



Département de pharmacie

N°D'ORDRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 02 Juillet 2017

En Vue De L'obtention Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Thème :

*Développement et formulation d'un comprimé non enrobé
(cas d'un Générique de Diclofénac Sodique), contrôle
pharmacotechnique et équivalence in vitro (test de
dissolution)*

Réalisé par :

M^r. BENDOU Slimane

et

M^r. AMMOUR Akli

Encadré par :

Dr. KESSAL Fetta

Composition de jury :

Dr. CHELLIK Yazid	MAHU	Faculté de Médecine UFAS	Président de jury
Dr. MOUHOUB Latifa	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Examinatrice
Dr. KESSAL Fetta	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Promotrice

Promotion : 2016/2017

REMERCIEMENTS

Nous remercions d'abord Dieu de nous avoir donné la santé, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements :

- À notre promotrice Dr KESSAL Fetta maitre assistante en Pharmacie Galénique, chargée de cours à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, pour sa patience, son aide, ainsi que ses précieux conseils et ses encouragements.
- Aux ingénieures de laboratoire de Galénique, Mlle Ouiza et Mme Zohra, pour l'aide qu'ils nous ont apportée durant notre travail.
- À Dr MAMOU Marzouk, maitre assistant en Chimie Analytique, ainsi que toute l'équipe du laboratoire de chimie analytique, pour leur aide durant nos travaux.
- À Dr CHELLIK Yazid maitre assistant en Pharmacie Galénique à l'université Ferhat Abbas de Sétif, pour son aide à la réalisation de notre travail.
- À l'équipe du laboratoire NovoNordisk-ALDAPH de Tizi Ouzou, à leur tête Mr Benoi, pour leur aide durant nos contrôles.
- Aux membres de jury, qui ont accepté d'examiner notre travail.
- À toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de notre mémoire de fin d'étude.

Dédicaces



- ✍ *A mes très chers parents pour tous leurs sacrifices pour nous, et à la mémoire de mes chers grands-parents.*
- ✍ *A mes chers frères et sœurs.*
- ✍ *A mes neveux; Wissam, Amine, Aymene et Said.*
- ✍ *A toute la grande famille BENDOÛ et la famille GALLOUZE.*
- ✍ *A tous mes amis(es).*
- ✍ *A toute l'équipe de l'association PHARMAVENIR.*
- ✍ *A tous ceux qui me sont chers.*

Je dédie ce travail.

Slimane



Dédicaces



J'ai l'honneur de dédier le fruit de mes années d'étude à ceux qui ont sacrifié leurs bons moments pour m'éclairer le chemin de succès et de la réussite. A ceux qui m'ont donné la vie, symbole de beauté, de fierté, de sagesse et de patience, mes très chers parents que DIEU les protège

Mes très chers frères et sœur : SALAH, BILAL et Malika

Ma très chère tante : Ouardia, son mari Amrane et leur fils AMAR

A la mémoire de mes grands-parents qui ont quitté ce monde, DIEU tout puissant accueille leurs âmes en son vaste paradis.

Toute ma famille paternelle et maternelle

Et à tous mes ami(e)s internes ou autres sans exception pour tous les moments de joies et de peines qu'on a passés ensemble.

Akli



Table des Matières

Liste des abréviations	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	xi
Introduction générale et problématique	1
Objectifs	3

Partie Théorique

CHAPITRE I : Généralités sur le Médicament

1. Définition du médicament	4
2. Composition du médicament	4
2.1. Principe actif	4
2.2. Excipient	4
3. Types de médicaments	5
3.1. Médicament princeps	5
3.2. Médicaments génériques	5
3.2.1. Définition	5
3.2.1. Types de génériques	6
3.2.1.1. Copie-copie	6
3.2.1.2. Médicament essentiellement similaire	6
3.2.1.3. Médicament assimilable	6
3.2.2. Intérêts d'un médicament générique	6
3.2.3. Qualité d'un médicament générique	7
4. Cycle de vie d'un médicament	7
4.1. Princeps	7
4.2. Générique	8
5. Procédure en Algérie	9

5.1. Décision d'enregistrement	9
5.2. Processus d'enregistrement en Algérie.....	9
5.3. Exonération dans le cas d'un médicament générique.....	10

CHAPITRE II : Formulation et Développement d'un Comprimé non enrobé

1. Introduction	12
2. Formulation et développement	13
2.1. Généralités	13
2.2. Les excipients (ou adjuvants)	14
2.2.1. Généralités	14
2.2.2. Qualités requises pour un excipient	14
2.2.3. Différentes classes d'excipients	15
2.2.4. Le choix des excipients	18
3. La granulation	18
3.1. Définition	18
3.2. Différents types de granulation	19
3.2.1. La granulation par voie sèche.....	20
3.2.2. La granulation humide	21
3.2.2.1. Généralités	21
3.2.2.2. Les différentes étapes	22
3.2.2.3. Les avantages et les inconvénients de la granulation humide	25
3.3. Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur le grain	25
4. La compression	27
4.1. Généralités	27
4.2. Le matériel utilisé	28
4.3. Le principe	30
4.4. Contrôles pharmacotechniques effectués sur les comprimés	31

4.4.1. Humidité résiduelle	31
4.4.2. Masse moyenne	32
4.4.3. Uniformité de masse	32
4.4.4. Résistance à la rupture ou contrôle de dureté	33
4.4.5. Temps de désagrégation	33
4.4.6. Contrôles dimensionnels	34
4.4.7. Friabilité	35
4.4.7. Test de sécabilité	35
4.4.8. Contrôle macroscopique	36
4.4.9. Dissolution in vitro	36

CHAPITRE III : Biodisponibilité et Bioéquivalence

1. Rappel biopharmaceutique.....	37
2. Biodisponibilité	38
2.1. Définition	38
2.2. Types de biodisponibilité	38
2.3. Profil de biodisponibilité	39
2.4. Les facteurs influençant la biodisponibilité	40
2.5. Intérêt de la notion de biodisponibilité	42
3. Bioéquivalence	43
3.1. Définition	43
3.2. Notions d'équivalence	43
4. Biodisponibilité et bioéquivalence	44
5. Les méthodes d'étude de bioéquivalence	45
6. Essais de biodisponibilité in vitro: dissolution et désagrégation	45

CHAPITRE IV : Le Test de Dissolution

1. Introduction.....	47
2. Définitions.....	48

2.1 La Dissolution	48
2.2 Essai de dissolution.....	48
3. Mécanisme de dissolution	48
4. Place des essais de dissolution	49
4.1 En préformulation	49
4.2 En développement ou formulation	49
4.3. En contrôle de routine	50
5. Facteurs intervenant dans la dissolution	50
5.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule	50
5.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité	50
5.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution	51
5.2. Facteurs liés à la formulation	53
5.3. Facteurs liés aux processus de fabrication	54
6. Développement des essais de dissolution	54
6.1. Introduction	54
6.2. Propriétés physico-chimiques	55
6.3. Choix de l'appareillage	55
6.4. Choix du milieu de dissolution	56
6.5. Choix du volume du milieu	58
6.6. Choix de la vitesse de rotation	58
6.7. Choix de la méthode du dosage	58
6.8. Choix des temps et du nombre de prélèvements	58
6.9. Choix des autres paramètres	59
7. Comparaison des profils de dissolution in vitro	60
7.1. Méthodes de comparaison.....	62

Partie Pratique

Introduction.....	64
-------------------	----

Partie I : Matériel et Méthodes

1. Formulation et fabrication de 3 lots de comprimés non enrobés du Diclofénac Sodique	65
1.1. Matériel	65
1.1.1. Matière première.....	65
1.1.2. Appareillage et autres matériels	67
1.2. Méthodes	67
1.2.1. Etapes de la granulation	69
1.2.2. Mélange en phase externe des grains	69
1.2.3. Compression	69
2. Les tests pharmacotechniques effectués sur les granulés et les comprimés non enrobés des 3 lots fabriqués de Diclofénac de sodium	70
2.1. Tests effectués sur les granulés	70
2.2.1. Perte à la dessiccation	70
2.2.2. Humidité résiduelle	70
2.2.2. Analyse granulométrique	71
2.2.2.1. Mode opératoire	71
2.2.2.2. Interprétation des résultats	71
2.2. Tests effectués sur les 4 lots de comprimé	72
2.2.1. Contrôle macroscopique	72
2.2.1.1. Mode opératoire	72
2.2.1.2. Critères d'interprétation des résultats	72
2.2.2. Dimension des comprimés	73
2.2.2.1. Mode opératoire	73
2.2.2.2. Critères d'interprétation des résultats	73
2.2.3. Test d'uniformité de masse	73

2.2.3.1. Mode opératoire	73
2.2.3.2. Critères d'acceptation	74
2.2.4. Test de dureté ou de résistance à la rupture	74
2.2.4.1. Mode opératoire	74
2.2.4.2. Critères d'interprétation des résultats	75
2.2.5. Test de friabilité des comprimés non enrobés	75
2.2.5.1. Mode opératoire	75
2.2.5.2. Critères d'acceptation	76
2.2.6. Test de désagrégation ou de délitement des comprimés	76
2.2.6.1. Mode opératoire	76
2.2.6.2. Critères d'acceptation	76
2.2.9. Test de Dissolution	77
2.2.9.1. Matériel	77
2.2.9.2. Méthodes	81
2.2.9.2.1. Essais de dissolution sur le médicament princeps	81
2.2.9.2.2. Essais de dissolution sur les comprimés des 3 lots fabriqués.....	82
2.2.9.2.3. Comparaison des profils de dissolution des 3 lots fabriqués avec le princeps.....	85

Partie II : Résultats et Discussions

1. Résultats	86
1.1. Tests effectués sur les granulés	86
1.1.1. Perte à la dessiccation et humidité résiduelle.....	86
1.1.2. Analyse granulométrique	86
1.2. Tests effectués sur les 3 lots de comprimés	88
1.2.1. Contrôle Macroscopique	88
1.2.2. Dimension des Comprimés	91
1.2.3. Test d'uniformité de masse	92

1.2.4. Test de Dureté	93
1.2.5. Test de Friabilité	95
1.2.6. Test de Désagrégation.....	96
1.2.7. Test de Dissolution	96
2. Discussions des résultats.....	104
2.1. Récapitulatif des résultats des tests effectués.....	104
2.2. Discussions des résultats obtenus	106
2.3. Contraintes et insuffisances de notre étude.....	107
Conclusion générale.....	109

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

USP 39 : United State Pharmacopoeia 39 (Pharmacopée Américaine 39^{ème} édition).

Ph EUR 7.0 : Pharmacopée Européenne 7.0.

CTD : Commun Technical Document.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

CECOMED : Centre Collaborateur OMS pour la Conformité du Médicament.

LNCPP : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.

MSPRH : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

C_{max} : Concentration maximale.

T_{max} : Temps maximal.

AUC : Area Under the concentration Curve (Aire sous la courbe)

FDA : Food and Drug Administration.

BP : Pharmacopée britannique.

rpm : Rotations par minute.

HPLC : Chromatographie en phase liquide haute performance.

JP : La Pharmacopée Japonaise.

EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments.

BCS : Système de Classification Biopharmaceutique.

IVIVC : Corrélation In Vitro In Vivo.

DS : Diclofénac Sodique.

PA : Principe actif.

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

C_p : Comprimé(s).

Liste des tableaux

Tableau 01 : Avantages et inconvénients de la granulation humide.	25
Tableau 02 : Essai d'uniformité de masse des formes solides, décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.....	32
Tableau 03 : Système de classification biopharmaceutique (BCS)	61
Tableau 04 : les classes des PA selon la BCS.	61
Tableau 05 : Listes des excipients utilisé pour la formulation des 3 lots.	66
Tableau 06 : Matériel utilisé pour la préparation et des granulés et comprimés	67
Tableau 07 : Matière première pour un comprimé de Diclofénac de Sodium (50 mg).	68
Tableau 08 : Matière première pour un comprimé d'environ 600 mg dosé théoriquement à 42,85 mg de Diclofénac Sodique des 3 lots fabriqués.	68
Tableau 09 : Essai d'uniformité de masse des formes solides, décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.....	74
Tableau 10 : Autre appareillages utilisés dans la dissolution et le dosage des solutions	78
Tableau 11 : Verreries et autres matériels utilisés dans la dissolution et le dosage des solutions	79
Tableau 12 : Réactifs utilisés dans la dissolution et le dosage des solutions	80
Tableau 13 : Conditions chromatographiques de la méthode de dosage.	83
Tableau 14 : critères d'acceptation du test de dissolution de comprimé à libération retardée ; étape tampon ; Pharmacopée Européenne 7.0.	85
Tableau 15 : la Perte à la dessiccation et humidité résiduelle des 3 lots fabriqués.....	86
Tableau 16 : Résultats du contrôle macroscopique des Cp du lot 1 (0.83%)	88
Tableau 17 : Résultats du contrôle macroscopique des Cp du lot 2 (4%).....	89
Tableau 18 : Résultats du contrôle macroscopique des Cp du lot 3 (5%).....	90
Tableau 19 : Dimensions des Cp des 3 lots.....	91
Tableau 20 : Masses individuelles des 20 Cp des 3 lots pesés pour l'essai d'uniformité de de masse.....	92
Tableau 21 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp des 3 lots	93

Tableau 22 : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp des 3 lots	94
Tableau 23 : Masse totale de 10 Cp de chacun des 3 lots avant et après le test de friabilité ..	95
Tableau 24 : Perte de masse des 10 Cp de chacun des 3 lots après le test de friabilité	95
Tableau 25 : Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chacun des 3 lots	96
Tableau 26 : Pourcentages dissous de Diclofénac Sodique par les Cp du lot 1 au cours de l'étape B1 du test de dissolution	97
Tableau 27 : Pourcentages dissous de Diclofénac de sodium par les Cp du lot 2 au cours de l'étape B1 du test de dissolution.	99
Tableau 29 : Pourcentages dissous de Diclofénac de sodium par les Cp du princeps au cours de l'étape E1 du test de dissolution.	101
Tableau 28 : Pourcentages dissous de Diclofénac de sodium par les Cp du lot 3 au cours de l'étape E1 du test de dissolution.	100
Tableau 30 : Pourcentages moyens dissous de Diclofénac de sodium par les Cp des 3 lots fabriqués et les Cp du princeps au cours de l'étape E1 du test de dissolution. .	103
Tableau 31 : Le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 entre les 3 lots fabriqués et le princeps.	103
Tableau 32 : Synthèse des résultats des tests réalisés sur les 3 lots et le princeps.....	105

Liste des figures

Figure 01 : Missions des différentes parties prenantes à la décision d'enregistrement d'un médicament en Algérie.....	10
Figure 02 : Les étapes du processus de mise en comprimé.....	12
Figure 03 : Différents mode de granulation d'un mélange de poudre.	19
Figure 04 : Principe du compactage.....	20
Figure 05 : États de liaison de l'eau avec les particules d'un solide pulvérulent.....	21
Figure 06 : Granulateur oscillant.....	24
Figure 07 : Schéma de l'entonnoir utilisé pour l'essai d'écoulement décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.	27
Figure 08 : Schéma des différentes phases de compression sur machine alternative	29
Figure 09 : Schéma d'une machine à comprimer rotative	29
Figure 10 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative.....	29
Figure 11 : Schéma de la compression uniaxiale.	30
Figure 12 : Exemples de formats de comprimés.	31
Figure 13 : Appareil de désagrégation.	33
Figure 14 : Appareil de désagrégation décrit à la Pharmacopée Européenne7.0.....	34
Figure 15 : Schéma de principe de l'essai de friabilité des comprimés	35
Figure 16 : Évolution de concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament.	39
Figure 17 : Equivalence thérapeutique de médicaments.	44
Figure 18 : Processus de dissolution du principe actif.....	48
Figure 19 : Structure du Diclofénac Sodique	65
Figure 20 : Dessiccateur halogène (HB43-S - METTLER TOLEDO).....	70
Figure 21 : pied à coulisse.....	73
Figure 22 : Duromètre (SOTAX HT 10 V2.13/1.35).....	75
Figure 23 : Friabilimètre (ERWEKA).....	75
Figure 24 : Appareil de désagrégation (ERWEKA ZT72).....	76
Figure 25 : Appareil de dissolution marque SOTAX AT7 smart.	77
Figure 26 : Histogramme des poids des refus en fonction de l'ouverture des tamis	87
Figure 27 : Courbe des poids des refus en fonction de l'ouverture des tamis	87
Figure 28 : Images photographiées des 2 faces (a, b) et du côté (c) d'un Cp du lot 1.....	88

Figure 29 : Images photographiées des 2 faces (a, b) et du côté (c) d'un Cp du lot 2.	89
Figure 30 : Images photographiées des 2 faces (a, b) et du côté (c) d'un Cp du lot 3.	90
Figure 31 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du lot 1.	98
Figure 32 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du lot 2.	99
Figure 33 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du lot 3.	100
Figure 34 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du princeps.	102
Figure 35 : Profils de dissolution moyens à l'étape B1 des Cp des 3 lots et le princeps.	103

**INTRODUCTION
GENERALE
&
PROBLEMATIQUE**

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées et génériquées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides.

Parmi ces formes solides, les plus utilisées sont les comprimés non enrobés qui représentent aujourd'hui environ la moitié des médicaments administrés à l'homme. Ce qui leur donne la grande part de développement par l'industrie pharmaceutique.

Le développement galénique d'un comprimé non enrobé réside essentiellement dans le choix qualitatif et quantitatif des excipients et le choix de procédé de fabrication, afin d'aboutir à une meilleure libération et mise en disposition du principe actif vis-à-vis de l'organisme. Et pour une meilleure réponse aux critères de contrôle qualité.

Ainsi, les tests pharmacotechniques occupent une place importante dans le contrôle de qualité des comprimés non enrobés, ils s'assurent avec les tests physico-chimiques et biologiques, la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

Dans l'industrie pharmaceutique, le test de dissolution est un élément primordial dans le contrôle qualité des médicaments afin de garantir la performance des lots de production, et la sélection de la formulation au cours du développement, et ils permettent de former une idée sur la biodisponibilité d'un médicament.

Par conséquent, les tests de dissolution in vitro traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais en plus joue un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits.

Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la reproductibilité de la formulation et pour aider à déterminer la bioéquivalence.

Ces tests peuvent dans certains cas être conçus pour déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non.

Le point de départ de ce travail a été le développement et la fabrication de 3 lots de comprimés non enrobés d'environ 600 mg dosé à 42,85 mg en Diclofénac sodique, avec 3 pourcentages différent du liant (0.83, 4, et 5 %), ces derniers sont soumis aux tests de contrôle pharmacotechniques des comprimés non enrobés décrits par la pharmacopée Européenne 7.0 et la pharmacopée américaine 39, afin d'abord, de mettre le point sur l'influence du pourcentage du liant sur la qualité pharmacotechnique des comprimés non enrobés fabriqués.

Ensuite par le biais de test de dissolution in vitro effectué sur le médicament princeps de Diclofénac sodique et les 3 lots fabriqués, comparer leurs cinétiques de dissolution dans le but d'orientation vers la formule qui semble donner des résultats satisfaisants par rapport au princeps.

Pour aboutir à notre objectif nous avons adopté le schéma suivant :

- Une partie théorique qui traite brièvement quatre chapitres : Généralités sur les médicaments, Formulation et développement d'un comprimé non enrobé, Biodisponibilité et bioéquivalence, et le test de dissolution.
- Une partie pratique répartie en deux chapitre : le chapitre matériels et méthode qui décrit dans sa première partie les protocoles et les méthodes suivis pour la formulation et la fabrication des 3 lots de comprimés, et dans la deuxième, les contrôle pharmacotechniques effectués sur les 3 lots, et le test de dissolution effectué sur le princeps (Voltarène Cp 50mg gastro-résistant). Et le chapitre résultats et discussion qui présente les résultats des tests effectués, leurs interprétations et discussions.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de pharmacie galénique en collaboration avec le laboratoire de chimie analytique de la faculté de médecine de l'UMMTO, et le laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de médecine de l'UFAS, ainsi que le laboratoire NovoNordisk-ALDAPH, en se référant à la pharmacopée américaine (USP39) et la pharmacopée Européenne (Ph EUR 7.0).

OBJECTIFS

Objectifs :

Les objectifs de ce présent travail sont :

- Dans un premier lieu, se familiariser avec les différentes opérations pharmaceutiques servant à mettre au point un granulé puis un comprimé.
- S'initier à la formulation et développement d'un comprimé non enrobé mais aussi aux contrôles in process et sur les produits intermédiaires ainsi que sur les produits finis, par la fabrication de 3 lots de comprimés non enrobés de Diclofénac Sodique avec des pourcentages différents du liant dans leur formulation, et le contrôle pharmacotechnique de ces derniers dans l'objectif de mettre le point sur l'influence du pourcentage de liant sur la qualité du comprimé.
- Puis comparer ses 3 lots fabriqués entre eux même par le biais de test de dissolution pour confirmer l'influence du pourcentage du liant sur la cinétique de dissolution prévoyant ainsi sa biodisponibilité.
- Ensuite comparer aussi par le biais de test de dissolution la cinétique de dissolution des 3 lots fabriqués avec celle du princeps (Voltarène Cp 50mg gastro-résistant), dans l'objectif de choisir la formulation qui présente une équivalence, ou d'orienter le développement pour une autre formulation équivalente.

**PARTIE
THEORIQUE**

CHAPITRE I
GENERALITES
SUR LE
MEDICAMENT

1. Définition du médicament :

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il est administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions organiques. [1]

2. Composition du médicament :

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain qui est le principe actif, et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients. [2]

2.1. Principe actif :

Toute substance pharmacologiquement active au niveau de l'organisme, établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de la capacité du patient, généralement en très faible concentration dans le médicament par rapport aux excipients. [2]

2.2. Excipient :

C'est une substance auxiliaire inerte sur le plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

La pharmacopée européenne définit un excipient comme : tout composant autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur aux principe(s) actif(s) ou d'entrer dans la composition de vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés de produits telles que la stabilité, le profile biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. [2]

On discerne plusieurs types d'excipients, dans le cas d'un comprimé nous distinguons :

- ✓ **Diluant** : phase continue qui permet la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- ✓ **Liants** : permettent au mélange de poudre d'être cohésif, et assure la formulation des comprimés.

- ✓ **Colorants** : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- ✓ **Edulcorant** : excipients qui assurent la modification du goût, permettant de rendre une préparation agréable et de masquer le goût amer d'un principe actif.
- ✓ **Intermèdes** : substances qui entrent dans formulation des médicaments en assurant sa stabilité intrinsèque.
- ✓ **Conservateurs** : substances destinées à empêcher la dégradation physique, chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament. [3]

3. Types de médicaments :

On distingue deux types de médicaments, princeps (molécule de référence) et les génériques.

3.1. Médicament princeps :

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet, lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à celui de la molécule mère, fabriqué avec la même molécule active, et qui prend ensuite la nomination autre que princeps, « médicament génériques ». [3]

3.2. Médicaments génériques :

3.2.1. Définition :

On désigne par « produit pharmaceutique générique », toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national, dont au moins un dosage de la même forme a été enregistré conformément aux dispositions du présent décret, et qu'il n'est pas différent par rapport au médicament de référence.

Un produit pharmaceutique générique est considéré comme essentiellement similaire au produit pharmaceutique original, lorsqu'à la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontré par des études appropriées de biodisponibilité. [5]

Par conséquent un médicament générique est une « stricte copie » du médicament original, appelé princeps, dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il répond aux mêmes critères de qualité, d'efficacité, de sécurité et d'innocuité que le produit de référence.

Le laboratoire générique peut donc s'affranchir de toutes les études de toxicités ; mutagénèses, et cancérogénèses, ce qui représente un gain de temps non négligeable. [6]

3.2.1. Types de génériques :

3.2.1.1. Copie-copie :

C'est un type de médicament qui est conforme au médicament original, présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Généralement produit par le même laboratoire pharmaceutique. [9]

3.2.1.2. Médicament essentiellement similaire :

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [9]

3.2.1.3. Médicament assimilable :

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. [9]

3.2.2. Intérêts d'un médicament générique :

- Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie.
- Accessibilité financière pour la population.
- Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.
- L'impératif de sécurité d'approvisionnement pour que l'Algérie soit indépendante de l'étranger vis-à-vis du médicament.
- Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.
- Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.

- Création de postes de travail. [9]

3.2.3. Qualité d'un médicament générique :

Les critères de détermination d'un médicament générique sont :

- La qualité de la matière première.
- La stabilité du produit.
- La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre au point.

La bioéquivalence se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités. [9]

4. Cycle de vie d'un médicament

4.1. Princeps

Globalement, le cycle de vie d'un médicament princeps peut être représenté par trois grandes étapes :

- ✓ **Conception** : Elle a lieu au sein du laboratoire de recherche et développement en étroite collaboration avec les laboratoires de contrôle, c'est la phase où se font les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, le procédé de fabrication...etc. Elle aboutit à la réalisation d'un lot « prototype », dont les unités serviront aux essais cliniques. [7]
- ✓ **Fabrication** : Le produit initialement conçu à l'échelle du laboratoire, passe à la fabrication à l'échelle industrielle « scale-up ». Des lots, de tailles plus importantes, seront ensuite produits, en respectant rigoureusement les informations contenues dans le protocole de validation des procédés de fabrication, et mis à disposition des patients, une fois que leur qualité ait été jugée satisfaisante. [7]
- ✓ **Autorisation de Mise sur le Marché** : Une fois les essais cliniques concluants, le produit est candidat à la mise sur le marché, pour cela, le fabricant dépose auprès de

l'autorité compétente, un dossier CTD (commun technical document) comportant les parties suivantes :

- Partie 1 : non obligatoire, elle dépend des spécificités de la région ;
- Partie 2 : résume toutes les autres parties ;
- Partie 3 : qualité ;
- Partie 4 : efficacité ;
- Partie 5 : sécurité.

Ce dossier est minutieusement examiné et évalué par l'autorité réglementaire du pays, et avec l'avis d'experts, la demande d'autorisation peut être acceptée ou refusée. [7]

4.2. Générique

De même que le princeps, le médicament générique passe par les mêmes étapes, dans son cycle de vie, il existe cependant quelques différences. Lors de la conception, les choix concernant la forme galénique, la voie d'administration, les excipients, les matériaux de conditionnement, sont établis, par le biais des renseignements tirés du produit princeps.

Quant aux choix des procédés de fabrication, ils demeurent propre à chaque fabricant, lors de l'étape de conception, l'étude doit prendre en compte les propriétés physico-chimiques du (des) principe(s) actif(s), des excipients, et des interactions susceptibles d'exister entre eux, ainsi que les conditions de leur survenue.

Les données disponibles à partir du princeps ne sont nullement négligeables car il représente la référence en matière de qualité, sécurité et efficacité.

L'objectif est donc d'aboutir à un prototype qui soit strictement équivalent à sa référence. [7]

5. Procédure en Algérie :

5.1. Décision d'enregistrement

La mise sur le marché d'un médicament en Algérie est conditionnée par une décision d'enregistrement dans la nomenclature nationale conformément aux articles 174,175 et 176 de la loi N°08-13 du 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi du N°85-05 du 16 février 1985

relative à la protection et la promotion de la santé. Elle est accordée par le ministre de la santé après avis de la commission nationale de nomenclature.

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques a été désigné pour la première fois comme centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments (CECOMED) en 2003, avec pour missions la formation pharmaceutique d'une part et l'expertise et le contrôle de qualité des médicaments d'autre part. Il a été redésigné comme tel en 2005, en 2009 (LNCPP, 2012).

C'est pourquoi, en Algérie, le LNCPP est considéré comme laboratoire de référence en matière de contrôle de médicament, il procède au contrôle systématique de tous les lots de médicaments importés, et à la validation des laboratoires de contrôle dont doit disposer tout fabricant de médicaments en Algérie pour avoir ensuite le pouvoir de libérer chaque lot produit. [7]

5.2. Processus d'enregistrement en Algérie

La demande d'enregistrement d'un médicament produit en Algérie est adressée à la direction de la pharmacie du MSPRH. (Figure N° 01)

Le ministère chargé de la santé par le biais de la direction de la pharmacie et du médicament est l'administration chargée du contrôle, dans un cadre réglementaire, régissant l'utilisation, la distribution et la production des médicaments. Elle est chargée en coordination avec le LNCPP de :

- L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle des médicaments ;
- L'homologation des dispositifs médicaux ;
- La révision et le renouvellement des décisions d'enregistrement ;
- Le suivi du contrôle de la qualité (contrôle de chaque lot de produit pharmaceutique importé avant sa commercialisation) ;
- L'inspection des établissements de production pharmaceutique pour la délivrance des autorisations d'exploitation, ainsi que la validation des sites de production et des laboratoires de contrôle. Ce dernier élément représente un prérequis pour tout projet de fabrication. Cette décision est délivrée pour une durée de cinq années renouvelable,

permettant ainsi une révision et une actualisation des données scientifiques et techniques. [7]

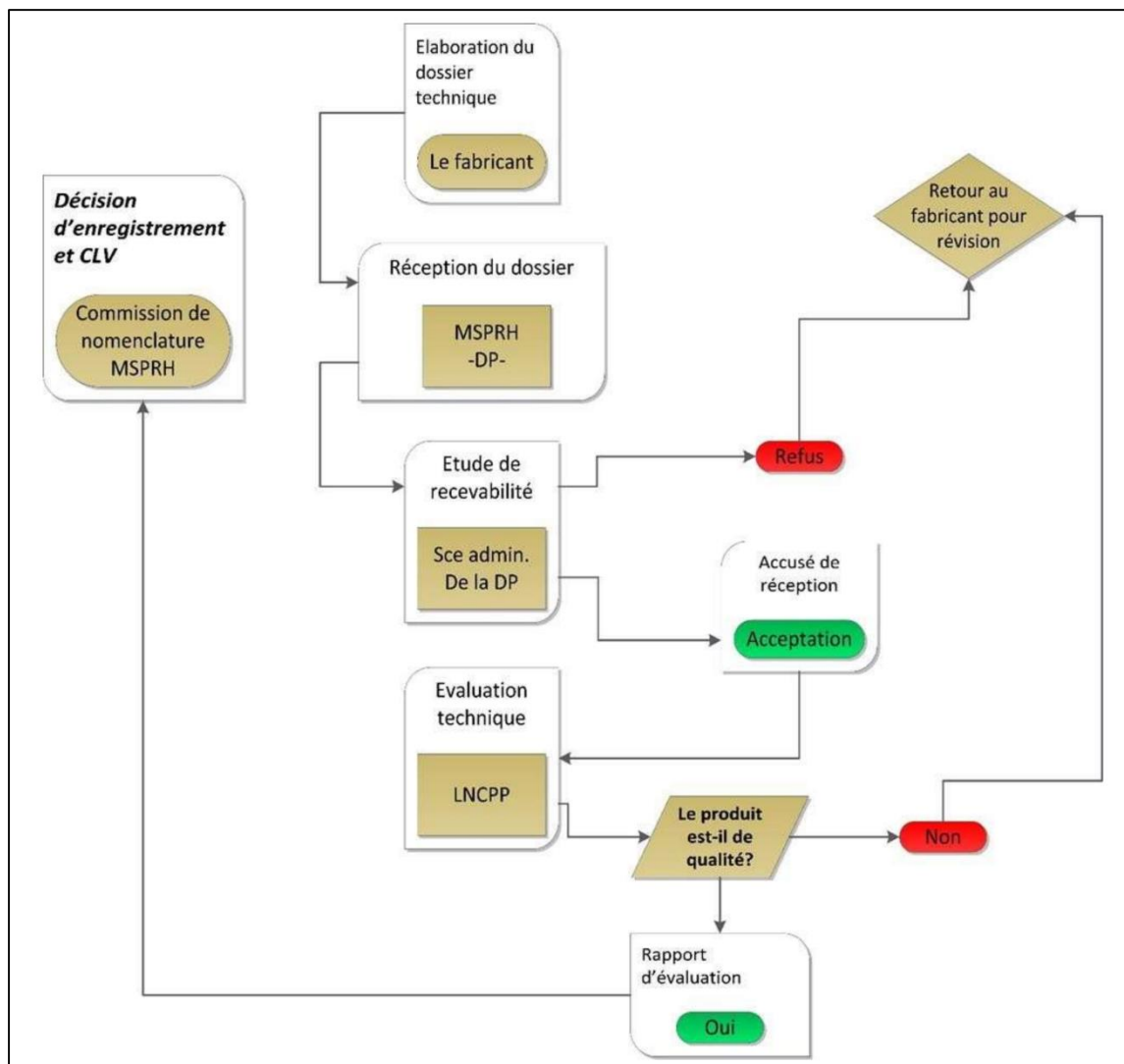


Figure N° 01 : Missions des différentes parties prenantes à la décision d'enregistrement d'un médicament en Algérie.

5.3. Exonération dans le cas d'un médicament générique

Le demandeur est exonéré par l'Art 13 du décret N°92-284 du 06 juillet 1992 de fournir les résultats des essais toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques si ledit médicament est essentiellement similaire c'est-à-dire la même composition qualitative et quantitative du principe actif, la même forme pharmaceutique et le cas échéant la bioéquivalence à la spécialité de référence tombée dans le domaine public.

Pour les médicaments génériques, chaque produit candidat à l'enregistrement doit être soumis à une étude de bioéquivalence, prouvant que le produit en question est similaire au produit de référence, c'est-à-dire que leurs formes pharmaceutiques identiques qualitativement et quantitativement, offrent une même biodisponibilité du principe actif une fois administré.

Evidemment cette similarité est démontrée différemment selon la forme pharmaceutique et la voie d'administration, par exemple, pour les préparations semi-solides pour application cutanée, la composition en excipients de la référence et du générique est comparée ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, pharmaceutiques et rhéologiques. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité. Des études comparatives *ex-vivo* de diffusion du principe actif peuvent également être exigées. [7]

CHAPITRE II

FORMULATION ET DEVELOPPEMENT D'UN COMPRIME NON ENROBE

1. Introduction :

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides. Parmi ces formes solides, les plus utilisées sont les comprimés qui représentent aujourd'hui environ la moitié des médicaments administrés à l'homme.

Leur volume réduit et leur solidité suffisante pour résister au conditionnement et au transport sont pour beaucoup dans leur succès.

Pourtant ils sont une forme pharmaceutique relativement récente et jusqu'à la moitié du XXème siècle leur usage n'était pas très répandu, les prises se faisant plutôt sous forme de cachet ou de pilules.

La raison en est principalement technologique: on ne savait tout simplement pas mettre en forme correctement des poudres sous forme de comprimé qui présente des propriétés finales de forme et de taille acceptables.

L'essor du génie de la formulation a permis de maîtriser les procédés de mise en forme des poudres.

La fabrication d'un comprimé se décompose en une suite d'opérations unitaires pharmaceutiques. Cette suite d'étape est présentée dans la figure suivante : (Figure N° 02) [25]

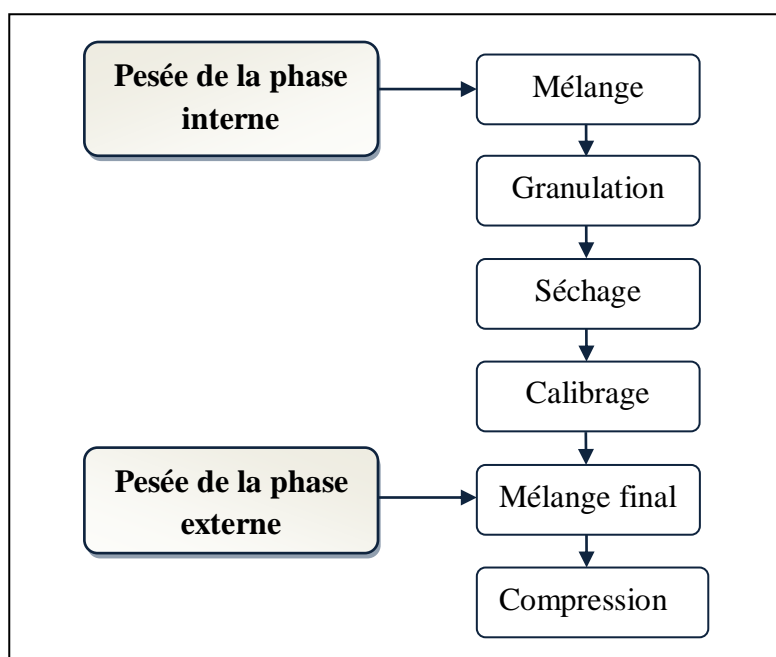


Figure 02 : Les étapes du processus de mise en comprimé. [25]

2. Formulation et développement :

Au cours de la phase de formulation, les excipients sont choisis non seulement pour leurs propriétés intéressantes et leur rôle dans la formule, mais également pour leur granulométrie, leur humidité résiduelle ou leur compatibilité avec le principe actif. Leur influence sur les caractéristiques du produit fini (dissolution in vitro, désagrégation...) est étudiée afin de déterminer leur pourcentage optimal dans la formule. De plus, il s'agit de choisir un procédé de fabrication adapté et dont la transposition industrielle présente le moins de contraintes possible. [26]

2.1. Généralités :

En règle générale, un comprimé peut être développé selon deux axes de formulation principaux : la compression directe et la granulation.

La compression directe consiste à réaliser le mélange du principe actif et des excipients, et à le comprimer directement. Elle ne peut être utilisée que si le principe actif et les excipients possèdent de bonnes propriétés de compressibilité.

La granulation a pour but de densifier une poudre, en la transformant en grains plus ou moins gros. Dans ce procédé, les particules de poudre sont liées entre elles par des liaisons de type Van der Waals et liaisons hydrogènes. Ces grains constituent une étape intermédiaire dans la fabrication de comprimés, mais peuvent également être conditionnés tels quels, en gélules ou en sachets par exemple. [27]

Ces différentes propriétés sont importantes et permettent de sélectionner les excipients à introduire dans une phase externe. Il faut donc choisir les paramètres de granulation et les excipients en fonction des propriétés désirées et du type d'utilisation envisagé. En effet, de par les caractéristiques du grain, les excipients choisis devront présenter des caractéristiques pharmacotechniques et physico-chimiques similaires, de façon à éviter les risques de démélange par exemple, pouvant entraîner des surdosages ou des sous-dosages, voire des problèmes de fabrication. [26]

2.2. Les excipients (ou adjuvants) :

2.2.1. Généralités :

La Pharmacopée Européenne définit un excipient comme « tout composant, autre que le(s)

principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication ». [26]

La qualité et la sécurité des médicaments dépendent donc non seulement du principe actif et du procédé de fabrication, mais également des excipients.

Cependant, le « statut » des excipients a changé ces dernières années, et est passé de véhicule inerte du principe actif à constituant essentiel de la formulation. En effet, les avancées scientifiques dans les domaines du « drug delivery », de la libération contrôlée des substances actives et de la biopharmacie ont conduit à un intérêt grandissant pour le rôle et la fonctionnalité des excipients. [26]

Le médicament doit avoir des caractéristiques de sécurité mais également posséder une biodisponibilité déterminée et reproductible lot à lot. C'est pourquoi les excipients sont choisis pour leurs propriétés « technologiques », afin de remplir une fonction spécifique dans la formulation. [26].

Les caractéristiques des excipients sont particulièrement importantes dans le développement de formes solides car elles conditionnent le comportement des poudres : leur écoulement, leur compressibilité, la dureté des comprimés obtenus, leur vitesse de désagrégation, le profil de dissolution in vitro. [27]

2.2.2. Qualités requises pour un excipient :

Les excipients doivent avant tout posséder une propriété : l'inertie.

➤ L'inertie vis-à-vis du principe actif ;

La présence d'un excipient dans une formule ne doit pas augmenter ni diminuer l'activité du principe actif. C'est pourquoi, lors du développement d'un médicament générique, un excipient n'est pas remplacé par un autre sans étude préalable de compatibilité. [27]

➤ L'inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement ;

Dans le cas de formes liquides ou pâteuses, il est important que les excipients présents dans la formule ne dissolvent pas le matériau de conditionnement, ce qui conduirait à la

présence, même en quantité infime, d'impuretés dans le produit contenu. A l'inverse, l'excipient ne doit pas s'adsorber sur l'article de conditionnement. [27]

➤ **L'inertie vis-à-vis de l'organisme :**

L'inactivité de tout nouvel excipient doit être vérifiée par des essais d'innocuité. Cependant, l'innocuité absolue n'existe pas toujours.

Les excipients sont d'origine végétale, synthétique, ou semi-synthétique. Ils sont très souvent choisis dans le domaine alimentaire (avec des exigences de pureté évidemment plus strictes), ce qui en garantit leur innocuité par voie orale. [27]

2.2.3. Différentes classes d'excipients :

Il existe différents types d'excipients selon la fonction qu'ils remplissent dans la formulation. Cinq catégories principales d'excipients sont indispensables à la formulation de formes sèches :

- Les diluants ;
- Les liants ;
- Les lubrifiants ;
- Les agents d'écoulement ;
- Les agents désintégrants. [26]

➤ **Les diluants :**

Ils permettent l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la masse de principe actif ne permet pas d'obtenir les dimensions et volume souhaité. Ce sont des poudres inertes, choisies par le formulateur pour leurs propriétés physiques ou chimiques annexes telles que leur granulométrie, leur solubilité, leur pouvoir absorbant ou adsorbant, leur pH, etc... Ils peuvent représenter un pourcentage important dans la formule. [26]

➤ **Les liants (ou agglutinants) :**

Les liants ont la propriété de favoriser la formation de liaisons interparticulaires entre les particules lors de la compression, diminuant ainsi la force de compression. Certains créent un enchevêtrement entre les particules à agglomérer, tandis que d'autres forment des ponts interparticulaires lors de l'élévation de température induite par la compression. [26, 27]

Ils peuvent être incorporés de deux façons : à l'état sec ou en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. La répartition de l'agent est plus homogène, donc plus efficace, lorsqu'il est utilisé en solution, lors d'une granulation humide. [27]

➤ **Les lubrifiants :**

Leur rôle est triple. Ils permettent tout d'abord d'améliorer les propriétés rhéologiques du mélange, le principe actif ayant rarement un écoulement satisfaisant. Leur granulométrie est en général très faible et leur présence est souvent indispensable dans une formulation, car un mauvais écoulement serait synonyme de mauvais remplissage des chambres de compression, ce qui aboutirait à une mauvaise homogénéité de dose entre les unités thérapeutiques (gélules ou sachets). [26,27]

Leur second rôle est de diminuer l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice. Enfin, ils permettent de diminuer les frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression. [26,27]

Par ailleurs, les lubrifiants offrent la particularité de donner aux comprimés un bel aspect brillant et non poussiéreux.

La quantité de lubrifiant utilisée dans une formule est très faible : entre 0,5 et 2%. Il est généralement incorporé juste avant l'étape de compression sous forme de poudre très fine (tamisée), afin de le répartir au mieux à la surface des particules du mélange. Cependant, certains lubrifiants sont ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression. Toutefois, ce procédé est rarement utilisé car il implique une contrainte supplémentaire liée à la présence de solvant résiduel. [27]

La quantité de lubrifiant utilisée doit être déterminée précisément car un manque de celui-ci peut conduire à un mauvais écoulement du mélange, mais un excès réduit la cohésion des comprimés, induisant par exemple des phénomènes de clivage, ou de friabilité. [26]

➤ **Les agents d'écoulement :**

L'ajout d'agents d'écoulement dans un mélange de poudres permet de diminuer les forces de cohésion interparticulaires, de supprimer les forces d'interaction électrostatique, et d'améliorer le déplacement en masse des particules sur leur support et entre elles. Il en résulte un meilleur écoulement du mélange lors de la fabrication, ce qui assure un bon remplissage de la chambre de compression, et donc une meilleure homogénéité entre les unités

thérapeutiques. [26]

➤ **Les agents désintégrant :**

Ils permettent une désagrégation plus rapide du produit fini dans l'eau ou les sucs gastriques. Ils agissent le plus souvent par réaction physique (ex : gonflement) ou chimique au contact avec le milieu de dissolution, provoquant ainsi la désagrégation. [27]

➤ **Autres types d'adjuvants :**

D'autres adjuvants peuvent être utilisés pour la formulation de formes sèches :

- **Les conservateurs :**

Ils permettent une meilleure stabilité du produit fini, en inhibant la profération des microorganismes. Selon leurs caractéristiques particulières, ils peuvent être bactériostatiques, fongistatiques ...etc. Leur rôle peut également consister à limiter l'influence des paramètres pour aboutir à la dégradation du principe actif. C'est le cas des antioxygènes et des chélatants. [27]

- **Les agents mouillants :**

Les propriétés trop hydrofuges de certains constituants peuvent être compensées par l'utilisation de surfactifs comme mouillants, qui favorisent la désintégration du produit dans le liquide de dissolution. Cependant, les caractéristiques chimiques de ces molécules peuvent induire des difficultés pour le dosage du principe actif. [27]

- **Les substances tampons:**

Elles sont utilisées pour protéger le principe actif des variations de pH au cours de la conservation, ou pour réduire son action irritante au niveau des muqueuses. Dans certains cas, ils sont utilisés pour créer artificiellement un micro-pH au site de dissolution, favorisant ainsi l'absorption du principe actif par la muqueuse. [27]

- **Les colorants:**

Ils sont généralement utilisés pour améliorer l'aspect des comprimés. Cependant, ils peuvent également servir à identifier un dosage par sa couleur, lorsque plusieurs dosages existent pour un même médicament.

Par ailleurs, des études ont démontré que la couleur des comprimés peut avoir une influence sur leur efficacité, grâce à l'effet placebo. Ainsi, certaines couleurs sont souvent associées à des pathologies / indications particulières. [26]

- **Les aromatisants et édulcorants :**

Leur rôle est de masquer l'odeur ou la saveur désagréable d'un principe actif. Par ailleurs, un édulcorant est souvent ajouté pour la formulation des comprimés à sucer, à croquer, ou orodispersibles. [26, 27]

2.2.4. Le choix des excipients :

Le choix des excipients est un problème complexe, car les différents adjuvants n'ont pas exactement les mêmes propriétés. Ils sont choisis de façon expérimentale, par tâtonnement, en tenant compte des éventuelles incompatibilités, du mode d'administration, du procédé de fabrication choisi, mais également de la méthode de dosage du principe actif. En effet, l'ajout d'un excipient ne doit pas gêner le dosage.

Le choix de la proportion de ces excipients demande également de nombreux essais. Les formules sont évaluées grâce aux tests réalisés sur le mélange final, mais aussi sur les comprimés (dureté, vitesse de désagrégation, friabilité,).

Dans le cas du développement galénique d'un médicament générique, l'évaluation se fait certes grâce à ces tests pharmacotechniques effectués sur les comprimés (essais de dissolution in vitro). En effet, il s'agit de comparer le profil de dissolution obtenu avec celui du produit de référence. Une dissolution trop lente ou trop rapide témoigne par exemple d'un excès ou d'un manque d'agent liant dans la formule. [26]

3. La granulation :

3.1. Définition :

La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus au moins résistants ou plus au moins poreux appelés granulés ou grain après calibrage. [27]

C'est l'opération préliminaire à la compression. La valeur et la quantité des principes actifs ne permettent qu'occasionnellement d'avoir recours à la compression directe. Il est le

plus souvent nécessaire de procéder à une granulation. Elle permet l'obtention d'un grain compressible à partir d'un mélange de poudres non compressible.

Objectif de la granulation dans le développement des médicaments sous plusieurs formes galéniques, est d'améliorer les propriétés d'écoulement et de compressibilité de mélange de poudres et d'éviter les phénomènes de ségrégation du mélange mais aussi d'optimiser la mise à disposition de la molécule active dans l'organisme grâce à la porosité du réseau que forment les granulés après compression. [26]

3.2. Différents types de granulation :

La granulation pharmaceutique peut être subdivisée en deux grands types: (Figure N°03)

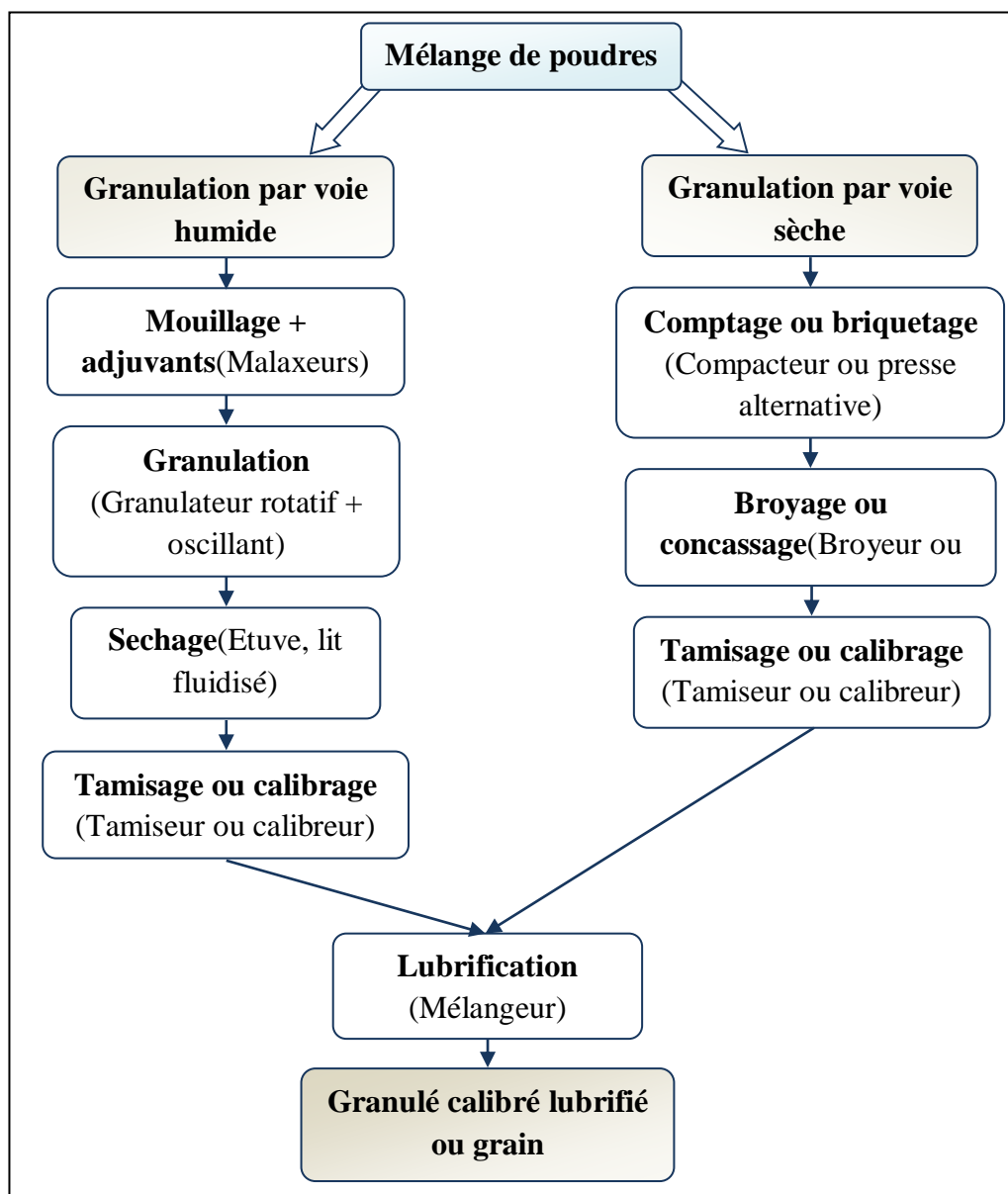


Figure 03 : Différents mode de granulation d'un mélange de poudre. [29]

3.2.1. La granulation par voie sèche

La granulation par voie sèche est utilisée lorsque le principe actif est sensible à l'humidité, au séchage par la chaleur ou s'il est trop soluble dans les solutions de mouillage utilisables. Il existe deux techniques : le briquetage (peu utilisé) et le compactage. [27]

➤ Le briquetage :

Le briquetage comporte deux phases : la compression et le broyage-tamissage :

- **Compression :**

Cette étape est réalisée à l'aide de presses à comprimer ou de presses à cylindre. Des briquettes ou des plaques sont ainsi obtenues.

- **Broyage-tamissage:**

Les briquettes ou les plaques sont concassées ou broyées et le grain obtenu est tamisé sur un tamis d'ouverture de maille déterminé, afin de ne conserver que les grains ayant la granulométrie souhaitée. [27]

➤ Le compactage :

La poudre est introduite dans un appareil constitué de deux rouleaux disposés comme sur la figure N° 04. La poudre est transformée en feuille densifiée pouvant ensuite être granulée et calibrée. [27]

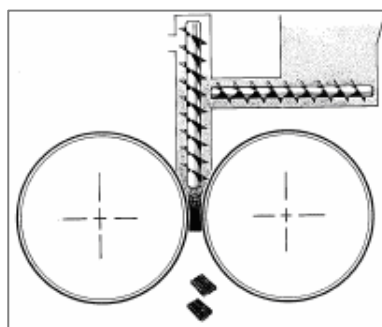


Figure 04 : Principe du compactage.

3.2.2. La granulation humide :

3.2.2.1. Généralités :

- **Formation et croissance du grain :**

La granulation humide consiste à mouiller le principe actif (éventuellement mélangé à des excipients) à l'aide d'une solution pouvant contenir un agent liant. Ce mouillage provoque la formation de ponts liants, qui lient les particules de PA, et éventuellement d'excipients entre elles. L'agent liant peut être introduit, soit sous forme de poudre dans le mélange à granuler, soit dissous dans le liquide agglutinant. [26]

La formation du grain se déroule en trois étapes : la nucléation, la transition et le grossissement. La nucléation correspond au premier contact entre les particules, liées par des ponts liquides. Puis, ces noyaux peuvent évoluer selon deux mécanismes possibles : soit d'autres noyaux s'y ajoutent par des ponts pendulaires, soit deux ou plusieurs noyaux se combinent ensemble. Cette étape de transition est caractérisée par des grains de taille relativement importante et peut représenter l'état adéquat pour un grain destiné à être comprimé, comme c'est le cas ici. Si l'agitation est maintenue, les grains continuent à grossir avec le temps pour former des grains sphériques. [26]

Ces trois étapes sont étroitement liées à l'état de liaison du liquide mouillant : pendulaire, funiculaire, capillaire, et goutte (Figure N° 05). En effet, le mécanisme d'agglomération peut être considéré comme une évolution graduelle entre des interactions triphasiques (air - solide - liquide), correspondant aux états pendulaire et funiculaire, à des interactions biphasiques (solide-liquide), correspondant aux états capillaires et goutte. [26]

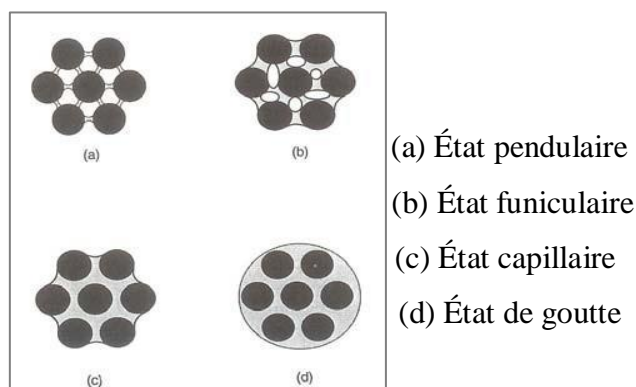


Figure 05 : États de liaison de l'eau avec les particules d'un solide pulvérulent.

Au cours du séchage, ces ponts se consolident par évaporation du solvant (eau ou alcool) pour former un grain. Le séchage peut être réalisé à l'air libre, à l'étuve, ou en lit d'air fluidisé. Le grain sec, qui est grossier à ce stade, est calibré sur une grille d'ouverture de maille souhaitée. Le grain obtenu est alors appelé phase interne de la formulation, la phase externe étant le reste d'excipients. Enfin, le mélange final (grain + excipients) peut être comprimé. [26,27]

3.2.2.2. Les différentes étapes :

- **Le mouillage :**

Lors de cette étape, la poudre est humidifiée par un solvant de mouillage, additionné ou non d'un agent liant. Ceci est réalisé dans un mélangeur / granulateur. Il existe différents appareils permettant d'effectuer cette étape, par ajout manuel de la solution directement dans le mélangeur, ou par pulvérisation. Les deux types de liquides de mouillage sont les solvants et les liquides agglutinants. [27]

- **Les solvants:**

Les principaux solvants utilisés sont l'eau et l'alcool plus ou moins dilué. Un solvant qui ne dissout que légèrement la poudre granulée est généralement utilisé. [27]

En effet, une solubilisation trop importante de la poudre provoquerait une agglomération des grains les uns aux autres pour donner une masse compacte. A l'inverse, une trop faible solubilisation entraînerait une cohésion insuffisante des grains, qui retourneraient à l'état de poudre après séchage. Lorsque le solvant utilisé est satisfaisant, la poudre est légèrement dissoute, et c'est la recristallisation de cette fraction dissoute avec les particules voisines qui provoque la solidification du grain. [26, 27]

- **Les liquides agglutinants:**

Les liquides agglutinants agissent après évaporation, en collant les particules les unes aux autres. Différents agent liants peuvent être utilisés (en solution ou pseudo-solution), tels que la gélatine, l'empois d'amidon, les gommes arabique et adragante, la pectine, la dextrine, la méthyl cellulose, les alginates, etc.... Dans ce cas, la granulation est efficace même si la poudre est complètement insoluble.

La quantité de solvant ou de liquide agglutinant ajoutée lors de l'étape de mouillage est

déterminée par ajout progressif de petites quantités, jusqu'à ce que le manipulateur juge l'humidité du grain suffisante. [26, 27]

- **La granulation proprement dite :**

S'effectue au moyen de granulateurs dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée ou pâte précédemment obtenue à une pression mécanique qui fait passer de force à travers une surface perforée grille. Il existe trois types de granulateurs : oscillant, rotatif et extruseur.

L'extrusion est une opération continue de mise en forme où la masse humide est compactée à une densité proche du point de saturation et forcée à travers les orifices cylindrique ou de grilles perforées, produisant un ensemble particulaire aggloméré sous forme de bâtonnets, appelés extrudâts.

Les extruseurs sont utilisés en granulation humide continue, les granulés obtenus sont destinés à être conditionnés dans des sachets ou pour la sphéroïdisation.

Techniquement la granulation peut soit désigner l'étape d'agitation après humidification de la poudre pendant laquelle le grain se forme (suivie du séchage et du calibrage) ou l'étape de passage du grain humide au granulateur oscillant ou rotatif. [26, 27]

- **Le séchage :**

Cette étape peut avoir lieu avant le calibrage ou après la granulation. Il existe différents modes de séchage :

- séchage à l'air libre ;
- séchage à l'étuve ;
- séchage en lit d'air fluidisé ;
- séchage in situ dans un mélangeur-granulateur-sécheur (MGS).

Les appareils les plus utilisés pour cette étape sont les étuves à plateaux et les séchoirs à lit d'air fluidisé. L'humidité du grain est régulièrement contrôlée tout au long du séchage, afin d'obtenir un grain final ayant l'humidité résiduelle souhaitée.

Lorsque la voie alcoolique est utilisée, il reste de l'éthanol résiduel qui doit être dosé.

La réglementation exige de doser ces solvants résiduels et définit des normes à ce sujet. [26]

- **Le calibrage :**

Le calibrage est effectué sur le grain sec mais grossier (obtenu à la sortie du sécheur).

L'appareil utilisé est un granulateur oscillant ou rotatif. Le grain est soumis à une force mécanique qui la fait passer de force à travers une grille d'ouverture de maille déterminée (exemple : 1mm). Figure N° 06. [27]

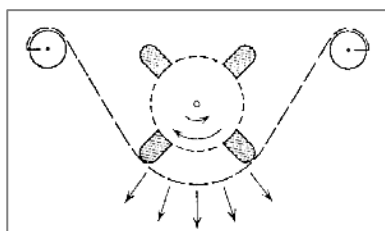


Figure 06 : Granulateur oscillant.

Remarque :

Le grain peut être calibré/granulé lorsqu'il est encore humide, ou après séchage.

Cependant, la méthode consistant à granuler la masse de poudre humide est très peu utilisée en industrie, car elle induit une perte important de matière sur la grille du granulateur.

Les propriétés du grain final dépendent des différents paramètres utilisés à chaque étape à l'exemple du temps de granulation, la vitesse d'agitation.

La solidité, la porosité, et la granulométrie des grains dépendent des excipients utilisés, en particulier de l'agent liant. [26]

En résumé :

L'étape préalable à la compression d'un mélange de poudre à savoir la granulation confère une meilleure compressibilité. Par ailleurs, il est à noter que cette étape supplémentaire modifie les caractéristiques de désagrégation et de dissolution in vitro des comprimés obtenus.

C'est pourquoi, il est important de connaître précisément les caractéristiques du grain (granulométrie, aptitude au tassement, écoulement, densité, humidité résiduelle, caractères...), afin de pouvoir les modifier si besoin, sans pour autant modifier la formulation, dans le cas où le profil de dissolution in vitro obtenu ne serait pas conforme. [26]

3.2.2.3. Les avantages et les inconvénients de la granulation humide :

Sont résumés dans le **Tableau 1** : [26]

Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la granulation humide.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure conservation de l'homogénéité du mélange à comprimer pendant toute la durée de la compression ce qui contribue à un dosage direct de l'unité de prise ; - Améliorer les propriétés d'écoulements ; - Densification de mélange ; - Réduction des émissions de poussières ; - Amélioration de la compressibilité ; - Prévention de la ségrégation du mélange ; - Augmentation de la masse volumique apparente ; - Biodisponibilité adéquate du principe actif. 	<ul style="list-style-type: none"> - Process multi étapes, augmentation de la complexité de la validation et du contrôle ; - Couteux en temps, locaux et matériels ; - Problèmes de stabilités à considérer pour les produits sensibles à l'humidité ou thermolabiles ; - Perte de matière au cours de différentes étapes de process.

3.3. Principaux contrôles pharmacotechniques effectués sur le grain :

➤ **Détermination de l'humidité résiduelle**

Cela s'effectue à l'aide d'un analyseur électronique d'humidité. Il s'agit en fait d'une thermo-balance qui, tout en chauffant le produit, le pèse. L'appareil mesure un pourcentage en calculant la perte de masse engendrée par l'évaporation de l'eau et/ou des produits volatils présents dans l'échantillon. Il est important de connaître cet élément car il conditionne l'humidité résiduelle de la forme finale, et donc sa stabilité au cours du temps. Une humidité trop importante peut également entraîner l'apparition d'une structure polymorphe du PA. [26]

➤ **Détermination du volume apparent :**

Ce test consiste à peser 100 g de grain dans une éprouvette graduée de 250 mL afin de

visualiser le volume occupé par celui-ci.

La poudre est alors disposée sur un volumétre de tassage. Cet appareil est constitué d'un dispositif de tassement capable de provoquer 250 ± 15 chutes/tassements d'une hauteur de $3 \pm 0,2$ mm.

L'éprouvette est donc mise en place puis subit 10, 500, 1250 tassements. On note pour chaque étape le nouveau volume occupé. Si $V_{1250} - V_{500} > 2$ mL, 1250 tassements supplémentaires sont alors effectués. On peut ainsi en déduire la masse volumique en réalisant le calcul suivant : densité = masse / volume.

On peut donc déterminer l'aptitude au tassement d'une poudre ($V_{10} - V_{500}$), qui simule le remplissage d'une matrice de compression. Ici, si $V_{10} - V_{500} < 20$ mL, alors le remplissage est satisfaisant. Sinon, il faut envisager des modifications de la formule ou des améliorations technologiques comme l'ajout d'un vibreur ou d'un racleur lors de la fabrication, si la formule ne peut pas être modifiée. [26]

➤ **Analyse granulométrique sur tamis vibrants :**

Le tamisage est l'une des plus anciennes méthodes de classification des poudres et granules en fonction de leur distribution granulométrique. Lorsque l'on utilise un tamis constitué d'une toile tissée, le tri des particules s'effectue essentiellement selon leur dimension intermédiaire (largeur ou épaisseur).

On dispose d'une colonne de tamis d'ouverture de maille croissante, dont les caractéristiques sont également décrites à la Pharmacopée Européenne. Cette colonne, dont chaque tamis a été pesé individuellement, est disposée sur un vibreur. On dispose 100 g de poudre sur le tamis supérieur (le plus grossier).

Lorsque l'appareil est mis en route, la colonne de tamis subit des vibrations qui mettent la poudre en mouvement : les particules de taille inférieure passent alors sur le tamis inférieur, et ainsi de suite jusqu'au fond de la colonne.

Lorsque cette manipulation est terminée, les tamis et le fond sont pesés de nouveau afin de connaître la masse de particule retenue sur chacun d'eux.

Un graphique représentant le profil granulométrique de la poudre peut être réalisé en histogramme (refus par tamis). [26]

➤ **Écoulement :**

Ce test figure à la Pharmacopée Européenne 7.0, et consiste à mesurer à l'aide d'un chronomètre le temps que mettent 100 g de poudre à s'écouler totalement à travers un entonnoir de taille définie dans la Pharmacopée Européenne. Ce test est effectué trois fois et la moyenne des trois temps d'écoulement détermine la facilité qu'aura cette poudre à s'écouler dans une trémie d'alimentation. [26]

Si ce temps est inférieur à 10 secondes, il est souvent considéré comme satisfaisant. Dans le cas contraire, il faut envisager des modifications de la formule, du procédé de fabrication (comme la quantité de lubrifiant dans la formule ou le temps de lubrification), ou une amélioration technologique (vibreux, racleur). [26]

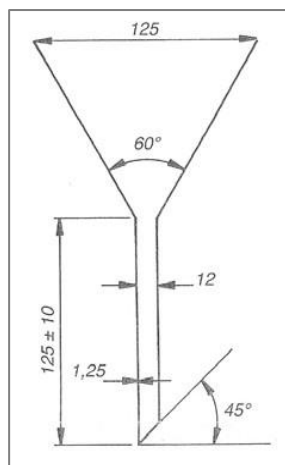


Figure 07 : Schéma de l'entonnoir utilisé pour l'essai d'écoulement décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.

4. La compression :

4.1. Généralités :

La compression consiste à agglomérer un volume constant de poudre, afin d'obtenir des comprimés. Ceux-ci sont généralement administrés directement par voie orale et représentent environ la moitié des médicaments actuellement commercialisés. Cependant, il existe d'autres types de comprimés, administrés différemment, tels que les comprimés effervescents, les comprimés sublinguaux, ceux destinés à être implantés sous la peau ou dans une cavité

naturelle de l'organisme, et ceux utilisés par la fabrication de solutions (injectables ou non). [26]

L'importance qu'occupe cette forme pharmaceutique s'explique par les avantages suivants :

- Facilité d'emploi : leur solidité et leur faible volume permettent un conditionnement et un transport facilités. Par ailleurs, cela favorise une meilleure observance de la part du patient traité ;
- Dosage précis : la masse des comprimés étant parfaitement reproductible, cela permet d'assurer l'uniformité de dosage entre les unités de prise ;
- Le milieu sec et condensé est favorable à une conservation optimale ;
- Cette forme pharmaceutique est particulièrement intéressante pour mettre en forme des principes actifs peu solubles ;
- Les comprimés sont fabriqués industriellement à grande échelle ; leur coût de revient est donc peu élevé ;
- La saveur ou le goût désagréable d'un principe actif est moins perceptible en milieu sec qu'en milieu liquide. Si ce caractère désagréable persiste, il est aisément masqué par l'ajout d'un agent aromatisant ou par l'enrobage du comprimé ;
- Les excipients disponibles permettent de fabriquer des comprimés particuliers, adaptés à un problème ou une indication particulière. En effet, des comprimés multicouches sont maintenant fabriqués pour pallier aux incompatibilités entre principes actifs et certains comprimés ont une libération totalement contrôlée, prolongée, différée, ou par vagues successives, permettant de diminuer la posologie et d'adapter la forme pharmaceutique à une pathologie particulière. [26]

Le principal inconvénient des comprimés est lié à leur délitement dans le tube digestif. En effet, la dose de principe actif contenue dans un comprimé peut être importante (forme pharmaceutique concentrée), et si le délitement ne se fait pas suffisamment rapidement, cela peut être irritant pour la muqueuse digestive. Par ailleurs, le procédé de fabrication doit être parfaitement étudié pour que le délitement du comprimé ne soit pas trop influencé par d'inévitables variations physiologiques, liées principalement au contenu gastrique. [26, 27]

4.2. Le matériel utilisé :

La compression est généralement uniaxiale et peut être réalisée avec des machines

alternatives ou rotatives (voir les figures 08, 09 et 10). Les machines alternatives sont historiquement les premières utilisées, mais sont maintenant peu utilisées.

Les pièces les plus importantes de ces machines sont :

- La matrice ;
- Deux poinçons mobiles verticalement ;
- La trémie et le sabot qui assurent l'alimentation en mélange de poudre.

La trémie : un réservoir contenant le mélange à compresser, subit des vibrations qui favorisent l'écoulement de ce mélange.

Le sabot : prolongement de la trémie conduit la poudre jusqu'à la chambre de compression (figure N° 08). [27]

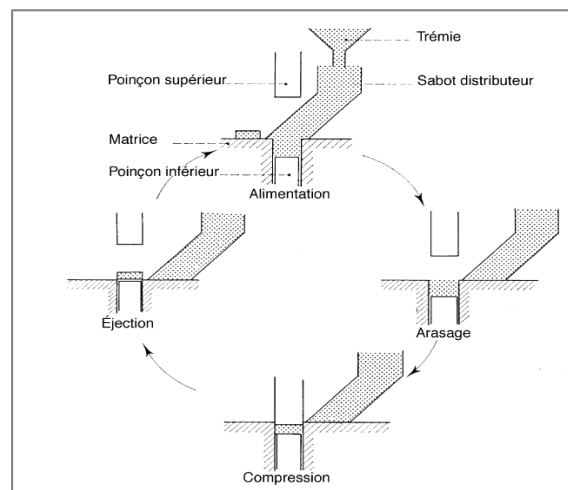


Figure 08 : Schéma des différentes phases de compression sur machine alternative

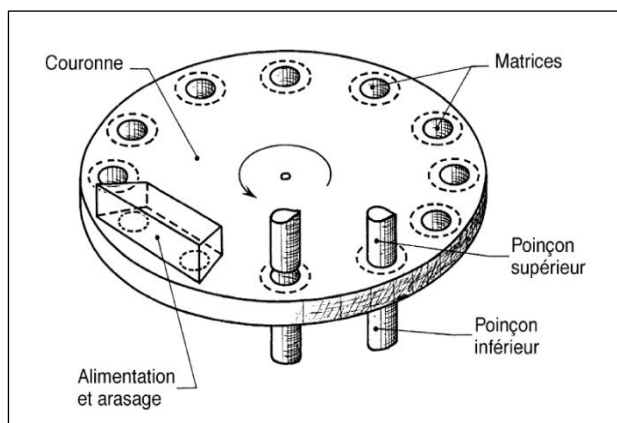


Figure 09 : Schéma d'une machine à comprimer rotative.

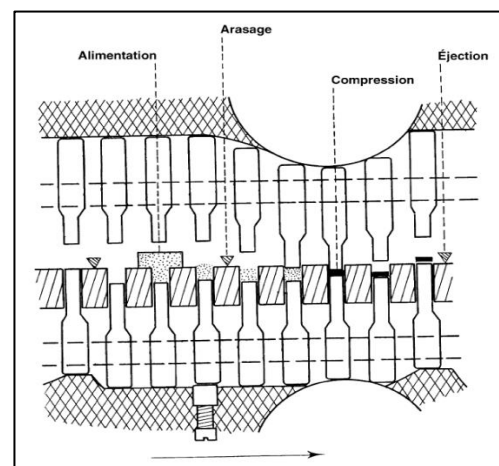


Figure 10 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative.

4.3. Le principe :

La compression uniaxiale peut être divisée en quatre phases :

- Distribution du mélange de poudre : le poinçon supérieur est en position haute et le poinçon inférieur est abaissé. La position de ce dernier est réglée manuellement grâce à un système de vis, de façon à obtenir la masse exacte de poudre dans la chambre de compression. Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression, qui est donc remplie de la quantité exacte de poudre nécessaire.
- Élimination de l'excès de poudre par arasage : Les poinçons ne changent pas de position, mais le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre en excès dans la matrice.
- Compression proprement dite : La position du poinçon inférieur ne change pas, tandis que le poinçon supérieur s'abaisse puissamment et comprime le mélange de poudre.
- Éjection : le poinçon supérieur s'élève pour revenir à sa position initiale. Le poinçon inférieur s'élève également afin d'éjecter le comprimé de la matrice. Le sabot revient à sa position de départ en poussant le comprimé vers un conduit d'évacuation. Simultanément, il remplit de nouveau la chambre de compression pour le comprimé suivant.

La poudre présente dans la chambre de compression subit donc une compression selon l'axe des poinçons, comme décrit dans la figure 11. [27]

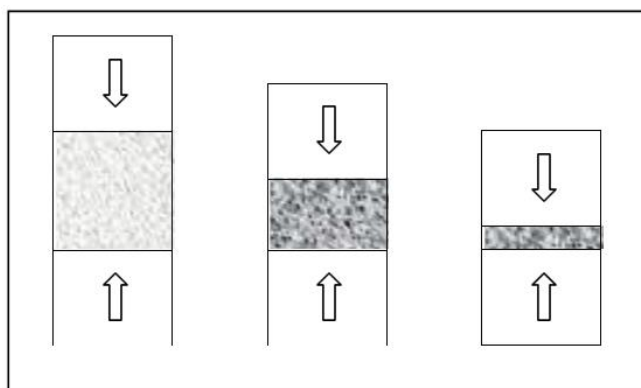


Figure 11 : Schéma de la compression uniaxiale.

Remarque :

La forme et la taille des poinçons donnent aux comprimés une géométrie déterminée. Ils peuvent être ronds, ovales, elliptiques, oblongs, plats ou bombés. Ils peuvent également comporter ou non un chanfrein, une gravure, une barre de confort, ou une barre de sécabilité

sur l'une ou les deux faces du comprimé (Figure 12). [27]. Des formes originales existent aussi pour des nouveaux produits (forme de cœur, d'os...), la forme du comprimé faisant souvent l'objet d'un brevet empêchant un laboratoire génériqueur de copier la géométrie du comprimé. La forme particulière de ces comprimés nécessitant d'ailleurs la fabrication de poinçons sur mesure, la fabrication d'un tel générique ne serait de toute façon pas rentable pour le laboratoire génériqueur. [26]

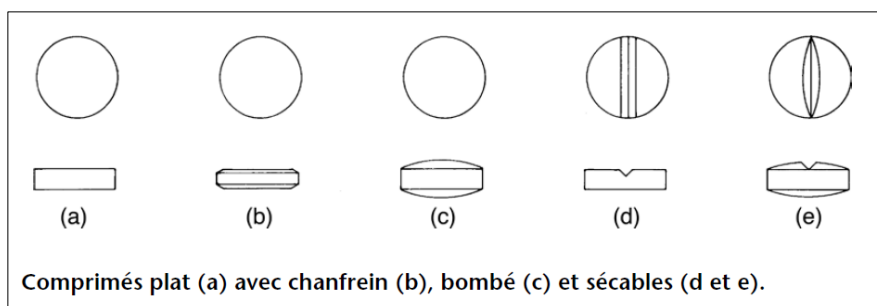


Figure 12 : Exemples de formats de comprimés.

4.4. Contrôles pharmacotechniques effectués sur les comprimés :

Ces tests sont réalisés sur les comprimés du début, du milieu et de la fin de la fabrication. Cela permet de vérifier que la machine à comprimer ne se dérègle pas au cours de la fabrication. Ils sont également réalisés à chaque échéance de mise en stabilité, à 1, 3, 6, 9, 12, 24 et 36 mois. [26]

4.4.1. Humidité résiduelle :

Ce test est le même que celui effectué sur le grain. Toutefois ce test est réalisé après broyage du comprimé au mortier et au pilon. La faible humidité résiduelle est une caractéristique des comprimés, et permet une bonne conservation, c'est-à-dire une stabilité du principe actif au cours du stockage. C'est la raison pour laquelle la plupart des comprimés ont une durée de conservation relativement longue (environ 3 ans). [26]

4.4.2. Masse moyenne :

Ce test ne figure pas à la Pharmacopée Européenne, par conséquent, il n'est pas obligatoirement réalisé. Toutefois, il permet de savoir si les comprimés ont la masse souhaitée. Toute augmentation de la masse des comprimés pendant la période de mise en

stabilité signifierait en effet que les comprimés ont absorbé l'humidité ambiante, mettant en évidence un conditionnement inadapté. [26]

Ce test consiste à peser ensemble un échantillon de comprimés (10 ou 20 selon leur masse), et à calculer la masse moyenne de ces comprimés en divisant la masse obtenue par 10 ou 20. Cette masse moyenne doit rester dans les limites fixées au départ (généralement 5%) [26].

4.4.3. Uniformité de masse :

Ce test n'est exigé par la Pharmacopée Européenne que pour les comprimés non enrobés. Il consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard, et à déterminer la masse moyenne (**m**). Deux résultats au maximum peuvent s'écarter de **e** % (**e** : Ecart limite de la masse moyenne) de la valeur de **m** et aucun ne doit correspondre à un écart de **2e** %. La limite **e** varie avec la forme pharmaceutique et sa valeur est indiquée dans la monographie correspondante. Plusieurs limites peuvent être données en fonction de la masse moyenne car l'erreur relative possible est plus grande pour les petites unités, d'où une plus grande tolérance pour celles-ci. Tableau 2. [26]

Tableau 2 : Essai d'uniformité de masse des formes solides, décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart limite 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
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5
Poudres pour usage parentéral (en unidoses)*	plus de 40 mg	10
Suppositoires et ovules	sans distinction de masse	5
Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique (en unidoses)	moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

* Lorsque la masse moyenne est égale ou inférieure à 40 mg, la préparation n'est pas soumise à l'essai d'uniformité de masse, mais à l'essai d'uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6).

L'objectif est ici de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange de poudre en unités de prise est uniforme et suffisamment précise.

4.4.4. Résistance à la rupture ou contrôle de dureté :

Ce test est décrit par la Pharmacopée Européenne. La dureté des comprimés ne doit pas évoluer en cours de fabrication, car cela témoignerait d'un dérèglement des poinçons de la machine. C'est pourquoi ce test est réalisé en cours de fabrication [27], afin de mettre en évidence le plus tôt possible un éventuel problème, et d'éviter la fabrication d'un grand nombre de comprimés défectueux. [26]

L'essai consiste à appliquer sur 10 comprimés une pression constante jusqu'à sa rupture. Pour cela, on utilise un duromètre constitué de deux mâchoires, l'une fixe et l'autre mobile. L'appareil mesure la force nécessaire pour rompre le comprimé, qui s'exprime en Newton. [26]

4.4.5. Temps de désagrégation :

Ce test figure à la Pharmacopée Européenne et doit être réalisé sur au minimum six comprimés pour chaque lot de fabrication.

L'appareil utilisé est décrit dans la Pharmacopée Européenne (Figure 13 et 14). Il est constitué de six tubes en verre de 77,5 mm de long et de $21,85 \pm 1,15$ mm de diamètre intérieur. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées chacune des six trous nécessaires. Le fond de l'appareil est constitué d'une grille en métal inoxydable. Le tout est relié par une tige métallique à un système mécanique lui donnant un mouvement alternatif vertical d'une amplitude de 50 à 60 mm, à une vitesse de 29 à 32 déplacements (montée + descente) par minute. Ce dispositif est plongé dans l'eau distillée à 37 ± 2 °C. [26]

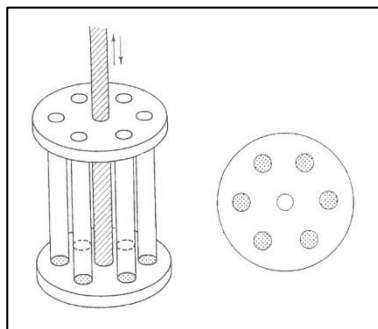


Figure 13 : Appareil de désagrégation.

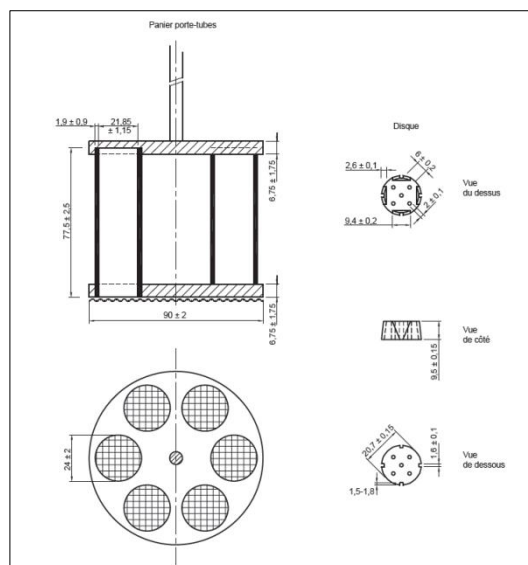


Figure 14 : Appareil de désagrégation décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0.

Pour le test de comprimés de grande taille, la pharmacopée décrit un autre appareil ne disposant que de trois tubes, d'un diamètre de 33 mm.

On place un comprimé dans chacun des six tubes. Dans le cas de comprimés à libération immédiate, le comprimé doit être totalement délité au bout de 15 minutes et il ne doit rester aucun résidu sur la grille du fond de l'appareil. S'il reste toutefois une masse molle, celle-ci ne doit pas comporter de noyau dur.

Si un ou deux comprimés ne sont pas totalement désagrégés au bout du temps requis, le test est effectué de nouveau sur 12 comprimés. 16 des 18 comprimés doivent être totalement désagrégés pour que le test de désagrégation soit conforme. [26]

4.4.6. Contrôles dimensionnels :

Ce test n'est pas décrit à la Pharmacopée Européenne. Il consiste à vérifier à l'aide d'un pied à coulisse les dimensions des comprimés obtenus : longueur, largeur, diamètre, épaisseur, rayon de courbure [27]. Ce test est utile car l'épaisseur est liée à la position du poinçon supérieur lors de la compression, donc à la dureté du comprimé final. Par ailleurs, ces caractéristiques sont importantes à connaître pour un éventuel enrobage ultérieur, et pour le conditionnement. [26]

4.4.7. Friabilité :

Ce test figure à la Pharmacopée Européenne. Pour des comprimés pesant moins de 650 mg, il doit être réalisé sur une quantité de comprimés représentant une masse la plus proche

possible de 6,5 g. Mais si la masse des comprimés dépasse cette limite, le test est réalisé seulement sur 10 comprimés. Ceux-ci sont placés dans un tambour friabilateur de diamètre intérieur de 283 à 291 mm, et d'une profondeur de 36 à 40 mm, qui leur fait subir 100 rotations en un temps déterminé, grâce à une pale curviligne. (Figure 15)

Les comprimés testés sont pesés avant et après ce traitement, et la perte de masse ne doit pas être supérieure à 1 %. Le test est négatif si un seul des comprimés est cassé, fêlé, ou ébréché. Si la perte est supérieure à 1 %, le test est réalisé deux fois de plus. Pour conclure à une friabilité conforme, la moyenne des pertes de masse calculées doit en général être inférieure à 1%. [26]

Au cours de ce test l'usure des comprimés doit être minime, car ils doivent pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir pendant leur conditionnement, leur transport, leur stockage, jusqu'à leur utilisation. Le test de friabilité n'est pas réalisé sur les comprimés enrobés. [27]

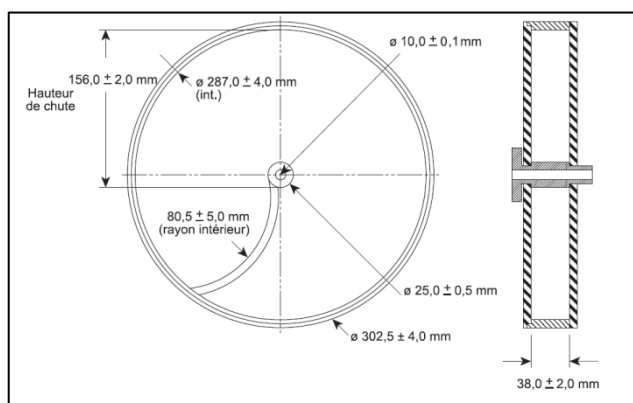


Figure 15 : Schéma de principe de l'essai de friabilité des comprimés

4.4.7. Test de sécabilité :

Ce test ne figure pas à la Pharmacopée Européenne. Il s'applique à tous les comprimés portant une ou plusieurs barres de sécabilité. Il s'agit de couper 20 comprimés suivant leur barre de sécabilité comme le fait un patient et de réaliser un test d'uniformité de masse sur un des deux morceaux obtenus (alternativement le droit et le gauche). On utilise la même limite que pour les comprimés entiers. Deux demi comprimés au maximum peuvent s'écarter de e % de la valeur de m et aucun ne doit correspondre à un écart de $2e$ %. [27]

4.4.8. Contrôle macroscopique :

Cet examen visuel des comprimés vise à vérifier que les comprimés ont été correctement fabriqués. En effet, la couleur doit être homogène à la surface du comprimé mais également dans sa masse. De plus, ils doivent être lisses et brillants, sans tâches noires, ni traces de grippage ou de collage [27]. En effet, le grippage est dû au frottement des poinçons et de la chambre de compression, qui, faute d'un graissage suffisant, adhèrent fortement ensemble. Il se traduit par des traces sur le côté des comprimés. Par ailleurs, lors du collage, le comprimé reste collé au poinçon supérieur lorsque celui-ci remonte après la compression, provoquant le clivage du comprimé lors de l'éjection, voire empêchant totalement la fabrication des comprimés suivants.

Le grippage ou le collage peuvent être évités en adaptant les proportions des excipients, en particulier le lubrifiant. [26]

4.4.9. Dissolution in vitro :

L'essai de dissolution in vitro appliqué aux Cp non enrobés 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 Cp non enrobés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent. Ainsi, lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé. [26]

(Ce test est détaillé dans le Chapitre IV).

CHAPITRE III

**BIODISPONIBILITE
ET
BIOEQUIVANECE**

1. Rappel biopharmaceutique

La phase biopharmaceutique d'un médicament correspond à la phase de mise à disposition de l'organisme des principes actifs. Cette phase est constituée par l'ensemble des événements compris entre l'administration du médicament et l'absorption proprement dite du principe actif.

Elle comprend une étape de libération, qui a généralement lieu par la désintégration et désagrégation de la forme solide en particules de petite taille, suivie d'une étape de dissolution, qui consiste en une dispersion d'un principe actif à l'état moléculaire en milieu aqueux, au site d'absorption.

Les recherches biopharmaceutiques comprennent les études de corrélation des propriétés physico-chimiques du principe actif (substance active) et la formulation galénique (substance active et excipients), basées sur les performances biologiques du principe actif.

Elles emploient des méthodes quantitatives et modèle théorique pour évaluer l'effet de la substance active, forme galénique et voie d'administration sur les conditions thérapeutiques de la substance médicamenteuse dans un environnement physiologique.

Toute variabilité liée à la forme pharmaceutique est due aux caractéristiques physicochimiques du principe actif et à la formulation galénique. Elle traduit l'influence de la phase biopharmaceutique sur la phase pharmacocinétique.

L'étude biopharmaceutique implique les facteurs qui influencent :

- La protection et stabilité du principe actif dans la formulation galénique ;
- Le taux de libération du principe actif à partir de la formulation galénique ;
- Le taux de dissolution du principe actif au site d'absorption ;
- La biodisponibilité du principe actif au niveau de son site d'action. [10]

➤ Exemples des études biopharmaceutiques in vitro et in vivo :

❖ Etude Biopharmaceutique (in vivo) :

- Etude de biodisponibilité : Mesure du taux de la molécule active dans le plasma, urine.
- Effet pharmacologique aigu : Mesure de l'effet pharmacodynamique.
- Étude clinique : Mesure d'efficacité de la molécule active.

❖ Etude biopharmaceutique (in vitro)

- Libération de la molécule active/dissolution : Mesure du taux de la molécule active dissoute.
- Perméabilité des drogues : Utilisation des cellules isolées du colon pour les études de perméabilité intestinale.
- Biotransformation des drogues : Utilisation des cellules de foie, homogénats. (Métabolisme) pour les études de biotransformation. [11]

2. Biodisponibilité**2.1. Définition**

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation est porte d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevée au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré systémique:

- Dégradation dans la lumière intestinale ;
- Métabolisme au niveau des anthérocytes ;
- Captage hépatique important au premier passage. Lorsque le médicament à une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique. [8]

2.2. Types de biodisponibilité :

Le facteur quantitatif (F) de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi 2 types de biodisponibilité :

- **La biodisponibilité absolue** : est déterminée par le rapport : $(AUC \text{ orale}) / (AUC \text{ IV})$, où la forme extravasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.
- **La biodisponibilité relative** : elle est déterminée par le rapport des aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la solution injectable IV) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence). où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intraveineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques). [9]

2.3. Profil de biodisponibilité :

L'évaluation de la biodisponibilité à partir des données concernant la concentration plasmatique en fonction du temps comprend la détermination de la concentration maximale **C_{max}**, ou pic plasmatique du médicament, le temps nécessaire pour atteindre ce pic **T_{max}**, et la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps **AUC** « Area Under the concentration Curve ». (Figure 16).

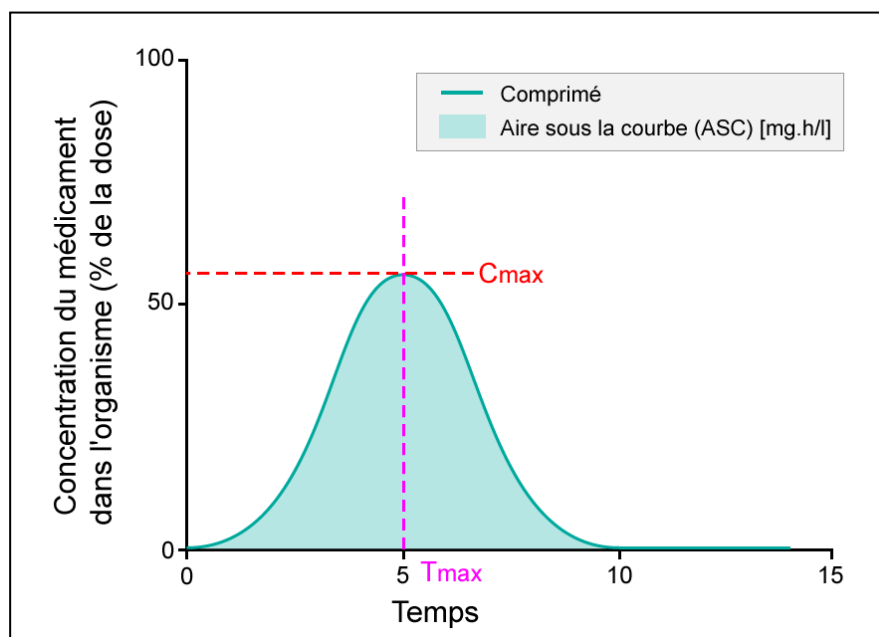


Figure 16 : Évolution de concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament.

La concentration plasmatique d'un médicament augmente avec la vitesse et l'importance de son absorption ; le pic est atteint lorsqu'il y a égalité entre la vitesse d'élimination du médicament et sa vitesse d'absorption.

Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique maximale peuvent être erronées, l'élimination du médicament commençant dès sa pénétration dans le courant sanguin. L'index général de la vitesse d'absorption utilisé le plus largement est le « temps de pic » ; plus l'absorption est lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long. Cependant, le temps de pic ne représente souvent pas une bonne mesure statistique, parce que c'est un paramètre de type discret qui dépend de la fréquence à laquelle on prélève les échantillons de sang et, dans le cas de concentrations relativement plates à proximité du pic, de la reproductibilité du dosage biochimique. [12]

La surface sous la courbe des concentrations (AUC) est le plus important des paramètres de biodisponibilité. Elle est directement proportionnelle à la quantité totale de médicament inchangé présente dans la circulation générale. Pour mesurer la courbe des concentrations avec précision, des prélèvements de sang fréquents sont nécessaires, en prélevant des échantillons pendant une durée suffisante pour observer une élimination pratiquement complète. Les produits médicamenteux peuvent être considérés comme bioéquivalents en quantité et en vitesse d'absorption si leurs courbes de concentrations plasmatiques sont pour l'essentiel superposables. [12]

Deux préparations galéniques qui ont des AUC comparables mais des courbes concentrations plasmatiques-temps de forme différente, sont équivalentes sur l'importance de la biodisponibilité mais sont absorbées à des vitesses différentes. [12]

2.4. Les facteurs influençant la biodisponibilité :

Nous citons dans ce volet quelques facteurs importants :

- ✓ **Présentation galénique** : c'est à dire la forme sous laquelle se trouve le médicament (le principe actif + des excipients).

Elle joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption : il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques ; [12]

- **Forme à libération contrôlée** : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.
- **Forme à libération prolongée (LP)** : permet l'absorption régulière et soutenue dans le temps du principe actif d'un médicament.
- **Forme à libération retardée** : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac. [12]

✓ **pH, pKA, poids moléculaire :**

Ils interviennent dans la résorption digestive qui se fait généralement par diffusion passive. [12]

✓ **Métabolisme au niveau du tube digestif :**

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif : le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament ou prodrug) mais sa structure liposoluble permet le passage à travers les membranes de la muqueuse gastro-intestinale où il se trouvera partiellement métabolisé pour libérer un composé actif (moins liposoluble). [12]

✓ **Sécrétion gastrique :**

La P-glycoprotéine présente au niveau apical de l'épithélium intestinal est impliquée dans la sécrétion de différents médicaments vers la lumière intestinale: digitoxine, digoxine, cyclosporine, etc.... inhibiteurs de protéase où elle contribue à réduire la résorption mais aussi à augmenter l'élimination. [12]

✓ **Vidange gastrique :**

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments. [12]

✓ **Bol alimentaire :**

D'une façon générale on peut comprendre que la prise d'un médicament par un estomac vide favorise la résorption. En revanche, il existe plusieurs exemples où la prise d'aliments favorise la résorption (par ex : griséofulvine). [12]

✓ **Effet du premier passage hépatique :**

L'effet de premier passage hépatique peut conduire à une perte importante du médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique.

Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité.

Les conséquences de l'effet de premier passage hépatique ne sont pas toujours défavorables : le métabolisme de la substance administrée peut aboutir à la formation de métabolites actifs, faisant ainsi de l'étape du premier passage hépatique un élément favorable à l'activité thérapeutique. [12]

2.5. Intérêt de la notion de biodisponibilité :

- La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament «générique».
- Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1er passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30% mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloquante est comparable à celle du propranolol. A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15% est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intraveineuse : ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit d'origine.

- Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale: ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.
- Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique. [12]

3. Bioéquivalence

3.1. Définition

On parle de bioéquivalence entre deux médicaments (ou deux formes galéniques d'un même médicament) lorsqu'ils présentent chez l'homme les mêmes concentrations plasmatiques en fonction du temps et notamment lorsqu'ils ont une même concentration plasmatique maximum (**C_{max}**), un même délai entre l'absorption et le moment de survenue de la C_{max} (**T_{max}**) et la même aire sous la courbe (**AUC** de zéro à l'infini) d'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Il est habituel d'accepter dans les essais cliniques une variabilité de plus ou moins 20 % sur ces trois paramètres pour accepter la bioéquivalence entre deux formes galéniques d'un même médicament. [13, 14]

3.2. Notions d'équivalence

- ✓ **Equivalence chimique**
 - Même dose (même voie)
 - Même PA
 - Formes pharmaceutiques différentes
- ✓ **Equivalence pharmaceutique**
 - même teneur du même principe actif.
 - même dosage/même voie.
 - excipients et/ou mécanismes de libération différents.
- ✓ **Equivalence thérapeutique**
 - équivalents chimiques ou pharmaceutiques.
 - même effet thérapeutique (même posologie, et indication). [12]

4. Biodisponibilité et bioéquivalence :

La bioéquivalence entre deux médicaments signifie une équivalence de leur biodisponibilité, notamment une bioéquivalence thérapeutique.

La démonstration de la bioéquivalence entre deux médicaments repose donc sur la comparaison de leurs biodisponibilités obtenues suite à l'administration d'une même dose de principe actif par une même voie d'administration.

La comparaison des biodisponibilités de deux formulations repose principalement sur plusieurs paramètres pharmacocinétiques qui sont principalement la concentration maximale en principe actif (notée **C_{max}**) observée dans le plasma après administration orale et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps (notée **AUC**).

Lorsque deux formulations conduisent à des profils pharmacocinétiques « similaires » suite à une même dose administrée, elles sont dites bioéquivalentes et sont de ce fait considérées comme équivalentes sur le plan thérapeutique. (Figure 2). [12]

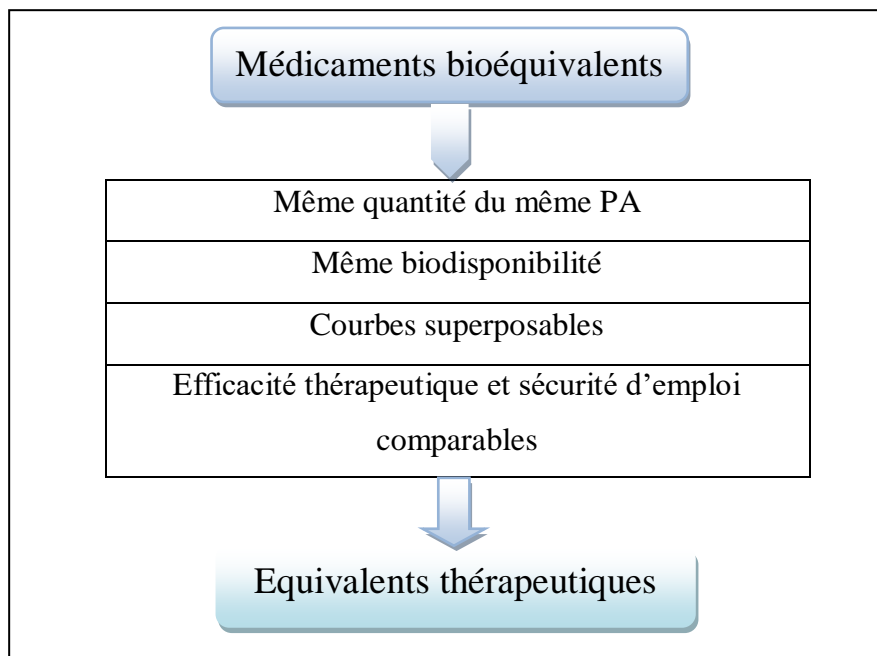


Figure 17 : Equivalence thérapeutique de médicaments.

5. Les méthodes d'étude de bioéquivalence :

La biodisponibilité ou la bioéquivalence peuvent être déterminées par plusieurs méthodes *in vivo* ou *in vitro*. Le choix de la méthode utilisée dépend de l'objectif de l'étude, des méthodes analytiques disponibles et de la nature du produit étudié.

La Food and Drug Administration (FDA) propose la classification suivante des méthodes acceptées dans l'ordre décroissant de leur sensibilité, reproductibilité et exactitude:

- ✓ Un test *in vivo* chez l'homme dans lequel la concentration en principe actif, ou fraction active et ses métabolites actifs dans l'ensemble: sang, plasma, sérum et d'autres liquides biologiques appropriés est mesurée en fonction du temps.
- ✓ Un test *in vitro* qui a été corrélé à un test *in vivo*.
- ✓ Un test *in vivo* chez l'animal qui a été corrélé à un test *in vivo* chez l'homme.
- ✓ Un test *in vivo* chez l'homme dans lequel l'excrétion urinaire de la fraction active et ses métabolites sont mesurés en fonction du temps.
- ✓ Un test *in vivo* chez l'homme dans lequel l'intensité d'un effet pharmacologique est mesurable en fonction du temps.
- ✓ Des études cliniques contrôlées chez l'homme. [15]

6. Essais de biodisponibilité *in vitro*: dissolution et désagrégation :

Un essai *in vitro* consiste à effectuer des tests de cinétique de dissolution et de désagrégation d'un produit dans un milieu approprié. Ces tests se font par l'intermédiaire d'un appareil d'options normalisées. Les résultats sont représentés par des valeurs en pourcentage de dissolution à différents temps exprimés en heures. Les valeurs obtenues peuvent être comparées à une échelle de référence de biodisponibilité connue.

Dans une étude séparée des deux produits, dans les mêmes conditions expérimentales spécifiées, l'analyse consiste à révéler les différences et les écarts entre les deux produits au niveau de la cinétique de dissolution et de la biodisponibilité (les valeurs de la forme galénique générique par rapport aux valeurs de la forme galénique originale). Une différence significative par comparaison au produit de référence, signifie une modification de cinétique d'absorption. Ce qui peut conduire à une « non bioéquivalence » lors des tests de biodisponibilité *in vivo*.

Par ailleurs, bien que les biodisponibilités soient les mêmes in vitro, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits, mais tout simplement qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique. Pour une approche réelle de la biodisponibilité biologique, c'est seulement l'étude in vivo qui permet de conclure que deux produits sont bioéquivalents. Toutefois, les tests in vitro ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les résultats ou pour les reconstrôler, particulièrement, pour les formes orales solides dont le succès galénique est délicatement acquis et ne peut être affirmé qu'à la suite des essais de dissolution. C'est par ces tests, que le fabricant du générique peut s'assurer de la qualité physico-chimique de la forme galénique qu'il a développé pour son produit. [13]

C'est dans cette optique que nous avons inscrit notre démarche pratique.

- **Cas où une étude de bioéquivalence est exigée**

- ✓ Produits à libération immédiate administrés par voie orale et ayant une action systémique :
- ✓ Indication dans des affections graves
- ✓ Fenêtre thérapeutique étroite
- ✓ Pharmacocinétique compliquée
- ✓ Propriétés physico-chimiques défavorables
- ✓ Problèmes de biodisponibilité
- ✓ Existence d'un rapport excipient(s) / PA élevé
- ✓ Patchs transdermiques, suppositoires.
- ✓ Produits à libération continue ou à libération modifiée.
- ✓ Association à doses fixes de produits ayant des effets systémiques. [12]

- **Cas où une étude de bioéquivalence n'est pas exigée**

Médicament contenant le même principe actif et mêmes excipients dans les mêmes concentrations, administrés sous formes : Solution aqueuses par voie parentérale, orale, auriculaire, ophtalmique, locale, nasale, ou sous forme de gaz médicaux. [12]

CHAPITRE IV

LE TEST

DE

DISSOLUTION

1. Introduction :

A l'exception de l'administration par voie parentérale et de l'administration orale de solution, toutes les formes pharmaceutiques doivent se dissoudre ou libérer le principe actif dans le milieu environnant le site d'administration, afin qu'il soit absorbé.

Les étapes de la mise en solution peuvent être résumées par la libération à partir de la forme galénique puis la dissolution du principe actif. Cette phase biopharmaceutique, première étape entre le moment de l'administration du principe actif et celui de l'obtention de l'effet, est primordiale car elle précède l'absorption et peut la limiter si elle est insuffisante. La concentration en principe actif étant, dans la majorité des cas, le reflet de l'activité thérapeutique, l'étape biopharmaceutique contrôle la biodisponibilité et donc l'efficacité du médicament puisque seule la partie dissoute atteint l'organe cible et est pharmacologiquement active.

De nombreuses études ont mis en évidence que des différences importantes de biodisponibilité existaient entre des formes pharmaceutiques d'un même principe actif alors que les contrôles physico-chimiques et pharmacotechniques effectués allaient dans le sens d'une équivalence.

La détermination de la dissolution *in vitro* est donc un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques.

La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide, liquide ou gazeux dans un solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution.

La première référence concernant la dissolution provient d'un article de **Noyes** et **Withney** en **1897** décrivant « la vitesse de dissolution de substance solides dans leur propre solution ».

De nombreux travaux ont été réalisés depuis, permettant de relier et/ou corrélérer dissolution et vitesse d'absorption. Ainsi, l'étude de la dissolution *in vitro* est devenue un paramètre clé pour le contrôle qualité des formes pharmaceutiques. Les autorités d'enregistrement réclament des essais de dissolution pour contrôler les formes pharmaceutique, des directives spécifiques ont été établies. [16]

2. Définitions :

2.1 La Dissolution :

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant.

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. [17]

2.2 Essai de dissolution :

L'essai de dissolution est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage de la substance active dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. [16]

L'essai de dissolution est destiné au contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques solides.

Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de production et la conformité du produit fini aux spécifications du dossier de fabrication. [16]

3. Mécanisme de dissolution :

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la figure 18.

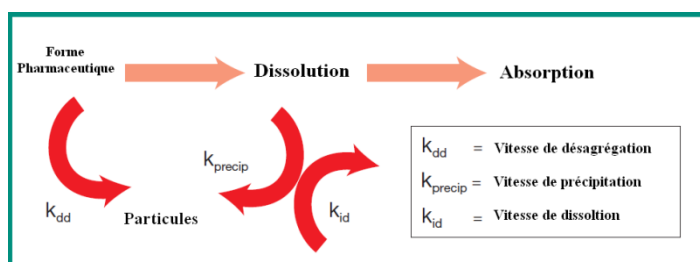


Figure 18: Processus de dissolution du principe actif.

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide évaluées lors de la formulation (par exemple : les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution.

Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple: sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules. [18]

4. Place des essais de dissolution :

L'étude de la dissolution in-vitro est importante pour contrôler une formulation mais aussi pour expliquer son comportement biopharmaceutique. L'essai de dissolution est demandé à plusieurs stades du développement du médicament.

4.1 En préformulation :

Plusieurs propriétés fondamentales sont étudiées en préformulation comme la solubilité, la constante d'ionisation, le coefficient de partage, la vitesse de dissolution, la stabilité, l'hygroscopicité et le polymorphisme. Il est important de connaître la vitesse de dissolution d'un principe actif dans le cas des principes actif très faiblement solubles pour envisager des solutions permettant de la modifier. [19]

4.2 En développement ou formulation :

Au stade de la formulation galénique, des études comparatives de dissolution de plusieurs formes permettent d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération du principe actif est complète à partir de la forme galénique. L'établissement de profils de dissolution est indispensable comme guide de la formulation des formes solides et pour la mise en évidence du degré de pertinence de l'essai de dissolution.

Un grand nombre de paramètres de fabrication peuvent intervenir sur la dissolution d'une forme pharmaceutique solide pour la voie orale telle que le procédé de fabrication, la force de compression, la distribution granulométrique des granulés.

La nature, les propriétés physiques et les pourcentages d'excipients peuvent jouer un rôle important sur la libération du PA surtout s'ils ont été sélectionnés pour en modifier la vitesse. [19]

4.3. En contrôle de routine :

L'essai de dissolution permet de :

- contrôler la qualité des formes pharmaceutiques solides ;
- démontrer la reproductibilité du procédé et la conformité du produit fini avec les lots précédant ;
- assurer la reproductibilité inter lot, après fixation de normes de dissolution strict. [19]

5. Facteurs intervenant dans la dissolution :

5.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule :

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution. [17]

5.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité :

a. Nature chimique de la molécule:

On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre). Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, eau...), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme...). [17]

b. pH du milieu de dissolution :

Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique. [17, 20]

c. Température :

Selon l'équation (1) de **Stokes**, le coefficient de diffusion (**D**) d'une molécule en solution, dépend de la température T :

$$D = k T / 6\eta\pi r \dots\dots\dots (1)$$

- Avec :
 - **k** est la constante de **Boltzman** ($k = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$),
 - **η** en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution,
 - **r** est le rayon de la molécule,
 - (**$6\eta\pi r$**) est la force de Stokes d'une molécule sphérique.

En conséquence, la solubilité d'une molécule augmente avec la température.

En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments. [17, 20]

d. Polymorphisme :

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines. Il joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. [17, 20]

5.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution :

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation (2) : [17, 20]

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t) \dots\dots\dots (2)$$

Avec :

- **dc/dt** : est la vitesse de dissolution,
- **S** : est la surface de contact solide liquide,
- **C_s** : est la concentration à saturation du produit à dissoudre,
- **C_t** : est la concentration de la solution à l'instant t,
- **K** : est la constante de dissolution,

- $(C_s - C_t)$: est le gradient de concentration.

Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et les conditions Sink. [20]

a. Taille des particules et la surface de contact :

La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution. [20]

b. Vitesse d'agitation :

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface. [17, 20]

c. Viscosité du milieu de dissolution :

Sachant que dans l'équation (1), le coefficient de diffusion est directement proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité. En conséquence la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion. [17, 20]

d. Tension superficielle :

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant. [20]

e. Condition Sink :

Selon l'équation (2), il est clair que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle au gradient de concentration. Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. In vivo, le principe actif est absorbé instantanément au moment de sa libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration. Cette condition est appelé condition Sink.

In vitro les conditions Sink peuvent être obtenus par :

- L'augmentation du volume du milieu de dissolution ;
- L'augmentation de la solubilité du principe actif ;
- Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale ;
- L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout. [20]

5.2. Facteurs liés à la formulation :

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif. [21]

a. Diluants :

Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés. [21, 22]

b. Délitants ou désintégrants :

Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés. La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution. [21-23]

c. Liants ou agglutinants :

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommes amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool. Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentit la vitesse de dissolution. [21,22]

d. Lubrifiants :

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé

retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution [21,22].

5.3. Facteurs liés aux processus de fabrication :

a. La méthode de granulation :

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [22].

b. La compression :

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté [22].

6. Développement des essais de dissolution :

6.1. Introduction :

Un essai de dissolution doit être mené normalement dans des conditions strictement définis pour montrer une équivalence des profils de dissolution. Les pharmacopées USP et BP n'abordent pas toutes de la même façon le test de dissolution à part l'appareillage et les critères d'acceptation qui ont été harmonisés.

La Pharmacopée Européenne se contente d'édicter des recommandations générales, la BP décrit des modes opératoires pour quelques produits ; l'USP est mieux documentée en matière d'essai de dissolution mais les milieux de dissolution, le temps de prélèvement et les conditions de mesure varient. Les milieux de dissolution ne sont pas standardisés, et influent directement sur le pouvoir discriminant du test. Il est donc facile de diminuer la discriminance d'un test de dissolution pour monter l'équivalence des cinétiques de dissolution entre deux produits. Au contraire, un milieu très discriminant peut montrer des différences significatives

entre deux échantillons, alors qu'in vivo ces variations ne sont pas forcément mises en évidence. [19,24]

6.2. Propriétés physico-chimiques

La première étape dans le développement d'une méthode de dissolution est de déterminer les propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse. La connaissance de ces propriétés facilite le choix de la nature et du volume du milieu de dissolution.

Les propriétés physico-chimiques du principe actif qui influencent la dissolution sont :

- La constante d'ionisation pKa ;
- La solubilité en fonction du pH ;
- La stabilité en fonction du pH ;
- La taille des particules ;
- La forme des cristaux ;
- Les forces ioniques et l'effet tampon.

Parmi ces propriétés deux sont importantes à déterminer à savoir la solubilité et la stabilité du principe actif en fonction du pH. La solubilité de la substance médicamenteuse ne doit pas être un facteur limitant la dissolution de la forme pharmaceutique. Par conséquent, le taux de dissolution doit dépendre de la libération du principe actif de la forme galénique et non de sa solubilité dans le milieu de dissolution. Pour ce faire, il est nécessaire de se trouver dans les conditions sink. La stabilité du principe actif doit également être considérée puisque la stabilité de la molécule active dans les différents milieux de dissolution peut limiter la gamme de pH à utiliser pour réaliser le test.

Une fois ces propriétés sont définis, il est important de prendre en compte les caractéristiques de la forme pharmaceutique tel que le mode d'administration, la forme galénique (comprimés, gélules), le mode de libération (immédiate, retardé ou contrôlé). La détermination des caractéristiques de la forme pharmaceutique oriente le choix de l'appareillage. [19]

6.3. Choix de l'appareillage : (Annexe 01)

Il est fonction de la forme galénique, de la solubilité du principe actif et du type de libération. L'appareil à panier (appareil 1) est couramment utilisé pour les formes orales

solides telles que les capsules et les comprimés. L'appareil à palette (appareil 2) est aussi fréquemment employé pour les formes solides orales avec en premier lieu les comprimés.

L'appareil à piston (appareil 3) est jugé particulièrement utile pour les formes galéniques à libération modifiée de type billes. La cellule à flux continu (appareil 4) est plus particulièrement destinée à étudier les formes à libération modifiée et les formes multiparticulaires, elle permet de simuler les différents milieux du tractus et le renouvellement permanent du solvant assure le respect des conditions sink pour les principes actifs très peu solubles.

Pour les formes telles que les capsules qui flottent dans le milieu, un dispositif de lestage (fil d'acier inoxydable, fil de platine enroulé autour de la formulation) est utilisé pour maintenir la forme en place. [19,24]

6.4. Choix du milieu de dissolution :

Il doit permettre la dissolution du principe actif et le maintien des conditions sink. Ces conditions sont définies par la Pharmacopée Européenne. Comme les conditions d'immersion telles que le produit déjà passé en solution n'entraîne pas de modification significative de la vitesse de dissolution du produit restant. Ces conditions sont normalement réalisées lorsque le volume du milieu de dissolution représente 3 à 10 fois au moins le volume de saturation.

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques du ou (des) principe(s) actif(s) et excipient(s), en restant dans les limites des conditions auxquelles un médicament ou une forme pharmaceutique sont susceptibles d'être exposés après leur administration. Ceci s'applique notamment au pH et à la force ionique du milieu de dissolution. Le pH du milieu de dissolution est habituellement compris entre 1 et 8.

Le choix du milieu est généralement fonction de la visée thérapeutique et /ou du mode d'absorption du principe actif (milieu gastrique ou intestinal). IL dépend bien évidemment de la solubilité du principe actif. [19,24]

Si le principe actif est **soluble** en milieu aqueux, les milieux testés peuvent être :

- L'eau purifiée ;
- Les milieux aqueux acide ou neutre (pH 1,2 - 4,5 - 6,8 le plus souvent) ;

- Des milieux aqueux avec une variation de pH : 1,2 - 6,8, où le changement de pH est réalisé par ajout direct de phosphate/soude dans les bols selon un protocole standardisé.

L'eau peut en effet être utilisée comme milieu de dissolution si la solubilisation du principe actif n'entraîne pas d'importantes variations de pH et s'il a été démontré que la solubilisation du principe actif n'était pas sensible aux variations du pH.

Dans tous les cas, il convient de vérifier qu'il n'y a pas de variation de pH au cours du test de dissolution ; par exemple :

- Pour une forme à libération immédiate : soit pH gastrique, soit pH 1,2 ou plus jusqu'à 5,
- Pour une forme à libération prolongée : soit pH 1,2 pendant 1h puis 6,8 jusqu'à la fin de l'essai, soit pH 6,8 directement.

Si le principe actif est **insoluble** dans un milieu de dissolution classique, on peut utiliser la démarche suivante :

- Milieu classique additionné de tensioactif à faible concentration (laurylsulfate de sodium, Tween 80) ;
- si impossible, cellule à flux continu.

L'utilisation d'un tensioactif est cependant limitée dans certains cas par son absorption UV, par la reproductibilité de sa qualité (différente en fonction des fournisseurs) et par sa stabilité dans le milieu (laurylsulfate de sodium instable en milieu acide).

Dans certains cas, des milieux contenant des enzymes (trypsine, pepsine, pancréatine), tels que les « *simulated gastric fluid* » ou « *simulated intestinal fluid* » décrits à l'USP, peuvent être proposés, en particulier pour les gélules, dans le but de compenser l'effet de réticulation de la gélatine. Cependant, ces agents entraînent des interférences spectrales, des difficultés de filtration et présentent des variations de qualité d'un lot à l'autre.

Les différents milieux utilisables et leur composition sont décrits dans les différentes pharmacopées. Parmi les principaux milieux, les solutions tampons sont recommandées.

Quel que soit le milieu de dissolution choisi, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas de dérive de pH en cours de dissolution et que celle-ci n'est pas trop perturbée par les variations

de formes ionique qui peuvent être induites par les excipients des diverses formulations. [19,24]

6.5. Choix du volume du milieu :

Le volume du milieu de dissolution recommandé est compris entre 500 ml et 1000 ml, 900 ml est le volume le plus couramment utilisé pour l'appareil à panier et à palette. [19]

6.6. Choix de la vitesse de rotation :

En général, avec l'appareil à palette et à panier, la vitesse de rotation est comprise entre 50 et 100 rotations par minute (rpm), et en tout cas ne doit pas être supérieure à 150 tr/min.

Pour l'appareil à flux continu, le débit est normalement ajusté à une valeur comprise entre 4 ml/min et 50 ml/min. [19,24]

6.7. Choix de la méthode du dosage :

La méthode du dosage doit fournir une sensibilité suffisante pour déterminer avec précision la quantité du principe actif libéré dans le milieu de dissolution. Quand les formulations sont susceptibles de changer au cours du développement du produit, il est généralement avantageux d'utiliser la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) comme méthode de dosage. Cependant, les méthodes de dosage spectrophotométrique UV sont plus souhaitables pour un contrôle de routine de la qualité en raison de la facilité et la rapidité de l'analyse.

La filtration des échantillons de la dissolution est habituellement nécessaire avant toute analyse. [19,24]

6.8. Choix des temps et du nombre de prélèvements :

Ces paramètres doivent être établis en fonction de la classification biopharmaceutique et de la rapidité de la dissolution.

Les résultats du test sont évalués et interprétés en fonction de la destination de l'essai. Si le test est utilisé pour le contrôle de qualité inter lots (reproductibilité des fabrications), les résultats doivent être évalués en fonction des limites et des spécifications fixées. Si par contre le test est utilisé comme test de caractérisation (évaluation biopharmaceutique, études de développement de formulation), les résultats sont habituellement évalués par des comparaisons de profils. [19,24]

Pour les formes à **libération immédiate**, le test de dissolution dure généralement 30 à 60 min. Dans la plupart des cas, un seul temps de prélèvement est suffisant pour le contrôle de routine des lots. Les spécifications typiques pour la quantité de principe actif dissous, exprimées en pourcentage par rapport à la teneur en étiquette, sont supérieures ou égales à 80%. Lorsque le test est utilisé comme outil de caractérisation (évaluation biopharmaceutique, études de développement de formulation...) la comparaison des profils est nécessaire. Dans ce cas, plusieurs points allant de 10 à 60 min sont collectés de façon à caractériser les parties ascendantes et le plateau de la courbe de dissolution.

Pour les formes à **libération prolongée**, au moins trois points pour caractériser le profil de libération in vitro dans le contrôle de routine. D'autres points d'échantillonnage peuvent être nécessaires aux études de développement de la formulation. Un premier point est choisi pour éviter une libération trop rapide de la substance active « dose dumping » ; le temps choisi correspond en générale à un taux de dissolution de 20 % à 30 %. Un point intermédiaire est choisi pour définir le profil de dissolution de la forme et correspond par conséquent à un taux de libération d'environ 50 %. Un dernier point est choisi pour vérifier qu'il y a libération complète de la substance active, c'est-à-dire, selon l'acceptation la plus courante, supérieure à 80%.

Pour les formes à **libération retardée**, les spécifications de dissolution sont à établir au cas par cas. Selon leur formulation, ces formes peuvent libérer la substance active de façon fractionnée ou en totalité lorsqu'elles sont contrôlées dans des milieux de dissolution différents (par exemple dans des conditions de pH croissantes).

Pour les produits contenant plus d'un principe actif, l'évaluation du taux de libération d'un médicament doit être déterminée pour chaque principe actif.

Les spécifications sont abordées dans les différentes pharmacopées (USP, Ph. Eur, JP) dans le cadre du chapitre général et dans les lignes directrices de la FDA et EMEA. [19,24]

6.9. Choix des autres paramètres :

- **Température :**

Pour les formes orales, La température doit être maintenue à 37 +/- 0,5°C dans chaque vase avant le lancement du test. [19,24]

- **Désaération :**

La présence de gaz dissous dans le milieu de dissolution peut affecter les résultats de l'essai, en particulier dans le cas de l'appareil à flux continu, où une désaération du milieu est nécessaire pour éviter la formation de bulles dans la cellule. La méthode de désaération décrite dans la Ph. Eur. Dans le cadre du chapitre générale sur la dissolution peut être utilisée.

Cette méthode nécessite le chauffage du milieu à environ 41°C, en agitant doucement, puis la filtration immédiatement sous vide sur un filtre de porosité inférieure ou égale à 0,45µm. D'autres techniques de désaération peuvent également être utilisées pour l'élimination des gaz dissous comme la sonication dans un bain à ultrason ou le barbotage à l'hélium.

Il est a noté que :

Une fois les conditions de dissolution sont établies, la méthode doit être validée.

L'objectif de l'étude de validation est de démontrer que tous les paramètres sont maîtrisés, et que leur influence sur le résultat est acceptable au regard des spécifications définies pour le produits à analyser. La validation concerne à la fois les paramètres de l'essai de dissolution et la méthode du dosage qui lui est associée. [19,24]

7. Comparaison des profils de dissolution in vitro :

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps.

Pour prédire la probabilité de parvenir à un succès dans la corrélation in vitro in vivo (IVIVC), la FDA a développé un système de classification biopharmaceutique (BCS) qui se base sur la solubilité du principe actif (haute ou basse), sa perméabilité intestinale (haute ou basse) ainsi que sa dissolution comme il est montré dans le tableau 3. [20]

Tableau 3 : Système de classification biopharmaceutique (BCS)

Conditions	Commentaire
Solubilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans 250ml d'un milieu aqueux, et dans un intervalle de pH de 1 à 8.
Dissolution	Un médicament à libération rapide est considéré comme à dissolution rapide quand la quantité dissoute pendant 30 min n'est pas inférieure à 85% avec l'appareil 1 de l'USP à 100 tr/min (ou l'appareil 2 à 50 tr/min) dans un volume de 900ml.
Perméabilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand l'absorption de la dose administrée chez l'homme est supérieure à 90%.
Les milieux inclus : milieu acide 0.1N ou tampon à pH 4.5 : simulation du fluide gastrique avec enzymes selon USP (United States Pharmacopeia). tampon pH 6.8 : simulation du fluide intestinal avec enzymes selon USP.	

Les 4 classes basées sur la BCS sont les suivantes :

Tableau 4 : les classes des PA selon la BCS.

Solubilité \ Perméabilité	Elevée	Faible
	Elevée	Classe I
Faible	Classe III	Classe IV

7.1. Méthodes de comparaison :

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques ;
- Méthode modèle dépendant ;
- Méthode modèle indépendant.

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendant qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 , ont été adoptées par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution. [20]

Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation (3) :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \dots\dots\dots(3)$$

Avec, m est le nombre de point dans le temps, R_i est le pourcentage dissout de la référence au temps i , et T_i est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

Le facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation (4):

$$f_2 = 50 \text{Log} \left\{ 100 \left[1 + \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \right\} \dots\dots\dots(4)$$

Avec :

- m est le nombre de point dans le temps ;
- R_i est le pourcentage dissout de la forme de référence au temps i ;
- T_i est le pourcentage dissout de l'essai au temps i .

La fourchette acceptable du f_1 est [0 - 15] et du f_2 est [50 - 100].

Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation ;
[20]

Les industries pharmaceutiques et les organisations réglementaires ont fait tous les efforts dans le développement des tests de dissolution qui réunissent au moins deux objectifs : un outil de contrôle qualité pour assurer de façon continue la conformité des lots ; et l'établissement de la corrélation *in vitro/in vivo* qui est bénéfique pour prédire la biodisponibilité des produits, réduire ainsi les études nécessaires sur l'homme et donc d'accélérer le développement des médicaments. Afin d'évaluer et de prévoir la dissolution d'un comprimé *in vivo*, les essais de dissolution *in vitro* devrait imiter autant que possible les conditions physiologiques. Récemment, l'attention a été accordée au développement des modèles simulant la dissolution dans le tractus gastro-intestinal supérieur, tels que la vidange gastrique, et la composition du milieu de dissolution.

De plus, des tests de dissolution qui simulent l'écoulement du système gastro-intestinal et les conditions *in vivo* ont été développées à fin de mieux prévoir la dissolution *in vivo*.

Malgré ces efforts et certains progrès, des difficultés et des défis énormes restent encore à prélever pour prédire véritablement la dissolution dans les conditions physiologiques selon les comportements de la dissolution *in vitro*. [20]

**PARTIE
PRATIQUE**

PARTIE I
MATERIEL
ET
METHODES

La partie pratique de notre travail consiste en :

- La formulation et la fabrication de 3 lots de comprimés non enrobés d'environ **600 mg** dosé à **42,85 mg** en **Diclofénac Sodique (DS)**, chacun avec un pourcentage différent du liant (**Lot 1 (0.83%), Lot 2 (3%), Lot 3(4%), Lot 4(5%)**).
- Le contrôle pharmacotechnique de ces 3 lots de comprimés en vue d'une étude de l'influence de la concentration du liant sur la qualité de ces derniers en utilisant le test de performance qu'est le test de dissolution pour valider la formule comparativement à un lot référence.

Un test de dissolution in vitro, sera effectué sur les 3 lots de comprimés du Diclofénac Sodique fabriqués et le comprimé du médicament princeps « Voltarène Cp 50 mg » en vue d'une comparaison de la cinétique de dissolution entre les 3 lots d'abord, puis avec le comprimé du médicament princeps.

Sachant que le comprimé du princeps est un comprimé enrobé gastro-résistant, à libération retardée, sa dissolution doit se faire dans deux milieux, le premier à pH 1,2 pendant 2 heures pour éliminer son enrobage, puis pendant 45 min dans un milieu tampon à pH 6,8 où il libère son principe actif. Tandis que les comprimés des 3 lots sont non enrobés, à libération immédiate, donc on a procédé à leur dissolution directe dans le milieu tampon à pH 6,8, et une comparaison entre les 3 comprimés et le princeps va se faire au cours de sa dissolution dans le milieu tampon.

Ce travail est réalisé en se référant essentiellement à la pharmacopée américaine (USP39) et la pharmacopée Européenne (Ph EUR 7.0).

I. Matériel et méthodes :

1. Formulation et fabrication de 3 lots de comprimés non enrobés du Diclofénac de sodium :

1.1. Matériel :

1.1.1. Matière première :

➤ **Le principe actif : Le Diclofénac de Sodium :**

- Formule moléculaire brute : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
- Masse molaire : 318.13 g/mol
- Couleur: Cristallisé avec l'éther de pétrole
- Point de fusion : 156-158 °C
283-285 °C
- Solubilité dans l'eau : 2.37 mg/L (à 25 °C)
- LogP : 4.51
- Pka : 4.15
- Molécule sensible à la lumière.

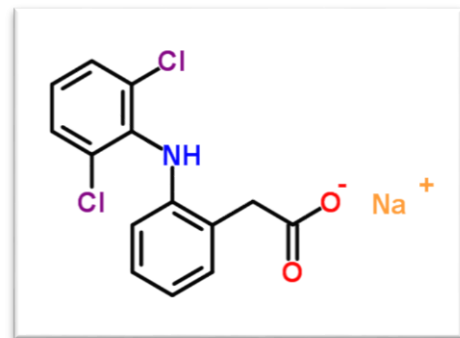


Figure 19 : Structure du Diclofénac

Sodique

Le Diclofénac sodique dont la formule est présentée dans la figure 19, est un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Il est largement utilisé dans le traitement à long terme des maladies articulaires dégénératives comme l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante.

Néanmoins, il produit un nombre relativement élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux. En raison de ces effets indésirables, et sa courte demi-vie biologique, le Diclofénac sodique est présent sous forme de comprimés à libération prolongée.

La solubilité du Diclofénac sodique dépend du pH du milieu. Il est peu soluble en milieu aqueux, très peu soluble dans un tampon phosphate à pH 6,8 et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique à pH 1,1. Selon le Système de la Classification Biopharmaceutique (BCS), le Diclofénac sodique appartient à la classe II, c'est à dire il possède une faible solubilité et une perméabilité élevée.

➤ **Les excipients :**(Tableau05)




Tableau05 : Listes des excipients utilisé pour la formulation des 3 lots.

Excipient	Description	Rôle
Lactose monohydrate	Disaccharide composé d'une molécule de galactose et d'une molécule de glucose. Se présente sous forme de poudre blanche et cristalline, inodore et de gout légèrement sucré, sa formule chimique est de $C_{12}H_{22}O_{11}, H_2O$ avec une masse moléculaires de 360g/mol	<ul style="list-style-type: none"> • Diluant
Amidon de maïs	Glucide complexe (polyoside) composé de chaînes ramifiées de D-Glucose. L'amidon présente un écoulement moyennement bon. Exemple de nom commercial : Starch 1500®	<ul style="list-style-type: none"> • Diluant
Povidone K30 (PVP)	Produit résultant de la polymérisation de la N-vinyl-pyrrolidone. Poudre blanche ou à légers reflets jaune vert inodore sans saveur légèrement hygroscopique soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans l'éther, utilisé sous forme liquide, sa formule chimique est de $(C_6H_9NO)_n$ avec une masse moléculaire généralement supérieur à 25000g/mol.	<ul style="list-style-type: none"> • Liant
Talc	Argile minérale composée de silicate de magnésium hydratée avec une formule chimique de $H_2Mg_3(SiO_3)_4$	<ul style="list-style-type: none"> • Lubrifiant
Alcool isopropylique	Permet de modifier les énergies d'adhésion entre la poudre et le liquide, il est ajouté jusqu'à des quantités nécessaire.	<ul style="list-style-type: none"> • Solution de solubilisation du Povidone. • Liquide de mouillage.

- ❖ Toutes les matières premières proviennent de l’usine de production de **Saidal-El Harrach**.

1.1.2. Appareillage et autres matériels :(Tableau 06)

Tableau 06 : Matériel utilisé pour la préparation et des granulés et comprimés

Appareils	
<p>Balance électronique (KERN)</p> 	<p>Mortier</p> 
<p>Tamis N° 500 (0.5 mm)</p> 	
<p>Autres : - Etuve (Memmert); -Comprimeuse (KORSH); -Spatule ; -Pulvérisateur ; - Papier aluminium ; -Verrerie : Béchers, Eprovettes, Pipettes, etc....</p>	

1.2. Méthodes :

La méthodologie de formulation a été inspirée du Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation compressed solide products (volume 1, Sarfaraz K. Niazi, 2004) (voir Tableau 07), avec quelques modifications effectuées selon la disponibilité et les capacités de notre laboratoire en qualité du matériel et de lamatière première.

Tableau 07 : Matière première pour un comprimé de Diclofénac de Sodium (50 mg).

	Nom de la matière	Quantité (mg/Cp)
1	Diclofénac de Sodium	50.00
2	Lactose monohydrate	85.00
3	Glycolate d'amidon sodique (pH 5.5-7.5)	15.00
4	Povidone (K 29-30)	5.00
5	Amidon de maïs	4.00
6	Alcool isopropylique, Anhydre raffiné	0.073
7	Glycolate d'amidon sodique (pH 5.5-7.5)	7.00
8	Stéarate de magnésium	2.00

Nos comprimés sont conçus pour un poids moyen d'environ 600 mg dosé à 42,85 mg de Diclofénac Sodique. Et pour aboutir à cette formulation on a augmenté la proportion du diluant qui est le lactose. Et on a changé le lubrifiant (le stéarate de magnésium) par le talc pour en faciliter la compression.

D'autre part, pour chaque comprimé de nos 3 lots, un pourcentage différent du liant (Povidone K30) a été introduit. On a utilisé l'Amidon de maïs au lieu de Glycolate d'amidon sodique (pH 5.5-7.5) en raison de sa non disponibilité (Voir Tableau 08).

Tableau 08 : Matière première pour un comprimé d'environ 600 mg dosé théoriquement à 42,85 mg de Diclofénac Sodique des 3 lots fabriqués.

	Nom de la matière	Quantité (mg/Cp)	Qsp 100Cp (g)
1	Diclofénac de Sodium	42.85	4.285
2	Lactose monohydrate	Qsp 600	Qsp 60g
3	Amidon de maïs	15.00	1.50
4	Povidone (K 30)	<u>Lot 1 :</u> 05.00	0.50
		<u>Lot 2 :</u> 24.00	2.40
		<u>Lot 3 :</u> 30.00	3.00
5	Amidon de maïs	4.00	0.40
6	Alcool isopropylique, Anhydre raffiné	0.073 ml	7.3 ml
7	Amidon de maïs	7.00	0.7
8	Talc	2.00	0.2

1.2.1. Etapes de la granulation :

La méthodologie de formulation développée au laboratoire de pharmacie galénique est la suivante :

- (1) Mélanger ensemble le Diclofénac de sodium, le lactose et l'amidon de maïs pendant 10 à 15 minutes ;
- (2) Préparer la solution liante : dissoudre le Povidone dans 44 ml d'alcool isopropylique jusqu'à dissolution complète ;
- (3) Ajouter la solution liante au mélange (1) et compléter avec l'alcool (14 ml), ajouter encore de l'alcool si nécessaire ;
- (4) Faire passer la masse humide à travers un tamis d'ouverture de maille de 0.5 mm et récupérer les grains humides directement sur du papier aluminium à mettre sur les plateaux de l'étuve ;
- (5) Faire sécher les grains à 40°C pour une LOD (perte à la dessiccation) ≤ 15 %, et une humidité résiduelle entre 2 et 6%.
 - La granulation humide doit se faire dans des conditions d'humidité ne dépassant pas les 45% et de T° ne dépassant pas 26,5 °C.
- (6) Exercer un léger broyage des grains obtenus après séchage en les faisant passer à travers un tamis de 0.5 à 0.7 mm à l'aide de spatule en exerçant un geste lent et délicat vers l'avant ;
- (7) Conserver les grains obtenus dans un contenant en verre sec et propre.

1.2.2. Mélange en phase externe des grains :

(1')_Charger votre mortier de la moitié du mélange obtenu en (7) et rajouter l'amidon de maïs et le talc puis rajouter le reste du mélange de grains (7) et mélanger le tout pendant 15 à 20 minutes.

(2')_Conserver le mélange final obtenu dans un contenant en verre sec et propre.

1.2.3. Compression :

Effectuer la compression sur une machine appropriée alternative à poinçons concaves (comprimeuse KORSH).

2. Les tests pharmacotechniques effectués sur les granulés et les comprimés non enrobés des 3 lots fabriqués de Diclofénac de sodium :

2.1. Tests effectués sur les granulés :

2.2.1. Perte à la dessiccation :

➤ **Mode opératoire :**

- Peser les granulés humides obtenus après l'étape de tamisage ;
- Sécher les dans l'étuve à 40° C jusqu'à obtention du taux d'humidité résiduelle souhaité (2 à 6 %) ;
- Peser les granulés obtenus après séchage ;
- Calculer le pourcentage de la masse perdue après le séchage.

➤ **Limites d'acceptabilité:**

La valeur de la perte à la dessiccation ne doit pas être supérieure à 15,0 pour cent.

2.2.2. Humidité résiduelle :

➤ **Mode opératoire :**



Figure 20: Dessiccateur halogène
(HB43-S - METTLER TOLEDO)

Ce test est effectué par une thermobalance (Dessiccateur halogène) **Figure 20**, généralement appelée balance dessiccatrice par les fabricants, est un appareil électronique servant à mesurer la quantité de matières volatiles, surtout l'humidité, contenue dans des substances.

Cette méthode est dérivée du séchage par infrarouge. La technique employée repose sur le principe nouveau des lampes à halogène

Cet instrument est très pratique car il fonctionne en mode automatique. On place la substance à analyser à l'intérieur, puis en appuyant sur un bouton on lance le processus qui déclenchera les deux pesées et la phase de chauffe intermédiaire, puis affichera le résultat.

2.2.2. Analyse granulométrique :

➤ Mode opératoire :

Agitation mécanique (tamisage à sec) ;

Dans notre test une série de 6 tamis sont utilisés de taille des mailles suivantes (**1000, 850, 710, 500, 325, 275** μm).

- Pesez chacun des tamis à 0,1 g près.
- Déposez la prise d'essai exactement pesée dans le tamis du haut (le plus grossier 1000) et remplacez le couvercle.
- Agitez la colonne de tamis pendant 5 min, puis séparez avec précaution chacun des tamis, sans perdre de matière. Pesez à nouveau et déterminez la masse du refus de chaque tamis.
- Déterminez de même la masse de produit collectée dans la base. Réassemblez la colonne de tamis et agitez pendant 5 min, puis séparez et pesez chaque tamis comme décrit précédemment. Répétez cette opération autant de fois que nécessaire pour atteindre le point final. L'analyse une fois terminée, additionnez 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.
- Répétez 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. Vérifiez que cette durée de tamisage permet de satisfaire aux critères spécifiés pour la détermination du point final.

➤ Interprétation des résultats :

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 le représenter 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.

La courbe de poids de poudre en fonction de l'ouverture des mailles donne un renseignement précis sur la répartition des particules en fonction de leur grosseur. Pour des granulés homogènes, la courbe aura une forme de cloche très étroite.

Une distribution homogène de la taille des grains est nécessaire au bon écoulement des grains dans la trémie d'alimentation garantissant un poids régulier, aussi à la bonne répartition de la force de compression au sein du mélange de grains.

2.2. Tests effectués sur les 3 lots de comprimé :

2.2.1. Contrôle macroscopique :

2.2.1.1. Mode opératoire :

Prélever au hasard 10 Cp du chaque lot et procéder à un examen visuel de :

- La forme de chaque Cp ;
- La présence ou l'absence de barre de cassure, ou de gravure ;
- La présence ou l'absence de cassure provoquée par un choc sur chaque Cp (Intégrité) ;
- La texture de la surface de chaque Cp (rueuse ou lisse) ;
- La couleur en surface de chaque Cp ;
- La couleur dans la masse de chaque Cp cassé.

2.2.1.2. Critères d'interprétation des résultats :

Nous avons évalué le contrôle macroscopique des Cp contrôlés de la manière suivante :

Pour les 10 Cp d'un même lot de la spécialité contrôlée, il faut que :

- Tous les Cp aient la même forme et la même couleur ;
- Les Cp prélevés présentent la même barre de cassure ou la même gravure si elle existe;
- Les Cp ne présentent pas de cassures provoquées par un choc ;
- La surface des Cp prélevés soit lisse et brillante s'il n'y a pas de gravure (ni collage, ni grippage) ;

- La couleur soit homogène à la surface des Cp et dans la masse des Cp cassés.

En résumé, au cours du contrôle macroscopique, les 10 Cp de chaque lot contrôlée doivent présenter une uniformité d'aspects (couleur, forme et texture) et ne doivent pas révéler d'anomalies (cassures ou couleur anormale).

2.2.2. Dimension des comprimés :

2.2.2.1. Mode opératoire :



Figure 21 : pied à coulisse

Prélever 6 Cp du lot de chaque spécialité analysée et mesurer à l'aide d'un pied à coulisse le diamètre et l'épaisseur de chaque Cp (Figure 20).

2.2.2.2. Critères d'interprétation des résultats :

Se baser sur les CV(Coefficient de Variation) de dimensions des Cp, pour apprécier l'uniformité ou l'hétérogénéité de dimensions entre les Cp d'un même lot de spécialité.

2.2.3. Test d'uniformité de masse :

2.2.3.1. Mode opératoire :

Peser individuellement à l'aide d'une balance de précision, 20 Cp prélevés au hasard sur le lot de chaque spécialité contrôlé. Déterminer ensuite la masse moyenne de ces 20 Cp à laquelle on compare la masse individuelle de chaque Cp.

2.2.3.2. Critères d'acceptation :

Selon la Pharmacopée Européenne 7.0, nos comprimés non enrobés satisfont au test d'uniformité de masse si:

→ La masse individuelle d'aucun des 20 Cp prélevés, ne s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage qui est indiqué dans le tableau 09, ou;

→ La masse individuelle de 2 au plus des 20 Cp prélevés s'écarte de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 09 et qu'aucun Cp sur les 20 prélevés ne s'écarte de plus du double de ce pourcentage.

Tableau 09 : Essai d'uniformité de masse des formes solides, décrit à la Pharmacopée Européenne 7.0

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecarts 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

2.2.4. Test de dureté ou de résistance à la rupture :**2.2.4.1. Mode opératoire :**

Prélever 10 Cp du lot de chaque spécialité à contrôler, mesurer leur diamètre à l'aide d'un pied à coulisse. Placer ensuite un comprimé entre les 2 mâchoires de l'appareil de dureté (Figure 22). Par la suite, introduire la valeur du diamètre du Cp dans la mémoire de l'appareil et lancer la mesure de la force nécessaire pour provoquer la rupture du Cp. Effectuer cette mesure sur chacun des 10 Cp prélevés en prenant soin d'orienter chaque Cp de la même façon par rapport à la direction d'application de la force, d'introduire le diamètre de chaque Cp dans la mémoire de l'appareil et d'éliminer tout débris de Cp entre les mâchoires de l'appareil avant chaque nouvelle détermination.



Figure 22 : Duromètre (SOTAX HT 10 V2.13/1.35)

2.2.4.2. Critères d'interprétation des résultats

Etant donné qu'aucune pharmacopée ne fixe de normes pour le test de dureté des Cp non enrobés, nous avons choisi d'apprécier l'uniformité de répartition des duretés entre les 10 Cp de chaque lot des 3 lots contrôlés. Et comparer la dureté moyenne des comprimés des 3 lots.

2.2.5. Test de friabilité des comprimés non enrobés :

2.2.5.1. Mode opératoire :



Figure 23 : Friabilimètre (ERWEKA)

Prélever de chacun des 3 lots, un échantillon de 20 Cp. Placer les Cp prélevés sur un tamis n° 1000 (1 mm) et éliminer les poussières libres au moyen d'air comprimé ou d'une brosse douce.

Peser ensuite avec précision l'ensemble des 20 Cp prélevés, s'ils pèsent plus de 650g, prenez que 10 Cp et placer les dans le tambour propre de l'appareil du test de friabilité (Figure 23). Procéder à 100 rotations pendant un temps déterminé, puis faire sortir les Cp du tambour. Eliminer par la suite les poussières libres comme indiqué précédemment et peser les Cp au milligramme près si aucun d'eux n'est fêlé, fissuré ou cassé.

2.2.5.2. Critères d'acceptation :

Selon la PE 7.0, la perte de masse des 20 ou des 10 Cp de prélevés doit être inférieure à **1%**.

2.2.6. Test de désagrégation ou de délitement des comprimés :

2.2.6.1. Mode opératoire :

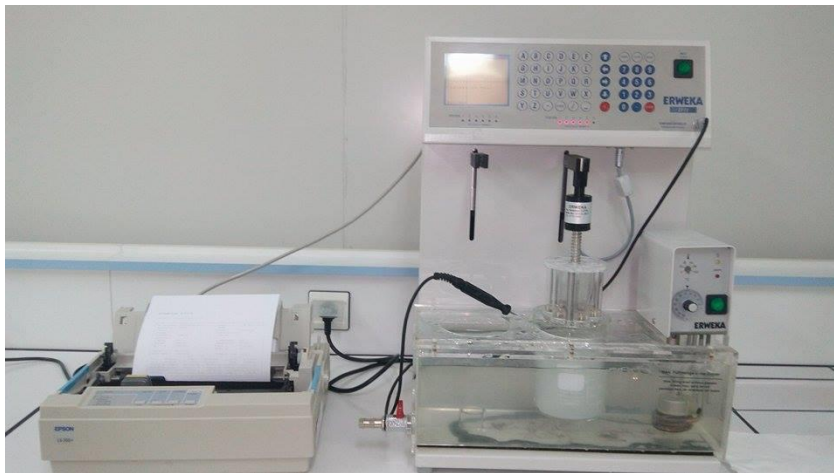


Figure 24 :Appareil de désagrégation (ERWEKA ZT72)

Prélever **6** Cp du chacun des 3 lots, placer chacun d'eux dans l'un des 6 tubes de l'appareil de désagrégation (Figure 24). Introduire ensuite l'assemblage des 6 tubes dans le vase cylindrique de 1 litre contenant environ **720ml** d'eau distillée qui est le liquide de délitement maintenu à **37 ± 2°C** durant l'essai. Faire fonctionner l'appareil pendant **15 min** puis examiner l'état des Cp analysés.

2.2.6.2. Critères d'acceptation :

Selon la Ph EUR 7.0, les Cp non enrobés de chaque lot contrôlé, satisfont à l'essai de désagrégation si tous les 6 Cp prélevés par lot, sont désagrégés au bout de 15 min d'essai. La désagrégation est considérée comme atteinte pour un Cp non enrobé lorsque :

- 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.

2.2.9. Test de Dissolution :

2.2.9.1. Matériel :

➤ **Matières premières et spécialités pharmaceutiques**

- Matière première du PA de Diclofénac de Sodium.
- Comprimés des 3 lots de Diclofénac Sodique fabriqués ;
- Comprimé du médicament princeps « Voltarène 50 mg Cp gastro-résistant ».

➤ **Appareil de dissolution :**

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolutest de marque **SOTAX AT7 smart** (Figure 25). L'appareil est équipé des récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicate, munis de plusieurs orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et des systèmes de prélèvement automatiques ou manuelles.

Un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette. Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution.



Figure 25 : Appareil de dissolution marque SOTAX AT7 smart.

➤ **Autres appareils :**(Tableau 10)

Tableau 10 : Autre appareillages utilisés dans la dissolution et le dosage des solutions

Désignation		Spécification	Usage
HPLC (SHIMADZU LC20)	Pompe	Lc20 at	Dosage (obtention des chromatogrammes)
	Injecteur automatique	SIL 20 A	
	Contrôleur	CBM-20	
	Compartiment de la colonne	CTO-20 A	
	Colonne	C18 (25 cm)	
	Détecteur	Spectrophotomètre UV visible	
	Logiciel d'exploitation	LC-solution	
Distillateur		Lab-Tech	Eau distillée
Pompe à vide		Fisher bioblock scientific Pmax = 4 bar	Filtration de la phase mobile
Sonicateur		Advantage-LAB	Solubilisation
Agitateurs magnétique		NAHITA Model690-1	Homogénéisation des solutions
Balances analytiques		KERN	Pesée
		METLER TOLEDO	
PH-mètre		METLER TOLEDO	Préparation du tampon
Etuve		MEMMERT	séchage






➤ **Verreries et autres :** (Tableau 11)

Tableau11 : Verreries et autres matériels utilisés dans la dissolution et le dosage des solutions

Verreries	Autres
<ul style="list-style-type: none">- Fioles jaugées : 50 ml, 100 ml, 250 ml, 1000 ml, 2000 ml ;- Béchers ;- Eprouvette : 1000 ml ;- Pipettes graduée : 10 ml ;- Entonnoir ;- Vials ;	<ul style="list-style-type: none">- Poire ;- Pissette ;- Spatules ;- Les flacons pour phase mobile ;- Bavettes ;- Les filtres millipores ;- Barreau magnétique ;

➤ **Réactifs** :(Tableau 12)

Tableau12 : Réactifs utilisés dans la dissolution et le dosage des solutions

Réactifs	Provenance	Données physicochimiques	Précautions
Phosphate tri-sodique	ALDRICH Chemistry	Formule brute : Na_3PO_4 N° CAS : 7601-54-9 Mr : 163,94 g/mol	
Acide chlorhydrique	SIGMA ALDRICH	Formule brute : HCl N° CAS : 7647-01-0 M ^r : 36,46 g/mol ρ : 1,19 g / cm ⁻³	
Acide phosphorique	SIGMA ALDRICH	Formule brute : H_3PO_4 N° CAS : 7664-38-2 M ^r : 98,00 g/mol ρ : 1,83 g / cm ⁻³	
Méthanol grade HPLC	BIOCHEM Chemopharma	Formule brute : CH_4O N° CAS : 67-56-1 M ^r : 32,04 g/mol ρ : 0,79 g / cm ⁻³	
Acétonitrile grade HPLC	BIOCHEM Chemopharma	Formule brute : $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$ N° CAS : 75-05-8 M ^r : 41,05 g/mol ρ : 0,8g / cm ⁻³	
Eau distillée	Préparée avec le distillateur LAB-TECH	Formule brute : H_2O N° CAS : 7732-18-5 Mr : 18 g/mol ρ : 1 g / cm-3	

2.2.9.2. Méthodes :

2.2.9.2.1. Essais de dissolution sur le médicament princeps :

- Préparation des tampons :

On a travaillé dans deux différents milieux de dissolution (tampon pH=1,1 (HCl 0.1N) ; tamponpH=6,8 (méthode USP).

❖ Tampon pH=1,1 :

Mettre 8,33ml d'acide chlorhydrique (37%) dans 1000ml d'eau distillée.

❖ Tampon pH 6,8 :

Le milieu de dissolution (tampon pH 6.8) a été obtenu par la dissolution de 76g de phosphate tri-sodique dans un litre de l'eau distillée, puis 250ml de cette solution a été mélangé avec 750ml de HCL 0.1N, ajustement du pH jusqu'au 6.8 ± 0.05 par HCL 2N.

- Préparation des solutions standards (étalons) :

Pour calculer le pourcentage de principe actif libéré, nous avons utilisé une solution de référence dont la concentration est **20 mg/l** préparée dans le milieu de dissolution.

- Mode opératoire :

Ce test a été réalisé dans les conditions suivantes :

- ❖ Pour les comprimés du médicament princeps « Voltarène 50mg Cp gastro-résistant » ;
La méthode utilisée est la méthode A des procédures de dissolution de la pharmacopée américaine USP 39, conçu pour les formes à libération retardée, qui comporte 2 étapes :

➤ Etape acide :

Introduisez 750 ml d'acide chlorhydrique 0,1 M dans les récipients de dissolution puis assemblez l'appareil.

Laisser équilibrer le milieu à $37 \pm 0,5$ °C. Placer 6 unités de chaque lot fabriqué dans les récipients de l'appareil, couvrez le récipient et mettez l'appareil en marche à la vitesse spécifiée (**50 tpm**).

Après **2 h** d'agitation dans l'acide chlorhydrique **0,1 M**, poursuivre immédiatement comme indiqué sous Etape tampon.

➤ **Etape 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 les récipients, 250 ml d'une solution de phosphate trisodique dodécahydraté à 0,20 M préalablement équilibrée à $37 \pm 0,5$ °C.

Ajuster, si nécessaire, à pH **6,8 ± 0,05** avec de l'acide chlorhydrique 2 M ou de l'hydroxyde de sodium 2 M.

Poursuivre l'agitation pendant **45 min**.

- Des échantillons ont été prélevés pendant l'étape tampon à des intervalles de temps réguliers en : **10, 20, 30, 40 et 45 min** ;
- Volume de prélèvement du milieu de dissolution : **10 ml** (prélèvement manuel à l'aide d'une pipette en verre du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient) ;
- Nombre de Cp prélevés : **6** par lot de lot contrôlé. (Ce nombre de Cp prélevés est d'abord augmenté de **6** si les résultats du test ne sont pas conformes pour les 6 premiers Cp, puis de **12** si les résultats du test restent non conformes pour les 12 Cp prélevés antérieurement).
- Mais dans notre travail on est arrêté sur **6** comprimés seulement, vue la quantité insuffisante de la matière suffisante.

2.2.9.2.2. Essais de dissolution sur les comprimés des 3 lots fabriqués :

La procédure est la même que celle du médicament princeps, à l'exception de l'étape acide puisque ce sont des comprimés non enrobés.

Donc la dissolution commence directement dans le milieu tampon pH 6,8.

❖ **Dosage par HPLC :**

La technique de dosage par HPLC est validée par le laboratoire de chimie analytique de la faculté de médecine de Tizi Ouzou de l'université Mouloud Mammeri, selon les conditions suivantes : (Tableau 13) [29]

Tableau 13 : Conditions chromatographiques de la méthode de dosage.

Colonne	Longueur	25 cm
	Diamètre	4,6 mm
	Taille des particules	5 µm
	Phase stationnaire	Gel de silice octadecylesilyle (C18)
Détection	Spectrophotomètre UV-Visible : longueur d'onde λ=273 nm	
Volume d'injection	20 µl	
Temps d'analyse	8 mn	
Débit	1.2 ml/min	
Température	Ambiante	
Phase mobile	MeOH/ACN/Eau/ H ₃ PO ₄ : 500/280/219/1 (V/V/V/V)	

❖ **Expression des résultats :**

Les résultats sont exprimés en pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps, calculé par la formule suivante :

$$T\% = \frac{V \times C_{std} \times A_{ech}}{A_{std} \times m_0} \times 100$$

Afin de tenir compte des quantités de principe actif éliminé du milieu de dissolution par les prélèvements antérieurs, il est impératif de corriger la formule de calcul de la dissolution comme suit :

$$T_n\% = \frac{(V - (n - 1)v) \times C_{std} \times A_{ech}}{A_{std} \times m_0} \times 100 + \sum_{p=1}^{n-1} T_{n-p} \frac{v}{V - ((n - p - 1)v)}$$

Avec :

T : Pourcentage de dissolution du principe actif ;

T_n : Pourcentage de dissolution à n prélèvement ;

V : Volume initiale du milieu de dissolution ;

v : Volume prélevé à chaque instant t ;

n : Nombre de prélèvement à l'instant t ;

A_{ech} : Aire de pic de la solution échantillon ;

A_{std} : Aire de pic de la solution standard ;

m₀ : Masse théorique du principe actif dans un comprimé ;

C_{std} : Concentration de la solution standard calculée par la formule suivante :

$$C_{std} = \frac{P \times F \times P_e}{v'}$$

P_e : Prise d'essai du standard en unité de masse (mg) ;

F : Facteur de dilution si une dilution a eu lieu ;

P : Pureté du standard en pourcentage ;

v' : Volume de la solution mère.

❖ **Interprétation des résultats :**

L'interprétation des résultats se fera pour le milieu tampon pH 6,8 pour comparer la cinétique de dissolution des comprimés des 3 lots fabriqué entre eux même, puis les comparer avec la cinétique de dissolution du comprimé du médicament princeps.

✓ **Etape 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 14.

Poursuivez l'essai jusqu'au 3ème niveau sauf si des résultats conformes sont obtenus à un niveau précédent pour les 2 étapes. Dans le tableau 14, la valeur de Q est de 75 pour cent.

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.

Tableau 14 : critères d'acceptation du test de dissolution de comprimé à libération retardée ;
étape tampon ; Pharmacopée Européenne 7.0.

Niveau	Nombre d'unités examinées	Critères d'acceptation
B1	6	Aucune unité n'est inférieure à $Q + 5$ pour cent.
B2	6	La moyenne des 12 unités (B1 + B2) est égale ou supérieure à Q et aucune unité n'est inférieure à $Q - 15$ pour cent.
B3	12	La moyenne des 24 unités (B1 + B2 + B3) 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.

2.2.9.2.3. Comparaison des profils de dissolution des 3 lots fabriqués avec le princeps :

La comparaison se fait par la méthode modèle indépendant, et cela par le calcul de f_1 (facteur de différence) et f_2 (facteur de similarité). (Voir Chapitre IV, titre 7.1)

❖ Interprétation des résultats :

La fourchette acceptable du f_1 est [0-15] et du f_2 est [50-100].

Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de f_1 et f_2 :

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
 - 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation.
- Dans notre étude on va utiliser que 6 valeurs individuelles pour chaque point, vu le nombre insuffisant des comprimés fabriqués.

PARTIE II
RESULTATS
ET
DISCUSSIONS

II- Résultats et Discussions :**1. Résultats :****1.1. Tests effectués sur les granulés :****1.1.1. Perte à la dessiccation et humidité résiduelle :** (Tableau 15)**Tableau 15 :** la Perte à la dessiccation et humidité résiduelle des 3 lots fabriqués

Lot	Masse avant séchage en g	Masse après séchage en g	Taux de rendement en %	Perte à la dessiccation en %	Humidité résiduelle en%
Lot 1 (0,83 %)	101.7	97.18	95.55	4.45	2.41
Lot 2 (4 %)	124.107	116.439	93.82	6.18	3.37
Lot 3 (5 %)	127.39	117.187	91.99	8.01	4.34

➤ Interprétation :

La perte à la dessiccation est dans les normes (≤ 15 %), et l'humidité résiduelle des granulés sont dans l'intervalle souhaité (2 à 6%).

1.1.2. Analyse granulométrique :

Les données de l'analyse granulométrique des 3 lots de granulés sont convertie en graphes ; (Figure 25 et 26).

Dans les graphes suivant F1, F2, et F3 présente respectivement le Lot 1, 2 et 3.

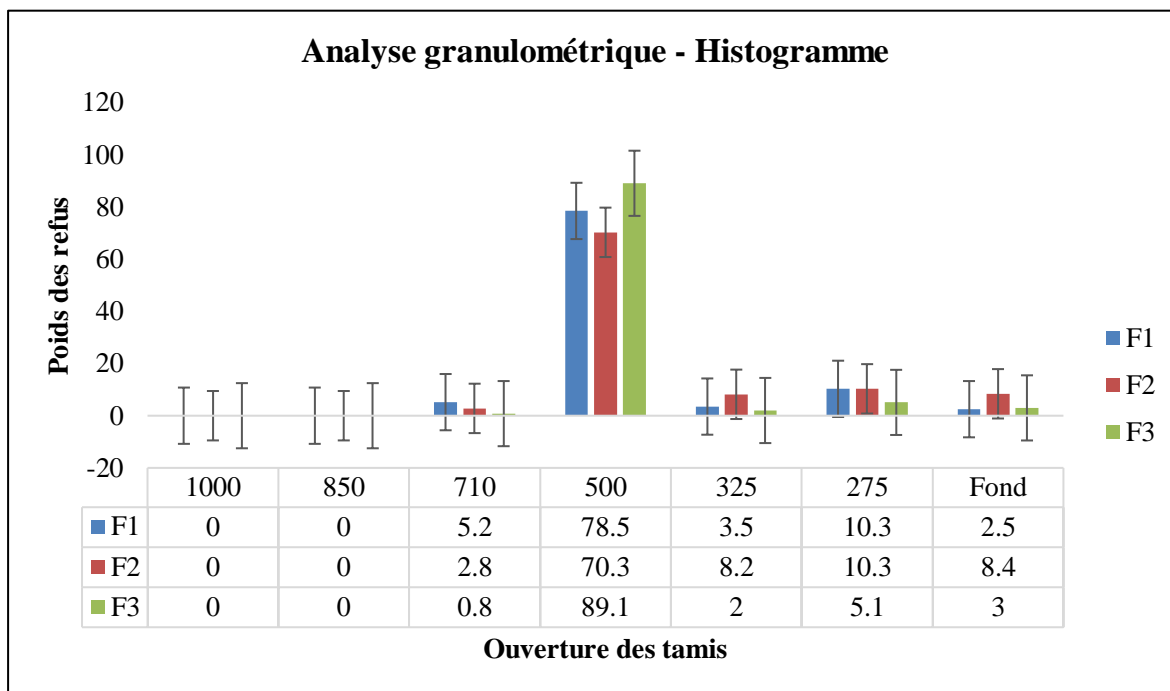


Figure 26 : Histogramme des poids des refus en fonction de l’ouverture des tamis,

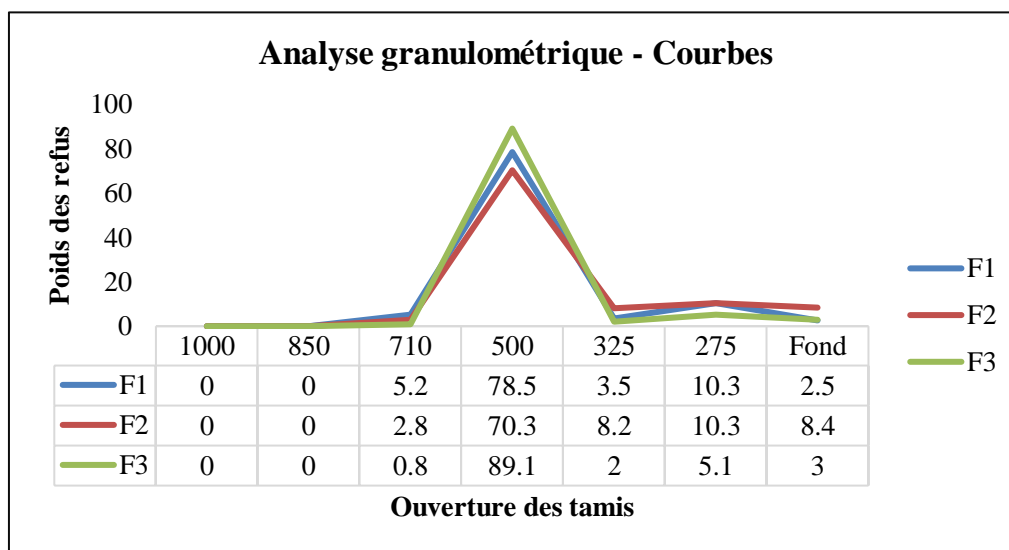


Figure 27 : Courbe des poids des refus en fonction de l’ouverture des tamis

➤ **Interprétation :**

L’histogramme et la courbe de distribution des granuléés montrent une homogénéité entre les 3 lots de granuléés fabriqués, et une homogénéité des granuléés de chaque lot qui présente respectivement pour les lot 1, 2, et 3 un pourcentage de 78.5, 70, et 89.1 % des granuléés de taille d’environ 500 µm.

1.2. Tests effectués sur les 3 lots de comprimés :

1.2.1. Contrôle Macroscopique :

Les résultats de l'ensemble des tests macroscopiques effectués sur les 3 lots de comprimés sont présentés dans les tableaux et les figures suivants: (Tableaux 16, 17 et 18 ; les figures 27, 28 et 29)

Tableau 16 : Résultats du contrôle macroscopique des Cp du lot 1 (0.83%)

Aspect Cp	Forme arrondie avec deux faces bombées	Barres de cassure	Cassures de choc	Texture lisse à la surface du Cp	Couleur blanchâtre en surface du Cp	Couleur blanchâtre uniforme dans la masse du Cp cassé
Cp 1	+	-	+	+	+	+
Cp 2	+	-	+	+	+	+
Cp 3	+	-	+	+	+	+
Cp 4	+	-	+	+	+	+
Cp 5	+	-	+	+	+	+
Cp 6	+	-	+	+	+	+
Cp 7	+	-	+	+	+	+
Cp 8	+	-	+	+	+	+
Cp 9	+	-	+	+	+	+
Cp 10	+	-	+	+	+	+

NB : Les signes + et – dans le tableau indiquent respectivement la présence et l'absence des différents aspects observés sur les Cp contrôlés.

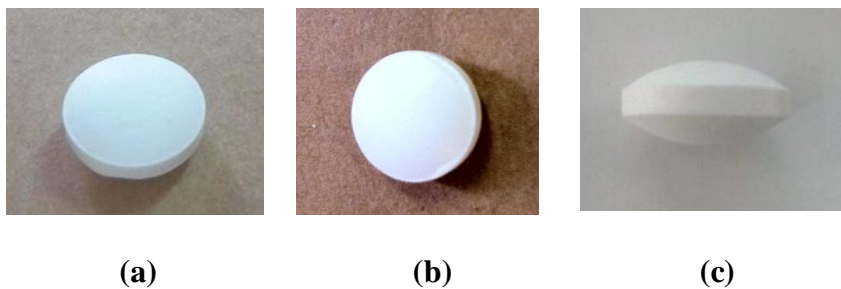


Figure 28 : Images photographiées des 2 faces (a, b) et du côté (c) d'un Cp du lot 1.

Tableau 17 : Résultats du contrôle macroscopique des Cp du lot 2 (4%)

Aspect Cp	Forme arrondie avec deux faces bombées	Barres de cassure	Cassures de choc	Texture lisse à la surface du Cp	Couleur blanchâtre en surface du Cp	Couleur blanchâtre uniforme dans la masse du Cp cassé
Cp 1	+	-	-	+	+	+
Cp 2	+	-	-	+	+	+
Cp 3	+	-	-	+	+	+
Cp 4	+	-	-	+	+	+
Cp 5	+	-	-	+	+	+
Cp 6	+	-	-	+	+	+
Cp 7	+	-	-	+	+	+
Cp 8	+	-	-	+	+	+
Cp 9	+	-	-	+	+	+
Cp 10	+	-	-	+	+	+

NB : Les signes + et – dans le tableau indiquent respectivement la présence et l'absence des différents aspects observés sur les Cp contrôlés.

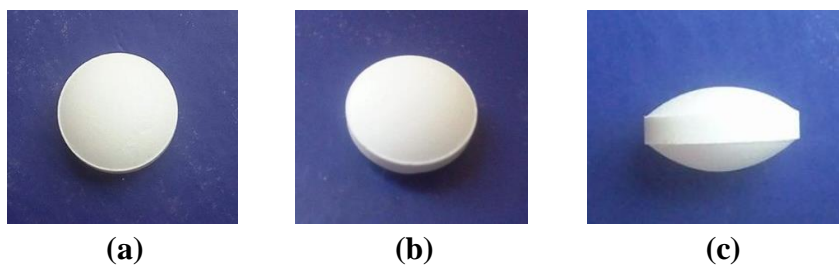


Figure 29 : Images photographiées des 2 faces (a, b) et du côté (c) d'un Cp du lot 2.

Tableau 18 : Résultats du contrôle macroscopique des Cp du lot 3 (5%)

Aspect Cp	Forme arrondie avec deux faces bombées	Barres de cassure	Cassure s de choc	Texture lisse à la surface du Cp	Couleur blanchâtre en surface du Cp	Couleur blanchâtre uniforme dans la masse du Cp cassé
Cp 1	+	-	-	+	+	+
Cp 2	+	-	-	+	+	+
Cp 3	+	-	-	+	+	+
Cp 4	+	-	-	+	+	+
Cp 5	+	-	-	+	+	+
Cp 6	+	-	-	+	+	+
Cp 7	+	-	-	+	+	+
Cp 8	+	-	-	+	+	+
Cp 9	+	-	-	+	+	+
Cp 10	+	-	-	+	+	+

NB : Les signes + et – dans le tableau indiquent respectivement la présence et l'absence des différents aspects observés sur les Cp contrôlés.

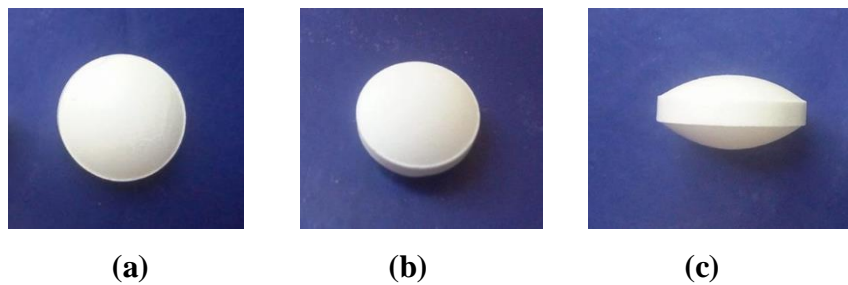


Figure 30 : Images photographiées des 2 faces (a, b) et du côté (c) d'un Cp du lot 3.

➤ **Interprétations :**

Les observations faites à l'œil nu sur les Cp des 3 lots présentent une uniformité d'aspects (couleur, forme, texture) et ne révèlent pas d'anomalies. Cependant, pour les Cp du lot 1, une anomalie est révélée, qui présente des cassures de choc.

1.2.2. Dimension des Comprimés :

➤ Résultats : (Tableau 19)

Tableau 19 : Dimensions des Cp des 3 lots

Dimension Cp	Type de Lot					
	Lot 1 (0.83%)		Lot 2 (4%)		Lot 3 (5%)	
	Diamètre [mm]	Epaisseur [mm]	Diamètre [mm]	Epaisseur [mm]	Diamètre [mm]	Epaisseur [mm]
Cp1	12.11	6.27	12.12	5.92	12.10	5.77
Cp2	12.12	6.13	12.13	5.86	12.13	5.85
Cp3	12.14	6.13	12.09	5.92	12.15	5.76
Cp4	12.17	6.25	12.14	5.94	12.16	5.85
Cp5	12.16	6.17	12.13	5.97	12.14	5.80
Cp6	12.15	6.17	12.15	5.92	12.16	5.82
Cp7	12.13	6.17	12.10	5.92	12.11	5.77
Cp8	12.13	6.17	12.12	5.87	12.09	5.79
Cp9	12.17	6.18	12.13	5.95	12.13	5.85
Cp10	12.17	6.13	12.11	5.92	12.11	5.76
Moyenne	12.145	6.178	12.122	5.919	12.128	5.802
Ecart type	0.022	0.048	0.018	0.033	0.025	0.038
CV	0.18%	0.78%	0.15%	0.56%	0.21%	0.65%

➤ Interprétations :

En nous basant sur les faibles valeurs (inférieures à 5%) des CV de dimensions des Cp examinés, les comprimés des 3 lots présentent une uniformité de dimension intra et inter lot avec une moyenne de 12.145mm, 12.122 mm et 12.128mm de diamètre et de 6.178mm, 5.919 mm et 5.802mm d'épaisseur pour respectivement les lot 1, 2 et 3.

1.2.3. Test d'uniformité de masse :

➤ Résultats : (Tableau 20)

Tableau 20 : Masses individuelles des 20 Cp des 3 lots pesés pour l'essai d'uniformité de masse

Type du Cp Numéro du Cp	Masse du Cp lot 1 (0.83%) en mg	Masse du Cp lot 2 (4%) en mg	Masse du Cp lot 3 (5%) en mg
Cp 1	671	595	585
Cp 2	646	595	583
Cp 3	663	604	588
Cp 4	663	603	582
Cp 5	657	605	597
Cp 6	650	597	584
Cp 7	644	597	288
Cp 8	659	600	590
Cp 9	671	596	584
Cp10	660	610	585
Cp 11	659	603	584
Cp 12	646	609	587
Cp 13	660	607	589
Cp 14	680	610	584
Cp 15	653	599	586
Cp 16	662	601	589
Cp 17	646	607	600
Cp 18	640	604	589
Cp 19	632	601	594
Cp 20	665	610	592
Maximum	659	610	600
Minimum	646	595	582
Moyenne	651.60	602.65	588.00
Variance	11.64	25.03	21.60
Ecart type	3.41	5.00	4.65

➤ **Interprétations :**

Etant donné que la masse moyenne des Cp du lot 1, lot 2 et lot 3, sont respectivement 651.6mg, 602.65mg, et 588mg, ont toutes une valeur supérieure à 250mg , on pourra conclure en se référant aux normes de la Ph. EUR 7.0, que les Cp des 3 lots satisfont à l'essai d'uniformité de masse si aucun des 20 Cp contrôlés dans chaque lot ne s'écarte de +/- 5% de la masse moyenne ou si 2 au plus des 20 Cp contrôlés s'écartent de 5% de la masse moyenne et qu'aucun Cp ne s'écarte de +/-10% de la masse moyenne. Pour le savoir, nous avons comparé nos résultats (masse individuelle de chaque Cp pesé) aux normes contenues dans le tableau suivant :

Tableau 21 : Normes d'évaluation du test d'uniformité de masse pour les Cp des 3 lots

Lot	Masse moyenne d'un Cp	Ecarts limites calculés par rapport à +/- 5% de la masse moyenne d'un comprimé	Ecarts tolérés calculés par rapport à +/- 10% de la masse moyenne d'un comprimé
Lot 1 (0.83%)	651.60	[619.02-684.18]	[586.44-716.76]
Lot 2 (4%)	602.65	[571.52-632.78]	[542.385 - 661.915]
Lot 3 (5%)	588.00	[558.6-617.4]	[529.2 - 646.8]

En comparant nos résultats (Tableau 20) aux normes (Tableau 21), nous constatons que la masse individuelle des 20 Cp de chacun des 3 lots ne s'écarte pas de +/-,5% de la masse moyenne des Cp de ces derniers.

On conclut alors, en se référant aux normes de la Ph Eur7.0, que les Cp des 3 lots contrôlés satisfont à l'essai d'uniformité de masse.

1.2.4. Test de Dureté :

➤ **Résultats :**

Les résultats de test de dureté obtenus sont présentés dans les tableaux suivants : (Tableau 22)

Tableau 22 : Duretés ou résistances à la rupture de 10 Cp des 3lots

Cp	Dureté des comprimés du lot 1 (0.83%) en Newton	Dureté des comprimés du lot 2 (4%) en Newton	Dureté des comprimés du lot 3 (5%) en Newton
Cp 1	92	108	170
Cp 2	51	133	158
Cp 3	50	109	160
Cp 4	84	118	169
Cp 5	63	116	135
Cp 6	60	123	146
Cp 7	55	104	157
Cp 8	65	111	202
Cp 9	65	140	130
Cp 10	51	108	184
Moyenne	63.6	117.0	145.9
Minimum	50	104	130
Maximum	92	140	202
Ecart type	14.20	11.8	21.71
CV	22.33%	10.1%	14.88%
Intervalle de confiance de la dureté moyenne à 5% de risque (N)	[52.9 ; 74.3]	[108.11 ; 125.89]	[129.54 ; 162.26]

➤ **Interprétations :**

En se référant au tableau 22, on note que les Cp du lot 1(0.83%) qui ont une dureté moyenne de **63.6 N**, sont largement moins durs que les Cp des lots 2 et 3 qui ont respectivement une dureté moyenne de **117 N** et **145.9 N**.

On note aussi que la dureté de ces lots augmente avec l'augmentation du pourcentage du liant.

En comparant les intervalles de confiance et les CV des 3 lots, on remarque que les Cp du lot 2 ont une répartition de duretés plus uniforme que celle des Cp des deux autres lots avec un CV plus faible (**10.1%**) et un intervalle de confiance moins large (de **108.11 à 125.89** soit **17.78** de taille).

1.2.5. Test de Friabilité :

➤ Résultats :

Les résultats obtenus de test de friabilité réalisé sur 10 Cp sont présentés dans les tableaux suivants : Tableaux 23 et 24.

Tableau 23 : Masse totale de 10 Cp de chacun des 3 lots avant et après le test de friabilité

Type de lot	Masse totale des 20cp avant l'essai en g	Masse totale des 20cp après l'essai en g
Lot 1	6.54	6.34
Lot 2	7.21	7.20
Lot 3	7.02	7.01

Tableau 24 : Perte de masse des 10 Cp de chacun des 3 lots après le test de friabilité

Type de lot	Perte de masse des 20 Cp en g	Perte de masse des 20 Cp en pourcentage de masse totale initiale	Norme pour la perte de masse de 20 Cp
Lot 1	0.2	3.06%	≤1%
Lot 2	0.01	0.14%	≤1%
Lot 3	0.01	0.14%	≤1%

➤ Interprétation :

En se référant aux normes de la Ph. EUR 7.0, et aux résultats obtenus dans le tableau 24, on conclut que les Cp des lots 2 et 3 satisfont à l'essai de friabilité, contrairement au lot 1 qui présente une friabilité de 3.06% est qui est 3 fois supérieur à la norme (≤1%).

En comparant les résultats obtenus sur les 3 lots, on note aussi que la friabilité de ces lots augmente avec la diminution du pourcentage du liant.

1.2.6. Test de Désagrégation :

➤ **Résultats :**

Les résultats de test de désagrégation obtenus sont présentés dans les tableaux suivants : (Tableau 25).

Tableau 25 : Résultats du test de désagrégation pour 6 Cp de chacun des 3 lots

Type de lot Paramètres	Lot 1 (0.83%)	Lot 2 (4%)	Lot 3 (5%)
Temps de désagrégation	2 min et 39seconds	4 min et 42seconds	5 min et 00seconds
Aspect du résidu des Comprimés sur la grille après 15 minutes d'essai	Pas de résidus sur la grille	Pas de résidus sur la grille	Pas de résidus sur la grille
Aspect du milieu de désagrégation après l'essai	Milieu blanchâtre	Milieu blanchâtre	Milieu blanchâtre

➤ **Interprétation :**

En se référant aux normes de la Ph. EUR 7.0, et aux résultats obtenus dans le tableau 25, on note que les 3 lots de comprimés fabriqués satisfont au test de désagrégation, avec des temps de désagrégation inférieure à 15min.

On note aussi à partir des résultats obtenus que le temps de désagrégation augmente avec l'augmentation de pourcentage du liant dans la formule en l'occurrence la dureté.

1.2.7. Test de Dissolution :

➤ **Résultats :**

Nous avons réalisé le test de dissolution sur les 3 lots des comprimés fabriqués, et les comprimés du médicament princeps selon la procédure décrite dans le chapitre matériel et méthodes, à l'étape B1 (c.-à-d. sur 6 Cp seulement). Et on a procédé à un dosage des

prélèvements par HPLC dans des conditions chromatographiques validés par le Laboratoire de chimie analytique.

Les résultats obtenus sont des aires de pics des chromatogrammes transformés en pourcentage de DS dissout en se référant au standard préparé à une concentration de 20mg/l (Air de pic de standard (Annexe 2)).

NB : Les figures et les tableaux suivants sont réalisés par le logiciel **Microsoft Excel 2007**.

❖ **Test de dissolution sur le lot 1 (0.83%) :**

Les résultats obtenus sont des aires des pics des chromatogrammes (Annexe 3) ; transformés en pourcentages de la quantité de Diclofénac Sodique dissout en fonction du temps présentés dans le tableau et le graphe suivants : (Tableau 26, Figure 30)

Tableau 26 : Pourcentages dissous de Diclofénac Sodique par les Cp du lot 1 au cours de l'étape B1 du test de dissolution

Temps (Min) Cp	10	20	30	40	45
Cp 1	76.99	81.07	81.40	81.41	82.09
Cp 2	71.56	78.49	78.85	79.36	80.02
Cp 3	74.39	78.25	79.12	79.19	80.29
Cp 4	76.52	79.60	80.50	80.54	80.82
Cp 5	79.616	80.94	81.58	81.81	81.93
Cp 6	66.73	76.96	78.02	79.27	80.33
Moyenne	74.30	79.22	79.91	80.27	80.91

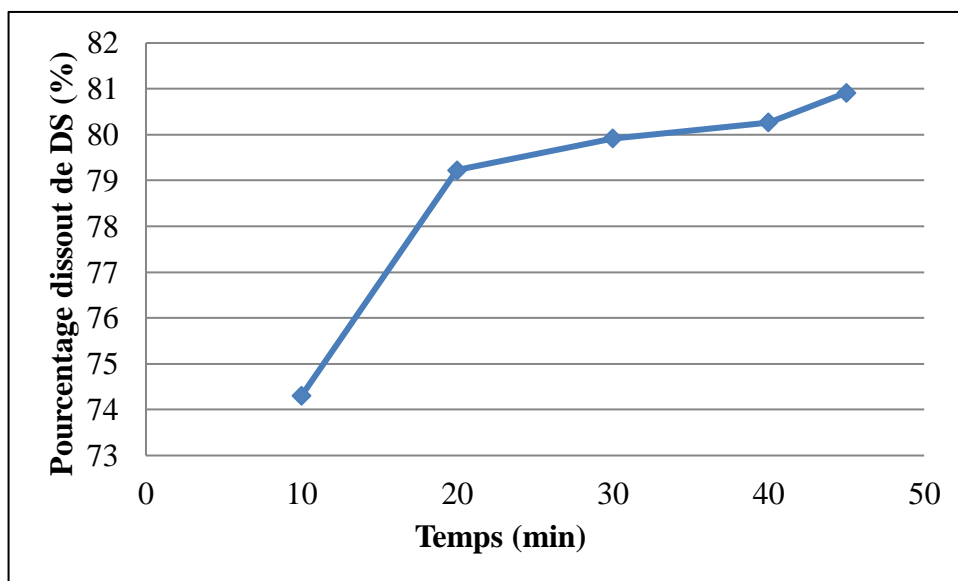


Figure 31 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du lot 1.

➤ **Interprétation :**

A l'étape B1 du test de dissolution, sur 6 Cp de lot 1 examinés, nous avons constaté (Tableau 26), qu'au bout de 45 minutes, tous les Cp ont libéré plus de 80% de leur teneur théorique en DS.

On conclut en se référant à la Ph Eur 7.0 et l'USP 39, que les Cp de lot 1 satisfont au test de dissolution dès l'étape E1.

Nous avons constaté aussi qu'une moyenne de **74.30%** de DS est libérée par les 6 Cp au bout de 10 minutes seulement.

❖ **Test de dissolution sur le lot 2 (4%) :**

Les résultats obtenus sont des aires des pics des chromatogrammes (Annexe 4) ; transformés en pourcentages de la quantité de Diclofénac Sodique dissout en fonction du temps présentés dans le tableau et le graphe suivants : (Tableau 27, Figure 31)

Tableau 27 : Pourcentages dissous de Diclofénac de sodium par les Cp du lot 2 au cours de l'étape B1 du test de dissolution.

Temps (Min) \ Cp	10	20	30	40	45
Cp 1	38.55	72.03	77.52	77.97	78.02
Cp 2	53.79	78.94	79.41	79.99	80.00
Cp 3	41.81	73.59	80.79	80.89	81.28
Cp 4	43.31	76.00	79.17	80.05	80.20
Cp 5	42.90	78.82	79.68	79.73	81.21
Cp 6	41.65	76.04	78.06	78.30	79.12
Moyenne	43.67	75.91	79.11	79.49	79.97

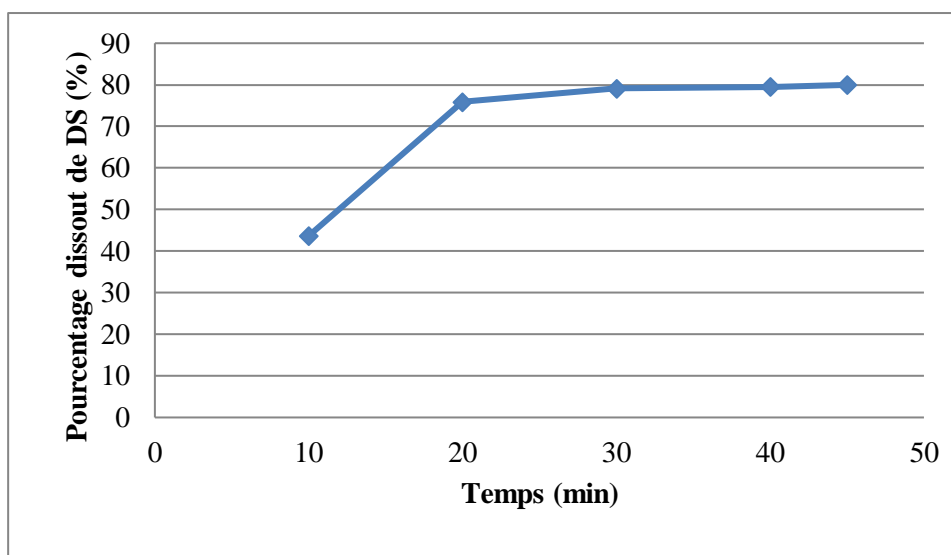


Figure 32 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du lot 2.

➤ **Interprétation :**

A l'étape B1 du test de dissolution, sur 6 Cp de lot 2 examinés, nous avons constaté (Tableau 27), qu'au bout de 45 minutes, 4 Cp seulement ont libéré plus de **80%** de leur teneur théorique en DS.

On conclut en se référant à la Ph Eur 7.0 et l'USP 39, que les Cp du lot 2 ne satisfont pas au test de dissolution dès l'étape B1. Nous avons constaté aussi qu'une moyenne de **43.67%** de DS est libérée par les 6 Cp au bout de 10 minutes.

❖ Test de dissolution sur le lot 3 (5%) :

Les résultats obtenus sont des aires des pics des chromatogrammes (Annexe 5) ; transformés en pourcentages de la quantité de Diclofénac Sodique dissout en fonction du temps présentés dans le tableau et le graphe suivants : (Tableau 28, Figure 32)

Tableau 28 : Pourcentages dissous de Diclofénac de sodium par les Cp du lot 3 au cours de l'étape E1 du test de dissolution.

Temps (Min) \ Cp	10	20	30	40	45
Cp 1	41.71	75.44	85.11	86.07	86.69
Cp 2	40.80	62.28	75.20	78.94	80.50
Cp 3	35.27	60.81	74.55	78.98	80.552
Cp 4	43.24	72.68	82.44	83.84	84.04
Cp 5	47.19	74.36	83.69	84.16	85.40
Cp 6	46.84	80.22	82.04	82.80	83.61
Moyenne	42.51	70.97	80.50	82.47	83.46

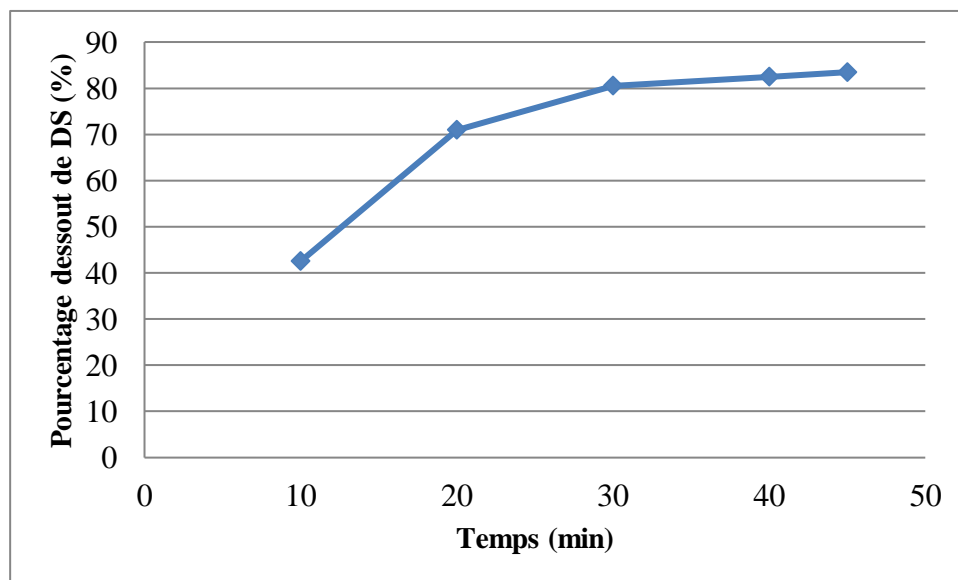


Figure 33 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du lot 3.

➤ **Interprétation :**

A l'étape B1 du test de dissolution, sur 6 Cp de lot 3 examinés, nous avons constaté (tableau 28), qu'au bout de 45 minutes, tous les Cp ont libéré plus de 80% de leur teneur théorique en DS.

On conclut en se référant à la Ph Eur 7.0 et l'USP 39, que les Cp de lot 3 satisfont au test de dissolution dès l'étape B1.

Nous avons constaté aussi qu'une moyenne de **42.51%** de DS est libérée par les 6 Cp au bout de 10 minutes.

❖ **Test de dissolution sur les comprimés du princeps :**

Les résultats obtenus sont des aires des pics des chromatogrammes (Annexe 6) ; transformés en pourcentages de la quantité de Diclofénac Sodique dissout en fonction du temps présentés dans le tableau et le graphe suivants : (Tableau 29, Figure 33)

Tableau 29 : Pourcentages dissous de Diclofénac de sodium par les Cp du princeps au cours de l'étape E1 du test de dissolution.

Temps (Min) / Cp	10	20	30	40	45
CP 1	15.24	53.97	80.02	84.81	86.35
CP 2	14.60	44.78	75.64	81.60	83.49
CP 3	14.45	49.61	77.88	84.66	84.77
CP 4	16.18	50.93	77.83	84.07	84.59
CP 5	13.70	51.20	78.23	83.88	83.95
CP 6	14.08	51.58	76.47	85.36	84.22
Moyenne	14.71	50.34	77.68	84.07	84.56

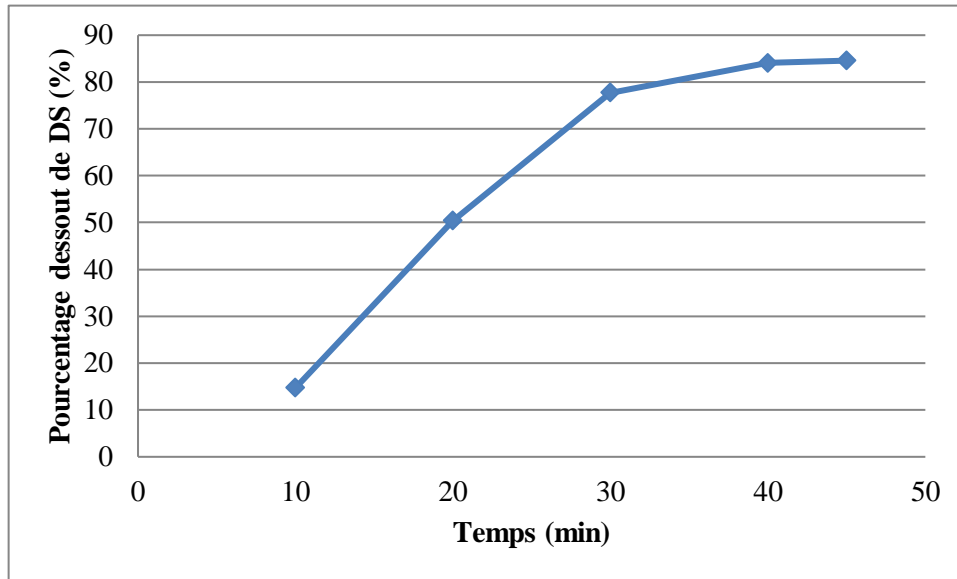


Figure 34 : Profil de dissolution moyen à l'étape B1 des 6 Cp du princeps.

➤ **Interprétation :**

A l'étape B1 du test de dissolution, sur 6Cp de lot de princeps examinés, nous avons constaté (tableau 55), qu'au bout de 45 minutes, tous les Cp ont libéré plus de 80% de leur teneur théorique en DS.

On conclut en se référant à la Ph Eur 7.0 et l'USP 39, que les Cp de lot princeps satisfont au test de dissolution dès l'étape E1.

Nous avons constaté aussi qu'une moyenne de **14.71%** seulement de DS est libérée par les 6 Cp au bout de 10 minutes.

❖ Comparaison des cinétiques de dissolution entre les Cp des 3 lots et le princeps :

Tableau 30 : Pourcentages moyens dissous de Diclofénac de sodium par les Cp des 3 lots fabriqués et les Cp du princeps au cours de l'étape E1 du test de dissolution.

Temps (min)	10	20	30	40	45
Lot					
Lot 1 (0.83%)	74.30 %	79.22 %	79.91 %	80.27 %	80.91 %
Lot 2 (4%)	43.67 %	75.91 %	79.11 %	79.49 %	79.97 %
Lot 3 (5%)	42.51 %	70.97 %	80.50 %	82.47 %	83.46 %
Princeps	14.71 %	50.34 %	77.68 %	84.07 %	84.56 %

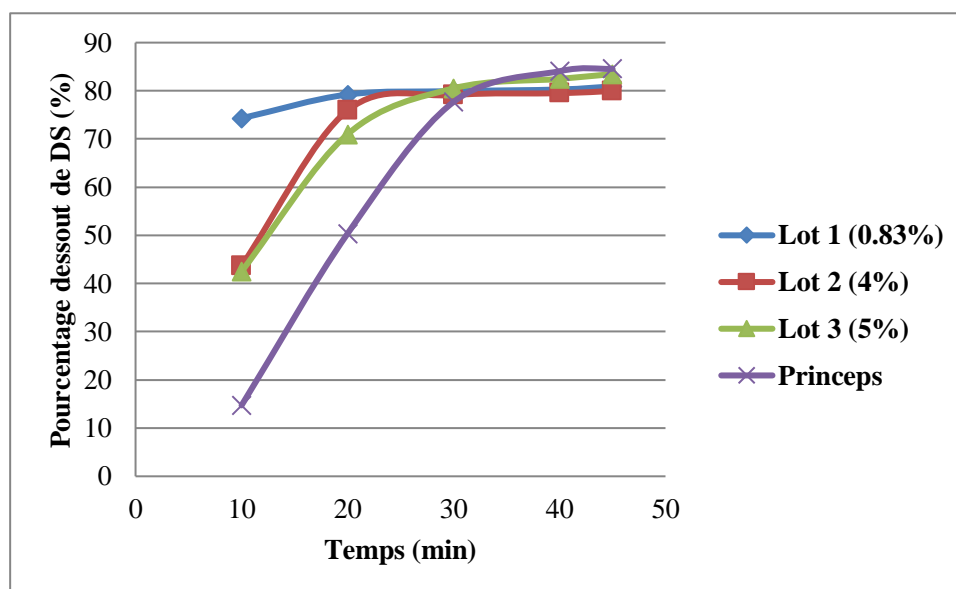


Figure 35 : Profils de dissolution moyens à l'étape B1 des Cp des 3 lots et le princeps.

Tableau 31 : Le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 entre les 3 lots fabriqués et le princeps

Lot	f_1	f_2
Lot 1	315	173.67
Lot 2	209	162.22
Lot 3	173	159.60

➤ **Interprétation :**

A partir du tableau 30 et 31, et le graphe ci-dessus on peut constater que ;

- A la 10^{ème} minute on remarque que les 3 lots fabriqués, libèrent un pourcentage plus élevé du DS par rapport au princeps ceci est dû certainement à la différence de la composition quantitative de la formulation. Et une différence significative entre le lot 1 et les 2 autres lots, où le lot 1 libère un pourcentage trop élevé (**74.30%** du DS) par rapport aux autres lots (2 et 3), qui présente à leur tour une petite différence à cet instant.

Rappelons que le taux de dissolution est inversement proportionnel à la dureté des comprimés. En revanche pour le temps de délitement la relation de proportionnalité est établie (Tableau 22 et 25).

- A la 45^{ème} minute, les 3 lots et le princeps libèrent presque le même pourcentage du DS.
- Pour les profile de dissolution on remarque que les profils des 3 lots fabriqués diffèrent de celui du princeps dans les 30 premières minutes, avec une différence importante entre le lot 1 et les lots 2 et 3, qui à leur tour présente une similarité entre eux, et qui tendent à se rapprocher du profil de princeps à partir du 3^{ème} point.
- Les valeurs de f_1 et f_2 ne sont pas dans la fourchette acceptable, qui est du 0 à 15 pour f_1 et du 50 à 100 pour f_2 , donc les profils de dissolution des 3 lots de comprimés fabriqués sont différents et ne présentent pas une similarité par rapport au princeps, ce qui veut dire qu'ils ne sont pas équivalents à ce dernier.

2. Discussions des résultats:

2.1. Récapitulatif des résultats des tests effectués :

Les résultats obtenus des tests qui présentent des différences entre les lots sont présent dans le tableau suivant : (Tableau 32)

Tableau 32 : Synthèse des résultats des tests réalisés sur les 3 lots et le princeps.

Test	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Princeps	Observation
Macroscopiques (cassures de choc)	Présence	Absence	Absence	/	Les Cp du lot 1 sont moins durs et présentent des cassures de choc
Dureté	63.6 N	117.0 N	145.9 N	/	Les Cp du lot 1 sont moins durs par rapport au Cp du lot 2 qui sont aussi moins durs que ceux du lot 3
Friabilité	3.06%	0.14%	0.14%	/	Les Cp du lot 1 sont plus friable par rapport au Cp des lots 2 et 3 qui ont le même taux de friabilité.
Désagrégation	2 min et 39 secondes	4 min et 42 secondes	5 min et 00 secondes	/	Le lot 1 a une vitesse plus rapide de désagrégation par rapport aux 2 autres lots qui ont une vitesse proche.
Dissolution	A 10min : 74.30 % A 45min : 80.91 % <i>f1= 315</i> <i>f2=173.6</i>	A 10min : 43.67 % A 45min : 79.97 % <i>f1= 209</i> <i>f2=162.2</i>	A 10min : 42.51 % A 45min : 83.46 % <i>f1= 173</i> <i>f2=159.6</i>	A 10min : 14.71 % A 45min : 84.56 %	les 3 lots ont une vitesse de dissolution plus rapide que le princeps. Et le lot 1 a une vitesse trop rapide de dissolution par rapport aux 2 autres lots et le princeps à la 10 ^{ème} minute. Les facteurs f1 et f2 montrent que les 3 lots ne présentent pas une équivalence au princeps.

2.2. Discussions des résultats obtenus :

- A partir des résultats de la comparaison des 3 lots fabriqués, on peut déduire l'influence importante du pourcentage du liant dans la formulation, qui se traduit par un changement significatif des caractères pharmacotechniques des comprimés.

Les tests pharmacotechniques effectués ont montré que :

- Le lot 1 à faible pourcentage du liant (0.83%) est moins dur que les 2 autres lots à pourcentage plus élevé (4 et 5%) ;
 - Le lot 1 à faible pourcentage du liant (0.83%) est plus friable que les 2 autres lots à pourcentage plus élevé (4 et 5%) ;
 - Le lot 1 à faible pourcentage du liant (0.83%) est moins dur que les 2 autres lots à pourcentage plus élevé (4 et 5%) ;
 - Le lot 1 à faible pourcentage du liant (0.83%) présente une vitesse de désagrégation et de dissolution (A la 10^{ème} minute) plus élevée que les 2 autres lots à pourcentage plus élevé (4 et 5%), et cela est dû à sa faible dureté.
- On peut donc déduire que le taux du liant influence proportionnellement la dureté du comprimé et inversement proportionnel la friabilité et la vitesse de désagrégation et de dissolution du comprimé.
 - Le test de dissolution nous a montré le rôle que joue le pourcentage du liant sur la cinétique de dissolution du PA ainsi que sur sa biodisponibilité.
 - Les lots 2 et 3 présentent une similarité pharmacotechnique, et une cinétique de dissolution très proche, et cela est dû leur faible différence de formulation et pourcentage du liant (4 et 5%).
 - La comparaison de la cinétique de dissolution des 3 lots avec celle de princeps nous a montré que :
 - L'ensemble des 3 lots présentent une différence significative du profil de dissolution (dans les 30 premières minutes) avec celle du princeps, donc un signe de non équivalence de ces lots fabriqués avec le princeps.
 - Les profils des lots 2 et 3, se rapprochent plus de celui du princeps.

A l'issue de ces résultats, nous avons pu atteindre les objectifs énoncés dès le départ à savoir établir une corrélation entre le taux du liant et le taux de dissolution en simulant au niveau du laboratoire de pharmacie galénique à petite échelle l'étape du développement pharmaceutique d'une formulation générique en mettant en pratique toutes les connaissances acquises en théorie en matière d'opérations pharmaceutiques et d'exécution de contrôles par la mise au point d'une méthodologie de travail allant vers la validation de la formulation par le biais des différents contrôles pharmacotechniques y compris le test de performance (test de dissolution), qui constitue l'outil permettant d'attester la qualité du produit en terme de biodisponibilité sans passer par les études de bioéquivalence lorsque nous développons un médicament dit générique.

Aussi, les autres tests effectués à savoir la dureté, le temps de désagrégation montrent clairement l'influence du taux de liant sur la mise à disposition du DS dans le milieu de dissolution. Nous avons continué notre démarche par une comparaison des profils qui a montré certes une différence dans les premiers taux de dissolution mais aussi une confirmation que tout changement au cours d'une formulation peut entraîner sérieusement une non équivalence par rapport au produit princeps.

2.3. Contraintes et insuffisances de notre étude :

- Manque de matériels pour la réalisation de certains essais et pratiques au niveau de notre laboratoire :
 - Manque d'un appareil de compression (comprimeuse) sur place, ce qui peut influencer la qualité des granulés préparés.

Nous granulés sont au début conçu pour un poids moyen de 700mg, et en absence d'une comprimeuse adéquate sauf pour un poids moyen de 600mg, donc notre dose primaire qu'était de 50 mg/Cp est devenue 42.85 mg/Cp.

- Manque de matière première recommandée, substituée ainsi par d'autre matière (Glycolate d'amidon sodique par l'amidon de maïs, le stéarate de magnésium par le Talc, le phosphate trisodique).

- Le nombre insuffisant des comprimés fabriqués nous a empêchés de :
 - Continuer le test de dissolution pour le lot 2 vers l'étape B2 pour déterminer sa conformité.
 - Effectuer un autre test de dissolution sur 6 autres Cp des 3 lots fabriqués et le princeps pour faire une comparaison exacte des profils de dissolution de ces derniers par le calcul du facteur de différence **f1** et le facteur de similarité **f2** pour 12 valeurs individuelles pour chaque point.
 - Faire plus de tests qui peuvent nous donner plus d'explication de nos résultats, notamment le test d'uniformité de teneur.
- Condition de travail non respectés rigoureusement (Température, humidité, stérilité etc.).

**CONCLUSION
GENERALE**

Tout au long de notre présent travail on a fait le tour sur les étapes essentielles de développement d'un comprimé non enrobé et cela par le développement de 3 lots de comprimés non enrobés d'environ 600mg dosés à 42.85mg de Diclofénac sodique, contenant chacun un pourcentage différent du liant. Commenant par une granulation par voie humide jusqu'à la compression. Puis on a procédé au contrôle de ces derniers par les tests pharmacotechniques les plus importants, pour contrôler les lots fabriqués et mettre le point sur l'influence du pourcentage du liant dans la formule sur le taux de dissolution.

On a ensuite fait le contrôle de nos 3 lots de comprimés non enrobés par le test de dissolution in vitro, pour valider la formule basée sur une étude de leur cinétique de dissolution en la comparant à celle du princeps dans l'objectif de choisir ou d'orienter le choix vers la formule équivalente qui peut être générique.

Au terme de notre travail, les résultats obtenus répondais à nos objectifs envisagés.

On a pu mettre le point sur l'influence du pourcentage du liant sur la qualité d'un comprimé non enrobé, la concentration de ce dernier influence proportionnellement la dureté de comprimé non enrobé, et proportionnellement inverse sa friabilité et sa vitesse de désagrégation et de dissolution.

On a aussi par le biais du test de dissolution in vitro, d'abord, pu confirmer les résultats des autres tests pharmacotechniques (dureté, friabilité et temps de désagrégation entre autres), puis comparer les cinétiques de dissolution des 3 lots fabriqués avec celle du princeps.

Il est néanmoins capital de garder à l'esprit que notre travail n'atteignait pas ses limites ; un test de dissolution plus avancé peut être effectué pour une exacte comparaison des profils, et d'autres tests pharmacotechniques supplémentaires pour une rigoureuse validation de la formule.

Il faut savoir aussi qu'en dehors de contrôle de qualité et les tests pharmacotechniques, les études de stabilité et de bioéquivalence qui sont respectivement les garants de la sécurité et de l'efficacité des médicaments génériques, ne sont pas à négliger.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- [1] : Article 170. Titre V. Chapitre I. Journal officiel de la république algérienne du 17 février 1985. p. 133.
- [2] : Pharmacopée Européenne, 5^{ème} édition, addendum 5.3, conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
- [3] : Dangoumau. J - Pharmacologie générale. Département de pharmacologie - Université Victor Segalen Bordeaux 2. Edition 2006.
- [4]: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, EMEA. London 26 July 2001.
- [5] : Art. 4. Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201.
- [6] : Code de la santé publique - Dernière modification le 07 janvier 2017 - Document généré le 09 janvier 2017 Copyright (C) 2007-2017 Legifrance.
- [7] : Miri. F- Enregistrement d'un médicament générique fabriqué en Algérie. [Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master en Pharmacie Industrielle]. Tlemcen. Université Abou Bekr BELKAID de Tlemcen ; 2014.
- [8] : Lechat.P. Pharmacologie. Service de pharmacologie, Faculté de médecine PMC Université Paris-VI. Mise à jour : 18 octobre 2006.
- [9] : Sara. H. Etude comparative des profils de dissolution du paracétamol ; princeps et génériques. [Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de master sciences et techniques]. Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. 2015.
- [10] : Khaber. A. M. Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de Tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy Propyl Methyl Cellulose et Gomme Guar. [Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de magister, option : génie des procédés pharmaceutiques]. Sétif. Université Ferhat Abbas, Sétif. 2011.
- [11] : Swarbrick. J. Encyclopedia of pharmaceutical technology, third edition, Informa Healthcare USA, Inc. volume 1, p208-211. 2007.

- [12] : Amellah. M. Bioéquivalence des médicaments. [Mémoire présenté pour l'Obtention du doctorat en pharmacie]. Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat. 2011.
- [13] : FDA. Bioequivalence requirements and in vivo bioavailability procedures Fed- regist, 1997; 42: p1642-53
- [14] : Verain. A. Médicaments génériques : problèmes posés par les matières premières 4ème colloque D.PHM/INSERM, l'Europe du médicament : réalités et ambitions INSERM 1990 ; 213 : p 113-6
- [15] : Food and Drug Administration, Abbreviated new drug application regulation, proposed rule Federal registre.1989.p 28938-42
- [16] : BEYSSAC E, BILLON-CHABAUD A, GAUTIER H. Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine; 2007: p71-106.
- [17] : Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes Pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. 2009.
- [18] : Cynthia K. Brown, Hitesh P.Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound; Pharmaceutical Technology 2004.
- [19] : El berbouchi. L. Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expériences, Cas de l'Amlodipine comprimés. [Mémoire présenté pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie]. Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat. 2010.
- [20] : Ridouan. K. Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution, cas du diclofénac sodique. [Mémoire présenté pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie]. Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat. 2010.
- [21] : Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmasso. Pharmacie galénique BP. 2ème Edition. 2005

- [22] : A. R. Paradkar. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 3^{ème} éditio. 2008.
- [23] : David B. Troy. Remington The science and practice of pharmacy. 21^{ème} édition. 2005.
- [24] : United States Pharmacopoeia, <1092> The dissolution procedure : Developement and validation, 39th edition.
- [25] : Gauthier. X. Comparaison de deux techniques de séchage en granulation. [Mémoire présenté pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie]. Université Henri POINCARE. Nancy 1. 2010.
- [26] : Viault. C. Développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate. [Mémoire présenté pour l'Obtention du diplôme d'état de Doctorat en Pharmacie]. Université de Nantes. 2006.
- [27] : A. Le Hir. Abrégé de pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition, MASSON, 2001.
- [28] : Dilip M. Parikh. Handbook of pharmaceutical granulation technology, Dilip M. Parikh, Drugs and pharmaceutical science, vol. 81, Marcel Dekker, 1997.
- [29]: Tamazirt B. Mise au point et validation d'une méthode de dosage de diclofénac sodique dans des comprimés gastro-résistants de 50 mg par HPLC en vue d'une étude du profil de dissolution. [Mémoire présenté pour l'Obtention du diplôme de Doctorat en Pharmacie]. Université Mouloud Mammeri, Faculté de Médecine, Tizi Ouzou. 2017

ANNEXES

ANNEXE 01 :

Appareillage de test de dissolution pour les formes solides :

(Pharmacopée Européenne 7.0)

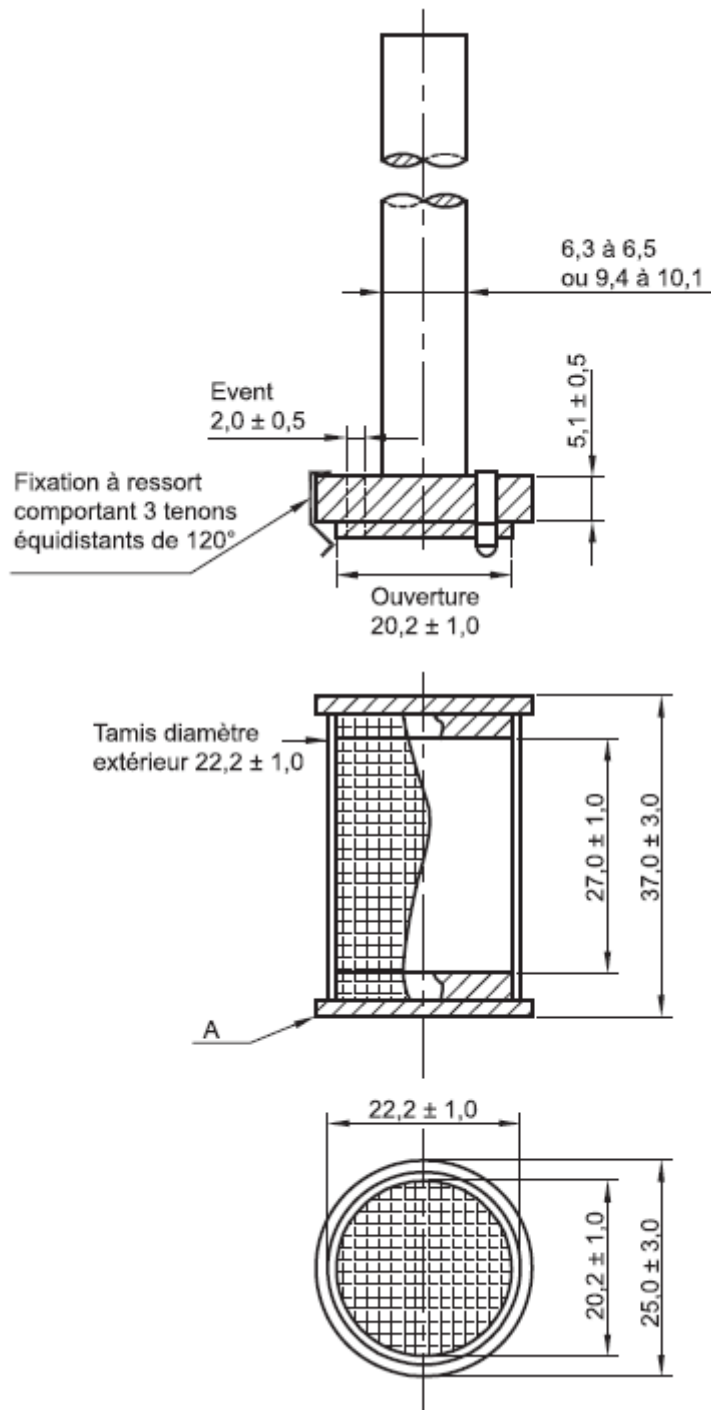
➤ **Appareil 1 (appareil à panier) :**

L'appareil est composé des éléments suivants : un récipient qui peut être couvert, en verre ou autre matériau transparent inerte (1) ; un moteur ; un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique. Le récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée ou chauffé par un dispositif approprié tel un chauffe-ballon. Le bain d'eau ou le dispositif chauffant permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0,5$ °C et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. Aucune des parties de l'appareillage, ni l'environnement dans lequel il est placé, ne génèrent de mouvement, agitation ou vibration significatifs autres que ceux dus à la rotation régulière de l'agitateur. Il est préférable d'utiliser un appareil permettant d'observer la préparation et l'agitateur au cours de l'essai. Le récipient est de forme cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1 L. Il présente une hauteur de 160-210 mm et un diamètre intérieur de 98-106 mm. Le bord du récipient forme une collerette sur laquelle peut venir s'ajuster un couvercle adapté destiné à retarder l'évaporation(2). La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. L'appareil est équipé d'un dispositif permettant de régler la vitesse de rotation de la tige et de la maintenir à une valeur spécifiée, à ± 4 pour cent près. La tige et le panier qui constituent l'agitateur sont en acier inoxydable type 316 ou équivalent, et conformes aux spécifications de la figure 2.9.3.-1.

On peut utiliser un panier à placage d'or d'environ $2,5 \mu\text{m}$ (0,0001 pouce) d'épaisseur. La préparation à examiner est placée dans le panier sec en début d'essai. Une distance de 25 ± 2 mm est maintenue pendant l'essai entre le fond du panier et le fond du récipient.

(1) Le matériau utilisé ne doit présenter aucun risque de sorption, réaction ou interférence avec la préparation à examiner.

(2) Si un couvercle est utilisé, il comporte des ouvertures suffisantes pour permettre d'introduire le thermomètre et de prélever les échantillons sans difficulté.



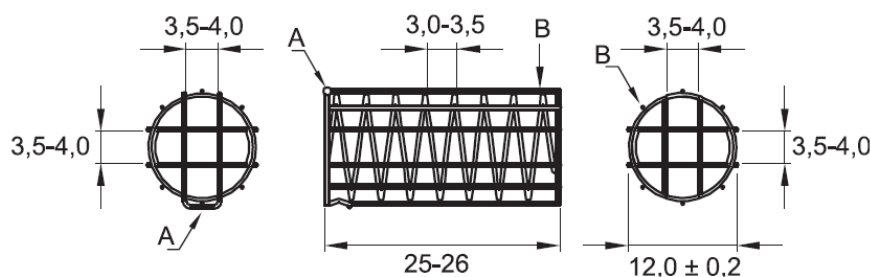
1) Tamis à soudure en continu : diamètre de fil de 0,25-0,31 mm ; ouverture de maille de 0,36-0,44 mm. La réalisation de la soudure peut entraîner une légère modification du tamis.

2) Ecart maximum admissible en « A » de 1,0 mm lorsque l'élément est en rotation autour de l'axe central avec le panier en place.

Figure 2.9.3.-1. – Appareil 1, à panier
Dimensions en millimètres

➤ **Appareil 2 (appareil à palette) :**

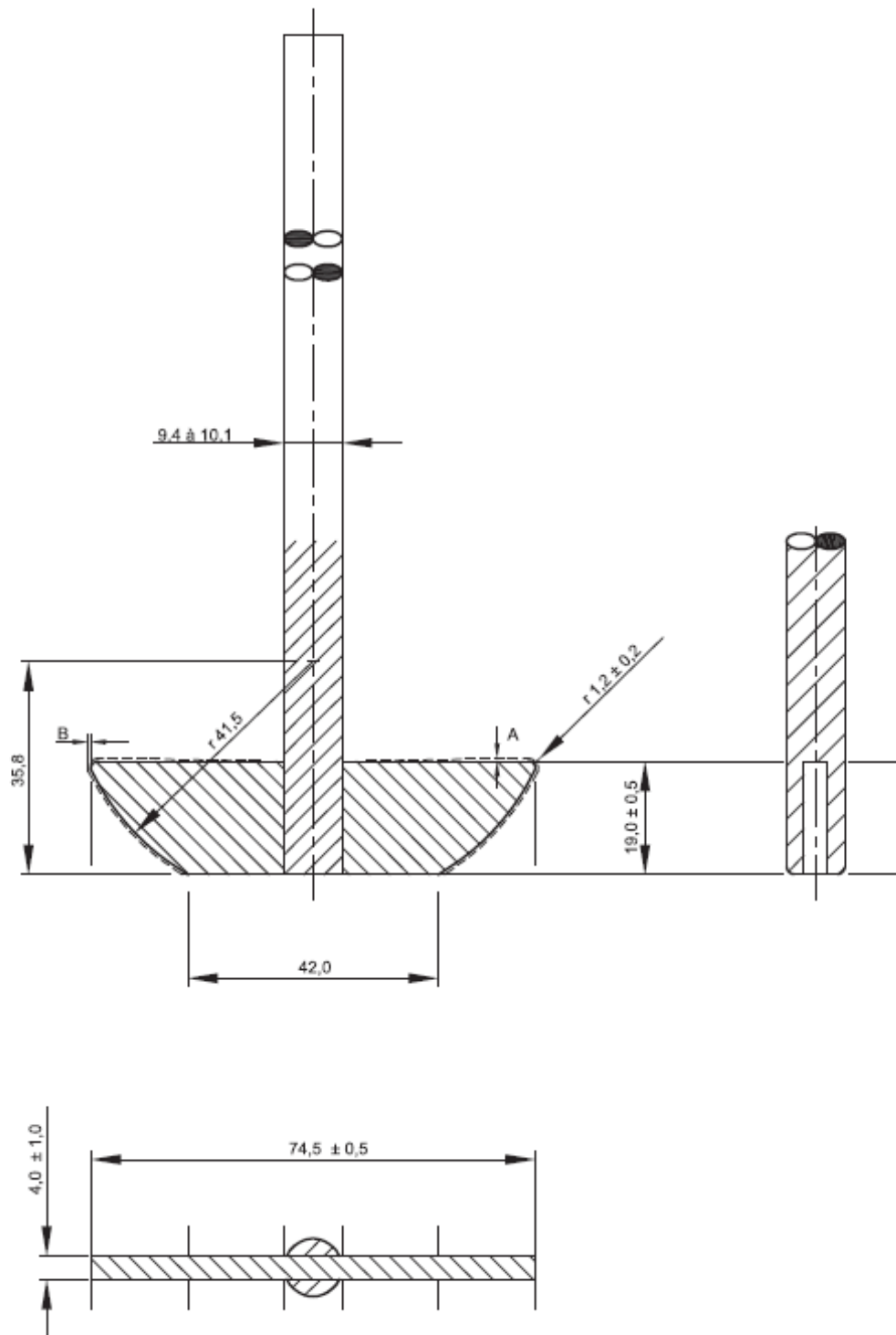
L'appareil présente la même configuration que l'appareil 1, sauf que l'élément agitateur est ici une palette constituée d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale est insérée sur la tige de façon que leurs axes coïncident et que la surface inférieure de la pale soit exactement de niveau avec l'extrémité de la tige. La palette est conforme aux spécifications de la figure 2.9.3.-2. Une distance de 25 ± 2 mm est maintenue pendant l'essai entre le bord inférieur de la pale et le fond du récipient. La pale et la tige sont en métal ou autre matériau rigide et inerte approprié, et forment un tout. Un système approprié en 2 parties détachables peut toutefois être utilisé à condition que les 2 pièces restent solidement assemblées pendant l'essai. La pale et la tige peuvent être recouvertes d'un placage approprié permettant de les rendre inertes. On laisse la préparation tomber au fond du récipient avant de mettre la palette en rotation. Certaines préparations ayant tendance à surnager peuvent être lestées avec un matériau non réactif, par exemple quelques tours d'hélice d'un fil métallique. Le maintien en immersion peut également être réalisé au moyen du dispositif représenté en figure 2.9.3.-3. D'autres dispositifs peuvent également être utilisés sous réserve de validation.



A : fermoir résistant à l'acide

B : support résistant à l'acide

Figure 2.9.3.-3. – *Dispositif de maintien en immersion*
Dimensions en millimètres



Les dimensions A et B ne varient pas de plus de 0,5 mm lorsque la palette tourne sur son axe central. Sauf indication contraire, les tolérances sont de $\pm 1,0$ mm.

Figure 2.9.3.-2. – Appareil 2, à palette
Dimensions en millimètres

➤ **Appareil 3 (appareil à pistons) :**

L'appareillage est composé des éléments suivants : un jeu de vases cylindriques en verre à fond plat ; un jeu de pistons tubulaires en verre ; des raccords inertes (acier inoxydable type 316 ou autre matériau approprié) et des tamis, constitués d'un matériau non réactif et non sorbant, qui s'adaptent aux 2 extrémités des pistons ; un moteur et un système d'entraînement permettant d'imprimer aux pistons un mouvement vertical alternatif à l'intérieur des vases et, si nécessaire, de les transférer par translation horizontale dans une autre rangée de vases. Les vases sont partiellement immergés dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée permettant de maintenir la température à $37 \pm 0,5$ °C. Aucune des parties de l'appareillage, ni l'environnement dans lequel il est placé, ne génèrent de mouvement, agitation ou vibration significatifs autres que ceux dus au mouvement vertical régulier des pistons. Un dispositif de régulation permet de sélectionner la fréquence du mouvement alternatif et de la maintenir à la valeur spécifiée, à ± 5 pour cent près. Il est préférable d'utiliser un appareil permettant d'observer les unités soumises à l'essai et les pistons. Les vases sont équipés d'un capuchon régulant l'évaporation, qui reste en place durant l'essai. Sauf indication contraire, les éléments de l'appareil sont conformes aux spécifications dimensionnelles de la figure 2.9.3.-4.

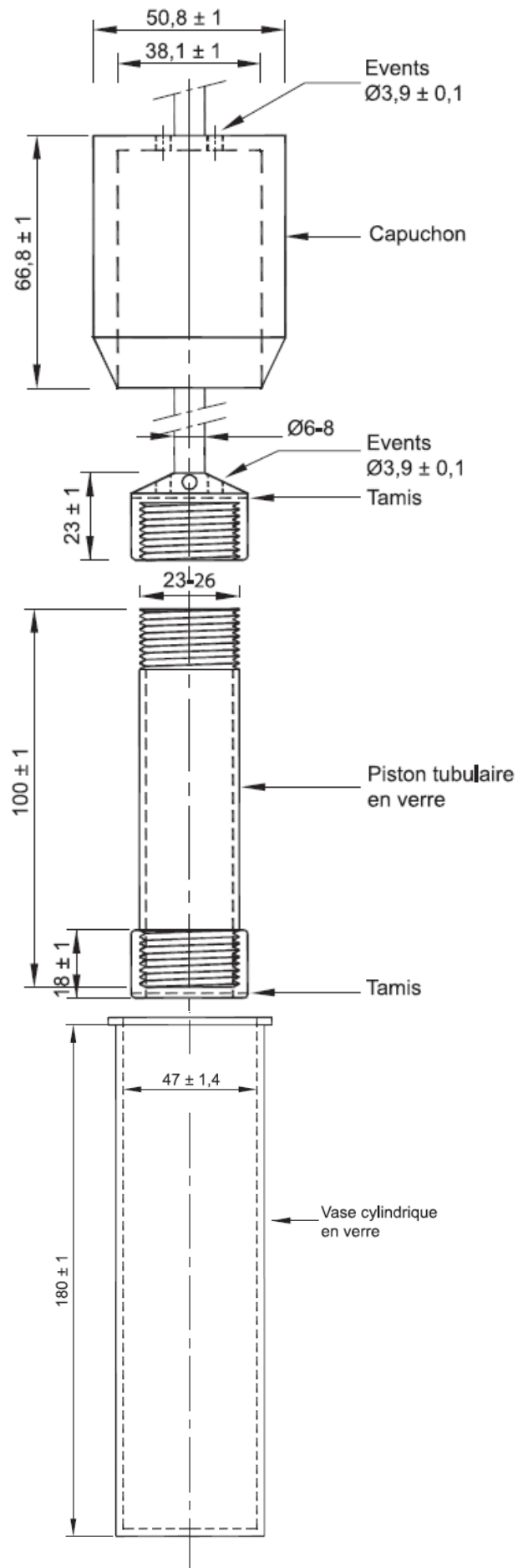


Figure 2.9.3-4. - Appareil 3, à vases et à pistons
Dimensions en millimètres sauf indication contraire

➤ **Appareil 4 (cellule à flux continu).**

L'appareil est composé des éléments suivants : un réservoir et une pompe assurant la circulation du milieu de dissolution ; une cellule à flux continu ; un bain d'eau thermostaté permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C. Utilisez une cellule de la taille spécifiée. La pompe refoule le milieu de dissolution vers le haut, à travers la cellule à flux continu. Elle possède un refoulement de 240-960 mL/h, à des débits normalisés de 4 mL/min, 8 mL/min et 16 mL/min. Elle doit assurer un débit constant (± 5 pour cent du débit nominal) ; le régime d'écoulement est sinusoïdal avec une fréquence de 120 ± 10 pulsations/min. Des pompes non pulsatiles peuvent également être utilisées. Les procédures d'essai de dissolution utilisant la cellule à flux continu doivent être caractérisées en terme de débit et, le cas échéant, de pulsation. La cellule à flux continu (figures 2.9.3.-5 et 2.9.3.-6) est constituée d'un matériau inerte et transparent. Elle est montée verticalement et surmontée d'un filtre assurant la rétention dans la cellule des particules non dissoutes ; les diamètres normalisés de cellule sont de 12mm et 22,6mm ; la partie inférieure conique de la cellule est généralement remplie de petites billes de verre d'un diamètre d'environ 1 mm et une bille plus grosse d'environ 5 mm est placée à la pointe pour protéger le tube d'admission ; un support spécial (figures 2.9.3.-5 et 2.9.3.-6) peut être utilisé pour certaines formes pharmaceutiques particulières. La cellule est immergée dans un bain d'eau thermostaté permettant de maintenir la température à $37 \pm 0,5$ °C.

Le montage de la cellule s'effectue au moyen d'un dispositif de serrage et de 2 joints toriques. La pompe est séparée de l'unité de dissolution afin que celle-ci soit isolée des vibrations engendrées par la pompe. Elle ne doit pas être installée à un niveau supérieur à celui des réservoirs. Les tubes de connexion sont aussi courts que possible. Il convient d'utiliser des tubes en matériau inerte tel que le polytétrafluoroéthylène, d'un diamètre intérieur de 1,6 mm et des connexions à raccord à bride chimiquement inertes.

Conformité de l'appareil :

La détermination de la conformité de l'appareil pour essai de dissolution comporte la conformité aux dimensions et tolérances de l'appareil décrit plus haut. En outre, des paramètres critiques doivent être contrôlés périodiquement pendant l'utilisation tels que le volume, la température du milieu de dissolution, la vitesse de rotation (Appareils 1 et 2), la fréquence du mouvement alternatif (Appareil 3) et le débit du milieu de dissolution (Appareil 4). Vérifiez périodiquement que la performance de l'appareil de dissolution est acceptable.

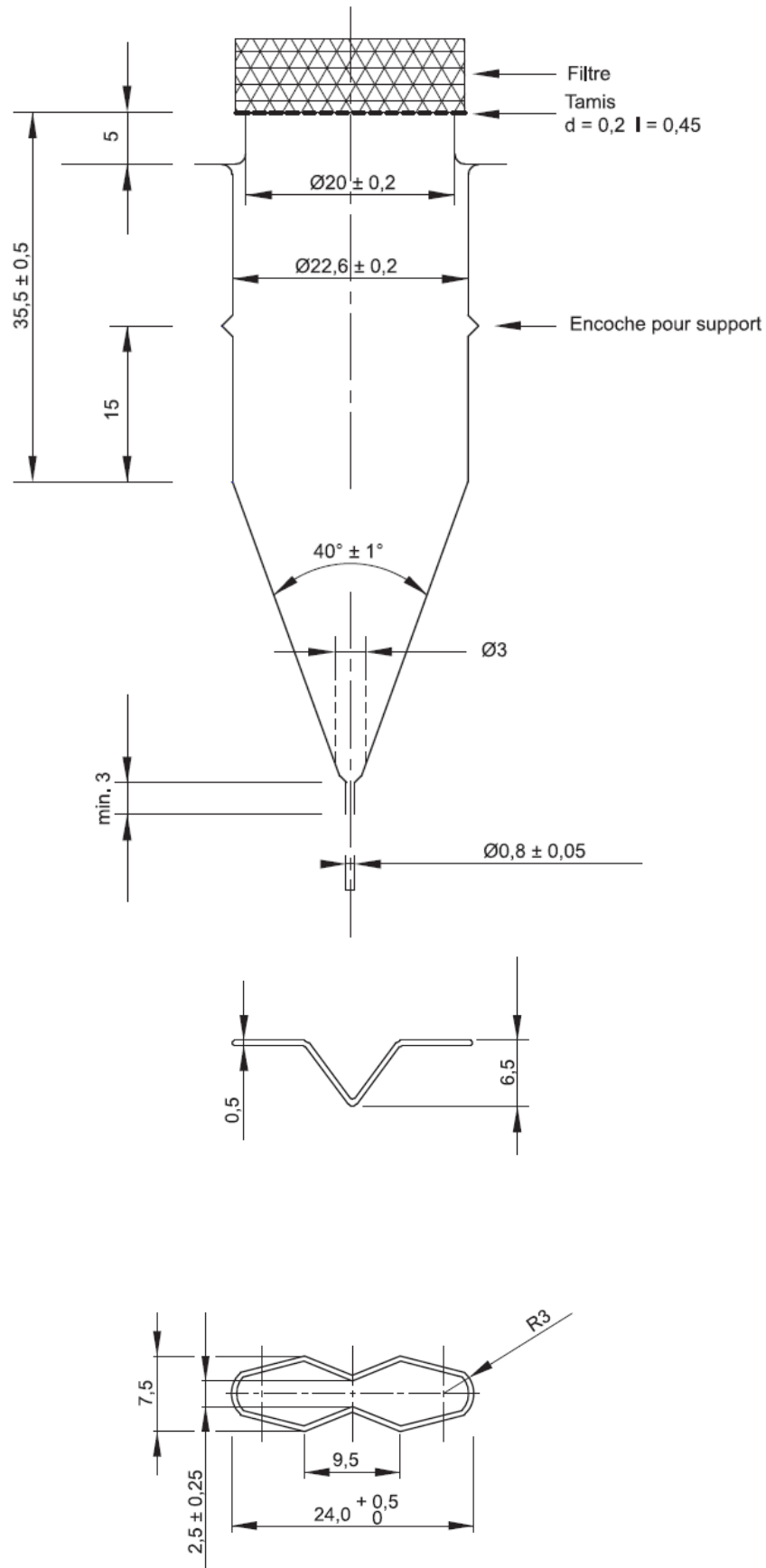


Figure 2.9.3.-5. – Appareil 4, cellule de grande taille pour comprimés et capsules (en haut) et support spécial correspondant (en bas)

Dimensions en millimètres sauf indication contraire

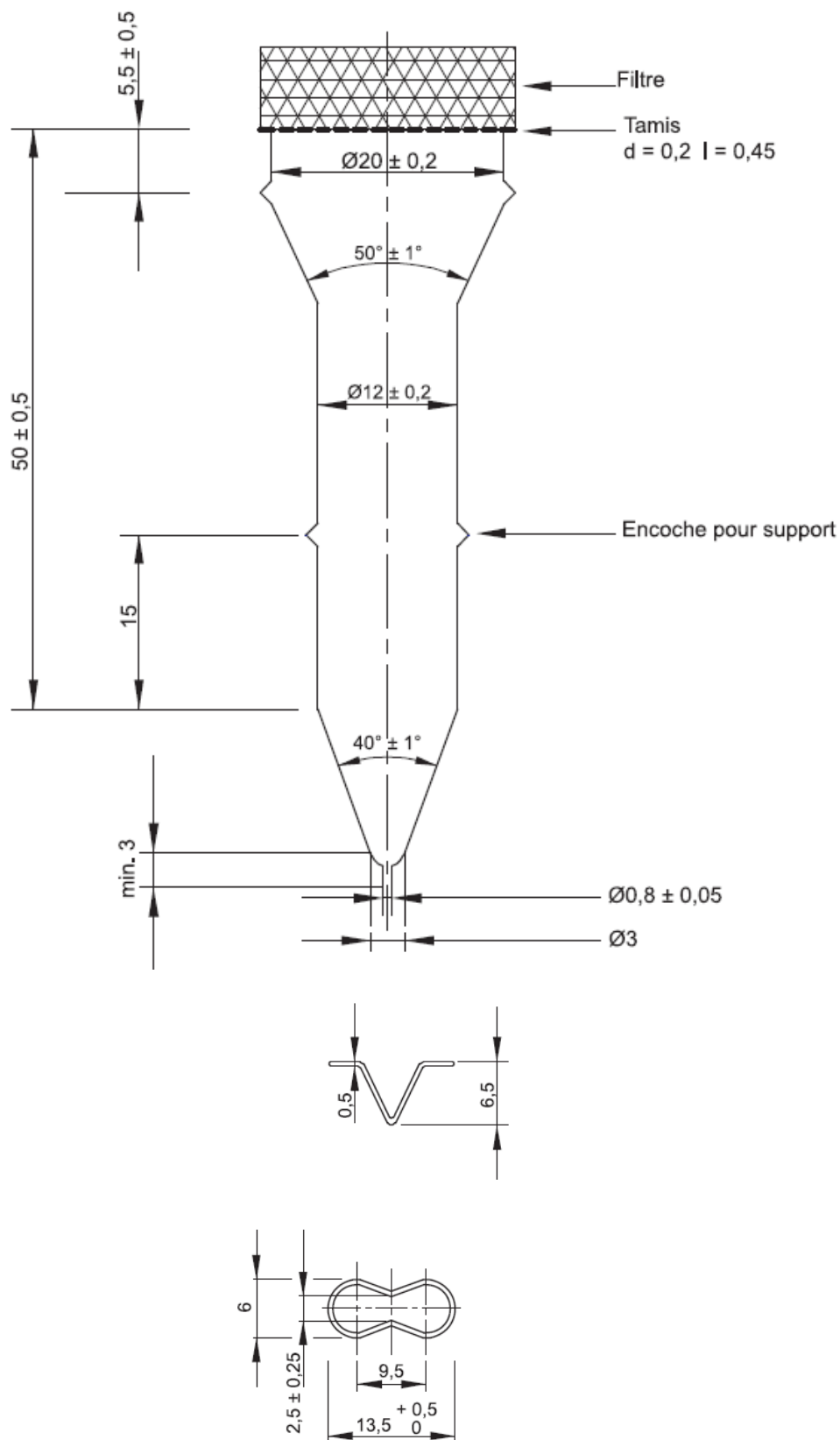


Figure 2.9.3.6. – Appareil 4, cellule de petite taille pour comprimés et capsules (en haut) et support spécial correspondant (en bas)

Dimensions en millimètres sauf indication contraire

ANNEXE 02 :

Aire de pic de Standard de Diclofénac Sodique (20 mg/L)

Injection	Aire de pic
01	846043
02	848739
03	851962
04	848607
05	849527
06	851120
Moyenne	849333

Aire de pic du standard = 849333

ANNEXE 03 :

Aire de pic des prélèvements du **lot 1**(0.83%), à chaque intervalle de temps

Temps (min) CP	10	20	30	40	45
CP 1	1415128	1475884	1481238	1481371	1493786
CP 2	1315233	1429499	1434820	1444200	1456157
CP 3	1367329	1424549	1439883	1440951	1461187
CP 4	1406387	1448986	1464870	1465524	1470576
CP 5	1463234	1473000	1484478	1488675	1490741
CP 6	1226429	1402294	1419795	1442680	1461787
Moyenne	1365623.33	1442368.67	1454180.67	1460566.83	1472372.33

ANNEXE 04 :

Aire de pic des prélèvements du lot 2 (4%), à chaque intervalle de temps

Temps (min) CP	10	20	30	40	45
CP 1	708579	1316901	1411600	1418780	1419687
CP 2	988646	1441020	1444968	1455614	1455688
CP 3	768450	1344881	1471374	1471921	1479096
CP 4	796153	1388877	1441198	1456813	1459338
CP 5	788550	1440862	1450003	1450694	1477959
CP 6	765556	1390032	1420816	1424741	1439877
Moyenne	802655.667	1387095.5	1439993.17	1446427.17	1455274.17

ANNEXE 05 :

Aire de pic des prélèvements du lot 3 (5%), à chaque intervalle de temps

Temps (min) CP	10	20	30	40	45
CP 1	766684	1378852	1550350	1566293	1577451
CP 2	749916	1137190	1370650	1437133	1465080
CP 3	648234	1111254	1359015	1437955	1454751
CP 4	794821	1327943	1501840	1525881	1529207
CP 5	867413	1358044	1524450	1531459	1554089
CP 6	860895	1465848	1493076	1506766	1521446
Moyenne	781327.167	1296521.83	1466563.5	1500914.5	1517004

ANNEXE 06 :

Aire de pic des prélèvements du princeps, à chaque intervalle de temps

Temps (min) CP	10	20	30	40	45
CP 1	327045	1154326	1713007	1801897	1833754
CP 2	313318	957296	1612753	1733845	1773237
CP 3	309951	1060878	1667332	1799144	1800044
CP 4	347007	1088888	1658354	1786522	1796300
CP 5	293839	1095180	1666993	1782365	1782608
CP 6	302050	1103212	1629134	1814379	1788087
Moyenne	315535	1076630	1657928.83	1786358.67	1795671.67



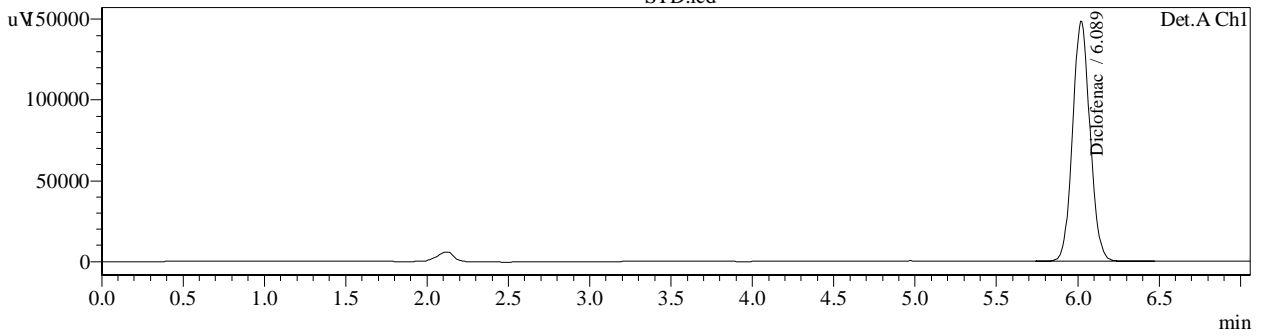
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

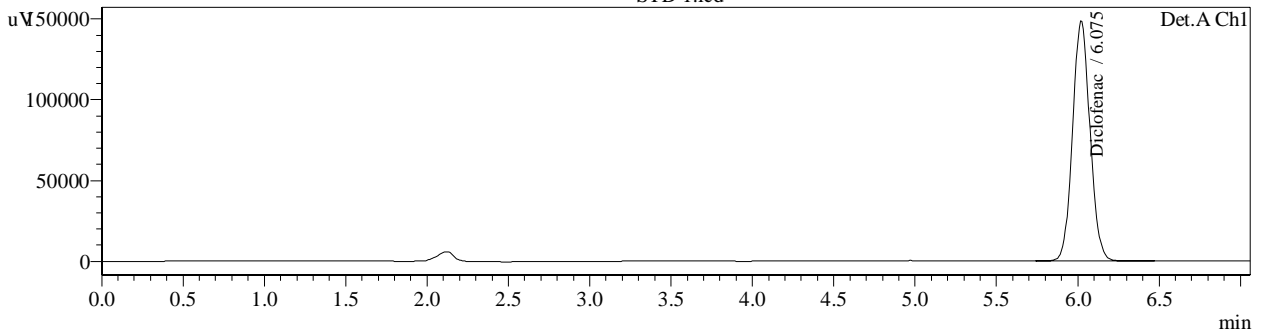
Sample Information

Sample Name : Diclofenac
 Sample ID : STD
 Tray# : 11
 Vial# : 1
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : STD.lcd Method
 Filename : diclofenac.lcm
 Batch Filename : STANDARD.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 14/05/2017 14:04:34
 Data Processed : 14/05/2017 14:11:46

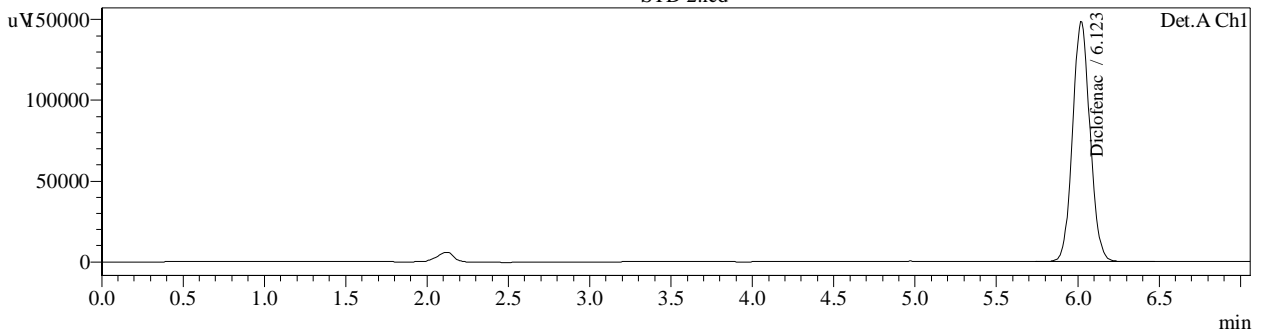
Summary(Concentration)
STD.lcd

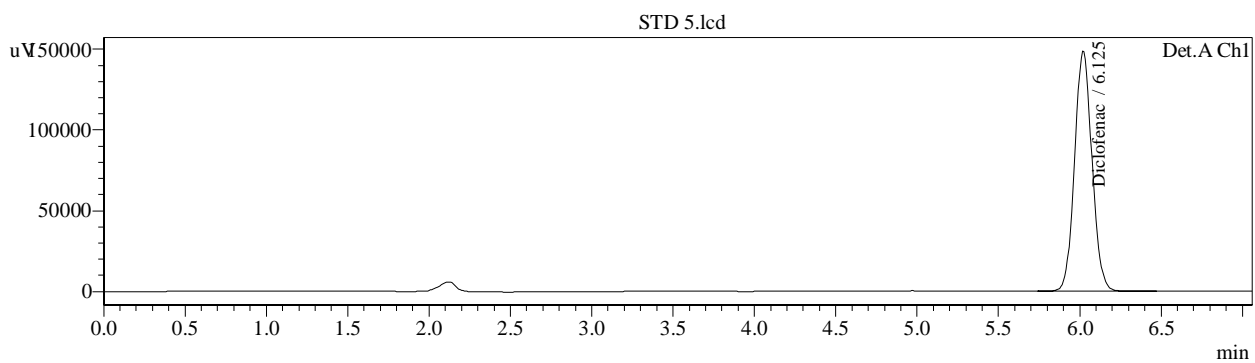
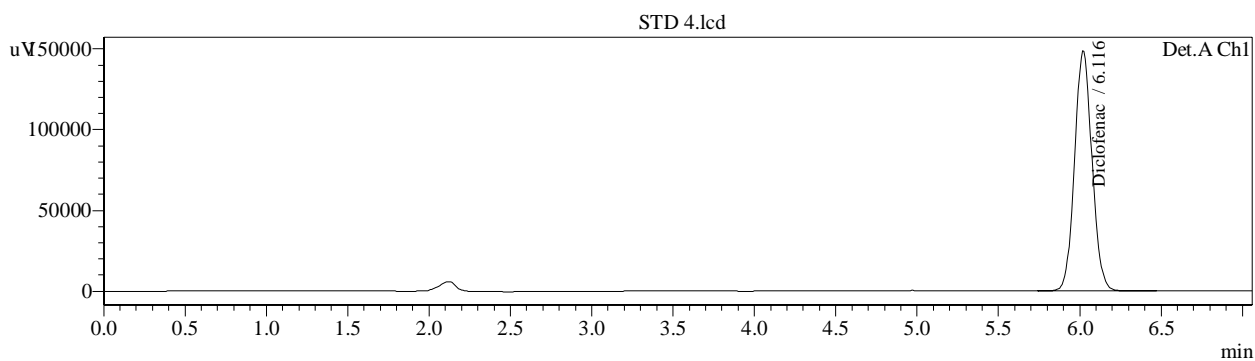
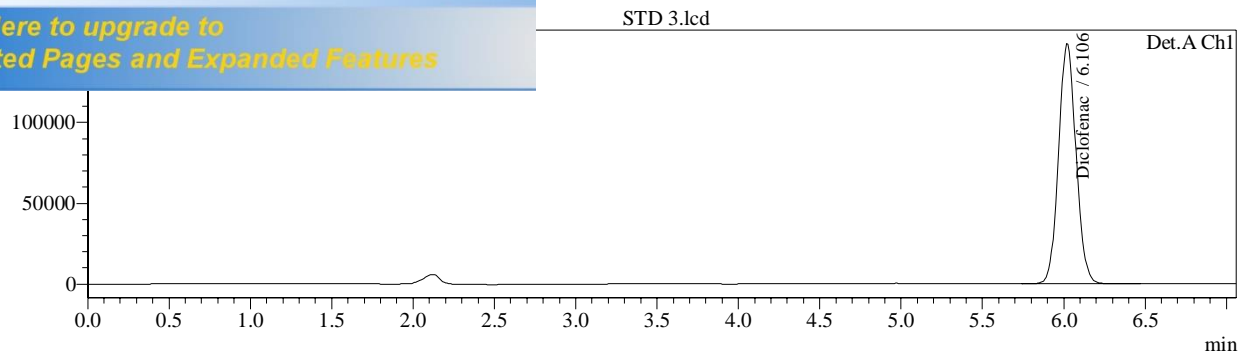


STD 1.lcd



STD 2.lcd





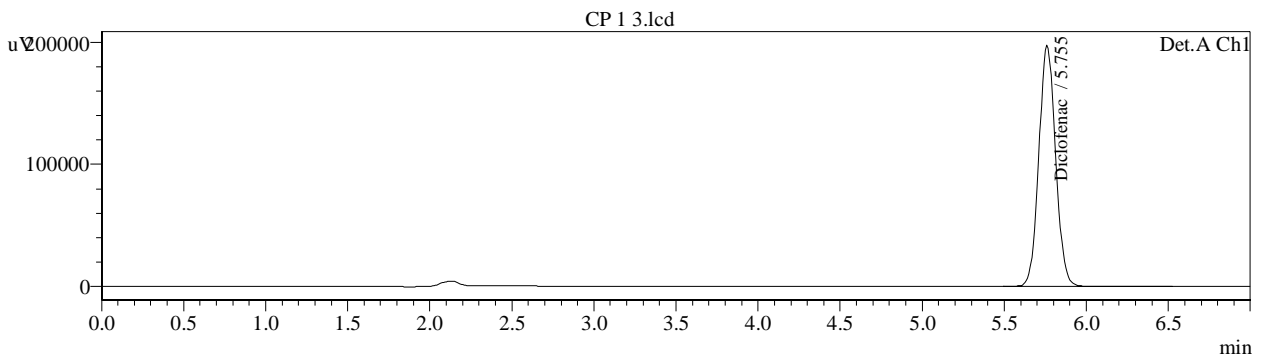
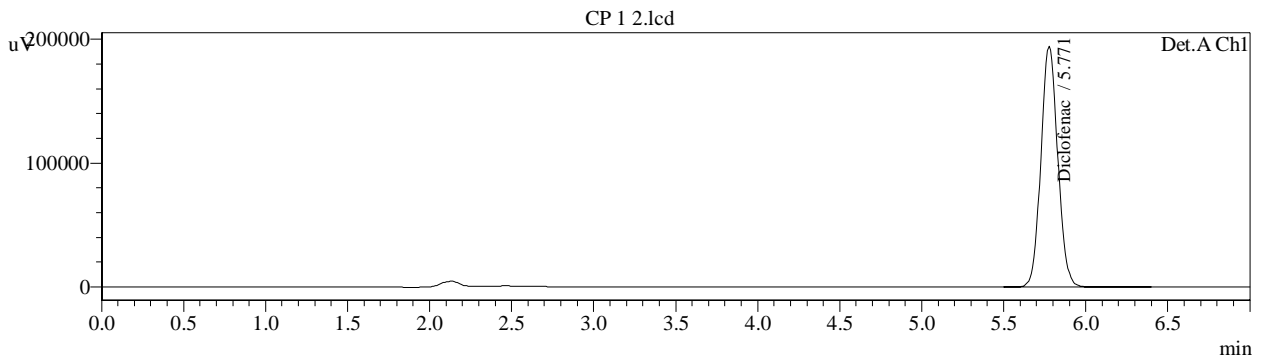
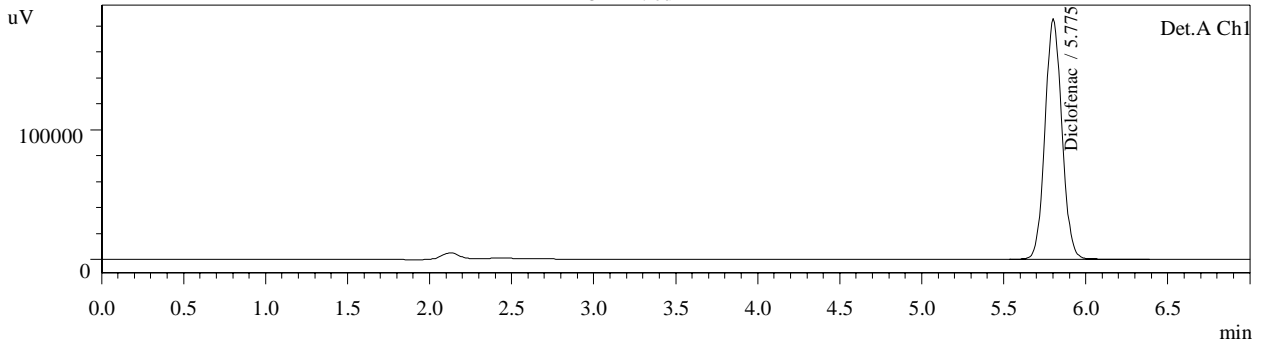
<< Detector A >>

Title	Sample Name	Sample ID	Diclofenac
STD	Diclofénaç 1	STD	846043
STD 1	Diclofénaç 2	STD	848739
STD 2	Diclofénaç 3	STD	851962
STD 3	Diclofénaç 4	STD	848607
STD 4	Diclofénaç 5	STD	849527
STD 5	Diclofénaç 6	STD	851120
Average			849333
%RSD			2.143
Maximum			851962
Minimum			846043
Standard Deviation			0.0002

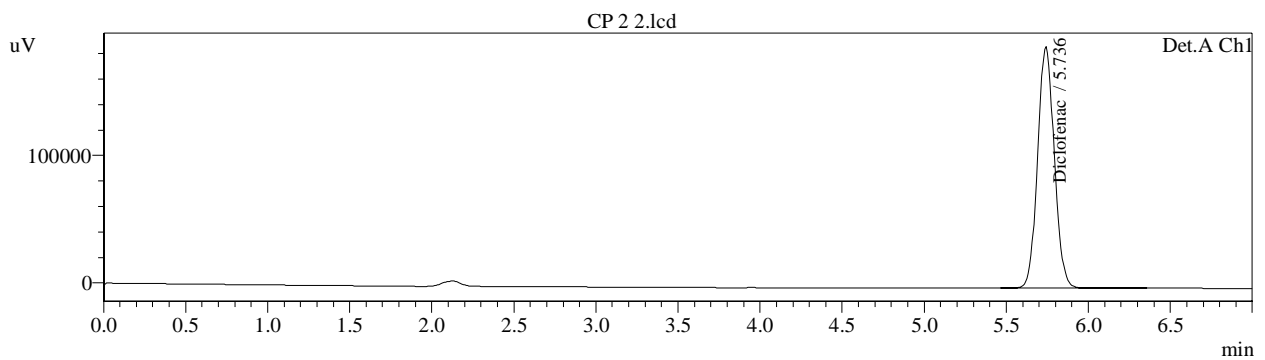
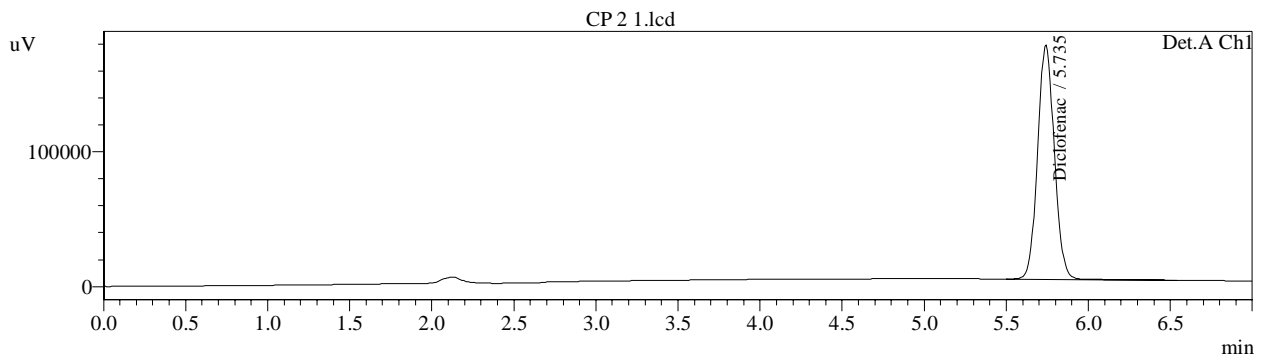
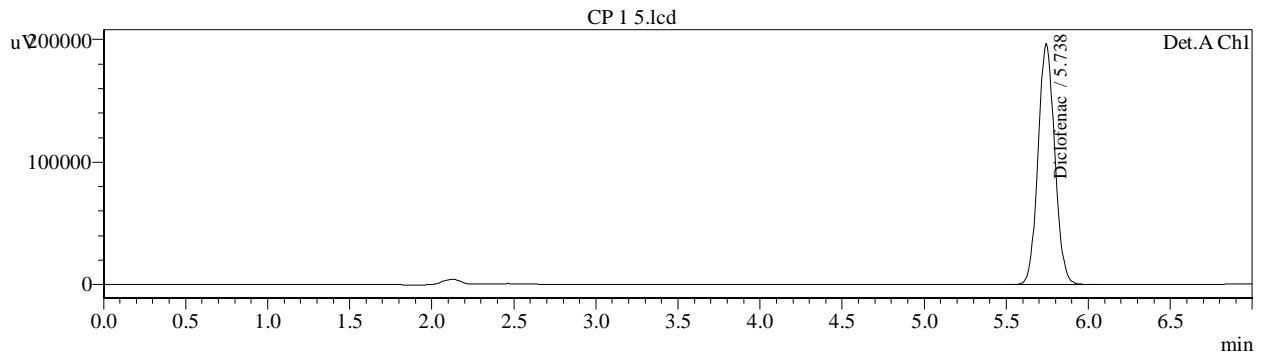
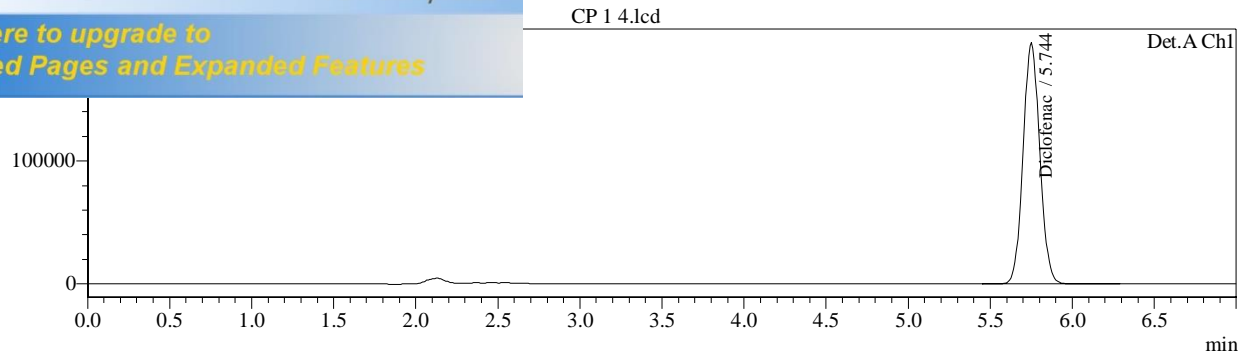
Sample Information

Sample Name : CP 1 1
 Sample ID :
 Tray# : 11
 Vail# : 1
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : CP 1 1.lcd Method
 Filename : diclofenac.lcm
 Batch Filename : CP 0.83%.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 20/05/2017 22:27:49
 Data Processed : 20/05/2017 22:34:51

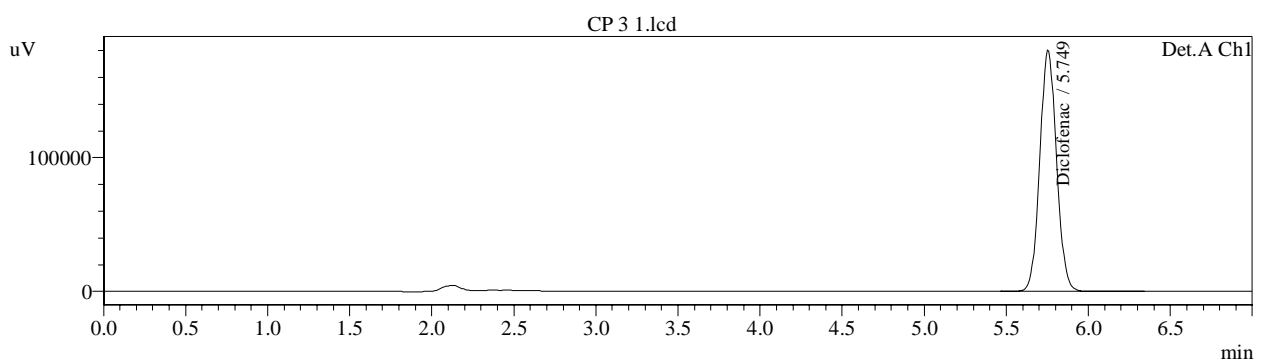
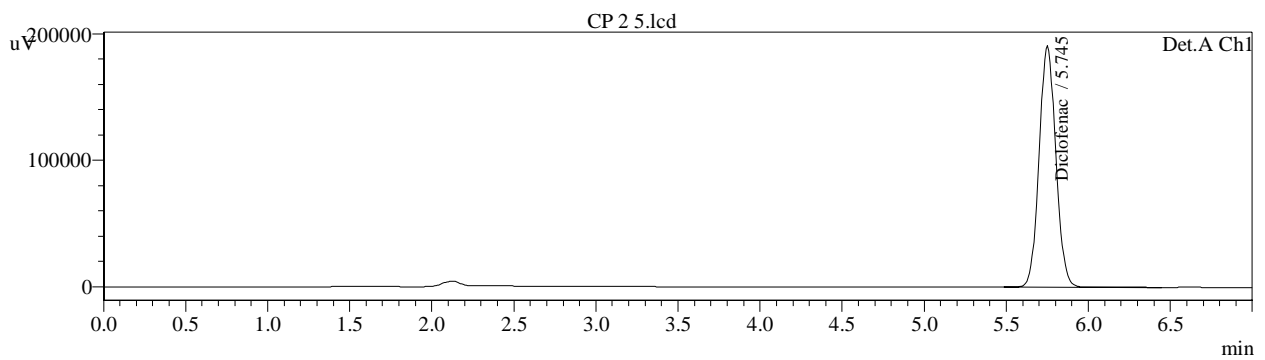
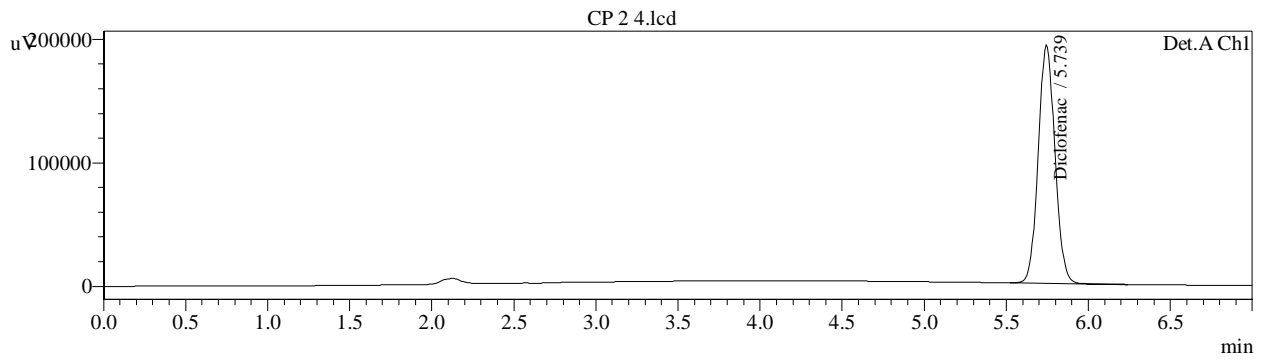
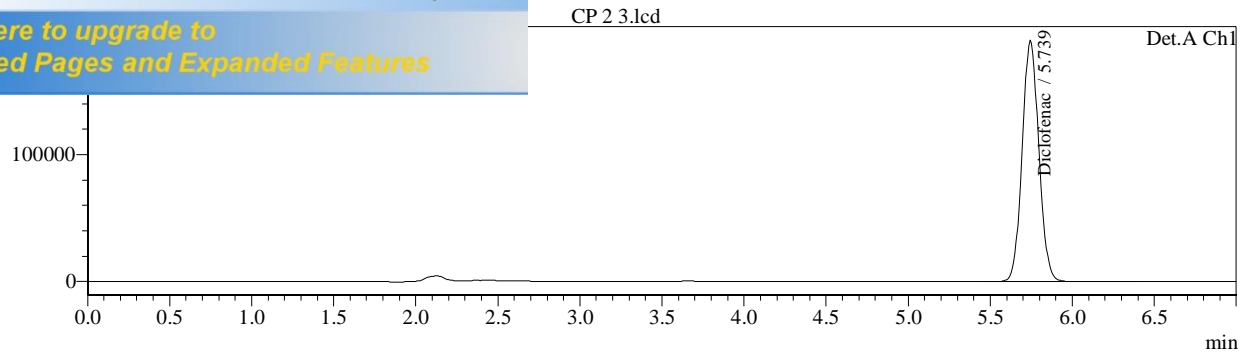
Summary(Concentration)
CP 1 1.lcd



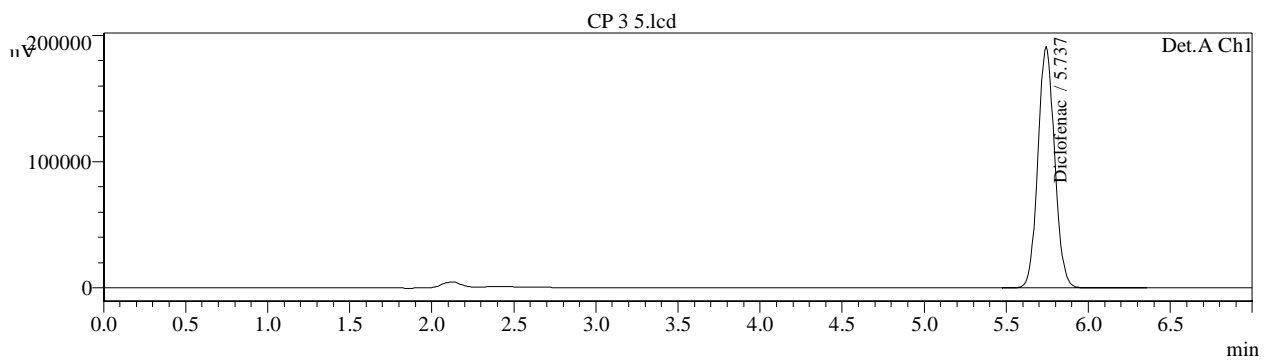
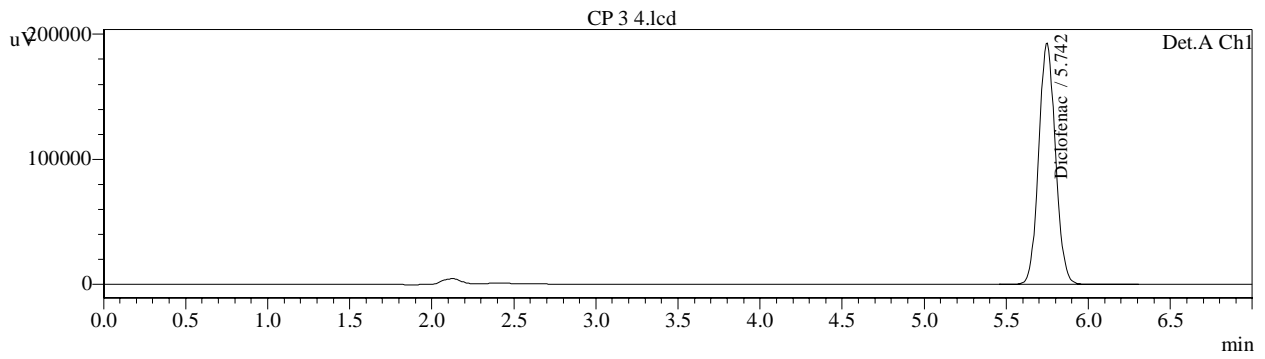
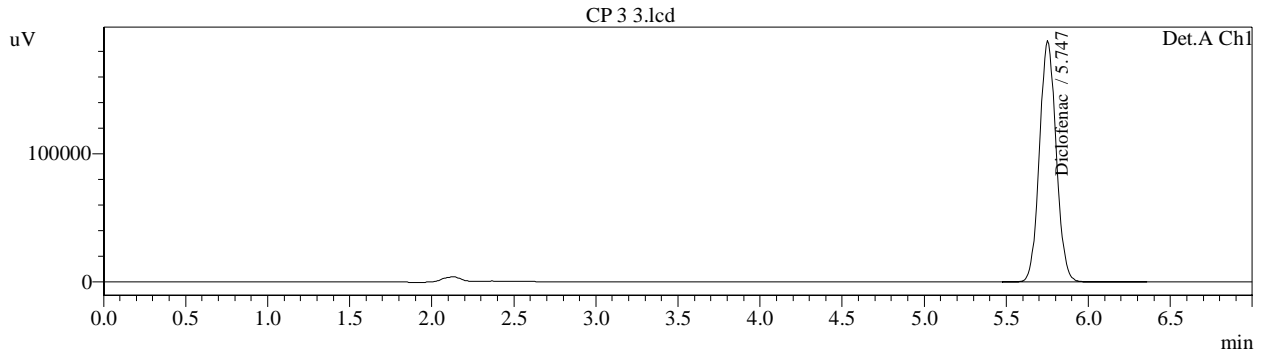
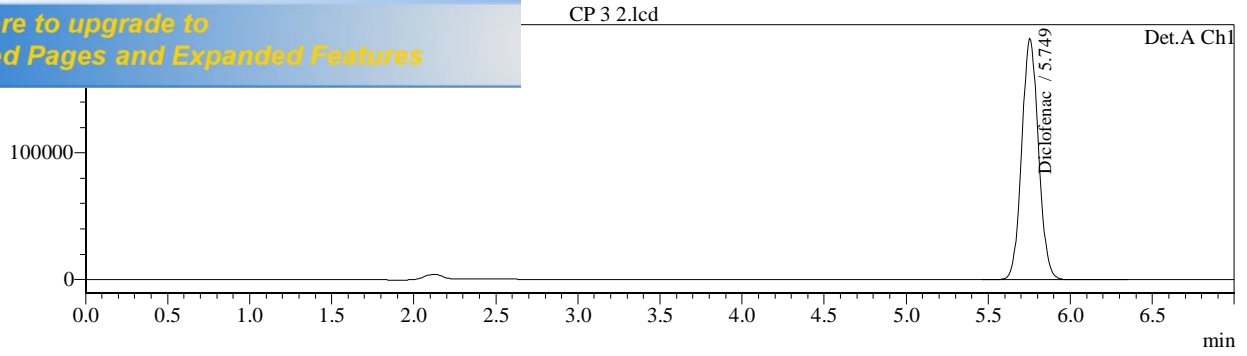
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

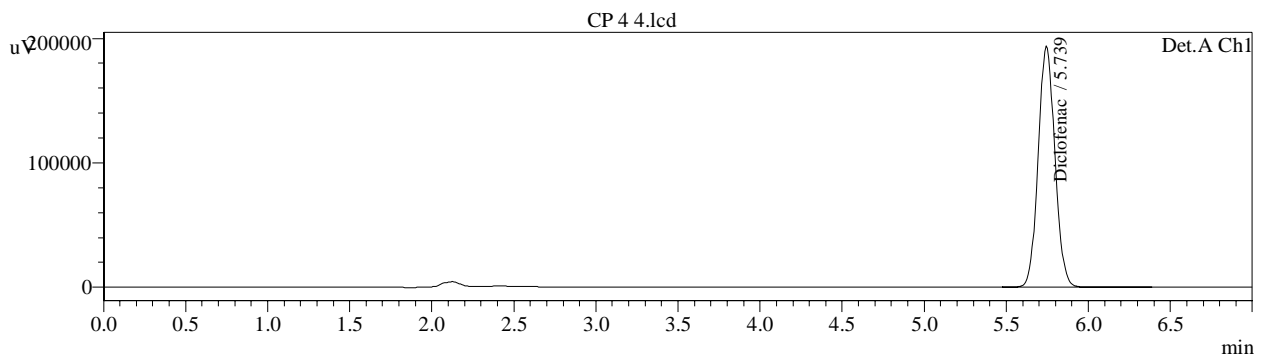
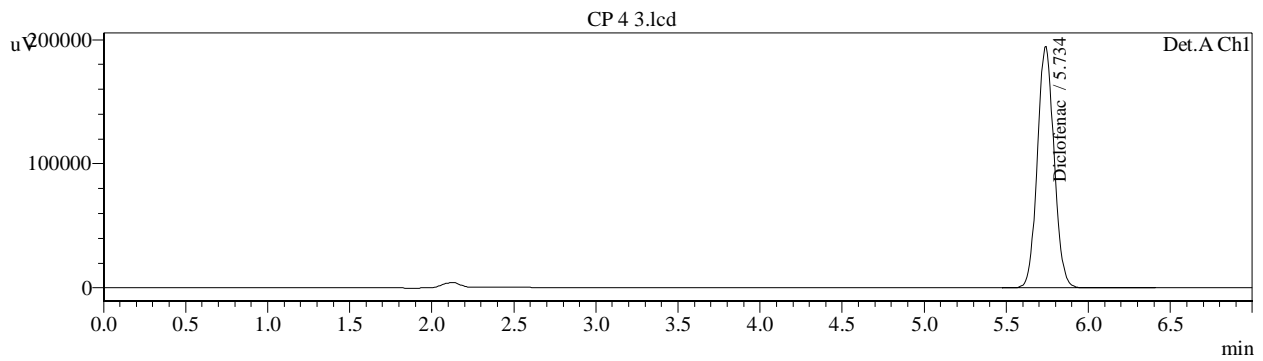
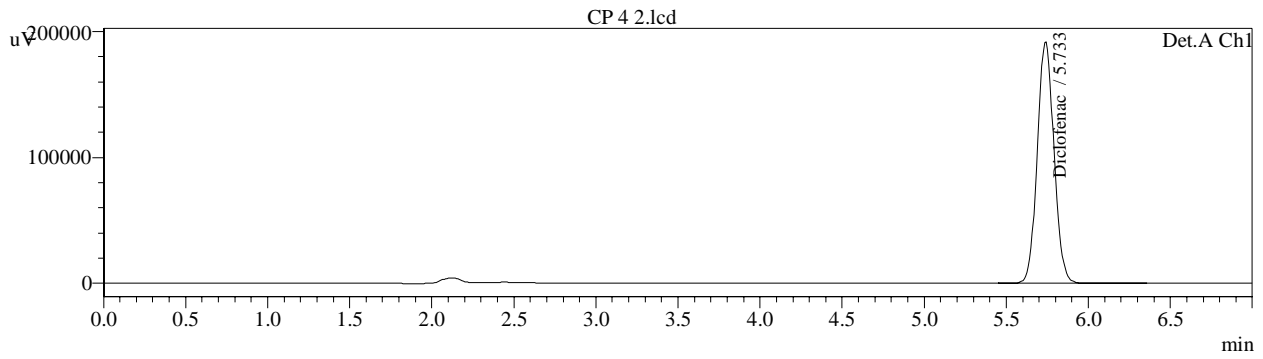
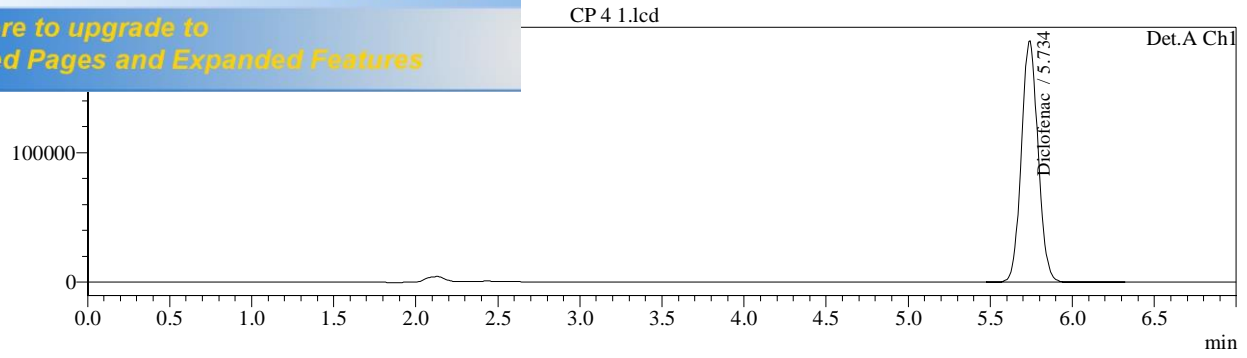


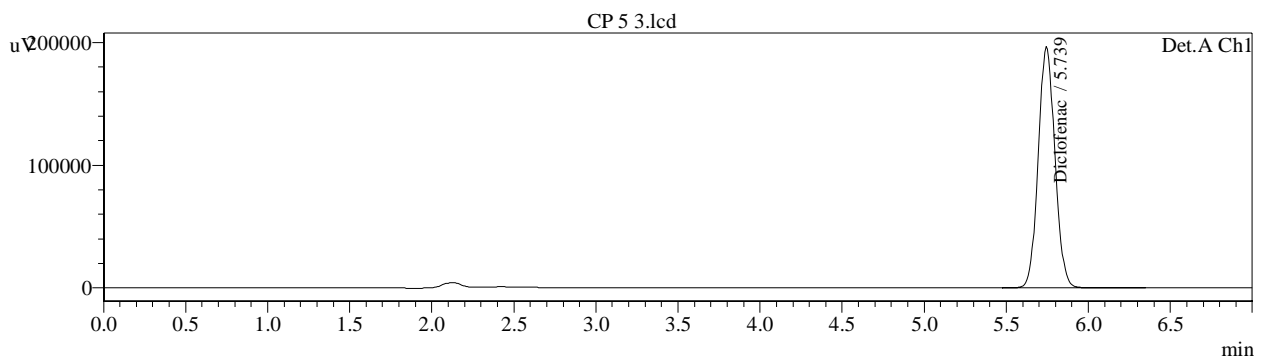
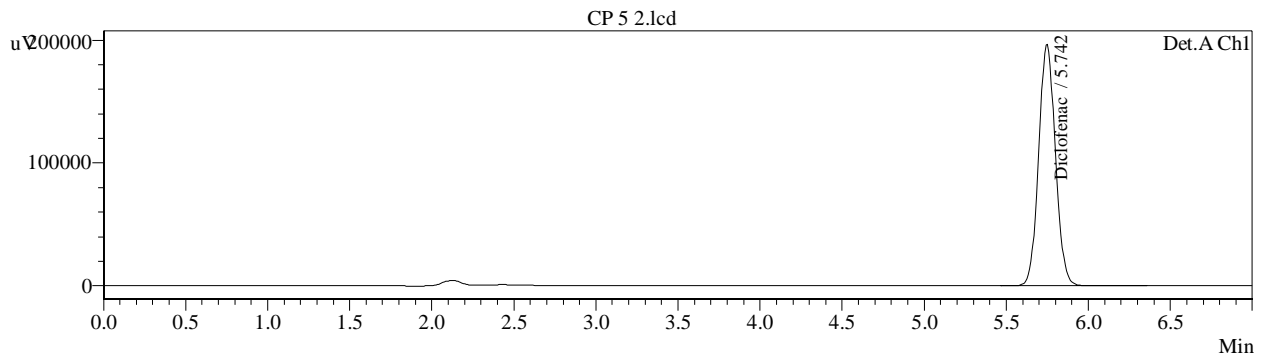
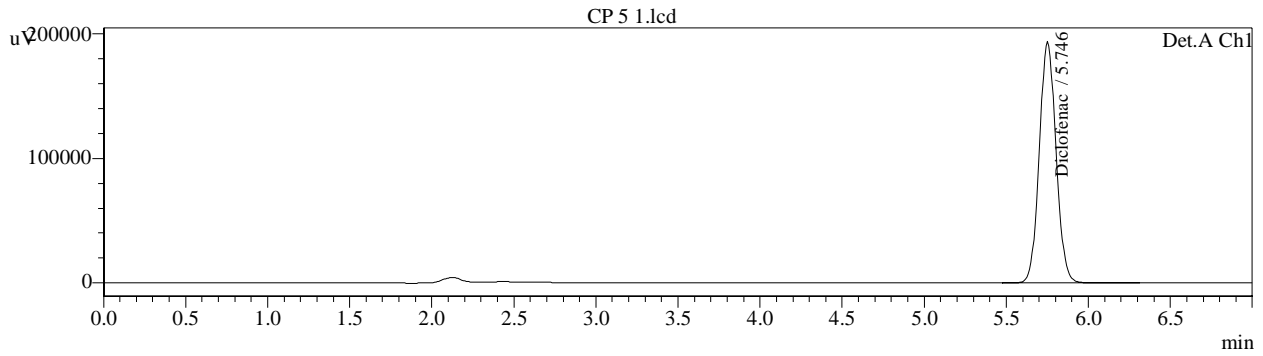
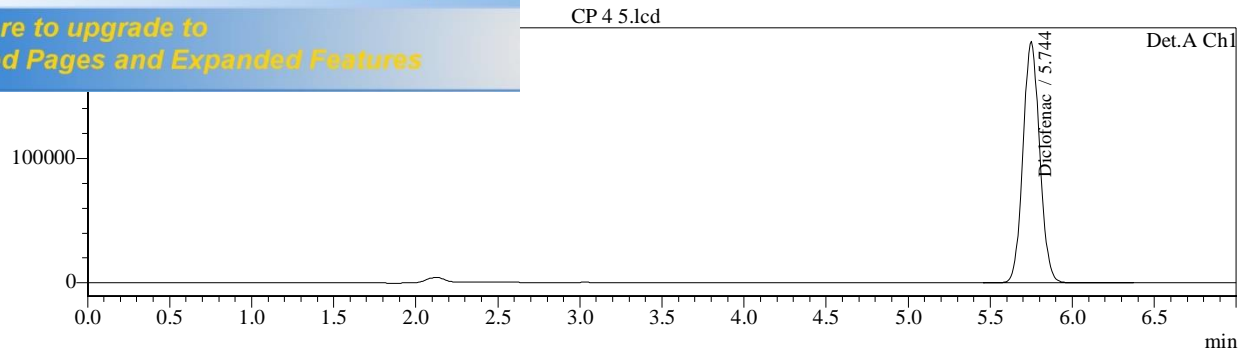
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



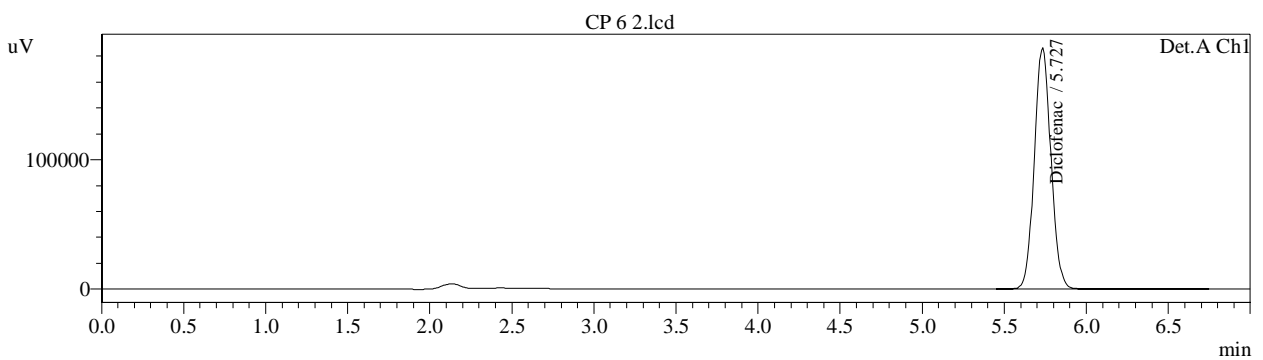
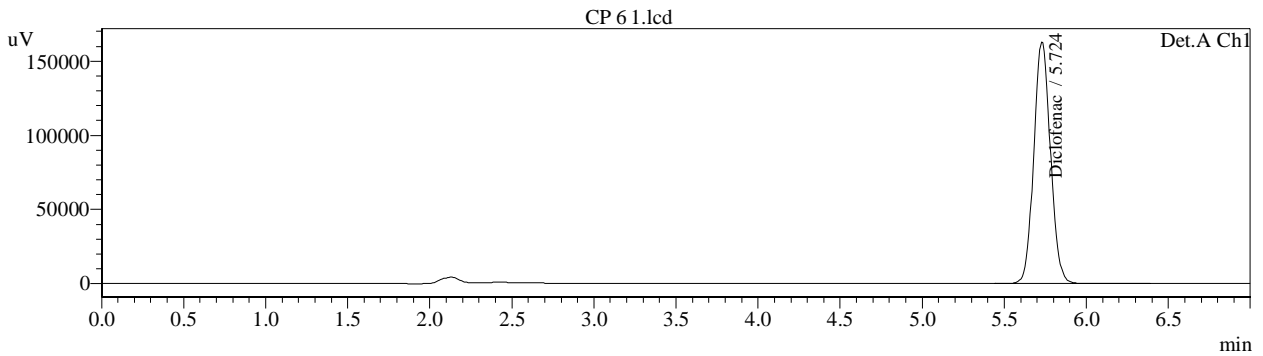
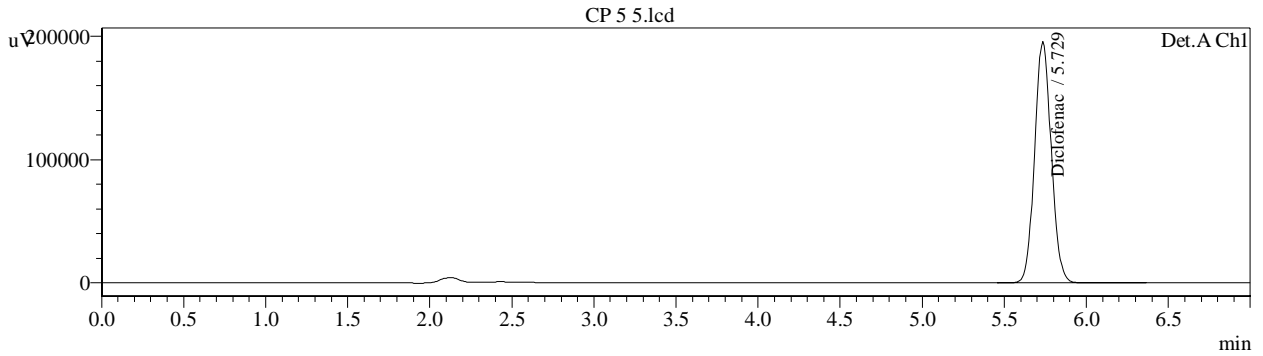
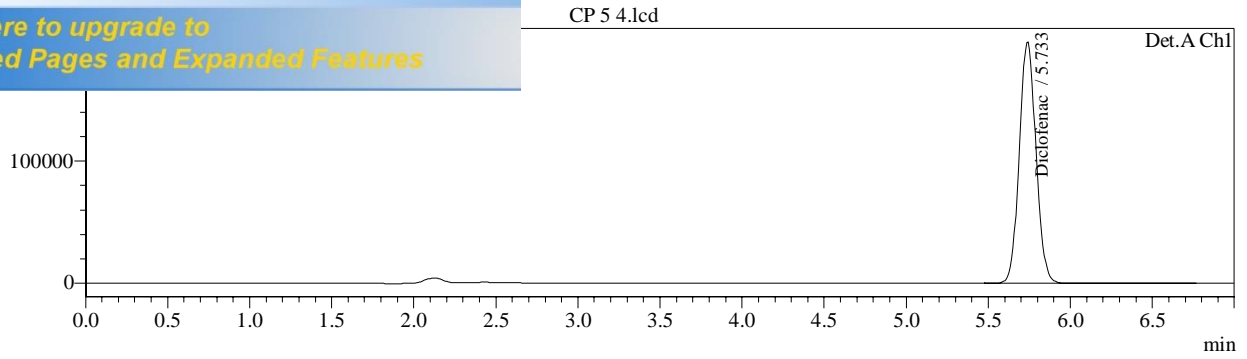
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

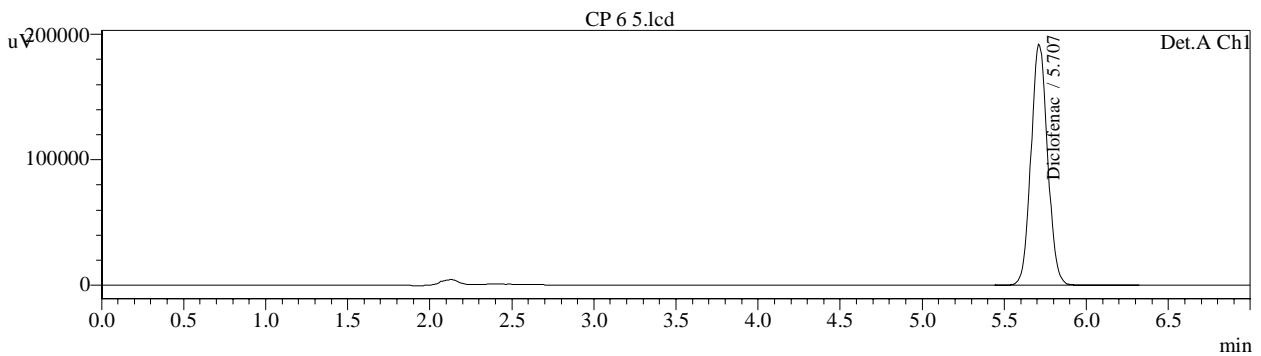
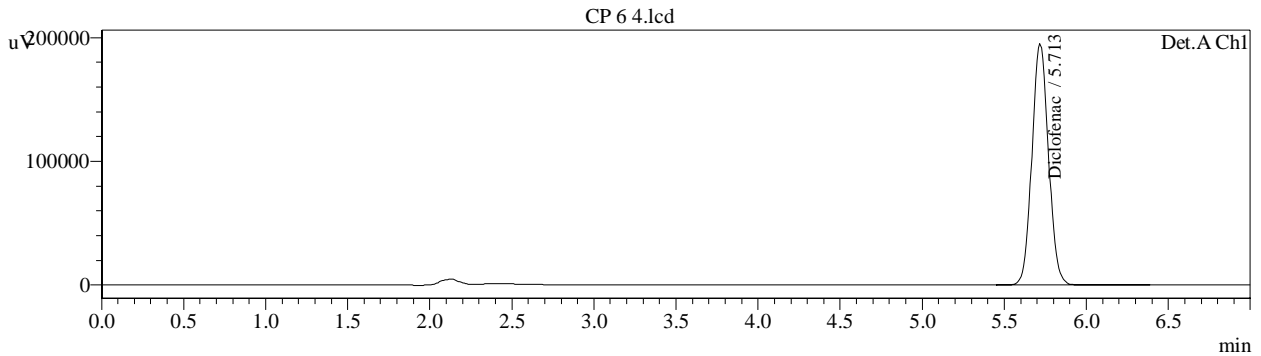
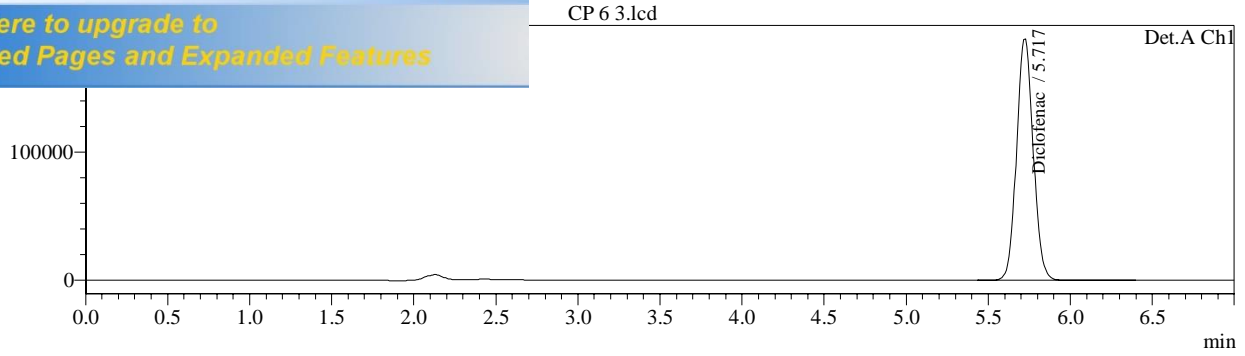






 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





<< Detector A >>

Title	Sample Name	Sample ID	Diclofenac
CP 1 1.lcd	DICLOFENAC		1415128
CP 1 2.lcd	DICLOFENAC		1475884
CP 1 3.lcd	DICLOFENAC		1481238
CP 1 4.lcd	DICLOFENAC		1481371
CP 1 5.lcd	DICLOFENAC		1493786
CP 2 1.lcd	DICLOFENAC		1315233
CP 2 2.lcd	DICLOFENAC		1429499
CP 2 3.lcd	DICLOFENAC		1434820
CP 2 4.lcd	DICLOFENAC		1444200
CP 2 5.lcd	DICLOFENAC		1456157
CP 3 1.lcd	DICLOFENAC		1367329
CP 3 2.lcd	DICLOFENAC		1424549
CP 3 3.lcd	DICLOFENAC		1439883
CP 3 4.lcd	DICLOFENAC		1440951
CP 3 5.lcd	DICLOFENAC		1461187
CP 4 1.lcd	DICLOFENAC		1406387
CP 4 2.lcd	DICLOFENAC		1448986
CP 4 3.lcd	DICLOFENAC		1464870
CP 4 4.lcd	DICLOFENAC		1465524
CP 4 5.lcd	DICLOFENAC		1470576
CP 5 1.lcd	DICLOFENAC		1463234
CP 5 2.lcd	DICLOFENAC		1473000
CP 5 3.lcd	DICLOFENAC		1484478
CP 5 4.lcd	DICLOFENAC		1488675
CP 5 5.lcd	DICLOFENAC		1490741



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

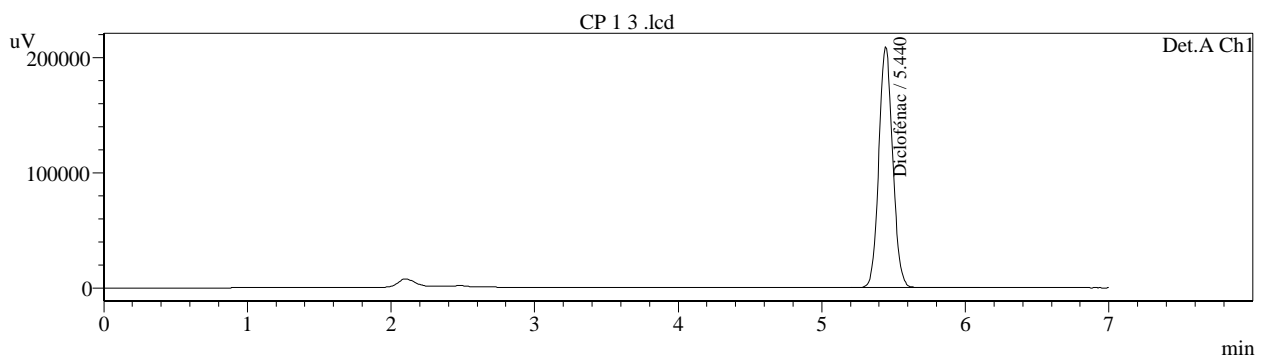
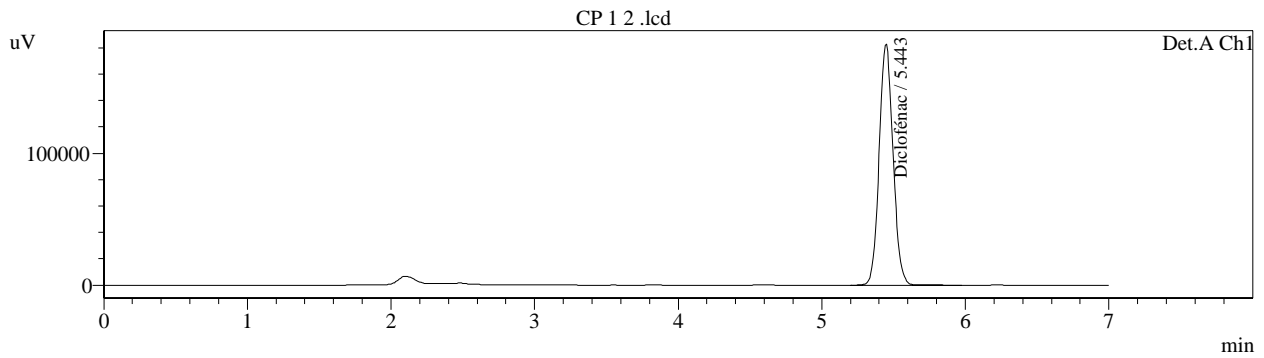
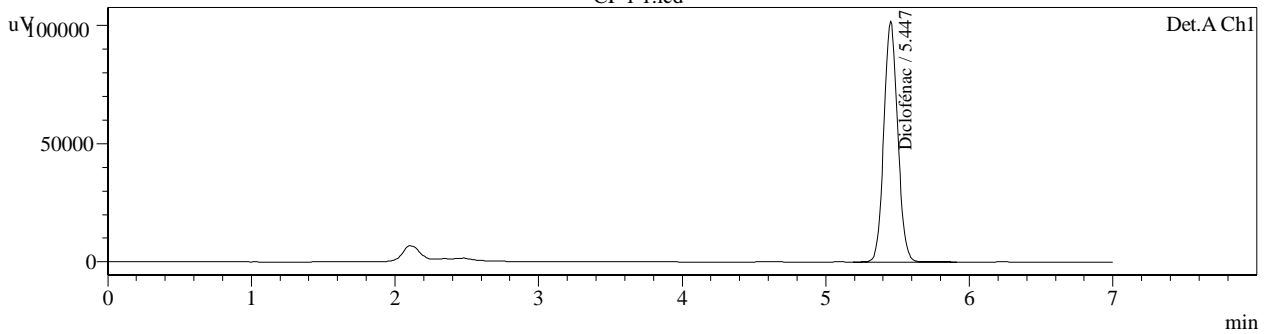
[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

	Sample ID	Diclofenac
		1226429
		1402294
		1419795
CP 6 4.lcd	DICLOFENAC	1442680
CP 6 5.lcd	DICLOFENAC	1461787
Average		1439022.37
%RSD		4.808
Maximum		1493786
Minimum		1226429
Standard Deviation		64532

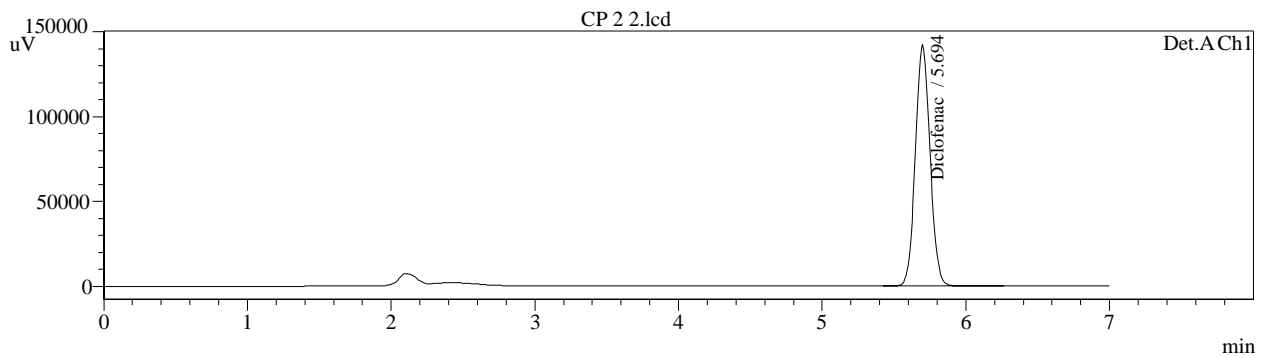
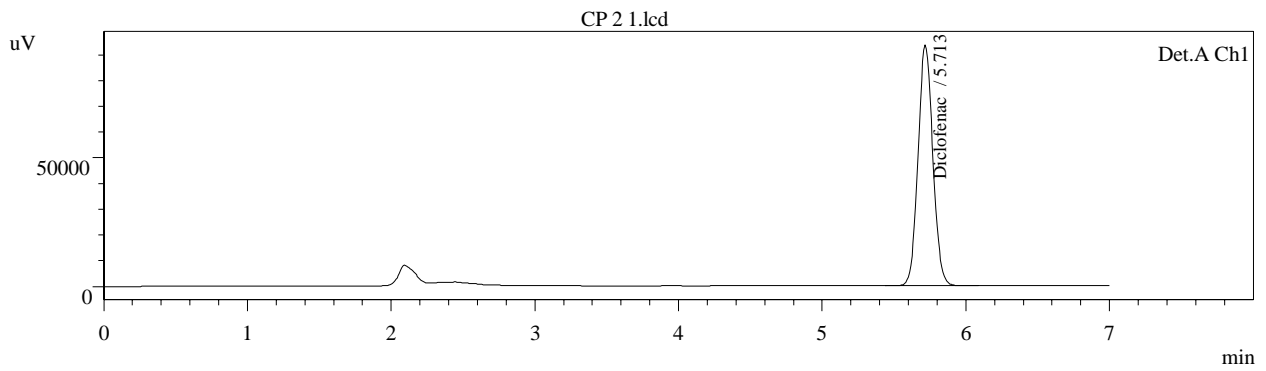
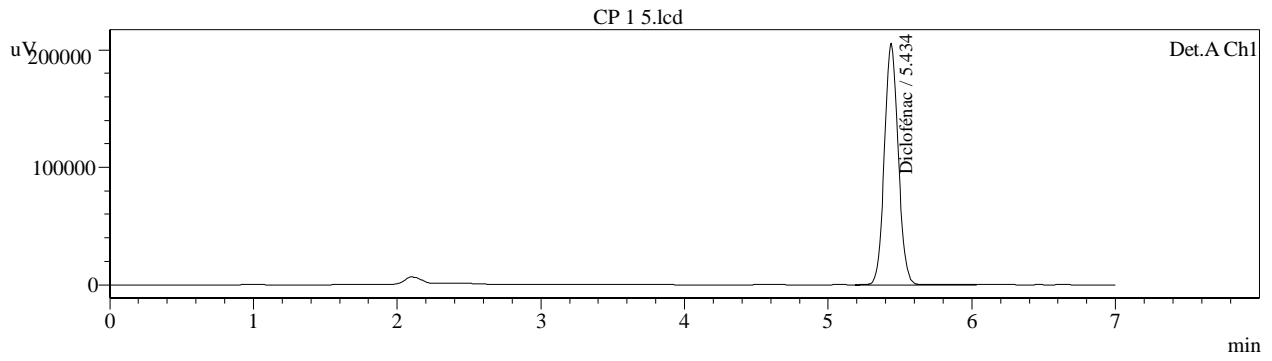
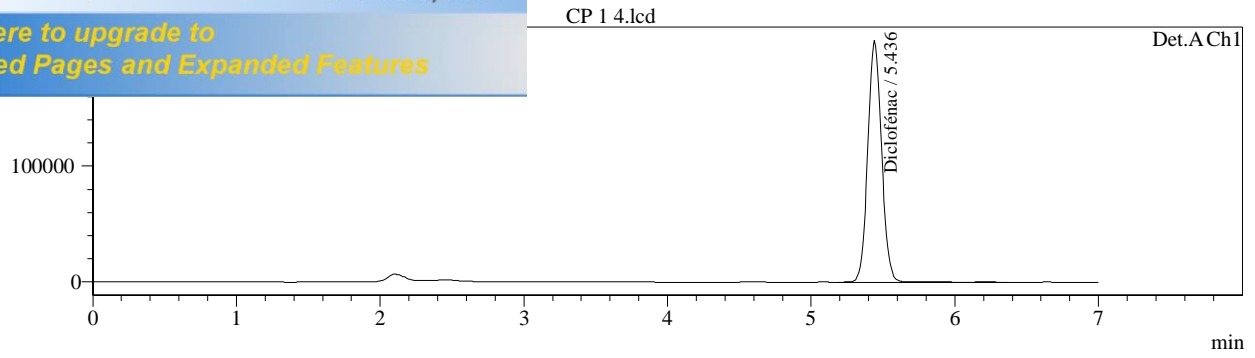
Sample Information

Sample Name : Diclofenac
Sample ID :
Tray# : 11
Vial# : 1
Injection Volume : 20 uL
Data Filename : CP 1 1.lcd
Method Filename : diclofenac.lcm
Batch Filename : CP 4%.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 17/05/2017 02:20:59
Data Processed : 17/05/2017 02:28:01

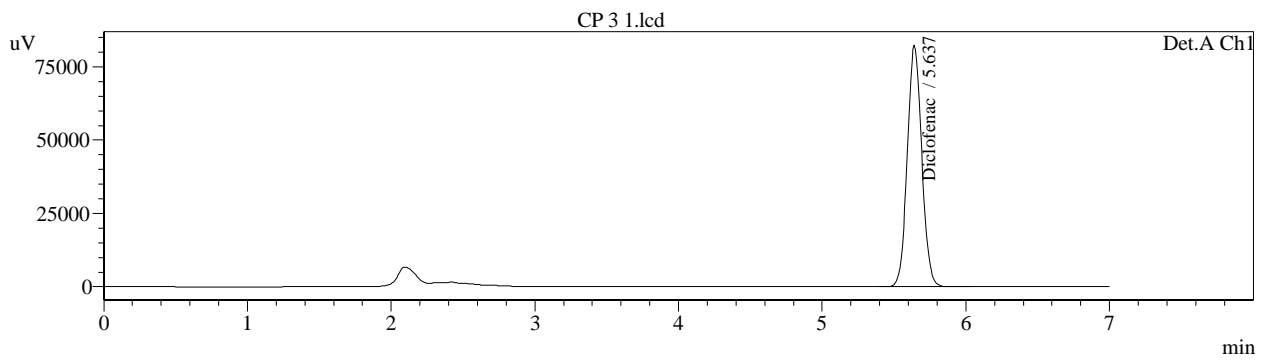
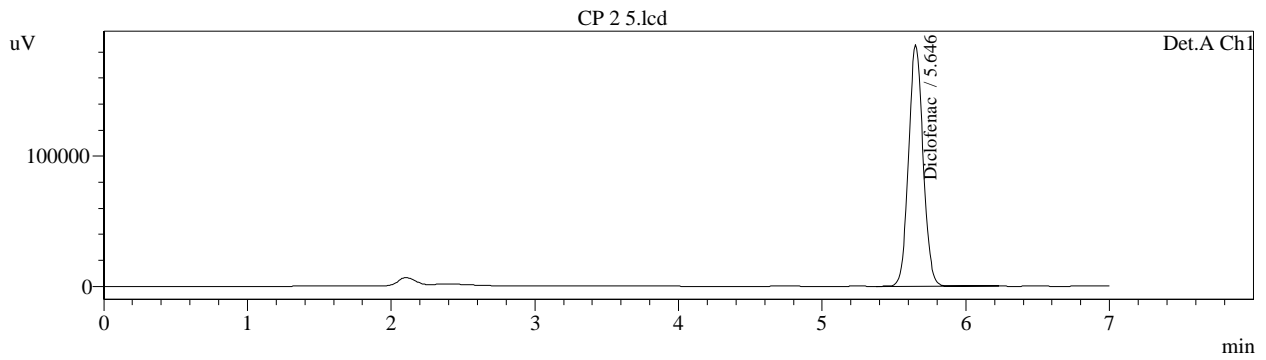
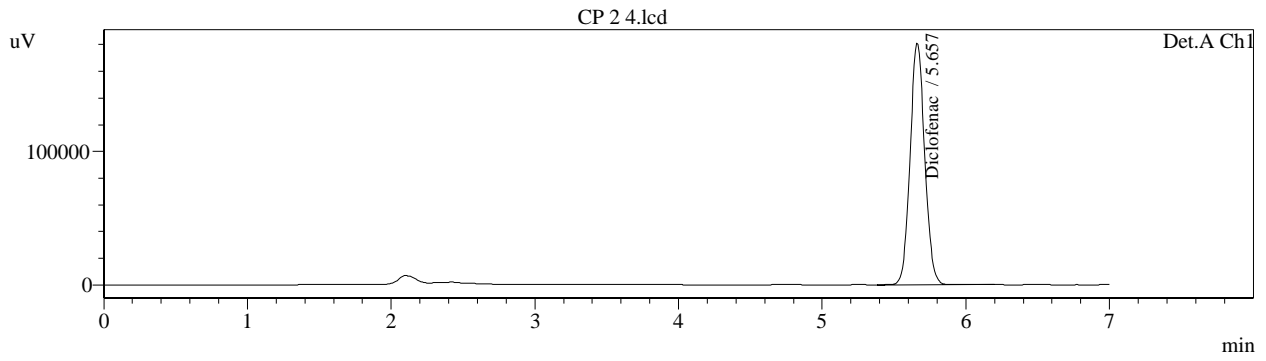
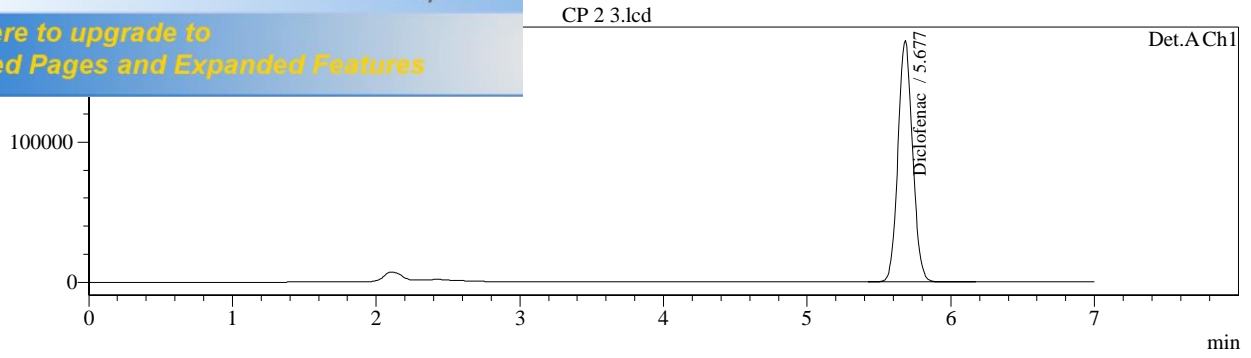
Summary(Concentration)
CP 1 1.lcd



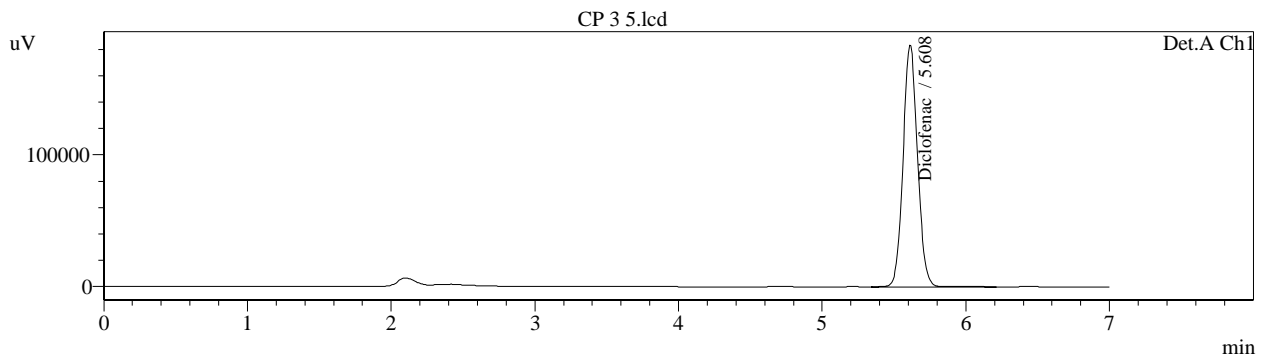
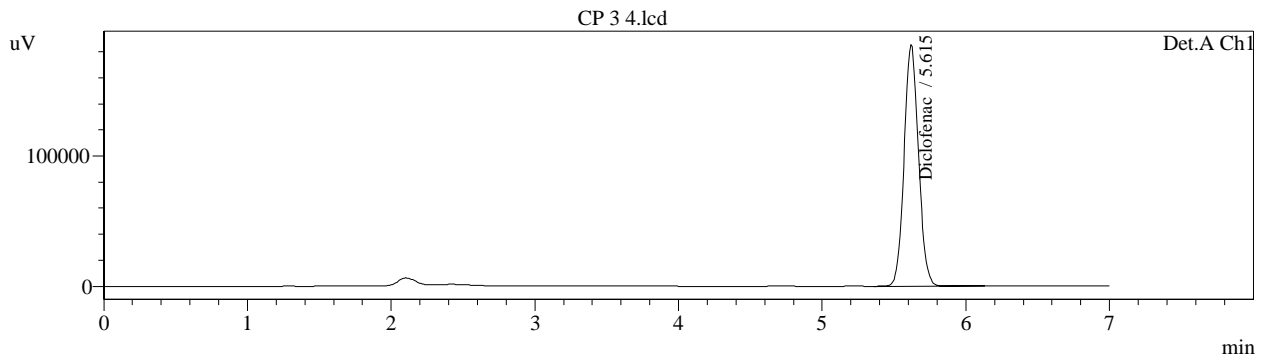
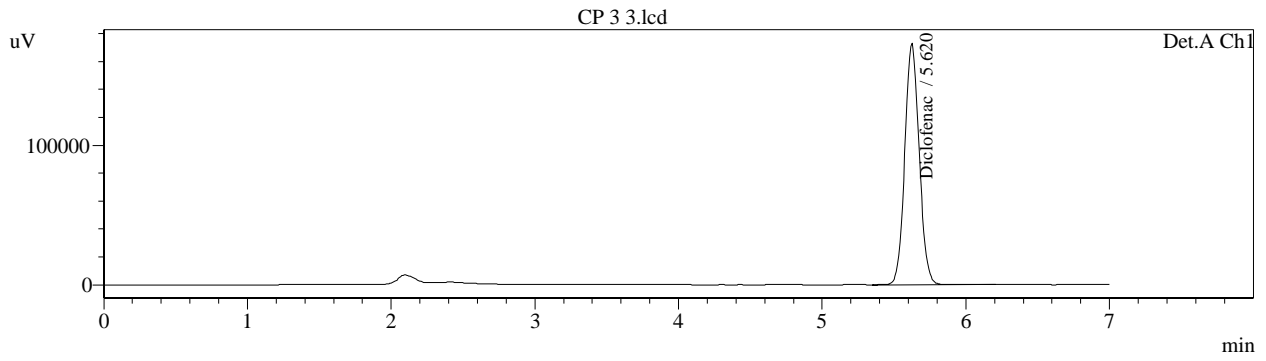
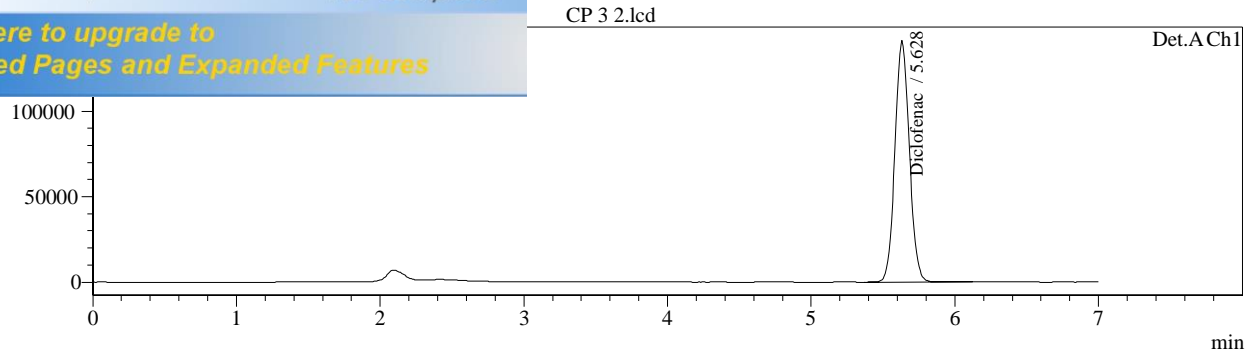
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



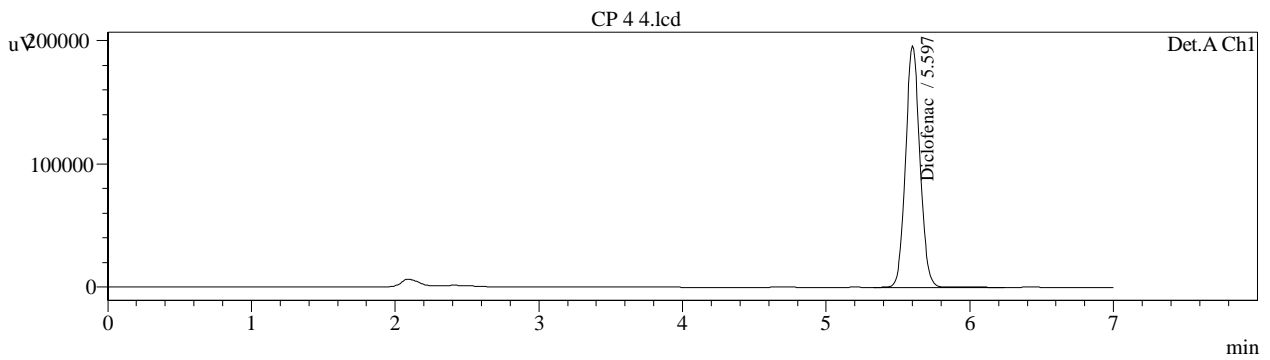
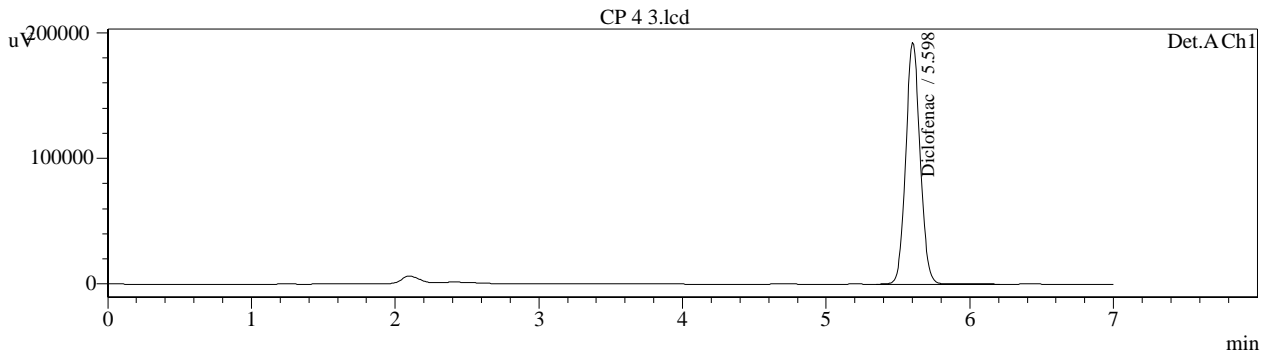
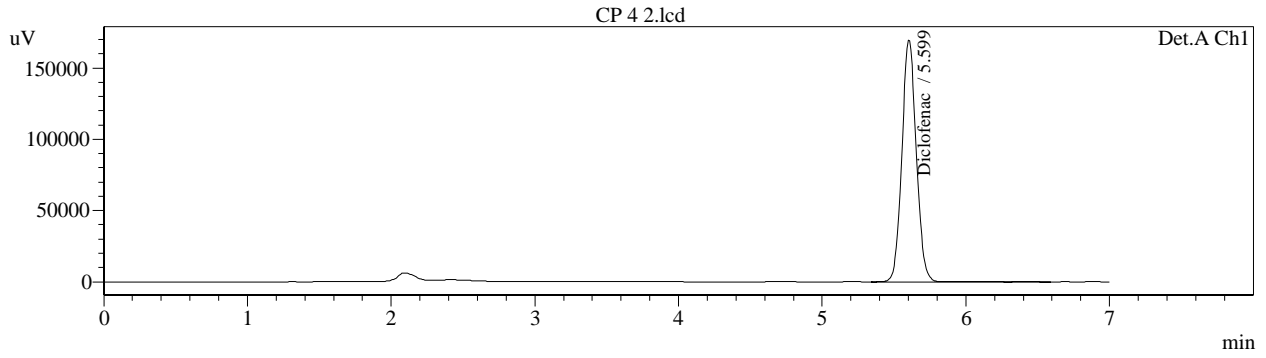
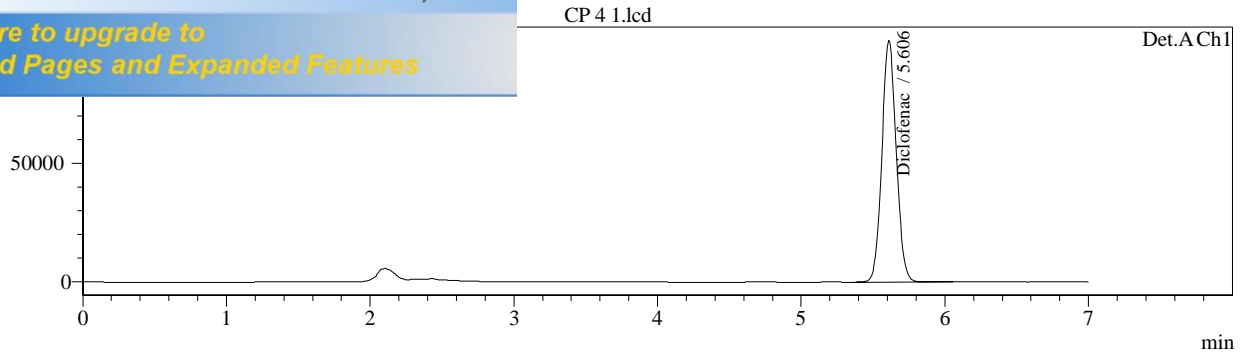
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



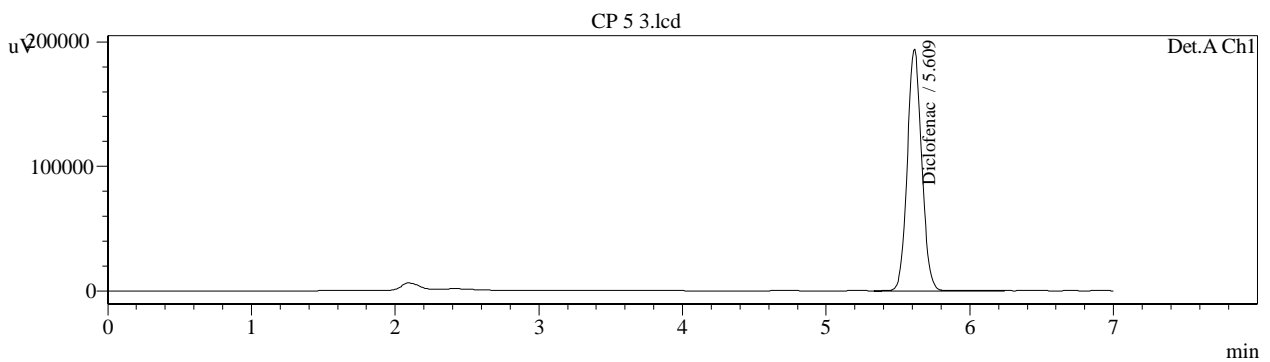
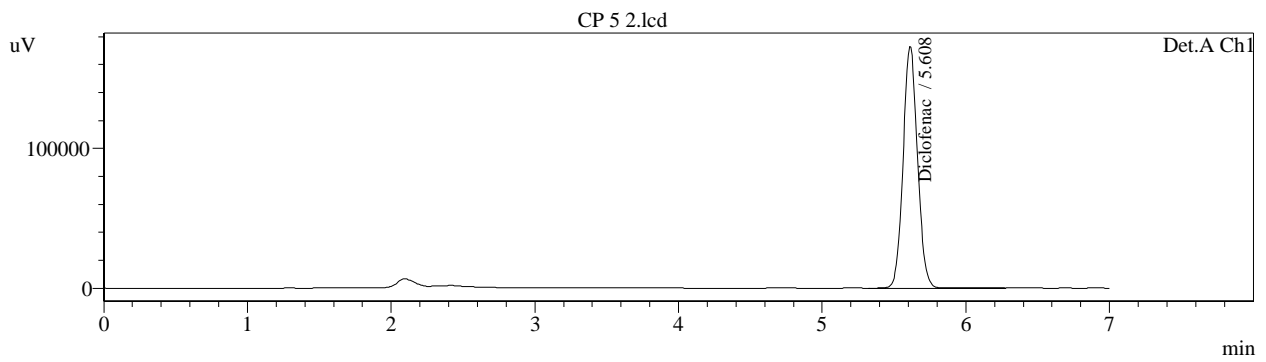
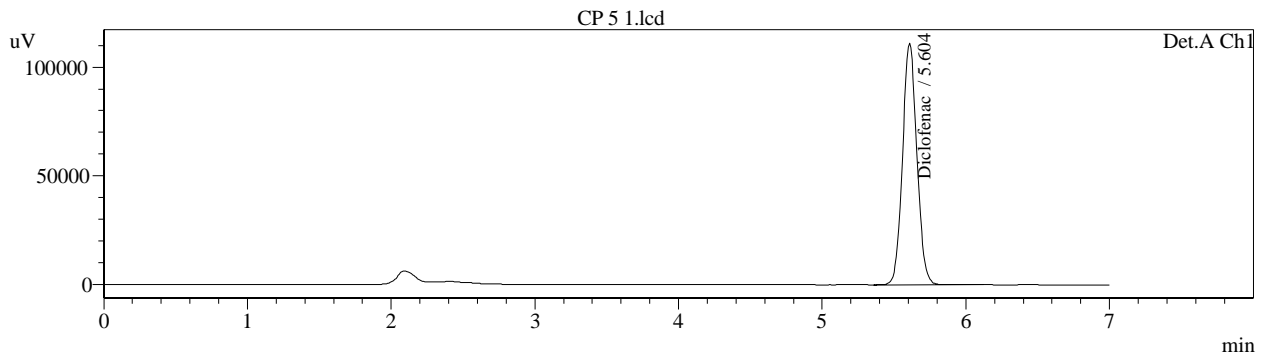
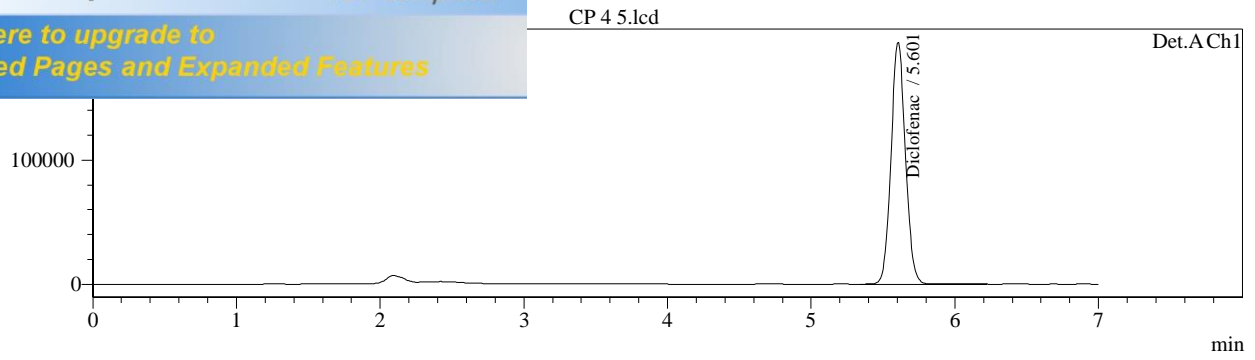
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



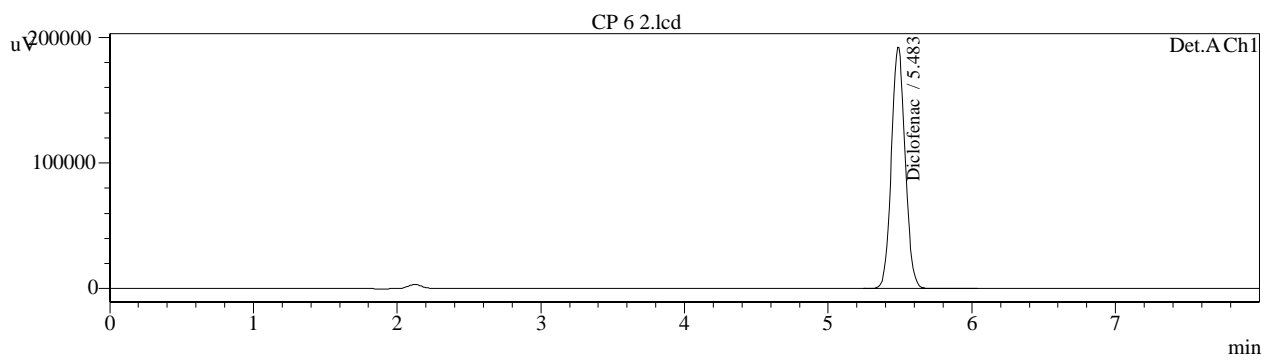
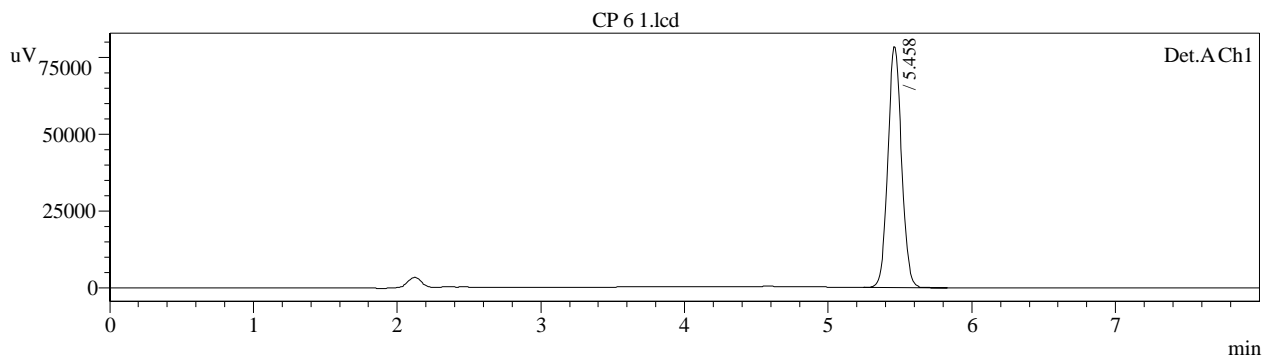
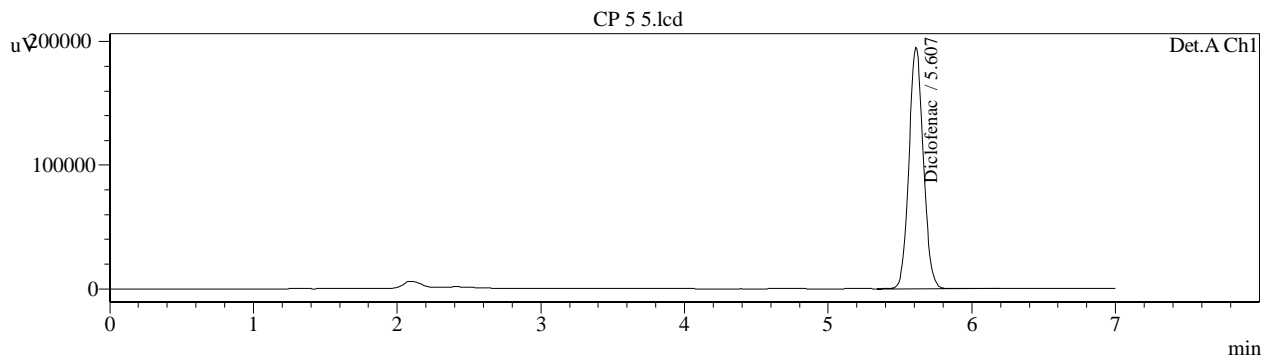
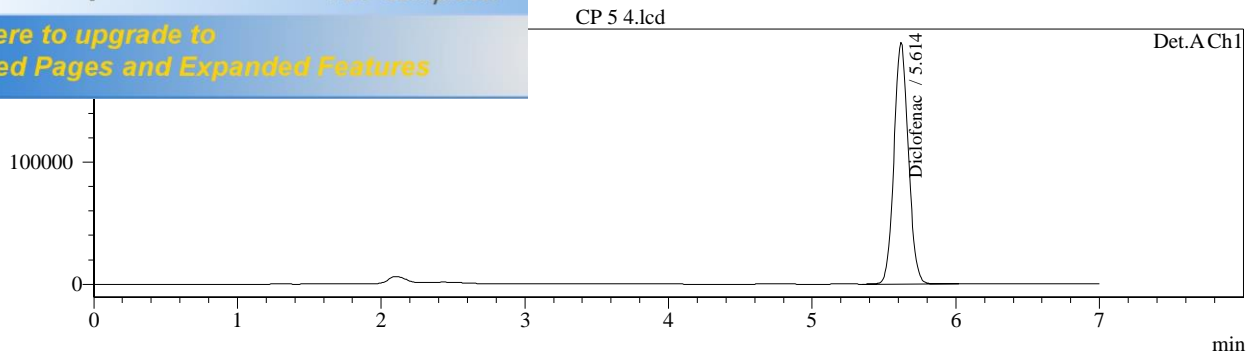
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

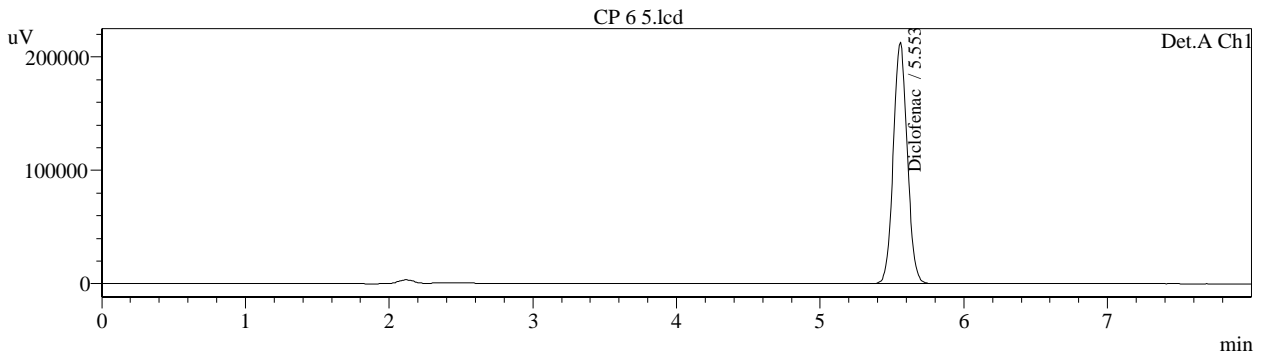
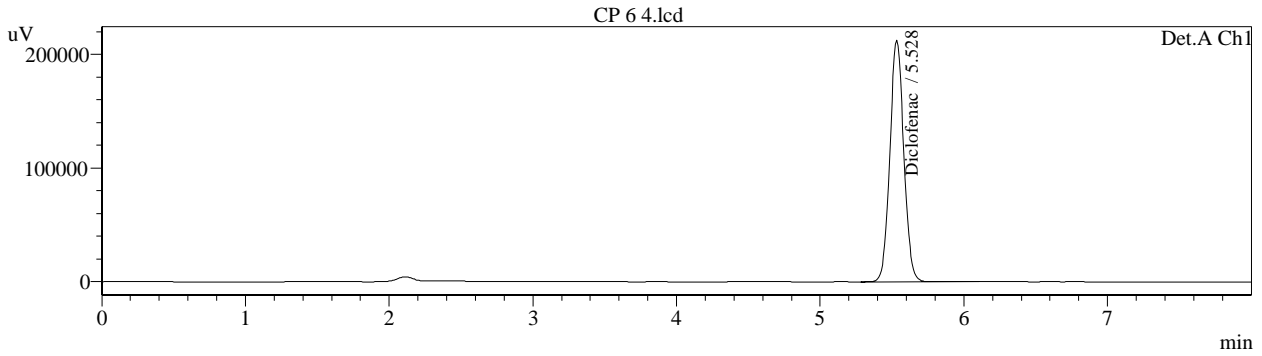
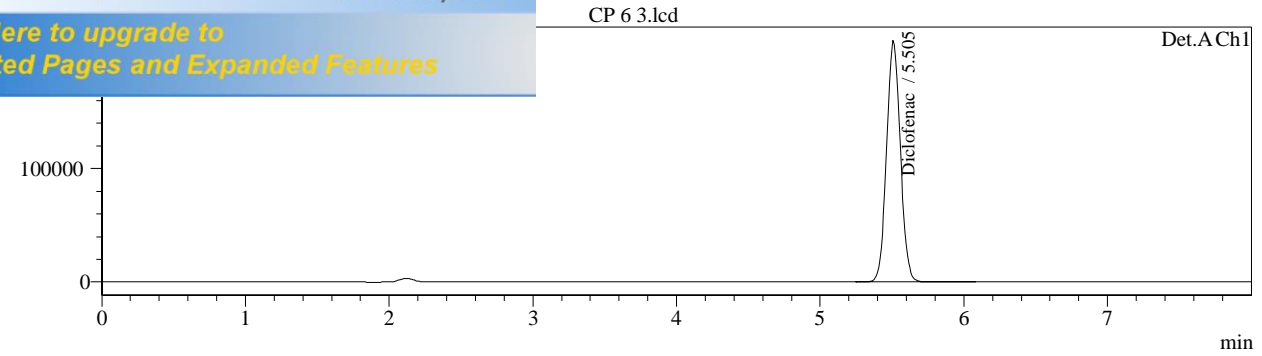


 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





PDF Complete
 Your complimentary use period has ended.
 Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



<< Detector A >>

Title	Sample Name	Sample ID	diclofenac
CP 1 1.lcd	Diclofenac 1	CP1	708579
CP 1 2.lcd	Diclofenac 2	CP1	1316901
CP 1 3.lcd	Diclofenac 3	CP1	1411600
CP 1 4.lcd	Diclofenac 4	CP1	1418780
CP 1 5.lcd	Diclofenac 5	CP1	1419687
CP 2 1.lcd	Diclofenac 1	CP2	988646
CP 2 2.lcd	Diclofenac 2	CP2	1441020
CP 2 3.lcd	Diclofenac 3	CP2	1444968
CP 2 4.lcd	Diclofenac 4	CP2	1455614
CP 2 5.lcd	Diclofenac 5	CP2	1455688
CP 3 1.lcd	Diclofenac 1	CP3	768450
CP 3 2.lcd	Diclofenac 2	CP3	1344881
CP 3 3.lcd	Diclofenac 3	CP3	1471374
CP 3 4.lcd	Diclofenac 4	CP3	1471921
CP 3 5.lcd	Diclofenac 5	CP3	1479096
CP 4 1.lcd	Diclofenac 1	CP4	796153
CP 4 2.lcd	Diclofenac 2	CP4	1388877
CP 4 3.lcd	Diclofenac 3	CP4	1441198
CP 4 4.lcd	Diclofenac 4	CP4	1456813
CP 4 5.lcd	Diclofenac 5	CP4	1459338
CP 5 1.lcd	Diclofenac 1	CP5	788550
CP 5 2.lcd	Diclofenac 2	CP5	1440862
CP 5 3.lcd	Diclofenac 3	CP5	1450003
CP 5 4.lcd	Diclofenac 4	CP5	1450694
CP 5 5.lcd	Diclofenac 5	CP5	1477959



PDF Complete

Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.

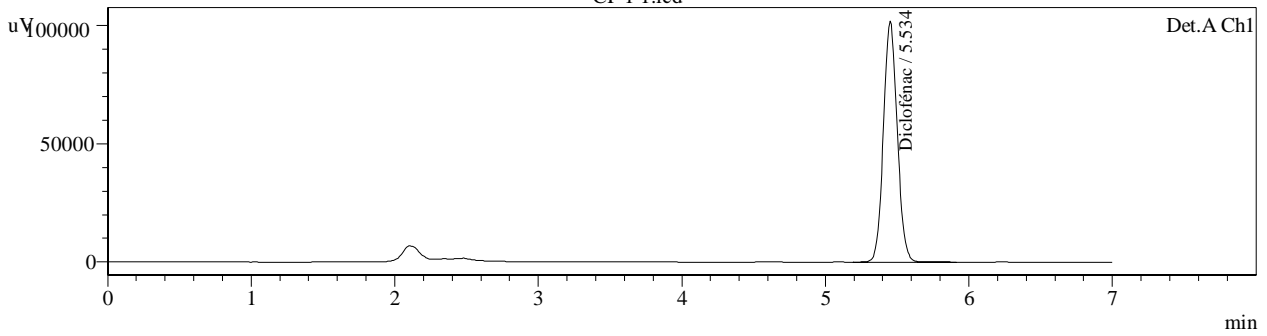
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

		Sample ID	diclofénac
		P6	765556
		P6	1390032
		P6	1420816
CP 6 4.lcd	Diclofénac 4	CP6	1424741
CP 6 5.lcd	Diclofénac 5	CP6	1439877
Average			1306289.13
%RSD			18.238
Maximum			1479096
Minimum			708579
Standard Deviation			238241.012

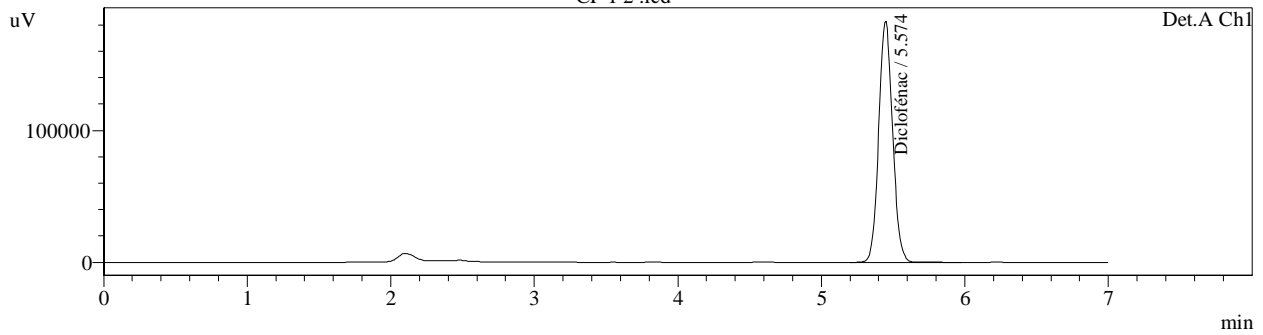
Sample Information

Sample Name : Diclofenac
Sample ID :
Tray# : 11
Vial# : 1
Injection Volume : 20 uL
Data Filename : CP 1 1.lcd
Method Filename : diclofenac.lcm
Batch Filename : CP 5%.lcb
Report Filename : Default.lcr
Date Acquired : 19/05/2017 15:04:32
Data Processed : 19/05/2017 15:11:36

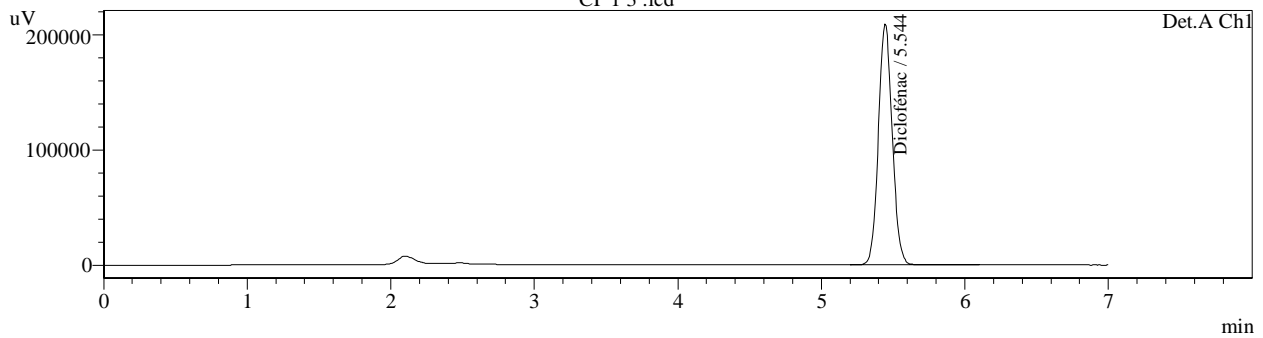
Summary(Concentration)
CP 1 1.lcd



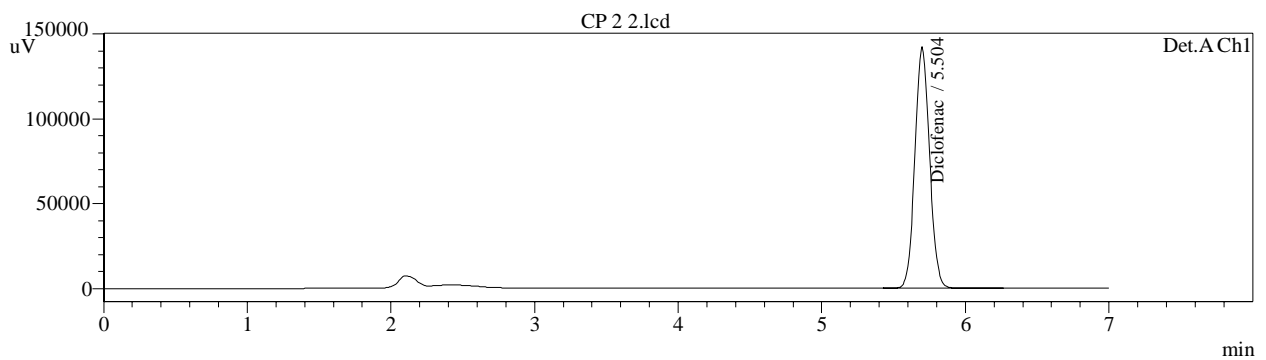
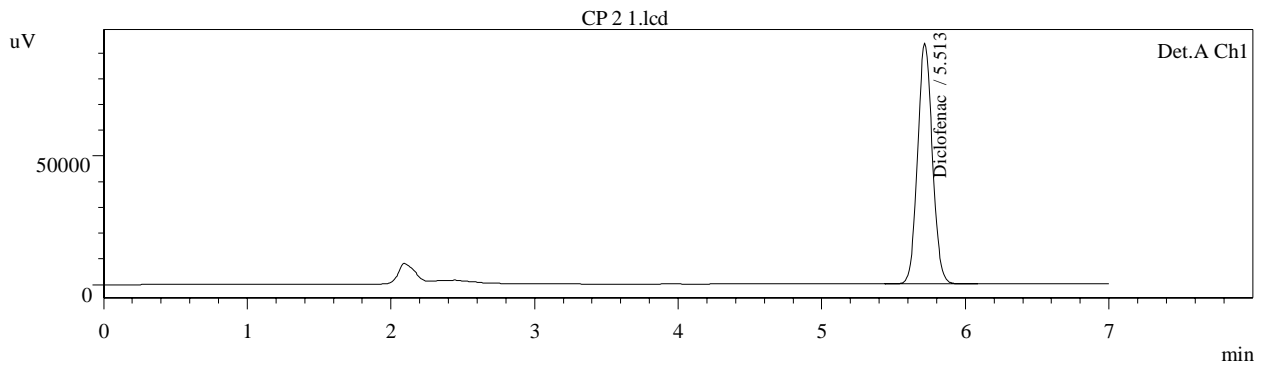
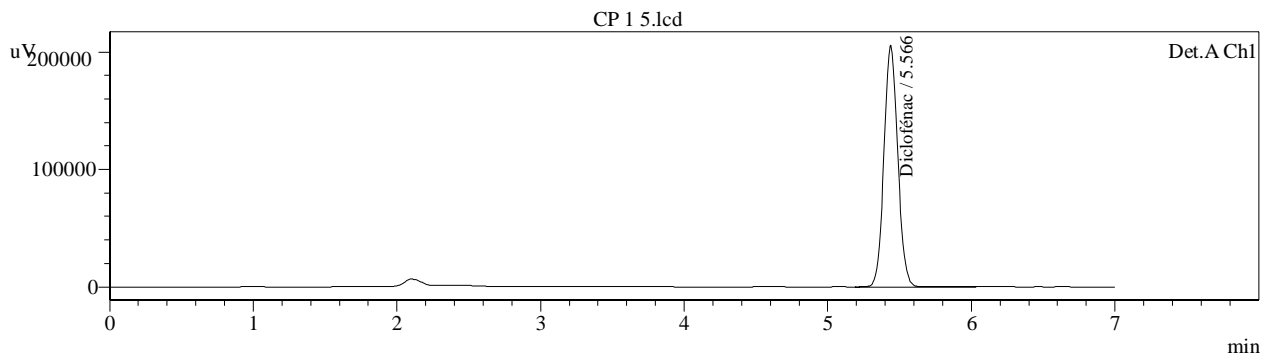
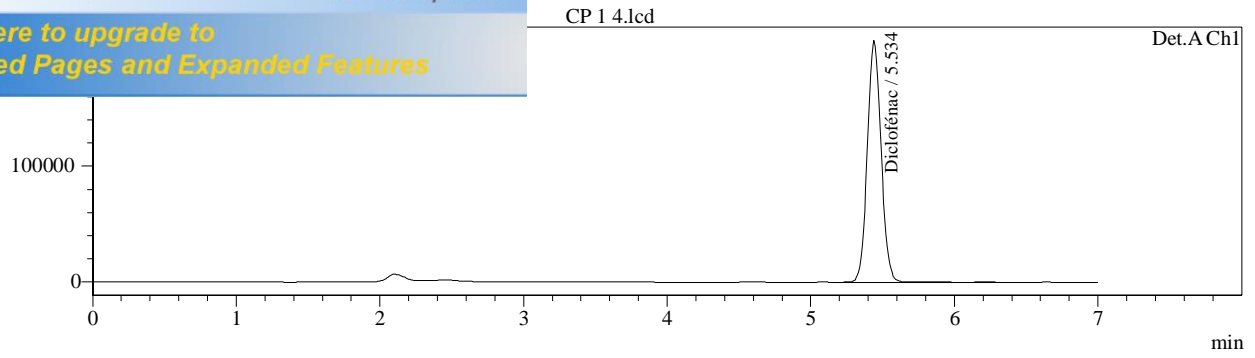
CP 1 2 .lcd



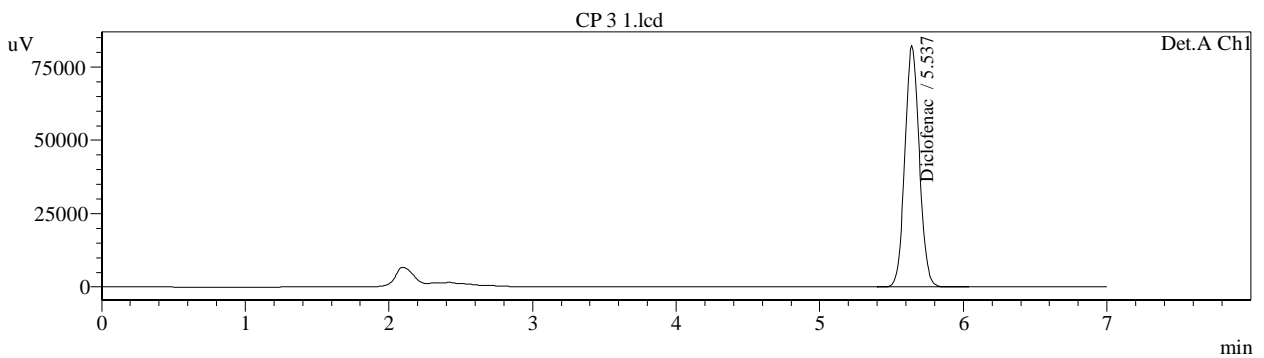
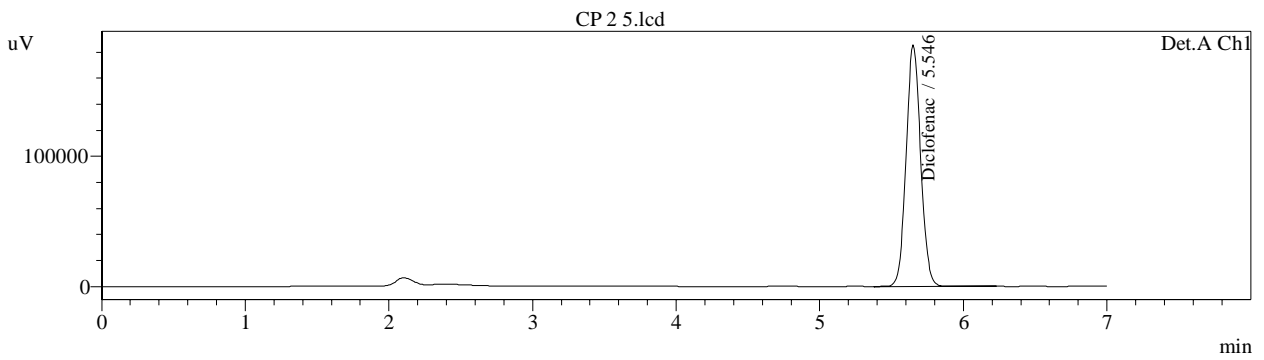
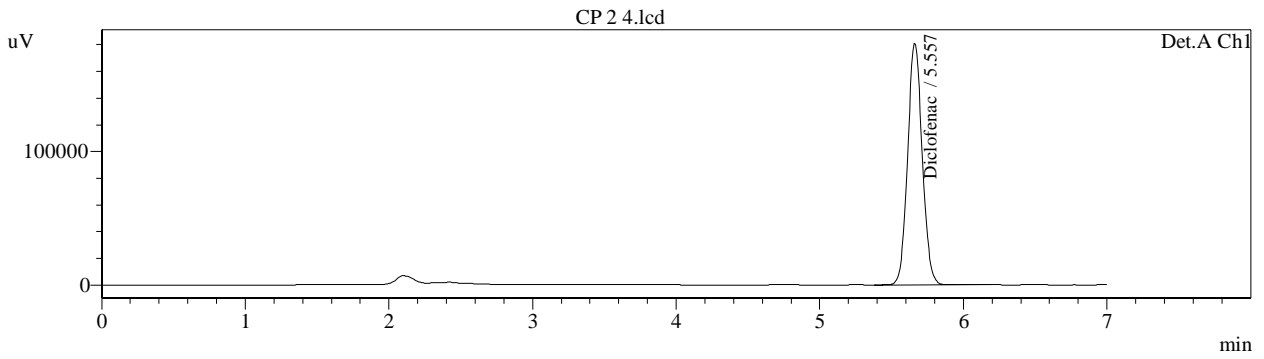
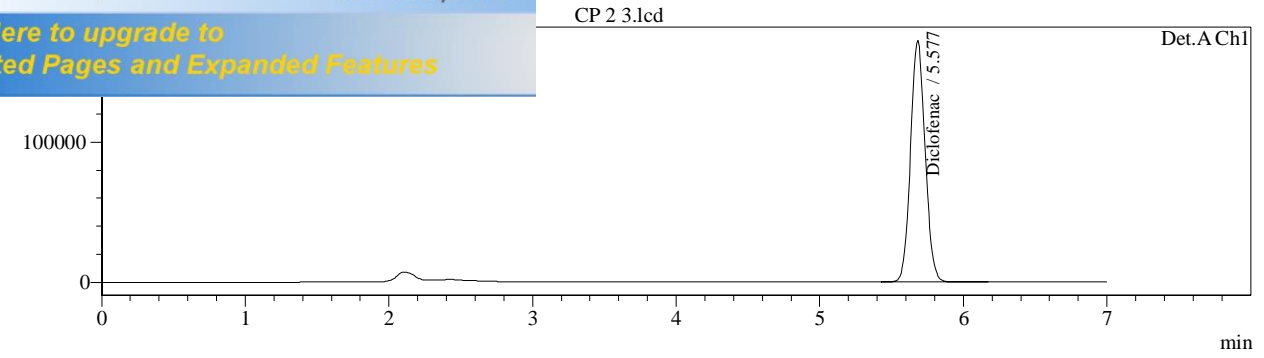
CP 1 3 .lcd



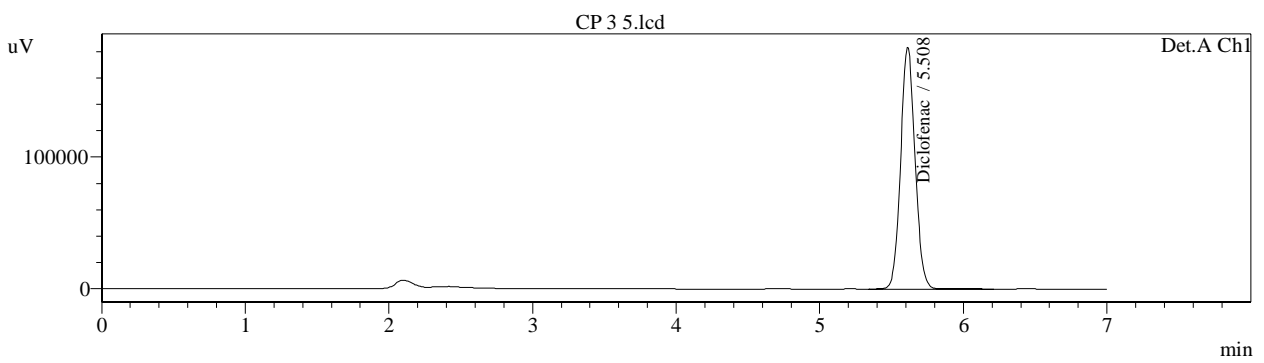
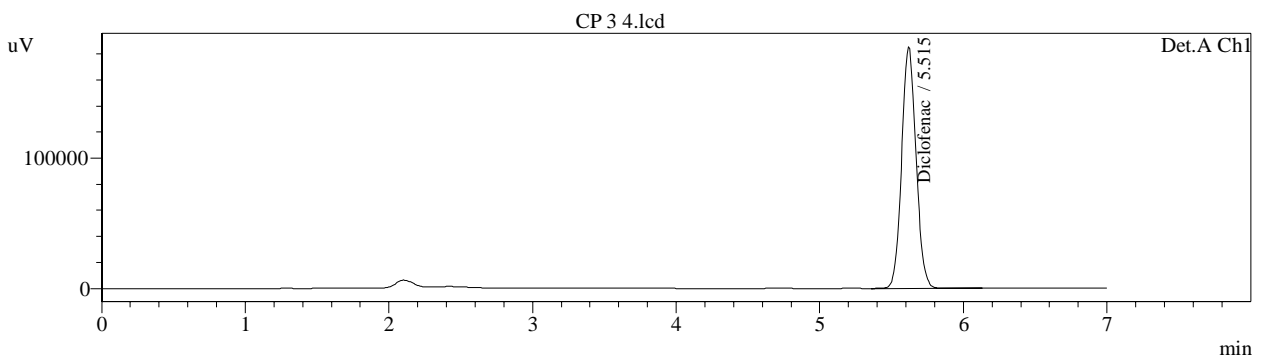
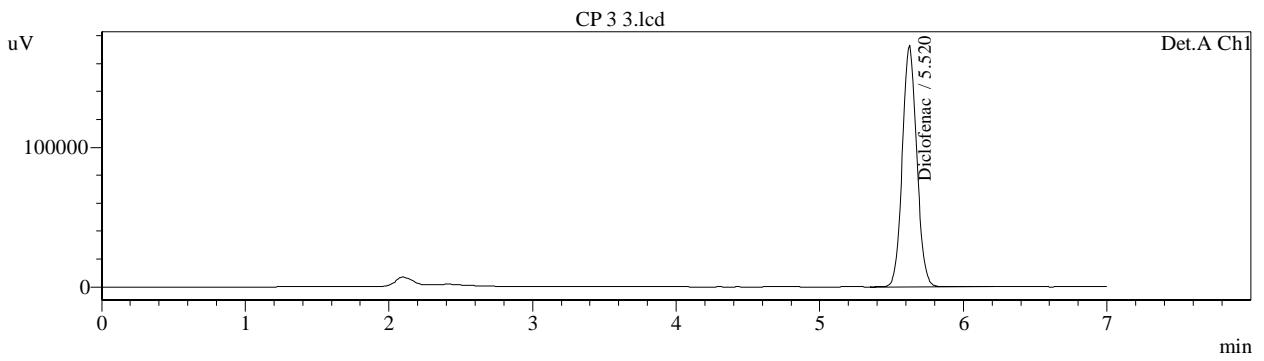
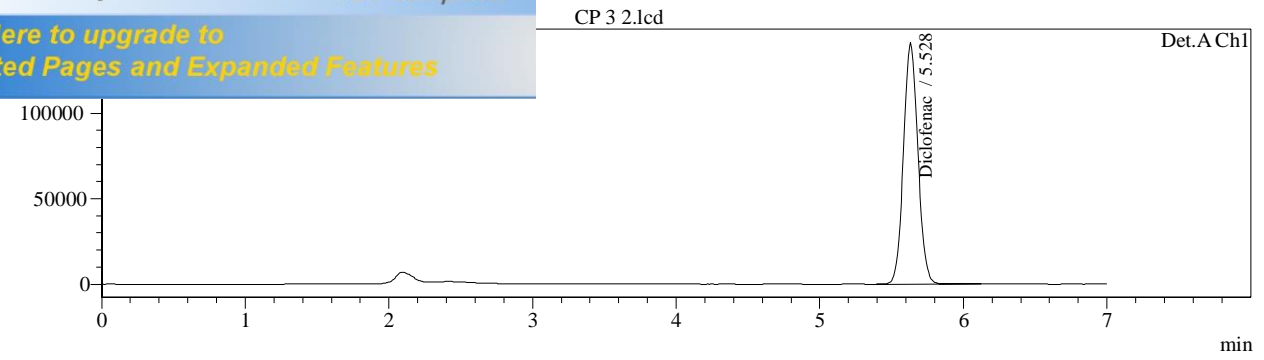
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



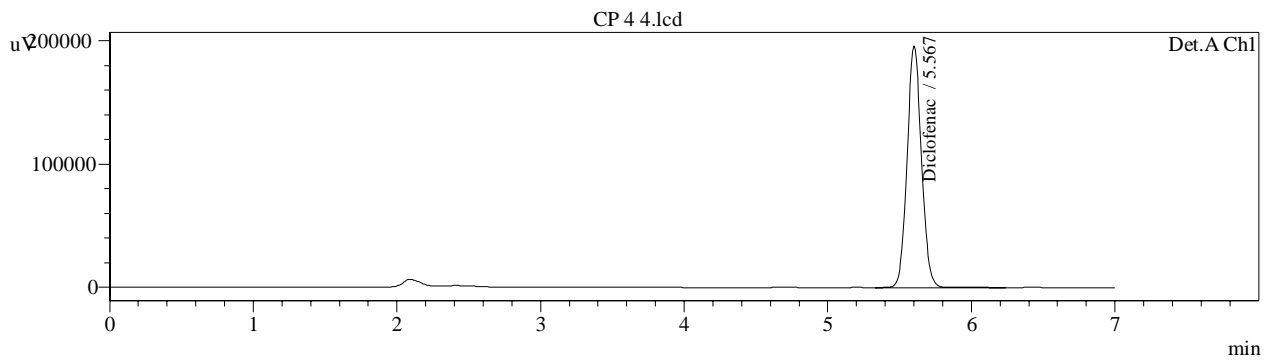
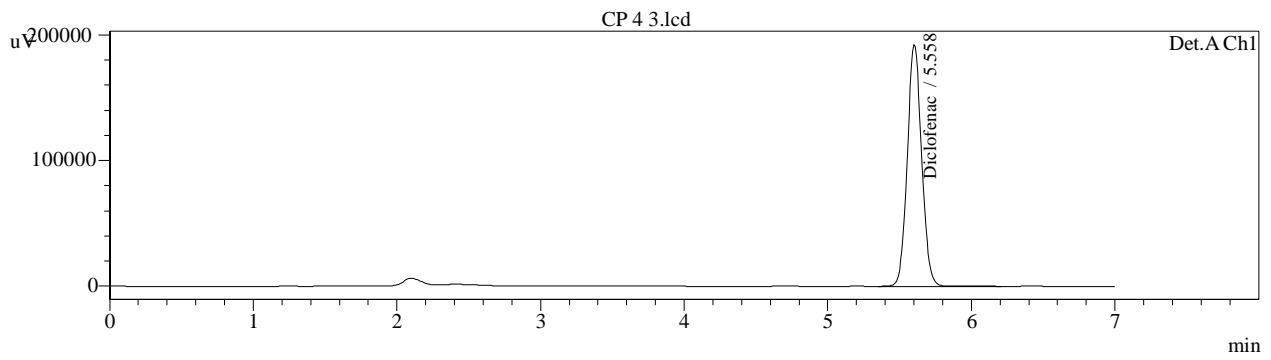
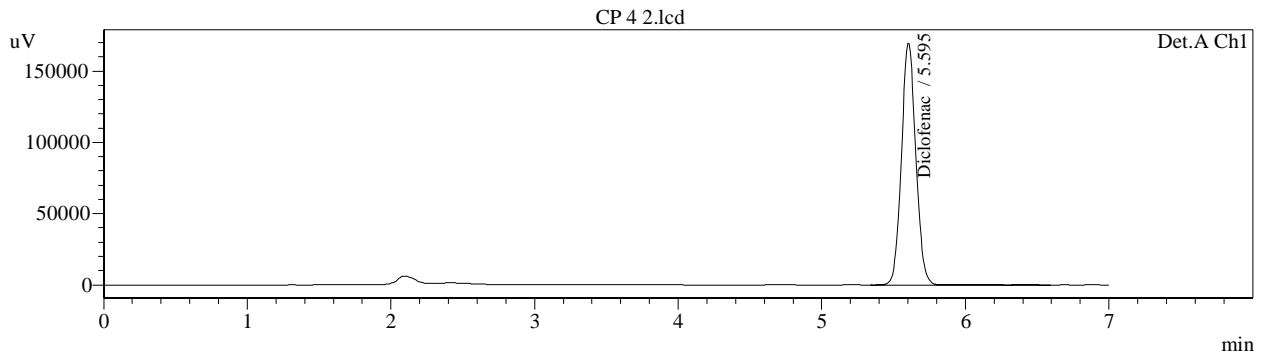
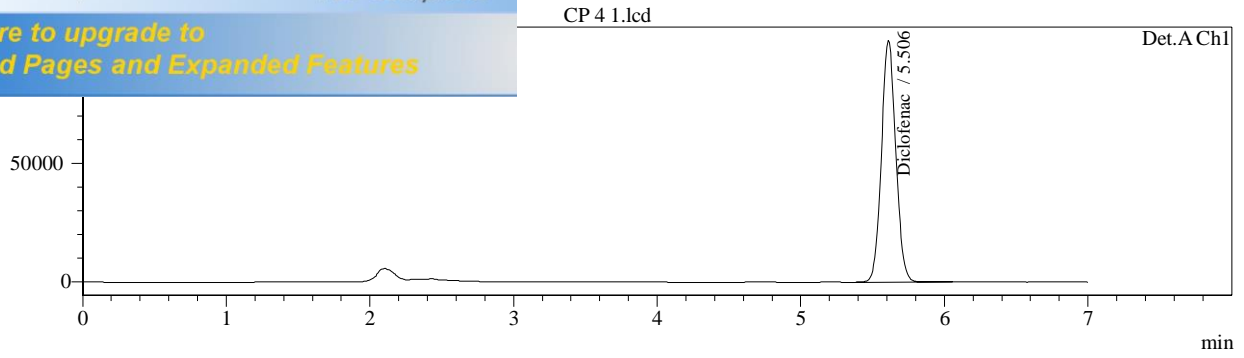
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



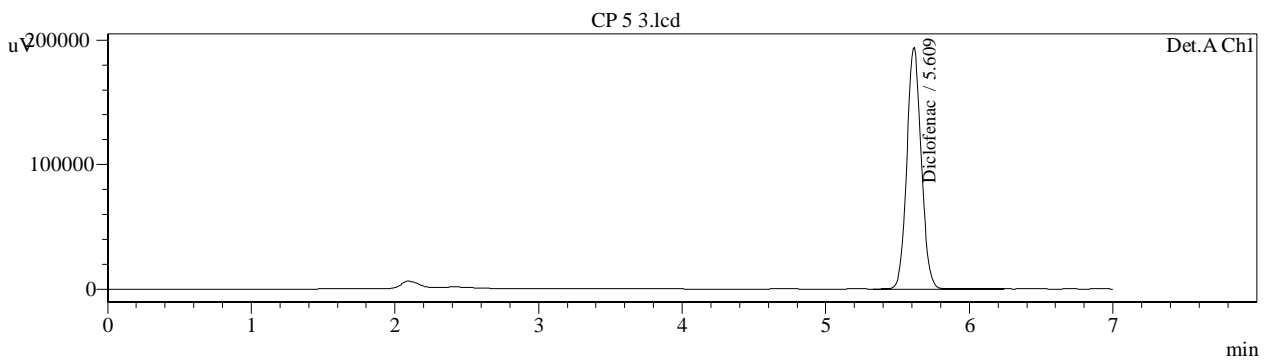
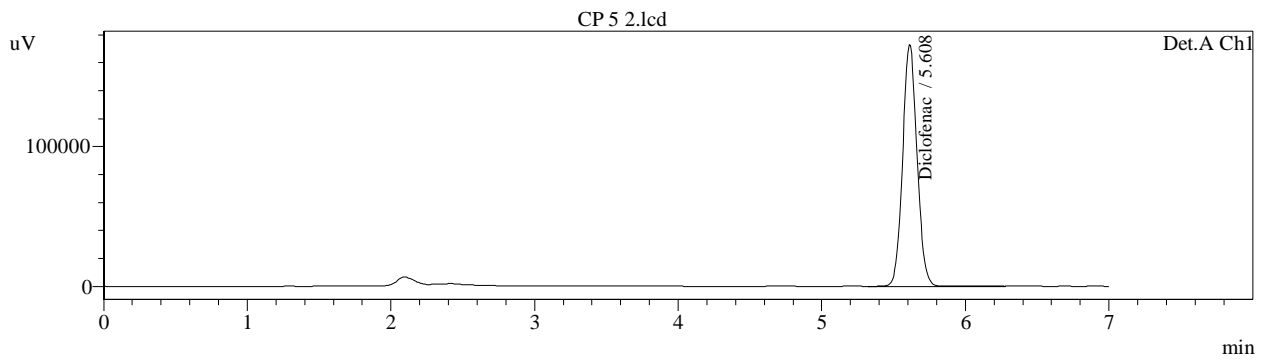
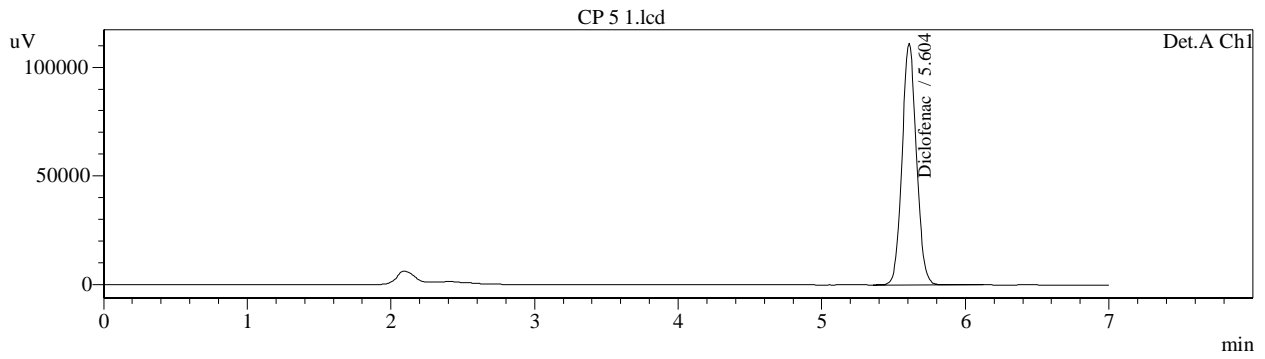
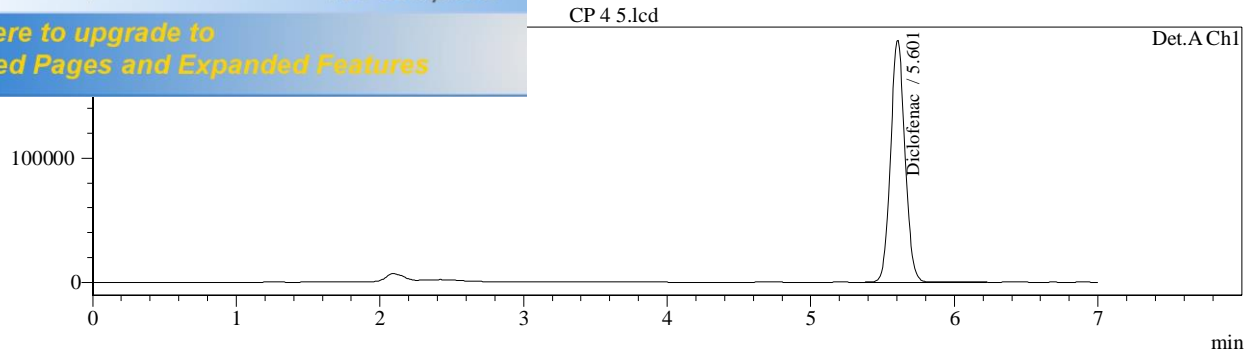
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



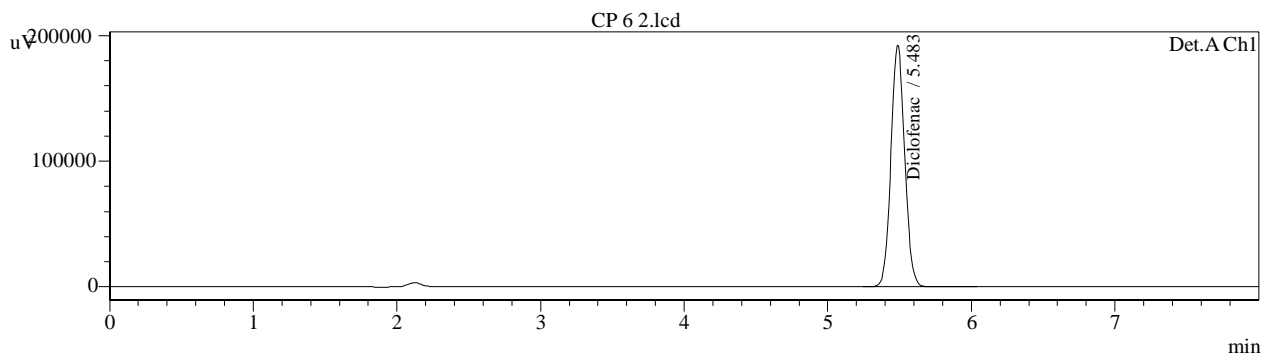
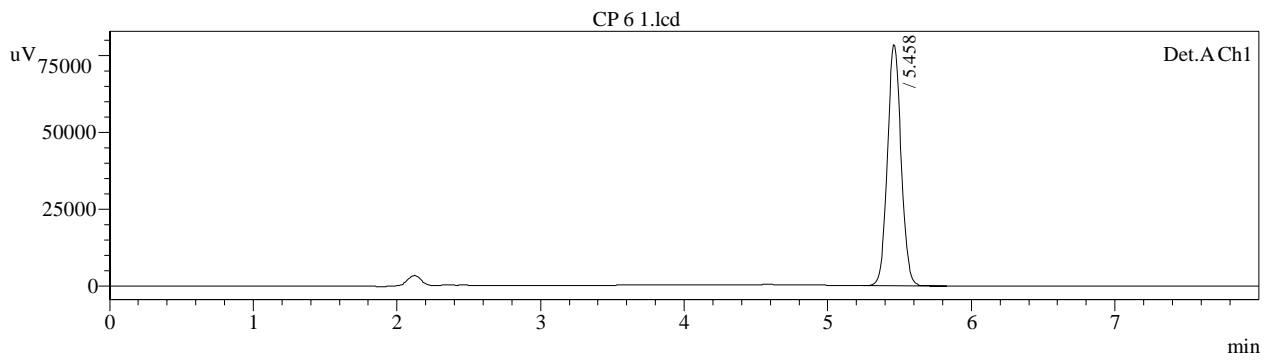
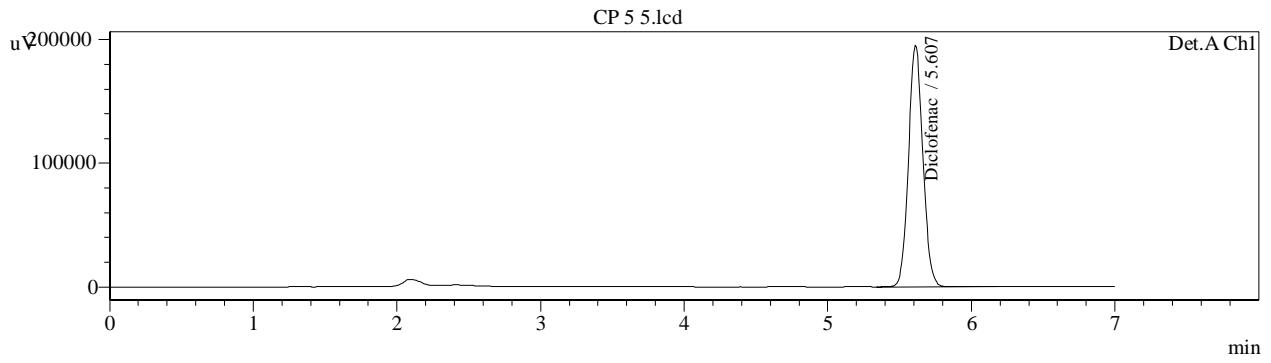
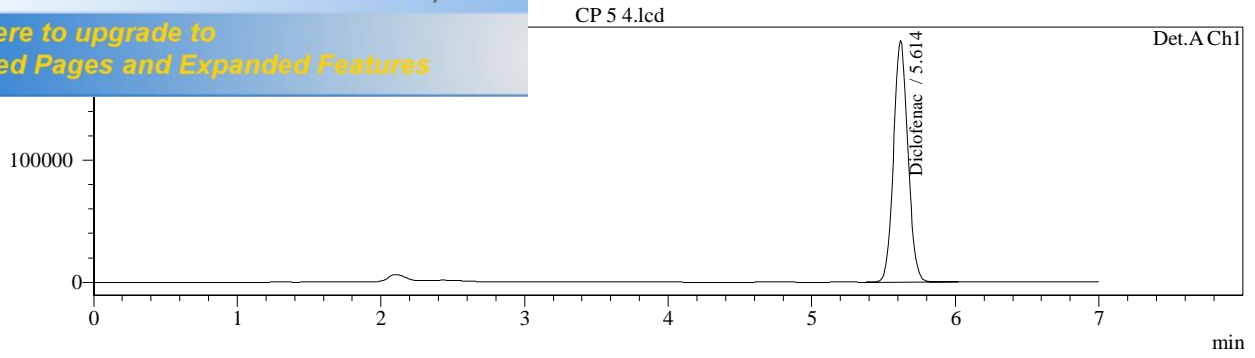
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



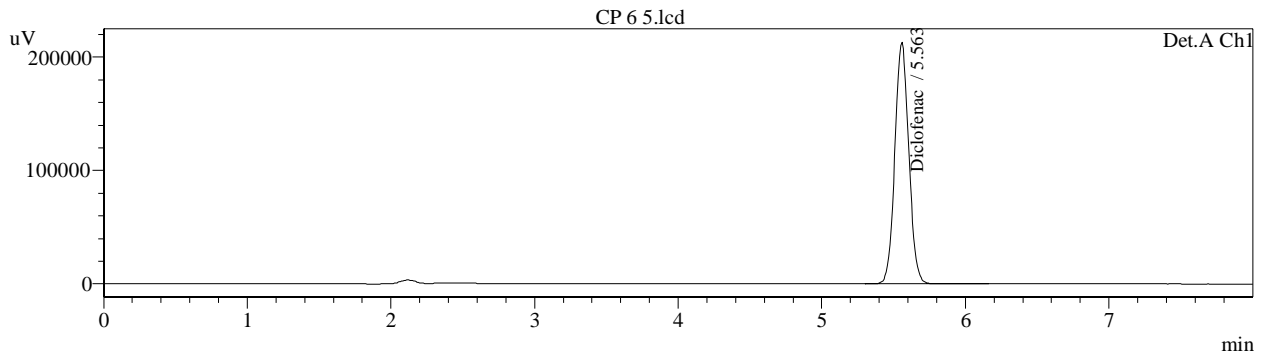
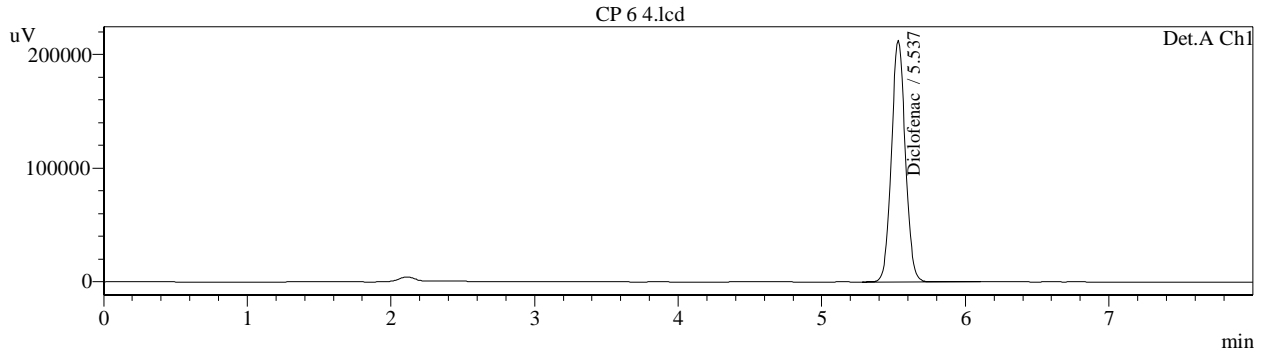
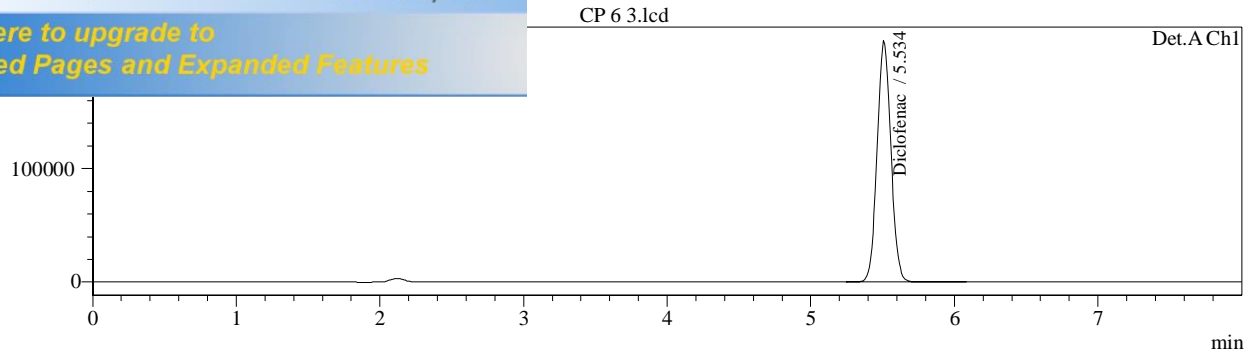
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





PDF Complete
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



<< Detector A >>

Title	Sample Name	Sample ID	diclofenac
CP 1 1.lcd	Diclofenac 1	CP1	766684
CP 1 2.lcd	Diclofenac 2	CP1	1378852
CP 1 3.lcd	Diclofenac 3	CP1	1550350
CP 1 4.lcd	Diclofenac 4	CP1	1566293
CP 1 5.lcd	Diclofenac 5	CP1	1577451
CP 2 1.lcd	Diclofenac 1	CP2	749916
CP 2 2.lcd	Diclofenac 2	CP2	1137190
CP 2 3.lcd	Diclofenac 3	CP2	1370650
CP 2 4.lcd	Diclofenac 4	CP2	1437133
CP 2 5.lcd	Diclofenac 5	CP2	1465080
CP 3 1.lcd	Diclofenac 1	CP3	648234
CP 3 2.lcd	Diclofenac 2	CP3	1111254
CP 3 3.lcd	Diclofenac 3	CP3	1359015
CP 3 4.lcd	Diclofenac 4	CP3	1437955
CP 3 5.lcd	Diclofenac 5	CP3	1454751
CP 4 1.lcd	Diclofenac 1	CP4	794821
CP 4 2.lcd	Diclofenac 2	CP4	1327943
CP 4 3.lcd	Diclofenac 3	CP4	1501840
CP 4 4.lcd	Diclofenac 4	CP4	1525881
CP 4 5.lcd	Diclofenac 5	CP4	1529207
CP 5 1.lcd	Diclofenac 1	CP5	867413
CP 5 2.lcd	Diclofenac 2	CP5	1358044
CP 5 3.lcd	Diclofenac 3	CP5	1524450
CP 5 4.lcd	Diclofenac 4	CP5	1531459
CP 5 5.lcd	Diclofenac 5	CP5	1554089



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

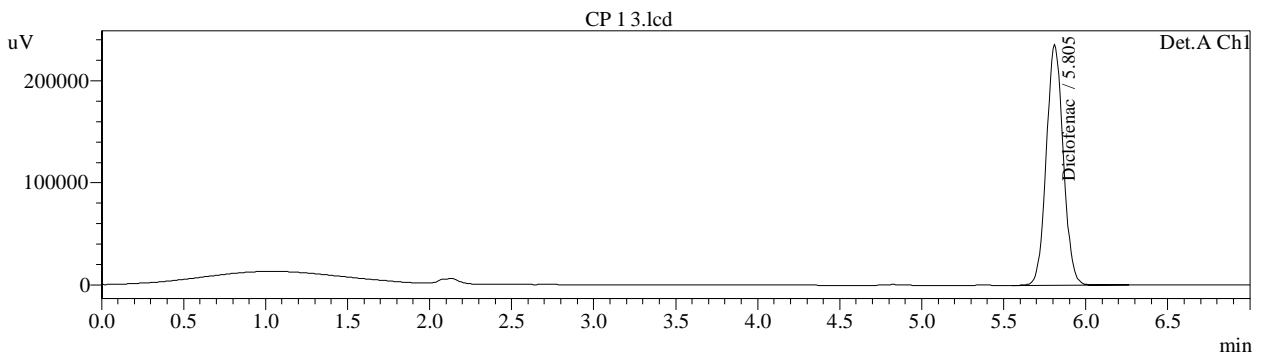
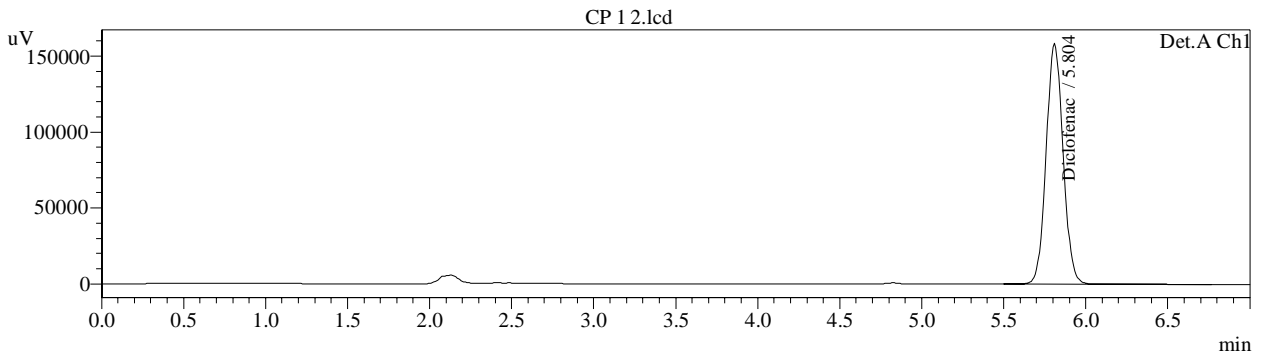
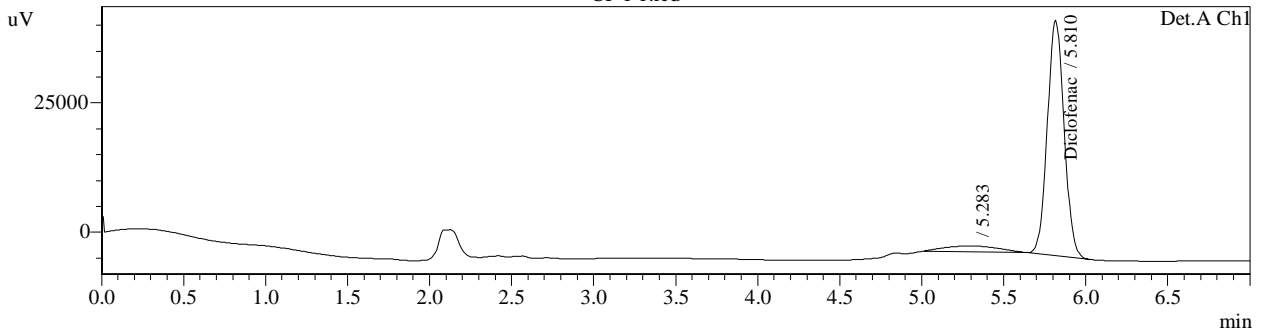
[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

		Sample ID	diclofénac
		CP6	860895
		CP6	1465848
		CP6	1493076
CP 6 4.lcd	Diclofénac 4	CP6	1506766
CP 6 5.lcd	Diclofénac 5	CP6	1521446
Average			1312466.2
%RSD			18.237
Maximum			1577451
Minimum			648234
Standard Deviation			239367

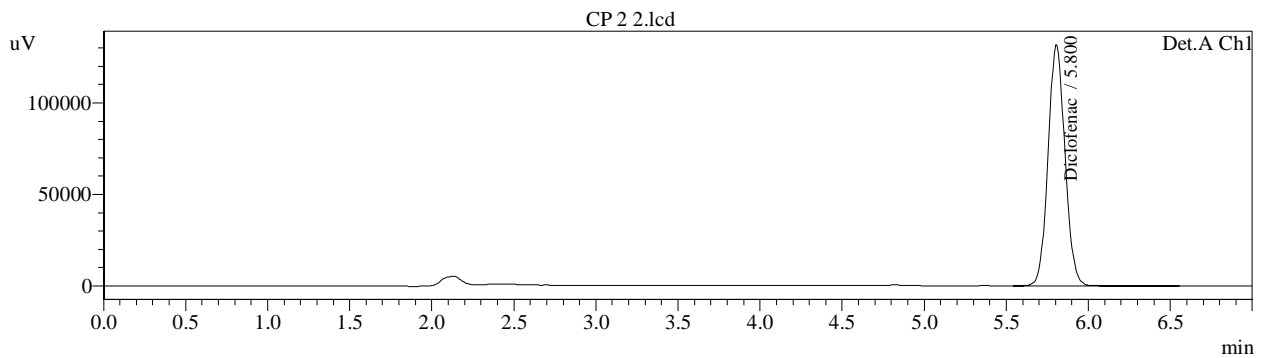
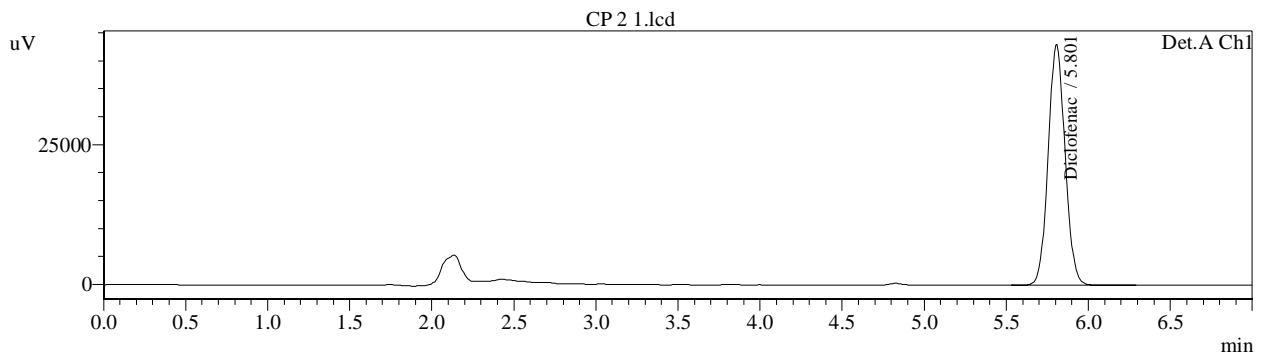
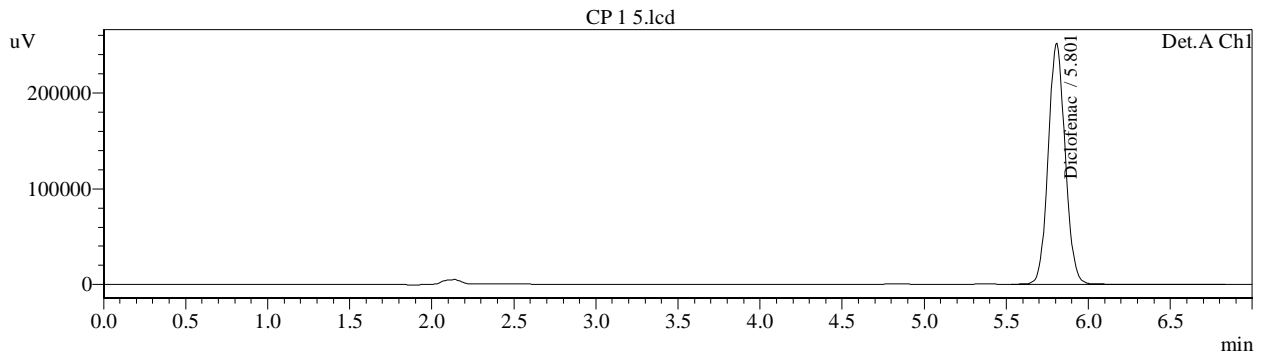
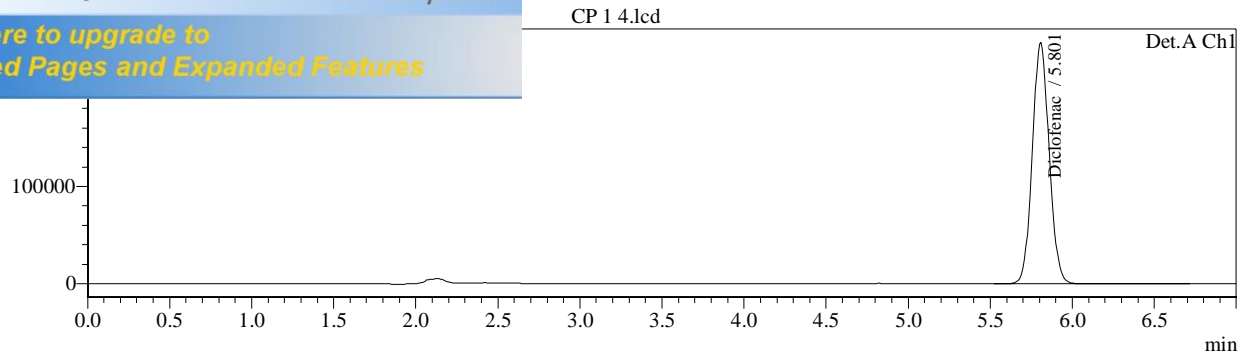
Sample Information

Sample Name : CP 1 1
 Sample ID :
 Tray# : 11
 Vail# : 2
 Injection Volume : 20 uL
 Data Filename : CP 1 1.lcd
 Method Filename : diclofenac.lcm
 Batch Filename : PRINCEPS.lcb
 Report Filename : Default.lcr
 Date Acquired : 22/05/2017 13:58:41
 Data Processed : 23/05/2017 04:18:34

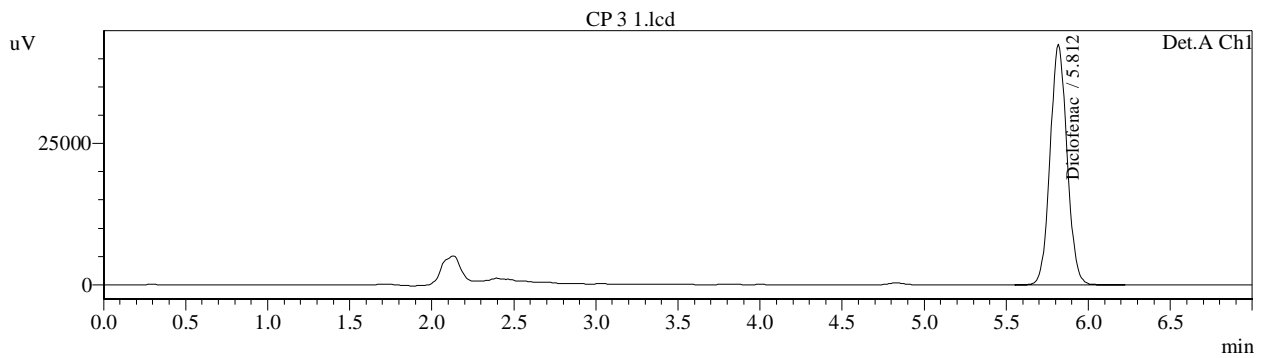
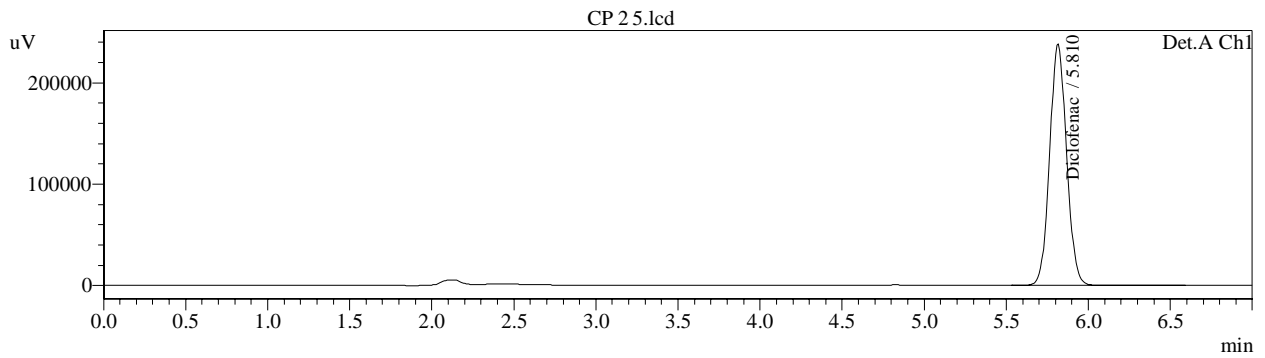
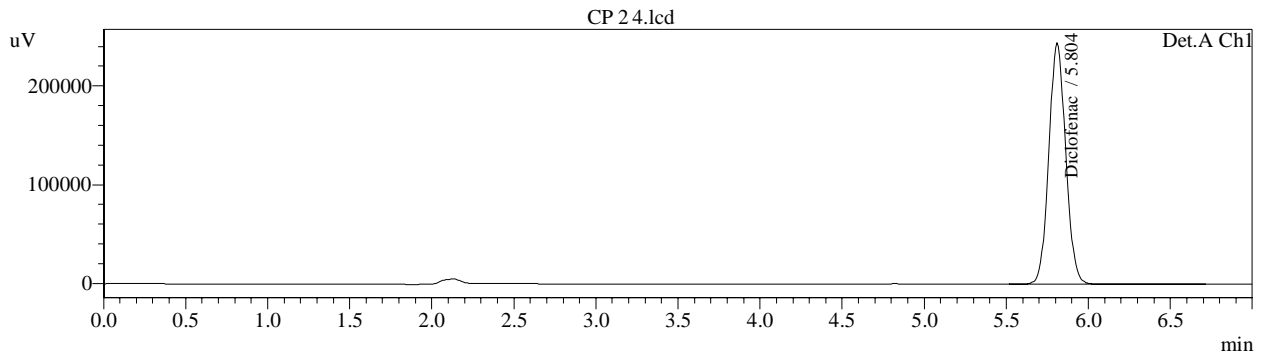
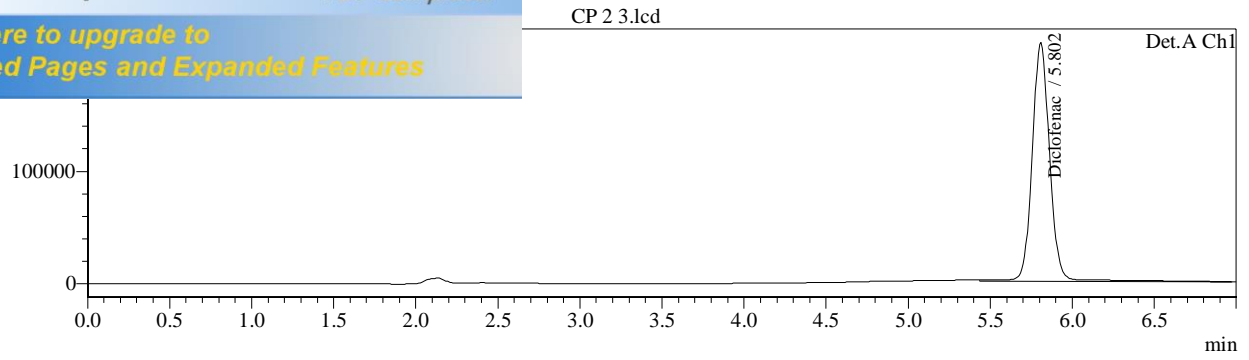
Summary(Concentration)
CP 1 1.lcd



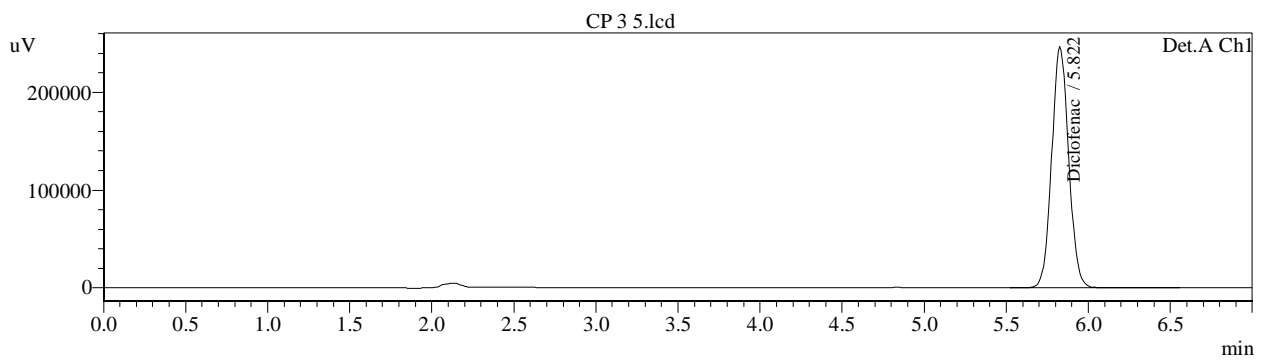
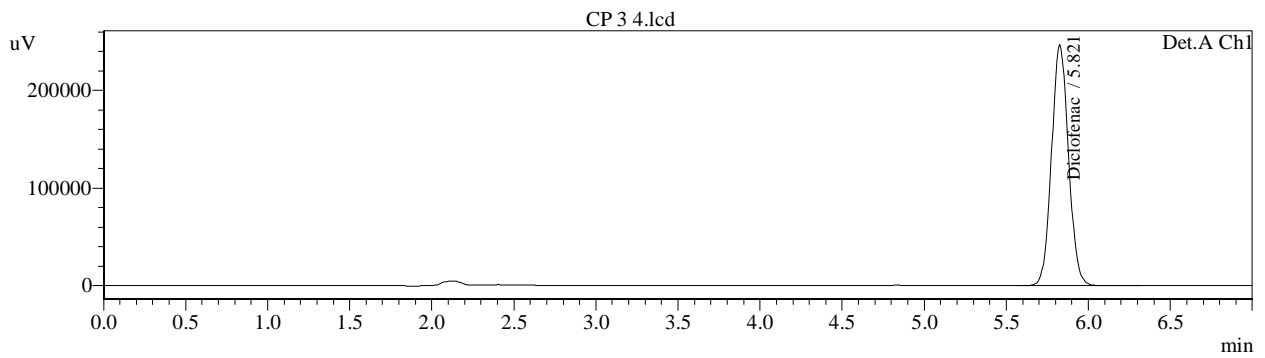
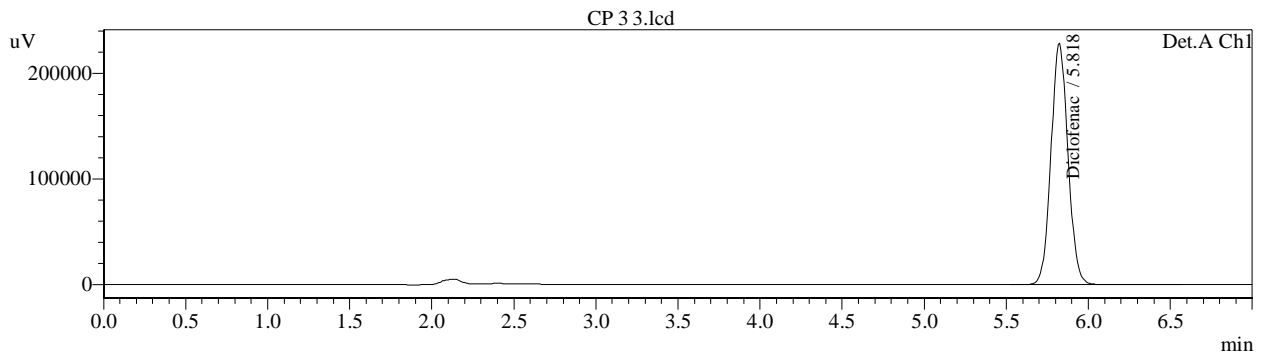
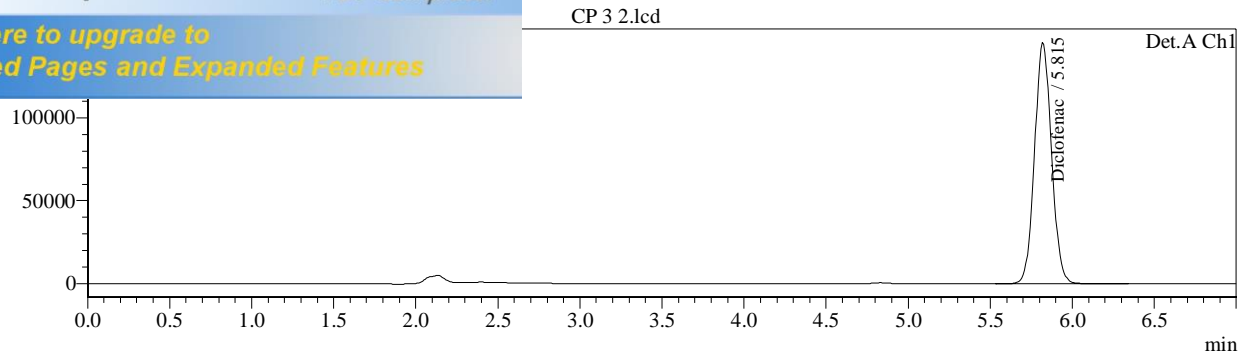
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



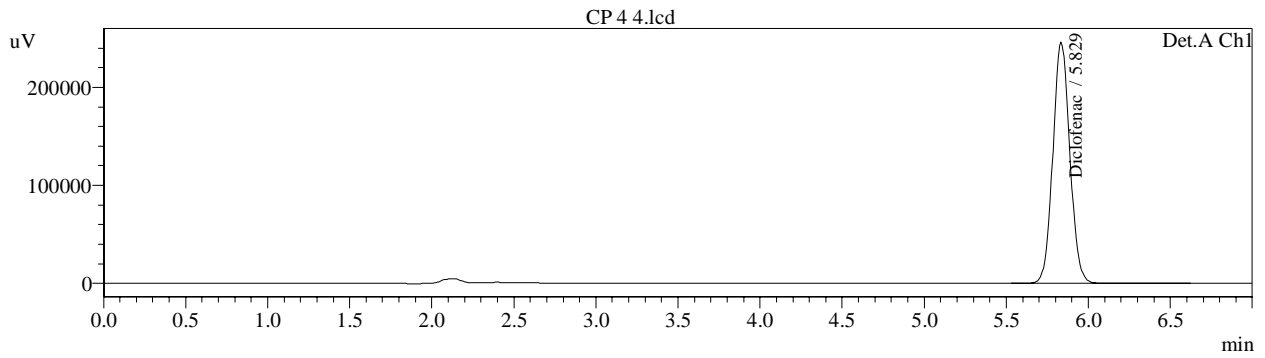
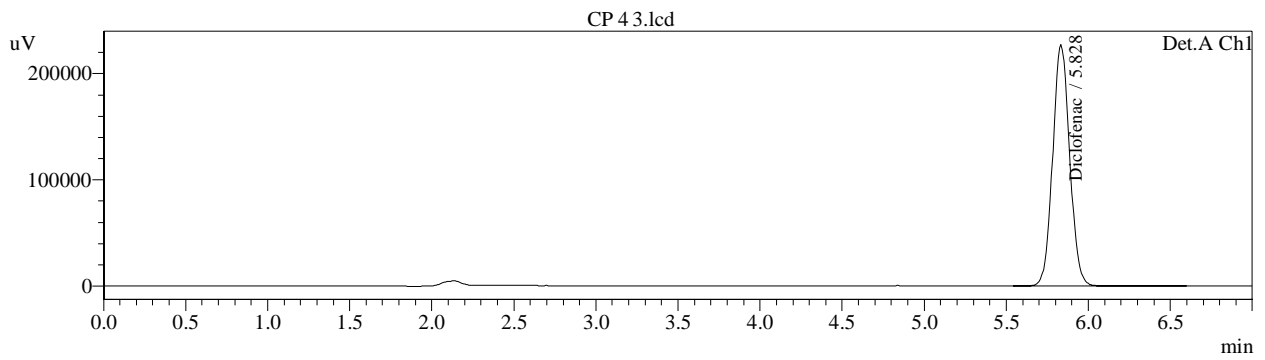
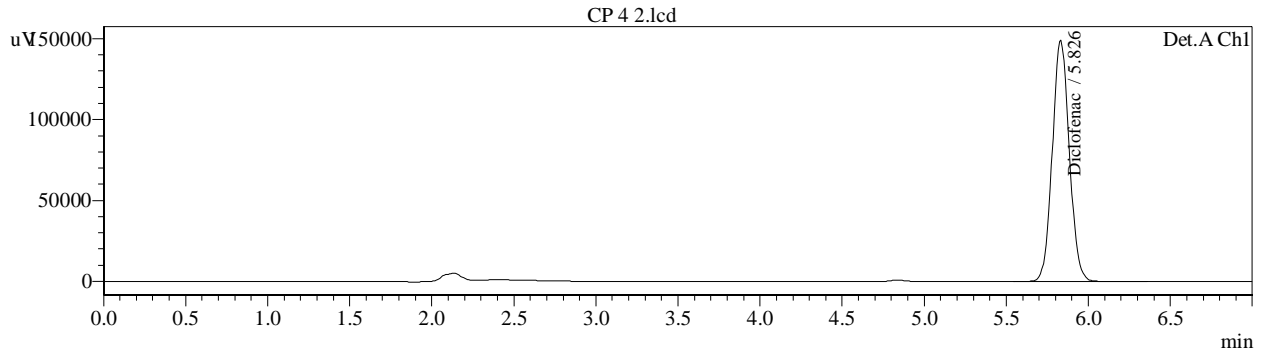
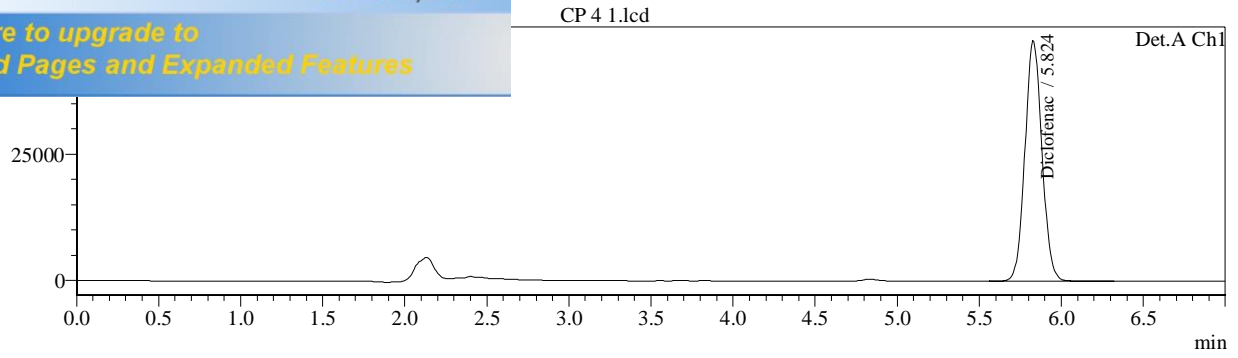
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



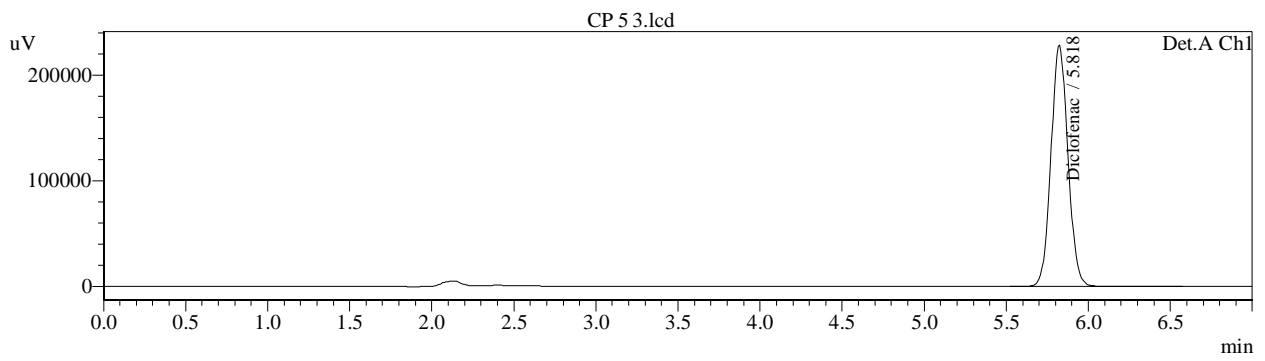
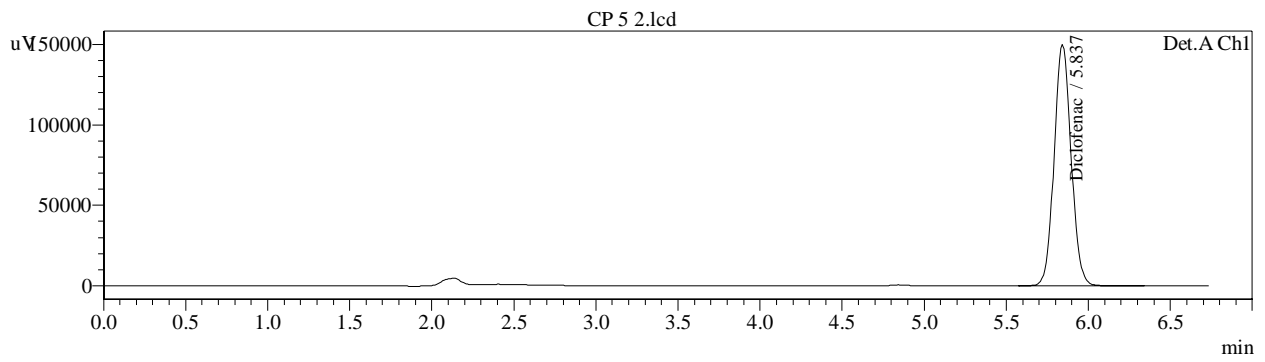
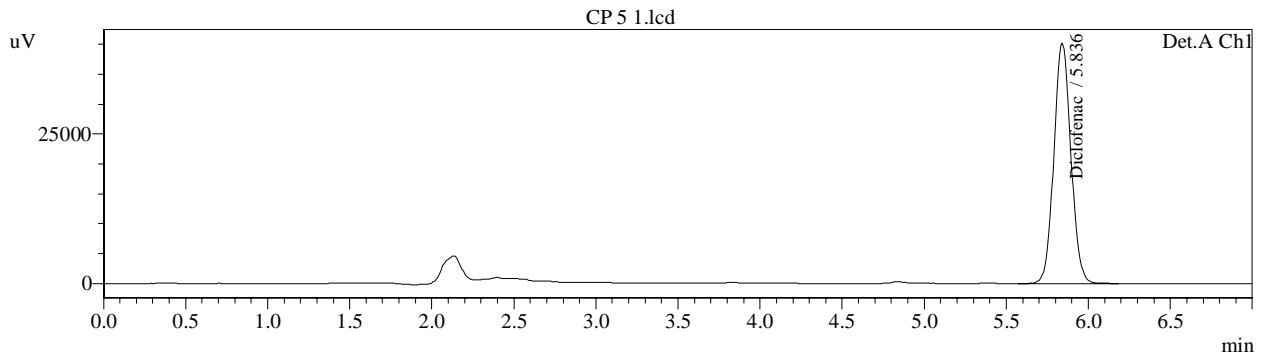
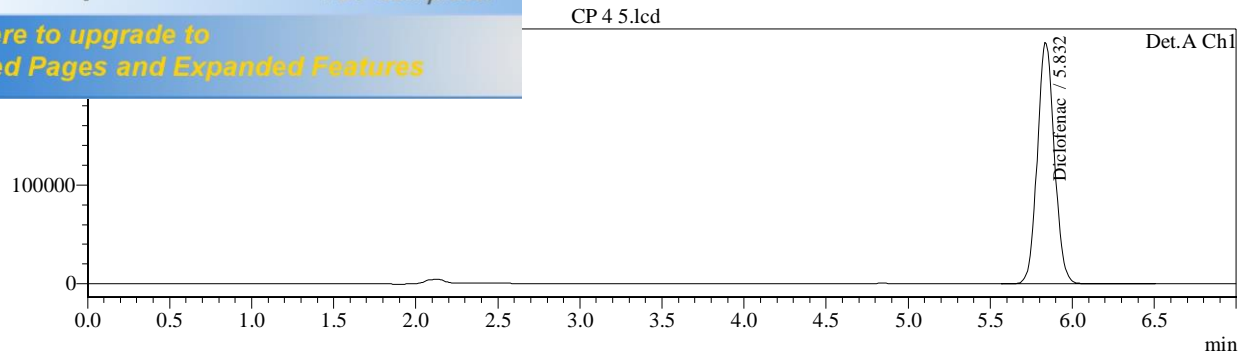
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



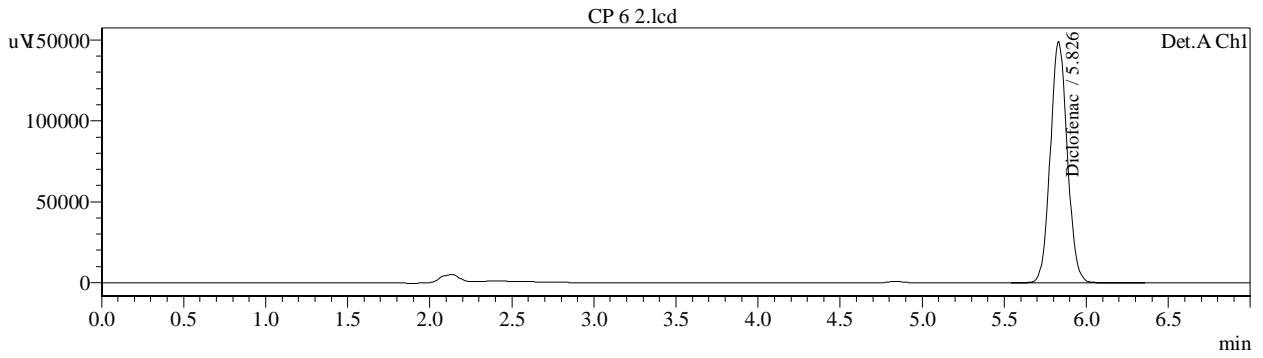
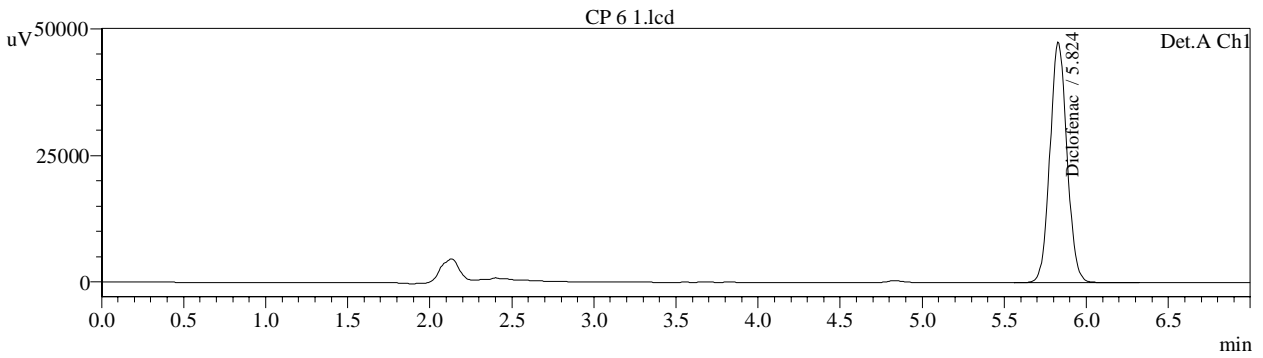
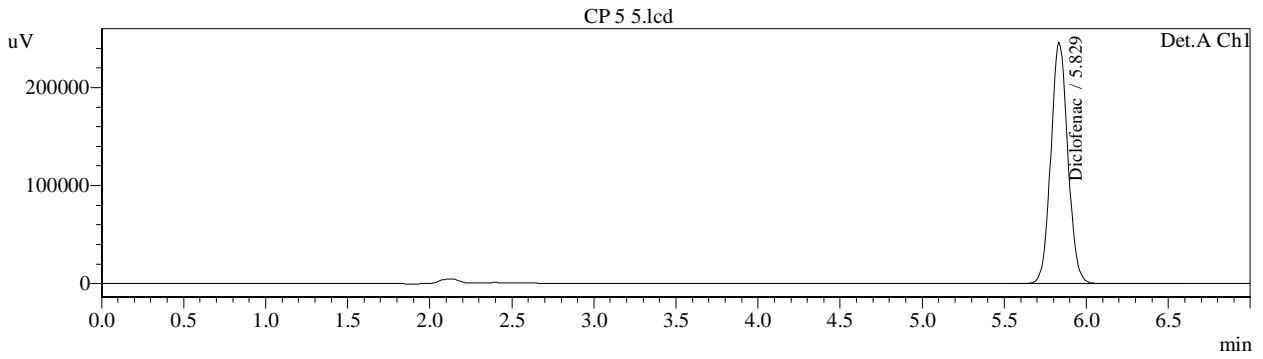
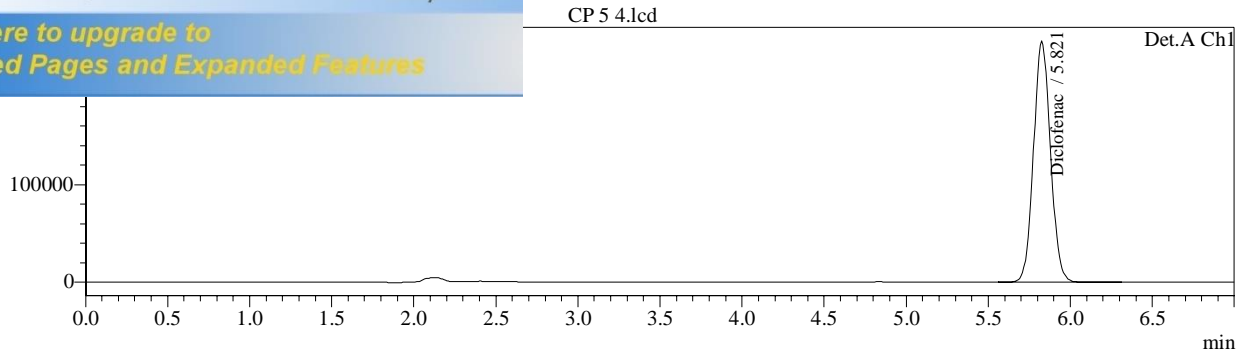
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



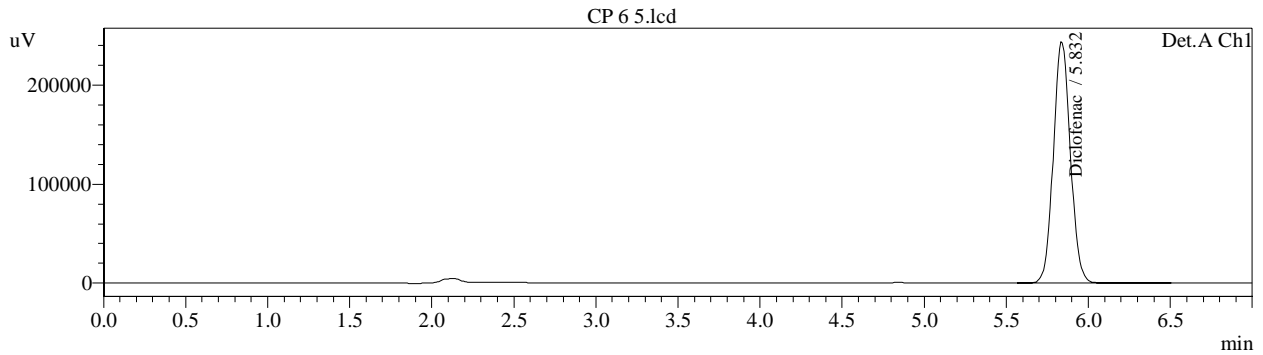
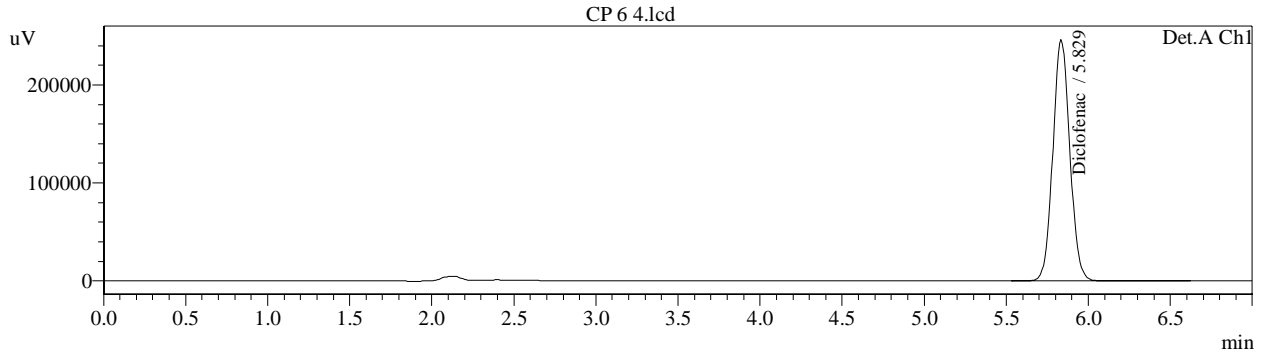
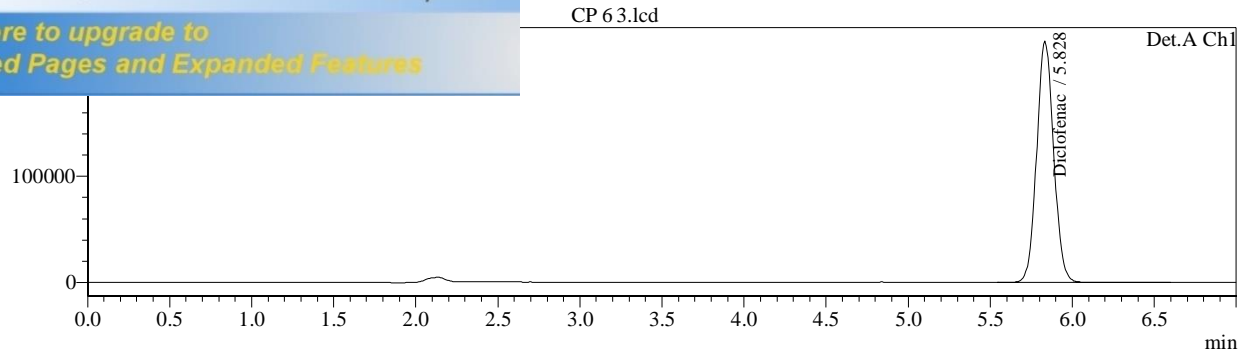
 **PDF Complete**
Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.
[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)





PDF Complete
 Your complimentary use period has ended.
 Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



<< Detector A >>

Title	Sample Name	Sample ID	Diclofenac
CP 1 1.lcd	CP 1 1		327045
CP 1 2.lcd	CP 1 2		1154326
CP 1 3.lcd	CP 1 3		1713007
CP 1 4.lcd	CP 1 4		1801897
CP 1 5.lcd	CP 1 5		1833754
CP 2 1.lcd	CP 2 1		313318
CP 2 2.lcd	CP 2 2		957296
CP 2 3.lcd	CP 2 3		1612753
CP 2 4.lcd	CP 2 4		1733845
CP 2 5.lcd	CP 2 5		1773237
CP 3 1.lcd	CP 3 1		309951
CP 3 2.lcd	CP 3 2		1060878
CP 3 3.lcd	CP 3 3		1667332
CP 3 4.lcd	CP 3 4		1799144
CP 3 5.lcd	CP 3 5		1800044
CP 4 1.lcd	CP 4 1		347007
CP 4 2.lcd	CP 4 2		1088888
CP 4 3.lcd	CP 4 3		1658354
CP 4 4.lcd	CP 4 4		1786522
CP 4 5.lcd	CP 4 5		1796300
CP 5 1.lcd	CP 5 1		293839
CP 5 2.lcd	CP 5 2		1095180
CP 5 3.lcd	CP 5 3		1666993
CP 5 4.lcd	CP 5 4		1782365
CP 5 5.lcd	CP 5 5		1782608



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Sample ID	Diclofenac	
	302050	
	1103212	
	1629134	
CP 6 4.lcd	CP 6 4	1814379
CP 6 5.lcd	CP 6 5	1788087
Average		1326424.83
%RSD		45.225
Maximum		1833754
Minimum		293839
Standard Deviation		626417

RESUME

La plupart des médicaments génériques sont sous forme de comprimés non enrobés, ce qui leur donne ; une part importante de développement par l'industrie pharmaceutique, et une autre, de contrôle par les laboratoires de contrôle qualité.

L'objectif de ce présent travail, est de se familiariser avec les différentes étapes de développement et formulation d'un comprimé non enrobé, par la formulation et la fabrication de 3 lots de comprimés non enrobés d'environ 600mg dosé à 42,85mg en Diclofénac sodique, contenant chacun un pourcentage différent du liant (0.85, 4 et 5%), et les différents tests pharmacotechniques effectués sur ces derniers, puis les comparer entre eux même et avec le princeps par le biais de test de dissolution.

Les résultats obtenus expriment bien le rôle que joue le liant sur la qualité de comprimé, notamment sa dureté qui est proportionnelle à la concentration de ce dernier, sa friabilité, sa vitesse de désagrégation et vitesse de dissolution, qui lui sont inversement proportionnelles.

Les résultats du test de dissolution ont pu nous confirmer les données obtenues précédemment, valider par la comparaison des cinétiques de dissolution la formule proposée qui serait équivalente au princeps du point de vue pharmacotechnique.

Les lots 1, 2 et 3 ont montré des résultats satisfaisants en matière de contrôle macroscopique, poids moyen conforme, temps de délitement correct, un taux de friabilité acceptable conformément à la Ph Eur 7.0 ainsi que des dimensions plus ou moins uniformes. D'autre part, par le biais du test de dissolution exécuté sur notre formule générique les résultats sont satisfaisants quand il s'agit d'établir un lien entre dureté (optimisée techniquement), temps de délitement et taux de dissolution. En effet, ce dernier atteint rapidement par comparativement au princeps un taux de 40% au bout de 10 minutes. Il faudra donc optimiser le procédé et la formule pour atteindre une similarité des profils.

Il est néanmoins capital de garder à l'esprit qu'en dehors du contrôle de qualité, les études de stabilité et de bioéquivalence qui sont respectivement les garants de la sécurité et de l'efficacité des médicaments génériques, ne sont pas à négliger.

Mots clés : comprimé non enrobé, le liant, tests pharmacotechniques, test de dissolution, équivalence.

SUMMARY

Most of the generic medicines are in the form of not coated tablets, what gives to them an important part of development by the pharmaceutical industry, and another one, of control by laboratories of quality control.

The objective of this present work, is to get acquainted with differential stages of development and formulation of a not coated tablet, by the formulation and the manufacturing of 3 batches of tablets not coated about 600mg measured in 42.85mg in Diclofenac sodium containing each one a percentage different of the binder (0.85, 4 and 5%), and the various pharmacotechnicals tests made on the latter, then to compare them between themselves and with the origin medicines by means of test of dissolution.

The obtained results express well the role that plays the binder on the quality of tablets, in particular its hardness which is proportional with concentration of the latter, its flakiness, its rate of disintegration and rate of dissolution which are inversely proportional.

The results of the dissolution were able to confirm us the data obtained previously, to validate by the comparison of the kinetics of dissolution; it's proposed a formula which would be equivalent to the origin medicines in its pharmacotechnical point.

Batches 1, 2 and 3 showed satisfactory results regarding macroscopic control, middleweight shapes, a correct time of disintegration, and a rate of acceptable flakiness according to PH Eur 7.0 as well as more or less uniform dimensions (size). On the other part, by means of the executed test of dissolution done on our generic formula, the results are satisfactory when it comes to establish a link enter hardness (optimized technically), time of disintegration and rate of dissolution. Indeed, the latter quickly reaches by compared with the origin medicines a 40 % rate at the end of 10 minutes. It will thus be necessary to optimize the process and the formula to reach a similarity of the profiles.

It is nevertheless important to keep in mind that except the quality control, the studies of stability and bioequivalence which respectively guaranty the safety and the efficiency of generic, so they must not be neglected.

Keywords: not coated tablet, binder, pharmacotechnicals tests, dissolution test, equivalence.