilité :

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de Cp non enrobés, consiste à apprécier la perte de masse de ces Cp, sous l'effet des frottements et des chutes qui leur ont été imposés dans certaines conditions. Il permet de s'assurer que les Cp non enrobés présentent une résistance mécanique suffisante aux effets de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir après la compression jusqu'au moment de leur utilisation. La mesure de la friabilité complète d'autres mesures de résistance mécanique, par exemple celle de la résistance à la rupture.

III-4.5.1. Appareillage :

Utiliser un tambour rotatif d'un diamètre intérieur de 283-291 mm et d'une profondeur de 36-40 mm, en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies, et produisant le moins possible d'électricité statique (voir Figure 6). L'une des faces du tambour est amovible. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne de rayon intérieur de 75,5-85,5 mm. Le diamètre extérieur de l'anneau central est de 24,5-25,5 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

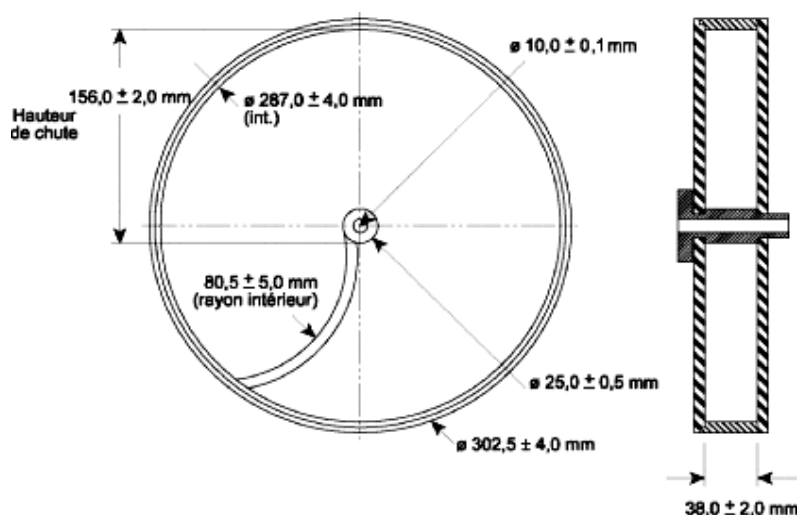


Figure 6 : Appareil de détermination de la friabilité des comprimés (PhE 7/2.9.7-1)

III-4.5.2. Mode opératoire :

Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 650 mg, prélever un nombre de comprimés entiers correspondant d'aussi près que possible à une masse de 6,5 g. Dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 650 mg, prélevez un échantillon de 10 comprimés entiers. Les comprimés doivent être soigneusement dépoussiérés avant l'essai. Peser exactement l'échantillon et placer les comprimés dans le tambour. Procédez à 100 rotations, puis sortir les comprimés du tambour, éliminer les poussières libres comme précédemment et pesez à nouveau exactement.

En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Si, au terme du cycle de rotations, l'échantillon comporte des comprimés visiblement fêlés, fissurés ou cassés, il ne satisfait pas à l'essai. Si les résultats sont difficiles à interpréter ou si la perte de masse est supérieure à la valeur cible, répétez l'essai à 2 reprises et calculez la moyenne des 3 résultats. Pour la plupart des produits, la perte de masse maximale (résultant d'un seul essai ou de la moyenne de 3 essais) considérée comme acceptable est de 1,0 pour cent. En cas d'irrégularité du mouvement due à la taille ou à la forme des comprimés, ajustez la position du tambour en l'inclinant de telle sorte que la base forme avec l'horizontale un angle d'environ 10°, pour éviter l'agglutination des comprimés en position de repos, qui les empêche de tomber librement.

III-4.5.3. Critères d'acceptation :

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale des Cp non enrobés prélevés. La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1 pour cent de la masse des Cp soumis à l'essai.

III-4.6. Test de dissolution :

Le test de dissolution in vitro appliqué aux comprimés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. Le test de dissolution in vitro des comprimés non enrobés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent.

III-4.6.1. Appareillage :

Quatre types d'appareils sont décrits par les pharmacopées pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides. Il s'agit de :

- l'appareil à palette tournante ;
- l'appareil à panier tournant ;
- l'appareil à cylindres réciproques ; et
- l'appareil à flux continu.

Le choix de l'appareil est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique. Toutes les parties de l'appareil qui peuvent rentrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'adsorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement. Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution.

Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation à faible régime (ou du système à flux continu).

Il est préférable d'utiliser un appareil qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai.

L'appareil à palette tournante est constitué par :

- un **réceptif** cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1000 millilitres, en verre borosilicaté ou en un autre matériau transparent, approprié. Le réceptif est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que de plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et celle des dispositifs de prélèvement du liquide. C'est au fond du réceptif que sont placés les Cp à contrôler ;
- un **agitateur** : constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette dont la forme correspond à celle de la portion d'un cercle délimitée par deux plans parallèles. la palette est insérée au centre de la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige ; la tige est placée de façon que son axe ne s'écarte pas de plus de **2 mm** de celui du réceptif et que la partie inférieure de la palette soit située à une distance de **25 ± 2 mm** du fond intérieur du réceptif ; la partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante ;
- un **bain d'eau thermostaté** qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à **37 ± 0,5 °C** pendant l'essai.

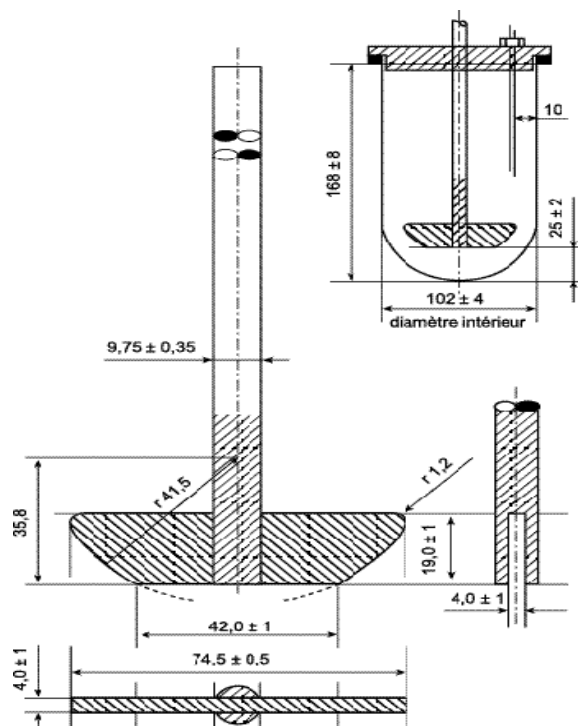


Figure 7 : Appareil de dissolution à palette tournante (Dimensions en millimètres).

III-4.6.2. Mode opératoire :

III-4.6.2.1. Forme à libération conventionnelle (noyaux) :

Introduire le volume indiqué du milieu de dissolution (± 1 pour cent) dans le récipient de l'appareil spécifié, puis assembler l'appareil, équilibrer le milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C et retirer le thermomètre. L'essai peut également être effectué avec le thermomètre en place, à condition de démontrer que les résultats obtenus en présence et en l'absence du thermomètre sont équivalents.

Placer 1 unité de la préparation à examiner dans l'appareil, en prenant soin d'éviter la formation de bulles d'air sur la surface de l'échantillon et mettre l'appareil en marche à la vitesse spécifiée.

Dans l'intervalle de temps spécifié ou à chacun des temps indiqués, prélever un échantillon du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance de la surface du milieu et du haut du panier ou de la pale en rotation, et à au moins 1 cm de la paroi du récipient.

Remplacer les échantillons de milieu prélevés par des volumes égaux de milieu de dissolution frais à 37°C ou, s'il peut être démontré que le remplacement du milieu n'est pas nécessaire, tenir compte du changement de volume dans le calcul.

Garder le récipient couvert pendant toute la durée de l'essai et vérifier la température du milieu à intervalles de temps appropriés.

Procéder à l'analyse de l'échantillon par une méthode de dosage appropriée. Répéter l'essai sur d'autres unités de la préparation.

Milieu de dissolution : Utiliser un milieu de dissolution approprié. Le volume spécifié est mesuré à 20-25°C. S'il s'agit d'une solution tamponnée, ajuster le pH de la solution à la valeur spécifiée, à 0,05 unité près. La présence de gaz dissous peut entraîner la formation de bulles susceptibles de fausser les résultats de l'essai ; il convient dans ce cas d'éliminer les gaz dissous avant de procéder à l'essai.

Temps : Lorsqu'une seule spécification de temps est donnée, l'essai peut être arrêté plus tôt si le taux minimum de dissolution exigé est atteint. Les prélèvements doivent être strictement effectués aux temps indiqués, avec une tolérance de ± 2 pour cent.

III-4.6.2.2. Formes à libération à libération retardée (comprimés pelliculés) : Méthode A :

- **Étape acide :** Introduire 750 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M dans le récipient puis assembler l'appareil. Laisser équilibrer le milieu à $37 \pm 0,5$ °C. Placer 1 unité de la préparation à examiner dans l'appareil, couvrir le récipient et mettre l'appareil en marche à la vitesse spécifiée. Après 2 h d'agitation dans l'acide chlorhydrique 0,1 M, prélever un échantillon du milieu et poursuivre immédiatement comme indiqué sous Étape tampon. Effectuer une analyse de l'échantillon prélevé, par une méthode de dosage appropriée.

- **Étape tampon** : Les opérations d'addition du tampon et d'ajustement du pH doivent être effectuées en moins de 5 min. L'appareil étant en marche à la vitesse spécifiée, ajouter au milieu contenu dans le récipient, 250 ml d'une solution de phosphate trisodique dodécahydraté R à 0,20 M préalablement équilibrée à $37 \pm 0,5$ °C. Ajuster, si nécessaire, à $\text{pH } 6,8 \pm 0,05$ avec de l'acide chlorhydrique 2 M R ou de l'hydroxyde de sodium 2 M R. Poursuivre l'agitation pendant 45 min ou pendant le temps spécifié, puis prélever un échantillon du milieu et procéder à l'analyse par une méthode de dosage appropriée.

Temps : Sauf indication contraire, tous les temps de prélèvement indiqués doivent être strictement observés, avec une tolérance de ± 2 pour cent.

III-4.6.3. Critères d'acceptation :

III-4.6.3.1. Formes à libération conventionnelle :

Sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passées en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau XXV.

Poursuivez l'essai jusqu'au 3^e niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus aux niveaux S_1 ou S_2 . La grandeur Q est la quantité spécifiée de substance active passée en solution, exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette ; les pourcentages (5 pour cent, 15 pour cent et 25 pour cent) figurant dans le tableau se rapportent également à la teneur indiquée sur l'étiquette, de sorte qu'ils sont exprimés dans les mêmes termes que Q .

Tableau XXV : Critères d'acceptation du test de dissolution pour les comprimés à libération immédiate (noyaux).

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
S ₁	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent.
S ₂	6	La moyenne des 12 unités ($S_1 + S_2$) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
S ₃	12	La moyenne des 24 unités ($S_1 + S_2 + S_3$) est égale ou supérieure à Q , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

1.1.1.1. Formes à libération retardée :**a. Étape acide :**

Sauf indication contraire, les exigences de cette partie de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution, exprimées en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette, sont conformes aux critères d'acceptation du tableau. Poursuivre l'essai jusqu'au 3^e niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus à un niveau précédent pour les 2 étapes (acide et tampon).

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
A ₁	6	Aucune valeur individuelle ne dépasse un taux de dissolution de 10 pour cent.
A ₂	6	La moyenne des 12 unités ($A_1 + A_2$) ne dépasse pas un taux de dissolution de 10 pour cent et aucune unité individuelle ne dépasse un taux de dissolution de 25 pour cent.
A ₃	12	La moyenne des 24 unités ($A_1 + A_2 + A_3$) ne dépasse pas un taux de dissolution de 10 pour cent et aucune unité individuelle ne dépasse un taux de dissolution de 25 pour cent.

b. Étape tampon :

Sauf indication contraire, les exigences de l'essai sont satisfaites si les quantités de substance active passée en solution sont conformes aux critères d'acceptation du tableau. Poursuivre l'essai jusqu'au 3^e niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus à un niveau précédent pour les 2 étapes. Dans le tableau, la valeur de Q est de 75 pour cent, sauf indication contraire. La grandeur Q est la quantité totale spécifiée de substance active passée en solution au cours des 2 étapes (acide et tampon), exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette ; les pourcentages (5 pour cent, 15 pour cent et 25 pour cent) figurant dans le tableau se rapportent également à la teneur indiquée sur l'étiquette, de sorte qu'ils sont exprimés dans les mêmes termes que Q .

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
B_1	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent.
B_2	6	La moyenne des 12 unités ($B_1 + B_2$) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
B_3	12	La moyenne des 24 unités ($B_1 + B_2 + B_3$) est égale ou supérieure à Q , au maximum 2 unités peuvent être inférieures à $Q - 15$ pour cent et aucune unité n'est inférieure à $Q - 25$ pour cent.

III-4.7. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique :

Le tamisage est l'une des plus anciennes méthodes de classification des poudres et granulés en fonction de leur distribution granulométrique.

III-4.7.1. Appareillage :

L'appareil est constitué de deux unités essentielles, reliées entre elles par un système de fixation. Il s'agit d'un jeu de tamis, empilés de façon ordonnée en forme de colonne ; et d'un système d'agitation. Les tamis analytiques sont constitués d'une toile tissée à ouvertures

(mailles) de forme sensiblement carrée. Cette toile est fixée à la base d'un cadre cylindrique ouvert. Les tamis analytiques appropriés aux essais de *Pharmacopée* sont conformes à la série de tamis normalisés parmi ceux spécifiés dans l'édition la plus récente de la norme *ISO 3310-1 : Tamis de contrôle - Exigences techniques et vérifications - Partie 1 : tamis de contrôle en tissus métalliques*. Les tamis sont choisis de façon à couvrir l'ensemble de l'étendue granulométrique de l'échantillon analysé. Il est recommandé d'utiliser une série de tamis présentant une progression de $\sqrt{2}$ pour la surface de l'ouverture de maille. Ils sont assemblés par ordre de finesse croissante du haut vers le bas. La dimension des ouvertures (mailles) est exprimée en millimètres ou micromètres.

Les tamis sont en acier inoxydable, ou à défaut, en laiton ou tout autre matériau inerte approprié.

III-4.7.2. Méthodologie :

III-4.7.2.1. Prise d'essai :

Si la masse de la prise d'essai n'est pas indiquée dans la monographie de la substance considérée, utilisez, pour des tamis de 200 mm de diamètre, un échantillon de 25-100 g selon la masse volumique vrac du produit. Pour les tamis de 76 mm de diamètre, la masse de la prise d'essai sera de l'ordre de 1/7 de celle qui conviendrait sur un tamis de 200 mm. Déterminez la masse optimale pour le produit considéré en procédant au tamisage sur agitateur mécanique de plusieurs prises d'essai exactement pesées (par exemple 25 g, 50 g et 100 g), pendant la même durée (notez que si les résultats obtenus sont voisins pour les prises d'essai de 25 g et de 50 g mais que pour celle de 100 g un moindre pourcentage de matière passe à travers le tamis le plus fin, alors cette prise d'essai de 100 g est trop importante). Lorsque l'on ne dispose que d'un échantillon de 10-25 g, on peut utiliser des tamis de diamètre inférieur mais de même maille ; il faudra alors toutefois redéterminer le point final. L'emploi d'échantillons de masse inférieure (par exemple jusqu'à 5 g) peut être nécessaire. Pour les produits de faible densité particulière apparente ou principalement constitués de particules de forme nettement isodiamétrique, il peut être nécessaire d'utiliser des prises d'essai inférieures à 5 g pour un diamètre de tamis de 200 mm afin d'éviter un colmatage

excessif du tamis. Le problème du colmatage des ouvertures du tamis est normalement l'un des aspects à considérer lors de la validation d'une procédure particulière d'analyse par tamisage. Si le produit à analyser est sensible aux fluctuations d'humidité et tend à absorber ou perdre d'importantes quantités d'eau, l'essai doit être conduit sous un environnement convenablement contrôlé. De même, si le produit a tendance à produire de l'électricité statique, il faut suivre attentivement le déroulement de l'essai pour s'assurer que l'analyse n'en est pas affectée. Ce dernier effet peut être combattu par addition d'un agent antistatique (tel que le dioxyde de silicium colloïdal et/ou l'oxyde d'aluminium) à teneur de 0,5 pour cent *m/m*. S'il s'avère impossible d'éliminer ces effets indésirables, il conviendra de recourir à une autre méthode d'analyse granulométrique.

III-4.7.2.2. Méthodes d'agitation :

Il existe, dans le commerce, différents systèmes d'agitation des tamis et de la poudre pouvant être utilisés pour le tamisage analytique. Néanmoins, les diverses méthodes d'agitation peuvent conduire à des résultats différents dans les analyses par tamisage et déterminations du point final car le type et l'amplitude des forces qui s'exercent sur les particules individuelles ne sont pas les mêmes. Il existe des méthodes utilisant une agitation mécanique ou électromagnétique qui peuvent induire un mouvement d'oscillation vertical ou un mouvement circulaire horizontal, ou l'application de chocs mécaniques qui peuvent être combinés à un mouvement circulaire horizontal. L'entraînement des particules dans un courant d'air est également possible. Il est nécessaire d'indiquer dans les résultats la méthode d'agitation employée ainsi que les paramètres appliqués (s'ils sont variables) car l'analyse granulométrique et la détermination du point final donneront des résultats différents selon les conditions d'agitation et ces différences peuvent être suffisamment importantes pour entraîner l'obtention d'un résultat inacceptable dans certaines circonstances.

III-4.7.2.3. Détermination du point final :

Le point final de l'analyse par tamisage est atteint lorsque la masse retenue sur chacun des tamis (refus) devient constante à 5 pour cent ou 0,1 g près (10 pour cent pour les tamis de 76 mm) par rapport à la valeur précédemment mesurée sur ce tamis. Si sur un tamis donné le

refus représente moins de 5 pour cent de la masse totale de la prise d'essai, le point final pour ce tamis correspondra à une variation de masse inférieure ou égale à 20 pour cent de la masse précédemment mesurée.

Si sur un tamis donné le refus représente plus de 50 pour cent de la masse totale de la prise d'essai, sans que cela soit indiqué dans la monographie, il convient de répéter l'essai en ajoutant à la colonne un tamis de maille intermédiaire comprise entre celles du tamis en cause et du tamis immédiatement supérieur de la série initiale, c'est-à-dire le tamis de la série ISO qui ne figurait pas initialement dans la colonne.

III-4.7.2.4. Mode opératoire de l'agitation mécanique (tamisage à sec) :

Peser chacun des tamis à 0,1 g près. Déposer la prise d'essai exactement pesée dans le tamis du haut (le plus grossier) et replacer le couvercle. Agiter la colonne de tamis pendant 5 min, puis séparer avec précaution chacun des tamis, sans perdre de matière. Prendre à nouveau et déterminer la masse du refus de chaque tamis. Déterminer de même la masse de produit collectée dans la base. Réassembler la colonne de tamis et agiter pendant 5 min, puis séparer et peser chaque tamis comme décrit précédemment. Répéter cette opération autant de fois que nécessaire pour atteindre le point final (voir la section Détermination du point final sous Tamis analytiques). A la fin de l'analyse, additionner les masses obtenues. La perte totale de matière ne doit pas être supérieure à 5 pour cent de la masse de la prise d'essai initiale.

Répéter l'analyse sur un nouvel échantillon, mais en opérant en une seule fois pendant une durée égale à la durée cumulée des phases d'agitation précédentes. Vérifier que cette durée de tamisage permet de satisfaire aux critères spécifiés pour la détermination du point final. Lorsque ce point final a été validé pour un produit spécifique, les analyses ultérieures peuvent être effectuées en un seul temps avec une durée d'agitation fixe, sous réserve que la distribution granulométrique se situe dans les limites de variation normale.

III-4.7.3. Interprétation :

Les données brutes consignées doivent comprendre la masse de la prise d'essai, le temps total de tamisage, une description précise de la méthodologie utilisée et les valeurs assignées à tous les paramètres variables, ainsi que la masse recueillie sur les différents tamis et dans la base.

Il peut être commode de convertir ces données brutes en distribution (en masse) cumulée et, si l'on souhaite les exprimer sous forme de distribution dite en passants cumulés (cumul en masse des particules de taille inférieure à la valeur considérée), il faut intégrer à la gamme un tamis laissant passer toutes les particules. S'il apparaît que le refus obtenu sur l'un des tamis se compose d'agrégats constitués au cours du processus de tamisage, l'analyse n'est pas valable.



I- RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DIAGNOSTIQUE D'ETHIONAL® DRAGÉES :

Voici présentés ci-dessous les résultats de l'étude rétrospective qui ont été menées sur l'ancienne formule ETHIONAL® 250mg Dragées en vue de diagnostiquer les modifications à exécuter en vue de la nouvelle formulation.

I-1. COMPOSITION ET PROCÉDÉ DE FABRICATION DE L'ANCIENNE FORMULE :

I-1.1. Formule d'ETHIONAL 250mg Dragées:

Tableau XXVI : Composition de l'ancienne formule d'ETHIONAL®.

MATIÈRES PREMIÈRES	QUANTITÉ PAR DRAGÉE (mg)	ÉQUIVALENT POURCENTAGE (%) PAR NOYAU
Noyau :		
Éthionamide base	250,00	68,49
Cellulose microcristalline	q1-0	p1-0
Amidon de maïs	q2-0	p2-0
PVP90	q3-0	p3-0
Amidon de maïs prégélatinisé	q4-0	p4-0
Silice colloïdale	q5-0	p5-0
Stéarate de magnésium	q6-0	p6-0
Enrobage :	Acetophthalate de cellulose, Phtalat de diethyle, Saccharose, Gomme laque, Talc, Cire de Carnauba, Oxyde de titane, Gomme arabique, Carboxymethylcellulose sodique, Colorant Jaune de quinoléine.	
Non rémanent :	Acétate d'éthyle, Isopropanol, Méthanol.	

Nous avons présenté les formules qualitatives et quantitatives (pour le noyau), il faudra maintenant déterminer le rôle de chaque constituant de la formule afin de savoir le sens de la modification à y apporter.

I-1.2. Rôle de chaque composant de la formule :

Tableau XXVII : Rôle de chaque composant de l'ancienne formule d'ETHIONAL®.

COMPOSANT :	RÔLE(S) PRINCIPAL (AUX) :
Éthionamide base	Principe actif, propriétés antituberculeuses
Cellulose microcristalline	Diluant
Amidon de maïs	Liant/délitant
Amidon de maïs pré-gélatinisé	Désagrégeant
PVP90	Liant
Silice colloïdale	Glissant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Acetophthalate de cellulose	Agent gastrorésistant
Phtalate de diéthyle	Agent gastrorésistant
Saccharose	Préparation des sirops de gommage blanc, de prémontage, de lissage, et de montage
Gomme laque	Agent de vernissage
Talc	Lubrifiant
Cire de Carnauba	Agent de lissage final
Oxyde de titane	Agent blanchissant, Fixateur de colorant, Opacifiant
Gomme arabique	Agent de gommage blanc
Carboxyméthylcellulose sodique	Agent de gommage blanc
Jaune de quinoléine	Colorant utilisé dans le montage final
Acétate d'éthyle	Solvant de la solution gastrorésistante/agent de gastrorésistance
Isopropanol	Solvant de la solution gastrorésistante
Méthanol	Solvant de la solution de vernissage
Eau déminéralisée	Solvant utilisé dans la préparation de la solution liante ; des sirops de gommage blanc, de prémontage, de lissage, et de montage

Chaque constituant peut avoir deux ou plusieurs rôles, nous n'en avons relevé ici que les principaux. En plus, l'association de deux matières différentes peut générer un rôle nouveau, qu'aucun des produits, pris séparément, n'aurait pu incarner.

I-1.3. Procédé de fabrication:

I-1.3.1. Schéma de fabrication des noyaux :

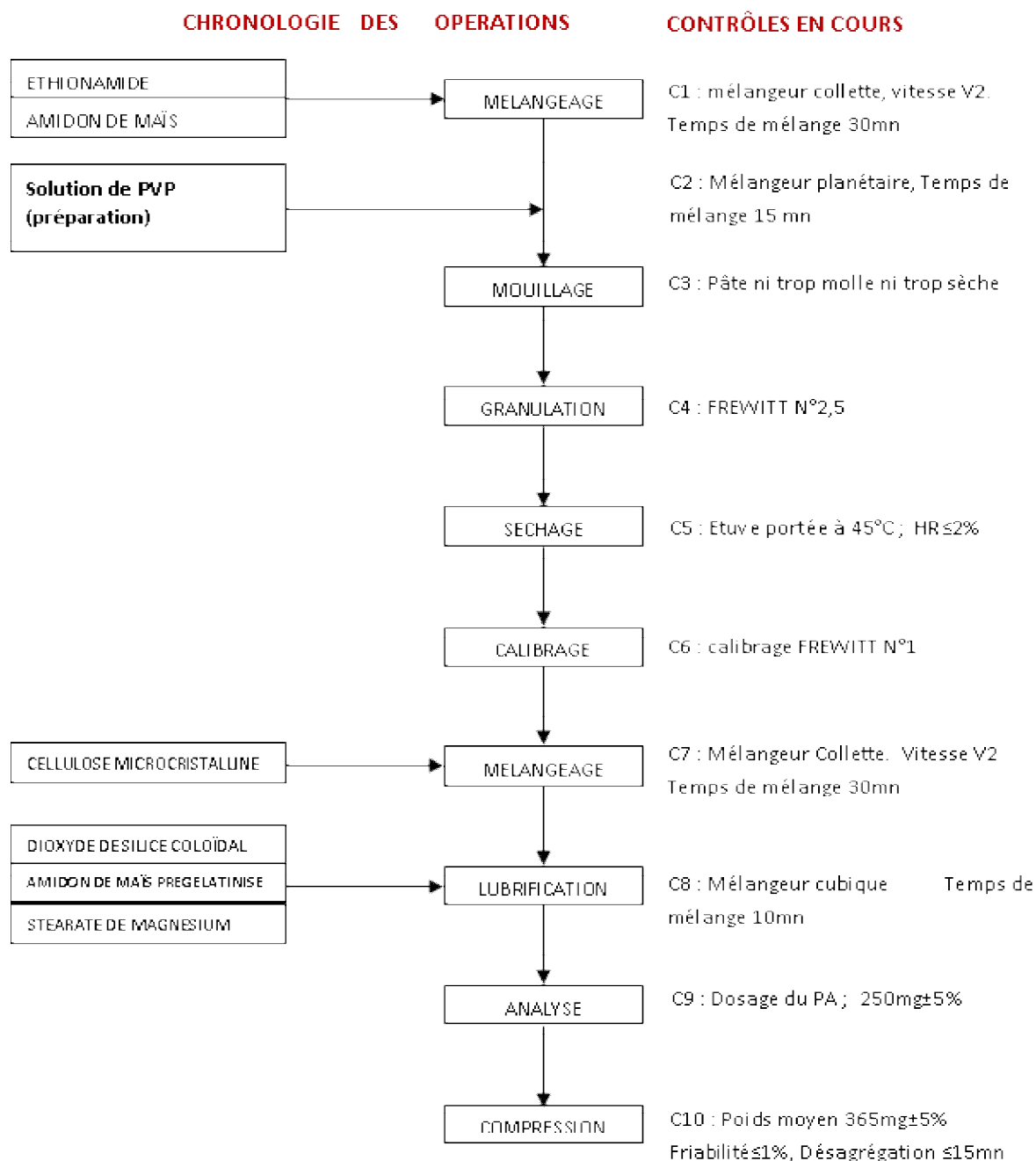


Figure 8 : Schéma de fabrication des noyaux d'ETHIONAL 250 mg® Dragées.

I-1.3.2. Enrobage (Dragéification):

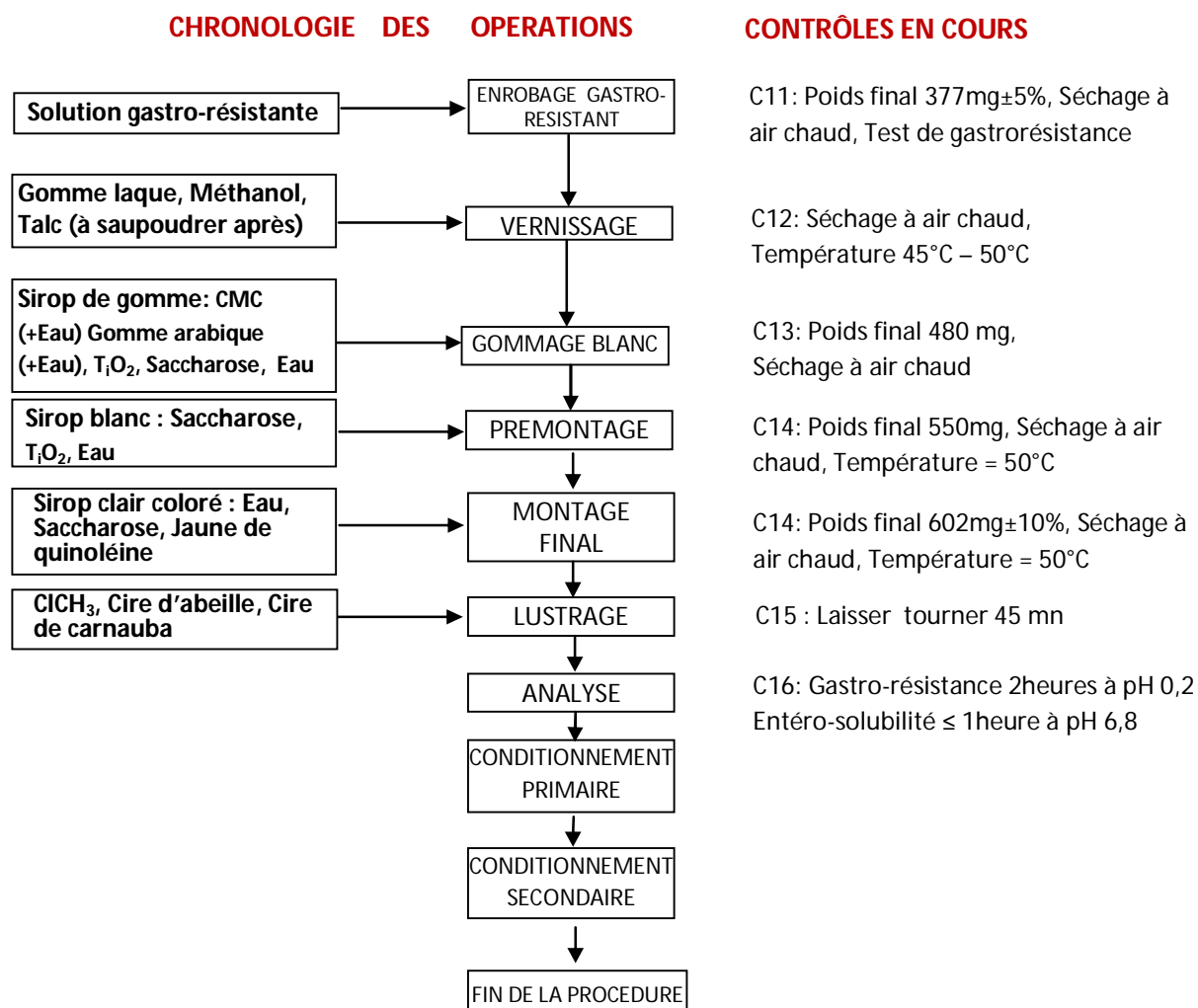


Figure 9 : Schéma de dragéification d'ETHIONAL 250 mg® Dragées.

Après avoir pris connaissance des compositions qualitative et quantitative de la formule, ainsi que les processus de fabrication, il faudra ensuite passer aux contrôles pharmaceutiques des dragées fabriqués selon les données et les procédures ainsi décrites.

I-2. RÉSULTATS DES CONTRÔLES PHARMACOTECHNIQUES DES QUATRE DERNIERS LOTS D'ETHIONAL 250 mg DRAGÉES

Nous présentons ici les résultats des contrôles pharmacotechniques effectués sur les quatre derniers lots d'ETHIONAL 250mg® Dragées. Nous nous sommes essentiellement intéressés aux contrôles sur le noyau.

I-2.1. Résultats des tests de l'uniformité de poids des noyaux :

Tableau XXVIII : Résultats des tests d'uniformité de poids des noyaux (étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®).

Numéro de lot	Norme	1-E	2-E	3-E
Nombre de Cp contrôlés	-	180	560	140
Valeur minimale (Min) (mg)	383,25	347,566	350,464	348,857
Valeur maximale (Max) (mg)	346,75	369,889	379,071	381,429
Valeur (Max-Min) (mg)	-	22,3333	28,6071	32,5714
Moyenne (mg)	365	356,344	366,895	368,812
Écart-type	-	5,59701	7,52242	9,17909
Coefficient de variation (%)	-	1,57068	2,05029	2,48883

Le contrôle a été mené par série de 20 comprimés comme indiqué dans la *Pharmacopée* ; ce qui revient à : 9 séries de contrôle sur le lot 1-E, 28 séries de contrôle sur le lot 2-E, et 7 séries de contrôle sur le lot 3-E. Toutes ces séries sont d'abord analysées individuellement ; puis nous avons effectué des moyennes afin de sortir un résultat représentatif pour tout le lot concerné. L'analyse des résultats montre que **les noyaux respectent les normes de la Pharmacopée** sur l'uniformité de poids. Nous n'avons pas réussi à avoir les résultats du lot 4-E, mais cela n'enlève rien à la crédibilité et la représentativité des données récoltées.

I-2.2. Résultats des tests de la résistance à la rupture diamétrale :

Valeurs normales : Pas de prescription par la *Pharmacopée*.

Tableau XXIX : Résultats des tests de dureté des noyaux (étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®).

Numéro de lot	4-E	1-E	2-E	3-E
Nombre de Cp contrôlés	120	180	280	-
Valeur minimale (Min) (Kp*)	2,47667	5,32333	3,37786	-
Valeur maximale (Max) (Kp)	5,31833	8,46667	6,90357	-
Valeur (Max-Min) (Kp)	2,84167	3,14333	3,52571	-
Moyenne (Kp)	3,73425	7,04744	5,37914	-
Écart-type	0,75729	0,86564	0,89072	-
Coefficient de variation (%)	20,27807	12,28309	16,55871	-

Kp* : La résistance à la rupture diamétrale est mesurée sur 20 comprimés prélevés au hasard. Les résultats de la dureté sont exprimés en unité de force « kilopond (Kp) », 1 Kilopond équivaut à 9,81 Newton (1 Kp = 9,81 N).

On constate que la valeur de la dureté varie de **2,47 à 8,47 kp** en fonction du lot. La dureté moyenne varie, elle, de **3,73 à 7,05 kp**, soit une moyenne globale de **5,38 kp**. Ces résultats de dureté, pour une bonne analyse, doivent être interprétés avec ceux de la friabilité. Ils permettent de sonder le déroulement de l'opération de compression (en analysant l'écart-type et le coefficient de variation), mais aussi de prédire l'aptitude des noyaux à supporter l'opération de dragéification.

I-2.3. Résultats du contrôle de diamètre des noyaux :

Tableau XXX : Résultats des contrôles du diamètre des noyaux (étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®).

Numéro de lot	Norme	4-E	1-E	2-E	3-E
Nombre de Cp contrôlés	-	-	180	280	-
Valeur minimale (Min) (mm)	-	-	10,933	10,96	-
Valeur maximale (Max) (mm)	-	-	11,006	11,21	-
Valeur (Max-Min) (mm)	-	-	0,073	0,25	-
Moyenne (mm)	11	-	10,976	11,072	-
Écart-type	-	-	0,0169	0,062	-
Coefficient de variation (%)	-	-	0,1539	0,5579	-

On peut aisément remarquer que le diamètre des noyaux est homogène. Ces données permettent d'avoir une idée sur l'élasticité de la poudre comprimée. Comme le diamètre des

poinçons est de 11 mm, nous pouvons conclure que les comprimés ne sont pas particulièrement élastiques.

I-2.4. Résultats des tests de friabilité :

Tableau XXXI : Résultats des tests de friabilité des noyaux (étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®).

Numéro de lot	Norme	4-E	1-E	2-E	3-E
Nombre de tests effectués	-	12	17	18	1
Valeur minimale (Min) (%)	-	0,32529	0,25623	0,27383	0,3
Valeur maximale (Max) (%)	1	0,63265	0,82873	0,90675	0,3
Valeur (Max-Min) (%)	≤1	0,30736	0,57250	0,632931	0,3
Moyenne (%)	≤1	0,46029	0,51782	0,42519	0,3
Écart-type	-	0,09235	0,12698	0,16709	-
Coefficient de variation (%)	-	20,06285	24,52271	39,29924	-

Notons que l'usure due à la friabilité va créer d'une part une dégradation de l'aspect du comprimé (noyau) et de l'autre une perte de principe actif.

I-2.5. Résultats des tests de désagrégation :

Tableau XXXII : Résultats des tests de désagrégation des noyaux (étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®).

Numéro de lot	Norme	4-E	1-E	2-E	3-E
Nombre de tests effectués	-	12	17	18	1
Valeur minimale (Min) (minutes)	-	4	6	4	6
Valeur maximale (Max) (minutes)	≤15	5	7	6	6
Valeur (Max-Min) (minutes)	-	1	1	2	6
Moyenne (minutes)	≤15	4,333	6,471	5	6
Écart-type	-	0,492	0,5146	0,594	-
Coefficient de variation (%)	-	11,3621	7,9513	11,882	-

Le temps de désagrégation des noyaux va de **4 à 7 minutes** en fonction du lot considéré, soit une moyenne globale d'environ **6 minutes** sur les quatre lots. Nous en déduisons que ces noyaux sont **conformes aux normes de la Pharmacopée** en matière de temps de désagrégation ($t \leq 15$ minutes).

I-2.6. Résultats des tests de dissolution des dragées d'ETHIONAL® :

Tableau XXXIII : Cinétique de libération de l'éthionamide par les dragées d'ETHIONAL®.

TEMPS de prélèvement (Minutes)	POURCENTAGE d'Éthionamide libéré (%)
0	0
5	0
10	0
15	1,87
20	12,87
25	21,6
30	33,77
35	50,55
40	64,73
45	72,64
50	89,12
55	94,31
60	98,15
65	98,18
70	99,63
75	100

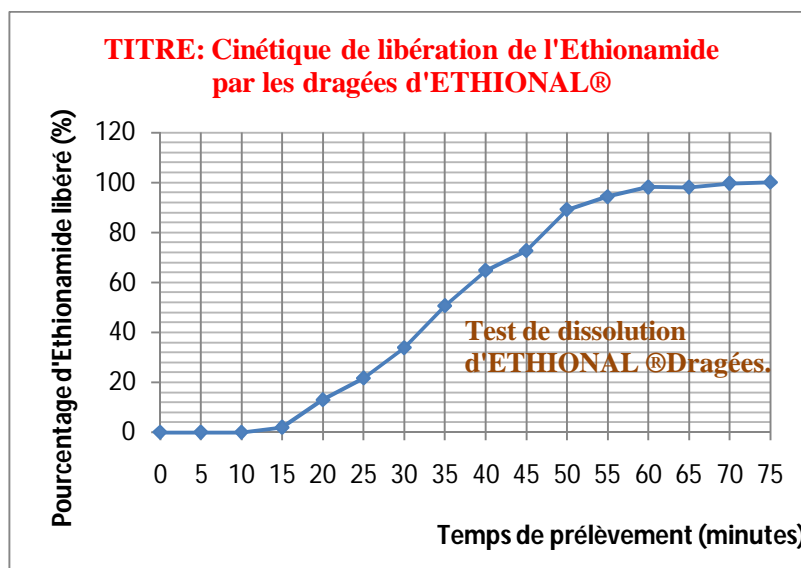


Figure 10 : Cinétique de libération de l'éthionamide par les dragées d'ETHIONAL®.

II- RÉSULTATS DES ÉTUDES RÉTROSPECTIVES SUR LES AUTRES PRODUITS ENROBÉS :

II-1.1. Valeurs des poids et du diamètre des comprimés selon le cahier des charges :

Tableau XXXIV : Poids et diamètre des noyaux (étude rétrospective des autres produits enrobés).

Produit	AA Cp Pelliculés	AB Dragées	AC Dragées
Poids moyen (mg)	880 ± 5%	220 ± 7,5 %	325 ± 5 %
Diamètre des poinçons (mm)	20 (Oblongs)*	9 (BNS)*	10 (BNS)*

Produit	AD Cp pelliculés	AF Cp Pelliculés	AE Cp pelliculés
Poids moyen (mg)	980 ± 5 %	952 ± 5%	490 ± 5%
Diamètre des poinçons (mm)	20 (Oblongs)*	13 (BNS)*	11 (BNS)*

Produit	AG CP Pelliculés	AH CP Pelliculés	AI CP Pelliculés
Poids moyen (mg)	100 ± 5%	200 ± 5%	430 ± 5%
Diamètre des poinçons (mm)	6 (BNS)*	8 (BNS)*	11 (BNS)*

Produit	AJ CP Pelliculés	AK CP Pelliculés	AL CP Pelliculés	AM CP Pelliculés
Poids moyen (mg)	860± 5%	720± 5%	312± 5%	788± 5%
Diamètre des poinçons (mm)	13(BNS)*	13(BNS)*	10(BNS)*	11(BNS)*

* : Forme des poinçons : Oblongs ; BNS= Sphériques Bombés Non Sécables.

L'information principale que l'on peut extraire de ces résultats est que, *pour le même diamètre et la même forme*, le poids des noyaux de l'ancienne formule d'ETHIONAL® (soit **365 mg**) est largement inférieur à celui des autres produits enrobés qui va de **430 mg** pour le **AI CP Pelliculés**, jusqu'à **788 mg** pour le **AM CP Pelliculés**.

II-1.2. Résultats des tests de la résistance à la rupture diamétrale :

Valeurs normales : Pas de prescription par la *Pharmacopée*.

Tableau XXXV : Résultats des tests de dureté des noyaux (étude rétrospective des autres produits enrobés).

Produit	AA Pelliculés	Cp	AB Dragées	AC Dragées
Nombre de Cp contrôlés	100		360	560
Valeur minimale (Min) (Kp)	11,004		3,57277778	7,68
Valeur maximale (Max) (Kp)	18,778		8,39444444	15,09
Valeur (Max-Min) (Kp)	7,774		4,82166667	7,41
Moyenne (Kp)	15,4391		6	11,56
Norme (cahier de charges) (kp)	10-20		5-10	5-15
Écart-type	2,09106809		1,3598044	1,95
Coefficient de variation (%)	13,5439766		22,6634067	16,83

Produit	AD Cp pelliculés	AF CP Pelliculés	AE Cp pelliculés
Nombre de Cp contrôlés	200	200	80
Valeur minimale (Min) (Kp)	15,899	9,322	11,74
Valeur maximale (Max) (Kp)	26,479	18,825	18,49
Valeur (Max-Min) (Kp)	10,58	9,503	6,75
Moyenne (Kp)	22,9763	13,56615	15,15
Norme (cahier de charges) (kp)	15-20	15-20	10-15
Écart-type	2,56565416	2,47543242	1,90
Coefficient de variation (%)	11,1665245	18,2471255	12,53

Produit	AG CP Pelliculés	AH CP Pelliculés	AI CP Pelliculés
Nombre de Cp contrôlés	380	220	80
Valeur minimale (Min) (Kp)	4,13842105	6,15181818	3,7925
Valeur maximale (Max) (Kp)	7,28315789	11,6236364	7,1375
Valeur (Max-Min) (Kp)	3,14473684	5,47181818	3,345
Moyenne (Kp)	5,58313158	8,39264141	5,529375
Norme (cahier de charges) (kp)	8-14	8-14	12-18
Écart-type	0,81884364	1,42577322	0,79606918
Coefficient de variation (%)	14,6663862	16,9883729	14,3970915

Produit	AJ CP Pelliculés	AK CP Pelliculés	AL CP Pelliculés	AM CP Pelliculés
Nombre de Cp contrôlés	20	80	200	100
Valeur minimale (Min)(Kp)	7,91	20,1225	6,027	10,032
Valeur maximale (Max)(Kp)	10,59	27,175	16,94	27,366
Valeur (Max-Min) (Kp)	2,68	7,0525	10,913	17,334
Moyenne (Kp)	8,967	23,41275	10,8443	18,3321
Norme (cahier de charges)(kp)	10-14	10-15	-	-
Écart-type	0,6981035	1,8704773	3,164043	4,4295450
Coefficient de variation(%)	7,7852509	7,9891399	29,17702	24,162780

II-1.3. Résultats des tests de friabilité :

Tableau XXXVI : Résultats des tests de friabilité des noyaux (étude rétrospective des autres produits enrobés).

Produit	AA Cp Pelliculés	AB Dragées	AC Dragées
Nombre de tests effectués	5	17	28
Valeur minimale (Min) (%)	0,28	0,13	0,15
Valeur maximale (Max) (%)	0,3	0,4	0,38
Valeur (Max-Min) (%)	0,02	0,27	0,23
Moyenne (%)	0,29	0,27	0,23
Norme (cahier de charges) (%)	≤0,5	≤1	≤1
Écart-type	0,01	0,06	0,06
Coefficient de variation (%)	2,91	22,76	28,73

Produit	AD Cp pelliculés	AF Cp Pelliculés	AE Cp pelliculés
Nombre de tests effectués	9	10	4
Valeur minimale (Min) (%)	0,22	0,14	0,07
Valeur maximale (Max) (%)	0,4	0,47	0,16
Valeur (Max-Min) (%)	0,18	0,33	0,09
Moyenne (%)	0,288	0,271	0,105
Norme (cahier de charges) (%)	≤1	≤1	≤1
Écart-type	0,062	0,119	0,044
Coefficient de variation (%)	21,685	43,884	41,513

Produit	AM CP Pelliculés	AH CP Pelliculés	AI CP Pelliculés
Nombre de tests effectués	5	14	9
Valeur minimale (Min) (%)	0,22	0	0,26
Valeur maximale (Max) (%)	0,27	0,7	0,26
Valeur (Max-Min) (%)	0,05	0,7	0
Moyenne (%)	0,25	0,07	0,26
Norme (cahier de charges) (%)	≤1	≤0,5	≤1
Écart-type	0,02	0,19	0
Coefficient de variation (%)	7,63	272,79	0

Produit	AJ Cp Pelliculés	AK Cp Pelliculés	AL Cp Pelliculés
Nombre de tests effectués	9	4	10
Valeur minimale (Min) (%)	0,18	0	0
Valeur maximale (Max) (%)	0,18	0,01	0,09
Valeur (Max-Min) (%)	0	0,01	0,09
Moyenne (%)	0,18	0,003	0,02
Norme (cahier de charges) (%)	≤0,5	≤0,3	≤1
Écart-type	0	0,005	0,04
Coefficient de variation (%)	0	200	185,59

Pour les autres produits pelliculés, nous remarquons que la friabilité varie de **0% à 0,7%**, la moyenne des moyennes s'élève à **0,19%**. En moyenne générale, la friabilité des autres produits enrobés est très inférieure à celle de obtenue avec l'ancienne formule d'ETHIONAL® (**0,3% à 0,52%**) même si elle est conforme à la *Pharmacopée*. Ces résultats sont absolument en concordance avec le constat effectué par rapport à la dureté.

II-1.4. Résultats des tests de désagrégation :

Tableau XXXVII : Résultats des tests de désagrégation des noyaux (étude rétrospective des autres produits enrobés).

Produit	AA Pelliculés	Cp	AB Dragées	AC Dragées
Nombre de tests effectués	5		17	28
Valeur minimale (Min) (mn)	22		12	19
Valeur maximale (Max) (mn)	24		14	21
Valeur (Max-Min) (mn)	2		2	2
Moyenne (mn)	23		13	20,43
Norme (cahier de charges) (mn)	≤20		≤15	≤30
Écart-type	0,71		0,71	0,88
Coefficient de variation (%)	3,07		5,44	4,30

Produit	AD Cp pelliculés	AF Cp Pelliculés	AE Cp pelliculés
Nombre de tests effectués	9	10	4
Valeur minimale (Min) (mn)	14	10	14
Valeur maximale (Max) (mn)	16	11	15
Valeur (Max-Min) (mn)	2	1	1
Moyenne (mn)	15,33	10,8	14,75
Norme (cahier de charges) (mn)	≤30	≤20	≤15
Écart-type	0,71	0,42	0,50
Coefficient de variation (%)	4,61	3,90	3,39

Produit	AG Cp Pelliculés	AH Cp Pelliculés	AI Cp Pelliculés
Nombre de tests effectués	23	14	9
Valeur minimale (Min) (mn)	9	9	2
Valeur maximale (Max) (mn)	11	11	2
Valeur (Max-Min) (mn)	2	2	0
Moyenne (mn)	9,35	9,64	2
Norme (cahier de charges) (mn)	≤15	≤15	≤15
Écart-type	0,65	0,63	0
Coefficient de variation (%)	6,92	6,57	0

Produit	AJ Cp Pelliculés	AK Cp Pelliculés	AL Cp Pelliculés	AM Cp Pelliculés
Nombre de tests effectués	9	4	10	5
Valeur minimale (Min) (mn)	5	20	11	14
Valeur maximale (Max) (mn)	5	21	12	14
Valeur (Max-Min) (mn)	0	1	1	0
Moyenne (mn)	5	20,25	11,1	14
Norme (cahier de charges) (mn)	≤15	≤25	≤15	≤15
Écart-type	0	0,5	0,32	0
Coefficient de variation (%)	0	2,47	2,85	0

On remarque que la moyenne générale des temps de désagrégation mesurés est de **13 minutes** environs. Ces résultats sont, bien-sûr, conformes à la *Pharmacopée* et au cahier des charges de chacun des produits.

III- RÉSULTATS DES ÉTUDES DE DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE DE LA NOUVELLE FORMULE (FORMULATION) :

III-1. RÉSULTATS DES ÉTUDES DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE DU NOYAU :

En considération des résultats des études rétrospectives, des données publiées sur le princeps, des exigences de la *Pharmacopée* et des données de la littérature, nous pouvons dégager grosso modo quelques pistes de modification sur l'ETHIONAL® :

- **Pour le poids des noyaux :** la modification devra aller dans le sens de l'augmentation du poids moyen des noyaux.
- **Pour la résistance à la rupture diamétrale :** l'objectif sera d'augmenter la dureté des futurs noyaux.
- **Pour la friabilité :** la future formule doit présenter une friabilité inférieure à celle observée jusqu'alors.
- **Pour le temps de désagrégation :** l'idéal serait de le garder aussi faible que possible, mais il est évident que les tentatives visant à baisser la friabilité et à augmenter la dureté auraient pour conséquence une augmentation du temps de

désagrégation. Il faudra donc chercher une qui puisse rendre les comprimés plus compacts, sans trop augmenter leur temps de désagrégation.

Tout ceci doit, bien évidemment, être fait dans le respect des exigences de la *Pharmacopée*. La justification de chaque type de modification proposée sera étayée dans le paragraphe suivant (choix des caractéristiques du comprimé).

III-1.1. Choix des caractéristiques du comprimé :

L'ETHIONAL® 250 mg Dragées est un médicament qui est commercialisé depuis longtemps, par conséquent les prescripteurs et les patients qui ont l'habitude de les manipuler s'en sont familiarisés. Donc les nouveaux comprimés ne devraient pas être trop différents de leurs prédécesseurs sur le plan organoleptique, ceci dans le but de faciliter leur acceptation et par conséquent observance du traitement.

Par ailleurs, nous devons noter que le Laboratoire hôte s'est donné l'objectif, conformément aux bonnes pratiques de fabrication, de dédier le plus possible chaque matériel/local à un produit donné. Il s'avère donc important que la nouvelle formule puisse être fabriquée sur le matériel actuellement disponible et dédié à la production de l'ancienne formule. La nouvelle formule ne devrait donc pas exiger de nouveaux investissements, sauf en cas de nécessité ; parce qu'on ne devrait pas oublier que le principal but d'un générique est d'améliorer l'accès du patient au traitement essentiellement par la baisse du prix de revient du médicament générique.

Il revient, dans cette étape de formulation, de choisir/déterminer certaines caractéristiques du produit.

III-1.1.1. Choix de la forme du comprimé :

Les dragées d'ETHIONAL® sont bombées, lisses et sphériques. Les comprimés suivront une étape de pelliculage, il serait donc préférable qu'ils soient bombés afin de mieux rouler

dans la turbine d'enrobage et faciliter ainsi l'opération de pelliculage. C'est pour cette raison que nous avons opté, pour les nouveaux comprimés, la forme : **Bombée Non Sécable**.

Les poinçons : comme les noyaux de l'ancienne formule sont fabriqués avec des poinçons de 11 mm, il a été jugé judicieux de garder les mêmes poinçons. Nous aurions pu songer à augmenter le diamètre des poinçons (puisque'il ne s'agira plus de comprimés dragéifiés mais de comprimés pelliculés) et ultérieurement le poids du comprimé pour compenser la chute du gain de poids au cours de l'enrobage, mais nous nous sommes également mis dans une dynamique de baisse du poids moyen global du comprimé enrobé.

III-1.1.2. Choix/Détermination du poids du comprimé :

Poids du comprimé = 420 mg.

Comme le diamètre du comprimé est fixé à 11 mm, il faudra une quantité de poudre suffisante pour que le comprimé soit suffisamment arrondi.

L'éthionamide base est un principe actif dont la machinabilité (coulabilité, compressibilité) est extrêmement médiocre. Il faut donc suffisamment d'excipients pour masquer ces caractères médiocres de l'éthionamide afin d'améliorer la qualité des comprimés qui en seront issus.

Le comprimé ne doit, cependant, pas être trop grand, ceci afin de faciliter son administration, optimiser le coup de revient (et donc son accessibilité pour les acheteurs ; il s'agit d'un générique tout de même). Donc la valeur 420 mg pour le poids du comprimé, est choisie de façon arbitraire mais justifiée.

III-1.1.3. Choix de couleur /aspect du comprimé :

Choisir la couleur du comprimé pelliculé revient à choisir celle du liquide de pelliculage. Toujours dans la logique d'obtenir un comprimé de couleur proche de celle des comprimés prédécesseurs, nous avons choisi une coloration jaune pour le pelliculage. Le jaune choisi ici est différent de la couleur jaune du noyau (conférée par l'éthionamide), cette différence de coloration peut s'avérer intéressante dans le suivi et le contrôle visuel du processus

d'enrobage. Enfin la couleur doit être agréable, brillante afin de faciliter l'observance du traitement.

III-1.1.4. Le goût des comprimés :

Les nouveaux comprimés ont un goût neutre, celui du pelliculage, masquant ainsi celui de l'éthionamide. Ce goût neutre n'est en aucun cas un handicap pour l'observance du traitement.

Récapitulons : Donc finalement on obtiendrait des **comprimés jaunes, brillants, de forme sphérique et bombée** (biconvexe), avec un **goût neutre** et dont le poids du noyau sera de **420 mg**.

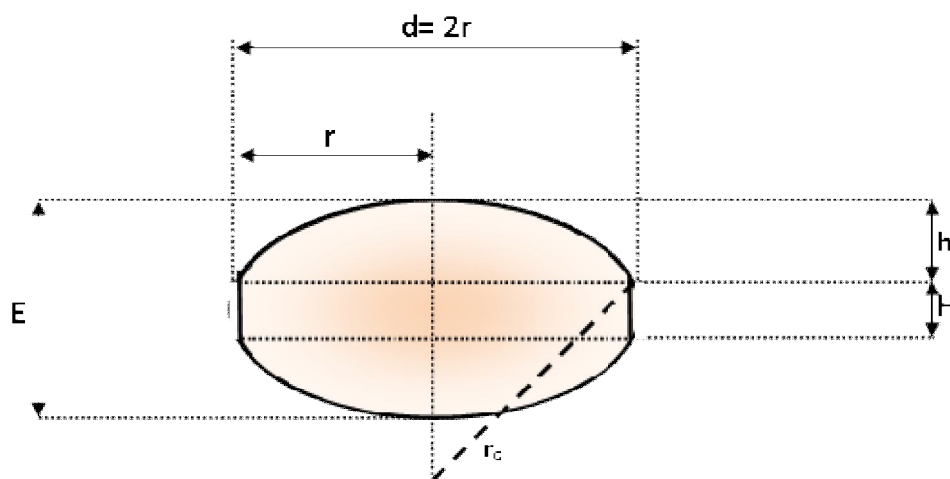


Figure 11 : Représentation schématique (de profil) du comprimé bombé non sécable.

Ce comprimé peut être assimilé à un cylindre droit, représentant la tranche (hauteur= H et diamètre= d), surmonté au niveau de chaque base par une calotte sphérique (hauteur= h et rayon = r_c représentant le rayon de courbure du comprimé). L'épaisseur du comprimé est E ($E = H + 2h$), son diamètre est d et son rayon de courbure est r_c (nous estimons qu'il s'agit d'un comprimé biconvexe à un seul rayon de courbure).

Si nous associons ces données à celles présentement récoltées à l'issu des études rétrospectives et les informations sur le princeps, nous pouvons dire que nous sommes suffisamment armé pour passer à l'étape suivante qui est celle du choix des matières premières qui devront rentrer dans la composition de la future formule.

III-1.2. Résultat des contrôles organoleptiques sur les noyaux issus des différentes formules :

Même si nous les présentons à la fin de la série de contrôles sur les noyaux, les contrôles organoleptiques sont les tout premiers contrôles effectués sur la production.

Tableau XXXVIII : Résultats des contrôles organoleptiques sur les noyaux des formules 1, 2, et 3.

Paramètres organoleptiques	Couleur jaune externe	Aspect externe brillant	Présence de points noirs ou Mottling	Présence de moustache*	Signes de décalottage ou de clivage	Couleur jaune unie dans la masse du comprimé	Signes d'usure prononcée après test de friabilité
Formule 1	+	±	-	+	+	+	+
Formule 2	+	+	-	-	-	+	-
Formule 3	+	+	-	-	-	+	-

* : malformation des comprimés due à un défaut d'alignement parfait des poinçons dans le même axe.

Le signe (+) signifie que le paramètre organoleptique en question y a effectivement été constaté.

Le signe (-) signifie que le paramètre organoleptique concerné y est absent.

Le signe(±) insinue que le paramètre organoleptique en question y est présent mais à une intensité relativement moindre.

On remarque que les défauts de compactibilité constatés au niveau de la formule 1 ont eu des répercussions sur l'aspect des noyaux qui en sont issus, notamment avec des signes prononcés d'usure sur les noyaux après le test de friabilité. Ce signe est très prédictif sur les effets

potentiels de l'opération d'enrobage sur les noyaux de la formule 1. Pour les formules 2 et 3, nous remarquons que les noyaux présentent de bons caractères organoleptiques.

Après la formulation des noyaux, la prochaine phase de cette étude de développement galénique est la formulation de l'enrobage.

III-1.3. Résultats des contrôles pharmacotechniques sur les différents essais de formulation :

Nous avons présenté les résultats par parties, chacune correspondant à un contrôle bien défini et donc à une étape donnée de la production. Pour chaque type de contrôle, nous donnons les résultats obtenus pour chaque essai de formulation.

III-1.3.1. Contrôles du profil granulométrique avant et après granulation :

L'intérêt principal de ce contrôle granulométrique est de vérifier l'efficacité de l'opération de granulation. Comme il est bien expliqué dans la « **partie introductive** », l'efficacité de la granulation repose sur plusieurs paramètres dont : la nature du liant, le ratio de mouillage, la dispersion du liquide de mouillage, la vitesse de malaxage... Donc ce test de caractérisation du milieu granulaire revêt une dimension assez importante dans ce travail de formulation puisqu'il nous permettra d'évaluer au plus tôt, l'aptitude de la poudre à être comprimée (surtout dans notre cas où le principal liant est incorporé sous forme liquide).

Paramètres opératoires :

Agitateur: FRITSCH Vibratory Sieve Shaker;

Tamis: FRITSCH GMBH BRD-6580 IDAR-OBERSTEIN ;

Mode : Régime permanent ;

Amplitude des secousses: 2 mm

Balance: METTLER TOLEDO PM30 (Sensibilité=1g, Poids min=50g)

Diamètre d'ouverture de maille de chacun des tamis utilisés :

Tableau XXXIX : Taille des tamis utilisés pour l'analyse granulométrique.

Numéro attribué :	Taille des mailles w (mm) :	d (mm) :
Tamis n° 1	1,400	0,71
Tamis n° 2	0,900	0,5
Tamis n° 3	0,355	0,22
Tamis n° 4	0,200	0,14
Tamis n° 5	0,100	0,071
Tamis n° 6	0,063	0,045
Fond (n°7)	-	-

III-1.3.1.1. Profil granulométrique de la formule 1 :

a. Détermination des points finaux (durée nécessaire des secousses) :

Selon la *Pharmacopée*, le point final de l'analyse par tamisage est atteint lorsque la masse retenue sur chacun des tamis (refus) devient constante à **5 pour cent** ou **0,1 g près** (10 pour cent pour les tamis de 76 mm) par rapport à la valeur précédemment mesurée sur ce tamis. Si sur un tamis donné le refus représente moins de 5 pour cent de la masse totale de la prise d'essai, le point final pour ce tamis correspondra à une variation de masse inférieure ou égale à 20 pour cent de la masse précédemment mesurée.

Tableau XL : Évolution du pourcentage de variation des refus sur chaque tamis en fonction de la durée de secousses (poudre non granulée/Formule 1).

Tps de secousse	Tamis n°1	Tamis n°2	Tamis n°3	Tamis n°4	Tamis n°5	Tamis n°6	Fond	Max des %
0 minute	-	-	-	-	-	-	-	-
5 minutes	-	-	-	-	-	-	-	-
10 minutes	0	0	-73,33	-1,41	100	50	-	100,00
15 minutes	0	0	0	-17,14	55	33,33	0	55,00
20 minutes	0	0	0	-6,90	12,90	25	0	25,00
25 minutes	0	0	0	-12,96	14,29	20	100	100,00
30 minutes	0	0	0	-12,77	15	0	0	15,00
35 minutes	0	0	0	-24,39	17,39	16,67	0	17,39
40 minutes	0	0	0	-9,68	0	42,86	50	50,00
45 minutes	0	0	0	0	-1,85	0	0	0,00

Donc le point final de l'analyse de la poudre non granulée est de $t_n=45$ minutes.

Tableau XLI : Évolution du pourcentage de variation des refus sur chaque tamis en fonction de la durée de secousses (poudre granulée/Formule 1).

Temps de secousse	Tamis n°1	Tamis n°2	Tamis n°3	Tamis n°4	Tamis n°5	Tamis n°6	Fond	Max des %
0 minute	-	-	-	-	-	-	-	-
5 minutes	-	-	-	-	-	-	-	-
10 minutes	-200	10	-13,95	33,33	12,5	0	-	33,33
15 minutes	0	0,00	-5,41	5	11,11	0	-	11,11
20 minutes	0	0	0	0	0	0	-	0

Donc le point final de l'analyse de la poudre granulée est de $t_g=20$ minutes.

b. Refus simples sur chaque tamis au moment du point final de secousses :

Tableau XLII : Refus sur chacun des tamis au moment du point final de secousses.

	Tamis n°1	Tamis n°2	Tamis n°3	Tamis n°4	Tamis n°5	Tamis n°6	Fond (7)
Taille des mailles	1,4	0,9	0,355	0,2	0,1	0,063	0
Avant granulation	0 %	1%	4%	28%	53%	10%	3%
Après granulation	8 %	22 %	35 %	21 %	2	2 %	0%

c. Représentations graphiques des refus simples sur chaque tamis avant et après granulation:

➤ Pour la poudre non granulée (Formule 1) :

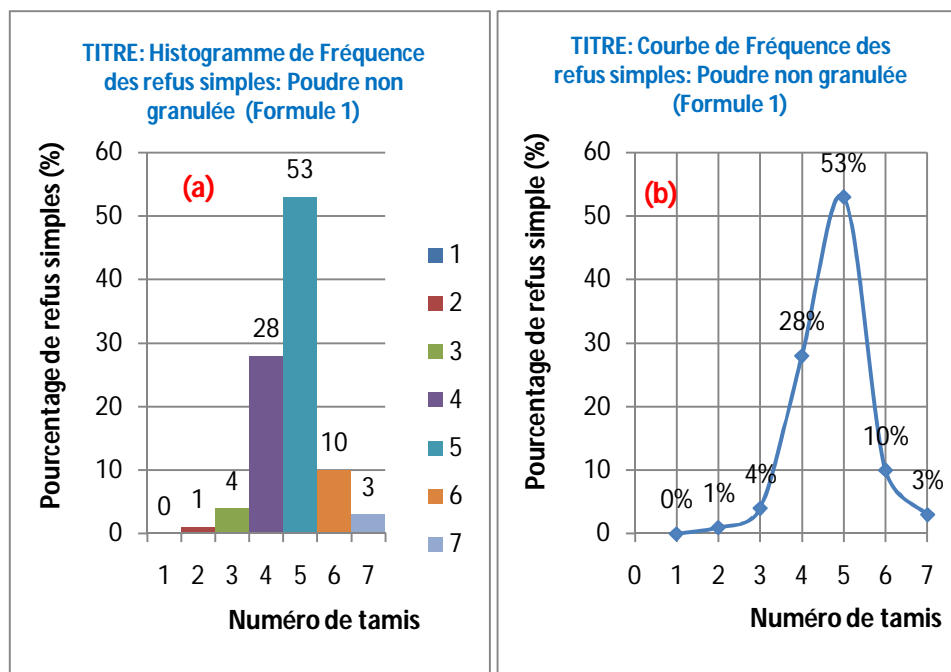


Figure 12: Refus simples sur chaque tamis avant granulation (Formule 1) en Histogramme (a) et sous forme de courbe (b).

Le diamètre moyen de la poudre non granulée est : $d_m = 0,205$ mm.

Type de distribution : Monomodal.

➤ Pour la poudre granulée (Formule 1) :

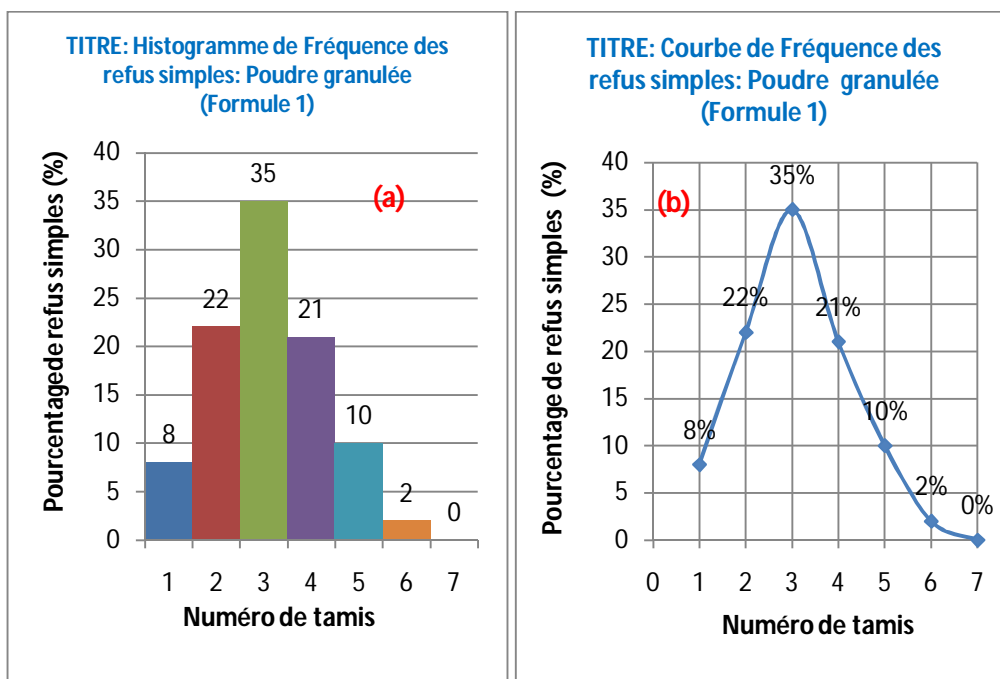


Figure 13 : Refus simples sur chaque tamis après granulation (Formule 1) en Histogramme (a) et sous forme de courbe (b)

Le diamètre moyen de la poudre granulée est : $d_m = 0,559$ mm.

Type de distribution : Monomodal.

d. Refus cumulés sur chaque tamis avant et après granulation :

Tableau XLIII : Refus cumulés pour chacun des tamis avant et après granulation.

	Tamis n°1	Tamis n°2	Tamis n°3	Tamis n°4	Tamis n°5	Tamis n°6	Fond (7)
Avant granulation	0%	1%	5%	33%	86%	96%	99%
Après granulation	8%	30%	65%	86%	96%	98%	98%

e. Représentations graphiques des refus cumulés sur chaque tamis avant et granulation :

➤ Pour la poudre non granulée (Formule 1) :

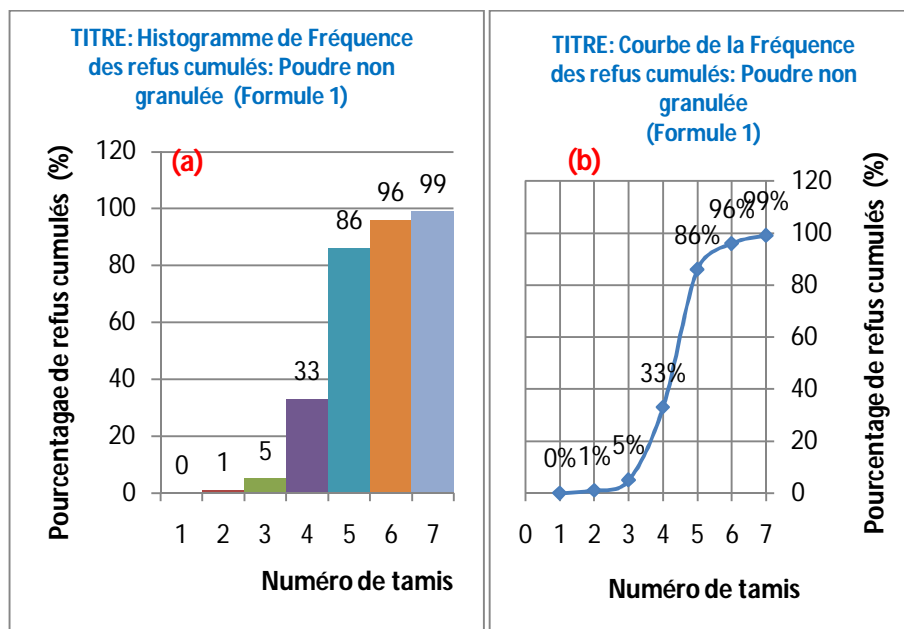


Figure 14 : Refus cumulés sur chaque tamis avant granulation (Formule 1) en Histogramme (a) et sous forme de courbe (b).

➤ Pour la poudre granulée (Formule 1) :

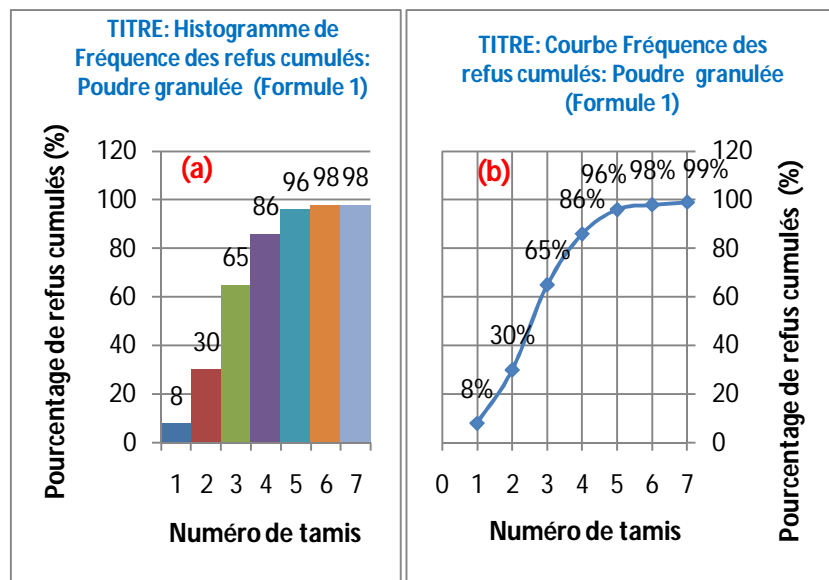


Figure 15 : Refus cumulés sur chaque tamis après granulation (Formule 1) en Histogramme (a) et sous forme de courbe (b).

La comparaison des deux profils sera essentiellement basée sur le diamètre moyen de chaque poudre. Le diamètre moyen de particules de la poudre non granulée est de **0,205 mm** tandis que celui des grains de la poudre granulée est de **0,559 mm**. Il est clair que la granulation a permis de déplacer la courbe de profil granulométrique de droite (petits diamètres) vers la gauche (grands diamètres). Ceci s'explique par l'apparition de grosses particules, au détriment des particules plus fines (qui s'agglomèrent), après la granulation.

III-1.3.1.2. Étude du profil granulométrique pour la formule 2 :

Ici il n'est plus nécessaire de faire une étude sur la poudre non granulée. Donc l'analyse granulométrique concernera la poudre granulée, et là encore, nous considérons que le point final d'analyse pourra être fixé à **20 minutes**, valeur trouvée pour la poudre granulée de la formule 1.

Tableau XLIV : Refus pour chacun des tamis avant et après granulation (Formule2).

	Tamis n°1	Tamis n°2	Tamis n°3	Tamis n°4	Tamis n°5	Tamis n°6	Fond (7)
Refus simples	5 %	44 %	38 %	8 %	3 %	1 %	0 %
Refus cumulés	5 %	49 %	87 %	95 %	98 %	99 %	99%

a. Représentations graphiques des refus simples de la poudre granulée sur chaque tamis:

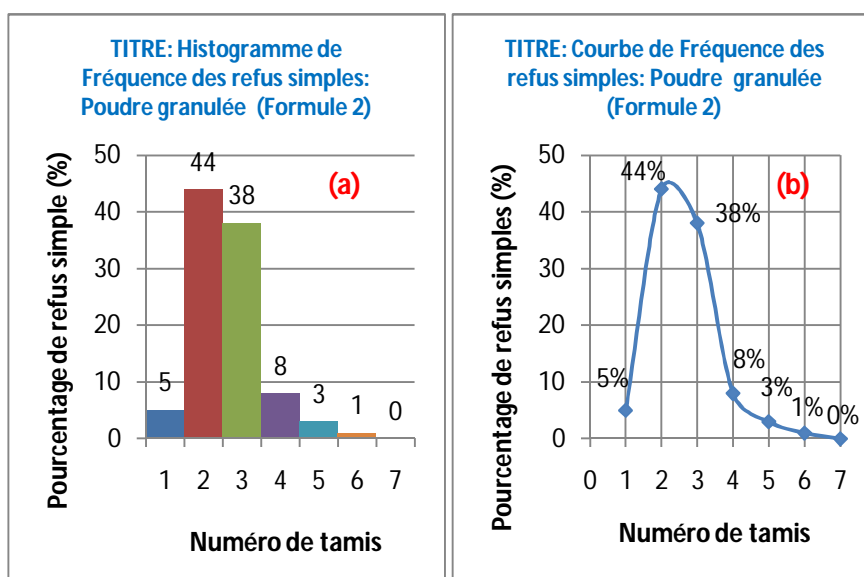


Figure 16 : Refus simples sur chaque tamis après granulation (Formule 2) en Histogramme (a) et sous forme de courbe (b).

b. Représentations graphiques des refus cumulés de la poudre granulée sur chaque tamis :

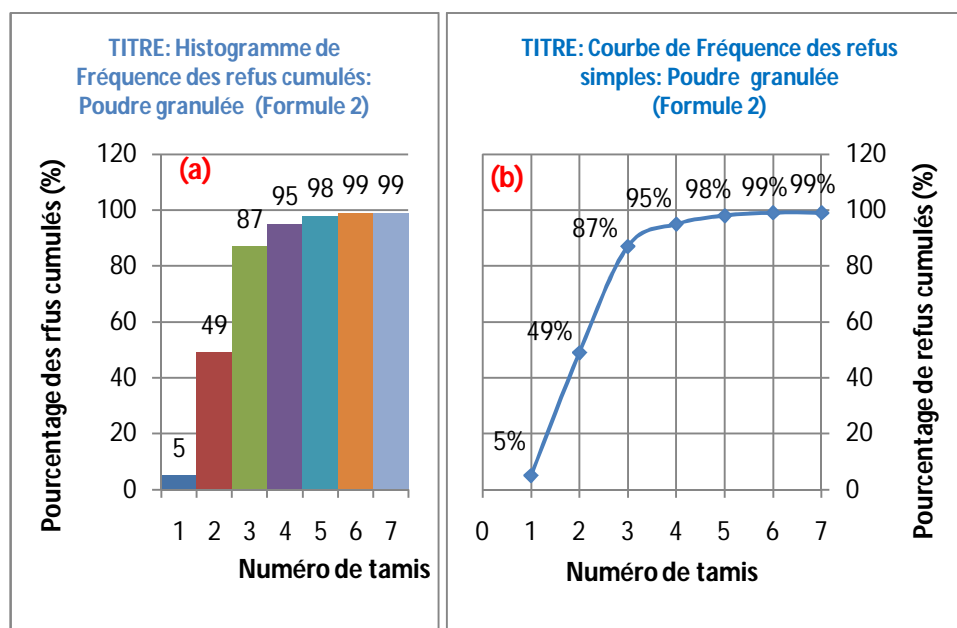


Figure 17: Refus cumulés pour chaque tamis après granulation (Formule 2) en Histogramme (a) et sous forme de courbe (b).

Le diamètre moyen de la poudre granulée est : $d_m = 0,780$ mm.

Type de distribution : Monomodal.

Après la granulation, et les différentes lubrifications, l'étape suivante la plus remarquable est « la compression ». Nous passerons donc aux étapes de contrôles sur les noyaux issus des essais des trois formules.

III-1.3.2. Résultats des tests d'uniformité de poids :

Le poids moyen du noyau est fixé à 420 ± 5 mg. Selon les recommandations de la *Pharmacopée*, les normes du test d'uniformité de poids auxquelles doivent répondre le cahier des charges sont les suivantes. **Poids moyen= 420 mg ; Poids minimal = 399mg ; Poids maximal acceptable= 441 mg.**

Si les valeurs comme le poids moyen, le poids minimal et le poids maximal serviront à vérifier la conformité du lot essai à la *Pharmacopée*, les autres paramètres comme l'**écart-type** et le **coefficient de variation** servent plutôt à sonder l'homogénéité des échantillons. Ces paramètres sont très intéressants en formulation puisqu'ils serviront à comparer les formules entre elles et à juger leur machinabilité, notamment leur coulabilité.

Tableau XLV : Résultats des tests d'uniformité de poids pour les formules 1, 2, et 3.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Norme
Nombre de Cp contrôlés	20	40	80	20
Valeur minimale (Min) (mg)	403	404	409	399
Valeur maximale (Max) (mg)	436	438	434	441
Valeur (Max-Min) (mg)	33	34	25	≤42
Moyenne (mg)	417,8	421,7	422,04	420
Écart-type	9,55097129	9,66928433	6,66	-
Coefficient de variation (%)	2,28601515	2,29306559	1,58	-

Les tests ont été exécutés conformément à la description de la *Pharmacopée*, c'est-à-dire par série de 20 comprimés, ce qui revient à 1 série de test pour la formule 1, 2 séries pour la formule 2 et 4 séries de tests pour la formule 3. Il s'agit de résultat IPC, ayant donc eu lieu tout au long de la compression. Donc le nombre de tests dépend de la durée de l'opération de compression et de la fréquence de contrôles.

- **Conformité à la *Pharmacopée* pour chacune des formules 1, 2 et 3 :** Sur les 20 comprimés contrôlés dans chaque série et pour chaque formule, aucun n'a un poids qui sort de la fourchette [399mg-441mg], soit 420 ± 5 mg comme le recommande le cahier des charges. Par conséquent, sur le plan d'uniformité de masse, nous pouvons conclure que les formules 1, 2 et 3 sont toutes conformes à la *Pharmacopée*.

III-1.3.3. Contrôle de l'humidité résiduelle de la poudre à comprimer :

La *Pharmacopée* ne fixe pas de norme pour l'humidité résiduelle de la poudre à comprimer. La valeur du taux d'humidité résiduelle dépend de la méthode utilisée pour sa détermination. Sa valeur est fixée dans le cahier des charges en tenant compte de plusieurs données :

- L'humidité résiduelle normale de chaque constituant sec du mélange,
- L'étude de détermination du point final de séchage,
- La stabilité du principe actif,
- L'aptitude de la poudre à la coulabilité,
- Les éventualités de collage en cour de compression,
- Le retour sur expérience...

L'humidité relative devant marquer la fin du séchage est fixée à :

- **HR ≤ 3%** : Pour le dosage par la méthode infrarouge,
- **HR ≤ 8%** : Pour la méthode de microdosage de Karl Fisher.

Tableau XLVI : Résultats des déterminations du taux d'humidité sur le mélange à comprimer pour les formules 1, 2, et 3.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Méthode par infrarouge	3%	2,5%	3%
Microdosage de Karl Fisher	7,22%	6,76%	4,05%

Les deux déterminations ont été effectuées sur le même échantillon simultanément. Les résultats obtenus pour chacune des formules sont **conformes** aux normes du cahier des charges.

Notons que les résultats obtenus par la méthode de microdosage de Karl Fisher se sont montrés quelque peu variables.

III-1.3.4. Résultats des tests de résistance à la rupture diamétrale :

Tableau XLVII : Résultats des tests de dureté sur les noyaux des formules 1, 2, et 3.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3
Nombre de Cp contrôlés	20	60	20
Valeur minimale (Min) (kp)	3,99	3,72	6,36
Valeur maximale (Max) (kp)	7,85	7,17	12,28
Valeur (Max-Min) (kp)	3,86	3,45	5,92
Moyenne (kp)	5,75	5,16	9,25
Écart-type	0,83	0,94	1,59
Coefficient de variation (%)	14,47	18,26	17,19

La *Pharmacopée* ne donne pas de valeur normale pour la résistance à la rupture diamétrale des comprimés. Par ailleurs nous ne pouvons pas, pour l'instant, fixer des valeurs en guise de normes pour le cahier des charges. C'est justement à l'issue de ces essais de formulation et des essais de validation que nous pouvons fixer l'ordre de grandeur de ces normes. Pour l'instant, même en l'absence de norme, il est impératif que chacun des comprimés résiste à une chute d'environ 1m de hauteur, et à toute tentative d'écrasement entre les doigts d'une main.

- **Comparaison :** On remarque que la formule 3 présente la dureté moyenne la plus élevée (**9,25 Kp**). Et, comparativement à l'ancienne formule d'ETHIONAL® (**5,38 kp**) et aux formules 1 et 2 (respectivement **5,75 kp** et **5,16 kp**), on peut juger que la formule 3 présente la meilleure résistance à la rupture diamétrale (tout en attendant les résultats des tests de désagrégation sur chaque formule). On peut donc dire que la tentative de formulation, essentiellement en la formule 3, a permis d'augmenter sensiblement la dureté des comprimés (noyaux). Toutefois, cette augmentation ne devra pas engendrer une forte augmentation du temps de délitement, au risque de rendre les comprimés (noyaux) non conformes vis-à-vis du test de désagrégation.

III-1.3.5. Résultats des tests de friabilité :

Tableau XLVIII : Résultats des tests de friabilité sur les noyaux des formules 1, 2, et 3.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Norme
Nombre de tests effectués	1	3	3	-
Valeur minimale (Min) (%)	-	0,15	0,05	0
Valeur maximale (Max) (%)	-	0,18	0,18	1
Valeur (Max-Min) (%)	-	0,03	0,13	≤ 1
Moyenne (%)	0,49	0,16	0,12	≤ 1
Écart-type	-	0,02	0,07	-
Coefficient de variation (%)	-	9,35	55,77	-

- **Conformité à la Pharmacopée pour chacune des formules 1, 2 et 3 :** la Pharmacopée fixe le taux maximal de friabilité à 1%. On remarque bien que, de ce point de vue, les comprimés issus de chacune des trois formules 1, 2 et 3 sont conformes à la Pharmacopée, avec des friabilités de **0,49%** pour la formule 1, de **0,16%** pour la formule 2, et de **0,12%** pour la formule 3.

III-1.3.6. Résultats des contrôles du temps de désagrégation :

Tableau XLIX : Résultats des tests de désagrégation sur les noyaux des formules 1, 2, et 3.

	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Norme
Nombre de tests effectués	1	2	2	-
Valeur minimale (Min) (minutes)	-	7	9	0
Valeur maximale (Max) (minutes)	-	8	9	15
Valeur (Max-Min) (minutes)	-	1	0	≤ 15
Moyenne (minutes)	20	7,5	9	≤ 15
Écart-type	-	0,71	0	-
Coefficient de variation (%)	-	9,43	0	-

Rappelons que le temps moyen de désagrégation des noyaux de l'ancienne formule d'ETHIONAL® est d'environ **6 minutes**. Cette valeur qui est très basse, et c'est très bien, par rapport à la valeur maximale autorisée par la *Pharmacopée* (15 minutes) nous laisse une bonne marge de manœuvre dans nos tentatives d'augmentation de la compactibilité de la poudre à comprimer au cours des formulations.

- **Conformité à la *Pharmacopée* pour chacune des formules 1, 2 et 3 :** des trois formules, seule la formule 1 dont le temps de désagrégation est de **20 minutes**, n'est pas conforme aux prescriptions de la *Pharmacopée*. Les temps de désagrégation des formules 2 et 3, respectivement **7 minutes 30 secondes** et **9 minutes**, sont conformes à la *Pharmacopée* qui tolère au plus 15 minutes pour le temps de désagrégation.

III-2. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DE DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE DE L'ENROBAGE :

Pour la formulation du liquide d'enrobage, nous nous sommes tenus à une seule formule, comme nous l'avons indiqué dans la partie « Locaux, Matériels & Méthodes ». Le liquide d'enrobage peut faire l'objet d'une étude des propriétés rhéologiques ; toutefois, lorsqu'il est préparé rigoureusement selon le mode opératoire recommandé par le fabricant, un simple contrôle organoleptique pourrait suffire pour apprécier le liquide d'enrobage.

Nous n'avons donc pas effectué de contrôle rhéologique sur le liquide d'enrobage. Comme résultats de cette étude de formulation, nous nous contenterons d'indiquer la formule et le mode opératoire de préparation adoptés pour ce liquide d'enrobage. La vraie évaluation du liquide d'enrobage, mais aussi de l'opération d'enrobage, se fera à travers les différents contrôles menés sur les comprimés pelliculés qui seront présentés un peu plus loin.

Formule du liquide d'enrobage :

Formule pour 1 Litre de liquide d'enrobage :	Matières premières	Quantité
	Eau purifiée	1 000 ml
	ACRYL-EZE ORANGE®	250 g
	Colorant Jaune Orange S	0,733 g
Formule pour 1 kilogramme de noyaux à enrober :	Matières premières	Quantité
	Eau purifiée	372 ml
	ACRYL-EZE ORANGE®	93 g
	Colorant Jaune Orange S	0,272 g

Le gain de poids estimé est d'environ **9,3%**.

Récapitulons :

Nous avons commencé ce projet par une étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL® (formule faisant objet de modification) et sur les autres produits enrobés actuellement produits et commercialisés par le Laboratoire hôte de ce travail. Cette étude nous a essentiellement permis de diagnostiquer les éventuelles corrections à apporter à l'ancienne formule. La suite logique du travail fut le processus de formulation par la méthode classique. Dans cette partie du travail, nous avons commencé par la formulation du noyau, ce qui nous a amené à trois formules successives dont nous venons juste de clore la présentation des résultats des contrôles pharmacotechniques. L'analyse approfondie des résultats de ces contrôles devrait nous permettre de choisir la formule jugée optimale pour le noyau. Après la formulation du noyau, s'en est suivi celle de l'enrobage, et là il n'y a eu qu'une seule formule, contrairement au noyau où il y a eu trois formules successives au total (Formule 1, Formule 2, et Formule 3).

A ce stade du travail, nous disposons de presque tous les éléments nous permettant de choisir la formule jugée la plus optimale et qui devra faire par la suite l'objet d'une validation.

III-3. RÉSULTATS DE LA VALIDATION DE LA FORMULATION :

III-3.1. Le choix de la formule à valider :

Le choix de la formule est un exercice qui paraît simple à réaliser dès lors que les résultats des contrôles sur les différentes formules proposées sont assez contrastés et clairs à analyser et interpréter.

Dans ce cas précis, compte tenu de la méthodologie utilisée (méthode classique), l'arrêt des tentatives de formulation n'est décidée que lorsque qu'on abouti à une formule dont les résultats des contrôles sont jugés optimaux. Par conséquent, la formule optimale à valider est donc la dernière en lice. Il s'agit donc ici de la Formule 3. L'analyse des résultats des contrôles effectués sur les différentes formules (Formules 1, 2, et 3) nous a permis de constater dans la partie précédente que, sur les principaux paramètres considérés, seule la formule 3 présentait les meilleurs résultats. Donc la formule à valider est la Formule 3.

Validation de la formule : La validation de la formule optimale, comme expliquée au niveau de la partie « Locaux-Matériels & Méthodes », va donc consister à fabriquer un lot pilote conformément aux spécifications (formule et schéma de fabrication) de la formule qui fait l'objet de validation. De nouveaux contrôles pharmacotechniques seront réalisés sur ce lot pilote et les résultats qui seront obtenus seront analysés, jugés par rapport aux exigences de la Pharmacopée et concomitamment comparés aux résultats précédemment obtenus sur ladite formule lors des essais de formulation.

Les résultats des essais, lorsqu'ils sont conformes à la Pharmacopée et semblables aux résultats précédents, permettent de valider et la formule, et le schéma de fabrication concernés.

III-3.2. Modélisation de la comprimabilité de la poudre [61]:

La compression a été exécutée sur une machine rotative KORSCH. La résistance à la rupture diamétrale des comprimés est exprimée en kiloponds (Kp). L'intensité de la pression de

compression est exprimée en unité arbitraire (F). Le test fut réalisé sur deux séries de comprimés : une dont le poids moyen est de 320 mg, et l'autre de 420 mg.

Tableau L : Dureté des comprimés en fonction de la force de compression.

POIDS MOYEN : 320 MG	Force de compression(F)	-	-	2,5	2,75	3	3,3	3,5	3,8
	Dureté (kp)	-	-	2,6	3,5	3,7	3,8	3,9	4
POIDS MOYEN : 420 MG	Force de compression(F)	1	1,5	1,75	2	2,5	2,75	3	3,3
	Dureté (kp)	3	4,8	5,4	6	6,5	6,7	6,8	6,9

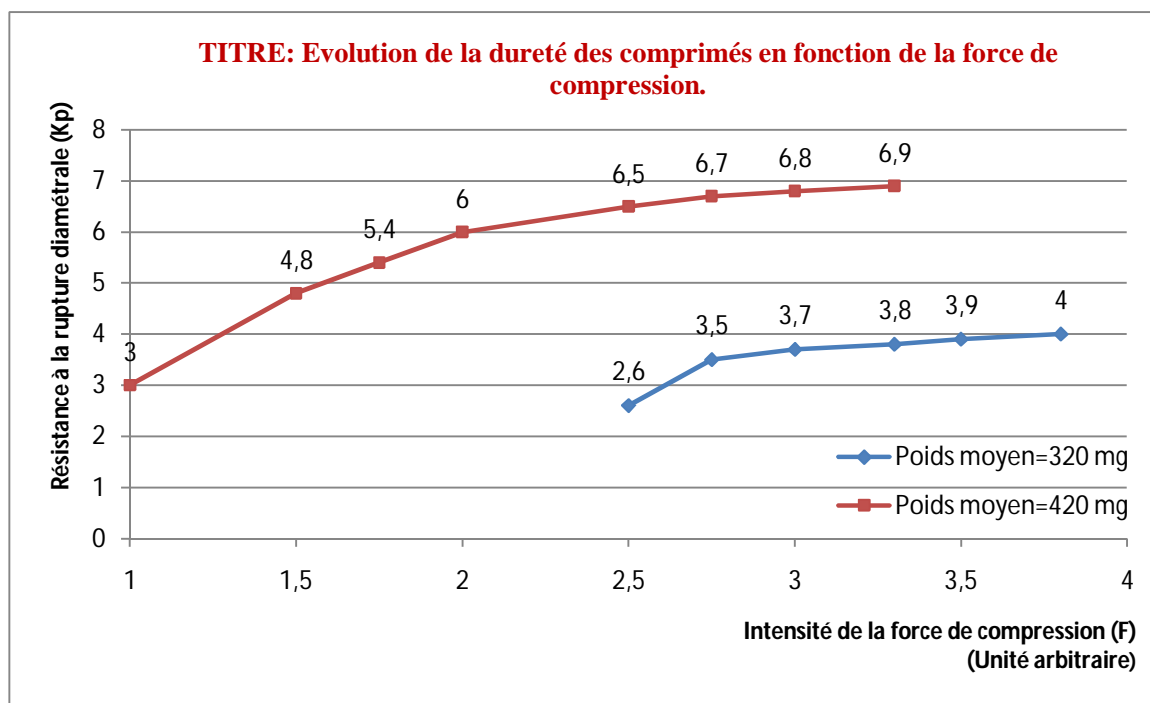


Figure 18 : Évolution de la dureté des comprimés en fonction de la force de compression.

III-3.3. Résultats des essais sur les noyaux :

III-3.3.1. Résultat du test d'uniformité de masse :

Tableau LI : Résultats des tests d'uniformité de poids des noyaux pour l'essai de validation de la formule.

	Valeur	Normes
Nombre de Cp contrôlés	60	-
Valeur minimale (Min) (mg)	410	399
Valeur maximale (Max) (mg)	434,67	441
Valeur (Max-Min) (mg)	24,67	≤42
Moyenne (mg)	424,57	420
Écart-type	6,58	-
Coefficient de variation (%)	1,55	-

On remarque que les poids individuels des noyaux contrôlés se situent dans une fourchette allant de **410 à 435 mg** environ, le poids moyen étant de **424,57 mg**. Les résultats obtenus sont donc conformes à la *Pharmacopée* vis-à-vis de l'uniformité de poids. Avec un coefficient de variation de 1,55%, nous sommes en droit d'affirmer que la production des noyaux est très homogène.

III-3.3.2. Résultat du test de la résistance à la rupture diamétrale :

Tableau LII : Résultats des tests de dureté des noyaux pour l'essai de validation de la formule.

	Valeur
Nombre de Cp contrôlés	60
Valeur minimale (Min) (kp)	7,75
Valeur maximale (Max) (kp)	12,38
Valeur (Max-Min) (kp)	4,63
Moyenne (kp)	9,96
Écart-type	1,24
Coefficient de variation (%)	12,41

La dureté moyenne des noyaux est de **9,96 kp**. On remarque que, comme l'on pouvait s'y attendre, la dureté moyenne des comprimés (noyaux) du lot de validation est améliorée, du même ordre de valeur que ceux de la formule 3.

III-3.3.3. Résultat du test de la friabilité :

Tableau LIII : Résultats des tests de friabilité des noyaux pour l'essai de validation de la formule.

	Valeur	Norme
Nombre de tests effectués	3	-
Valeur minimale (Min) (%)	0,1	0
Valeur maximale (Max) (%)	0,11	1
Valeur (Max-Min) (%)	0,01	≤ 1
Moyenne (%)	0,10333333	≤ 1
Écart-type	0,0057735	-
Coefficient de variation (%)	5,58726067	%

La friabilité moyenne observée est de **0,1%**. Cette valeur confirme celle obtenue lors de l'essai de la formule 3, soit **0,12%**. Donc, les résultats de friabilité du lot pilote sont homogènes avec ceux obtenus pour la formule 3, et conformes à la *Pharmacopée*.

III-3.3.4. Résultat du contrôle du temps de désagrégation :

Tableau LIV : Résultats des tests de désagrégation des noyaux pour l'essai de validation de la formule.

	Valeur	Norme
Nombre de tests effectués	3	-
Valeur minimale (Min) (%)	10	0
Valeur maximale (Max) (%)	11	15
Valeur (Max-Min) (%)	1	≤ 15
Moyenne (%)	10,6666667	≤ 15
Écart-type	0,57735027	-
Coefficient de variation (%)	5,41265877	-

Le temps moyen de désagrégation mesuré est d'environ **10 minutes et demie**. Donc le temps de désagrégation des noyaux du lot de validation est conforme à la *Pharmacopée*. Par ailleurs, cette valeur est en concordance avec celle mesurée lors du contrôle de désagrégation effectué sur l'essai de la formule 3, qui est de **9 minutes**.

III-3.3.5. Uniformité de dimensions (diamètre et épaisseur) :

La compression a été faite sur une machine à comprimer rotative KORSCH® équipée de poinçons bombés non sécables de diamètre 11 mm.

Tableau LV : Résultats des contrôles d'uniformité de dimensions des noyaux pour l'essai de validation de la formule.

	Diamètre	Épaisseur
Nombre de Cp contrôlés	60	20
Valeur minimale (Min) (mm)	11,0	4,7
Valeur maximale (Max) (mm)	11,1	4,9
Valeur (Max-Min) (mm)	0,1	0,2
Moyenne (mm)	11,04	4,83
Norme (diamètre matrice) (mm)	11	-
Écart-type	0,03	0,07
Coefficient de variation (%)	0,29	1,36

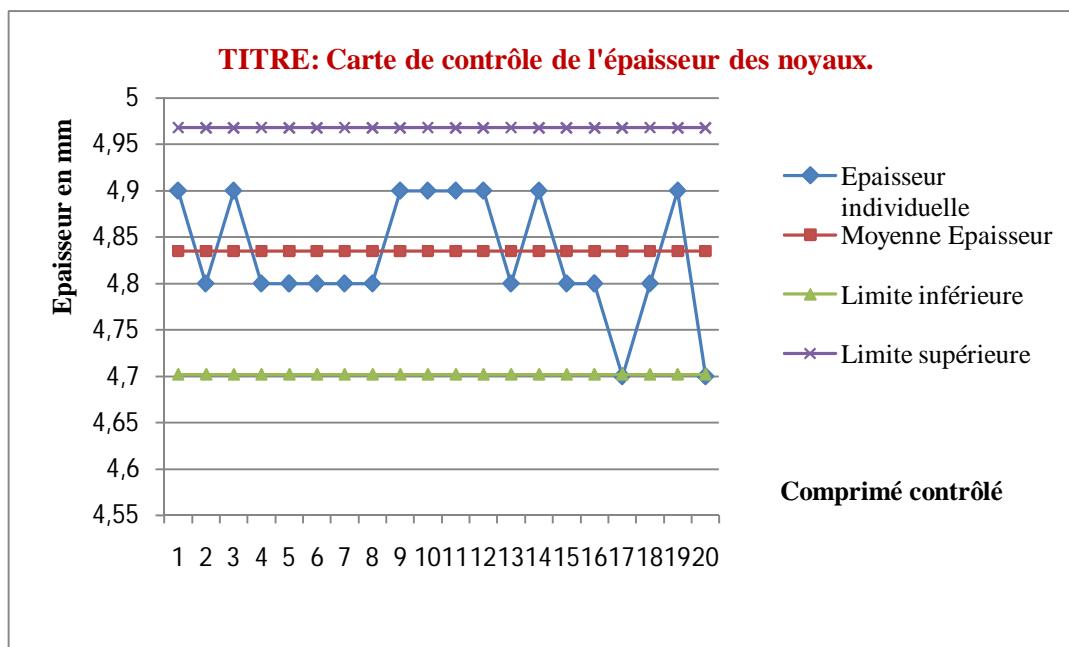


Figure 19 : Carte de contrôle de l'épaisseur des noyaux (essai de validation).

III-3.3.6. Uniformité de teneur en éthionamide :

Ce test est subordonné à la validation de la méthode de dosage de l'éthionamide sur la nouvelle formule. Ce test a donc été réalisé après que les résultats de la validation analytique ont attesté que la méthode de dosage de l'éthionamide, décrite dans les *Pharmacopées*, est valide sur la nouvelle formule en cours de validation.

$$Q = \frac{Pt * Ae * Dt * Pm}{Pe * At * De}$$

Avec : **De** : dilution de la solution essai, **Dt** : dilution de la solution témoin, **Pt** : prise d'essai pour la solution témoin, **Pe** : prise d'essai pour la solution essai, **Pm** : poids moyen d'un comprimé, **Ae** : absorbance de la solution essai, et **At** : absorbance de la solution témoin. De=Dt=1/100, d'où $Q = \frac{Pt * Ae * Pm}{Pe * At}$.

Le λ_{\max} d'absorption est de 290 ± 2 mn.

Tableau LVI : Résultats du test d'uniformité de teneur d'éthionamide des noyaux pour l'essai de validation de la formule.

Numéro du comprimé	Pe (mg)	Pt (mg)	Pm (mg)	Absorbance Témoin : At	Absorbance Essai : Ae	Dose d'éthionamide : Q (mg)
1	100	100	420	0,437	0,254	244,12
2	101	100	420	0,437	0,259	246,46
3	100	100	420	0,437	0,258	247,96
4	100	100	420	0,437	0,257	247,00
5	99	100	420	0,437	0,251	243,67
6	101	100	420	0,437	0,256	243,51
7	100	100	420	0,437	0,254	244,11
8	99	100	420	0,437	0,255	247,56
9	100	100	420	0,437	0,258	247,96
10	101	100	420	0,437	0,261	248,36

Dans le cahier des charges, il a été déclaré que la teneur moyenne d'un comprimé en éthionamide est de **250 mg \pm 5% mg**, soit entre **237,5 mg et 262,5 mg**.

Selon les recommandations de la *Pharmacopée* sur l'uniformité de teneur, la teneur doit être comprise entre 85 et 115% de la teneur moyenne, soit entre **212,5 et 287,5 mg**. Si plus d'une unité a une teneur en dehors de ces exigences ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 à 125% de la teneur déclarée (soit entre **187,5 et 312,5 mg**), la préparation ne satisfait pas à l'essai.

Les résultats de nos essais d'uniformité de teneur varient de **243,51 mg à 248,36 mg** ; ces valeurs sont bien comprises dans la fourchette de valeurs autorisée par la *Pharmacopée* (**237,5 mg et 262,5 mg**) et sont aussi en accord avec les exigences du cahier des charges.

III-3.4. Résultats de l'étude de l'évolution de l'enrobage : corrélation entre le gain de poids et l'efficacité de la gastrorésistance.

Nous avons préparé le liquide d'enrobage en suivant rigoureusement le mode opératoire indiqué par COLORCON (fabricant d'ACRYL-EZE®). Nous n'avons pas effectué de contrôle pharmacotechnique sur le liquide d'enrobage. Toutefois, nous avons effectué une étude de détermination du point final effectif de l'enrobage par une vérification de la corrélation entre le gain de poids et la gastrorésistance [62].

L'ensemble des résultats obtenus à la suite des différents contrôles est inscrit dans le Tableau LVII ci-dessous.

Tableau LVII : Résultats de l'étude de la corrélation entre le gain de poids et l'efficacité de la gastro-résistance.

Temps de prélèvement	Poids moyen de 20 comprimés (mg)	Poids moyen d'1 comprimé (mg)	Gain de poids (%)	Résultat du test de gastrorésistance
0 minute	8382	419	0	Non conforme
5 minutes	8439	422	0,48	Non conforme
25 minutes	8500	425	1,2	Non conforme
45 minutes	8560	428	1,9	Non conforme
65 minutes	8671	434	3,3	Non conforme
85 minutes	8763	438	4,3	Non conforme
105 minutes	8819	441	5	Non conforme
125 minutes	8877	444	5,7	Non conforme
145 minutes	8981	449	6,9	Non conforme
150 minutes	9037	452	7,6	Non conforme
165 minutes	9126	456	8,6	Acceptable
175 minutes	9175	459	9,3	Conforme

Cette étude démontre qu'il existe effectivement une corrélation entre le gain de poids de l'enrobage et la résistance en milieu gastrique.

Les résultats de ce test de corrélation montrent qu'à partir d'un gain de poids d'environ 9,3, le pelliculage par l'Acryl-EZE ® confère effectivement une gastro-résistance complète.

III-3.5. Résultats des différents essais sur les comprimés pelliculés :

III-3.5.1. Résultat du test d'uniformité de masse :

Selon le cahier des charges, le gain de poids après pelliculage est de 9%. Donc le poids moyen final du comprimé pelliculé est d'environ 458 mg.

Tableau LVIII : Résultats du test d'uniformité de masse des comprimés pelliculés issus de la nouvelle formule.

	Valeur	Normes
Nombre de Cp contrôlés	60 (3x20)	-
Valeur minimale (Min) (mg)	442,7	435,1
Valeur maximale (Max) (mg)	474,3	480,9
Valeur (Max-Min) (mg)	31,6	≤45,9
Moyenne (mg)	454,25	458
Écart-type	6,16	-
Coefficient de variation (%)	8,27	-

On remarque que la distribution des poids individuels des comprimés pelliculés contrôlés se fait en moyenne dans une fourchette allant de **442,7 à 474,3 mg** environ. Les résultats obtenus sont donc conformes à la *Pharmacopée* vis-à-vis de l'uniformité de poids. Avec un coefficient de variation de **8,27%**, nous pouvons affirmer que la distribution de poids des comprimés pelliculés est assez homogène. Ceci prouve que les manipulations de production ont été bien exécutées avec des matériels adéquats, d'une part, et d'autre part, que la formule et le schéma de fabrication sont valides.

III-3.5.2. Résultat du contrôle de l'uniformité de dimensions :

Tableau LIX: Résultats du test d'uniformité de dimension des comprimés pelliculés issus de la nouvelle formule.

	Diamètre	Épaisseur
Nombre de Cp contrôlés	20	20
Valeur minimale (Min) (mm)	11,20	5,20
Valeur maximale (Max) (mm)	11,29	5,4
Valeur (Max-Min) (mm)	0,09	0,20
Moyenne (mm)	11,25	5,32
Écart-type	0,02	0,05
Coefficient de variation (%)	0,19	0,92

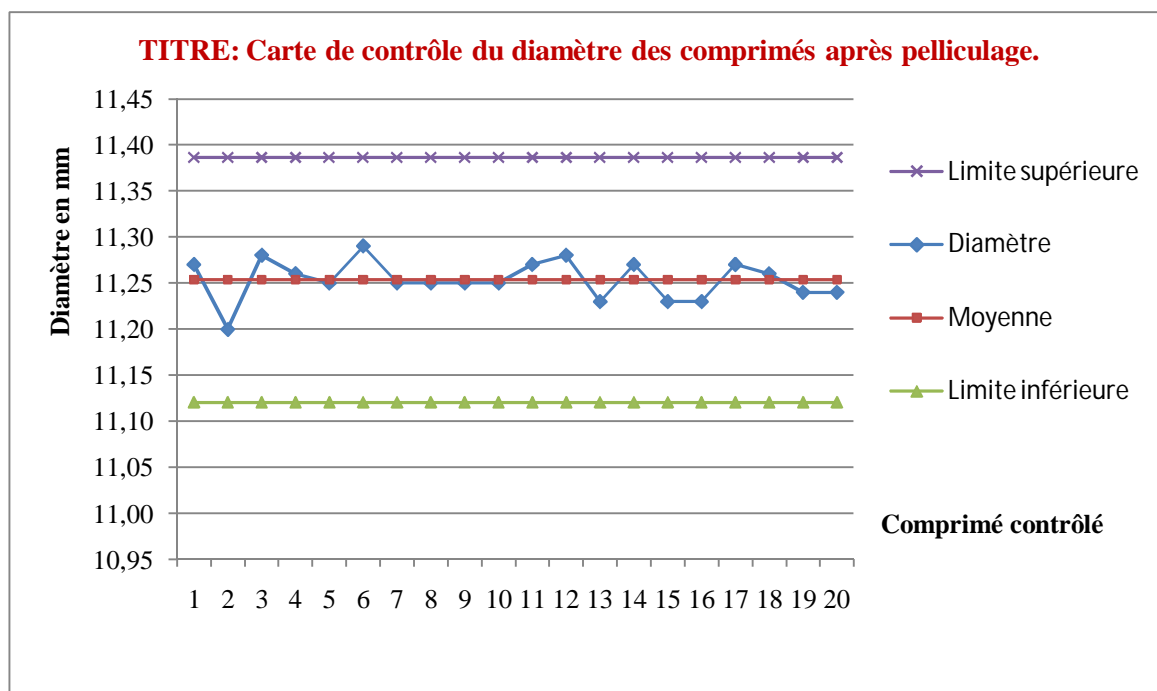


Figure 20 : Carte de contrôle du diamètre des comprimés après pelliculage.

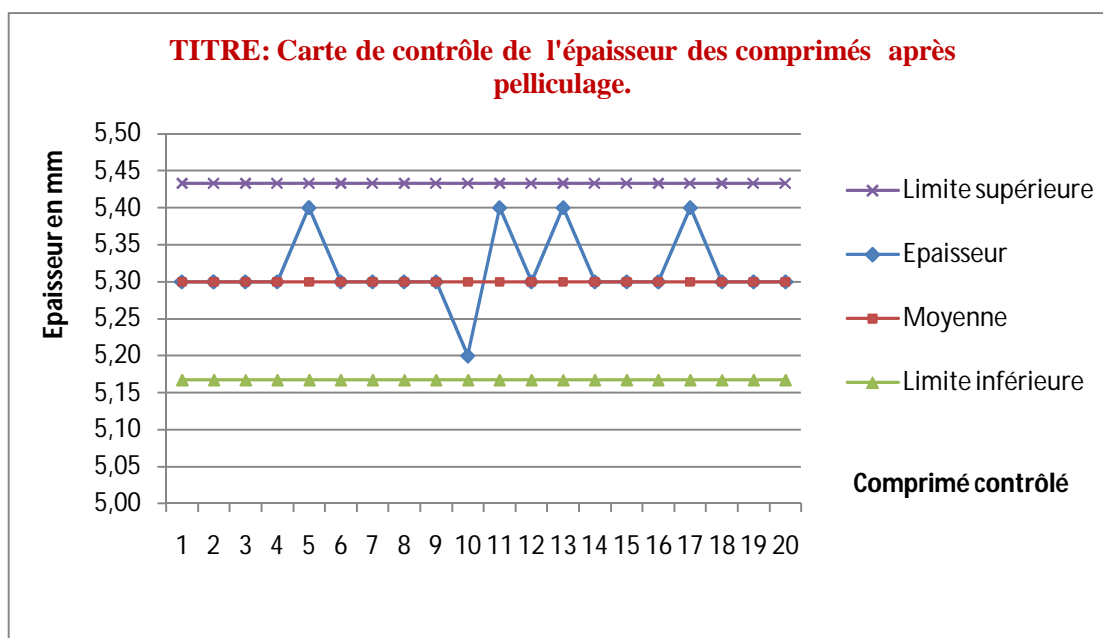


Figure 21 : Carte de contrôle de l'épaisseur des comprimés après pelliculage.

L'épaisseur du comprimé subit de plus fortes fluctuations car, aux causes de variations décrites pour le diamètre, s'ajoutent l'influence de la ségrégation des poudres et de la force de compression appliquée. Sur une même quantité de matière à comprimer, plus la pression appliquée est grande, plus l'épaisseur résultante sera petite et vice-versa. Si la pression appliquée reste constante, plus la quantité de matière à comprimer est grande et plus l'épaisseur du comprimé sera importante.

Si l'on considère que le dosage (remplissage de la matrice) est régulier, ces variations de l'épaisseur se traduiront par une variation de parallèle de la résistance à la rupture diamétrale des comprimés correspondants. Ceci est lié, dans ce cas, à la fluctuation de la force de compression.

III-3.5.3. Résultat de la détermination de l'épaisseur de l'enrobage :

Tableau LX : Épaisseurs de la couche pelliculaire.

	Noyaux		Comprimés pelliculés		Couche pelliculaire	
	Diamètre	Épaisseur	Diamètre	Épaisseur	Épaisseur sur les tranches	Épaisseur sur les calottes
Nbre de cp	20	20	20	20	20	20
Moyenne (mm)	11,04	4,83	11,25	5,32	0,21	0,49
Écart-type	0,03	0,07	0,02	0,05	0,03	0,09
CV (%)	0,29	1,36	0,19	0,92	14,3	20,9

On remarque que l'épaisseur de la couche pelliculaire est plus importante sur les calottes que sur les tranches.

III-3.5.4. Résultats du test de gastrorésistance :

Au cours des trois tests de gastrorésistance réalisés sur les comprimés pelliculés, tous les comprimés sont restés intacts pendant **plus de 2 heures** dans le milieu HCl 0,1M, dans les

conditions décrites au niveau test de gastrorésistance. Le résultat est donc jugé **CONFORME** aux exigences de la *Pharmacopée*.

III-3.5.5. Test d'entérosolubilité :

Tableau LXI : Résultats du test d'entérosolubilité des comprimés pelliculés issus de la nouvelle formule.

	Valeur
Nombre de tests effectués	3
Valeur minimale (Min) (minutes)	16
Valeur maximale (Max) (minutes)	20
Valeur (Max-Min) (minutes)	4
Moyenne (minutes)	18
Norme (Pharmacopée) (minutes)	≤ 60
Écart-type	2
Coefficient de variation (%)	11,11

III-3.5.6. Résultat du test d'uniformité de teneur en éthionamide :

L'essai d'uniformité de teneur vient d'être effectué sur les noyaux et les résultats obtenus furent très satisfaisants. Il semble donc judicieux, dans l'objectif de gagner du temps, de ne pas répéter l'essai d'uniformité de teneur sur les comprimés pelliculés ; puisque dès lors que les noyaux sont jugés conformes du point de vue « uniformité de teneur », le même test sur les comprimés pelliculés donnerait aussi des résultats conformes automatiquement.

IV- VALIDATION ANALYTIQUE DE LA MÉTHODE DE DOSAGE DE L'ÉTHIONAMIDE DANS LA NOUVELLE FORMULE :

IV-1. VÉRIFICATION DU SYSTÈME SPECTROPHOTOMÉTRIQUE :

D'après la monographie "Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible", *Pharmacopée Européenne 7^e Edition*.

IV-1.1. Critères du spectrophotomètre:

Type de spectrophotomètre:	Lambda20
Date de mise en route:	Septembre 2004
Produits étudiés:	ETHIONAL 250 mg Comprimés pelliculés.
Longueur de travail:	290 nm \pm 2nm.

IV-1.2. Qualification du spectrophotomètre :

IV-1.2.1. Contrôle des longueurs d'onde :

L'échelle des longueurs d'onde a été vérifiée en utilisant les maximums d'absorption des filtres Holmium Oxyde. Ensuite il a été réalisé le spectre où les maximums d'absorption doivent se trouver à $\lambda=279\text{nm}$, $\lambda=361\text{nm}$, $\lambda=454\text{nm}$, $\lambda=536\text{nm}$, et $\lambda=638\text{nm}$. La tolérance admise est de $\pm 1\text{nm}$ pour la région de l'ultraviolet et de $\pm 3\text{nm}$ pour la région du visible.

Tableau LXII : Contrôle des longueurs d'onde du spectrophotomètre pour la validation analytique.

Maximums d'absorption	
Normes	Trouvés
$279 \pm 1 \text{ nm}$	278,98
$361 \pm 3 \text{ nm}$	360,89
$454 \pm 3 \text{ nm}$	453,56
$536 \pm 3 \text{ nm}$	536,40
$638 \pm 3 \text{ nm}$	637,82

IV-1.2.2. Contrôle de l'absorbance :

Le contrôle de l'absorbance a été effectué, comme prescrit par la *Pharmacopée*, au moyen de la solution de dichromate de potassium R (60mg de dichromate de potassium R dans 1 litre d'acide sulfurique 0,005M) aux longueurs d'onde indiquées dans le Tableau LXIII suivant.

Tableau LXIII : Contrôle de l'absorbance du spectrophotomètre pour la validation analytique.

Longueur d'onde choisie pour le contrôle	Absorbances	
	Normes	Trouvées
235 nm	0,747 ± 0,01 nm	0,74685
257 nm	0,867 ± 0,01 nm	0,87013
313 nm	0,292 ± 0,01 nm	0,28806
350 nm	0,642 ± 0,01 nm	0,65023

IV-2. RÉSULTATS DES ÉTUDES DES CRITÈRES DE VALIDATION :

Soient :

- P.E. th** : Prise d'essai théorique,
- Qté. th** : Quantité théorique,
- P. E. R** : Prise d'essai réelle,
- % th** : Proportion théorique,
- DO** : densité optique.

IV-2.1. Résultat de l'étude de la spécificité :

Tableau LXIV : Résultat de l'étude de la spécificité de la méthode analytique.

Type de solution	Masse pesée	concentration en mg/ml	DO	Observations/Conclusions
Blanc	-	0	0	Ne donne lieu à aucune absorbance à la longueur d'onde de mesure (290nm)
Placébo	83,2 mg	0	0	Ne donne lieu à aucune absorbance à la longueur d'onde de mesure (290nm)
Éthionamide seul (PAS) 100%	100 mg		0,41031	Donne lieu à une valeur d'absorbance maximum à la longueur d'onde d'environ 290nm
Produit fini (FPR 100%)	183,2 mg		0,41297	Donne lieu à une valeur d'absorbance maximum à la longueur d'onde d'environ 290nm

L'analyse spectrophotométrique d'une prise d'essai d'Éthionamide base seule, puis de la même prise d'essai d'Éthionamide base en présence de excipients la nouvelle forme pelliculée, donne lieu à la même valeur d'absorbance. L'analyse spectrophotométrique d'une solution uniquement constituée des excipients contenus dans la nouvelle forme pelliculée ne donne lieu à aucune absorbance à la longueur d'onde de mesure (290nm).

IV-2.2. Résultat de l'étude de la linéarité :

IV-2.2.1. Résultat des essais de linéarité sur la gamme de la forme pharmaceutique reconstituée (FPR):

IV-2.2.1.1. Données brutes :

Tableau LXV : Données brutes récoltées dans l'étude de la linéarité de la méthode analytique / Gamme FPR.

Jour	Préparation FPR	P.E.th d'Éthionamide (mg)	Qté.th d'excipients (placébo) (mg)	P.E.R d'éthionamide (mg)	P.E.R de placébo (mg)	%th PA correspondante (%)	DO lue
Jour 1	60%	60	83,2	59,0	83,0	59,0	0,24234
Jour 2		60	83,2	60,0	82,0	60,0	0,25784
Jour 3		60	83,2	60,0	83,0	60,0	0,25028
Jour 1	80%	80	83,2	81,0	84,0	81,0	0,32146
Jour 2		80	83,2	80,0	83,0	80,0	0,34001
Jour 3		80	83,2	79,8	83,0	79,8	0,32290
Jour 1	100%	100	83,2	99,0	83,0	99,0	0,42202
Jour 2		100	83,2	100,0	82,0	100,0	0,42435
Jour 3		100	83,2	100,0	83,0	100,0	0,41860
Jour 1	120%	120	83,2	120,0	83,0	120,0	0,50858
Jour 2		120	83,2	119,0	83,0	119,0	0,50377
Jour 3		120	83,2	121,0	83,0	121,0	0,51342
Jour 1	140%	140	83,2	140,0	84,0	140,0	0,58571
Jour 2		140	83,2	139,0	83,0	139,0	0,60250
Jour 3		140	83,2	139,0	83,0	139,0	0,59058

IV-2.2.1.2. Résultats des études statistiques :

Équation de la droite D1 : $y = b_1x + a_1$ avec $a_1 = -0,008983445$ et $b_1 = 0,00431528$.

Calcul du coefficient de corrélation : $r_1 = 0,99902$.

Test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0 (Test de Student):

$t_{\text{calculé}} = 1,63244478$ et $t_{(\alpha; N_1+N_2-4)} = 2,160368652$. $t_{\text{calculé}}$ est $< t_{(\alpha; N-2)}$, nous pouvons donc conclure que l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au seuil de probabilité de 95%.

Test d'homogénéité des variances (Test de COCHRAN) : $C_{\text{test}} = 0,553$ et

$C_{\text{tabulé}} = C_{0,05(n;k)} = 0,684$; par conséquent les variances sont jugées homogènes au risque de 5%.

Test de l'existence d'une pente significative (Test de FISHER) : ce test consiste à comparer les variations dues à la régression et aux erreurs (expérimentales et d'ajustement).

$F1_{\text{calculé}} = 5180$ et $F1_{\text{tabulé}} = 4,67$. $F1_{\text{calculé}}$ est $> F1_{\text{tabulé}}$: nous pouvons donc conclure qu'il existe une pente significative, donc une dépendance linéaire au risque de 5%.

Test de validité de la droite de régression : $F_{\text{calculé}} = 1,243$ et $F_{(\alpha; k-2; N-k)} = 3,708$. $F_{\text{calculé}}$ est $< F_{(\alpha; k-2; N-k)}$, nous pouvons conclure que l'ajustement est valide au seuil de probabilité considéré (95%).

IV-2.2.2. Résultats des essais de linéarité sur la gamme du principe actif seul (PAS) :

IV-2.2.2.1. Données brutes :

Tableau LXVI : Données brutes récoltées dans l'étude de la linéarité de la méthode analytique / Gamme PAS.

Jour	Préparation PAS	P.E.th d'Éthionamide (mg)	P.E.R d'éthionamide (mg)	% th PA correspondante (%)	DO lue
Jour 1	60%	60	60,0	60,0	0,23592
Jour 2		60	60,0	60,0	0,23277
Jour 3		60	60,0	60,0	0,24329
Jour 1	80%	80	80,0	80,0	0,32699
Jour 2		80	81,0	81,0	0,32469
Jour 3		80	81,0	81,0	0,32247
Jour 1	100%	100	100,0	100,0	0,41632
Jour 2		100	99,0	99,0	0,40771
Jour 3		100	100,0	100,0	0,41601
Jour 1	120%	120	120,0	120,0	0,49352
Jour 2		120	119,0	119,0	0,48247
Jour 3		120	120,0	120,0	0,49096
Jour 1	140%	140	141,3	141,3	0,58649
Jour 2		140	139,5	139,5	0,56436
Jour 3		140	141,2	141,2	0,57800

IV-2.2.2.2. Études statistiques :

Équation de la droite D2 : $y = b_2x + a_2$ avec $a_2 = -0,00882099$ et $b_2 = 0,004170629$.

Calcul du coefficient de corrélation : $r_2 = 0,99908$.

Test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0 (Test de Student):

$t_{calculé} = 1,711760032$ et $t_{(\alpha; N-2)} = 2,160368652$. $t_{calculé}$ est $< t_{(\alpha; N-2)}$, nous pouvons donc conclure que l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au seuil de probabilité de 95%.

Test d'homogénéité des variances (Test de COCHRAN): $C_{test} = 0,491$ et

$C_{tabulé} = C_{0,05(n;k)} = 0,684$; par conséquent les variances sont jugées homogènes au risque de 5%.

Test de l'existence d'une pente significative (Test de FISHER) : ce test consiste à comparer les variations dues à la régression et aux erreurs (expérimentales et d'ajustement).

$F_{1\text{calculé}}=10283,13$ et $F_{1\text{tabulé}}=4,67$. On remarque que $F_{1\text{calculé}}$ est $> F_{1\text{tabulé}}$, on peut alors conclure qu'il existe une pente significative, donc une dépendance linéaire au risque de 5%.

Test de validité de la droite de régression : ce test permet de comparer les erreurs d'ajustement et expérimentale. $F_{\text{calculé}}=0,709$ et $F_{(\alpha; k-2; N-k)}=3,708$. On remarque que $F_{\text{calculé}}$ est $< F_{(\alpha; k-2; N-k)}$, par conséquent l'ajustement est jugé valide au seuil de probabilité considéré (95%).

IV-2.3. Résultat de l'étude de la fidélité (Répétabilité-Reproductibilité) :

IV-2.3.1. Données brutes :

Tableau LXVII : Données brutes récoltées dans l'étude de la fidélité de la méthode analytique.

Jour	Préparation FPR	P.E.th d'Éthionamide (mg)	Qté.th d'excipients (placébo) (mg)	P.E.R d'éthionamide (mg)	P. E. R de placébo (mg)	DO lue
Jour 1	100%	100	83,2	99,0	82,0	0,42102
Jour 1		100	83,2	100,0	83,0	0,42347
Jour 1		100	83,2	100,0	83,0	0,42722
Jour 1		100	83,2	100,0	83,0	0,42716
Jour 1		100	83,2	99,0	83,0	0,42860
Jour 1		100	83,2	100,0	83,0	0,43075
Jour 2	100%	100	83,2	100,0	84,0	0,43304
Jour 2		100	83,2	101,0	83,0	0,43391
Jour 2		100	83,2	100,0	84,0	0,43622
Jour 2		100	83,2	100,0	83,0	0,43009
Jour 2		100	83,2	100,0	82,0	0,43136
Jour 2		100	83,2	100,0	83,0	0,42487
Jour 3	100%	100	83,2	99,0	83,0	0,42207
Jour 3		100	83,2	99,0	82,0	0,41487
Jour 3		100	83,2	99,0	82,0	0,41705
Jour 3		100	83,2	100,0	82,0	0,41657
Jour 3		100	83,2	100,0	83,0	0,42254
Jour 3		100	83,2	99,0	82,0	0,41663

IV-2.3.2. Études statistiques :

Des études statistiques ont été effectuées, dans un premier temps en considérant la « droite D1 » comme système de référence, et dans un deuxième temps en considérant « l'étalon à 100% » comme système de référence. Les études menées sont les suivantes :

- La transformation des données brutes en quantités retrouvées ;
- La transformation des données brutes en pourcentage de recouvrement ;
- L'évaluation des dispersions à l'intérieur des groupes de mesure ;
- Le calcul des variances de répétabilité, variance intergroupe, et la variance de reproductibilité ;
- La détermination des paramètres de fidélité.

Résultats et conclusions :

- **En considérant la droite D1 comme référence :**

Dispersion à l'intérieur des groupes de mesures (Test de COCHRAN) : $C_{\text{test}}=0,379$ et $C_{0,05(n;k)}=0,677$. On remarque que C_{test} est $< C_{0,05(n;k)}=0,677$; nous pouvons donc conclure que les variances sont homogènes au risque de 5%.

Coefficient de variation de répétabilité : $CV_r=0,81\%$. Selon les normes pharmaceutiques, CV_r doit être $<2\%$. Conclusion : la répétabilité de la méthode est jugée très satisfaisante.

Coefficient de variation de reproductibilité : $CV_R=1,29\%$. Selon les normes pharmaceutiques, CV_R doit être $<2\%$. Conclusion : la reproductibilité de la méthode est jugée très satisfaisante.

- **En considérant l'étalon à 100% comme référence :**

Dispersion à l'intérieur des groupes de mesures (Test de COCHRAN) : $C_{\text{test}}=0,389$ et $C_{0,05(n;k)}=0,707$. On remarque que C_{test} est $< C_{0,05(n;k)}$; nous pouvons donc conclure que les variances sont homogènes au risque de 5%.

Coefficient de variation de répétabilité : $CV_r=0,83\%$. Selon les normes pharmaceutiques, CV_r doit être $<2\%$. Conclusion : la répétabilité de la méthode est jugée très satisfaisante.

Coefficient de variation de reproductibilité : $CV_R=1,82\%$. Selon les normes pharmaceutiques, CV_R doit être $<2\%$. Conclusion : la reproductibilité de la méthode est jugée très satisfaisante.

IV-2.4. Résultats de l'étude de l'exactitude :

On considère que : a_1 et $a_2=0$. Le système de référence est l'étalon à 100%.

Test d'homogénéité des variances (Test de COCHRAN) : $C_{test}=0,384$ et $C_{tabulé}=C_{0,05(n;k)}=0,684$; par conséquent les variances sont jugées homogènes au risque de 5%.

Test de validité des moyennes (Test de FISHER) : $F_{calculé}=0,469576008$ et $F_{(\alpha; k-1; N-k)} = 3,478049691$. On remarque que $F_{calculé}$ est $< F_{(\alpha; k-2; N-k)}$; nous pouvons donc conclure que les variations des observations entre les différents groupes sont dues aux erreurs expérimentales.

Estimation du recouvrement moyen et de son intervalle de confiance :

Moyenne des recouvrements	101,705
Écart-type des Y	1,949
$t_{(\alpha; N-1)}$	2,145
Intervalle de confiance	100,626 à 102,784

IV-2.5. Résultat de la détermination de la sensibilité :

$$A=[t(1-\alpha/2) + t(1-\beta)] SE\sqrt{2} \cdot (1/b)$$

$$b=0,004315 \quad N-1=14, \text{ alors } N=15 \quad K=5, \text{ alors } N-K=10 \quad SE=0,031903$$

$$\alpha=0,05 ; \text{ alors } 1-\alpha/2=0,975 \quad \beta=0,05 ; \text{ alors } 1-\beta=0,95$$

$$t(1-\alpha/2 ; N-1)=0,031903 \quad \text{et} \quad t(1-\beta ; N-1)=0,06384$$

Alors **A=0,199602 mg,** soit **A=0,20%.**

V- RÉSULTATS DE L'ESSAI DE LIBÉRATION DE L'ÉTHIONAMIDE PAR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS :

Tableau LXVIII : Essai de libération de l'Éthionamide par les comprimés pelliculés.

Temps prélèvement (minutes)	DO mesurée	Pourcentage de PA libéré (%)
0	0	0,00
15	0,15581	18,17
30	0,42679	49,78
45	0,64857	75,65
60	0,81453	95,01
75	0,82839	96,62
90	0,83841	97,79
105	0,84613	98,69
120	0,84621	98,70
135	0,84623	98,70
150	0,84620	98,70

Densité optique correspondant à 100% de PA libéré : **DO = 0,85734.**

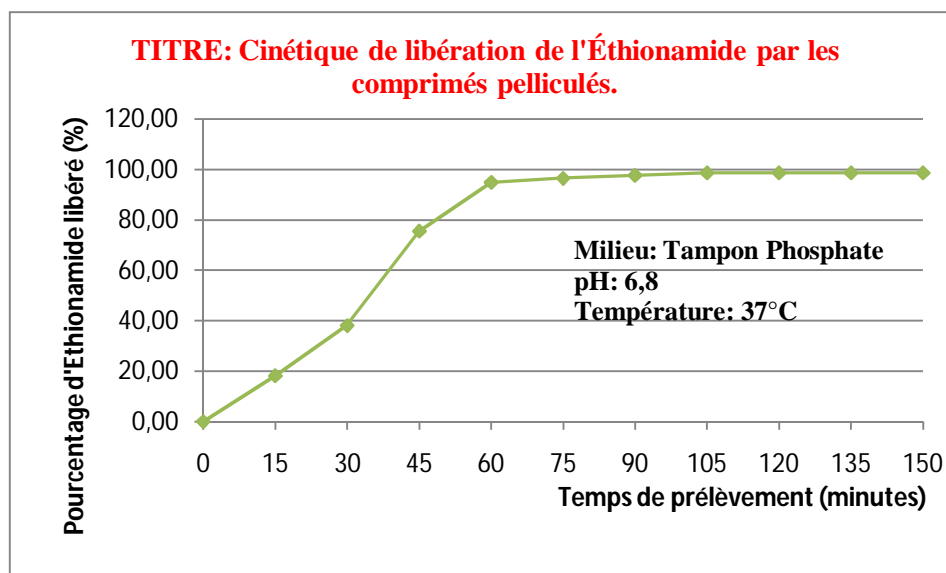


Figure 22 : Cinétique de libération de l'Éthionamide par les comprimés pelliculés dans un tampon phosphate pH 6,8 à la température de 37°C.

Comme on peut le constater, ce travail fut organisé en trois grandes parties. D'abord une **étude diagnostique rétrospective** qui a porté d'une part sur l'ancienne formule ETHIONAL 250mg Dragées® et d'autre part sur treize autres produits enrobés. Ensuite la deuxième partie du travail fut consacrée à **l'étude de formulation** de la nouvelle formule. Et enfin, une étude de **validation des méthodes d'identification et de dosage de l'éthionamide** dans la nouvelle formule.

L'étude rétrospective nous a fourni des résultats dont l'analyse a permis de diagnostiquer les problèmes à corriger et de poser les bases des choix adoptés dans la deuxième partie. La deuxième partie, la formulation, a été exécutée selon l'approche classique c'est-à-dire qu'on est parti d'une formule de départ que l'on a améliorée au fil d'une série de mise en forme galénique et essais pharmacotechniques jusqu'à obtention d'une formule jugée satisfaisante, et qui a été par la suite validée dans d'un essai pilote. La troisième étape trouve toute son importance dans le souci de contrôles physicochimiques (identification et dosage) des essais. En effet, ces contrôles sont primordiaux dans l'évaluation des formes galéniques ; et il faut s'assurer que la méthodologie utilisée pour ces contrôles est bien valide.



**DISCUSSION
DES
RÉSULTATS**

I- DISCUSSION DES RÉSULTATS DES ÉTUDES RÉTROSPECTIVES :

I-1. DISCUSSION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE DIAGNOSTIQUE RÉTROSPECTIVE DE L'ANCIENNE FORMULE D'ETHIONAL®

I-1.1. Formule de la forme dragéifiée:

Les résultats de l'analyse de l'ancienne formule ont montré qu'elle est composée de 21 matières premières différentes, dont 7 pour le noyau. On remarque très bien qu'il y a énormément de composants qui y sont représentés. Cela constitue un inconvénient sur plusieurs plans, entre autres :

- **Sur le plan analytique :** plus il y a de matières premières, plus il y a d'analyses à faire. Cela représente un grand risque d'interférences entre les composants lors opérations d'identification et de dosage d'un des éléments du comprimé.
- **Sur le plan de la mise en forme :** le nombre élevé de matières multiplie les risques tels que l'oubli d'un ingrédient, ce qui rendrait le produit non conforme.
- **Sur le plan de la formulation :** cela pourrait constituer un frein pour la stabilité du produit à cause d'éventuelles interactions entre différents composants.
- **Sur la plan financier :** plus il y a de composants, plus le coût du produit est élevé (il est vrai que certaines matières coûtent plus que d'autres).

L'idéal, aujourd'hui, serait d'avoir une formule aussi simple que possible, constituée du principe actif et du minimum nécessaire d'excipients qui complèteront les défauts qui limitent l'utilisation du principe actif tel quel en tant que médicament.

Les études à mener sur l'ancienne formule porteront principalement sur le noyau.

I-1.2. Schéma de fabrication :

Dans le souci de rendre la présentation plus claire et plus légère, le schéma de fabrication a été présenté en deux parties à savoir le schéma de fabrication du noyau et le schéma de l'enrobage. Si le schéma de fabrication des noyaux est assez classique et semblable au schéma de fabrication de comprimés nus par voie de granulation humide, le schéma de l'enrobage a

montré toute la complexité de cette opération notamment à cause du nombre élevé d'ingrédients nécessaires, du nombre d'étapes de l'opération, du temps nécessaire.

Il est clair que la dragéification comporte énormément d'étapes. Par conséquent on remarque un nombre élevé de produits intermédiaires qui doivent faire l'objet d'un contrôle de qualité avant de passer d'une étape à une autre. Sur le plan industriel, cette situation retarde énormément la cadence de production puisqu'il faudra à chaque fois attendre les résultats du laboratoire de contrôle de qualité qui, seul, est habilité à autoriser le passage d'une étape de production à une autre, en fonction desdits résultats. D'un autre côté, il faut remarquer que la dragéification est l'opération finale de fabrication des noyaux (mis à part les conditionnements), et tout incident qui y survient peut causer la perte du lot en fabrication. Cette situation est un handicap pour la reproductibilité des lots puisque nombre d'étapes de l'opération de dragéification sont exécutées manuellement. Cet état de choses constitue donc une source supplémentaire de stress pour le fabricant.

L'analyse des dossiers de lot nous a permis de relever que la durée moyenne de fabrication d'un lot d'ETHIONAL® 250 mg Dragées est de 1 mois, alors qu'elle est en moyenne d'environ 7 à 10 jours pour les comprimés pelliculés. Le passage aux comprimés pelliculés permettra donc de gagner énormément de temps par rapport à la durée de fabrication ; ceci devient important dans le cas où on est appelé à répondre à une urgence ou en cas de commande d'un grand nombre de lots.

I-1.3. Contrôles pharmacotechniques sur les noyaux :

Les principaux paramètres pharmacotechniques ont été contrôlés sur les noyaux de l'ancienne formule :

- le test d'uniformité de poids,
- le test de la résistance à la rupture diamétrale,
- le diamètre des noyaux,
- le test de friabilité,
- le test de désagrégation.

Ces contrôles, menés sur les quatre derniers lots commerciaux, ont donné des résultats conformes aux exigences de la *Pharmacopée*.

L'objectif de ces contrôles est de diagnostiquer les défauts qui doivent faire objet de correction.

I-1.3.1. Uniformité de poids des noyaux :

Cet essai a permis de juger la qualité de la formule (en matière de coulabilité), du schéma de fabrication, et du matériel utilisé pour la compression (la presse rotative MR20). S'il est vrai que les résultats furent conformes à la *Pharmacopée*, ils semblent par ailleurs perfectibles, nous pouvons songer de les améliorer afin d'avoir des comprimés très homogènes du point de vu du poids ; ce qui revient donc à une amélioration de la formule (paramètres de coulabilité/fluidité : lubrifiants) et éventuellement de la machine de compression. Donc l'étude de l'uniformité de poids a permis de suspecter une première piste de modification : amélioration de la fluidité de la poudre à comprimer.

I-1.3.2. Uniformité de diamètre des noyaux :

L'objectif principal de cette étude fut d'apprécier l'élasticité du comprimé formé. Le diamètre moyen mesuré est de **11,02mm** avec un coefficient moyen de variation de **0,36%**. La compression ayant été effectuée sur une presse équipée de poinçons de diamètre 11 mm, ces résultats témoignent du caractère non (ou très faiblement) élastique des comprimés formés.

I-1.3.3. Résistance à la rupture diamétrale des noyaux :

Il s'agit d'un contrôle dont l'interprétation des résultats est relativement complexe, puisque la *Pharmacopée* ne précise aucune valeur en guise de norme à respecter. Toutefois, c'est un paramètre important à connaître parce qu'il est intimement lié à d'autres paramètres (friabilité, temps de désagrégation) avec lesquels il constitue le témoin de la cohésion entre les particules de la poudre à comprimer.

L'étude statistique de la distribution des duretés a montré que les comprimés contrôlés ne sont pas assez homogènes puisque la moyenne des coefficients de variation dans la série est

de **16,37%**. Ceci pourrait être lié à une homogénéité insuffisante de la poudre à comprimer (distribution du liant) ou un défaut au niveau de l'équipement utilisé pour la compression.

I-1.3.4. La friabilité :

C'est l'un des paramètres les plus critiques à prendre en compte dans cette étude rétrospective. La valeur moyenne mesurée du taux de friabilité varie, selon les lots, de **0,3%** à **0,52%**, avec une moyenne globale de **0,43%** sur les quatre lots. Ces résultats sont **conformes aux exigences de la Pharmacopée**. Ils sont très acceptables pour les dragées, puisque l'enrobage est capable de masquer certaines imperfections d'aspect qui peuvent être liées à l'usure due à la friabilité. Certes la valeur de 0,43 est conforme vis-à-vis de la *Pharmacopée*, mais il faudra noter que la future formule doit être un comprimé pelliculé, et pour cela cette valeur peut être jugée relativement élevée. Dans la formulation des comprimés pelliculés, nous pouvons être plus exigeant sur la valeur maximale acceptable de friabilité, ceci dans le but d'éviter toute imperfection d'aspect pouvant découler de l'usure des comprimés au cours du pelliculage puisque le pelliculage masque moins les usures par rapport à la dragéification. L'intérêt d'une friabilité faible est d'assurer une bonne résistance des noyaux face aux différentes manipulations dont ils feront l'objet après la compression, ceci afin d'éviter toute perte de masse (donc de PA) et toute dégradation pouvant affecter l'aspect, la forme et la texture des noyaux.

L'étude de la friabilité a permis de noter que l'amélioration de la cohésion des particules de poudre à comprimer devra faire partie des principaux objectifs des tentatives de formulation.

I-1.3.5. Temps de désagrégation :

Comme il a été expliqué plus haut, il s'agit d'un des principaux paramètres à considérer. Il est lié aux deux précédents paramètres.

La valeur moyenne mesurée, qui est de **6 minutes** environ, est conforme à la *Pharmacopée*.

Les résultats qui viennent d'être décrits ont permis de dégager sommairement les objectifs qui doivent être recherchés au cours de la future tentative de formulation des noyaux : il s'agira donc d'augmenter la compactibilité de la poudre à comprimer tout en veillant à garder un temps de désagrégation à un niveau convenablement bas.

I-1.4. Étude rétrospective des autres produits enrobés :

Dans le souci de conforter les hypothèses qui découlent de cette étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL®, il s'est avéré judicieux d'élargir l'étude à d'autres produits enrobés. Cette étude porta sur les paramètres pharmacotechniques, mais aussi sur les compositions qualitatives et quantitatives, et enfin sur les procédés de fabrication de chaque produit enrobé choisi pour l'étude. Les résultats qui en seront issus devraient alors servir dans une étude comparative avec ceux obtenus pour l'ancienne formule d'ETHIONAL®. Cette comparaison devrait aider à la définition du niveau des principaux paramètres de la nouvelle formule. Ce devra être d'une des principales sources de données pour le choix des formules qualitatives et quantitatives qui seront optimisées et validées.

Les résultats de cette étude rétrospective des autres produits enrobés a permis de sortir les valeurs moyennes suivantes :

I-1.4.1. Poids moyen des comprimés :

Pour le même diamètre de poinçons, le poids moyen des autres comprimés enrobés varie de **430 mg à 788 mg**, selon le produit considéré. Ces valeurs sont largement supérieures à celle de l'ancienne formule d'ETHIONAL®, qui est de 365 mg. Il est vrai que cette constatation ne justifie pas à elle seule une nécessité de d'augmenter le poids moyen dans la nouvelle formule à proposer. Mais lorsque nous ajoutons à cela la volonté d'avoir des comprimés biconvexes ayant un rayon de courbure adéquat pour un enrobage optimal, nous nous confortons dans l'idée d'une souhaitable augmentation du poids moyen des noyaux à formuler. En plus de cela l'augmentation du poids des noyaux permettrait de baisser la proportion (pourcentage) de l'éthionamide dans les noyaux. Notons que l'éthionamide est un principe actif particulièrement difficile à comprimer à cause du faible pouvoir cohésif de ses particules. Les résultats de cette étude de poids moyen suggèrent qu'il pourra y avoir augmentation de certains excipients sans d'inquiéter d'un poids moyens trop élevé.

I-1.4.2. Dureté des noyaux :

Effectivement la dureté des noyaux de l'ancienne formule (**2,47 à 8,47 Kp**) est faible par rapport à celle mesurée sur les autres produits enrobés (**9,03 à 16,47 Kp**). Cela témoigne du bien fondé d'une formulation allant dans le sens de l'augmentation de la dureté. Cette propriété est généralement apportée par l'ajout d'un liant dont le pouvoir liant doit être choisi et la quantité devrait être issue d'une étude d'optimisation.

I-1.4.3. La friabilité :

La moyenne des friabilités mesurée sur les autres produits enrobés est de **0,19%** alors qu'elle est de **0,4%**. Nous pourrions donc songer à une tentative de baisse de friabilité pour la nouvelle formule à proposer. L'idéal serait d'avoir une friabilité nulle avec un temps de délitement très faible, mais il s'est avéré que les excipients qui tendent à baisser la friabilité prolongent, en contrepartie, le temps de délitement des noyaux. Le but sera donc choisir un excipient à une quantité suffisante pour trouver le juste milieu.

I-1.4.4. Le temps de désagrégation :

Sa valeur moyenne est de **13 minutes** contre **5 minutes** pour l'ancienne formule d'ETHIONAL®. Puisque cette dernière valeur est parfaite, nous pourrions donc nous permettre plus librement de promouvoir une augmentation de la cohésion des particules de poudre à comprimer (augmentation de la dureté et baisse de la friabilité), sachant bien que cela engendrera de facto un prolongement du temps de délitement. L'objectif dans ce cas sera donc de choisir un (des) délitant(s) idéal (aux) et un schéma de fabrication convenable afin de garder le temps de désagrégation le plus bas possible dans les limites autorisées par la *Pharmacopée*.

Récapitulons : L'étude rétrospective de l'ancienne formule (ETHIONAL® 250mg Dragées) nous a permis d'une part, de s'assurer que les produits respectent les exigences de la *Pharmacopée*/cahier des charges, et d'autre part de connaître la formule dans son entièreté (composition, procédé de fabrication, paramètres pharmacotechniques). Ces données peuvent

donc nous donner des pistes sur les types de modification à engager afin d'aboutir à une nouvelle formule.

De là, nous voilà donc éclairés sur les principaux objectifs de notre mission de formulation. Il s'agira essentiellement de :

- remplacer la dragéification par un pelliculage gastrorésistant,
- augmenter la taille (poids) du noyau,
- améliorer la dureté, la friabilité, l'aspect organoleptique, et l'uniformité de poids des noyaux,

Les modifications vont concerner la composition qualitative et quantitative, le procédé de fabrication, ainsi que certains paramètres de référence. Toutefois, avant d'en dire plus sur les modifications à envisager, nous allons nous atteler à une étude rétrospective des autres produits enrobés qui sont actuellement produits et commercialisés par le laboratoire hôte de notre étude. Les résultats issus de cette étude serviront à faire une comparaison avec ceux de l'ancienne formule.

I-2. DISCUSSION SUR L'ÉTUDE DES PARAMÈTRES PHARMACOTECHNIQUES DES AUTRES PRODUITS ENROBÉS :

I-2.1. Discussion des résultats des tests de la résistance à la rupture diamétrale :

Si nous considérons les produits qui sont les plus proches d'ETHIONAL® (poids, diamètre, forme, matériels de fabrication), nous remarquons que leur dureté se situe dans une fourchette allant de **3,79 à 18,49 Kp**. Si nous faisons une moyenne sur tous les produits, nous obtenons une dureté moyenne qui va de **9,03 à 16,47 Kp**. Ces valeurs sont largement supérieures à celles observées dans l'étude rétrospective de l'ancienne formule (**2,47 à 8,47 Kp**). Même s'il est vrai que la dureté à elle seule ne peut justifier une modification (puis

qu'on doit considérer d'autres paramètres comme le temps de délitement, la friabilité), nous pouvons légitimement commencer à **envisager une modification de la formule allant dans le sens de l'augmentation de la dureté.**

I-2.2. Discussion des résultats des tests de friabilité :

Pour les autres produits pelliculés, on remarque la friabilité varie de **0% à 0,7%**, la moyenne des moyennes s'élève à **0,19%**. En moyenne générale, la friabilité des autres produits enrobés est très inférieure à celle de obtenue avec la formule dragéifiée d'ETHIONAL® (**0,3% à 0,52%**) même si elle est conforme à la *Pharmacopée*. Ces résultats sont absolument en concordance avec le constat effectué par rapport à la dureté. On voit donc, jusqu'à présent, que formule dragéifiée d'ETHIONAL® possédait des paramètres de dureté plus faibles que celle des autres produits enrobés, et une friabilité plus élevée.

Dans cette situation, il commence à paraître évident qu'il faille modifier la formulation dans le sens de l'augmentation relative de la dureté et de la baisse de la friabilité, en vue de rendre plus cohésive la poudre à comprimer. Toutefois, cette modification, qui tendra à rendre plus compact le comprimé, doit bien tenir compte des paramètres de libération du principe actif, en premier lieu le temps de désagrégation.

I-2.3. Discussion des résultats des tests de désagrégation :

Comme nous pouvions nous y attendre, vu les résultats obtenus pour la dureté et la friabilité, les noyaux de l'ancienne formule d'ETHIONAL® possèdent un temps de désagrégation (4 à 7 minutes) largement plus faible que celui des autres produits enrobés. Nous savons qu'un temps de désagrégation relativement trop long peut constituer un obstacle aux tentatives d'augmentation de la compactibilité de la poudre à comprimer. Mais, ce constat de relative faiblesse du temps de désagrégation de l'ancienne formule d'ETHIONAL® nous laisse une certaine marge de manœuvre pour entreprendre une tentative de rendre le comprimé plus compact.

Récapitulons : Pour résumer, nous pouvons dire que l'analyse comparée des résultats de l'étude rétrospective de l'ancienne formule d'ETHIONAL® et de l'étude rétrospective des autres produits enrobés nous a permis de tirer les enseignements suivants :

- ✓ **Sur le poids des noyaux :** les noyaux de l'ancienne formule d'ETHIONAL® ont un poids très inférieur à celui des noyaux des autres produits enrobés ayant la même forme et le même diamètre.
- ✓ **Sur la dureté :** la résistance diamétrale des noyaux de l'ancienne formule d'ETHIONAL® est faible par rapport à celle des noyaux des autres produits enrobés.
- ✓ **Sur la friabilité :** la friabilité est élevée pour les noyaux de forme dragéifiée d'ETHIONAL® par rapport à celle des noyaux des autres produits enrobés.
- ✓ **Sur le temps de désagrégation :** ce temps est plus faible pour les noyaux de la formule dragéifiée d'ETHIONAL® par rapport aux autres produits enrobés.

Les études rétrospectives ont concerné, pour chaque produit étudié, les formules qualitative et quantitative, le schéma de fabrication, et tous les paramètres pharmacotechniques. Il est vrai que ces constatations ne se suffisent pas en temps que source de données pour une étude de formulation, mais elles auront le mérite de nous éclairer sur les pistes à envisager pour l'optimisation. En effet, bien que ces produits ne soient pas des modèles absolus en tout point de vue, ils ont été fabriqués sur presque les mêmes types de matériels que le produit objet de notre étude. Rappelons aussi que ces produits ont été choisis parce que d'une part ils ont un schéma de fabrication similaire à celui d'ETHIONAL® (excepté la dragéification pour certains), et d'autre part ils sont considérés comme ceux dont la production se déroule le mieux notamment en ce qui concerne le contrôle de la qualité.

Alors, comme le futur produit sera fabriqué dans les mêmes services de production et avec des matériels similaires ou identiques (puisque les matériels de production ne sont pas tous dédiés), il est judicieux de tenir compte des paramètres pharmacotechniques de ces produits dans la future tentative de formulation.

II- LES OPERATIONS GALÉNIQUES INTERVENANT DANS LA FORMULATION :

II-1. LE MÉLANGEAGE DE POUDRES [13, 20, 30, 34, 38, 42-44, 46] :

Le processus de mélangeage solide-solide peut être défini comme « tout processus qui tend à obtenir une répartition aléatoire de particules dissemblables au sein d'un système » ; ou « une opération consistant à disperser dans une masse généralement inerte et dans des proportions déterminées un ou plusieurs principe(s) actif(s) dans le but d'obtenir une homogénéité de répartition compatible avec l'activité thérapeutique » [63]. Le mélangeage joue un rôle important dans la qualité galénique et thérapeutique du produit fini. La notion de stabilité du mélange est également primordiale, car l'homogénéité doit se conserver [64].

II-1.1. Les différents types de mélanges :

On distingue en théorie trois grands types de mélanges : **le mélange parfait** (mélange pour lequel on obtiendrait des échantillons de composition identique si on prélevait 2 particules adjacentes au sein d'un mélange binaire composé de particules ne se différenciant que par un seul caractère ; son obtention est impossible en pratique), **le mélange ordonné** (mélange dans lequel il existe des interactions entre les différents constituants donnant ainsi naissance à une véritable structure), **le mélange « randomisé »** (se traduit par une distribution aléatoire des particules au sein du mélange, en d'autres mots, la probabilité de trouver une particule d'un des constituants est la même en tout point du mélange) [63].

II-1.2. Les propriétés physico-chimiques des poudres influençant le processus de mélangeage :

Comme propriétés physico-chimiques des poudres influençant le processus de mélangeage, on peut citer : **la taille des particules** (plus la taille des particules est petite, plus les forces d'attraction interparticulaire sont importantes et plus les poudres seront cohésives), **la forme des particules** (plus les particules sont sphériques et régulières, plus le mélange sera facile à réaliser), **la densité des particules** (plus l'écart de densité entre particules est grande, plus il y aura risque de ségrégation), **les charges électrostatiques et les forces de Van der**

Waaals (elles sont responsables de la formation d'agrégats au cours du processus de mélange), **l'humidité** (elle est source de liaison entre particule). D'autres paramètres influençant l'homogénéité sont : **la concentration en matière active, la nature des excipients.**

II-1.3. Le temps de mélange :

Le formulateur a besoin des moyens de surveillance du processus de mélange pour des raisons diverses, parmi lesquelles :

- Indiquer le degré/ampleur du mélange,
- Surveiller le processus de mélange,
- Indiquer l'atteinte d'un mélange suffisant,
- Évaluer l'efficacité d'un mélangeur,
- Déterminer le temps de mélange requis pour un processus particulier.

Plusieurs de méthodes d'évaluation comprennent la production d'un indice de mélangeage, qui compare l'écart de contenu standard des échantillons prélevés à partir d'un mélange sous étude (S_{ACT}) par rapport à celui des échantillons d'un mélange totale randomisé S_R (considéré comme le meilleur mélange réalisable en pratique).

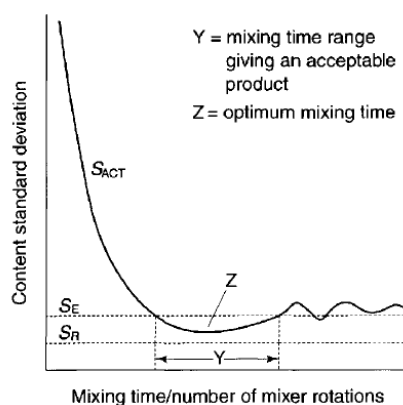


Figure 23: Effets possibles du temps de mélange étendu, sur l'écart type de teneur des échantillons prélevés à partir d'un mélange sujet à la ségrégation. S_{ACT} représente l'écart de teneur standard des échantillons prélevés dans le mélangeur, S_E l'écart standard acceptable estimé et S_R l'écart standard attendu d'un mélange randomisé.

II-1.4. Le contrôle de l'homogénéité :

Le contrôle de l'homogénéité de mélange est une étape primordiale dans la fabrication du médicament. L'hétérogénéité d'un mélange peut être due, soit à un temps de mélange insuffisant, soit à un phénomène de démixage durant le transport ou le stockage. Habituellement, l'homogénéité du mélange est déterminée en prélevant des échantillons au sein du mélange. Idéalement :

- La masse de l'échantillon ne doit pas excéder trois fois la masse de la forme unitaire.
- L'écart-type relatif ne doit pas être supérieure à 5% et tous les dosages individuels doivent se trouver dans la fourchette 90-110 % de la valeur attendue.

Depuis 2003, il est recommandé d'effectuer un échantillonnage stratifié. Au niveau du mélange final, il est recommandé de prendre au minimum trois échantillons aux différents niveaux de prélèvement (minimum 10 niveaux de prélèvement, soit un total de 30 prélèvements). Dans un premier temps, le principe actif sera dosé dans un seul échantillon prélevé à chaque niveau. Si les résultats obtenus sur ces échantillons ne rencontrent pas les critères d'acceptation (90-110 % et $CV \leq 5,0\%$), les autres échantillons devront être dosés.

II-1.5. Matériels de mélange :

Les mélangeurs utilisés dans l'industrie sont principalement de trois types, selon que l'agitation est produite par un mobile interne (mélangeur convectif), par rotation de la cuve (mélangeur à tambour), ou bien encore par l'écoulement propre du matériau (mélangeur statique).

II-1.5.1. Les mélangeurs à cuve tournante :

Généralement utilisés pour les poudres présentant de bonnes propriétés d'écoulement, il s'agit en général d'une cuve fermée soumise à une rotation autour d'un axe, et dépourvues de pièces internes. Ce mouvement forçant les particules à rouler les unes par rapport aux autres à la surface du mélange.

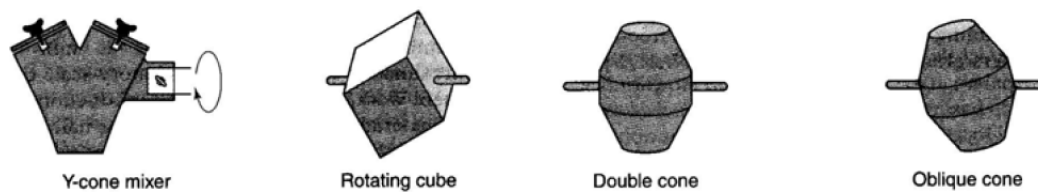


Figure 24: Schéma de différents types de mélangeurs à cuve tournante.

II-1.5.2. Les mélangeurs à outils mobiles :

Ils sont pourvus de bras qui permettent un mélange des poudres ; exemples : le mélangeur planétaire et le mélangeur à vis. Du fait de l'agitation modérée qu'ils produisent, leur utilisation est réservée à des mélanges randomisés de poudres qui ont tendance à ségréger.

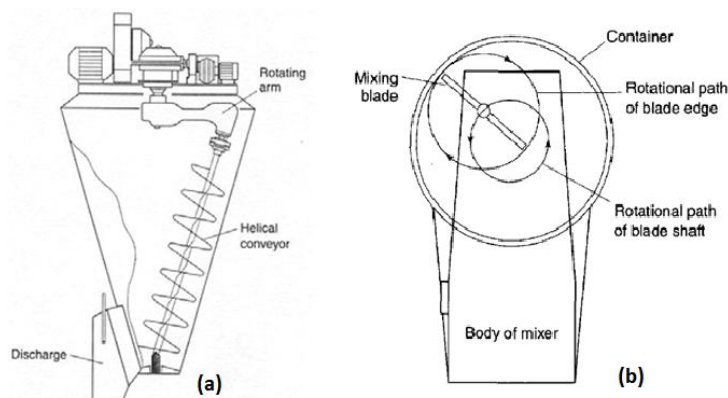


Figure 25 : Exemple de mélangeur à outil mobile : (a) le mélangeur Nauta® ; (b) Mélangeur planétaire [vue de dessus montrant la trajectoire des pales].

II-1.5.3. Les mélangeurs à force de cisaillement élevée :

Le processus de mélange est induit par des cisaillements importants appliqués au sein de la poudre, permettant ainsi de briser certains agglomérats de poudres très cohésives et d'améliorer par conséquent la qualité de mélange [65]. En outre, ces mélangeurs sont fréquemment utilisés pour la granulation par voie humide.

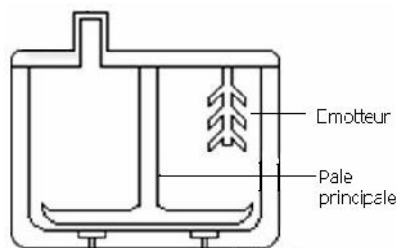


Figure 26 : Exemple de mélangeur à force de cisaillement élevée (Gral®10, Collette, Belgique).

II-2. LE MALAXAGE ET L'AGGLOMÉRATION [49-56, 66, 67]:

L'agglomération est un procédé au cours duquel des particules sont assemblées pour former des grains ou des agrégats plus gros. Les deux techniques les plus couramment utilisées sont l'agglomération par mélange (mélange d'une poudre et d'un liant) et l'agglomération par action d'une pression [68]. Au cours du mélangeage, la présence d'un liquide est généralement nécessaire pour obtenir des forces cohésives suffisantes. Il existe différentes méthodes pour déterminer le terme d'une granulation [69]. La mesure du torque au niveau de la pale principale ou la consommation de puissance peut être utilisée pour la détermination du point de fin de granulation. L'agglomération apparaît lors de la première partie du malaxage, notamment si le liquide est ajouté progressivement. On peut la décrire en 3 phases [70, 71]: la première étape consiste au *mouillage* et à la *nucléation* des particules (se produit dans le régime pendulaire)[72], la deuxième étape consiste en la *consolidation* et la *coalescence* des granules formés (se produit dans le régime funiculaire), et la troisième étape est la *formation d'un agglomérat unique* (a lieu dans le régime capillaire).

II-2.1. Matériels de malaxage [73]:

Deux classes de malaxeurs sont distinguables. Ceux pour lesquels le mélange est réalisé par gravité, et ceux qui réalisent le malaxage par l'action de forces mécaniques [74].

II-2.1.1. Le malaxage par action de la gravité :

Les matériels sont constitués d'un tambour contenant le mélange, le mouvement du milieu granulaire est causé par la rotation du récipient selon un axe horizontal [75]. D'autre part, des outils fixes ou en rotation peuvent être ajoutés à l'intérieur du tambour pour rediriger le flux ou fragmenter les agglomérats. Ils sont habituellement utilisés pour des poudres facilement mélangeables et des applications qui nécessitent des temps de malaxage courts.

II-2.1.2. Le malaxage par action de forces mécaniques [76-78] :

Les malaxeurs utilisent le principe du brassage forcé par action de pales. Ils sont constitués d'un récipient fixe ou rotatif, et d'un ensemble d'outils de brassage (pales pleines ou ajourées, montées sur des bras en rotation, ou fixées directement sur la cuve). On en distingue deux types. Les premiers possèdent une hélice en rotation selon un axe horizontal, enveloppée dans une coquille cylindrique fixe. Les seconds fonctionnent selon un axe vertical.

Le malaxage est dit efficace s'il distribue de façon homogène, et le plus rapidement possible, tous les constituants au sein du malaxeur. Cette homogénéité peut être caractérisée de façon directe (analyse de la composition de différents échantillons prélevés dans la cuve du malaxeur) ou indirecte (comparaison) des masses volumiques ou pourcentages en liquide de divers échantillons prélevés au cours du malaxage).

II-2.2. Les états de saturation du milieu granulaire par le liquide [79]:

La saturation d'un milieu granulaire consiste au remplissage de la porosité intra et/ou intergranulaire et au remplacement du volume de gaz par un volume de liquide. Le taux de saturation correspond au ratio du volume de liquide occupant la porosité du milieu sur le volume poreux initial du mélange. La saturation évolue avec la quantité de liquide au cours de 6 étapes illustrées sur la Figure 27 [80]:

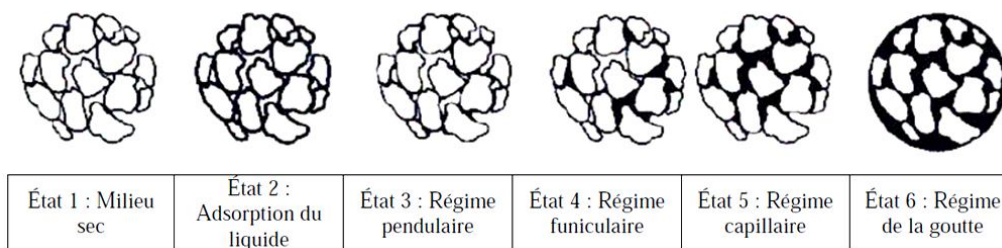


Figure 27 : Régimes de mouillage d'un milieu granulaire.

II-3. LE SÉCHAGE

II-3.1. Principe :

Le **séchage** est une opération consistant à retirer une partie du solvant d'un corps par **vaporisation de ce solvant**. Le produit passe ainsi d'un état initial « humide », selon le cas solide ou liquide, jusqu'à un état final dit « solide sec », même s'il contient encore une teneur en solvant résiduelle. La connaissance de l'isotherme de désorption est particulièrement importante en vue du séchage d'un produit par entraînement : produit placé dans un courant d'air chaud (température T_a et humidité relative HR_a). Elle permet de calculer la teneur en eau d'équilibre X_{eq} du produit avec l'air de séchage qui est la limite vers laquelle va tendre la teneur en eau X du produit à la fin du séchage [81].

II-3.2. Séchage par convection :

La chaleur est apportée par convection au produit, c'est à dire à l'aide d'un gaz vecteur, en général de l'air sec chaud. Il existe différents matériels utilisant ce mode de transfert d'énergie. On peut en distinguer deux groupes selon que l'apport de chaleur se fait sur des produits statiques ou sur des produits mis en mouvement. On peut citer comme exemple de sécheur statique les **étuves** et comme exemple de sécheur avec produit en mouvement les **tunnels de séchage** ou les **lits d'air fluidisés** [82]. Le séchage convectif est le mode de séchage le plus répandu aujourd'hui. La vitesse de séchage peut être accélérée en jouant sur plusieurs facteurs :

- la diminution de l'humidité absolue de l'air de séchage,

- l'élévation de la température de l'air de séchage,
- l'augmentation du coefficient de transfert thermique par une augmentation de la vitesse de circulation de l'air,
- l'augmentation de la surface d'échange.

II-3.3. Technologie de séchage : étuves à plateaux

Le matériel utilisé est constitué d'armoires (étuves) avec des structures en acier inoxydable relativement bien isolées. Les zones de température utilisables s'étalent de 30°C à 220°C. La ventilation est réalisée par l'arrivée d'air qui se chauffe par passage sur des résistances électriques ou un échangeur thermique. Dans certains cas, la présence de turbines de brassage permet une meilleure circulation de l'air. A l'étuve, on peut ajouter des **équipements annexes** afin d'améliorer l'efficacité du séchage, il s'agit souvent de : **filtres** (pour empêcher la contamination du produit et aussi de protéger l'environnement), **ventilateurs** (pour communiquer au gaz vecteur l'énergie mécanique nécessaire à sa traversée de sécheur), **déshumidificateurs de l'air** (pour améliorer la capacité d'absorption d'eau de l'air), **réchauffeurs d'air** (pour maintenir constante la température notifiée de l'air de séchage), **récupérateur thermique** (dans le but de réaliser une économie d'énergie par recyclage).

II-3.4. Contrôle du séchage par air chaud :

Faisant suite à la granulation par voie humide, l'étape de séchage peut avoir des conséquences importantes sur la qualité du produit [83, 84]. En effet, **le sous-séchage** peut être responsable de défaut des caractères physicochimiques de la poudre, sources de problèmes technologiques (coulabilité, comprimabilité...) et de défauts des caractères du comprimé (dureté, collage, grippage, conservation microbiologique et physicochimique surtout pour les formes effervescentes). **Le sur-séchage** est coûteux en temps, en énergie, en qualité (dégradation des composants du mélange, perte de la cohésion des particules, friabilité, dureté...). Il s'avère donc nécessaire de surveiller le séchage afin d'interrompre l'opération au moment opportun, où la poudre résultante présente les caractéristiques physicochimiques requises. Habituellement, le séchage est évalué par le prélèvement d'échantillons au sein de la masse humide et par la mesure de la teneur résiduelle en solvant de chaque échantillon [85].

II-4. LA COMPRESSION [2]:

La *Pharmacopée européenne* définit les comprimés comme des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. La *Pharmacopée* distingue 8 catégories de comprimés destinés à la voie orale : comprimés non enrobés, enrobés, effervescents, solubles, dispersibles, orodispersibles, gastro-résistants et à libération prolongée.

La compression transforme un mélange (poudre pour compression directe ou grain) en comprimé qui devra subir d'autres opérations avant sa mise sur le marché. Le développeur qui met au point le mélange à comprimer doit intégrer dans sa démarche l'aspect technique des procédés de production à hautes cadences ; de même le producteur doit tenir compte de l'aptitude du produit à être comprimé à une vitesse donnée et sous une contrainte déterminée. La teneur en principe actif (PA) est la première condition nécessaire à l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité. La teneur étant relative à la masse du comprimé, il convient donc aussi, dans le respect des exigences décrites dans les *Pharmacopées*, d'assurer une uniformité de masse tout au long de la production.

La formation d'un comprimé sur presse rotative s'effectue en quatre étapes principales visant chacune un objectif de dosage puis de transformation bien spécifique du mélange à comprimer, dans l'ordre : **le dosage** (alimentation régulière des matrices avec la quantité nécessaire de mélange pour obtenir des comprimés ayant la masse souhaitée), **la pré-compression** (le poinçon supérieur pénètre progressivement dans la matrice jusqu'à une valeur normalisée d'enfoncement, entraînant la réduction du volume de poudre par évacuation d'air), **la compression proprement dite** (les deux poinçons se déplacent l'un vers l'autre, le lit de poudre subit une contrainte élevée entraînant la formation du comprimé), et **l'éjection** (le poinçon inférieur remonte pour éjecter le comprimé hors de la matrice, le poinçon supérieur remonte et sort de la matrice).

A chacune de ces étapes, le réglage de la position des poinçons à l'intérieur de la matrice doit être soigneusement déterminé puisqu'elle influencera ultérieurement les qualités pharmacotechniques et biopharmaceutiques du comprimé.

Le dosage (définition du volume de poudre correspondant à la masse souhaitée) s'effectue par le réglage d'un volume. Si la densité apparente varie, alors pour un réglage donné (soit par un écartement défini entre les deux poinçons), la masse du comprimé varie. Il faut donc trouver des systèmes permettant de compenser ces variations qui doivent cependant rester faibles. Les presses industrielles tournent à des vitesses telles qu'il n'est pas envisageable d'utiliser un système de mesure pondérale directe de tous les comprimés. La détection de la variation de quantité de poudre et l'ajustement du volume de dosage s'effectuent de manière indirecte grâce à des systèmes de régulation automatique des presses industrielles. Deux principes de régulation sont couramment rencontrés.

- **Le premier est basé sur la « force de compression »** : pour un même écartement entre les poinçons pendant la compression, plus il y a de poudre, plus il y a de résistance opposée par celle-ci. Les poinçons et galets subiront une pression de réaction qui sera mise en évidence par des jauges de contrainte en général portées par l'axe des galets. L'automate de contrôle traitera le signal et interprétera toute variation de la force de compression comme une variation de masse, et agira directement sur la position de la came de dosage pour modifier le volume de dosage en conséquence. La majorité des presses (*Fette, Killian, Korsh, Manesty, SVIAC*, etc.) utilise ce principe de régulation. Un des inconvénients est que la relation qui lie la pression à la masse n'est pas linéaire et nécessite des ajustements mathématiques permanents en fonction du domaine exploité.
- Le second principe est basé sur la variation **de l'épaisseur du comprimé (entre fer entre les deux poinçons) au poste de pré-compression** (*Courtoy*). En pré-compression, la contrainte appliquée est faible mais suffisante pour entraîner une diminution sensible du volume de poudre (il s'agit de la phase de réarrangement du système granulaire qui peut correspondre à une consommation de porosité forte).

Il est important de noter que, quel que soit le système de régulation, la presse régule sur une boucle force de compression ou une variation de déplacement directement liée au volume de dosage et non à la masse. Il est donc indispensable de contrôler régulièrement la masse réelle d'un échantillon de comprimés produits et d'opérer un suivi tout au long de la production en mettant en place des cartes de contrôle.

II-5. L'ENROBAGE [3, 4, 86]:

La *Pharmacopée* européenne définit les comprimés enrobés comme étant des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Parmi les comprimés enrobés, on compte les dragées, les comprimés pelliculés.

Le pelliculage, actuellement considéré comme la principale technique de macro-enrobage, présente plusieurs avantages dont les principaux peuvent être énumérés comme suit :

- suppression des caractères organoleptiques désagréables (saveurs amères, mauvaises odeurs ;
- améliorations de l'aspect esthétique de la forme pharmaceutique et possibilité de conserver les caractéristiques macroscopiques telles que les gravures et les barrettes de sécabilité ;
- réduction de poussières de la forme pharmaceutique et protection contre les salissures qui pourraient provenir d'un principe actif coloré ;
- protection des principes actifs fragiles vis-à-vis des conditions physico-chimiques extérieures défavorables (lumière, photolyse, oxygène, humidité) ;
- résolution de problèmes d'incompatibilités entre principes actifs grâce à une séparation physique par un enrobage ;

- amélioration des propriétés mécaniques de la forme pharmaceutique afin de prévenir toute détérioration physique au cours du conditionnement et du transport ;
- modification des profils de libération des principes actifs à partir de leurs supports (formes entériques ou gastro-résistantes à libération différée, formes à libération ralentie : répétée, prolongée et contrôlée).

II-5.1. Formulations pour pelliculage :

Les ingrédients nécessaires à l'édification du film sont, en général : polymère(s)-plastifiant-substances de charge ou pigments-solvant(s) [86].

- **Polymères filmogènes** : constitués d'unités répétitives, ou monomères, reliées entre elles par des liaisons covalentes. Leur caractéristique essentielle est la capacité de filmification.
- **Les plastifiants** : molécules organiques de faible masse moléculaire, capables d'altérer les propriétés physiques du polymère pour le rendre plus flexible et donc plus apte à la filmification, en baissant significativement la température de transition vitreuse.
- **Les substances de charge ou pigments** : on y distingue les **lubrifiants**, les **opacifiants**, les **colorants**, et les **tensioactifs**.
- **Les solvants de pelliculage** : ils constituent le véhicule du polymère et permettent sa répartition sur le support. Les deux grands groupes de solvants sont d'une part l'eau purifiée et d'autre part les solvants organiques. Le solvant idéal doit interagir intimement avec le polymère à dissoudre ou à disperser. Les problèmes inhérents à la mise en œuvre des solvants organiques tels que les installations antidéflagrantes très onéreuses, le recyclage obligatoire des solvants, la nécessité de protéger le personnel, la pression de la réglementation en matière de classe et de taux limites en solvants résiduels, poussent les fabricants de médicaments à recourir au pelliculage en milieu aqueux.

Tableau LXIX : Les polymères utilisés dans le pelliculage gastro-résistant [2].

POLYMÈRES GASTRO-RÉSISTANTS		
DERIVES CELLULOSIQUES	DERIVES ACRYLIQUES	DERIVES VINyliQUES
Acétylphtalate de cellulose : <i>AQUACOAT CPD 30</i>	Copolymère anionique d'acide méthacrylique et méthacrylate de méthyle : <i>EUDRAGIT L, L30D, L100-5, EUDRAGIT S, FS30D, KOLLICOAT MAE 30DP, KOLLICOAT MAE 100P</i>	Polyacétylphtalate de vinyle : <i>OPADRY A, SURETIC</i>
Phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose : <i>HP 50 et 50F, HP 55 et 55F</i>		
Acétate /succinate d'hydroxypropylméthylcellulose : <i>HPMC-AS LF, MF, HF</i>		
MARQUES DEPOSEES EN (ITALIQUE) ET NOMS DES FABRICANTS CORRESPONDANTS :		
<i>KOLLICOAT : BASF (ALLEMAGNE) - PHARMACOAT ET HPMS-AS : SHIN ETSU (JAPON) – ETHOCEL : AQUALON (FRANCE) – LUSTRE CLEAR ET AQUACOAT : FMC BIOPOLYMERS (USA) – EUDRAGIT : RHÖM PHARMA POLYMER (ALLEMAGNE) – OPADRY : COLORGON SA (ANGLETERRE) – SEPPIFILM : SEPPIC –L’AIR LIQUIDE (FRANCE) – HP, 50 ET 55 : EASTMANN (USA).</i>		

II-5.2. Dispositifs technologiques de pelliculage :

Le dispositif de pelliculage comprend globalement deux ensembles principaux. D'une part, le système de pulvérisation avec les fluides correspondants (pistolet, liquide d'enrobage, air comprimé) et, d'autre part, l'appareillage d'enrobage proprement dit (cuve matière de type turbine ou à lit fluidisé).

Les systèmes de pulvérisation : La répartition du liquide d'enrobage sur le support est généralement assurée par l'intermédiaire d'un pistolet muni d'une buse. Le liquide est acheminé au pistolet par une tuyauterie actionnée par un appareil adéquat, une pompe péristaltique par exemple. Le liquide d'enrobage est transformé en sortie de buse en fines gouttelettes (pulvérisation pneumatique ou hydraulique) qui sont projetées sur le support.

Les turbines d'enrobage : La cuve matière est mobile autour d'un axe moteur qui lui imprime un mouvement de rotation ; le support à enrober présent dans la cuve est par conséquent entraîné par cette rotation. Les principaux appareils utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont : des **Turbines classiques** (première génération, conception simple, cuves matières de forme sphérique ou tronconique, mobiles autour d'un axe ; pistolet de pulvérisation placé à l'entrée de la turbine), des **Turbines munies d'un dispositif spécifique de séchage** (deux bras perforés de séchage reliés à un conduit coaxial et plongés dans la masse du support à enrober, cuve matière à parois pleines et de géométrie adaptée en forme de trapèze ; air de séchage pulsé à la surface du support et aspiré au sein de la masse par dépression), des **Turbines perforées** (air chaud introduit dans la masse à travers les parois perforées de la cuve matière, et extrait après s'être chargé d'humidité au travers des perforations de la cuve).

II-5.3. Paramètres opératoires du procédé de pelliculage :

Les conditions opératoires de conduite de l'opération de pelliculage sont capitales car elles vont conditionner la faisabilité, les performances et la reproductibilité des enrobages. Les paramètres les plus pertinents à contrôler sont : **les paramètres de mouvement** (vitesse de rotation pour les systèmes turbines, niveau de sustentation dans les lits fluidisés), **les paramètres de pulvérisation** (débit de pulvérisation, pression de pulvérisation, positionnement des buses de pulvérisation), **les paramètres de séchage** (le débit d'air d'entrée, sa température, son hygrométrie, sa propreté microbiologique).

III- DISCUSSION SUR LES RÉSULTATS DES ÉTUDES DE FORMULATION :

L'objectif de cette formulation a été de mettre une nouvelle formule et un nouveau schéma de fabrication en tenant compte des différentes pistes d'orientation dégagées à l'issue des études diagnostiques rétrospectives et les paramètres généraux souhaités pour la nouvelle forme

pharmaceutique. La formulation peut être abordée par deux voies différentes : la voie classique, et la méthode par plans d'expérience.

Selon la **voie classique**, on part d'une formule initiale proposée à la suite d'études préliminaires (rétrospective ici) sur la formule à modifier (cas de reformulation) et/ou du princeps. Cette première formule fait l'objet de divers essais dont l'analyse des résultats permettra de déterminer les modifications à lui apporter, afin de corriger les éventuelles imperfections constatées ; on aboutit alors à une nouvelle formule qui fera à son tour l'objet d'essais ainsi de suite. On obtient donc une succession de formules, l'une étant la version améliorée de celle qui la précède. On arrête les essais lorsqu'on aboutit à une formule dont les résultats des essais sont jugés optimaux (ou plutôt très acceptables). Les principaux inconvénients dans ce type de démarche est : le nombre élevé d'essais, la nécessité d'avoir un formulateur assez expérimenté, la difficulté de prévoir le temps nécessaire pour mener le travail à terme, la nécessité de connaître en profondeur les propriétés fonctionnelles de chaque excipient choisi et les éventuels effets liés à l'association de différents composants de la formule.

L'approche par plans d'expériences est une façon beaucoup plus rationnelle de choisir les expériences à réaliser afin de mieux appréhender voire d'optimiser un procédé ou une formulation pharmaceutique avec le minimum d'essais. A ce niveau, les choix résultent de la connaissance d'un domaine expérimental dans lequel :

- les paramètres d'entrée sont représentés par les formules dans lesquelles les proportions sont définies par les conditions expérimentales ;
- les paramètres de sortie (ou réponse) correspondent aux caractéristiques déterminées par les différents essais.

Cette approche, bien que plus cartésienne et basée sur une méthodologie beaucoup plus prévisible et bien numérisée, ne dispense pas d'une connaissance approfondie de chacune des matières composant la formule. Elle nécessite aussi une connaissance profonde de la technique d'expérimentation, et celle-ci n'est pas particulièrement aisée. Au vu des différents

moyens disponibles pour l'étude, les caractéristiques de l'institution hôte de l'étude, il a été jugé préférable de procéder à ce travail de développement par la méthode classique.

III-1. FORMULATION DU NOYAU :

Pour la formulation du noyau, c'est donc la démarche classique qui a été adoptée comme expliqué précédemment.

Cette formulation a débuté par le choix des principales caractéristiques organoleptiques et quelques paramètres pharmacotechniques pour la nouvelle formule. Caricaturalement on peut résumer la chose de façon suivante : « on sait parfaitement d'où on vient, et on a tout juste quelques idées d'où on va ». D'une part on sait d'où on vient parce qu'on a effectué au préalable une étude rétrospective sur l'ancienne formule d'ETHIONAL®250mg Dragées dont les résultats nous ont permis de bien caractériser les paramètres organoleptiques et pharmacotechniques de la formule qui devra être modifiée. D'autre part on a une idée vague d'où on va parce qu'un certain nombre de données ont permis de définir les caractéristiques générales recherchées pour la nouvelle formule. Ces données sont issues des exigences de la *Pharmacopée*, des études rétrospectives des autres produits enrobés et des connaissances sur le princeps. Cette connaissance de la future formule est dite vague parce qu'on sait que tous les résultats ne seront pas parfaitement identiques au but recherché. Donc tout en restant dans les limites tolérées et les recommandations de la *Pharmacopée*, nous chercherons à trouver un juste milieu qui pourrait être qualifié d'optimal.

III-1.1. Les choix des caractéristiques générales du comprimé :

Ces choix ont été justifiés dans la partie « **Méthodes** ». Les principaux composants de la formule de départ, en l'occurrence les excipients ont été choisis sur un certain nombre de critères qu'il est convenable d'en rappeler quelques uns ici :

- les propriétés fonctionnelles recherchées,
- la monographie des différents excipients,

- la compatibilité des excipients entre eux et avec l'éthionamide ;
- le schéma de fabrication envisagé, le matériel disponible,
- le leur coût, la manipulabilité/toxicité des différents excipients,
- la facilité d'acquisition (disponibilité).

III-1.2. Le choix des excipients [6, 8, 20, 26, 32, 33, 35, 36]:

En addition au principe actif, une série d'excipients sont incorporés au comprimé ; leur rôle est de faire en sorte que les opérations de compression se déroulent de manière satisfaisante et d'assurer que les comprimés fabriqués présentent les propriétés spécifiées. Selon leur principale fonction, les excipients à utiliser dans le comprimé sont subdivisés en différents groupes. Toutefois, un excipient peut affecter de plusieurs façons les propriétés de la poudre ou du comprimé, et plusieurs excipients utilisés dans les formulations des comprimés peuvent donc être décrits comme multifonctionnels. Les fonctions des types d'excipients les plus couramment utilisés dans les comprimés sont décrites ci-dessous.

III-1.2.1. Agents de remplissage (ou diluants) :

Afin de fabriquer des comprimés d'une taille appropriée pour la manipulation, une limite inférieure en termes de volume et de poids de la poudre est requise. Par conséquent, une faible dose de PA par comprimé nécessite l'incorporation d'une substance dans la formulation pour augmenter le volume vrac de la poudre, et donc la taille du comprimé. Cet excipient, connu sous le nom de diluant ou agent de remplissage, n'est pas nécessaire si la dose de PA par comprimé est élevée, ce qui n'est pas notre cas. Le diluant idéal doit remplir une série d'exigences, telles que :

- être chimiquement inerte,
- être non hygroscopique,
- être biocompatible,
- posséder de bonnes propriétés biopharmaceutiques (hydrosolubilité ou hydrophilie),
- posséder de bonnes propriétés techniques (compactibilité et capacité de dilution),
- avoir un goût acceptable,

- être bon marché.

Comme toutes ces exigences ne peuvent pas être remplies par une seule substance, différentes substances sont utilisées comme diluant dans les comprimés, principalement les glucides mais aussi quelques sels inorganiques. Le lactose est le diluant le plus commun dans les comprimés. Il possède une série de bonnes propriétés de diluants, par exemple la dissolution rapide dans l'eau, un goût agréable, est non hygroscopique et assez non-réactif et présente une bonne compactibilité. Son principal défaut est que certaines personnes présentent une intolérance au lactose. D'autres sucres comme le glucose, le saccharose, le sorbitol, et le mannitol, ont été utilisés comme diluants alternatifs au lactose, principalement dans les comprimés à mâcher à cause de leur goût agréable. En dehors des sucres, les diluants les plus utilisés sont les celluloses de divers types. Les celluloses sont biocompatibles, inertes chimiquement, et ont de bonnes propriétés de compression et de désagrégation. Elles sont toutefois utilisées comme liants secs et désagrégeants dans les comprimés. Elles sont compatibles avec beaucoup de principes actifs mais, étant hygroscopiques, elles peuvent être incompatibles avec des PA sujets à l'hydrolyse à l'état solide. Le type de cellulose le plus couramment utilisé dans la formulation des comprimés est la cellulose microcristalline.

Le dernier exemple important de diluant est une substance inorganique, le phosphate de dicalcium dihydraté. Il est non hydrosoluble et non hygroscopique mais il est hydrophile, c'est-à-dire faiblement mouillé par l'eau. Cette substance peut être obtenue à la fois sous forme de particules fines, largement utilisées en granulation, et sous forme agrégée. Cette dernière possède une bonne coulabilité et est utilisée dans la compression directe.

III-1.2.2. Les désagrégeants :

Le désagrégeant est incorporé à la formulation afin de faire en sorte que, lorsqu'il est en contact avec du liquide, le comprimé se brise en petits fragments, ce qui favorise une dissolution rapide. Idéalement, le comprimé devrait se fragmenter en particules individuelles de PA afin d'obtenir la surface de contact la plus large possible durant la dissolution. Le

processus de désagrégation du comprimé se déroule en deux étapes. Premièrement, le liquide mouille le solide et pénètre dans les pores du comprimé. En suite le comprimé se brise en petits fragments. Cette présente fragmentation peut aussi se dérouler par étapes, c'est-à-dire le comprimé se désagrège en particules primaires qui seront par la suite désagrégées en particules primaires de PA. La désagrégation directe en particules primaires de poudre survient dans des conditions de la dissolution la plus rapide possible.

Plusieurs mécanismes d'action des désagrégants ont été suggérés, comme le gonflement des particules, la réaction exothermique de mouillage, la répulsion particulaire et le redressement des particules déformées. Toutefois, comme deux principaux processus sont impliqués dans le phénomène de désagrégation, les désagrégants qui seront utilisés dans les comprimés ordinaires sont classés ici en deux catégories.

- *Les désagrégants facilitant l'absorption de l'eau* : ils agissent en facilitant le transport du liquide dans les pores du comprimé, avec pour conséquence la fragmentation du comprimé en fragments. Les agents tensio-actifs sont le type évident de substances capables de faciliter la pénétration du liquide. De telles substances sont utilisées pour rendre les surfaces particulaires plus hydrophiles et ainsi faciliter le mouillage du solide et la pénétration du liquide dans les pores du comprimé. Il a aussi été suggéré que d'autres substances peuvent faciliter la pénétration du liquide en utilisant les forces capillaires pour attirer l'eau dans les pores du comprimé.
- *Les désagrégants qui vont éclater le comprimé* : la rupture des comprimés peut être causée par gonflement des particules de désagrégant pendant la sorption de l'eau. Néanmoins, il a été suggéré que les désagrégants non-gonflants peuvent éclater le comprimé, et différents mécanismes ont été proposés. L'un d'entre eux concerne la répulsion des particules en contact avec de l'eau et l'autre le redressement des particules déformées en leur forme d'origine en contact avec de l'eau ; c'est-à-dire les particules qui ont été déformées durant la compaction.

Le meilleur désagrégant traditionnellement dans les comprimés ordinaires est l'amidon ; l'amidon de maïs et de pomme de terre sont les plus couramment utilisés. Les concentrations typiques de d'amidon utilisées dans la formulation de comprimés sont supérieures à 10%.

III-1.2.3. Les liants :

Le liant est ajouté au mélange *PA-Diluant* pour que les granules et les comprimés puissent être formés avec la résistance mécanique souhaitée. Le liant peut être ajouté à la poudre de différentes façons :

- comme une poudre sèche qui est mélangée aux autres ingrédients avant la granulation humide. Durant ce processus de granulation, le liant pourrait donc se dissoudre partiellement ou totalement dans le liquide de granulation ;
- comme une solution qui est utilisée comme liquide de granulation durant la granulation humide. Le liant est considéré ici comme une *solution liante* ;
- comme une poudre sèche qui est mélangée avec les autres ingrédients avant la compaction. Le liant est considéré ici comme un *liant sec*.

Les solutions liantes et les liants secs sont incorporés à la formulation à des concentrations relativement faibles, généralement 2-10% m/m. Les solutions liantes traditionnelles sont l'amidon, le saccharose et la gélatine. Les liants beaucoup plus couramment utilisés aujourd'hui, avec des propriétés adhésives améliorées, sont des polymères comme le polyvinylpyrrolidone (PVP) et les celluloses modifiées (en particulier l'hydroxypropylméthylcellulose). Les plus importants exemples de liants secs sont la cellulose microcristalline et le polyvinylpyrrolidone réticulé (PVP réticulé).

Les solutions liantes sont considérées comme plus efficaces, et ils constituent donc la voie la plus employée pour l'incorporation de liant dans les grains ; les grains ainsi formés sont souvent considérés comme granulés substrat-liant. Il n'est pas rare, toutefois, pour un liant sec d'être incorporé aux granulés secs substrat-liant avant la compression dans le but d'améliorer encore plus la compactibilité des grains.

III-1.2.4. Les glissants :

Le rôle du glissant est d'améliorer la coulabilité de la poudre. Ceci est particulièrement important dans la fabrication de comprimés à des cadences élevées et pendant la compression directe. Toutefois, les exigences d'une coulabilité adéquate sont élevées, le glissant est également souvent ajouté aux grains avant la compression.

Traditionnellement, le talc a été utilisé comme glissant dans les formulations de comprimés, à des concentrations de l'ordre de 1-2% m/m. Aujourd'hui, le glissant le plus couramment employé est probablement la silice colloïdale, ajoutée à des proportions très faibles (environ 0,2%). Parce que les particules de silice sont très petites, elles adhèrent à la surface des particules des autres ingrédients et améliorent la coulabilité par réduction des frictions interparticulaires. Le stéarate de magnésium, normalement utilisé comme lubrifiant, peut également améliorer la coulabilité de la poudre à de faibles concentrations (<1%).

III-1.2.5. Les lubrifiants :

La fonction des lubrifiants est de faire en sorte que la formation et l'éjection du comprimé se fasse avec une friction faible entre le solide et la matrice de compression. Une friction importante pendant la compression, peut causer une série de problèmes, incluant une qualité inadéquate du comprimé (décalottage ou même fragmentations de comprimés pendant l'éjection, et les rayures verticales sur les bords du comprimé) et même l'arrêt de la production. La lubrification est assurée principalement par deux mécanismes : la lubrification fluide et la lubrification limite. Dans la lubrification fluide, la couche de fluide sépare les surfaces de glissement des solides les uns des autres et donc réduit la friction. Les lubrifiants fluides sont rarement utilisés dans la formulation des comprimés. Toutefois, la paraffine liquide a été utilisée comme lubrifiant dans les formulations de comprimés effervescents.

La lubrification limite est considérée comme un phénomène de surface, puisqu'ici les surfaces de glissement ne sont séparées que par une très fine pellicule de lubrifiant. La nature des surfaces solides affectera ainsi la friction. Dans la lubrification limite, le coefficient de friction et le revêtement des solides sont plus élevés par rapport à la lubrification fluide. Les

lubrifiants utilisés dans les formulations de comprimés et agissant par lubrification limite sont de fines particules solides. Le plus actif des lubrifiants limites est l'acide stéarique, ou les sels d'acide stéarique, principalement le stéarate de magnésium. Le stéarate de magnésium est devenu le lubrifiant le plus largement utilisé en raison de ses hautes propriétés de lubrification. Les sels d'acide stéarique sont normalement utilisés à de faibles concentrations (<1%).

Outre la réduction de la friction, les lubrifiants peuvent causer des changements indésirables dans les propriétés du comprimé. On pense que la présence du lubrifiant dans la poudre interfère de façon néfaste dans la cohésion des particules durant la compaction, et réduit ainsi la dureté du comprimé. En plus, le mode de mélange du lubrifiant avec les autres ingrédients peut être jugé. Cela peut, par exemple, s'avérer important si les excipients sont ajoutés séquentiellement au grain plutôt que simultanément. La durée totale de mélangeage et l'intensité de mélangeage sont également importantes dans ce contexte. Le retard de désagrégation ou de dissolution des comprimés, généralement observé, est lié au caractère hydrophobe des lubrifiants les plus couramment utilisés. Afin d'éviter ces effets négatifs, de nombreuses substances hydrophiles ont été proposées comme alternatives aux lubrifiants hydrophobes. En guise d'exemples on peut citer les tensioactifs et le polyéthylène glycol (PEG). La combinaison de substances hydrophiles et hydrophobes pourrait aussi être utilisée. Les effets du lubrifiant à la fois sur la friction et sur les effets sur la modification des propriétés du comprimé, sont liés à la tendance des lubrifiants à adhérer à la surface des particules de PA et de diluant pendant le mélangeage à sec. Les lubrifiants sont de fines particules qui ont tendance à adhérer aux grosses particules.

III-1.2.6. Les anti-adhérents :

Le rôle des anti-adhérents est de réduire l'adhésion entre la poudre et la surface des poinçons et ainsi prévenir le collage des particules de poudre aux poinçons. De nombreuses poudres sont enclines à adhérer aux poinçons, un phénomène (connu en industrie sous le nom de *collage*) qui est affecté par l'humidité de la poudre. Cette adhésion est particulièrement encline à se produire lorsque les poinçons sont gravés ou bombés. L'adhésion peut conduire à une

accumulation d'une fine couche de poudre sur les poinçons, qui à son tour aura pour conséquence pour le comprimé une surface irrégulière et mate avec gravures pas claires. Plusieurs lubrifiants, tel que le stéarate de magnésium, possèdent également des propriétés anti-adhérentes. Néanmoins, d'autres substances possédant une capacité limitée à réduire la friction, tels que le talc et l'amidon, peuvent aussi agir comme anti-adhérents. On trouve dans la littérature, des listes d'excipients recommandés pour la formulation des comprimés, ce qui facilite un peu la tâche au formulateur puis que ce produits ont fait préalablement fait l'objet d'études de compatibilité.

Tableau LXX : Exemple d'excipients utilisés dans la formulation de comprimés.

FONCTION	EXEMPLES D'EXCIPIENTS	
Diluant/Agent de remplissage	Lactose ; Sorbitol ; Saccharose ; Phosphate de calcium ; Glucose ; Carbonate de calcium ; Mannitol ; Cellulose.	
Désagrégant	Amidon ; Glycolate d'amidon sodique ; Cellulose ; Carboxyméthyl cellulose sodique ; Polyvinylpyrrolidone réticulé.	
Solution liante	Gélatine ; Polyéthylène glycol (PEG) ; Polyvinylpyrrolidone (PVP) ; Saccharose ; Dérivés de cellulose ; Amidon.	
Liants secs	Cellulose Méthylcellulose	Polyvinylpyrrolidone (PVP) Polyéthylène glycol (PEG)
Lubrifiant	Stéarate de magnésium Acide stéarique Polyéthylène glycol (PEG)	Lauryl sulfate de sodium Stéaryl fumarate de sodium Paraffine liquide
Glissant	Silice Stéarate de magnésium	Talc
Anti-adhérent	Stéarate de magnésium Talc	Amidon Cellulose

Toutefois, des auteurs recommandent un certains d'excipients jugés de première intention.

Tableau LXXI : Les excipients recommandés en premier dans la formulation de comprimés.

FONCTION	EXCIPIENTS	
Diluant/Agent de remplissage :	Lactose monohydrate Phosphate bicalcique dihydroté	Phosphate bicalcique anhydre Cellulose microcristalline
Désagrégant :	Amidon de maïs Amidon modifié	Glycolate d'amidon sodique Croscarmellose de sodium
Liant :	Polyvinylpyrrolidone (PVP)	
Lubrifiant :	Stéarate de magnésium	Acide stéarique
Glissant :	Dioxyde de silice colloïdal	

En tenant compte de ces informations de la littérature, des résultats d'études diagnostiques, de l'analyse comparée des résultats de l'étude des treize autres produits enrobés... nous sommes parvenus à dégager notre propre liste de composants pour cette étude de formulation par « approche classique ».

Tableau LXXII : Liste des excipients choisis pour la formulation.

MATIÈRE CHOISIE	RÔLE PRINCIPAL/PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES
Éthionamide base	Principe actif
Excipients :	
Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	Agent de remplissage
Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®)	Diluant, Liant, Désagrégant
Amidon de maïs	Désagrégant
PVP 90	Liant
Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	Glissant (agent d'écoulement)
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
Lactose DCL15	liant/diluant

Comme indiqué dans la méthodologie classique de la formulation, chaque formule fit l'objet d'un essai dont les principaux paramètres des produits (intermédiaires et finaux) seront contrôlés afin de juger de la recevabilité de la formule concernée en vue de sa validation.

III-1.3. Détermination de la composition quantitative :

Cette détermination a été faite en utilisant une méthode de formulation par « l'approche classique ». Il s'agit d'une démarche au cours de laquelle nous partons d'une formule initiale, que nous modifierons en fonction du jugement porté sur les résultats des différents essais organoleptiques, pharmacotechniques, et physicochimiques.

III-1.4. Discussion des résultats des essais de la formule 1 :

FORMULE 1 : NOYAU		Quantité unitaire (mg)	Pourcentage (%)
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₁	P ₁₋₁
	Amidon de maïs pré-gélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₁	P ₂₋₁
	Amidon de maïs	q ₃₋₁	P ₃₋₁
	PVP 90	q ₄₋₁	P ₄₋₁
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	q ₅₋₁	P ₅₋₁
	Stéarate de magnésium	q ₆₋₁	P ₆₋₁
Total :		420	100

Les contrôles de la formule 1 ont révélé quelques imperfections, notamment en ce qui concerne les principaux paramètres pharmacotechniques parmi lesquelles nous pouvons citer :

- **une granulation perfectible**, le diamètre moyen des grains des particules est passée de **d=0,205 mm** avant granulation, à **d=0,559 mm** après granulation.
- **une dureté relativement faible** pour les noyaux (**5,75 kp**), si nous la comparons à la dureté moyenne des noyaux dans l'ancienne formule (**5,38 kp**) nous constatons qu'il n'y a pas eu beaucoup d'amélioration ;
- **une friabilité relativement élevée (0,49%)**, quoique respectant les normes de la *Pharmacopée* ;
- **un temps de désagrégation assez élevé (20 minutes)**, allant même au-delà de la limite maximale autorisée (15 minutes,) alors que sa valeur fut d'environ 6 minutes pour

formule dragéifiée. Notons tout de même que le principal but n'est pas de baisser le temps de désagrégation observé dans l'ancienne formule, cette valeur était même appelée à être augmentée.

- **une distribution de poids homogène** (coefficient de variation=2,29%) mais encore perfectible, surtout en cette période de formulation.

Au vu de ce constat, la formule 1 peut être acceptée en l'état comme nouvelle formule de référence. Il va donc falloir modifier la formule 1 en vue de corriger ces imperfections constatées. Alors, la principale question est « que faut-il modifier, et comment ? ». Pour répondre à cette question il faudra consulter les résultats des études rétrospectives, les exigences de la *Pharmacopée* et les principales caractéristiques souhaitées pour le modèle de formule que l'on veut atteindre.

Il en sort donc que les modifications à apporter devront permettre :

- d'augmenter sensiblement la résistance à la rupture diamétrale,
- de baisser significativement la friabilité des noyaux,
- de baisser le plus possible le temps de désagrégation
- de baisser la fluidité de la poudre à comprimer.

La dureté du comprimé est liée à un certain nombre de paramètres qu'il faudra prendre en considération dans les traitements correcteurs à apporter à la formule 1.

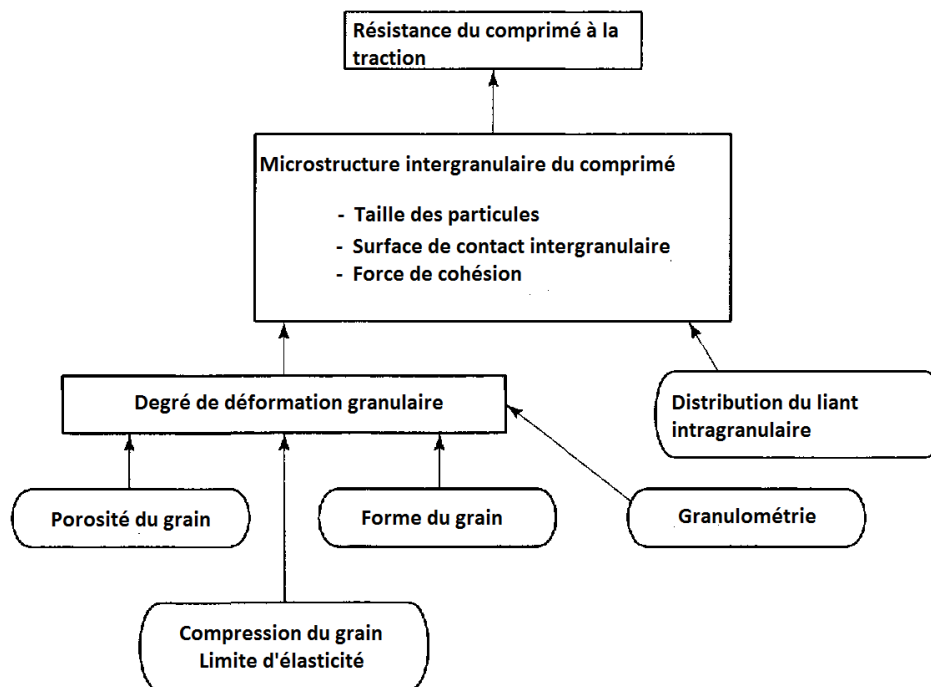


Figure 28 : Vue d'ensemble des propriétés physiques granulaires importantes pour la comprimabilité des grains.

III-1.4.1. Tentative de modification :

- Pour augmenter la dureté des noyaux et baisser leur friabilité, nous pouvons procéder par augmentation de la proportion de liant. Mais il y a un problème ! Une augmentation du pourcentage de liant pourrait engendrer en retour une augmentation du temps de désagrégation qui est d'ailleurs déjà au-delà des normes de la *Pharmacopée*.
- Pour baisser le temps de désagrégation, nous procéderions par augmentation de la proportion de désagrégant dans la formule.
- L'augmentation de la fluidité de la poudre à comprimer passe par une bonne granulation et une augmentation de la proportion de glissant (lubrifiant) or ce les lubrifiants sont généralement connus pour leur propriété anti-cohésive. Cette opération

nuirait donc à la dureté et à la friabilité des noyaux, sachant que l'on cherche plutôt à les améliorer.

Alors comment faire pour concilier ces deux traitements divergents tout en gardant le même poids moyen pour le noyau ? Nous avons donc procédé comme suit :

- ✓ diminution de la proportion de diluant, la Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®),
- ✓ légère diminution de la proportion de PVP 90 (liant interne), de la proportion d'amidon de maïs, et de la proportion d'amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®).
- ✓ introduction d'un nouvel excipient (**Lactose DCL15**), un liant/diluant qui, grâce à sa granulométrie, sera introduit dans le processus de fabrication après l'étape de granulation.

Ces modifications ont conduit à la formule 2.

III-1.5. Discussion des résultats des essais de la formule 2 :

FORMULE 2 : NOYAU		Quantité unitaire (mg)	Pourcentage (%)
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₂	P ₁₋₂
	Amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₂	P ₂₋₂
	Amidon de maïs	q ₃₋₂	P ₃₋₂
	PVP 90	q ₄₋₂	P ₄₋₂
	Lactose DCL15	q ₇₋₂	P ₇₋₂
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	q ₅₋₂	P ₅₋₂
	Stéarate de magnésium	q ₆₋₂	P ₆₋₂
	Total :	420	100

Cette nouvelle formule, a fait l'objet d'un essai évalué par des contrôles pharmacotechniques et organoleptiques. De l'analyse des résultats de ces contrôles, il ressort que :

- **une granulation améliorée, le diamètre moyen des grains** est passé de **d=0,559 mm** pour la formule 1, à **d= 0,780 mm** pour la formule 2, avec une allure plus gaussienne pour la distribution ;

- l'homogénéité de la distribution des poids n'a pas varié, le coefficient de variation est restée à **2,293%** pour la formule 2, elle était de **2,286%** pour la formule 1 ;
- la dureté moyenne des noyaux a plutôt légèrement diminué, passant de **5,75 kp** pour la formule 1, à **5,16 kp** pour la formule 2 ;
- La friabilité a remarquablement diminué, passant de **0,49%** pour la formule 1, à **0,16%** pour la formule 2 ;
- Le temps de désagrégation a été merveilleusement amélioré. De **20 minutes** pour la formule 1, il est ramené à **7 minutes et demie** pour la formule 2.

Il est donc clair que les précédentes modifications apportées à la formule 1 ont effectivement corrigé les insuffisances constatées sur les paramètres pharmacotechniques et organoleptiques de ladite formule, exceptée la résistance à la rupture diamétrale qui n'a pas augmenté.

Même si cette formule 2 est conforme à toutes les exigences de la *Pharmacopée*, nous pouvons encore tenter une nouvelle modification avec pour objectif principal d'augmenter la dureté des noyaux. C'est modification qui a touché exclusivement la dimension quantitative de certains composants de la formule 2.

III-1.6. Discussion des résultats des essais de la formule 3 :

FORMULE 3 : NOYAU		Quantité unitaire (mg)	Pourcentage (%)
Principe actif :	Éthionamide	250	59,52
Excipients :	Cellulose microcristalline (AVICEL PH102®)	q ₁₋₃	P ₁₋₃
	Amidon de maïs prégélatinisé (PRIMOJEL®)	q ₂₋₃	P ₂₋₃
	Amidon de maïs	q ₃₋₃	P ₃₋₃
	PVP 90	q ₄₋₃	P ₄₋₃
	Lactose DCL15	q ₇₋₃	P ₇₋₃
	Dioxyde de silice colloïdal (AEROSIL 200®)	q ₅₋₃	P ₅₋₃
	Stéarate de magnésium	q ₆₋₃	P ₆₋₃
Total :		420	100

Les divers contrôles effectués sur cette dernière formule révèlent que :

- **la distribution de poids** des noyaux est beaucoup plus homogène, le coefficient de variation passé de **CV= 2,293%** pour la formule 2, à **CV= 1,58%** pour la formule 3 ;
- **la dureté des comprimés** a considérablement été améliorée, de **5,16kp** pour la formule 2, elle atteint **9,25 kp** pour la formule 3.
- **La friabilité** encore baissé avec la nouvelle formule, elle est passée de **0,16%** (formule 2) à **0,12%** (formule 3) ;
- **Le temps de désagrégation** des noyaux a par contre légèrement augmenté (de **7 minutes et demie** dans la formule 2 à **9 minutes** pour la formule 3), mais cette augmentation n'enlève rien caractère très acceptable de paramètre puisque la *Pharmacopée* tolère un temps de désagrégation pouvant aller jusqu'à 15 minutes, sans dépasser cette valeur.

On remarque que les résultats obtenus avec la formule 3 sont très satisfaisants. Cette formule peut donc être retenue pour être validée.

III-2. LA VALIDATION DE LA FORMULE 3 DES NOYAUX:

Il s'est agit de fabriquer un lot pilote avec la formule 3, la taille de lot pilote fut de 42 kg, soit environ 100 000 comprimés. Cette validation a pour but de confirmer la validité de la formule retenue comme « optimale ». Elle permettra également de réactualiser le dossier technique de la nouvelle formule en fixant officiellement la formule, le schéma de fabrication, les paramètres opératoires, les normes des paramètres pharmacotechniques du nouveau produit.

L'analyse des résultats des essais effectués sur le produit de cette validation a permis de juger la nouvelle formule sur deux fronts : la conformité avec la *Pharmacopée* et la reproductibilité.

- **Conformité avec la *Pharmacopée*** : tous les paramètres pharmacotechniques et physico-chimiques contrôlés sont non seulement conformes à la *Pharmacopée*, mais aussi très nettement améliorés par rapport à ceux de l'ancienne formule. Ce qui montre que la formulation a réellement atteint son objectif.

- **Reproductibilité :** Les résultats de cette validation ont été exactement similaires à ceux obtenus lors des essais de la formule 3. nous pouvons donc juger que la nouvelle formule est reproductible. Cette reproductibilité permet, par ailleurs, de se rassurer et de fixer officiellement les normes des différents paramètres dans le dossier technique.

En **conclusion**, les résultats de l'essai de validation permettent de juger « **valides et reproductibles** » la formule 3 et son schéma de fabrication, et cela se confirme à travers l'analyse de l'évolution des paramètres pharmacotechniques au cours des différents essais.

III-3. ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES PHARMACOTECHNIQUES AU COURS DES ESSAIS DE FORMULATIONS ET L'ESSAI DE VALIDATION :

III-3.1. Analyse granulométrique :

Un peu plus haut, nous avons obtenu un diamètre moyen de **0,205 mm** pour la poudre non granulée et un diamètre moyen de **0,559 mm** pour la poudre granulée de la formule 1. Au niveau de la formule 2, le diamètre moyen de la poudre granulée est de **0,780 mm**, cette valeur est significativement supérieure à celle de la formule 1. Ce constat nous permet d'affirmer que la granulation obtenue avec la formule 2 est plus efficace que celle obtenue avec la formule 1. Cette amélioration peut être également observée sur la forme des courbes/histogrammes obtenues dans les deux formules. En plus, la distribution des grains de la formule 2 a une allure plus gaussienne (distribution monomodal) que celle de la formule 1. La modification ayant conduit au passage de la formule 1 à la formule 2 a donc été concluante, et cette amélioration devrait vraisemblablement se faire remarquer au niveau des propriétés des comprimés (noyaux) respectifs

Rappelons qu'au cours de la granulation, tous les calibrages (formules 1 et 2) ont été effectués sur la grille 1,5. Cette amélioration de la granulation serait vraisemblablement due à l'augmentation de la proportion du liant et du solvant de mouillage, ainsi qu'à un temps de

malaxage suffisant. Normalement cette amélioration de la granulation devrait se faire sentir au niveau de la compression par une amélioration de la comprimabilité et par conséquent une amélioration de des paramètres pharmacotechniques des comprimés qui en seront issus.

Cette étude vient démontrer que la granulation est une étape critique dans le processus de fabrication des comprimés car elle influence certains paramètres pharmacotechniques des comprimés (noyaux). Alors, la caractérisation du milieu granulaire sec est un outil très important dans les manœuvres de formulation des comprimés.

III-3.2. Uniformité de masse :

Tableau LXXIII : Résultats de l'uniformité de masse en fonction de la formulation.

	Formule 0	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Validation
Moyenne (mg)	364,02	417,8	421,7	422,04	424,57
Écart-type	7,43	9,55	9,67	6,66	6,58
Coefficient de variation (%)	2,04	2,29	2,29	1,58	1,55

III-3.2.1. Conformité à la *Pharmacopée* pour chacune des formules 1, 2 et 3 :

Sur les 20 comprimés contrôlés dans chaque série et pour chaque formule, aucun n'a un poids qui sort de la fourchette [399mg-441mg], soit 420 ± 5 mg comme le recommande le cahier des charges. Par conséquent, sur le plan d'uniformité de masse, nous pouvons conclure que les formules 1, 2 et 3 sont toutes conformes à la *Pharmacopée*.

III-3.2.2. Comparaison des formules :

Des trois formules, c'est la formule 3 qui possède l'écart-type et le coefficient de variation les plus faibles. Par conséquent nous pouvons juger que la **formule 3 est la formule qui confère aux comprimés la meilleure homogénéité de poids**. Cela insinue que la formule 3 posséderait la meilleure coulabilité pour la poudre à comprimer, ceci devrait être confirmé

par les indices de Hausner et de Carr. Ce résultat est en accord avec celui précédemment obtenu dans l'étude des profils granulométriques des poudres granulées obtenues pour les différentes formules.

Des trois formules, c'est la formule 3 qui possède l'écart-type et le coefficient de variation les plus faibles. Par conséquent nous pouvons juger que la **formule 3 est la formule qui confère aux comprimés la meilleure homogénéité de poids**. Cela insinue que la formule 3 posséderait la meilleure coulabilité pour la poudre à comprimer, ceci devrait être confirmé par les indices de Hausner et de Carr. Ce résultat est en accord avec celui précédemment obtenu dans l'étude des profils granulométriques des poudres granulées obtenues pour les différentes formules.

III-3.2.3. Conclusion du test d'uniformité de poids :

Chacune des formules 1, 2 et 3 est conforme à la *Pharmacopée* du point de vue de l'uniformité de poids des comprimés. Les modifications qui ont été appliquées à la formule 1 pour aboutir à la formule 2, puis à la formule 3 ont effectivement permis à améliorer le l'homogénéité du poids des comprimés. Il s'est avéré que la formule 3 est la plus homogène des trois.

III-3.3. Résistance à la rupture diamétrale :

Tableau LXXIV: Résultats de la résistance à la rupture diamétrale en fonction de la formulation.

	Formule 0	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Validation
Moyenne (Kp)	5,39	5,75	5,16	9,25	9,96
Écart-type	0,84	0,83	0,94	1,59	1,24
Coefficient de variation (CV) %	16,37	14,47	18,26	17,19	12,41

On remarque que la formule 3 présente la dureté moyenne la plus élevée (**9,25 Kp**). Et, comparativement à l'ancienne formule d'ETHIONAL® (**5,38 kp**) et aux formules 1 et 2 (respectivement **5,75 kp et 5,16 kp**), nous pouvons juger que la formule 3 présente la meilleure résistance à la rupture diamétrale (tout en attendant les résultats des tests de

désagrégation sur chaque formule). nous pouvons donc dire que la tentative de formulation, essentiellement en la formule 3, a permis d'augmenter sensiblement la dureté des comprimés (noyaux). Toutefois, cette augmentation ne devra pas engendrer une forte augmentation du temps de délitement, au risque de rendre les comprimés (noyaux) non conformes vis-à-vis du test de désagrégation.

Conclusion du test de résistance à la rupture diamétrale : la tentative de formulation, essentiellement en la formule 3, a permis d'augmenter sensiblement la dureté moyenne des noyaux, passant de **5,38 kp** pour l'ancienne formule d'ETHIONAL® à **9,25 kp** pour la formule 3. Donc la mission d'amélioration de la dureté des noyaux a été réussie, mais reste maintenant à savoir si cette amélioration ne s'est pas faite au détriment d'un autre paramètre capital qu'est le temps de désagrégation. En effet, celui-ci doit rester dans les normes fixées par la *Pharmacopée*, soit $t \leq 15$ minutes.

III-3.4. Friabilité :

Tableau LXXV: Résultats de la friabilité en fonction de la formulation.

	Formule 0	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Validation
Moyenne (%)	0,47	0,49	0,16	0,12	0,10
Écart-type	0,13	-	0,02	0,07	0,01
Coefficient de variation (CV) %	27,96	-	9,35	55,77	5,59

Lorsqu'on passe de la formule 1 à la formule 3 en passant par la formule 2, nous remarquons que la friabilité des noyaux baisse. C'est la formule 3 qui présente la plus faible friabilité, soit **0,16%**, environ 6 fois inférieure à la limite maximale autorisée par la *Pharmacopée*. Les différentes modifications de formule ayant caractérisé le passage de la formule 1 à la formule 2, puis à la formule 3 ont effectivement permis la baisse de la friabilité des noyaux.

Conclusion du test de friabilité : nous avons vu plus haut que le taux de friabilité des noyaux de la formule dragéifiée d'ETHIONAL® est de **0,43%**. Les tentatives de formulation ont permis d'améliorer, de façon très significative, cette friabilité jusqu'à une

valeur de **0,12%** pour la formule 3. Il est donc clair que cette étude de formulation a belle et bien rempli l'une de ses principaux objectifs qu'est la diminution de la friabilité des noyaux. Ce taux de friabilité de 0,12% est rassurant du point de vue de la résistance des noyaux face aux usures et autres dommages pouvant découler de l'opération d'enrobage. En attente des résultats du test de désagrégation, nous pouvons affirmer que **c'est la formule 3 qui présente les meilleurs résultats pour le test de friabilité.**

Bien que la *Pharmacopée* fixe la valeur de 1% comme la friabilité maximale autorisable, nous pouvons être plus exigeant en baissant encore plus cette limite, dans un souci de prévention de tout souci lié à l'enrobage, et de parfaire l'aspect des noyaux et des comprimés pelliculés.

III-3.5. Temps de désagrégation :

Tableau LXXVI: Résultats du temps de désagrégation en fonction de la formulation.

	Formule 0	Formule 1	Formule 2	Formule 3	Validation
Moyenne (min)	5,27	20	7,5	9	10,67
Écart-type	0,53	-	0,71	0	0,58
Coefficient de variation (CV) %	10,40	-	9,43	0	5,41

Comparaison entre les formules : au niveau des trois formules proposées, on remarque que le temps de désagrégation des noyaux est supérieur à celui observé au niveau de la formule dragéifiée d'ETHIONAL®, mais en restant dans les normes imposées par la *Pharmacopée* (formules 2 et 3), sauf pour la formule 1.

Conclusion sur le test de désagrégation des noyaux : nous avons une confortable marge de manœuvre pour accepter une augmentation du temps de désagrégation au cours des formulations. Les résultats de la formule 1 ne sont pas conformes à la *Pharmacopée*, mais ceux des formules 2 et 3 le sont. Nous avons réussi à modifier la formule 1 dans le sens de l'augmentation de la dureté et de la baisse de la friabilité tout en baissant le temps de désagrégation. Cela nous a permis d'obtenir des résultats conformes pour les formules 2 et 3. Ce succès ne serait pas étranger à l'introduction d'un nouvel excipient dans les formules 2 et 3 : le **Lactose DCL15**.

III-4. L'ENROBAGE :

Cette opération fut réservée en dernier puisque sa formulation est relativement simple du moment où le choix a été porté sur un produit traditionnellement utilisé dans le Laboratoire hôte et préparé d'avance par le fabricant. Celui-ci indique clairement la méthode de préparation du liquide d'enrobage, ainsi que le gain de poids optimal pour une meilleure gastrorésistance. La valeur du gain de poids retenue est de **9,3%**.

Tableau LXXVII : Choix du solvant d'enrobage : Avantages et inconvénients des solvants aqueux et organiques.

	Solvants aqueux	Solvants organiques
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Bon marché, - Sécurité de manipulation, - Éviction du problème de seuil de quantité résiduelle car non toxique pour le patient 	<ul style="list-style-type: none"> - Séchage rapide, - Ne nécessite par un lourd système de séchage,
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de séchage long d'où opération relativement longue, - Limité aux polymères hydrosolubles ou hydrodispensibles et aux P.A. hydrocompatibles, - Nécessite un système de séchage performant ... 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite l'installation d'un système antidéflagrant, - Nécessité de récupération du solvant, - Potentiellement dangereux pour l'opérateur, - Coût élevé des solvants, - Problème de résidus de solvant dans le comprimé ...

C'est entre autres, au vu des avantages et inconvénients de chaque type de solvant que notre choix fut porté sur un solvant aqueux.

Le suivi de l'opération d'enrobage, s'est fait par contrôle organoleptique et par la détermination du point final de l'enrobage, qui correspond à un **gain de poids de 9,3%**. Cette valeur est conforme aux recommandations du fabricant du produit d'enrobage (COLORCON) selon lesquelles le gain de poids pour une gastroprotection optimale devrait se situer entre 9 et 10%.

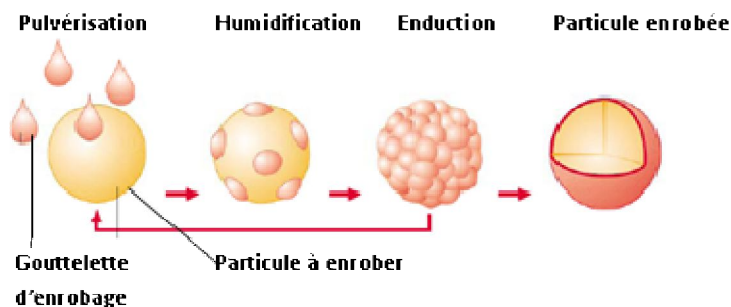


Figure 29 : Schéma descriptif de l'évolution d'un enrobage.

Les conditions opératoires de conduite de l'opération de pelliculage sont capitales car elles vont conditionner la faisabilité, les performances et la reproductibilité des enrobages [87]. Les paramètres de mouvement, de pulvérisation et de séchage sont les plus pertinents à contrôler.

III-4.1. Les paramètres de mouvement :

Il s'agit de la vitesse de rotation pour les systèmes turbines. Ces paramètres doivent être ajustés, en fonction de la charge de l'appareil, pour imprimer au support un mouvement régulier et suffisant sans traumatisme. Le mouvement optimal doit en outre assurer le passage régulier de l'ensemble du support devant les buses de pulvérisation.

III-4.2. Les paramètres de pulvérisation :

Ces paramètres cruciaux regroupent les points suivants :

- **Débit de pulvérisation** : réglable par la vitesse de la pompe péristaltique qui alimente le pistolet ;
- **Pression de pulvérisation** : réglable sur le manomètre placé entre la source d'air comprimé et le pistolet ;
- **Positionnement des buses de pulvérisation** par rapport à la surface du support en mouvement. Ce positionnement est recherché de manière à éviter l'arrivée sur le support d'un filet de liquide d'enrobage qui risquerait d'entraîner un sur-mouillage local. La

distance optimale définie doit être conservée d'un lot de production à l'autre pour garantir la reproductibilité des enrobages.

Dans le cas de la pulvérisation pneumatique, les facteurs suivants (non exhaustifs) capables de modifier la formation des gouttelettes, sont à prendre en compte.

- **La viscosité du liquide** : lorsqu'elle est importante, les gouttelettes produites sont grossières.
- **La pression de l'air de pulvérisation et le rapport air/liquide** : l'augmentation de la pression pour un rapport air/liquide de 4/1 (m/m) concourt à la production de fines gouttelettes.
- **Le débit d'alimentation du pistolet en liquide** modifie également la taille des gouttelettes.
- **La technologie du pistolet** utilisé (plusieurs fabricants en proposent) a également une influence sur la production des gouttelettes d'enrobage.

III-4.3. Les paramètres de séchage :

Le séchage est influencé par les caractéristiques de l'air admis dans la cuve matière : le **débit d'air d'entrée, sa température, son hygrométrie**. Ces trois facteurs une fois déterminés doivent être constamment surveillés pour permettre un séchage efficace du support à enrober. Il faut rappeler que la température de séchage du support est fixée *a priori* pour éliminer le solvant, mais elle peut être également reliée à la température de transition vitreuse du polymère pour sa « filmification ». Outre les caractéristiques physiques de l'air utilisé (température, hygrométrie, débit), il faut ajouter la propreté microbiologique de cet air qui entre en contact avec le produit. Ainsi, plusieurs niveaux de filtres sont mis en œuvre allant des filtres gravimétriques (rétention des particules $> 1\mu\text{m}$) aux filtres opacimétriques (rétention des particules jusqu'à $0,7\ \mu\text{m}$) et aux filtres absolus (rétention des particules jusqu'à $0,3\ \mu\text{m}$).

III-5. ESSAIS DES COMPRIMÉS PELLICULÉS :

Les comprimés pelliculés issus de cette formulation ont été contrôlés selon les prescriptions de la *Pharmacopée*. Les paramètres contrôlés sont : l'uniformité de masse, l'uniformité de dimensions, l'épaisseur de couche pelliculaire autour du comprimé, l'uniformité de teneur en éthionamide, la gastro-résistance, l'entrosolubilité, la libération de l'éthionamide. Les résultats de ces contrôles sont conformes aux exigences de la *Pharmacopée*.

IV- DISCUSSION DES RÉSULTATS DE LA VALIDATION DE LA FORMULE 3 ET DE SON SCHÉMA DE FABRICATION :

IV-1. DISCUSSION DES RÉSULTATS DES ESSAIS SUR LES NOYAUX :

IV-1.1. Test d'uniformité de masse :

Tous les comprimés ont une masse moyenne de **424,57 ± 5,8 mg** pour un coefficient de variation de **1,55%**, la production des noyaux est donc très homogène. Ces résultats témoignent donc d'une bonne reproductibilité dans la production des noyaux. Ils respectent les conditions d'acceptation de la *Pharmacopée Européenne*. En effet, la masse de chaque comprimé ne dépasse pas les limites admises qui correspondent à une limite inférieure de **399 mg** et à une limite supérieure de **441 mg**. Ces deux limites correspondent à un écart de 5% de la moyenne imposé par la *Pharmacopée Européenne*. La variation des poids peut être due à plusieurs facteurs : le phénomène de ségrégation des particules (les particules plus fines, ou plus denses, tendent à sédimenter sous l'effet des vibrations provoquées par les différentes manipulations et par la comprimeuse ce qui va se répercuter sur la quantité de matière comprimée), le mauvais écoulement dans la comprimeuse (défaut de lubrification), l'arasage irrégulier par la trémie, les variations de la force de compression.

L'uniformité de masse est similaire à celle de l'épaisseur, en effet ces deux paramètres sont corrélés. Pour une même force de compression, plus la quantité de poudre est grande, plus grande est l'épaisseur résultante.

Comparaison de ces résultats à ceux obtenus pour la formule 3 lors des essais :

	Résultats des essais de la Formule3	Résultats de la validation
Nombre de Cp contrôlés	80	60
Valeur minimale (Min) (mg)	409	410
Valeur maximale (Max) (mg)	434	434,67
Valeur (Max-Min) (mg)	25	24,67
Moyenne (mg)	422,04	424,57
Écart-type	6,66	6,58
Coefficient de variation (%)	1,58	1,55

On remarque très clairement que les deux résultats sont presque identiques. nous pouvons en conclure que la formule 3 est non seulement conforme à la *Pharmacopée*/cahier des charges, mais il s'agit aussi d'une **formule robuste, reproductible**.

- Sur le plan de l'uniformité de poids, nous concluons que la formule 3 est **valide**.

IV-1.2. Uniformité de dimensions :

Le Tableau LV montre que le diamètre des noyaux est homogène. Tous les comprimés ont en effet un diamètre moyen de $11,04 \pm 0,03$ mm avec un coefficient de variation de 0,29%. Leur épaisseur est en revanche moins uniforme que le diamètre mais reste largement acceptable. Il est de $4,83 \pm 0,07$ mm pour un coefficient de variation de 1,36%. Ces résultats témoignent donc d'une bonne reproductibilité dans la production des noyaux.

La Figure19 montre que l'uniformité de l'épaisseur des noyaux respecte les conditions d'acceptation de la *Pharmacopée Européenne*. En effet, l'épaisseur de chaque comprimé ne dépasse pas les limites admises qui correspondent à une limite inférieure de **4,70 mm** et à une limite supérieure de **4,96 mm**. Ces deux limites correspondent à un écart de 5% de la moyenne, imposé par la *Pharmacopée Européenne*.

Le même Tableau LV montre que l'épaisseur est moins homogène que le diamètre. En effet, le diamètre subit des variations moins importantes, car il est fixé par le diamètre de la matrice de la comprimeuse qui reste constante pendant le temps de compression. Des petites variations du diamètre peuvent dériver par exemple de l'usure des comprimés lors de l'expulsion de ceux derniers depuis la matrice ou lors des différentes manipulations. Le comportement plastique ou bien élastique des comprimés, la dilatation des poudres ou leur hygroscopicité peuvent aussi avoir aussi des répercussions sur le diamètre. Les résultats obtenus démontrent que les diamètres des comprimés produits n'ont subi aucun phénomène de ce genre.

L'épaisseur du comprimé subit de plus fortes fluctuations car en plus des causes de variations décrites pour le diamètre, s'ajoutent l'influence de la ségrégation des poudres et de la force de compression appliquée. Sur une même quantité de matière comprimée, plus la pression appliquée est grande, plus l'épaisseur résultante sera petite. Si la pression appliquée reste constante, plus la quantité de matière à comprimer est grande et plus l'épaisseur du comprimé sera importante (c'est le cas pour la ségrégation). La variation de la résistance à la rupture diamétrale explique ces fluctuations de l'épaisseur car, pour une même quantité de matière, la force de compression a subi des petites variations lors de la compression.

IV-1.3. Test de la résistance à la rupture diamétrale :

	Résultats des essais de la Formule3	Résultats de la validation
Nombre de Cp contrôlés	20	60
Valeur minimale (Min) (kp)	6,36	7,75
Valeur maximale (Max) (kp)	12,28	12,38
Valeur (Max-Min) (kp)	5,92	4,63
Moyenne (kp)	9,25	9,96
Écart-type	1,59	1,24
Coefficient de variation (%)	17,19	12,41

En comparant les résultats obtenus pour le lot de validation à ceux obtenus lors des précédents essais de la formule 3, on note que les deux résultats sont semblables en tout

point. Cette similarité entre ces résultats est un témoin de la **robustesse et de la reproductibilité de la formule 3**.

- Du point de vue « résistance à la rupture diamétrale », nous pouvons conclure que **la formule 3 est valide**.

Certains paramètres statistiques sont d'une grande importance, il s'agit des **duretés minimale et maximale, du coefficient de variation**. Comme la *Pharmacopée* ne donne pas de normes à propos de la valeur de la dureté, l'importance de ces paramètres statistiques réside dans le fait qu'ils pourront servir de base pour fixer une norme de dureté au niveau du cahier des charges. En effet, lorsque le coefficient de variation est assez faible, les données sont jugées homogènes, donc nous pouvons, avec une certaine marge, utiliser les valeurs minimale et maximale mesurées pour fixer la fourchette de dureté dans le cahier des charges.

IV-1.4. Test de friabilité :

La friabilité moyenne observée est de **0,1%**. Cette valeur confirme celle obtenue lors de l'essai de la formule 3, soit **0,12%**. Donc, les résultats de friabilité du lot pilote sont homogènes avec ceux obtenus pour la formule 3, et conformes à la *Pharmacopée*. Nous pouvons, par conséquent, juger que la formule 3 est une formule **robuste, reproductible** en ce qui concerne la friabilité.

- Les résultats de friabilité obtenus pour le lot de validation sont positifs. Nous pouvons conclure que **la formule 3 est valide** du point de vue de la friabilité.

On peut, au-delà des exigences de la *Pharmacopée* en matière de friabilité, fixer une norme de friabilité beaucoup plus rigoureuse au niveau du cahier des charges. L'objectif recherché dans ce cas serait de renforcer la qualité des noyaux.

IV-1.5. Test de désagrégation :

Le temps moyen de déségrégation mesuré est d'environ **10 minutes et demie**. Donc le temps de désagrégation des noyaux du lot de validation est conforme à la *Pharmacopée*. Par ailleurs, cette valeur est en concordance avec celle mesurée lors du contrôle de désagrégation effectué sur l'essai de la formule 3, qui est de **9 minutes**. Ce constat atteste la robustesse et la reproductibilité de la formule 3.

Pour le paramètre « temps de désagrégation », les résultats du test de validation sont conformes, par conséquent la **formule 3** est jugée **valide** du point de vue de la désagrégation.

IV-2. DISCUSSION DES RÉSULTATS DES DIFFÉRENTS ESSAIS SUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS :

IV-2.1. Discussion des résultats de l'uniformité de masse :

Le Tableau LVIII montre que tous les comprimés ont une masse individuelle qui se situe entre **442,7 mg** et **474,3 mg** ; soit en moyenne **454,25 ± 5,16 mg** pour un coefficient de variation de **8,27%**. Ces valeurs respectent les normes d'acceptation fixées par la *Pharmacopée*. En effet, la masse de chaque comprimé ne dépasse pas les limites admises qui correspondent à une limite inférieure qui est de **435,1 mg** et à une limite supérieure qui est de **480,9 mg** ; ces deux limites correspondent à un écart de 5% de la moyenne imposé par la *Pharmacopée Européenne*.

Conclusion : ces résultats témoignent de la bonne homogénéité de l'enrobage. Cela prouve que les manipulations de production ont été bien exécutées avec des matériels adéquats, d'une part, et d'autre part, que la **formule et le schéma de fabrication sont valides**, au moins du point de vue de l'uniformité de masse.

IV-2.2. Discussion des résultats de l'uniformité de dimensions :

Le Tableau LIX montre que tous les comprimés ont un diamètre individuel qui se situe entre **11,20 mm** et **11,29 mm** ; soit en moyenne **11,25 ± 0,02 mm** pour un coefficient de variation de **0,19%**. La Figure 20 montre que le diamètre des comprimés pelliculés respecte les conditions d'acceptation de la *Pharmacopée Européenne*. En effet, le diamètre de chaque comprimé ne dépasse pas les limites admises qui correspondent à une limite inférieure de **11,12 mm** et à une limite supérieure de **11,39 mm**. Ces deux limites correspondent à un écart de 5% du diamètre moyen, imposé par la *Pharmacopée Européenne*.

On remarque également sur le même Tableau LIX que l'épaisseur individuelle des comprimés se situe entre **5,20 mm** et **5,40 mm** ; soit en moyenne **5,32 ± 0,05 mm** pour un coefficient de variation de **0,92%**. La Figure 19 montre que l'uniformité de l'épaisseur des noyaux respecte les conditions d'acceptation de la *Pharmacopée Européenne*. En effet, l'épaisseur de chaque comprimé ne dépasse pas les limites admises qui correspondent à une limite inférieure de **5,17 mm** et à une limite supérieure de **5,43 mm**. Ces deux limites correspondent à un écart de 5% de l'épaisseur moyenne, imposé par la *Pharmacopée Européenne*.

En considérant les coefficients de variation dans chacune des séries, on remarque que l'épaisseur du comprimé subit de plus fortes fluctuations car, aux causes de variations décrites pour le diamètre, s'ajoutent l'influence de la ségrégation des poudres et de la force de compression appliquée. Sur une même quantité de matière à comprimer, plus la pression appliquée est grande, plus l'épaisseur résultante sera petite et vice-versa. Si la pression appliquée reste constante, plus la quantité de matière à comprimer est grande et plus l'épaisseur du comprimé sera importante. Si l'on considère que le dosage (remplissage de la matrice) est régulier, ces variations de l'épaisseur se traduiront par une variation de parallèle de la résistance à la rupture diamétrale des comprimés correspondants. Ceci est lié, dans ce cas, à la fluctuation de la force de compression.

Conclusion : les résultats obtenus dans cette étude d'uniformité de dimensions des comprimés pelliculés sont tous conformes aux exigences de la *Pharmacopée*. Cela prouve que les manipulations de production ont été bien exécutées avec des matériels adéquats, d'une

part, et d'autre part, que la **formule et le schéma de fabrication sont valides**, du point de vue de l'uniformité de dimensions.

IV-2.3. Discussion des résultats de l'évaluation de l'épaisseur de la couche pelliculaire:

L'épaisseur de la couche pelliculaire fut déterminée sur les calottes et sur les tranches de chaque comprimé, comme le montre le Tableau LX. Cet exercice a un double objectif, d'abord évaluer l'épaisseur de l'enrobage, ensuite évaluer l'uniformité de la pulvérisation du liquide d'enrobage à la surface d'un comprimé.

Sur les calottes : l'épaisseur de l'enrobage par comprimé est en moyenne de **0,49± 0,09 mm** avec un coefficient de variation de 20,9%. Le coefficient de variation est assez élevé, témoignage d'une dispersion des données.

Sur les tranches : l'épaisseur de l'enrobage par comprimé est en moyenne de **0,21± 0,03 mm** avec un coefficient de variation de 14,3%.

On remarque que l'épaisseur de la couche pelliculaire n'est pas uniforme sur toute la surface du comprimé. En effet, la couche pelliculaire semble être moins épaisse sur les tranches du comprimé que sur les calottes. Cette observation est habituelle, elle peut être due, d'une part à l'exposition des comprimés sous la buse de pulvérisation, et d'autre part aux sollicitations mécaniques plus importantes sur les côtés de la tranche du comprimé que sur les calottes.

IV-2.4. Discussion des résultats du test de gastrorésistance :

Les résultats obtenus montrent que tous les comprimés sont restés intacts pendant **plus de 2 heures** dans le milieu HCl 0,1M, dans les conditions décrites au niveau test de gastrorésistance. Ces résultats sont **conformes** aux critères d'acceptation de la *Pharmacopée*.

Conclusion : cette constatation témoigne de la validité de la formule et du schéma de fabrication ; par conséquent, cela prouve que les manipulations de production ont été bien exécutées avec des matériels adéquats, d'une part, et d'autre part, que la **formule et le schéma de fabrication sont valides**, du point de vue de la gastrorésistance.

IV-2.5. Discussion des résultats du test d'entérosolubilité :

Selon les exigences de la *Pharmacopée Européenne* sur les tests d'entérosolubilité, la durée maximale acceptable de désagrégation est fixée à 60 minutes. Le Tableau LXI montre un temps moyen de désagrégation de **18 minutes**. Cette valeur respecte bien les critères d'acceptation de la *Pharmacopée*, rappelés ci-dessus.

Conclusion : ces résultats prouvent que d'une part, les manipulations de production ont été bien exécutées avec des matériels adéquats, et d'autre part que la **formule et le schéma de fabrication sont valides**, du point de vue de l'entérosolubilité.

Les résultats des essais de gastrorésistance et d'entérosolubilité, de part leur conformité aux exigences de la *Pharmacopée*, montrent que l'objectif principal de l'enrobage est pleinement atteint. En effet, dans le milieu HCl 0,1M à 37°C qui mime le milieu gastrique, il n'y a eu aucune désagrégation ; tandis que dans le tampon phosphate 0,2M à 37°C qui mime le milieu intestinal, les comprimés se désagrègent afin de libérer l'éthionamide. Cette sélectivité de désagrégation qui confère à la fois la gastrorésistance et l'entérosolubilité au comprimé est primordiale. Elle démontre que le pelliculage réalisé est effectivement gastrorésistant, et que les désagrégants facilitent la vitesse de désagrégation, malgré que les comprimés possèdent une résistance à la rupture diamétrale relativement élevée (dans le but de renforcer la cohésion des particules).

IV-2.6. Discussion des résultats de l'essai de libération de l'éthionamide par les comprimés pelliculés :

En général, la dissolution du comprimé se fait à travers plusieurs mécanismes. Elle débute par l'érosion de la pellicule d'enrobage, responsable d'une cinétique de libération lente. Ensuite la dissolution du noyau, ainsi découvert, se fait par délitement en particules primaires puis secondaire, et enfin la dissolution du principe actif, ce qui donne une cinétique rapide.

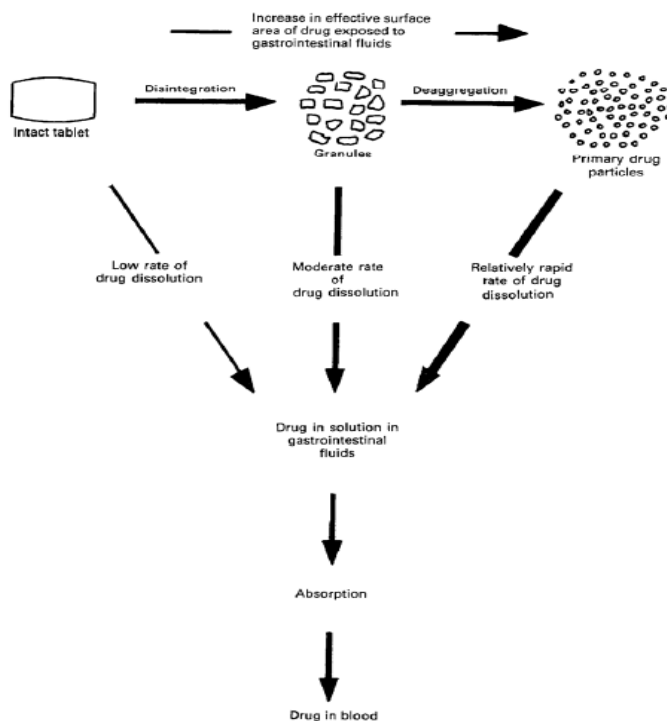


Figure 30 : *Processus de libération du principe actif contenu dans le comprimé.*

V- DISCUSSION DES RÉSULTATS DE LA VALIDATION DE LA MÉTHODE DE DOSAGE D'ÉTHIONAMIDE DANS LA NOUVELLE FORMULE :

L'étape suivante consistera à lancer l'étude de stabilité et à rédiger le dossier de fabrication de cette nouvelle formule.

V-1. L'ÉTUDE DE LA LINÉARITÉ:

V-1.1. Sur la forme pharmaceutique reconstituée (FPR):

L'équation de la droite D1 est : $y = 0,00431528x - 0,008983445$, avec un coefficient de corrélation $r_1=0,99902$. Les analyses statistiques ont montré que :

- l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au seuil de probabilité de 95% (**Test de Student**) ;
- **les variances sont très homogènes, au risque de 5% (Test de COCHRAN).**
- il existe une pente significative, donc une dépendance linéaire au risque de 5% (**Test de FISHER**) ;
- l'ajustement est valide au seuil de probabilité considéré (95%).

En conclusion : la méthode d'analyse satisfait au contrôle de la linéarité pour la forme pharmaceutique reconstituée.

V-1.2. Sur le principe actif seul (PAS) :

L'équation de la droite D2 est : $y = 0,004170629x - 0,00882099$, avec un coefficient de corrélation $r_2=0,99908$. Les analyses statistiques ont montré que :

- l'ordonnée à l'origine n'est pas significativement différente de 0 au seuil de probabilité de 95% (**Test de Student**) ;
- **les variances sont très homogènes, au risque de 5% (Test de COCHRAN).**
- il existe une pente significative, donc une dépendance linéaire au risque de 5% (**Test de FISHER**) ;
- l'ajustement est valide au seuil de probabilité considéré (95%).

En conclusion : la méthode d'analyse satisfait au contrôle de la linéarité pour le principe actif seul.

On peut donc émettre la conclusion général selon laquelle la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule respecte les conditions de **linéarité aussi bien sur le principe actif seul que sur la forme pharmaceutique reconstituée.**

V-2. L'ÉTUDE DE LA FIDÉLITÉ (RÉPÉTABILITÉ ET REPRODUCTIBILITÉ):

Des résultats de l'analyse statistique de cette étude, il en découle que :

- les variances sont homogènes au risque de 5% (**Test de COCHRAN**) ;
- la méthode est répétable (**Coefficient de variation de répétabilité, $CV_r=0,81\%$**) ;
- la méthode est reproductible (**Coefficient de variation de reproductibilité, $CV_R=1,29\%$**).

On remarque donc que la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule est **répétable et reproductible** ; elle est donc jugée « **fidèle** ».

V-3. L'ÉTUDE D'EXACTITUDE :

Les tests de COCHRAN et de FISHER ont permis de démontrer respectivement que les variances sont homogènes au risque de 5% et que les variations des observations entre les différents groupes sont dues aux erreurs expérimentales. Par ailleurs, l'estimation du recouvrement moyen et de son intervalle de confiance ont donné des résultats satisfaisants. Par conséquent, la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule est jugée «**exacte** ».

V-4. LA SENSIBILITÉ :

Le seuil de sensibilité de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule est de **0,20%**.

CONCLUSION DU TEST DE VALIDATION ANALYTIQUE : Les tests de validation analytique de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule d'ETHIONAL® ont montré que la méthode est linéaire, fidèle (répétable, reproductible), exacte, avec un seuil de sensibilité de 0,20%.



**CONCLUSION
GÉNÉRALE**

Ce travail que nous venons de présenter découle d'une problématique industrielle actuellement observée dans les laboratoires pharmaceutiques, notamment ceux qui se sont spécialisés dans la production des génériques. En effet, bon nombre de princeps génériques ont par la suite été optimisés après voir même avant l'expiration de leur brevet. Cette politique appliquée par les laboratoires propriétaires de ces princeps suit au moins un double objectif : l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients (en éliminant ou modifiant par exemple les composants afin d'améliorer l'observance et les effets pharmacologiques), le prolongement des brevets (en introduisant de nouvelles formes, de nouveaux procédés de production ou de nouveaux formats de libération de principe(s) actif(s)). Toutes ces modifications faites aux médicaments princeps rendent désuètes les formes génériques et poussent les génériqueurs à s'engager dans des chantiers d'optimisation et d'innovation de leurs produits afin d'être en phase avec les actualités thérapeutiques et technologiques du monde pharmaceutique.

Ainsi donc, l'objectif de ce travail qui me fut confié dans le cadre de cette thèse était triple : **1)** la reformulation du noyau (en améliorant les propriétés de compressibilité de la poudre à comprimer) en définissant une formule et un procédé de fabrication adéquats ; **2)** le passage de l'actuel enrobage par dragéification à un enrobage par pelliculage (en définissant la formule et le procédé de préparation du liquide d'enrobage, et dessiner le procédé d'enrobage) ; et enfin **3)** la validation analytique de la méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle forme pelliculée.

Avant de résoudre un problème, il va falloir d'abord commencer par bien le poser. C'est pourquoi dans l'exécution de cette mission, nous avons commencé par une première phase qui a constitué en une étude **rétrospective diagnostique** de la forme dragéifiée. Cette étude a concerné : la formule (qualitative et quantitative), les paramètres organoleptiques, les paramètres pharmaceutiques (uniformité de masse, la friabilité, le temps de désagrégation, la gastro-résistance, la résistance à la rupture diamétrale), et les paramètres physicochimiques. Les résultats obtenus sont, certes, tous conformes à la *Pharmacopée* et au cahier de charges, mais cette étude a confirmé les difficultés de comprimabilité des noyaux de la forme dragéifiée qui se sont traduites par une friabilité relativement élevée, une résistance à

la rupture diamétrale relativement faible, et un temps de désagrégation assez faible (ce qui du moins est une bonne chose). Afin de mieux interpréter les résultats de cette étude diagnostique et de mieux dessiner le modèle de la future formule, il fut jugé intéressant d'élargir cette étude rétrospective à d'autres produits enrobés dont le noyau présente de bonnes propriétés de comprimabilité. L'analyse comparée des résultats qui y ont été récoltés confirme que les problèmes de compression observés avec le noyau de la forme dragéifiée sont essentiellement liés au principe actif (Éthionamide) dont les particules sont très médiocrement cohésives.

Maintenant que le problème est bien posé, nous pouvons donc sereinement commencer la deuxième phase du travail pour les approches de solution : c'est l'étape du **développement galénique du noyau** proprement dit. Dans cette phase du travail, nous avons le choix entre deux méthodologies d'approche : l'approche par plans d'expérience, et l'approche classique. Vu les moyens disponibles et nos connaissances actuelles dans le domaine galénique, nous optâmes pour la « **méthode classique** ». Cette approche progressive nous a menés à trois formules successives. La **Formule 1** diffère du noyau de la forme dragéifiée (**Formule 0**) par :

- le poids du noyau : qui est passé de 365 mg à 420 mg ; l'objectif était de baisser la proportion d'éthionamide dans le mélange à comprimer (et donc de baisser son influence négative sur la compression) ; et d'augmenter la taille du noyau afin de compenser partiellement la baisse du poids total du comprimé liée au passage de la forme dragéifiée à la forme pelliculée ;
- la modification des proportions de chaque excipient dans le sens du renforcement des propriétés cohésives du mélange à comprimer ;
- le choix d'un schéma de fabrication par granulation humide, mais en utilisant ici un mélange hydro-alcoolique comme liquide de mouillage.

Les résultats des différents essais de la formule 1 n'ont pas été jugés satisfaisants au vu des objectifs d'amélioration de la comprimabilité du mélange à comprimer, justifiant ainsi le passage de la Formule 1 à la **Formule 2** par :

- renforcement de la proportion des excipients liants,

- légère augmentation de la proportion des désagrégants non anti-cohésifs,
- l'introduction d'un nouvel excipient, le Lactose DCL 15,
- la modification du schéma de fabrication (en raison de la présence du Lactose DCL15) et l'augmentation du ratio de mouillage.

Les résultats obtenus lors des essais sur la Formule 2 sont satisfaisants, toutefois la formule 2 reste encore perfectible. C'est ce qui a justifié la modification de la proportion de certains excipients pour aboutir à la **Formule 3** dont le contrôle a donné des résultats largement satisfaisants. C'est ainsi que cette formule 3 est retenue afin d'être validée. La dernière étape du développement du noyau fut donc la validation de la formule 3. Les résultats des essais de validation sont similaires (voir identiques) aux résultats précédents de l'essai n°3, nous pouvons donc conclure que la formule 3 est valide, reproductible et même robuste.

Une fois que la formule du noyau est retenue, nous pouvons donc passer à la troisième phase de notre travail qui est le **développement galénique du pelliculage**. Cela s'est traduit par le choix des composants du liquide d'enrobage (solvant, polymères et autres adjuvants) et la détermination du gain de poids idéal pour une gastro-résistance optimale. En ce qui concerne les polymères et autres adjuvants, le choix fut porté sur l'ACRILYL-EZE®, un mélange gastro-résistant prêt à l'emploi commercialisé par COLORCON. En ce qui concerne le solvant, pour des raisons de coût, de technologie, de sécurité, et analytiques, le choix fut porté sur un enrobage aqueux. Une fois que le problème du choix des composants est réglé, la deuxième étape de cette troisième phase est la détermination du gain de poids qui conférerait une gastro-résistance optimale. Et pour ce faire, une étude de corrélation entre le gain de poids et la gastro-résistance fut menée. Les résultats obtenus indiquent une valeur de **9,3%** de gain de poids, cette valeur est conforme aux recommandations de COLORCON qui fixe entre 9 et 10% le gain de poids optimal pour le pelliculage gastro-résistant avec de l'ACRYL-EZE®. L'avant-dernière question à régler à cette phase de travail est la détermination de la concentration du liquide d'enrobage ; celle-ci doit correspondre à la viscosité idéale du liquide d'enrobage afin d'assurer une bonne pulvérisation des noyaux. Pour ce, nous nous sommes basés sur les études antérieures qui ont donné une valeur d'environ 4 litres de solvant aqueux

par kilogramme d'ACRYL-EZE®. Pour la méthode de préparation du liquide d'enrobage, nous nous sommes tout simplement tenus aux recommandations de COLORCON. La dernière étape du développement de l'enrobage est la description du procédé d'enrobage ; et là nous nous sommes tenus au retour d'expérience sur ce qui se fait déjà avec les autres produits enrobés sur le matériel d'enrobage choisi.

Tous les contrôles de la *Pharmacopée* qui furent réalisés sur les comprimés pelliculés sont conformes à la *Pharmacopée* et aux exigences fixées dans le cahier des charges.

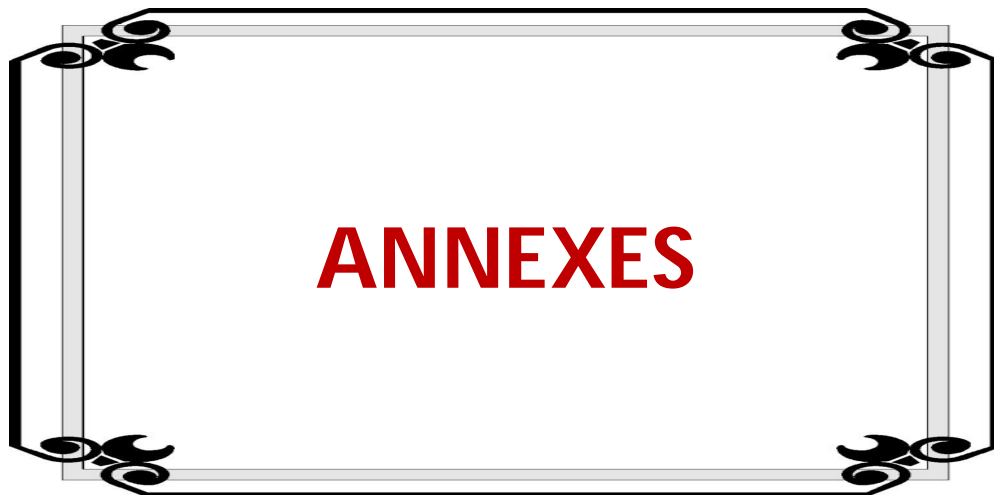
La dernière phase du travail, la **validation analytique**, a permis de confirmer la validité des méthodes d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle forme pelliculée.

L'ensemble des résultats obtenus nous permet de conclure que les objectifs fixés au début de ce travail sont atteints. Nous avons pu diagnostiquer les défauts à corriger, définir clairement le modèle de formulation à atteindre, rédiger un plan de travail et une méthodologie cohérents, faire une bonne manipulation lors des essais de mise en forme et de contrôles. Par conséquent nous avons réussi à développer une nouvelle forme d'ETHIONAL® en comprimé pelliculé gastro-résistant dosé à 250 mg d'éthionamide, en remplacement de l'actuelle forme dragéifiée de même dosage et respectant les normes de la *Pharmacopée*. Nous pouvons par conséquent conclure que ce travail est un succès.

Toutefois ce travail aurait pu être beaucoup plus complet si on augmentait le nombre d'essais pilotes avec changement d'échelle. L'utilisation de certains matériels plus adaptés au développement tel une presse instrumentée pilotée par un ordinateur serait d'une grande utilité dans la modélisation de l'influence de la composition du mélange et des paramètres de fabrication sur les caractéristiques du comprimé.

Avant de passer aux études éventuelles de bioéquivalence, la modification de l'AMM puis la mise sur le marché de la nouvelle formule, il serait intéressant de prolonger ce travail par une étude d'optimisation par l'approche par plans d'expérience afin de modéliser l'influence de chaque paramètre sur le résultat final. Celle-ci sera d'autant plus intéressante qu'elle permettra de créer une base adéquate pour faciliter l'extension de cette étude de

reformulation/optimisation à d'autres produits afin d'être en phase des évolutions technologiques et thérapeutiques actuelles du monde pharmaceutique.



I- ANNEXE 1: LES DÉFAUTS DE FABRICATION DES COMPRIMÉS [88] :

Les défauts de fabrication résultent généralement de problèmes liés à la **granulation**, à la **matrice**, aux **poinçons** ou au fonctionnement de la **machine à comprimer**.

I-1.1.1. Le Binding:

Encore appelé « **grippage** » (dans l'ouvrage de Le Hir), le **binding** est le terme utilisé pour qualifier le collage des comprimés à la matrice. Il serait dû à : une humidité résiduelle trop élevée après granulation par voie humide, un manque de lubrification et/ou à l'utilisation de matrices usées.

I-1.1.2. Le Sticking:

C'est l'un des problèmes les plus communément rencontrés dans la fabrication des comprimés. Le terme « **collage** » est l'équivalent français de **sticking**. Il survient lorsque les grains se collent aux faces des poinçons au lieu de cohérer entre eux pour former un comprimé uniforme. Tout comme le *grippage*, le **sticking** (*collage*) serait dû à un défaut de séchage ou de lubrification.

I-1.1.3. Le Picking:

La différence entre **sticking** et **picking** est assez mince. Le terme **sticking** désigne le fait pour le comprimé de coller à la surface du poinçon, quelle qu'en soit la partie, et le terme **picking**, celui de coller aux motifs ou aux lettres à la surface du poinçon. « Picking » est le terme utilisé quand une petite quantité de matériau se détache de la surface du comprimé et se colle à la face gravée du poinçon qui l'a détachée. Le problème est plus répandu sur les faces des poinçons supérieurs que sur celles des poinçons inférieurs. Le problème s'aggrave au fur et à mesure que les compressions se répètent sur cette station de compression ; puisqu'à chaque fois de nouvelles matières s'ajoutent à la matière déjà collée sur la face du poinçon. Le **picking** survient particulièrement lors des gravures de lettres de motifs sur le comprimé, ainsi qu'en cas de défaut de séchage des grains. En français, il est difficile de

proposer un équivalent au terme « picking ». Le GDT (Grand Dictionnaire de Terminologie) suggère le terme « **adhérence** » pour traduire *picking* dans le domaine de la pharmacologie, mais ce terme semble assez général. D'autres suggèrent le terme **piquetage**, par analogie au phénomène observé dans le domaine de l'imprimerie (léger arrachage de petits éléments isolés, de la surface du papier ou carton pendant la fabrication ou l'impression, survenant lorsque l'encre s'accumule sur les blanchets jusqu'à ce qu'elle décolle finalement une partie de l'image ou arrache la couche/les fibres de la feuille). Toutefois cette terminologie n'est que partielle, puisque dans le domaine de l'imprimerie il n'est pas question d'adhésion de l'image ou du papier aux motifs ou aux lettres de la surface d'un outillage. Une autre possibilité serait d'avoir recours à une périphrase, par exemple « **collage aux motifs du poinçon** ». Cette solution, bien que longue, aurait l'avantage d'être transparente.

I-1.1.4. Le Cracking ou splitting :

Selon le *Grand dictionnaire terminologique*, le terme *cracking* (dans le domaine de la pharmacologie) peut être traduit par **craquèlement** ou **fendillement** ; (**craquèlement** : « Apparition de craquelures »; craquelure : « Fendillement du vernis, de l'émail d'une porcelaine, d'un tableau. »; **fendillement** : « Action de se fendiller »; fendiller : « Faire de petites fentes superficielles à quelque chose »). Le Cracking ou fractionnement qualifie l'apparition de fissures sur des comprimés n'importe où, mais en particulier, dans le centre de la surface supérieure. Il peut être le résultat du collage ou de l'expansion du comprimé. Il survient couramment lors de l'utilisation de poinçons très concaves.

I-1.1.5. Lamination ou laminating :

C'est la stratification du comprimé en deux ou plusieurs couches horizontales distinctes. Elle serait due à un piégeage de l'air lors de la compression et de sa libération lors de l'éjection. Elle est exagérée lorsque la vitesse de rotation de la tourelle est très élevée. Le terme souvent utilisé en français est le « **feuilletage** », par analogie au phénomène observé dans le domaine de la métallurgie des poudres (« formation d'un défaut, sous forme de structure stratifiée dans un comprimé ou un objet fritté, ou le défaut lui-même »).

I-1.1.6. Le Capping :

Le terme « capping » est utilisé lorsque la calotte supérieure ou inférieure du comprimé se sépare horizontalement, soit partiellement ou complètement à partir du corps principal du comprimé et se dégage comme un capuchon pendant la phase d'éjection ou pendant la manipulation ultérieure. Causes : le capping serait généralement dû au piégeage de l'air dans le comprimé pendant la compression, et à l'expansion ultérieure du comprimé lors de son éjection de la matrice. Le terme *capping* se traduit par « **décalottage** », qui selon Le Hir, se caractérise par le fait que les comprimés sont plus friables et se clivent facilement. Selon cet auteur, le **capping** résulte d'une humidité résiduelle trop faible après granulation par voie humide.

I-1.1.7. Le Chipping :

Le « chipping » est définie comme la rupture des bords de comprimés, lors de la phase d'éjection ou pendant des manipulations ultérieures et les opérations d'enrobage. La cause serait un mauvais réglage de la machine à comprimer, spécialement les paramètres d'éjection. En français, d'aucuns préconisent le terme « **ébrèchement** » (action d'endommager en faisant des brèches sur le bord).

I-1.1.8. Le Mottling :

Le terme « **mottling** » est utilisé pour décrire une distribution inégale de la couleur sur le comprimé, avec des taches claires ou sombres, remarquées dans une surface uniforme. La cause d'un « mottling » peut être un médicament coloré, dont la couleur diffère de la couleur des excipients utilisés pour la granulation du comprimé. Des essais de traduction ont abouti aux termes « **tiqueture** » ou « **marbrage** »

II- ANNEXE 2: DESCRIPTION DES PRINCIPAUX MATÉRIELS UTILISÉS :

II-1. PRINCIPAUX APPAREILS UTILISÉS DANS LES CONTRÔLES PHARMACOTECHNIQUES :

II-1.1. Balance analytique METTLER TOLEDO MS105



Il s'agit d'une balance de précision permettant d'effectuer des pesées individuelles ou des séries de pesées avec analyse statistique concomitante. Les résultats générés peuvent être archivés (Bonnes Pratiques de Laboratoire/Bonnes Pratiques de Fabrication) sur papier grâce à une imprimante qui lui est connectée.

Manipulation : L'opération de pesée se fait dans le respect des « Bonnes Pratiques de Pesage ». En effet des erreurs peuvent être observées lors d'une pesée, et ceci pour plusieurs raisons notamment: une mauvaise manipulation des produits à peser, un mauvais emplacement de la balance, une évaporation ou une absorption d'humidité par les produits à peser, des produits à peser ou des récipients chargés d'électricité statique, des produits à peser ou des récipients magnétiques... Plusieurs paramètres physiques influent sur le résultat d'un pesage : la température, le magnétisme, l'électricité statique, l'accélération de la pesanteur, la poussée aérostique, la gravitation. Ceci impose donc un certain nombre de précautions à prendre. Nous avons opéré dans le respect des bonnes pratiques de pesage nous rappelons succinctement ci-dessous quelques exigences.

II-1.2. Le duromètre ERWEKA TBH-220D



Le duromètre est un appareil qui sert à mesurer, dans des conditions définies, la résistance mécanique (résistance à la rupture ou dureté) d'un comprimé, en se basant sur la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

L'appareil est constitué d'un moteur électrique et d'un système d'écrasement des comprimés, fait de 2 mâchoires dans une cellule. Les 2 mâchoires sont disposées face à face ; l'une, actionnée par le moteur électrique, se déplaçant vers l'autre (qui reste fixe). L'appareil est commandé via le clavier à membrane numérique. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. Au cours du test, la mâchoire mobile, en se déplaçant vers la mâchoire fixe, pousse le comprimé vers cette dernière jusqu'à un début d'écrasement du comprimé. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil est en général connecté à une imprimante. Un système d'auto-positionnement, disponible en option, permet d'aligner le comprimé dans le bon sens de mesure, en outre, il déplace les comprimés contre le point de fin. Par conséquent, le risque de mauvais résultats de mesure soit par positionnement manuel inexact est considérablement réduit. Le duromètre ERWEKA TBH-220D mesure la dureté des échantillons dans une gamme de 3 à 500 Newton (N) selon le mode "vitesse constante" ou "Force constante" (commutables). Il permet de mesurer la dureté et le diamètre (ou les dimensions en général, selon la disposition du comprimé). La sensibilité (3 - 40 N) ainsi que la vitesse de mesure (0,05-3,00 mm/s ou 10-200N/s) peuvent être ajustées. Les résultats peuvent être affichés et imprimés soit en Newton (N), kilopond (KP) ou Strong Cobb (SC).

Les résultats sont statistiquement traités, imprimés et/ou enregistrés sous format numérique. L'appareil doit être régulièrement calibré.

II-1.3. Désagrégomètre ERWEKA ZT322:



L'appareil est doté de **deux paniers** fonctionnant indépendamment, avec un ascenseur automatique. Chaque station de test est commandée avec son clavier propre associé à **système d'affichage** pour la programmation individuelle de la durée du test. Une **alarme** peut être sélectionnée pour rappeler la fin du temps programmé. La température réelle du bain est mesurée par un **capteur électronique** externe de température PT 100. Le chauffage de l'eau est assuré par un **Système intégré de chauffage** à écoulement continu (précision de $\pm 0,2$ ° C).

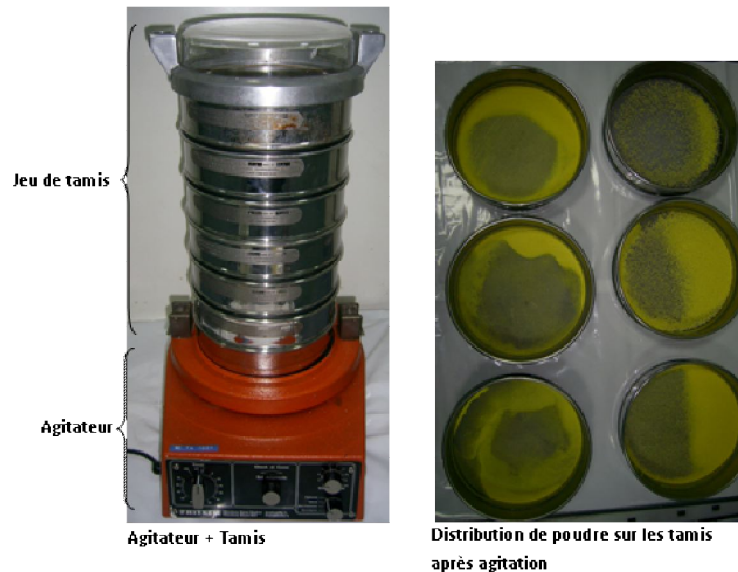
II-1.4. Friabilimètre ERWEKA TAR 220:



Caractéristiques :

- **Nombre de stations de test :** présence de 2 stations de test (deux tambours),
- **Chargement et vidage du tambour :** le tambour de friabilité est chargé et vidé sans enlever ni ouvrir le tambour. Le tambour est chargé via une ouverture et déchargé automatiquement à la fin du test en tournant le tambour vers l'arrière
- **Vitesse de rotation :** ajustable de 20 à 100 tours par minute, avec une précision de +/- 1 tour par minute.
- **Commande :** présence d'un clavier numérique avec fonctions clés, et d'un écran lumineux LC 4 lignes.

II-1.5. Appareil d'analyse granulométrique FRITSCH:

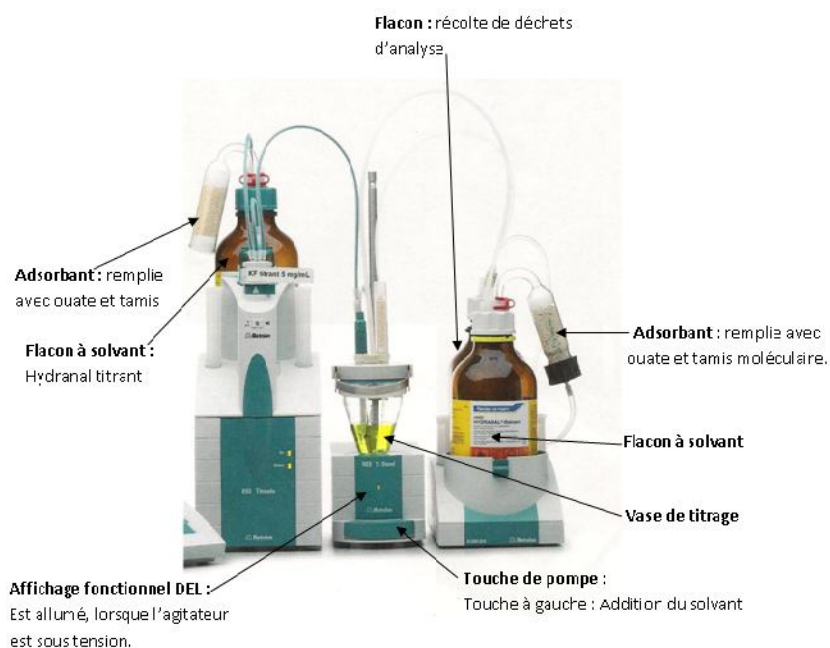


II-1.6. Pied à coulisse numérique MITUTOYO, Modèle ABSOLUTE DIGIMATIC :



II-2. QUELQUES MATÉRIELS UTILISÉS DANS LE CONTRÔLE PHYSICOCHIMIQUE :

II-2.1. APPAREIL KARL FISHER : Titrando 809 de Metrohm :



Principe : La détermination de l'eau selon Karl Fisher consiste à faire réagir l'eau en présence d'anhydride sulfurique de méthanol et d'une base adéquate avec l'iode.

Le titrage est suivi à l'aide d'une électrode de platine à deux pointes dont les pôles sont raccordés à une source de courant.

Mode d'utilisation de l'appareil :

- Démarrer l'ordinateur.
- Ouvrir le logiciel Tiamo 2.0. ; Cliquer sur l'icône poste de travail.
- Sélectionner la méthode souhaitée.
- Remplir le bûcher par le solvant Hydranal jusqu'à environ 50 ml.
- Cliquer sur l'icône « START ».
- Un message apparut en vert « conditionnement ok ».
- Entrer les données d'échantillon « nom du produit, n°de lot, service, analyste, norme, prise d'essai ». Cliquer sur l'icône « START ».
- Verser la prise d'essai dans le bûcher de Karl Fisher.
- Entrer la valeur de la prise d'essai peser exactement en (g). Cliquer sur OK.
- Les résultats seront affichés automatiquement sur le rapport affiché.
- Enregistrer et imprimer.

II-2.2. Bain à ultrasons : Homogénéisateur ultrasonique FRITSCH

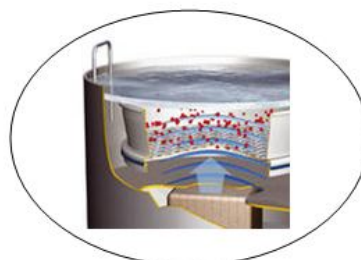


Schéma montrant une coupe transversale d'un bain à ultrasons

Le bain à ultrasons FRITSCH est composé d'un appareil générateur de fréquences et d'une cuve munie d'un panier suspendu et d'un couvercle, le tout en acier inoxydable. La cuve est remplie (jusqu'à immersion du panier suspendu) d'un liquide (liquide de bain), en général l'eau.

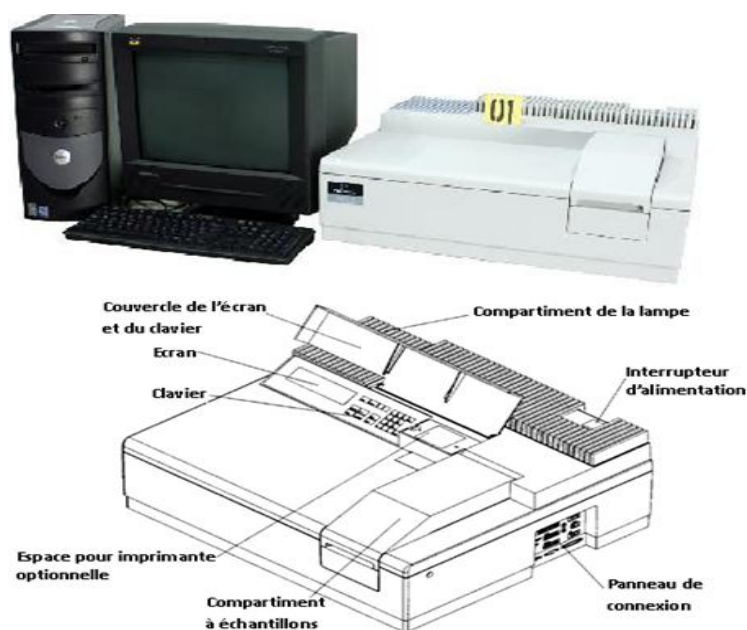
Principe de fonctionnement : Un générateur à haute fréquence génère environ 35 000 vibrations par seconde (fréquence réglable) qui sont transmises sur le liquide du bain et qui mettent ce dernier en résonance. L'intensité de l'énergie du champ acoustique est si élevée qu'une cavitation survient. D'innombrables minuscules petites bulles de vide se forment; celles-ci chutent puis implosent en quelques microsecondes en raison de la pression et de l'inspiration, déclenchant des impulsions.

Applications : Les impulsions déclenchées peuvent être utilisées pour diverses fins : *nettoyage* (enlèvement de salissures mêmes dans des endroits très profonds et inaccessibles), *émulsification*, *désintégration des structures cellulaires*, *homogénéisation*, *dispersion*, *dégazage*, *accélération de dissolution* ou *désagrégation d'agrégats...* des dispersions (contenues dans les récipients placés dans le bain).

- **Méthode Homogénéisation Ultrasonique :** L'homogénéisation par ultrason est un procédé mécanique pour réduire les petites particules dans un liquide pour qu'elles deviennent uniformément petites et correctement distribuées afin d'améliorer l'uniformité et la stabilité de la dispersion. Ces particules peuvent être solides ou liquides. Une réduction du diamètre moyen des particules augmente le nombre de particules individuels, conduisant à l'accroissement de leur surface.
- **Méthode Dispersion et Désagrégation par Ultrason :** La cavitation par ultrason génère des forces de cisaillement élevées qui cassent les agglomérats de particules en particules dispersées en particules individuelles, qui étaient maintenues ensemble par des forces d'attraction de diverses natures physiques et chimiques, y compris les forces de Van der Waals et les tensions de surface liquide. Les forces d'attraction doivent être dépassées afin de désagréger ou disperser les particules dans le milieu liquide.

II-2.3. Spectrophotomètre UV Visible Lambda 20 PERKIN ELMER :

Il s'agit d'un spectrophotomètre double faisceau.



Caractéristiques :

Source: Lampes pré-alignées au Deutérium et lampe Tungstène halogène avec passage automatique.

Monochromateur : Réseau holographique concave à 1053 traits/mm ; Gamme de Longueurs d'onde : 190 nm à 1100 nm. Production de deux rayons.

Porte-échantillons : 2 Supports de cuvette de 10x10 mm. Cuves en quartz: trajet lumineux 1 cm, les deux autres faces opposées sont striées.

Détecteur : Précision Longueurs d'onde : $\pm 0,3$ nm. Reproductibilité : $\pm 0,1$ nm. Largeur de fente spectrale : 2 nm. Lumière parasite (mesure avec un temps de réponse de 2 sec.) : $< 0.03\%T$ à 220 nm, $< 0.02\%T$ à 340 nm, 370 nm. Vitesse de scan 7,5 - 2800 nm/min.

Recueil et affichage du signal : Microprocesseur, port digital : 2 sorties types RS232C. Ordinateur avec logiciel de gestion UVWinLab V.6.0

Accessoire : *Imprimante*

II-3. PRINCIPAUX MATÉRIELS UTILISÉS DANS LA MISE EN FORME GALÉNIQUE :

II-3.1. Mélangeur planétaire COLLETTE, modèle MP45 :



Description du matériel :

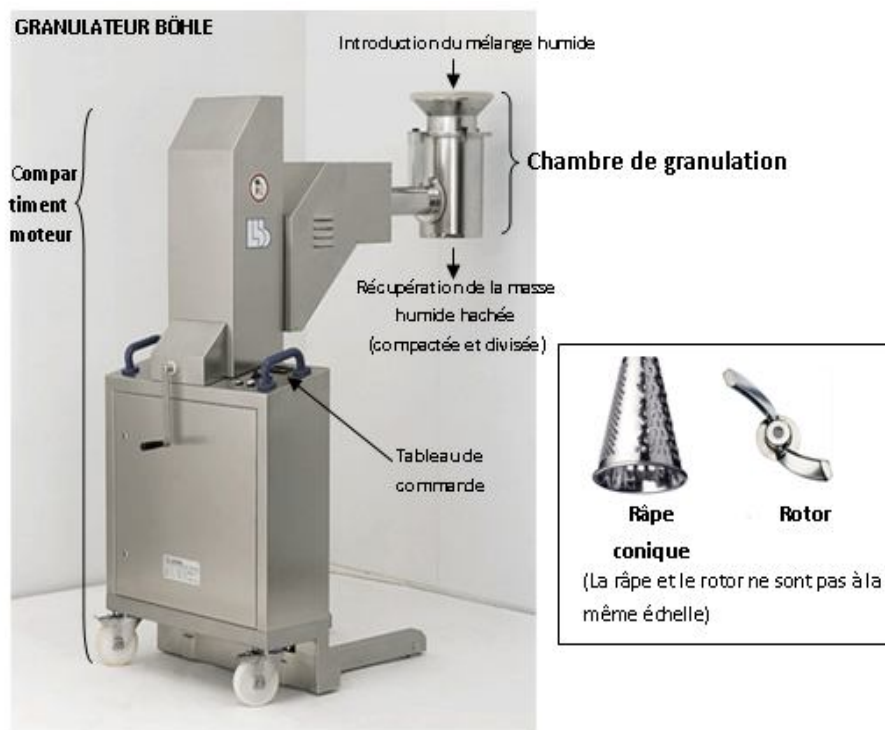
Le mélangeur-malaxeur planétaire COLLETTE MP 45 est essentiellement composé :

- **D'une cuve de mélange** : c'est un récipient amovible de forme cylindrique à un fond bombé, fixé sur deux bras. La cuve peut être montée ou baissée grâce à un volant ; une fois montée, elle est maintenue fixe par une paire de cales qui accrochent ses deux bras.
- **D'un couvercle** : fait de deux parties (l'une fixe et l'autre) amovible, il est muni d'un joint en caoutchouc (pour l'étanchéité de la fermeture), d'un hublot permettant l'inspection visuelle du contenu de la cuve, et d'une ouverture permettant la pulvérisation de la solution liante en cas de mouillage.

- **D'un bras mélangeur** : c'est un bras palmé (3 pales parallèles horizontales) amovible et légèrement hélicoïdal, entraîné par **un moteur** à quatre vitesses (V1 à V4) permettant le brassage de la matière présente dans la cuve de mélange.

La cuve, le couvercle et le bras mélangeur sont tous en acier inoxydable. Le chargement et le déchargement de la poudre se fait manuellement à l'aide d'une spatule convenable.

II-3.2. Granulateur rotatif BOHLE, modèle BTS 200 :



La granulation humide a été réalisée à l'aide du **granulateur L.B. BOHLE, modèle BTS 200** (Fabricant : L.B. Bohle GmbH/Allemagne).

Description du matériel : C'est un granulateur rotatif, constitué de deux grandes parties, le compartiment moteur et la chambre de granulation, reliées entre elles par un bras cylindrique. A l'intérieur de la chambre de granulation, on distingue une *râpe* en forme de tronc de cône et

d'un *rotor* comprenant deux pales radiales recourbées dans le sens de la rotation. Le rotor est placé de façon concentrique à l'intérieur de la râpe ; il est fixé au bras moteur par un écrou, maintenant la râpe en position fixe tout en laissant le rotor mobile. Toutes les parties en contact avec la masse à granuler sont en acier inoxydable.

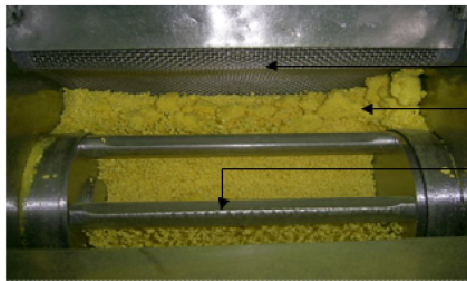
II-3.3. Étuve de séchage:



II-3.4. Granulateur oscillant FREWITT:



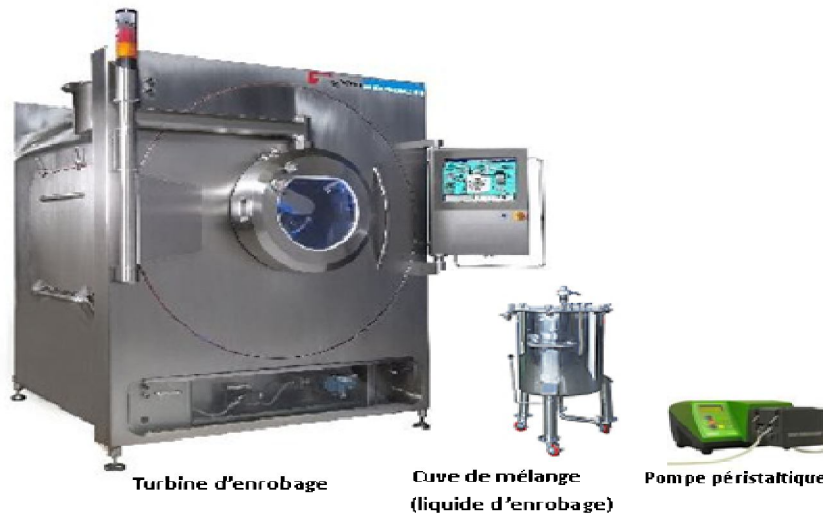
VUE EXTERNE



- Grille de calibrage
- Matière sèche en cours de calibrage
- Rotor de calibrage

VUE INTERIEURE

II-3.5. Matériel d'enrobage :



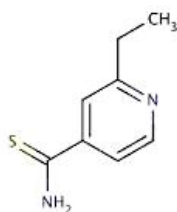
Turbine d'enrobage

Cuve de mélange
(liquide d'enrobage)

Pompe péristaltique

III- ANNEXE 3: DESCRIPTION COMPLETE DE L'ÉTHIONAMIDE [69, 89-91] :

Formule et Poids moléculaire : C₈H₁₀N₂S PM=166,24
Nom chimique : 2-Ethyl-4-pyridinecarbothioamide.
Nom commun : 2-Ethylthioisonicotinamide.
Numéro d'enregistrement CAS : [536-33-4].
Structure chimique :



Substance référence : Éthionamide RS.
Toxicité : DL₅₀ = 1 g/Kg (M, p.o.) ;
= 1320 mg/Kg (R, p.o.).
Aspect : poudre cristalline jaune ou petits cristaux jaunes.
Solubilité : l'éthionamide est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'alcool.
Identification : Lorsqu'on ajoute 5ml d'AgNO₃ à un mélange de 10mg d'Ethionamide + 5ml de méthanol, on obtient un précipité brun-noir.

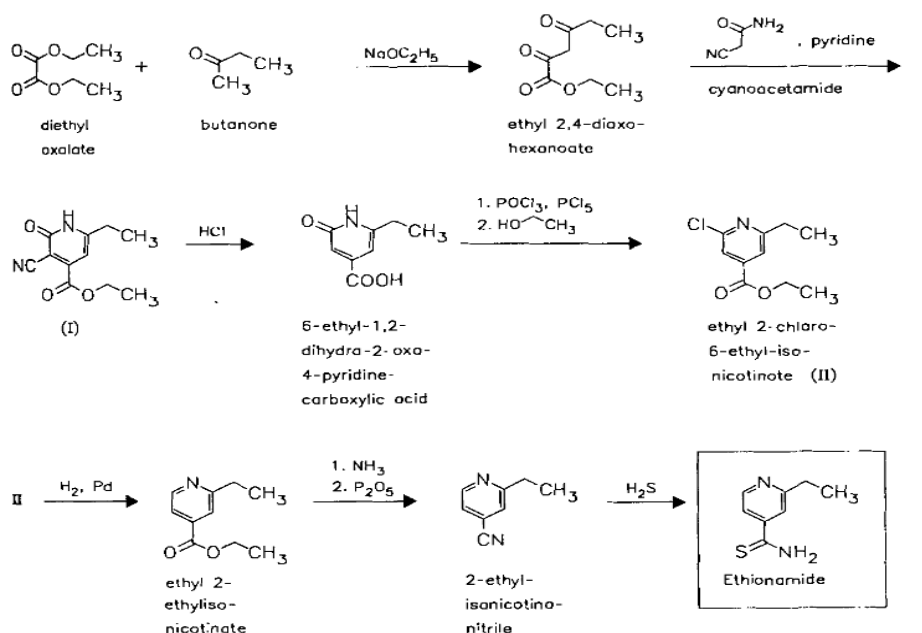
Tableau LXXVIII : Autres données de la pharmacopée.

Test	USP 31
Identification	+
Caractères	+
Intervalle de fusion	158-164°C
pH (dispersion aqueuse 1 :100 m/m)	6,0-7,0
Teneur en eau	≤2%
Résidus à l'incinération	≤0,2%
Sélénium (étudié sur un échantillon de 200 mg)	0,003%
Impuretés organiques volatils	+

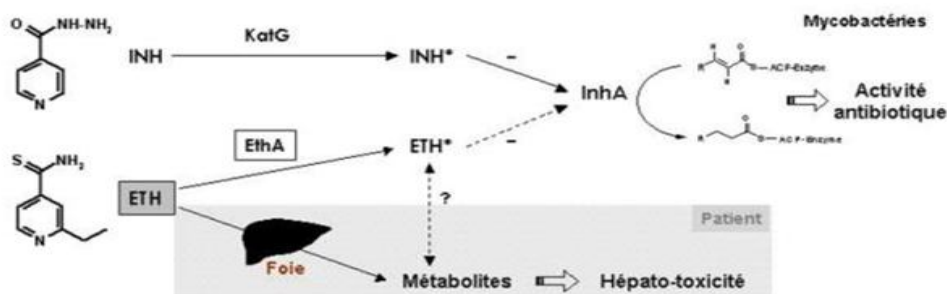
Nom commercial	Fabricant	Pays
Trecator	Theraplix	France
Trecator-SC	Ives	USA
Ethimide	Tanabe	Japon
Ethinamin	Takeda	Japon
Ethiocidan	Cidan	Espagne
Iridocin	Bayer	Allemagne
Itiocide	Kyowa	Japon
Nicotin	Leiras	Finlande
Rigenicid	Gedeon Richter	Hongrie

Nom commercial	Fabricant	Pays
Tuberoid	Sankyo	Japon
Sertinon	Daiichi	Japon
Teberus	Dainippon	Japon
Thiomid	Nikken	Japon
Thioniden	Kaken	Japon
Trescatyl	May & Baker	Royaume Uni
Tubenamide	Seiko	Japon
Tubermin	Meiji	Japon
Tuberoson	Shionogi	Japon

Synthèse de l'éthionamide :



Comparaison des voies métaboliques de l'INH et de l'ETH.



Malgré les similitudes entre les deux molécules, il existe quelques différences notamment en termes de résistance. En effet certaines des souches naturellement résistantes à l'INH sont sensibles à l'ETH et inversement, il n'existe pas de résistance croisée. Aux vues de l'analogie structurale de l'INH et de l'ETH, il a été depuis longtemps postulé que l'ETH aussi nécessite une ou plusieurs étapes de métabolisation par la bactérie afin d'être active. Récemment, Baulard *et col* ont mis en évidence un couple de gènes (EthA et EthR) impliqués dans l'activation de l'ETH par les mycobactéries. De Barber *et col*, en utilisant de l'ETH marquée en ^{14}C , ont montré que la métabolisation de l'ETH passait par une forme S-oxyde pour aboutir, après une suite de transformations, à un équivalent du 4-pyridylmethanol, produit final du métabolisme de l'INH.

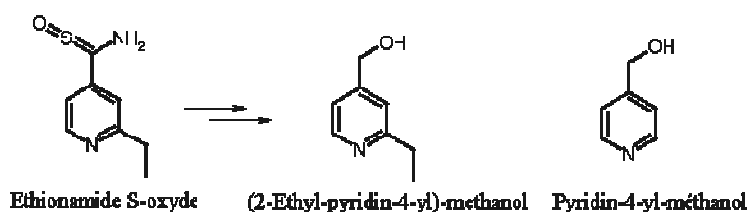


Schéma : Métabolites proposés pour l'INH et l'ETH.

Il est probable que d'autres métabolites puissent être observés à la suite du métabolisme de l'éthionamide :

IV- ANNEXE 4: RÉSUMÉ DESCRIPTIF DU TRECATOR®-SC.

NOM DE SPÉCIALITÉ : TRECATOR®-SC

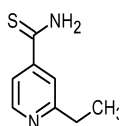
DCI (PA) : Éthionamide

Dosage en PA : 250 mg

Forme pharmaceutique : comprimé pelliculé/ comprimé dragéifié

IV-1. DESCRIPTION PHYSICOCHIMIQUE DE L'ÉTHIONAMIDE:

Formule chimique :



Dénomination chimique : 2-ethylthioisonicotinamide.

Identification physico-chimique :

Composé cristallin jaune, non hygroscopique, présente une légère odeur de sulfure.

Point de fusion : 162°C

Solubilité : insoluble dans l'eau et l'éther, mais soluble dans le méthanol et l'éthanol.

Coefficient de partage (octanol/eau) Log P de 0.3699

IV-2. LES EXCIPIENTS:

Liste des excipients : Sodium de croscarmellose, FD&C Jaune *6, Stéarate de magnésium, Cellulose microcristalline, Polyéthylène glycol, Alcool de polyvinyle, Povidone, Dioxyde de silicium, Talc, Dioxyde de titane.

IV-3. DESCRIPTION PHARMACOLOGIQUE:

IV-3.1. Indication:

- Traitement de la tuberculose active chez des patients porteurs de germes de M. tuberculosis résistant à l'isoniazide ou à la rifampicine, ou en cas d'intolérance aux autres antituberculeux.

- chez les enfants de moins de 12 ans en cas de résistance aux antituberculeux majeurs, de dissémination systémique de la maladie, ou d'autres complications mortelles de la tuberculose.

IV-3.2. Posologie /mode d'emploi:

Administration par voie orale, avec un verre d'eau ; indépendamment des repas ou bien pendant les repas, en cas d'intolérance gastro-intestinale.

IV-3.2.1. Chez l'adulte:

Dose adulte habituelle = 15 à 20 mg/kg/jour, administrée une fois par jour ou, en cas d'intolérance gastro-intestinale, en doses fractionnées, avec une dose quotidienne maximale = 1 gramme.

Les comprimés TRECATOR®-SC ont été reformulé d'un comprimé dragéifié à un comprimé pelliculé. Les patients doivent être suivis et se faire redéfinir les posologies lorsqu'ils passent de la forme dragéifiée à la forme pelliculée.

Amorcer la thérapie avec une dose quotidienne de 250 mg, puis augmenter les doses graduellement jusqu'aux doses optimales tolérées par le patient. Il a été proposé une posologie de 250 mg quotidiennement pendant 1 ou 2 jours, suivis de 250 mg deux fois par jour pendant 1 ou 2 jours avec une augmentation ultérieure à 1g divisé en 3 ou 4 prises.

Seuils d'efficacité non encore élucidés par manque de preuves suffisantes. Donc, pour réduire au minimum le risque de la résistance au TRECATOR®-SC ou au médicament qui lui est associé, le principe est de donner la dose tolérée la plus haute (tenir compte de la tolérance gastro-intestinale). Chez l'adulte cette dose se situerait entre 0,5 et 1g quotidiennement, avec une moyenne de 0,75g.

IV-3.2.2. En pédiatrie :

La dose pédiatrique optimale n'a pas été établie. Cependant, il est recommandé des doses quotidiennes de 10 à 20 mg/kg per os divisées en 2 ou 3 prises, administrées après les repas ; ou 15mg/kg/24h en une prise quotidienne. Comme chez les adultes, éthionamide peut être administré aux enfants une fois par jour.

IV-3.2.3. Règles d'utilisation :

L'utilisation de TRECATOR®-SC en monothérapie dans le traitement de la tuberculose conduit au développement rapide de la résistance. Il est donc essentiel de lui associer un ou d'autres antituberculeux actif(s) sur le germe en question. Éthionamide doit être administré avec au moins un, parfois deux, autre(s) médicaments reconnus actifs sur les germes en question. Les médicaments pouvant lui être associés sont : la rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, cycloserine, kanamycine, streptomycine et isoniazide.

La coopération du patient est essentielle pour le succès du traitement antituberculeux et pour prévenir l'apparition de germes résistants. Donc, les patients doivent observer toutes les prescriptions pendant toute la durée du traitement. Ne pas sauter les doses, ni les multiplier. Suivre le traitement jusqu'au bout.

Ce médicament doit être pris continuellement, sans interruption, jusqu'à épuisement de la quantité prescrite, même si les symptômes disparaissent. L'arrêt prématuré du traitement ou le saut des doses peuvent rendre le traitement inefficace, ce qui peut aboutir à un retour de l'infection et causer une infection plus difficile à traiter (résistance) ; pouvant causer être mortelle ou avec de sérieuses complications. Il est donc important que les patients observent les prescriptions pendant toute la durée du traitement.

IV-3.3. Effets secondaires :

Nausée, vomissements, diarrhée, douleur gastrique, hypersialorrhée, goût métallique étrange dans la bouche, la perte d'appétit, ou des plaies dans la bouche peuvent arriver. Si n'importe lequel de ces effets persiste ou s'empire, informez promptement votre médecin ou votre pharmacien.

Informez immédiatement votre médecin si n'importe lequel des effets secondaires suivants arrive :

- **effets inattendus mais sérieux** : faim inhabituelle, transpiration inhabituelle, nausées/vomissements persistants, fatigue inhabituelle, jaunissement des

yeux/peau, assombrissement des urines, arthralgies/arthrite, bradycardie, troubles psychiques (comme la nervosité, l'agitation, la dépression).

- **effets secondaires rares mais sérieux** : troubles de la vision (comme une vision floue, le daltonisme), douleur oculaire, engourdissement/picotement des membres.

Une réaction allergique très sérieuse à ce médicament est rare. Cependant, il faut immédiatement chercher de l'assistance médicale si vous remarquez des symptômes d'une réaction allergique sérieuse, y compris : éruption, éprouvantes démangeaisons/inflammations (particulièrement du visage/langue/gorge), vertige sévère, difficultés respiratoires.

Ce n'est pas une liste complète d'effets secondaires possibles. Si vous remarquez d'autres effets non inscrits ci-dessus, contactez votre docteur ou pharmacien.

IV-3.4. Interactions médicamenteuses :

Possibles mais non systématiques : de modification des effets des médicaments pris simultanément telles augmentation du risque de survenue de leurs effets secondaires sérieux ou la baisse de leur activité. Avant le début du traitement à base ce produit, informez votre médecin ou pharmacien de tous les produits que vous utilisez. Au cours de l'utilisation de ce produit, ne débiter aucune autre médication, ne stopper ou changer la posologie des autres médicaments pris simultanément, sans l'approbation de votre docteur.

L'alcool peut augmenter le risque de maladies hépatiques ou des troubles psychiques lorsqu'il est excessivement consommé au cours du traitement. Évitez les boissons alcoolisées au cours du traitement.

IV-3.5. Précautions :

Évitez ce produit si vous êtes allergiques à l'un de ses constituants. Informez votre docteur ou pharmacien de vos antécédents médicaux, particulièrement : hépatopathies, néphropathies, hypothyroïdisme, troubles oculaires (comme la névrite optique, les cataractes, rétinopathie diabétique). L'alcool peut augmenter le risque de maladies hépatiques ou des troubles psychiques. Évitez les boissons alcoolisées au cours du traitement.

Si vous êtes diabétique, ce produit peut rendre difficile le contrôle de la glycémie (risque d'hypoglycémie). Faites contrôler régulièrement votre glycémie directement par votre docteur.

IV-4. PHARMACOCINÉTIQUE:

IV-4.1. Absorption:

Absorption complète après administration par voie orale.

Aucun effet de premier passage hépatique.

IV-4.2. Distribution:

- comprimé dragéifié :

Distribution rapide et large dans les tissus et liquides biologiques de l'organisme. Les concentrations dans le plasma et les organes divers sont approximativement égales. Elles sont également significatives dans le LCR.

- comprimé pelliculé :

Pas d'études réalisées, mais on ne s'attend pas à une différence significative par rapport au comprimé dragéifié.

Fixation aux protéines plasmatiques : environ 30 %.

Valeur moyenne des volumes de distribution apparents (SD) après administration par voie orale d'un comprimé pelliculé 250 mg : 93,5 (19,2) L.

Tableau LXXIX: Paramètres Pharmacocinétiques (SD) Moyens pour Éthionamide après administration d'un comprimé pelliculé 250mg à 40 adultes sains volontaires :

	C max (g/ml)	T max (h)	AUC (g*h/ml)
Comprimé pelliculé	2.16 (0.61)	1.02 (0.55)	7.67 (1.69)

Les comprimés TRECATOR®-SC ont été reformulés, passant d'un comprimé dragéifié à un comprimé pelliculé. Le C_{max} pour les comprimés pelliculés (2,16g/ml) est significativement supérieur à celui des comprimés dragéifiés (1,48 g/ml).

Informez immédiatement votre médecin si vous sentez des signes d'hypoglycémie, par exemple faim ou transpiration inhabituelles. Votre médecin devrait ajuster votre traitement antidiabétique, votre programme d'exercice, ou votre régime alimentaire.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il peut porter préjudice au fœtus. Consultez votre docteur pour plus de détails.

On ne sait pas encore si ce médicament passe dans le lait maternel, consultez votre docteur avant l'allaitement.

IV-4.3. Métabolisme :

Métabolisme présumé hépatique. On obtient des métabolites actifs et inactifs.

6 métabolites isolés jusqu'à lors : 2-éthylisonicotinamide, carbonyl-dihydropyridine, thiocarbonyl-dihydropyridine, S-oxocarbamoyl dihydropyridine, 2-ethylthioiso-nicotinamide et ethionamide sulphoxide.

Le métabolite sulphoxide est doué d'une activité antimicrobienne contre le M. tuberculosis.

IV-4.4. Élimination :

$T_{1/2}$ moyenne = 1,92 (0,27) heures pour le comprimé pelliculé 250 mg.

Élimination rénale. Moins de 1 % de la dose orale est excrété dans les urines sous forme inchangée.

IV-5. MÉCANISME D'ACTION:

Éthionamide peut être bactériostatique ou bactéricide selon la concentration du médicament au site de l'infection et selon la sensibilité des germes contaminants. Le véritable mécanisme d'action n'est pas encore entièrement élucidé, mais le médicament semble inhiber la synthèse des peptides au niveau des germes sensibles.

IV-6. CONSERVATION:

Conserver à une température ambiante de 20 à 25°C (68-77°F), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas stocker dans la salle de bain. Ne pas laisser à la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Débarressez-vous de ce médicament après expiration ou lorsque vous en avez plus besoin. Consultez votre pharmacien ou votre société locale d'élimination des déchets pour plus de détails sur la façon de vous débarrasser de votre produit sans aucun risque.

V- ANNEXE 5 : FICHES TECHNIQUES D'ACRYL-EZE® (COLORCON)

V-1. INSTRUCTIONS DE PRÉPARATION ET D'UTILISATION (FICHE1)

Acryl-EZE® est un système de pelliculage acrylique gastro-résistant prêt à l'emploi, sous forme de poudre sèche dispersible dans l'eau permettant l'application d'un pelliculage gastro-résistant sur les formes orales solides, telles que : comprimés, granulés et micro-granules. Acryl-EZE® combine les avantages d'un système de pelliculage complet et d'un polymère gastro-résistant mondialement reconnu (EUDRAGIT® L100-55*), ce qui lui permet de fournir une protection gastrique durable et reproductible.

V-2. INSTRUCTIONS D'UTILISATION :

- Acryl-EZE se reconstitue à 20% de matières solides dans la suspension. *f*
- Le système de pelliculage peut être coloré pour répondre aux exigences de commercialisation et fournit une protection entérique et une libération du principe actif consistante et reproductible.
- Les gains de poids recommandés d'Acryl-EZE sont de 7% à 10% pour une performance gastro-résistante, selon les propriétés physico-chimiques du noyau.
- Une sous-couche peut être nécessaire pour séparer le principe actif pharmaceutique du polymère gastro-résistant ou pour renforcer la formule avant le pelliculage gastro-résistant. La formule de sous-pelliculage recommandée est Opadry® II, 03K19229.
- Une couche de finition peut être nécessaire pour plus de brillance ou pour faciliter l'impression.

V-3. INSTRUCTION DE PRÉPARATION :

V-3.1. Produits :

- Acryl-EZE. poudre
- Eau distillée/déionisée à température ambiante (20-35°C).

V-3.2. Équipement :

- Agitateur à vitesse variable capable de produire et maintenir un vortex vigoureux.*
- Cuve de mélange pouvant contenir un volume liquide 20% plus élevé que la suspension totale préparée, pour tenir compte du léger moussage au mélange initial.
- Tamis de 60 mesh (250 microns).

***Remarque :** Un mélangeur type Ultra-Turrax peut également être utilisé pour préparer la dispersion d'Acryl-EZE. Les mélangeurs à cisaillement élevé qui ne génèrent pas de chaleur sont plus adaptés au processus plus court de 10 minutes et une émulsion antimousse (0,5% d'Acryl-EZE) est nécessaire pour une préparation correcte de la dispersion.

V-4. PROCÉDURE DE MÉLANGE :

- Déterminer la quantité d'Acryl-EZE (à 20% de solides) et d'eau nécessaire en fonction de la quantité de comprimés à pelliculer et du poids de pelliculage souhaité.

Exemple 1 : Pour pelliculer 10 kg de comprimés à un gain de poids nominal de 8% :

- 800 g d'Acryl-EZE.
 - 3200 g d'eau purifiée (température ambiante)
- Peser l'eau dans la cuve de mélange.
 - À l'aide d'un agitateur à hélice, mélanger l'eau pour former un vortex vigoureux.
 - Au besoin, peser l'émulsion antimousse et l'ajouter à l'eau.

- Peser l'Acryl-EZE et l'ajouter lentement au centre du vortex liquide en évitant l'engorgement et en maintenant le vortex.
- Continuer de mélanger pendant 20 minutes

(Remarque : Seulement 10 minutes de mélange sont nécessaires en cas de cisaillement élevé).

- Passer la dispersion sur un tamis de 250 microns avant le pelliculage.
- Veiller à toujours mélanger la dispersion pendant le pelliculage.
- La suspension doit être utilisée le jour de sa préparation, même si les données microbiennes de Colorcon indiquent une stabilité de la suspension pendant 72 heures en conditions contrôlées.
- Pour déterminer le gain de poids requis par rapport à la surface, contactez votre Représentant technique Colorcon.
- Lors du nettoyage des pistolets, il est important de s'assurer que les passages sont exempts de matériau de pelliculage résiduel susceptible de boucher l'orifice et de réduire le débit. Une brosse ou un tampon fin et doux peut être passés sur l'embout du pistolet pour s'assurer que tout le matériau de pelliculage est éliminé. Éviter d'utiliser des substances dures au risque d'endommager les pièces du pistolet.
- L'ensemble de l'équipement doit être rincé avec de l'eau déionisée à l'issue du nettoyage.

V-5. INSTRUCTIONS DE NETTOYAGE D'ACRYL-EZE :

Pour de meilleurs résultats, nettoyer l'équipement peu après la fin du pelliculage.

- Les résidus d'Acryl-EZE restant sur l'équipement de pelliculage peuvent être facilement nettoyés à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium légère (pH supérieur à 5,5). Le bicarbonate de sodium (NaHCO_3) est considéré comme un produit essentiellement non toxique et non irritant. De plus, il est répertorié

comme GRAS (généralement reconnu comme sûr) et répond aux exigences de l'USP, de la Pharmacopée britannique, de la Pharmacopée japonaise et la PhEur.

- Les turbines de pelliculage peuvent être nettoyées avec une solution de NaHCO₃ et de l'eau déionisée. Si la turbine est équipée d'un réservoir, remplir ce dernier d'une solution de nettoyage et laisser tourner dans la solution pendant 30 minutes.
- L'équipement de pulvérisation (pistolets et tuyaux) doit être démonté et plongé dans la solution de nettoyage pendant 30 minutes.

V-6. STABILITÉ DU PELLICULAGE GASTRO-RÉSISTANT (FICHE2)

Acryl-EZE® est un système de pelliculage acrylique gastro-résistant prêt à l'emploi, sous forme de poudre sèche dispersible dans l'eau permettant l'application d'un pelliculage gastro-résistant sur les formes orales solides, telles que : comprimés, granulés et micro-granules. Acryl-EZE combine les avantages d'un système de pelliculage complet et d'un polymère gastro-résistant mondialement reconnu (EUDRAGIT® L100-55*), ce qui lui permet de fournir une protection gastrique durable et reproductible.

*Copolymère d'acide méthacrylique de type C.

VI- ANNEXE 6 : LA TUBERCULOSE

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par un micro-organisme aérobie à croissance lente de la famille des mycobactériacées, qui comprend des formes pathogènes pour l'homme et l'animal, des formes occasionnellement pathogènes et des formes saprophytes non pathogènes. La mycobactérie la plus souvent à l'origine de la tuberculose humaine est *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* ou bacille de Koch ou BK), qui fait partie des mycobactéries du complexe *tuberculosis* comprenant également *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium canettii*.

La tuberculose est transmise par voie aérogène, c'est-à-dire d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire à une autre personne non infectée. L'infection se transmet à travers un aérosol de très petites gouttelettes de sécrétions bronchiques («droplet nuclei»), qui sont dispersées dans l'air lors de quintes de toux et inhalées par la personne saine en contact. Le risque de contamination dépend de la concentration des mycobactéries dans l'air ambiant, de la virulence des micro-organismes, de la durée d'exposition et de la réceptivité individuelle de la personne en contact.

Chez certains sujets exposés, les mycobactéries inhalées dans les voies respiratoires survivent et interagissent avec le système de défense immunitaire. Sur le plan clinique, la tuberculose primaire ou primo-infection est souvent asymptomatique. La majorité des sujets contaminés ne développent pas la tuberculose dans les suites immédiates de l'infection et peuvent rester sans aucun signe clinique de maladie pendant des mois ou des années. Une fois passée la phase initiale, les micro-organismes entrent dans une phase prolongée de latence, caractérisée par un ralentissement de leur métabolisme. Pour des raisons inconnues, 5% environ des infections progressent en quelques semaines ou quelques mois vers une tuberculose primaire. Le risque d'évolution vers la maladie est le plus élevé dans les mois qui suivent une infection récente et s'atténue au cours du temps.

La forme la plus répandue est la **tuberculose pulmonaire**, caractérisée par une toux lentement progressive sur des semaines ou des mois, dyspnée, fièvre, anomalies biologiques. Elle correspond à la réactivation des bacilles pouvant survenir à n'importe quel moment, favorisée par une baisse de l'immunité cellulaire : vieillissement, stress, malnutrition mais surtout immunodépression.

Il existe par ailleurs des formes extra pulmonaires : **la lymphadénite tuberculeuse** (les malades présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires de taille lentement progressive, parfois également une atteinte des ganglions médiastinaux et rétropéritonéaux), **la tuberculose pleurale** (généralement due à l'extension directe d'un infiltrat pulmonaire, plus rarement hématogène), **la tuberculose génito-urinaire** (s'accompagne d'une pyurie stérile à l'examen bactériologique de routine ou d'une hématurie asymptomatique), **la tuberculose osseuse** (s'observe plutôt chez les malades âgés et touche surtout la colonne vertébrale thoracique), **la méningite tuberculeuse** (se manifeste par une fièvre, des maux de tête, des troubles de la conscience et une altération rapidement progressive de l'état général), **la tuberculose miliaire** (résulte d'une dissémination hématogène diffuse des mycobactéries, elle reste l'une des formes les plus graves et de pronostic réservé, même sous traitement adéquat ; elle touche en priorité les enfants en bas âge, les personnes âgées et les sujets immunodéprimés).

VI-1. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES :

VI-1.1. CARACTÈRES BACTÉRIOLOGIQUES :

Le genre *Mycobacterium*, seul genre appartenant à la famille des *Mycobacteriaceae* dans l'ordre des Actinomycétales, est composé de plus de 90 espèces mycobactériennes. Ce sont des bacilles droits et incurvés, immobiles, ne formant ni spores ni capsules ; bactéries à Gram positif, aérobies, acido-alcool-résistante. Ce sont des pathogènes intracellulaires. *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* sont des bactéries à croissance lente et pathogènes. La définition actuelle du genre *Mycobacterium* repose sur la présence d'acides mycoliques (qui confèrent l'acido-alcool-résistance) et la valeur du contenu en guanine-

cytosine de l'ADN. Cependant, les acides mycoliques ne sont pas spécifiques des mycobactéries.

L'enveloppe mycobactérienne : elle est essentielle pour la croissance des mycobactéries et leur survie chez l'hôte en leur permettant de résister, lors de la contamination, aux défenses immunitaires de l'hôte. Sa forte teneur en lipides la rend particulièrement imperméable et lui confère une résistance à la plupart des antibiotiques et agents thérapeutiques courants.

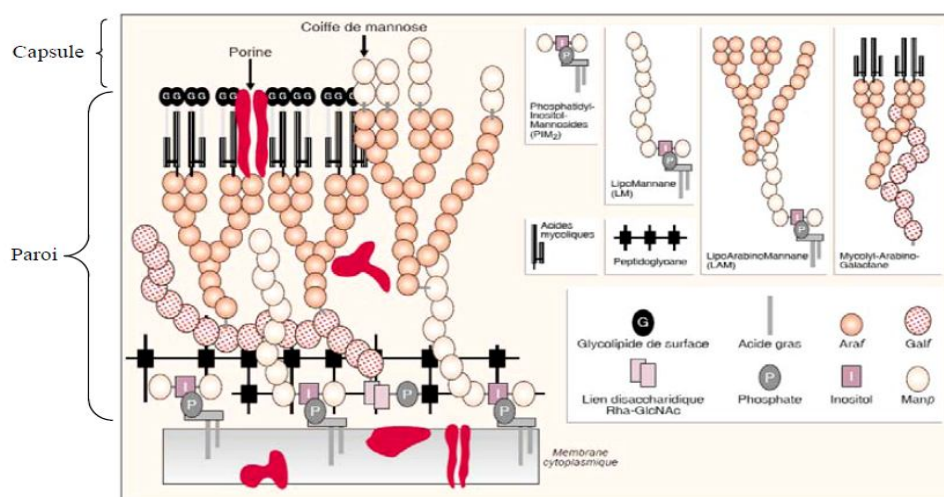


Figure 31: Représentation schématique de l'enveloppe mycobactérienne et de ses principaux constituants. **Araf** : arabinofuranose ; **Galf** : galactofuranose ; **Manp** : mannopyranose ; **Rha-GlcNAc** : Rhamnose-Glucosamine-*N*-acétyl.

VI-1.2. CIBLAGE THÉRAPEUTIQUE :

VI-1.2.1. Antituberculeux ciblant la biosynthèse de la paroi mycobactérienne :

L'isoniazide (INH) : Bien que son mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il est maintenant largement admis que l'INH agit principalement par un processus impliquant deux étapes intracellulaires, chacune d'elle faisant intervenir une enzyme de *M. tuberculosis*. Etape 1 : activation (oxydation) de l'INH par la catalaseperoxydase KatG. Etape 2 : inhibition

de la production des acides mycoliques par la forme active de l'INH. L'une des cibles préférentielles serait l'énoyl-ACP réductase (InhA).

L'éthionamide (ETH) : L'éthionamide agit comme une prodrogue en inhibant la biosynthèse des acides mycoliques après être activée par la protéine EthA, une flavoprotéine monooxygénée qui est l'une des causes des résistances observées sur des souches INH-résistantes.

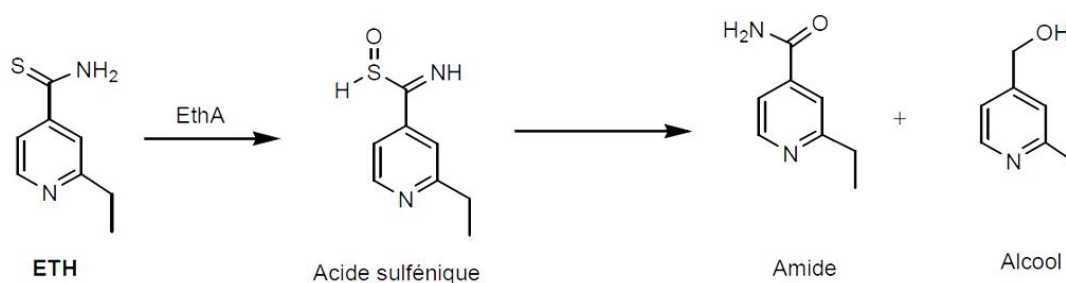


Figure 32: Schéma de l'oxydation de l'éthionamide par l'EthA.

L'éthambutol : Il inhibe la biosynthèse de l'arabinogalactane, polysaccharide majeur qui entre dans la composition de la membrane mycobactérienne.

VI-1.2.2. Antituberculeux inhibant la synthèse protéique mycobactérienne

La rifampicine : Elle inhibe la biosynthèse de l'ARN en agissant sur l'ARN polymérase ADN-dépendante mycobactérienne tout en épargnant les enzymes de l'hôte mammifère.

La streptomycine : inhibe principalement la biosynthèse des protéines bactériennes par action au niveau des sous-unités 30S des ribosomes.

La kanamycine, l'amikacine et la capréomycine : ces aminoglycosides inhibent la synthèse protéique en agissant sur le fonctionnement des ribosomes mycobactériens.

VI-1.2.3. Antituberculeux sans cibles définies

Le pyrazinamide (PZA), l'acide p-aminosalicylique (PAS).

VI-1.3. MÉCANISMES DE RESISTANCE [92] :

Le développement d'une résistance au sein des populations de « souche bacillaire sauvage » résulte de l'action combinée de deux phénomènes : les **mutations spontanées** dans le chromosome de *M. tuberculosis* suivies de la **sélection des mutants** par une chimiothérapie inadéquate. Plusieurs antibiotiques tels que l'isoniazide, l'éthionamide et le pyrazinamide, sont administrés sous forme de prodrogues et sont ensuite activés par une protéine du bacille. Ainsi, les mutations peuvent survenir à deux niveaux : dans le gène codant pour la cible de l'antibiotique utilisé ou son promoteur, ou bien dans le gène qui permet l'activation de la molécule (une mutation dans le gène *katG* peut conduire à une résistance à l'isoniazide). Une même protéine peut être responsable de l'activation de plusieurs molécules ; ainsi, une mutation dans le gène qui lui est associé se traduit par une résistance à plusieurs molécules (une mutation dans le gène *ethA* est responsable de la résistance à l'INH et à l'ETH).

Par ailleurs, plusieurs facteurs expliquent la résistance naturelle du bacille tuberculeux à l'égard de nombreux antibiotiques :

- Le caractère hydrophobe de son enveloppe cellulaire qui agit comme barrière de perméabilité.
- La présence dans le bacille d'enzymes capables de modifier certains médicaments, notamment par hydrolyse.
- L'existence de nombreux systèmes d'excrétion potentiellement capables d'assurer une « élimination des médicaments » hors du bacille.

VI-2. ÉPIDÉMIOLOGIE

VI-2.1. LA TUBERCULOSE DANS LE MONDE [93, 94] :

Maladie contagieuse se propageant par voie aérienne, la tuberculose est liée à la pauvreté (promiscuité) et touche surtout les jeunes adultes. La très grande majorité des décès a lieu dans le monde en développement. Elle constitue un problème mondial majeur de santé publique.

En 2009, il a été dénombré **9,4 millions** de nouveaux cas de tuberculose dont 1,1 million chez des personnes vivant avec le VIH ; le nombre de décès s'élevait à **1,7 million de personnes** dont 380 000 séropositifs (soit 4 700 morts par jour). Le taux d'incidence mondiale est retombé à **137 cas pour 100 000 en 2009** après avoir atteint un record de 142 pour 100 000 en 2004. Le taux décroît, mais trop lentement. Le taux global de succès thérapeutique a atteint son **plus haut niveau à 87%** en 2008. Depuis 1995, les stratégies Halte à la tuberculose et DOTS de l'OMS ont permis de **soigner 41 millions de personnes et d'éviter 6 millions de décès**. Des études ont démontré une corrélation étroite entre la tuberculose et le VIH.

La **tuberculose multirésistante** (tuberculose MR) est une forme de la maladie difficile et coûteuse à soigner, qui ne répond pas aux traitements classiques de médicaments de première intention. En 2009, la tuberculose MR représentait **3,3 %** des nouveaux cas de tuberculose. En 2010, les données collectées par l'OMS font état **des plus hauts taux de tuberculose MR** jamais enregistrés, avec des records de 28% des nouveaux cas dans certaines parties de l'ex-Union soviétique. De nombreux pays ont développé des **plans de lutte contre la tuberculose MR**, mais la réponse au niveau mondial est toujours insuffisante.

On parle de **tuberculose ultrarésistante** (tuberculose UR) lorsque la résistance aux médicaments de seconde intention s'installe lors d'un traitement de la forme multirésistante de la maladie. Des cas confirmés de tuberculose UR ont été recensés dans **58 pays** en 2010.

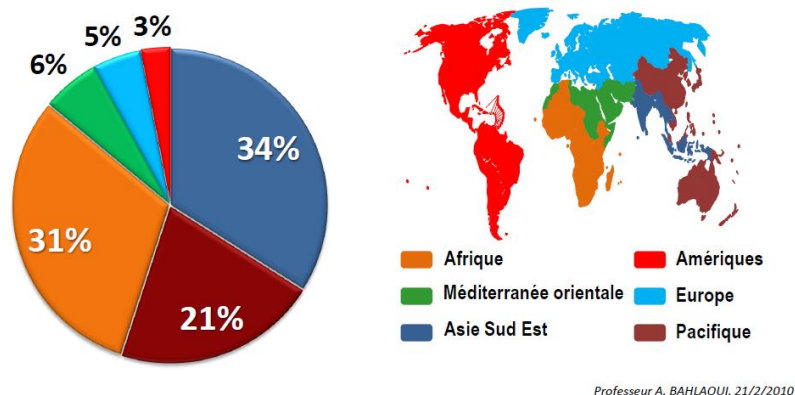


Figure 33 : Prévalence de tuberculose dans le monde.

✓ Nouveau test de diagnostic totalement automatisé [95] :

Un test de diagnostic «minute», plus rapide et plus fiable que l'antique examen utilisé dans les pays en voie de développement, a été approuvé récemment par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Sa diffusion devrait permettre, en diagnostiquant plus tôt les malades, de briser la chaîne de transmission de cette infection longue et difficile à traiter. «La mise en œuvre de ce test pourrait entraîner un triplement du nombre de cas de tuberculose résistante diagnostiqués et un doublement du nombre de cas de tuberculose associée au VIH diagnostiqués dans les zones à forte prévalence de ces deux infections», précise l'OMS.

VI-2.2. LA TUBERCULOSE AU MAROC [96] :

Maladie à déclaration obligatoire, la tuberculose est un problème majeur de santé publique au Maroc, sa prise en charge est assurée par le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT). En 2009, il a été enregistré 26 059 nouveaux cas de tuberculose, d'où une incidence 82,7 par 100 000 habitants (la plus forte incidence parmi les maladies à déclaration obligatoire). Les incidences les plus élevées sont souvent enregistrées dans les grandes agglomérations (régions du grand Casablanca, de Rabat-Salé-Zemmour-Zaer, de Fes-Boulemane et du Gharb). Le poumon reste la localisation de prédilection. 70% des cas sont identifiés dans ces zones les plus urbanisées et les plus peuplées. Les données de la surveillance montrent que 70% des cas de tuberculose ont un âge compris entre 15 et 45 ans. 80% ont un âge inférieur à 45 ; l'âge moyen des cas notifiés est de l'ordre de 34 ans. En général, 59 % des cas enregistrés sont du genre masculin et 41% du genre féminin. Le taux de létalité chez les malades tuberculeux en cours du traitement est actuellement de 2%, avec des variations de 1 à 4% selon les régions.

Tableau LXXX : Évolution u nombre de nouveaux cas de tuberculose au Maroc sur la période 2000-2009.

Année	2000		2002		2004		2006		2009	
	Cas	Taux d'incidence	Cas	Taux d'incidence	Cas	Taux d'incidence	cas	Taux d'incidence	Cas	Taux d'incidence
	28852	100,5	28673	96,3	26 161	93,8	26 099	85,1	26 059	82,7

Source Ministère de la Santé.

VI-2.2.1. Vaccination:

Composante du Programme National d'immunisation (PNI), la vaccination est effectuée à la naissance. Elle doit être poursuivie partout dans le pays par le PNI et, particulièrement, durant les journées nationales de vaccination. La vaccination indiscriminée lors de la première année scolaire est maintenue dans le cadre du Programme d'Hygiène Scolaire et universitaire pour rattraper, à l'âge de 7 ans, les enfants non vaccinés ou mal vaccinés. Le vaccin utilisé est celui de l'Institut Pasteur.

Tableau LXXXI: Couverture vaccinale par le BCG en 2009 dans le cadre du programme national d'immunisation.

Age	Nombre d'enfants vaccinés		Total
	Milieu urbain	Milieu rural	
0 à 11 mois	343 769	301 393	645 162
12 à 23 mois	570	720	1290
24 à 59 mois	62	96	158

Source Ministère de la Santé.

VI-2.2.2. Tuberculose et mortalité.

La part de la tuberculose pulmonaire dans les causes de décès enregistrées durant l'année 2008.

Tableau LXXXII : Tuberculose et mortalité en 2008 au Maroc.

	Sexe masculin	Sexe féminin	Total
Mortalité générale	1,7%	0,9%	1,4%
Mortalité des enfants de moins de 1 an	0,1%	0,2%	0,15%
Mortalité de sujets âgés de 5 à 19 ans	0,5%	1,5%	1%
Mortalité de sujets âgés de 15 à 64 ans	2,6%	1,5%	2,2%
Mortalité de sujets de plus de 65 ans	1,2%	0,5%	0,9%

Source Ministère de la Santé.

La prise en charge des tuberculeux, qui peut durer de 6 à 18 mois, se fait dans des centres spécialisés de diagnostic de la tuberculose du ministère de la Santé. Les consultations tardives et la non-observance des traitements sont à l'origine de la résistance de la tuberculose au Maroc.

VI-3. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE [97, 98] :

Le traitement correct de la tuberculose permet non seulement de guérir les malades atteints mais également d'interrompre la transmission des germes des malades aux personnes saines. Les populations de mycobactéries contiennent cependant des germes naturellement résistants aux antituberculeux. Le risque de création de souches résistantes justifie les 4 principes fondamentaux du traitement standardisé de la tuberculose:

- le choix initial d'une quadruple association,
- le traitement prolongé,
- le choix d'associations médicamenteuses fixes,
- le contrôle assidu de l'observance avec la possibilité de recourir à un traitement directement supervisé.

Le choix de l'association médicamenteuse et du schéma thérapeutique est étroitement lié aux caractéristiques du cas à traiter : le site de la tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire), la sévérité de la maladie (risque vital et/ou risque de handicap secondaire sévère), la présence ou non de mycobactéries du groupe M. tbc à la culture, l'histoire d'un traitement antérieur.

Le traitement est précédé par un certain nombre d'examen : **Recherche du germe, identification et antibiogramme, Examens biologiques** (dosage initial des transaminases, de la créatinine et de l'acide urique ; en prévision d'éventuels effets secondaires), le **Test HIV**.

L'OMS préconise une stratégie thérapeutique standardisée destinée principalement aux pays en développement. Les cinq médicaments antituberculeux majeurs sont: l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide, l'éthambutol, et la streptomycine.

L'isoniazide et la rifampicine sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de bacilles. La streptomycine est efficace contre les germes en multiplication rapide. L'éthambutol est bactériostatique. Le pyrazinamide est actif en milieu acide contre les bacilles intracellulaires. En association à 3 autres antituberculeux majeurs, il permet de raccourcir la

durée du traitement. La pénétration des antituberculeux dans les méninges et le liquide céphalorachidien est aléatoire. Elle est bonne pour l'isoniazide et le pyrazinamide, moins bonne pour la rifampicine, la streptomycine et l'éthambutol, qui pénètrent surtout lorsque les méninges sont enflammées, soit lors des stades précoces de la maladie. Ces éléments pharmacocinétiques ont été déterminants pour définir les schémas thérapeutiques actuellement standardisés par catégories de cas.

Les médicaments sont prescrits en une seule prise quotidienne, de préférence le matin à jeun, pour assurer une résorption optimale et obtenir un taux sérique élevé.

Tableau LXXXIII : Catégorie de traitement en fonction de la présentation clinique [97].

Catégorie de traitement	Tuberculose	Schémas thérapeutiques ^a	
		Phase initiale ^b	Phase de continuation ^b
I	IA tuberculose pulmonaire bacillaire; tuberculose extra-pulmonaire bacillaire	2 EHRZ (SHRZ)	4 HR 4 H3R3
	IB tuberculose du système nerveux central	2 EHRZ (SHRZ)	10 HR 10 H3R3
II	Retraitement: Rechute, Echec de traitement, Traitement après interruption	2 SHRZE / 1 HRZE	5 HRE 5 H3R3E3
III	Tuberculose chronique, résistante ou multirésistante	Centres spécialisés	

^a Code pour le traitement de la tuberculose: chaque médicament antituberculeux a une abréviation: **E** = éthambutol, **H** = isoniazide, **R** = rifampicine, **Z** = pyrazinamide, **S** = streptomycine. Le nombre devant l'abréviation définit la durée du traitement en mois.

^b Prise quotidienne ou intermittente 3 fois par semaine.

WHO / CDS / TB / 2003.313 Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs, third edition, Revision approved by STAG, June 2004

Tableau LXXXIV : Dosage des antituberculeux standards chez l'enfant et l'adulte en administration quotidienne ou intermittente [97].

Médicament	Dosage journalier		Dosage intermittent (3x/sem.)	
	Enfant	Adulte	Enfant	Adulte
Isoniazide	5 mg/kg max. 300 mg	5 mg/kg max. 300 mg	10 mg/kg max. 900 mg	10 mg/kg max. 900 mg
Rifampicine	10 mg/kg	10 mg/kg max. 600 mg	10 mg/kg max. 600 mg	10 mg/kg max. 600 mg
Pyrazinamide	25–30 mg/kg	25–30 mg/kg max. 2 g	40 mg/kg max. 2 g	40 mg/kg max. 2 g
Ethambutol	15 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg max. 2 g	30 mg/kg max. 2 g

WHO / CDS / TB / 2003.313 Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs, third edition, Revision approved by STAG, June 2004

VI-4. TUBERCULOSE RÉSISTANTE ET MULTIRÉSISTANTE [99] :

Lorsque la résistance est limitée à l'INH, la poursuite pendant 6 mois d'une trithérapie (R + E + Z) avec, éventuellement, le maintien de l'isoniazide permet d'obtenir les mêmes taux de guérison qu'en l'absence de résistance. La tuberculose multirésistante est définie comme une résistance simultanée à l'isoniazide et à la rifampicine. Sa mortalité est élevée et elle nécessite un traitement de 18 mois, voire davantage, avec une association d'antibiotiques qui doit être déterminée cas par cas par un spécialiste, sur la base de l'antibiogramme. Lorsqu'un patient est suspect de tuberculose multirésistante, une association empirique de 6 antibiotiques: H + R + E + Z + un aminoglycoside + une fluoroquinolone doit être débutée en attendant le résultat des antibiogrammes.

Tableau LXXXV : Médicaments utilisables dans le traitement de la tuberculose multirésistante (MDR TB).

Médicaments de première ligne	Injectables	Fluoroquinolones	Bactériostatiques	Autres
<ul style="list-style-type: none"> - Isoniazide) - (Rifampicine) - Pyrazinamide - Ethambutol 	<ul style="list-style-type: none"> - Streptomycine, Amikacine - Capreomycine - Kanamycine 	<ul style="list-style-type: none"> - Ciprofloxacine, Ofloxacine, Levofloxacine, Moxifloxacine, Gatifloxacine, Sparfloxacine 	<ul style="list-style-type: none"> - Ethionamide, Prothionamide - Cycloserine - PAS 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifabutine - Amoxicilline / ac. clavulanique - Linezolid - Clarithromycine - Thiacetazone - Isoniazide intermittent à haute dose

Comme pour toute maladie chronique, il est difficile de maintenir la motivation du patient une fois les symptômes disparus et de conduire jusqu'à son terme un traitement long (6 mois), comportant un nombre important de comprimés. Ceci d'autant plus que les effets indésirables sont parfois plus importants que les symptômes de la maladie elle-même. Il n'est donc pas étonnant qu'entre 20 et 50% des patients, selon les études, interrompent prématurément le traitement ou réduisent spontanément les doses de médicaments. Pour un meilleur contrôle de l'observance, l'OMS préconise un traitement directement supervisé (DOT = *directly observed therapy*) et l'usage d'associations médicamenteuses fixes. Le DOT signifie que le patient avale ses comprimés sous les yeux d'un témoin spécialement formé à cette fonction.



RÉSUMÉ :

Titre : Développement pharmaceutique d'un comprimé pelliculé gastro-résistant en remplacement d'une forme générique dragéifiée.

Auteur : KOUGNASSOUKOU TCHARA PATA-ETING

Directeur de thèse : Pr. Yahya BENSOUDA.

Mots clés : Comprimé, Éthionamide, Pelliculage, Dragéification, Médicament Générique.

Les comprimés dragéifiés semblent aujourd'hui désuètes. L'objet de cette thèse est une optimisation qui a consisté à développer une forme pelliculée gastro-résistante pour remplacer un comprimé dragéifié contenant de l'éthionamide, commercialisé sous le nom d'ETHIONAL®. L'objectif second est la validation de la méthode d'identification et de dosage du principe actif dans la nouvelle formule à développer. Nous avons débuté ce travail par une étude diagnostique rétrospective des cinq derniers lots d'ETHIONAL®, Cette étude dont l'objectif était de rechercher formellement les défauts d'ETHIONAL®, fut ensuite élargie à treize autres produits enrobés afin de confirmer le diagnostic et de commencer à dessiner les caractéristiques du modèle à atteindre. Après cette phase diagnostique, nous abordâmes la phase du développement galénique du noyau par la méthode classique. A cette étape, nos tentatives nous ont conduits à trois formules successives. La dernière, Formule3 a présenté des caractéristiques très satisfaisantes, raison pour laquelle elle fut retenue pour être validée. Après validation du noyau, nous passâmes à la phase de développement du pelliculage. Ici, il s'est agit de déterminer la formule optimale de la pellicule et de rédiger le mode opératoire de la préparation du liquide d'enrobage ainsi que le procédé d'enrobage.

La formule complète des comprimés pelliculés obtenue, a fait l'objet d'une validation qui a montré que les comprimés respectent le cahier de charges et les normes de la *Pharmacopée*.

La dernière étape de notre travail, la validation analytique, a démontré que notre méthode d'identification et de dosage de l'éthionamide dans la nouvelle formule est valide. Ceci nous permet de conclure que ce travail a atteint ses objectifs.

ملخص

العنوان: تطوير صيدلاني لقرص مغلف مقاوم لعصارة المعدة مكان شكل جنيس ملابس

الكاتب: كوكناسوكو تشارا باطا إيتين

مدير الأطروحة: د. يحيى بنسودة.

الكلمات الأساسية: قرص , إيثوناميد , تكسية , تغليف , جنيس تلبيس .

تبدو الأقراص الملبسة الآن بالية . إن الغرض الرئيسي من هذه الأطروحة هو التحسين و ذلك بتطوير شكل القرص المغلف المقاوم لعصارة المعدة عوض الشكل الجنيس الملبس الذي يحتوي على إيثوناميد، والمسوق حاليا تحت اسم إيثونال® من قبل المختبرات الدوائية كالينيك . وطلب منا أيضا في هذه الأطروحة، توثيق مصداقية تقنية التعيين وجرعة الجهر الفعال في الصيغة الكيميائية الجديدة التي سيتم تطوير . للقيام بذلك، بدأنا عملنا بدراسة تشخيصية استعدادية للتشغيليات الخمس الأخيرة للإيثونال® . ومددت في وقت لاحق هذه الدراسة التي كان هدفها البحث عن عيوب المنتج إيثونال®، إلى 13 منتجات أخرى مغلقة للتأكد من التشخيص الذي سبق والبدء في رسم ملامح النموذج المراد الوصول إليه . بعد مرحلة التشخيص، تأتي مرحلة التطوير الجالينوسي للنواة بواسطة الطريقة الكلاسيكية . خلال هذه المرحلة، جهودنا أدت إلى الحصول على ثلاث صيغ متعاقبة . عرضت الصيغة الثالثة خصائص مرضية للغاية، لذا تم اختيارها لتوثيق مصدقيتها . بعد هذا التوثيق للنواة، مررنا إلى مرحلة تطوير التغليف . في هذه المرحلة يتم تحديد الصيغة الأمثل للتغليف وتحرير طريقة تحضير تركيبة السائل التكسية وعملية التكسية .

تم توثيق مصداقية الصيغة الكاملة للأقرص المغلفة ، والتي أظهرت أن الأقرص تحترم جميع المواصفات والمقاييس المعتمدة بدفتر التحملات و المنصوص بها في علم تحضير الأدوية .

الخطوة الأخيرة من عملنا ألا و هي توثيق المصداقية التحليلية، أظهرت أن تقنية التعيين وجرعة إيثوناميد في الصيغة الجديدة فعالة . مما يمكننا الاستنتاج أن هذا العمل قد حقق أهدافه .

Abstract

Title: Pharmaceutical development of a gastro-resistant film coated tablet instead of a generic sugar-coated form.

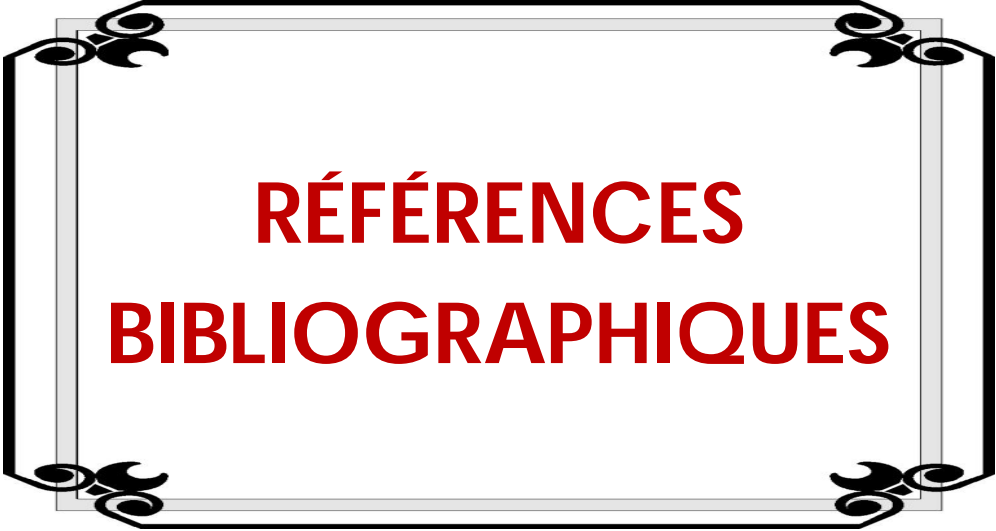
Author: KOUGNASSOUKOU TCHARA PATA-ETING

Director of thesis: Dr. Yahya BENSOUDA.

Keywords: Tablet, Ethionamide, Film coating, Sugar coating, Generic drug.

The sugar-coated tablets are now seemed outdated. The main objective of this thesis is an optimization, which consisted in developing a gastro-resistant film coated tablet. The new formulation will replace a sugar-coated ethionamide tablet, currently marketed under the name of ETHIONAL®. The second objective is the validation of the method of identification and assay of the active ingredient in the new formula to be developed. To do this, we started this work by a retrospective diagnostic study of the last five batches of ETHIONAL ®. This study whose objective was to investigate formally defects of ETHIONAL ®, was later extended to thirteen other coated products to confirm the diagnosis previously made and start drawing the features of the model to achieve. After the diagnostic phase, we reached the stage of formulation development of the core by the classical method. During this phase, our efforts led us to three successive formulas. The last one, Formula 3, presented very satisfactory characteristics; this is why it was chosen to be validated. After the validation of the core's formula, we moved on to the filming development phase. Here it comes to determining the optimal formula of the film and to write the procedure of preparing the coating liquid and the coating process.

The complete formula of the resulting film-coated tablets has been validated. This validation showed that the tablets comply at any points with the specifications and standards of the *Pharmacopoeia*. The last step of our work, the analytical validation, showed that our method of identification and determination of ethionamide in the new formula is valid. This allows us to conclude that this work has achieved its objectives.



**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. **A. Le Hir, J-C. Chaumeil, D. Brossard.** Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9 ed. Paris: ELSEVIER / MASSON; 2009.
2. **Pascal Wehrlé, Valérie Laurelle Bancel.** PHARMACIE GALENIQUE: Formulation et Technologie Pharmaceutique. Maloine ed. Paris: Maloine; 2007.
3. **James W. McGinity, Felton LA,** editors. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008.
4. **Cole G,** editor. Pharmaceutical Coating Technology. London, UK: Taylor & Francis Ltd.; 1995.
5. **Jennifer B. Dressman, Lennernäs H,** editors. Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment. New York • Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
6. **Robert O. Williams III, David R. Taft, McConville JT,** editors. Advanced Drug Formulation Design to Optimize Therapeutic Outcomes. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008.
7. **A. Djiane, Y. Bensouda, V. Bettevy, V. Bourgeois, A. Combes, P. Duchene , et al.** Formulation et génériques. I. Aspects généraux. STP pharma pratiques. 2001;11(6):305-12.
8. **Bühler V.** Generic Drug Formulations. Chemicals BF, editor.; 1998.
9. **Boudendouna AH.** Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée. Toulouse: Institut National Polytechnique de Toulouse.; 2010.

10. **Reddy Sunil, Panakanti Pavan kumar, Kandagatla Rajanarayana, Rao YM.** Formulation and Release Characteristic of a Bilayer Matrix Tablet Containing Glimepride Immediate Release Component and Metformin Hydrochloride as Sustained Release Component. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology.* 2010;3(1):851-9.

11. **A. Djiane, Y. Bensouda, V. Bettevy, V. Bourgeois, A. Combes, P. Duchene, et al.** Formulation et génériques. II. Approche pharmaceutique du développement d'un médicament générique. *STP pharma pratiques* 2001;11(6):314-20.

12. **Niazi SK.** Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products. Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press LLC.

13. **PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENCYCLOPEDIA.** Third ed. Norwich, New York, USA: William Andrew, Inc.; 2007.

14. **Gibson M,** editor. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation/ Second Edition.* Second ed. New York, NY USA: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.

15. **Gibson M,** editor. *PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form.* 1 ed. Boca Raton, Florida: Interpharm/ CRC; 2004.

16. **Dakshina Murthy Chilukuri, Gangadhar Sunkara, Young D,** editors. *Pharmaceutical Product Development: In Vitro-In Vivo Correlation.* 1 ed. New York, NY USA: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007.

17. **Bill Bennett, Cole G,** editors. *Pharmaceutical Production: An engineering guide.:* Institution of Chemical Engineers (IChemE); 2003.

18. **Wüthrich P.** Conception de la forme galénique: Approche physico-chimique, mathématique et statistique d'optimisation – Préformulation – Formulation et Biodisponibilité. In: Pharmacie JdlAd, editor. ORLEANS; 2010. p. 26.
19. **Goole J.** Développement et évaluation de microcomprimés flottants à libération prolongée. Bruxelles: Université Libre de Bruxelles; 2008.
20. **Swarbrick J.** Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. In: Informa Healthcare USA I, editor. Third ed. New York,: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007.
21. **Dominique Collombier.** Plans d'expérience factoriels: Construction et propriétés des fractions de plans. 1st ed. J. M. Ghidaglia, Lascaux P, editors. Heidelberg, GERMANY: Springer; 1996.
22. **Tinsson W.** Plans d'expérience: Constructions et analyses statistiques. 1st ed.: SPRINGER; 2010.
23. **Piot S.** MÉDICAMENT ESSENTIEL MULTISOURCE : Étude de stabilité en conditions réelles. Clermont-Ferrand (France): Université de Clermont I; 1997.
24. **Organisation Mondiale de la Santé,** Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale, Ministère de la Santé, Fédération Nationale des Pharmaciens, Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Enquête sur les Prix des Médicaments au Maroc. Rabat (MAROC): OMS; 2004 Contract No.: Document Number|.
25. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multisource (génériques) : manuel à

l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique. Genève (Suisse): OMS; 2008
Contract No.: Document Number|.

26. AFSSAPS, Ministère du Travail d'EedlSF. Bonnes pratiques de fabrication. In: AFSSAPS., editor. Paris: Journal Officiel (France); 2011. p. 4267.

27. Rowe P. Essential Statistics for the Pharmaceutical Sciences. Southern Gate, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd,; 2007.

28. Alex Dmitrienko, Christy Chuang-Stein, D'Agostino R, editors. Pharmaceutical Statistics Using SAS®: A Practical Guide. 1 ed. Cary, North Carolina, USA: SAS Institute Inc.,; 2007.

29. Sanford Bolton, Bon C, editors. Pharmaceutical Statistics: Practical and Clinical Applications. Fourth, Revised and Expanded ed. New York, NY USA: MARCEL DEKKER, INC.; 2004.

30. Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Brossard D. Pharmacie galénique. 9 ed. MASSON, editor. PARIS: Elsevier Masson; 2009.

31. Niazi SK, editor. HANDBOOK OF Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Semisolid Products. Boca Raton (Florida), London, New York, Washington D.C.: CRC Press LLC; 2004.

32. Niazi SK, editor. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing: Formulations Compressed Solid Products. Second ed. New York,; Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.

33. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Quinn ME, editors. Handbook of Pharmaceutical Excipients. SIXTH ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2009.

- 34. Shayne Cox Gad**, editor. PHARMACEUTICAL MANUFACTURING HANDBOOK: Production and Processes. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2008.
- 35. Ashok Katdare, Chaubal MV**, editors. Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems. New York: Taylor & Francis Group, LLC; 2006.
- 36. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D.** Excipients et matériaux de conditionnement. Pharmacie galénique (9e édition). 9 ed. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 36-117.
- 37. Ribet J.** Fonctionnalisation des excipients : Application à la comprimabilité des celluloses et des saccharoses. LIMOGES: Université de LIMOGES; 2003.
- 38. Andrew A. Signore, Jacobs T**, editors. Good Design Practices for GMP Pharmaceutical Facilities. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group; 2005.
- 39. Timothy M. Crowder, Anthony J. Hickey, Margaret D. Louey, Orr N.** A Guide to Pharmaceutical Particulate Science. Interpharm/CRC; 2003.
- 40. Alexander T. Florence, Siepmann J**, editors. Modern Pharmaceutics: Basic Principles and Systems. Fifth ed. New York: James Swarbrick; 2009.
- 41. Miyamoto H.** The Particle Design of Cellulose and the Other Excipients for a Directly Compressible Filler-Binder. KONA Powder and Particle Journal. 2008(26):142-52.
- 42. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Schwartz JB**, editors. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: Tablets. SECOND, REVISED AND EXPANDED ed. NEW YORK· BASEL· HONG KONG: MARCEL DEKKER, INC.; 1989.

- 43. Herbert A. Lieberman, Leon Lachman, Schwartz JB,** editors. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: Tablets. NEW YORK· BASEL· HONG KONG: MARCEL DEKKER, INC.; 1990.
- 44. Sittig M.** PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ENCYCLOPEDIA. Second ed. Westwood, New Jersey, USA.: Noyes Publications; 1988. p. 589-91.
- 45. Levin M,** editor. Pharmaceutical Process Scale-Up. New York, USA: Marcel Dekker, Inc.; 2002.
- 46. Levin M,** editor. Pharmaceutical Process Scale-Up. Second ed. Boca Raton, Florida: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2006.
- 47. James I. Wells, Rubinstein MH,** editors. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY: Controlled Drug Release. Chichester, West Sussex, ENGLAND: ELLIS HORWOOD LIMITED; 2005.
- 48. Karen Baxter,** editor. Stockley's Drug Interactions: Pocket Companion 2010. 1st ed. London . Chicago: Pharmaceutical Press; 2010.
- 49. Benali M.** Prédiction des interactions substrat/liant lors de la granulation : Etude expérimentale dans un mélangeur à fort taux de cisaillement -Approches thermodynamiques par simulation moléculaire. Toulouse: INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE; 2006.
- 50. Djuric D.** Continuous granulation with a twin-screw extruder. DUSSELDORF: Universität Düsseldorf; 2008.

- 51. Boudiaf Y.** Etude de l'influence des paramètres physicochimiques du liquide de mouillage sur le procédé de granulation par voie humide. Nancy: Université Henri POINCARÉ; 2009.
- 52. Bouillon-Camara A-L.** Exploitation du procédé de granulation humide en mélangeur haute vitesse. NANCY: Institut National Polytechnique de Lorraine; 2005.
- 53. Pringuet A.** Granulation d'une poudre d'anatase par voie colloïdale. Etude de formulations pour l'élaboration de sphères poreuses millimétriques. Limoges: Université de Limoges; 2010.
- 54. Parikh DM,** editor. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Second ed. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group, LLC; 2005.
- 55. Giry K.** Impact du changement de procédé de granulation humide sur les caractéristiques pharmaceutiques des grains et des comprimés: Procédé monophasique versus procédé séquentiel. Limoges: Université de Limoges; 2007.
- 56. Gauthier X.** Comparaison de deux techniques de séchage en granulation humide. Nancy: Université de Nancy; 2003.
- 57. Bouklouze .A, Digua. K.** Démarche statistique de la validation analytique dans le domaine pharmaceutique (Méthodologie et exemple pratique). Les technologies de Laboratoire. 2006(1):20-5.
- 58. Joachim Ermer, Miller JHM,** editors. Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005.

- 59. Robert A Nash, Wachter AH**, editors. *Pharmaceutical Process Validation: An International Third Edition. Third, Revised and Expanded ed.* New York, USA: Marcel Dekker, Inc.; 2003.
- 60. Bouklouze A., Cherrah Y.** Validation des Procédures Analytiques Selon la Nouvelle Approche Basée sur L'erreur Totale (Profile d'Exactitude). *Les technologies de Laboratoire.* 2009(14):4-11.
- 61. Frachon A.** Modélisation et Simulation Numérique de la Compression en Matrice de Poudres Métalliques. Grenoble: Institut National Polytechnique de Grenoble; 2010.
- 62. Turton R.** Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. *Powder Technology.* 2008;181(2):186-94.
- 63. Bodson C.** Application de la technologie analytique des procédés dans l'étude de l'homogénéité de mélanges de poudres pour compression directe. Liège: Université de Liège; 2007.
- 64. Muzzio FJ, Shinbrot T, Glasser BJ.** Powder technology in the pharmaceutical industry: the need to catch up fast. *Powder Technology.* 2002;124(1&2):1-7.
- 65. Knight PC.** An investigation of the kinetics of granulation using a high shear mixer. *Powder Technology.* 1993;77(2):159-69.
- 66. Bruno C. Hancock, Joshua T.Colvin, Matthew P. Mullarney, Zinchuk AV.** The Relative Densities of Pharmaceutical Powders, Blends, Dry Granulations, and Immediate-Release Tablets. *Pharmaceutical Technology.* 2003(April):64-80.

- 67. Giry K, Viana M, Genty M, WÄ¼thrich P, Chulia D.** Switch from single pot to multiphase high shear wet granulation process, influence of the volume of granulation liquid in a pilot scale study. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*. 2009;48(8):1293-301.
- 68. Cantor SL, Kothari S, Koo OMY.** Evaluation of the physical and mechanical properties of high drug load formulations: Wet granulation vs. novel foam granulation. *Powder Technology*. 2009;195(1):15-24.
- 69. Tardos GI, Khan MI, Mort PR.** Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technology*. 1997;94(3):245-58.
- 70. Anthony Armstrong N, Patel AN, Jones TM.** Relationship between porosity and water content of dicalcium phosphate tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 1988;48(1à3):173-7.
- 71. Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ.** Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology*. 2001;117(1&2):3-39.
- 72. Wildeboer WJ, Litster JD, Cameron IT.** Modelling nucleation in wet granulation. *Chemical Engineering Science*. 2005;60(14):3751-61.
- 73. Jacob M, A.D. Salman MJH, Seville JPK.** Chapter 9 Granulation equipment. *Handbook of Powder Technology: Elsevier Science B.V.*; 2007. p. 417-76.
- 74. Knight PC.** Agglomeration processes, phenomena, technologies, equipment. *Powder Technology*. 2003;129(1à3):161.

75. **Venkataramana R, Kapur PC, Gupta SS.** Modelling of granulation by a two-stage auto-layering mechanism in continuous industrial drums. *Chemical Engineering Science.* 2002;57(10):1685-93.
76. **Hornaert F, Wauters PAL, Meesters GMH, Pratsinis SE, Scarlett B.** Agglomeration behaviour of powders in a Lödige mixer granulator. *Powder Technology.* 1998;96(2):116-28.
77. **Chitu TM, Oulahna D, Hemati M.** Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties. *Powder Technology.* 206(1-2):25-33.
78. **Cavinato M, Bresciani M, Machin M, Bellazzi G, Canu P, Santomaso AC.** Formulation design for optimal high-shear wet granulation using on-line torque measurements. *International Journal of Pharmaceutics.* 387(1&2):48-55.
79. **Simons SJR, A.D. Salman MJH, Seville JPK.** Chapter 27 Liquid bridges in granules. *Handbook of Powder Technology: Elsevier Science B.V.; 2007.* p. 1257-316.
80. **Goldszal A, Bousquet J.** Wet agglomeration of powders: from physics toward process optimization. *Powder Technology.* 2001;117(3):221-31.
81. **Mortier SvTrsFC, De Beer T, Gernaey KV, Vercruyse J, Fonteyne M, Remon JP, et al.** Mechanistic modelling of the drying behaviour of single pharmaceutical granules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 80(3):682-9.
82. **Mortier SvTrsFC, De Beer T, Gernaey KV, Remon JP, Vervaet C, Nopens I.** Mechanistic modelling of fluidized bed drying processes of wet porous granules: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 79(2):205-25.

- 83. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG.** Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;48(1):91-114.
- 84. Nieuwmeyer FJS, van der Voort Maarschalk K, Vromans H.** Granule breakage during drying processes. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007;329(1&2):81-7.
- 85. Rimpiläinen V, Heikkinen LM, Vauhkonen M.** Moisture distribution and hydrodynamics of wet granules during fluidized-bed drying characterized with volumetric electrical capacitance tomography. *Chemical Engineering Science*.75(0):220-34.
- 86. Saleh K, Guigon P, A.D. Salman MJH, Seville JPK.** Chapter 7 Coating and encapsulation processes in powder technology. *Handbook of Powder Technology*: Elsevier Science B.V.; 2007. p. 323-75.
- 87. Suzzi D, Radl S, Khinast JG.** Local analysis of the tablet coating process: Impact of operation conditions on film quality. *Chemical Engineering Science*.65(21):5699-715.
- 88. Johanne Brisson, Manon Genin, Tabib N.** Les défauts de fabrication des comprimés. PHARMATERM^{MD} : Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique 2006;17(2):6.
- 89. Nusim SH,** editor. *Active Pharmaceutical Ingredients: Development, Manufacturing, and Regulation*. Florida: Taylor & Francis Group; 2005.
- 90. Tommaso A. Vannelli, Alina Dykman, Montellano PROd.** The Antituberculosis Drug Ethionamide Is Activated by a Flavoprotein Monooxygenase. *JBC (THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY)*. 2002;277(April 12):12824-29.

91. **Cairns D.** Essentials of Pharmaceutical Chemistry. Third ed. London: Pharmaceutical Press; 2008.
92. **F. Brossier, N. Veziris, C. Truffot-Pernot, V. Jarlier, Sougakoff W.** Molecular Investigation of Resistance to the Antituberculous Drug Ethionamide in Multidrug-Resistant Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis. American Society for Microbiology. 2011;55:355-60.
93. **(OMS) OMdlS.** Statistiques sanitaires mondiales 2009. Genève (Suisse): OMS; 2009 Contract No.: Document Number|.
94. **Santé Omdl.** 2010/2011: TUBERCULOSE: Faits et chiffres sur la tuberculose. Genève (Suisse): OMS; 2010 Contract No.: Document Number|.
95. **Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J, Janssens JP.** Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires.28(6):823-33.
96. **Santé MMdl.** Santé en chiffres : 2009. Rabat: Ministère de la Santé :Division de la Planification et des Etudes; 2009 Contract No.: Document Number|.
97. **Geneviève Nicoleta, Thierry Rochata, Zellwegerb J-P.** Traitement de la tuberculose. Forum Med Suisse. 2003(22):506-16.
98. **Gini Williams,** Edith Alarcon, Sirinapha Jittimane, Mariam Walusimbi, Maruschka Sebek, Evita Berga, et al. Best practice for the care of patients with tuberculosis: a guide for low-income countries. PARIS: Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires; 2007.

99. B.N. Vedha Hari, Karuna Priya Chitra, Ramadevi Bhimavarapu, Prabhu Karunakaran, N. Muthukrishnan, Rani BS. Novel Technologies: A weapon against tuberculosis Indian Journal of Pharmacology. 2010;42(6):338-44.

LES PHARMACOPÉES :

Pharmacopée européenne 7^{ème} ; Edition (PhE 7).

Pharmacopée américaine (USP ; Edition 2011).



SERMENT DE GALIEN

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة

- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله

العظيم

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- ❖ D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie, à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

أطروحة رقم: 56

سنة : 2012

تطوير صيدلي لقرص معدي مقاوم مغلف
باستبدال شكل جنييس ملبس

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : كوكناسوكو تشارا باطا إيتين
المزاد في: 08 يناير 1986 بلومي (طوكو)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة
الكلمات الأساسية: قرص - إيثيوناميد - تغليف - تلبيس - جنييس.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة
مشرف	السيد: يحيى بنسودة أستاذ في الصيدلة الجالينوسية
أعضاء	{ السيد: وجدي معزوزي أستاذ في الإنعاش والتخدير السيد : جمال الدين بوقادي أستاذ في علم الصيدلة
عضو مدعو	السيد: سليم كرماي صيدلي مسؤول