

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF-1-
FACULTÉ DE TECHNOLOGIE
DÉPARTEMENT DE GÉNIE DES PROCÉDÉS

THÈSE

Présentée par :

M^{me} CHEMSA SAOUSSENE IMANE. Epouse : **BRAHMI**

En vue de l'obtention du diplôme de

Doctorat en Sciences

Option : génie des procédés pharmaceutiques

THÈME :

***Elaboration d'une forme comprimé à libération prolongée
d'hydrochlorothiazide.***

Devant le Jury composé de :

Pr. Djafer BENACHOUR	Professeur	UFAS-1-	Président
Dr. Amor MAIZA	MCA	UFAS-1-	Rapporteur
Pr. Meriem ELKOLLI	Professeur	UFAS-1-	Examineur
Pr. Ahmed BOUTARFAIA	Professeur	U. Biskra	Examineur
Pr. Ahmed MEGHEZZI	Professeur	U. Biskra	Examineur
Pr. Djallel BOUZID	Professeur	U. Constantine-3-	Examineur
Pr. Milad DJERBOUA	Professeur	UFAS-1-	Membre invité

Soutenue le 26/01/2019

REMERCIEMENTS

*Louange à l'unique **Dieu**, lumière des cieux et de la terre, qui aide et qui guide.*

*J'adresse mes remerciements les plus sincères à mon directeur de thèse **Dr MAIZA AMOR** pour ses encouragements, ses précieux conseils, ses lectures, sa continuelle présence ainsi que pour les orientations et le sens qu'il a su donner à mes travaux de recherche et pour sa grande disponibilité. Merci beaucoup **Docteur**.*

*Je remercie **les Laboratoires SALEM** d'avoir accepté le déroulement de mon travail expérimental au sein de leur unité ainsi que pour les facilités qu'ils m'ont accordées. Mes remerciements s'adressent également à tout le personnel.*

*Je tiens à exprimer ma gratitude à M^{elle} **BELKHIAT Hanane** et **BERARMA Ibtisem** pharmaciennes au niveau du laboratoire d'analyse **SALEM** pour leur aide précieuse toute au long de mon travail.*

*Un grand merci à Mme **BELAMRI Merzaka**, **ZAZOUI Badia** et **LECHHEB moncef** microbiologistes au niveau du laboratoire d'analyse **SALEM** pour leurs appréciables aides et conseils.*

*Je tiens à remercier Monsieur **CHEBLI Chaouki** chimiste au niveau du laboratoire d'analyse **SALEM** pour son aide précieuse.*

*Je remercie aussi : **KADDOUR Nihal**, **BENZID Amira**, **GHADJATI Nesrine**, **LOUMEI Farah**, **CHOUACHE houda** et **DJEBARI Soror**.*

*Je remercie également toute personne ayant accepté avec grand cœur de me faire part de ses idées et techniques je citerai entre autres : Monsieur et Madame **ROUABHI**.*

*Je n'oublie pas de remercier M^{elle} **BOUKHADRA Menel** ex-pharmacienne au niveau du laboratoire d'analyse **SALEM** pour son aide précieuse tout au long de mon travail.*

*Je remercie vivement le professeur **Philippe ARNAUD**, directeur du laboratoire de pharmacie galénique à l'université Paris Descartes, de m'avoir intégrée au sein de son laboratoire et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour le bon déroulement de mes travaux.*

*Je suis extrêmement sensible à l'honneur que Monsieur Le professeur **BENACHOUR Djafer** m'a fait en acceptant de présider mon jury de soutenance. Je lui transmets toutes les expressions de mon profond respect et de ma parfaite considération.*

*J'adresse un remerciement tout particulier à Madame Le Professeur **ELKOLLI MREBAH Meriem**, Sa présence honore mon jury de soutenance. Je lui transmets toute ma reconnaissance et mon affection.*

*Je suis honorée de l'acceptation de Monsieur Le professeur **BOUTARFAIA Ahmed** pour assumer l'évaluation de cette thèse malgré les lourdes fonctions qu'il assume, je lui suis très reconnaissante de consacrer de son précieux temps à examiner et juger mes travaux.*

*Je remercie Monsieur Le Professeur **MEGHEZZI Ahmed** d'avoir accepté avec bienveillance de se déplacer pour juger ce travail. Je suis honorée de sa présence. Je lui présente mes plus sincères remerciements.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur Le Professeur **BOUZID Djallel** d'avoir accepté avec bonté de se déplacer pour juger ce travail. Je suis honorée de sa présence. Je lui présente mes plus sincères remerciements.*

*Je tiens à témoigner toute ma gratitude à Madame Le **Professeur DJERBOUA BAITICHE Milad** d'avoir accepté de faire partie du jury de soutenance. Sa présence nous honore. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.*

Je tiens à remercier encore une fois les honorables membres du jury qui m'ont accordée leur précieux temps afin de lire mon humble travail et juger sa valeur.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers et sans qui je n'aurais jamais pu réussir :

MES PARENTS : AMOR et MALIKA

Dont le sacrifice m'a permis d'être ce que je suis, ils m'ont accompagnée jusqu'à la fin de mes études ; je leur dédie cet ouvrage avec ma profonde affection.

*A Mes chers frères : **ZAKI, IDRIS** et **DJALEL***

*Et surtout à mon très cher mari **ABED**, je te demande de bien vouloir trouver ici tout mon amour, mon affection ainsi que toute ma reconnaissance pour tes encouragements incessants qui m'ont été d'une aide précieuse. Merci.*

*À la prunelle de mes yeux **LYNE**, tu as illuminé ma vie. Que DIEU te protège.*

*À mon cher oncle **ZEMMOURI Noureddine** et sa femme.*

*À mon cher oncle **COUCOU** et sa femme.*

*À mon petit beau-frère **OUSSEM***

*À mon beau père **MOHAMED***

*À la mémoire de ma belle-mère **ZOHRA**.*

*À mon cher grand père **SIDI***

*À la mémoire de ma grand-mère **MAMA ZOZOU**.*

À toutes mes tantes, mes oncles, mes cousines, mes cousins, à toute ma famille et mes amis.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	i
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES TABLEAUX	vii
INTRODUCTION.....	1
PARTIE I. ETUDE THEORIQUE	
CHAPITRE I. FORMES PHARMACEUTIQUES SOLIDES DESTINEES A LA VOIE ORALE	
I.1. INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT	4
I.1.1. DEFINITION D'UN MEDICAMENT	4
I.1.2. DEFINITION DE LA PHARMACIE GALENIQUE	4
<i>I.1.2.1. BUTS DE LA GALENIQUE</i>	5
I.1.3. COMPOSTION D'UN MEDICAMENT.....	5
<i>I.1.3.1. LE PRINCIPE ACTIF</i>	5
<i>I.1.3.2. LES EXCIPIENTS</i>	5
I.1.4. SPECIALITES PHARMACEUTIQUES.....	6
I.1.5. GENERALITES SUR LES VOIES D'ADMINISTRATION	6
<i>I.1.5.1. DIFFERENTS TYPES DE VOIES D'ADMINISTRATION</i>	7
I.2. FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE ORALE	9
I.2.1. LA VOIE ORALE	9
I.2.2. LES FORMES PHARMACEUTIQUES	9
<i>I.2.2.1. LES FORMES SOLIDES</i>	11
<i>I.2.2.1.1. POUDRES ORALES</i>	11
<i>I.2.2.2. LES FORMES LIQUIDES</i>	12
<i>I.2.2.2.1. FORMES MULTIDOSES</i>	12
I.3. ETUDE DE DEUX FORMES ORALES SOLIDES SECHES	14
I.3.1. LES COMPRIMES	14
<i>I.3.1.1. LES COMPRIMES NUS</i>	14
<i>I.3.1.2. LES COMPRIMES ENROBES</i>	14
<i>I.3.1.3. LES COMPRIMES MATRICIELS</i>	15
<i>I.3.1.4. AUTRES COMPRIMES</i>	16
I.3.2. LES ADJUVANTS	17
<i>I.3.2.1. LES DILUANTS</i>	17
<i>I.3.2.2. LES AGGLUTINANTS OU LIANTS</i>	17
<i>I.3.2.3. LES LUBRIFIANTS</i>	18

I.3.2.4. LES DELITANTS OU DESAGREGEANTS.....	18
I.3.2.5. ADJUVANTS DIVERS	20
I.3.3. FABRICATION DES COMPRIMES.....	21
I.3.3.1. PRINCIPE GENERAL DE FABRICATION D'UN COMPRIME	21
I.3.4. OPERATIONS PHARMACEUTIQUES.....	23
I.3.4.1. LE MELANGE DES POUDRES	23
I.3.4.2. LA GRANULATION	23
I.3.4.3. LA COMPRESSION	26
I.3.5. CONTROLE ET ESSAIS SUR LE COMPRIME	30
I.3.5.1. MATIERES PREMIERES.....	30
I.3.5.2. EN COURS DE FABRICATION	30
I.3.5.3. SUR LES COMPRIMES TERMINEES.....	31
I.3.6. LA COMPRESSION DIRECTE.....	34
I.3.6.1. PRINCIPE DE LA COMPRESSION DIRECTE.....	34
I.3.6.2. PROPRIETES DES EXCIPIENTS UTILISES LORS DE LA COMPRESSION DIRECTE	35

CHAPITRE II. THERAPEUTIQUES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

II.1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE	43
II.1.1 GENERALITES	43
II.1.2. DEFINITION.....	45
II.1.3. MECANISMES DE L'HTA.....	45
II.1.3.1. LE ROLE DU SYSTEME NERVEUX SYMPATIQUES	45
II.1.3.2. LE ROLE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE	45
II.1.3.3. LE ROLE DU SODIUM ET DU CALCIUM.....	46
II.2. LES MEDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS	47
II.2.1. LES DIURETIQUES.....	50
II.2.1.1. LES DIURETIQUES THIAZIDIQUES	52
II.2.1.2. LES DIURETIQUES DE L'ANSE.....	55
II.2.1.3. LES DIURETIQUES DISTAUX.....	56
II.2.2. MECANISME REACTIONNEL D'UN DIURETIQUE THIAZIDIQUE.....	56
II.3. ASSOCIATIONS D'ANTIHTERTENSEURS.....	58
II.3.1. DIURETIQUES ET INHIBITEURS DE L'ENZYMZ DE CONVERSION	58
II.3.2. DIURETIQUES ET ARA II.....	58
II.3.3. ARA II OU IEC ET ANTICALCIQUES	58
II.3.4. BETABLOQUANTS ET INHIBITEURS CALCIQUES	58

II.3.5. AUTRES ASSOCIATIONS SYNERGIQUES	58
II.3.6. TRITHERAPIE ANTIHYPERTENSIVE	58
CHAPITRE III. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DU PRINCIPE ACTIF	
III.1. ETUDE TECHNIQUE	59
III.1.1. SPECIFICATION ET ESSAIS D'IDENTIFICATION	59
III.1.1.1. SPECIFICATION.....	59
III.1.1.2. ESSAIS D'IDENTIFICATION.....	60
III.1.1.3. DOSAGE	65
III.1.1.4. IMPURETÉS	65
III.1.2. DONNEES SCIENTIFIQUES	66
III.1.2.1. NOMENCLATURE.....	66
III.1.3. PROCEDURE DE PRODUCTION	67
III.1.3.1. SCHEMA DE PRODUCTION.....	67
III.1.3.2. SPECTROPHOTOMETRIE INFRA-ROUGE	58
PARTIE II. ETUDE PRATIQUE	
CHAPITRE IV. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DES FORMULATIONS DÉVELOPPÉES	
IV.1. COMPOSITION DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES	69
IV.1.1. FORMULES UNITAIRES	69
IV.1.2. FORMULE DE FABRICATION.....	69
IV.2. MODES ET CONDITIONS DE FABRICATION	70
IV.2.1. MODES DE FABRICATION.....	70
IV.2.1.1. PREPARATION D'UNE DISPERSION SOLIDE PAR FUSION A CHAUD.....	70
IV.2.1.2. PREPARATION D'UN MELANGE PHYSIQUE PAR MELANGE MACANIQUE	70
IV.2.1.3. FABRICATION DE COMPRIMES A BASE DE COMPRITOL.....	70
IV.2.1.4. ESSAIS ET CONTROLES EFFECTUES SUR LA POUDRE A COMPRIMER	71
IV.2.1.4.1. DENSITE TAPEE (VOLUMENOMETRE A TASSEMENT)	71
IV.2.1.4.2. SPECTRES INFRA-ROUGE DES DIFFERENTS COMPOSANTS	72
IV.2.2. MATERIEL NECESSAIRE A LA FABRICATION	75
IV.2.3. PROCEDE DE FABRICATION DE COMPRIMES D'HYDROCHLOROTHIAZIDE LP75	
IV.2.4. SPECIFICATIONS DE LA COMPRIMEUSE ROTATIVE.....	77
IV.2.5. SCHEMA DE FABRICATION DE COMPRIMES D'HYDROCHLOROTHIAZIDE ET	
DE CONTROLES EN COURS.....	78
IV.3. CONTROLE DES MATIERES ADDITIVES.....	79
IV.3.1 SPECIFICATIONS DES MATIERES ADDITIVES	79
IV.4. SPECIFICATION DES PRODUITS FINIS	82

IV.4.1. ESSAIS	84
IV.4.2. DOSAGE DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS LE PRODUIT FINI.....	88
IV.4.. RESULTATS DU CONTROLE DU PRODUIT FINI	93
IV.5. ETUDE COMPARATIVE DE LA FORMULATION DEVELOPPEE PAR RAPPORT A UNE FORMULATION DU COMMERCE.	94
IV.5.1. LE TEST DE DISSOLUTION.....	94
IV.5.2. RAPPEL DES FORMULES UNITAIRES DE FABRICATION DES COMPRIMES SOUMIS A L'ESSAI.	96
IV.5.3. MODE OPERATOIRE	96
IV.5.4. EXPRESSION DES RESULTATS	97
CONCLUSION GENERALE	99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	100
ANNEXES	105
TRAVAUX PUBLIÉS	108

LISTE DES FIGURES

Figure I.1	Classification des différentes formes pharmaceutiques	10
Figure I.2	Distinction entre comprimé à libération prolongée enrobé et matriciel	15
Figure I.3	Description schématique et principe de libération des comprimés osmotiques du type Oros-Push Pull	16
Figure I.4	Théorie de la désagrégation d'un comprimé	19
Figure I.5	Différentes possibilités de fabrication des comprimés	22
Figure I.6	Schématisation de la fabrication des comprimés non enrobés	26
Figure I.7	Différentes phases de la compression sur machine alternative	28
Figure I.8	Machine à comprimer rotative	29
Figure I.9	Déplacement des poinçons dans une machine rotative	30
Figure I.10	Processus de désagrégation, dissolution et absorption d'une forme orale solide	33
Figure I.11	Schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé.	36
Figure I.12	Alimentation gravitaire avec aide à l'écoulement.	37
Figure I.13	Ségrégation par l'écoulement à partir d'une trémie ou un mélangeur	37
Figure I.14	Schéma représentant l'appareil de mesure de l'angle de repos	37
Figure I.15	Cellule de cisaillement de JENIKE	39
Figure I.16	Effet de la taille des particules sur la distribution de la masse volumique de la poudre	39
Figure I.17	Schémas illustrant les différents processus qui ont lieu lors de la compression	40
Figure II.1	Classification des diurétiques.	51
Figure II.2	Schéma représentant les associations possibles des différents traitements anti-hypertenseurs.	58
Figure III.1	Structure chimique de l'hydrochlorothiazide	60
Figure III.2	Schéma de production industrielle de l'hydrochlorothiazide	67
Figure III.3	Spectre infrarouge de l'hydrochlorothiazide	68
Figure IV.1	Spectre infrarouge du principe actif utilisé (Hctz)	72
Figure IV.2	Spectre infrarouge du Compritol (excipient à effet retard utilisé)	73
Figure IV.3	Spectre infrarouge du mélange Hctz/C888 (après fusion à chaud)	74

Figure IV.4	La comprimeuse rotative IMA E150plus	77
Figure IV.5	Schéma de fabrication des comprimés d'hydrochlorothiazide et de contrôles en cours.	78
Figure IV.6	Temps de rétention de la solution témoin de l' l'hydrochlorothiazide	83
Figure IV.7	Tambour rotatif d'un appareil de détermination de la friabilité des comprimés	85
Figure IV.8	Exemple de temps de rétention obtenu avec les comprimés d'hydrochlorothiazide	92
Figure IV.9	Effet du Compritol sur la libération de l'hydrochlorothiazide à partir des comprimés développée avec divers rapports Hctz / C888 (1:0, 1: 1, 1: 2).	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1	Les thérapeutiques de l'HTA.	49
Tableau II.2	Dihydrobenzothiadiazines (dihydrothiazides).	53
Tableau III.1	Spécification de l'hydrochlorothiazide.	59
Tableau III.2	Evolution des phases mobiles A et B.	63
Tableau IV.1	Composition des comprimés terminés d'hydrochlorothiazide (25mg).	69
Tableau IV.2	Composition de 10 000 comprimés terminés d'Hydrochlorothiazide (25mg).	69
Tableau IV.3	Schéma de fabrication de comprimés d'hydrochlorothiazide et de contrôles en cours.	75
Tableau IV.4	Spécification du lactose monohydrate	79
Tableau IV.5	Spécification du Stéarate de magnésium.	80
Tableau IV.6	Spécification du Compritol 888 ATO.	81
Tableau IV.7	Spécification des comprimés d'hydrochlorothiazide 25 mg.	82
Tableau IV.8	Résultats du contrôle du comprimé fini.	93

INTRODUCTION

Toute substance active produit des effets secondaires plus ou moins dangereux et peut provoquer chez certains individus des incidents, voire des accidents qui peuvent être graves. C'est l'étude de la balance bénéfice-risque qui déterminera la mise sur le marché d'un médicament. Le choix d'une forme pharmaceutique doit contribuer à éviter ou au moins diminuer de ces effets.

En thérapeutique, l'hydrochlorothiazide (HCTZ) est utilisé pour corriger la rétention de liquide dans les tissus (œdème) qui accompagne certains troubles cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), des troubles du foie et du rein ainsi que la prise de certains médicaments qui favorisent la rétention hydrique par l'organisme, comme les corticostéroïdes (par ex. la prednisone) et l'œstrogène. Ils sont aussi utilisés pour abaisser une pression artérielle élevée.

L'HCTZ exerce son activité diurétique en inhibant la réabsorption de Na^+/Cl^- au niveau du tubule distal du rein. Il provoque également une perte de potassium et une augmentation de l'acide urique sérique. L'HCTZ est souvent utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, mais son effet hypotenseur n'est pas nécessairement dû uniquement à son activité diurétique. L'HCTZ induit une vasodilatation en activant les canaux potassiques activés par le calcium dans les muscles lisses vasculaires et en inhibant divers anhydrases carboniques dans les tissus vasculaires (Alshahrani et *al.*, 2017).

L'un des effets indésirables de l'HCTZ est donc la possible survenue, au cours du traitement, d'hypotensions artérielles. Celles-ci sont dues notamment aux fluctuations excessives des concentrations plasmatiques observées. Ceci étant le résultat entre autre de la biodisponibilité du produit qui varie de 60 à 80 % selon les individus, et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) qui peut être atteinte assez rapidement (T_{max} de 1,5 h à 5 h) et qui peut largement dépasser la marge thérapeutique et devenir toxique.

L'objectif principal assigné à cette thèse est de mettre au point une forme comprimé à libération prolongée dont la finalité est d'éviter une libération massive et trop rapide d'HCTZ, et par là prolonger également son action dans le temps.

À cause de sa simplicité, l'administration orale reste la plus prédominante dans les prescriptions de médicaments. En effet, les comprimés et gélules représentent environ 80% des formes d'administration. La raison principale de leur popularité est la simplicité de leur fabrication et la stabilité du principe actif par rapport aux solutions aqueuses. Un intérêt majeur a donc dû être porté à la science pharmaceutique sur la conception de formes sèches destinées à l'administration orale (Jivraj et *al.*, 2000).

Les formes médicamenteuses solides sont toujours à l'heure actuelle les formes pharmaceutiques qui dominent le marché du médicament. Elles constituent environ 80% des

formes pharmaceutiques commercialisées. D'autre part, la majeure partie des principes actifs et substances auxiliaires se présentent sous forme pulvérulente à un stade ou un autre de leur fabrication ou de l'élaboration du médicament. Les excipients, quant à eux, occupent une place prépondérante dans les formulations pharmaceutiques et doivent, à ce titre, présenter des caractéristiques parfaitement maîtrisées et contrôlées afin de garantir la reproductibilité du médicament (Wehrlé, 2007).

La fabrication des formes sèches nécessite une étape de densification des poudres. Deux points peuvent être pris en considération :

1. La formulation et le choix technologique des excipients qui conditionnent l'obtention de comprimés et gélules de propriétés mécaniques adéquates.
2. La phase de mise à disposition du principe actif dans l'organisme doit être fortement influencée par l'étape de compression.

Le mélange de poudres (excipients et principes actifs) est une opération essentielle dans la production des médicaments. La qualité du mélange va conditionner d'emblée la qualité du produit fini. En effet, le mélange final doit être homogène puisqu'il va être divisé en plusieurs unités qui doivent renfermer la même quantité d'excipients et de principes actifs.

Le principe actif est rarement utilisé seul, mais plutôt en association avec des excipients qui permettent d'améliorer les caractéristiques biopharmaceutiques et technologiques du médicament. L'opération de mélange a comme objectif l'obtention d'une répartition homogène des différents constituants.

Cet objectif comprend deux aspects essentiels (Ganzengel, 2000):

- D'une part, un aspect technologique car il faut aboutir à un mélange homogène quelles que soient les caractéristiques des constituants.
- D'autre part, un aspect thérapeutique car il convient de s'assurer que chaque unité de prise obtenue par la suite contient effectivement la quantité de principe actif définie.

Dans le cas des formes à libération modifiée, la cinétique de dissolution est caractérisée par trois points, au début, au milieu et en fin de cinétique afin d'assurer que le profil de libération est conforme à celui validé lors du développement. Pour ces mêmes formes, la libération du principe actif peut être consécutive à différents paramètres tels que la désagrégation, la diffusion du principe actif à travers une membrane, le gonflement et la diffusion à travers un polymère, l'érosion d'une matrice...etc. (Wehrlé, 2007).

Les travaux que nous avons développés dans cette thèse se situent dans le cadre de la technologie pharmaceutique. Ils ont pour but la fabrication d'une spécialité pharmaceutique à

libération prolongée de l'HTCZ, composée d'un excipient dont les propriétés physiques et chimiques sont remarquables.

Dans ces conditions, les éléments primordiaux sont les techniques de mélange des poudres, le schéma de fabrication et le choix des excipients.

Pour cela, nous avons utilisé des excipients tels que le Ludipress (BASF), un mélange de Lactose, povidone, crospovidone, le stéarate de magnésium et le compritol 888 ATO (Glycéryl dibéhénate, Gattefossé) dont les caractéristiques sont avérées comme diluant, lubrifiant et agent à effet retard.

La **première partie** est une partie théorique composée de trois chapitres.

Le premier chapitre est un rappel des comprimés, forme pharmaceutique la plus utilisée, les adjuvants utilisés pour leur fabrication, les techniques de mélange des poudres, les différents appareillages dédiés au mélange, ainsi que les techniques de compression.

Le deuxième chapitre aborde succinctement les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques du principe actif utilisé.

Le troisième chapitre décrit dans le détail les propriétés physico-chimiques du principe actif.

La **deuxième partie** englobe le travail pratique de cette thèse.

Le quatrième chapitre concerne le procédé de fabrication des comprimés à libération prolongée d'hydrochlorothiazide, un antihypertenseur largement utilisé dans l'arsenal thérapeutique. Les contrôles physico-chimiques et pharmacotechniques du principe actif, des excipients ainsi que du produit fini y sont abordés en détail.

Une conclusion générale clôture ce travail.

PARTIE I. ETUDE THEORIQUE

**CHAPITRE I. FORMES
PHARMACEUTIQUES SOLIDES
DESTINÉES A LA VOIE ORALE**

Introduction :

Une substance active devient un médicament après transformation sous une forme adaptée à l'usage thérapeutique, c'est la pharmacie galénique. Cette dernière peut être définie comme la science de la transformation d'une molécule active en un médicament de qualité qui soit sûr, efficace et adapté à chaque catégorie de patients. La galénique est à la fois un art, une science et une technique. Pour le médicament, elle est à tout à la fois l'enveloppe et le véhicule du principe actif.

Elle garantit la mise en œuvre des effets thérapeutiques et ménage les conditions optimales de l'efficacité du médicament. La forme galénique dépend de la façon dont est administrée la substance et doit permettre au malade et à son médecin une manipulation commode du principe actif (dosage précis, bonne conservation). La pharmacie galénique s'occupe de la fabrication de formes adaptées à l'administration et des contrôles de qualité. Le choix d'une voie d'administration dépend du type d'action souhaitée (locale ou systémique) mais aussi des circonstances de l'administration (situation d'urgence, volume important à administrer, nature ou composition particulière du médicament, risque de dégradation du médicament dans le tube digestif, etc.) (Defranceschi, 2011).

I.1. INITIATION A LA CONNAISSANCE DU MEDICAMENT :

I.1.1. DEFINITION D'UN MEDICAMENT :

Le médicament a une définition bien précise. « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (Aiache et *al.*, 2011).

I.1.2. DEFINITION DE LA PHARMACIE GALENIQUE :

La pharmacie galénique est l'art de préparer, conserver, et présenter les médicaments. Il s'agit donc de la science qui étudie la fabrication du médicament, sous tous ses aspects. Etymologiquement « Galénique » vient du nom « Galien », célèbre médecin de l'antiquité. Il existe deux types de galénique :

- La galénique d'officine : préparations magistrales.
- La galénique industrielle : spécialités pharmaceutiques (Khaldi et *al.*, 2012).

I.1.2.1. BUTS DE LA GALENIQUE :

- Véhiculer le principe actif jusqu'à sa cible.
- Délivrer le principe actif à la dose souhaitée.
- Protéger l'organisme de certaines toxicités du principe actif : Exemple : l'aspirine tamponnée, permet de minimiser l'agression de l'estomac par l'acide acétylsalicylique.
- Masquer un goût ou une sensation liée au principe actif.
- Favoriser la conservation du principe actif.
- Modifier la durée d'action du médicament.
- Améliorer l'observance du patient (Khaldi et *al.*, 2012).

I.1.3. COMPOSITION D'UN MEDICAMENT :

En galénique, un médicament présente deux principales composantes :

- Le principe actif,
- Les excipients.

I.1.3.1. LE PRINCIPE ACTIF :

Cette partie peut être d'origine chimique, végétale, animale, minérale, microbiologique. Elle présente des propriétés pharmacologiques et une action thérapeutique. Elle possède également des propriétés physicochimiques auxquelles la forme galénique doit s'adapter : liquide, solide, pKa, base, sel, thermolabilité, sensibilité au pH gastrique, ou encore à l'air.

Principe actif = Partie présentant les propriétés pharmacologiques.

I.1.3.2. LES EXCIPIENTS :

Cette partie doit être, contrairement au principe actif, le plus inerte possible, pharmacologiquement parlant. Il s'agit là de véhiculer, voire protéger le principe actif et de permettre la fabrication du médicament.

- Excipient = partie permettant la fabrication, la conservation et l'action du médicament (Khaldi et *al.*, 2012).

I.1.4. SPECIALITES PHARMACEUTIQUES :

Elles constituent la majorité des médicaments utilisés par les patients et vendus en officine.

Une spécialité pharmaceutique est définie comme « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». (art. L. 5111-2) (Aiache et *al.*, 2011).

La spécialité est préparée en milieu industriel dans un laboratoire pharmaceutique, sous le contrôle des pharmaciens d'industrie et de l'administration qui délivre *une autorisation de mise sur le marché*, ou AMM, pour cette spécialité. Elle est caractérisé par :

- Un conditionnement particulier identique pour toutes les unités de vente ;
- Une dénomination spéciale qui peut être soit un nom de fantaisie ou de marque (en général breveté par le laboratoire qui le commercialise) soit une dénomination commune internationale (DCI) assortie d'une marque ou du nom du fabricant. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune.

I.1.5. GENERALITES SUR LES VOIES D'ADMINISTRATION :

En médecine et pharmacologie, les voies d'administration désignent l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament ou, plus généralement, d'une substance chimique.

Le choix de la voie d'administration dépend de la biodisponibilité du principe actif ; de la vitesse d'action désirée, de la durée du traitement et du nombre de prises par jour du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non) (Guergouri, 2016 ; Dangoumau, 2006).

La voie orale est la voie d'administration la plus normale. C'est celle qui est adoptée pour la plupart des principes actifs. Les voies d'administration sont essentiellement fonction de la forme galénique du médicament, et sont typiquement divisées en trois grandes catégories (Aiache et *al.*, 2008 ; Falson-Reig et *al.*, 2004).

I.1.5.1. DIFFERENTS TYPES DE VOIES D'ADMINISTRATION :

- **Voie cutanéomuqueuse**

D'une manière générale, une administration par voie cutanéomuqueuse désigne une absorption par la peau, les muqueuses ou les membranes. Ces voies peuvent être utilisées pour des traitements à visée locale ou générale (systémique). Les médicaments administrables par cette voie sont les patches, les gels, les crèmes, les pommades, les lotions, les collyres, les sprays, les gouttes ou encore les ovules. L'absorption se fait (Falson-Reig et *al.*, 2004 ; Faure et *al.*, 2014) :

- par la peau :
 - ✓ épidermique (cataplasme, crème, lotion, émulsion), sur l'épiderme : voie cutanée
 - ✓ dermique (patch), au travers du derme : voie transdermique.
- par les muqueuses :
 - ✓ par voie auriculaire
 - ✓ par voie nasale
 - ✓ par voie pulmonaire (inhalation ou instillation), avec absorption par les muqueuses des voies respiratoires
 - ✓ par voie vaginale / en intra-utérine, respectivement par le vagin et l'utérus
 - ✓ par voie oculaire
- par les membranes :
 - ✓ en intra-vésicale, par instillation dans la vessie via un cathéter

- **Voie entérale**

D'une manière générale, une administration par voie entérale désigne une absorption par le tube digestif. Les médicaments administrables par voie entérale peuvent être administrés (Falson-Reig et *al.*, 2004) :

- par voie haute :
 - ✓ la voie buccale, le principe actif diffusent à travers la muqueuse de la bouche. Exemples de formes galéniques : comprimés, granules, solutions, gouttes, sprays.
 - ✓ la voie orale , le médicament est avalé par la bouche. Exemples de formes galéniques : les gélules, les comprimés, les dragées, les granules, les solutions buvables (sirops, suspensions buvables, potions) et dans certaines exceptions, des médicaments prévus pour la voie intraveineuse ou des suppositoires.

- Par voie basse, la voie rectale, par le rectum. Exemples de formes galéniques : suppositoires (Goirand et *al.*, 2014 ; Sautter, 2005).

- **Voie parentérale**

D'une manière générale, une administration par voie parentérale désigne les formes d'introduction d'un médicament dans l'organisme autre que par la voie digestive. L'introduction est corollaire d'une effraction d'un tissu biologique. Cela désigne par exemple une administration par perfusion (Goirand et *al.*, 2014 ; Sautter, 2005) .

Les médicaments administrables par voie parentérale sont les solutions physiologiques, suspensions injectables pour la voie générale, ou encore d'autres types de fluides en injection locale.

L'introduction du médicament se fait en employant une méthode de cathétérisme et peut se réaliser sur plusieurs sites :

- au niveau de la peau :
 - ✓ en intradermique, dans le derme
 - ✓ en sous-cutané, sous le derme
- dans les muscles :
 - ✓ en intramusculaire
 - ✓ en intracardiaque, spécifiquement dans le cœur
- dans les réseaux de liquides biologiques :
 - ✓ en intra vasculaire
 - ✓ en intraveineux, dans le réseau veineux
 - ✓ en intra-artériel, dans le réseau artériel
 - ✓ en intrarachidien (Guergouri, 2016 ; Dangoumau, 2006).

I.2. FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINÉES À LA VOIE ORALE :

I.2.1. LA VOIE ORALE :

La voie orale ou voie gastro-intestinale ou *per os* est une voie d'administration entérale de médicaments qui consiste à les avaler par la bouche. L'action des médicaments pris par voie orale est parfois locale mais le plus souvent générale (systémique). Les formes galéniques utilisées sont sous forme solide ou liquide (Goirand et *al.*, 2014).

I.2.2. LES FORMES PHARMACEUTIQUES

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actif et excipient est le domaine de la pharmacie galénique (Touitou, 2013).

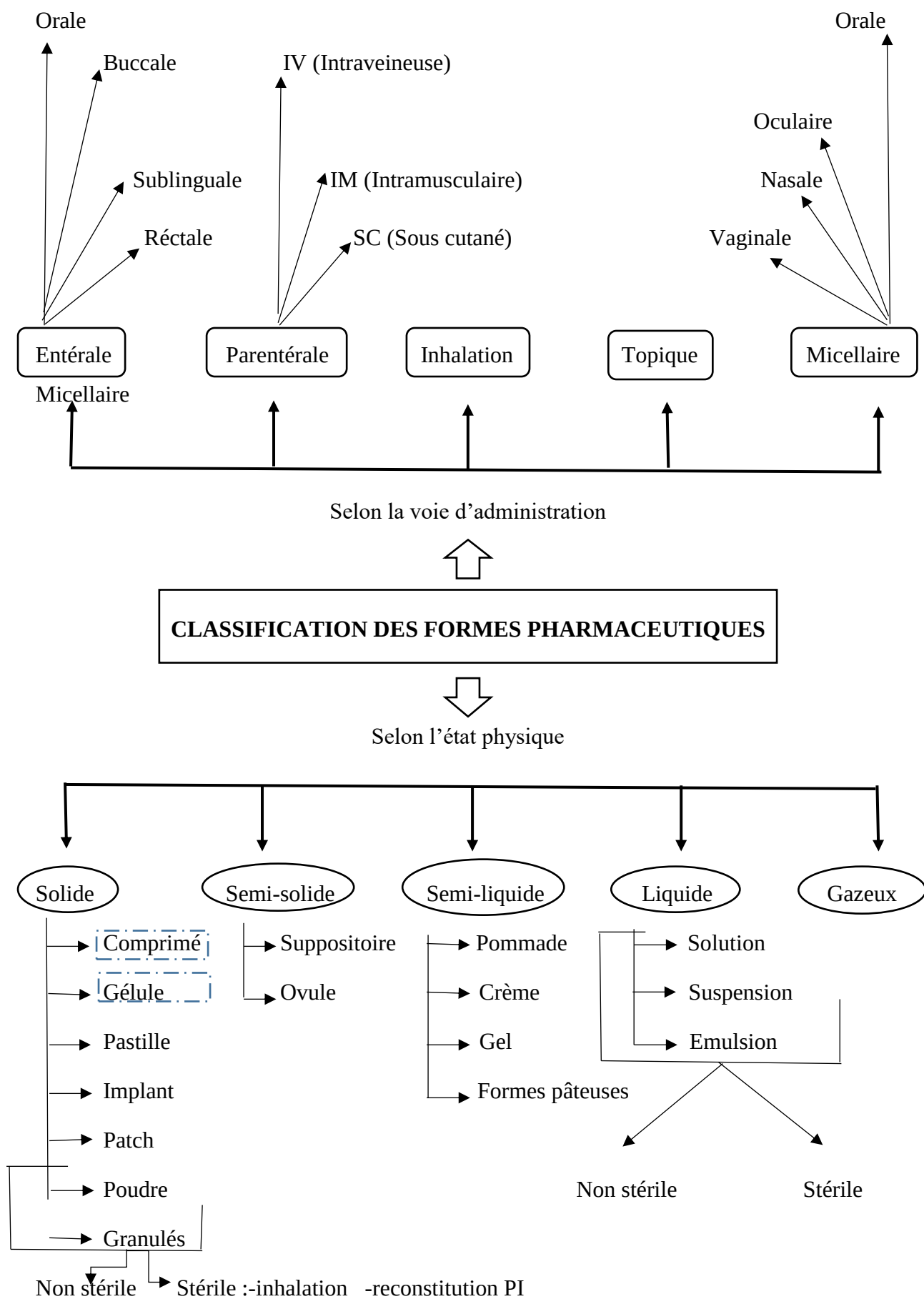


Figure I.1 : Classification des différentes formes pharmaceutiques (Touitou, 2013).

I.2.2.1. LES FORMES SOLIDES :

Les formes solides sont les comprimés, les dragées et les gélules. Dans le cas des solutions, la molécule active peut être absorbée presque immédiatement, le passage dans le sang débute alors au niveau de l'estomac. Au contraire dans le cas des formes les plus solides, il faut d'abord que le comprimé se délite ou que la gélule s'ouvre avant que la molécule active se dissolve, traverse la muqueuse de l'estomac ou de l'intestin et passe dans le sang. Comme le délitement des comprimés et la dissolution de la molécule active réclament du temps, l'essentiel de l'absorption s'effectue, soit au niveau de l'estomac, soit au niveau de l'intestin, selon le temps de délitement. La libération de la substance active, le lieu et la vitesse d'absorption, peuvent être contrôlés par le choix d'un mode de fabrication approprié ; ces contraintes de traitement sont aussi couplées à des contraintes d'administration : les comprimés sont avalés ou croqués, dissous ou désagregés dans l'eau, certains doivent rester dans la bouche pour y libérer la substance (comprimé à sucer ou sublingual). Tout ceci explique pourquoi il existe une multitude de formes galéniques pour les formes solides des médicaments (Defranceschi, 2011).

La conservation du principe actif représente le principal avantage car elle est la meilleure possible dans les produits secs. Les formes solides constituent 55 % des médicaments.

I.2.2.1.1. POUDRES ORALES :

Ce sont des préparations constituées de particule solide, libre, sèche et plus ou moins fines. Elles peuvent être effervescentes (Roustit et *al.*, 2015).

- **Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes**

Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise.

- a- Les sachets et paquets**

Petit sac dont les bords sont soudés ou collés qui renferme une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution en suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie (Roustit et *al.*, 2015).

- b- Les gélules ou capsules dures**

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Elle se conserve à l'abri de la chaleur (température inférieure à 30°C). Avantages : fabrication simple et rapide, principe actif très vite libéré dans le tube digestif par destruction de l'enveloppe, en pédiatrie on peut vider la gélule dans les aliments.

Il est possible de fabriquer des gélules gastro résistantes ou à libération modifiée, elles ne doivent pas être ouvertes (Robert et *al.*, 2010).

- **Formes obtenues par traitement des poudres**

- a- Comprimés**

Forme pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle. Ce sont des préparations de consistance solide obtenue en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicament avalé, croqué ou dissout dans l'eau.

Avantages : solidité suffisante pour résister aux manipulations, conservation facile, possibilité de fabriquer de nombreuses variétés.

Comprimés non enrobés ; comprimés enrobés ; comprimés effervescents ; comprimés solubles ou dispersibles ; comprimés gastro-résistants ; comprimés à libération modifiée ; comprimé à libération prolongé (LP) ; comprimés à utiliser dans la cavité buccale (Roy, 2011; Roustit et *al.*, 2015).

- b- Granulés**

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés tels quels, croqués, dissout ou désagregés dans l'eau, effervescent. Présentés soit dans une boîte multidoses où l'on prélève à la cuillère soit en dose unitaire. Fabrication industrielle.

- c- Capsules molles**

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe = gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide, conservé à l'abri de la chaleur. Fabrication industrielle.

I.2.2.2. LES FORMES LIQUIDES :

Avantage : forme d'action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif (environ 12 % des médicaments).

I.2.2.2.1. FORMES MULTIDOSES :

- a- Sirops :**

Préparation aqueuse de saveur sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550 g de sucre/L. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne. Se conserve dans une bouteille bien close. (Cuillère à café : 5 ml, cuillère à dessert : 10 ml, cuillère à soupe : 15 ml). Fabrication officinale et industrielle (Roy, 2011; Bourne, 2008).

- b- Liquides pour admission orale :**

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié : eau, alcool et les huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans de l'eau. Fabrication officinale et industrielle (Roy, 2011; Bourne, 2008).

I.3. ETUDE D'UNE FORME ORALE SOLIDE SECHE :

I.3.1. LES COMPRIMÉS :

La définition générale des comprimés selon la pharmacopée européenne est la suivante : « préparations, de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs et obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules » (Ganzengel, 2000).

Les comprimés ont en général une forme cylindrique, mais peuvent être oblongs. Ils peuvent présenter des gravures à leur surface (notamment une barre de cassure ou un sigle).

I.3.1.1. COMPRIMÉS NUS :

La réalisation d'un comprimé nu classique doit satisfaire à deux exigences contradictoires : présenter une dureté suffisante pour ne pas s'effriter lors de sa manipulation, et se désagréger rapidement après immersion dans l'eau (au moins de 15 minutes d'après les recommandations de la pharmacopée). Pour cette raison, au principe actif sont ajoutés des excipients de différents types :

- Diluants, destinés à obtenir une masse suffisante ;
- Liants, favorisant la cohésion de la poudre lors de la compression ;
- Désagrégeant, assurant la désagrégation du comprimé après immersion ;
- Glissants et lubrifiants, assurant un bon écoulement des poudres dans les différentes parties des machines à comprimer.

Les comprimés effervescent sont un cas particulier des comprimés nus : ils sont conçus de façon à se dissoudre en moins de 5 minutes avant administration. L'effervescence est due à la présence de substances acides et de carbonates dans le comprimé, qui réagissent rapidement en présence d'eau en dégageant du dioxyde de carbone.

I.3.1.2. COMPRIMÉS ENROBÉS :

Les comprimés enrobés sont des comprimés nus à la surface desquels il a été déposé une ou plusieurs couches de substances divers, parmi lesquelles on peut citer des sucres et des polymères. D'après la pharmacopée, « lorsque l'enrobage est très mince, le comprimé est dit pelliculé ».

Le but recherché par un enrobage peut être de :

- Masquer l'amertume d'un principe actif administré par voie orale ;
- Protéger le principe actif contre la lumière ou contre l'oxygène ;
- Modifier la mise à disposition du principe actif. [2] (Ganzengel, 2000).

I.3.1.3. LES COMPRIMÉS MATRICIELS

La libération prolongée d'un principe actif peut être également assurée par des comprimés matriciels (figure I.2). Ces comprimés ne se désagrégeront pas dans les milieux biologiques (tractus digestif par exemple), mais assureront la libération du principe actif par diffusion dans leur masse. Il s'agit de comprimés monolithiques dans lesquels le principe actif est dispersé de façon homogène. Cette forme présente une sécurité par rapport aux comprimés enrobés à libération prolongée, car ils peuvent être coupés en deux sans risque de modification majeure de la cinétique de libération du principe actif, donc sans risque toxique.

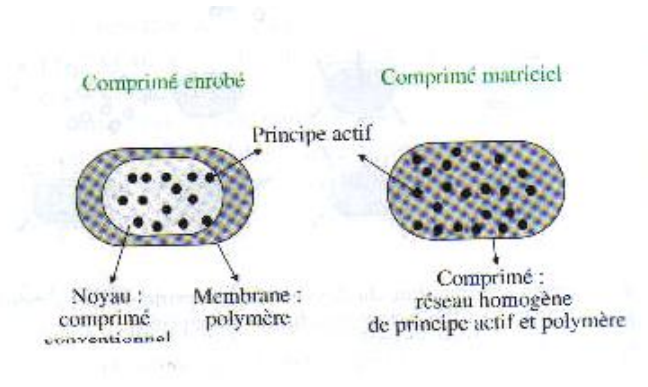


Figure I.2 : Distinction entre comprimé à libération prolongée enrobé et matriciel (Ganzengel, 2000).

On distingue :

- Les matrices hydrophiles, à base de polymère hydrophile non digestible qui gonfle au contact de l'eau, formant un réseau gélifié au travers duquel diffuse le principe actif ;
- Les matrices inertes ou plastiques, à base de polymère insoluble formant un réseau poreux indéformable ;
- Les matrices lipidiques, qui présentent la particularité de s'éroder dans le tube digestif à la suite de la digestion (hydrolyse enzymatique) des lipides qui les constituent (Ganzengel, 2000).

I.3.1.4 AUTRES COMPRIMÉS

Depuis quelques années, ont été développés des comprimés très particuliers destinés à assurer une libération parfaitement régulière d'un principe actif sur 12 heures : il s'agit des

comprimés osmotiques (figure I.3) dont il existe actuellement quelques spécialités sur le marché (Alpress[®], Chronadate[®], Ozidia[®]).

Ces comprimés sont constitués d'un noyau contenant le principe actif et sont enrobés par un polymère imperméable aux molécules autres que l'eau : la présence d'un agent osmotique comme le chlorure de sodium dans le noyau entraîne un appel d'eau dans le comprimé, ce qui augmente la pression interne. Le principe actif solubilisé est alors expulsé à l'extérieur, au travers d'un orifice percé au laser.

Par ailleurs, se développent également des comprimés flottants qui sont constitués d'un polymère capable de gonfler en présence d'eau pour donner une masse gélifiée dont la densité est inférieure à 1 (celle de l'eau) ; un tel comprimé, administré par voie orale, pourra demeurer dans l'estomac tant qu'il y aura suffisamment de liquide (Ganzengel, 2000).

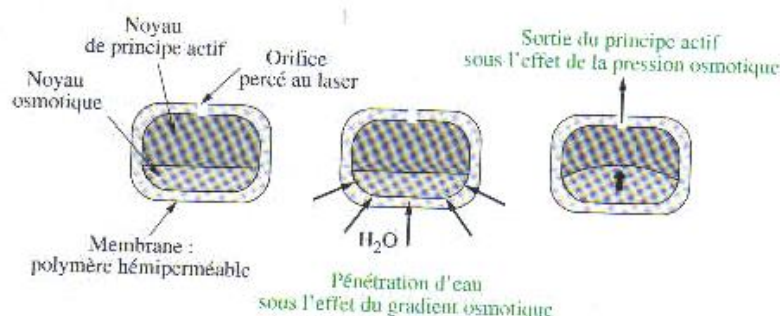


Figure I.3 : description schématique et principe de libération des comprimés osmotiques du type Oros-Push Pull. (Ganzengel, 2000).

I.3.2. LES ADJUVANTS :

Les polymères sont utilisés depuis de nombreuses années comme excipients classiques que ce soit dans le processus de fabrication ou pour protéger le médicament de la dégradation lors du stockage. Le choix judicieux des excipients est également nécessaire pour renforcer le comportement in vivo et la posologie. Donc on peut dire que la Désintégration, la libération du médicament sa dissolution, l'absorption et la biodisponibilité peut, dans une certaine mesure, être contrôlées par le choix des excipients. Par exemple la cellulose microcristalline en alternative avec les hydrates de carbone est souvent utilisée comme diluants lors de la fabrication des comprimés. Elle est aussi utilisée avec l'amidon comme agents désintégrant. Le polyvinyle pyrrolidone et l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) sont utilisés comme liants. Parfois, le comprimé doit être revêtu d'un film polymérique afin de le protéger de la dégradation, pour masquer un goût désagréable ou alors pour améliorer l'élégance de la formulation (Hogan, 1995 ; Van savage et *al.*, 1995).

I.3.2.1. LES DILUANTS :

Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est suffisante pour faire un comprimé de taille convenable. Ce sont des poudres inertes qui peuvent être choisies dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir absorbant ou adsorbant, neutralité, acidité ou alcalinité, ... ils peuvent être extrêmement divers : amidons, lactose, sels minéraux...

I.3.2.2 LES AGGLUTINANTS OU LIANTS :

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec soit le plus souvent en solution (ou pseudo-solution) aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces. Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gommés arabique et adragantes, méthylcellulose et carboxyméthylcellulose, gélatine, amidons (très utilisées sous forme d'empois mais aussi à l'état sec), PEG 4000 et 6000 en solution alcoolique et surtout en poudre pour la granulation sèche, polyvidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

I.3.2.3 LES LUBRIFIANTS :

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication :

- amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant)
- diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir antiadhérant)
- réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain de pouvoir (pouvoir anti-friction).

A ces trois rôles importants vient s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux, aux comprimés. Les différents lubrifiants utilisés possèdent ces propriétés à des degrés divers. En général le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : 0.5 à 2 % du grain habituellement. Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression. Presque tous les lubrifiants sont hydrofuges. En excès ils réduisent la cohésion des comprimés (Le hir et *al.*, 2008).

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissant) on peut citer: le talc, les amidons, les poudres de silices, l'acide stéarique,... Comme lubrifiant de compression (antiadhérents et anti-frictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, des huiles (risque de tache dans les comprimés), etc. Comme lubrifiants solubles, on emploie les PEG de haut poids moléculaire, le benzoate de sodium, etc.

I.3.2.4 LES DÉLITANTS OU DÉSAGRÉGEANTS :

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs, Ce sont :

- soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosoluble si le principe actif est un peu soluble dans l'eau et vice versa). Exemple : les produits cités comme diluants ;
- soit des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain juste avant la compression (proportion de 2 à 5 %). Ex. : amidons en poudre, carboxyméthylcellulose,

poudre de silice, poudre de cellulose...
-soit des mélanges effervescents. Dans ce cas le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. Il s'agit surtout du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide (Le hir et *al.*, 2008).

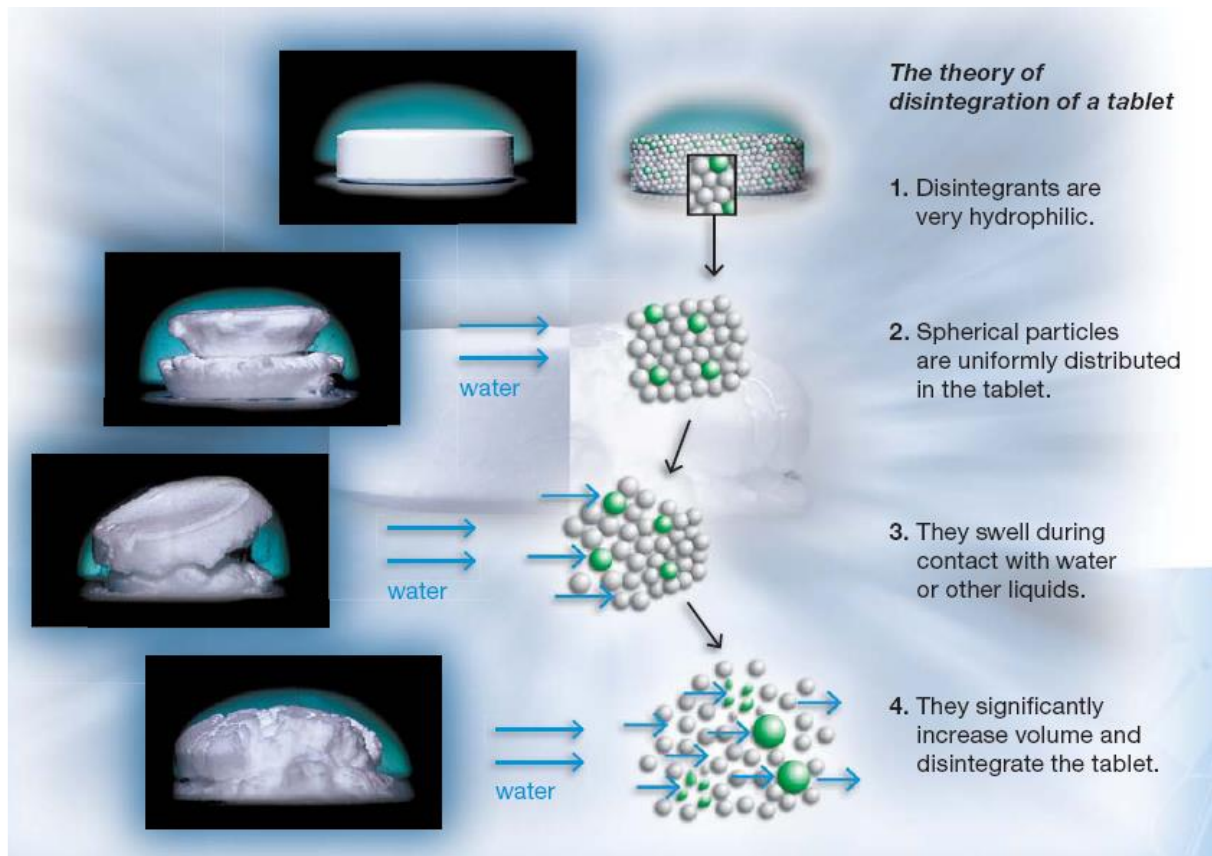


Fig I.4 : Théorie de la désagrégation d'un comprimé (BASF).

I.3.2.5. AUTRES TYPES D'ADJUVANTS :

- **Mouillants :**

Pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants on peut ajouter des surfactifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

- **Substances tampons :**

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations de pH au cours de la conservation, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Ex : sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de sodium, acides aminés (glycocolle)

- **Colorants :**

Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre différents comprimés. Le colorant est introduit dans le mélange de poudres soit à l'état sec, soit en solution aqueuse ou alcoolique. Sa répartition régulière est un problème délicat.

- **Aromatisants :**

Leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables ; pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.

- **Absorbants et adsorbants :**

Ils sont rajoutés pour retenir certains principes volatils.

Le choix des adjuvants est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus les différents adjuvants n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte des incompatibilités possibles, du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler, à croquer, ...) et aussi de la méthode de dosage du principe actif (l'excipient ne doit pas trop gêner ce dosage).

Le choix de la proportion d'adjuvants à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, etc. un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu trop de liants retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable, etc.

La mise au point d'une formule de comprimé est particulièrement délicate lorsque le poids de principe actif est tel que la marge pour l'addition des adjuvants est faible.

Le choix du moment de la fabrication auquel doit être ajouté chaque adjuvant a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition. Dans le cas de la granulation par voie humide les diluants sont mélangés avec le principe actif, les liants introduits habituellement dans le liquide de mouillage tandis que les délitants et les lubrifiants qui doivent se répartir à la surface des grains peuvent être ajoutés à ces derniers juste avant la compression ; dans le cas de la granulation sèche, tout peut être mélangé ensemble sauf le lubrifiant qui peut être ajouté au grain (Le hir et *al.*, 2008).

I.3.3. FABRICATION DES COMPRIMÉS

I.3.3.1. PRINCIPE GENERAL DE FABRICATION D'UN COMPRIME :

Le comprimé est obtenu par la compression d'une poudre contenant le(s) principe(s) actif(s), cette poudre doit posséder les propriétés granulométriques et mécaniques spécifiques de façon à assurer un remplissage optimisé de la chambre à compression, une agglutination suffisante des particules entre elles tout en garantissant un délitement aisé dans le tractus gastro-intestinal. Pour faciliter cette opération industrielle, des adjuvants (diluants, agglutinants, lubrifiants...) sont ajoutés aux principes actifs. Avant la compression, adjuvants et principe(s) actif(s) subissent un traitement préalable (granulation). Le mélange prêt à être compressé doit présenter des garanties de fluidité (régularité du remplissage de la chambre de compression), d'homogénéité, de compressibilité (Vaubourdolle, 2013).

Très peu de substances sont directement compressibles. En règle générale il faudra leur adjoindre des adjuvants et des excipients et pratiquer une opération particulière qui est la granulation. Elle permet d'obtenir les qualités essentielles du comprimé : cohésion suffisante entre les grains et délitement facile (Mathieu et *al.*, 2016).

Il existe trois modes de fabrication des comprimés : (Le hir et *al.*, 2009)

- Par compression directe
- Par compression après granulation sèche
- Par compression après granulation humide

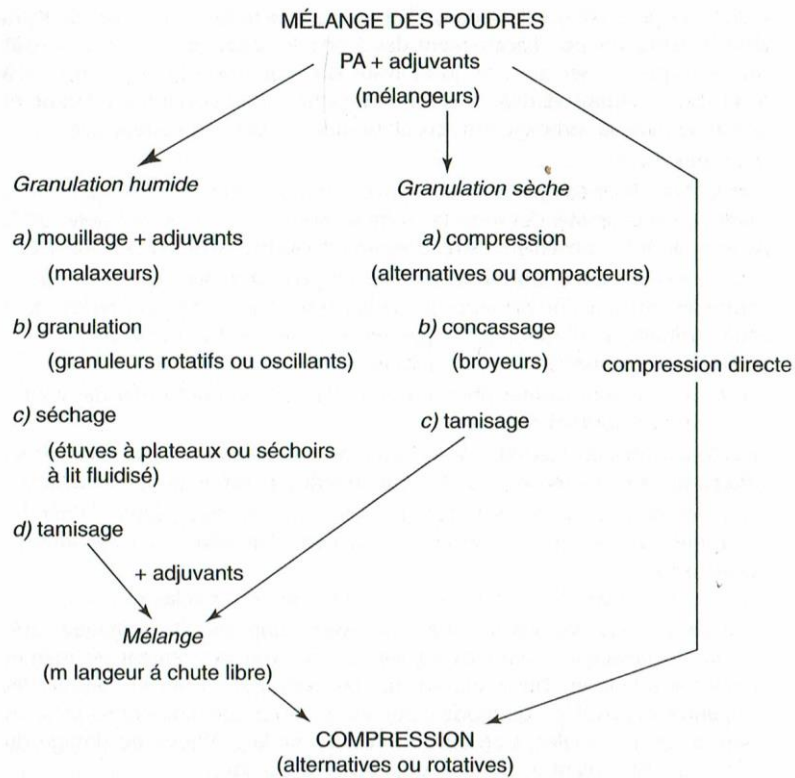


Figure I.5 : Différentes possibilités de fabrication des comprimés (Le hir et *al.*, 2009).

Quel que soit le mode de fabrication choisi, la formule est composée de mêmes adjuvants de fabrication. La différence entre ces modes provient du moment d'introduction de ces adjuvants.

La formule générale d'un comprimé est la suivante : comprimé = PA + diluants + liants + délitants (désintégrants) + lubrifiants.

I.3.4. OPERATIONS PHARMACEUTIQUES :

I.3.4.1. LE MELANGE DES POUDRES :

C'est une opération fondamentale dont l'objectif est de rendre aussi homogène que possible l'association de principe(s) actif(s) avec une partie des adjuvants, c'est-à-dire que chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation (Le hir et *al.*, 2009).

➤ Facteurs intervenant dans un mélange de poudres : (Le hir et *al.*, 2009)

L'idéal pour qu'il n'y ait pas tendance à la séparation, est de mélanger des poudres dont les propriétés sont très voisines. Parmi les facteurs qui favorisent la séparation, il y'a surtout les différences de tailles, de formes et les différences de densité.

Granulométrie (taille) : c'est le facteur le plus important pour l'obtention d'un mélange homogène. On a intérêt à mélanger des particules de mêmes dimensions et pour cela il est nécessaire de broyer convenablement les matières premières et de les tamiser éventuellement avant d'effectuer le mélange.

Densité : la densité de chacun des constituants influe aussi sur la stabilité du mélange. Les particules les plus lourdes tendent à descendre au fond des récipients tandis que les plus légères remontent à la surface.

Les proportions des différents composants : l'homogénéité rigoureuse d'un mélange de poudre est plus difficile à obtenir si l'un des composants s'y trouve en faible proportion par rapport aux autres. C'est le cas des principes médicamenteux très actifs qu'il est nécessaire de diluer dans une grande quantité de poudre inerte.

Dans les mélanges complexes comportant des constituants en proportions diverses, il faut commencer par mélanger entre eux les principes qui sont en faible proportion puis ajouter progressivement les autres.

I.3.4.2. LA GRANULATION : DU MELANGE DE POUDRE

C'est un procédé d'agglomération et de densification des poudres qui présente plusieurs avantages :

- Garantit le maintien de l'homogénéité du mélange pulvérulent constitué de PA et des excipients initialement atteinte lors de l'opération de mélange en évitant le phénomène de séparation de particules de densités différentes lors des opérations de transfert vers la presse à

comprimer ainsi que lors de l'opération de compression elle-même permettant ainsi l'obtention d'un dosage reproductible de l'unité de prise ;

- Assure un bon écoulement, rapide et régulier du mélange dans les gélules ou encore la chambre de compression de sorte à permettre des cadences de productions élevées tout en garantissant une parfaite régularité de masse des unités de prise
- Facilite la compression par une première densification

La granulation est une opération largement utilisée dans le domaine pharmaceutique. Elle peut être mise en œuvre afin d'atteindre plusieurs objectifs :

- Permet l'obtention d'une forme galénique à part entière : la forme « granulé » essentiellement destinée à la voie orale sous forme de solution ou de suspension obtenue extemporanément par reconstitution à partir de la forme sèche et d'eau ;
- Permet d'améliorer les conditions de remplissage des gélules ;
- Permet une compression optimale en constituant une étape intermédiaire dans la séquence des opérations menant à la forme « comprimé » (Wehrlé, 2012).

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y ait moins d'air possible entre les particules. La présence d'air en proportion importante gênerait la compression.

Les deux modes de granulation les plus utilisés sont la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche

➤ **Granulation par voie sèche :**

- Elle concerne les PA sensibles à la chaleur ou à l'humidité. Elle consiste en une première compression produisant des comprimés de qualité insuffisante (notamment en termes de cohésion). Ces comprimés sont transformés en granulés secs en général par broyage et calibrés. Ces grains peuvent alors subir avec succès la compression finale et conduire à des comprimés de qualité satisfaisante (Wehrlé, 2012).

➤ **La granulation par voie humide :**

Utilisée lorsque les PA supportent l'action de la chaleur et celle de l'humidité. C'est une opération complexe qui comporte plusieurs phases :

- *Humidification ou mouillage*: qui consiste à additionner un liquide de mouillage généralement composé d'un solvant et d'une substance possédant des propriétés agglutinantes appelée liant, qui après évaporation du solvant agglutine les particules entre elles pour donner des grains. Les principaux liants utilisés sont : la polyvidone (liant de référence), des dérivés de cellulose (méthylcellulose), des amidons sous forme d'empois, la gélatine, des gommes (arabiques et adragante), des alginates.

- *Granulation proprement dite* : cette opération s'effectue au moyen de « granulateurs » dont le rôle est de soumettre la masse humidifiée à une pression mécanique qui la fait passer de force à travers une surface perforée.

- *Séchage* : le granulé humide subit un séchage.

- *Tamissage* : il est nécessaire d'effectuer un tamissage qui permet d'avoir des grains de dimensions bien déterminées (Le hir et *al.*, 2009).

Quelle que soit la méthode, le grain obtenu doit être formé de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre de compression se fasse aussi régulièrement que possible.

Avant la compression sont ajoutés les derniers adjuvants (lubrifiants, délitant).

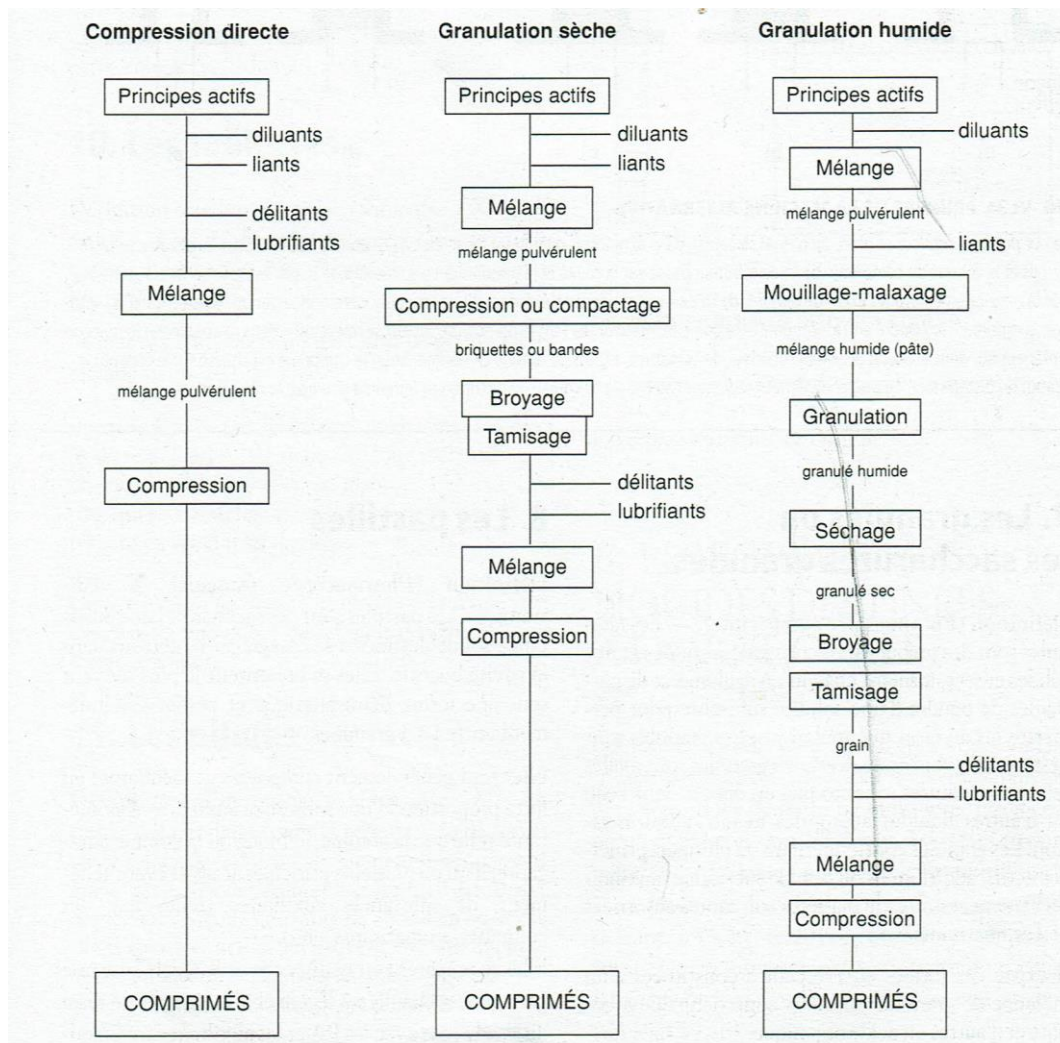


Figure I.6 : Schématisation de la fabrication des comprimés non enrobés (Chansellé et *al.*, 2004).

I.3.4.3. LA COMPRESSION :

La compression est une opération qui consiste à transformer un mélange (poudre pour compression directe ou grain) en comprimé qui devra subir d'autres opérations avant sa mise sur le marché (conditionnement) (Wehrlé, 2012).

C'est une opération uniquement industrielle, exécutée avec des machines à compresser alternatives ou rotatives.

➤ **Compression sur machine alternative :**

a) Description de la presse : les pièces les plus importantes sont : (Le hir et *al.*, 2009 ; Mathieu et *al.*, 2016)

- *La matrice* : pièce fixe percée d'un trou cylindrique vertical destiné à recevoir le grain ;
- *Les poinçons mobiles* : le poinçon inférieur, réglable, permet de déterminer le volume du grain nécessaire à un comprimé ; le poinçon supérieur, réglable, assure la dureté du comprimé (plus il descend dans la matrice, plus le comprimé est dur) ;
- *La trémie et le sabot* : assurent l'alimentation en grain. La trémie est un réservoir en forme d'entonnoir destinée à contenir le grain, le sabot qui est prolongement de la trémie amène entre chaque compression, le grain au-dessus de la chambre de compression.

b) Cycle de compression : (Le hir et *al.*, 2009 ; Mathieu et *al.*, 2016)

1- *Remplissage* :

- Le poinçon supérieur est relevé,
- Le poinçon inférieur est en position basse (position réglée avec précision par un système de vis pour laisser libre un volume déterminé appelé chambre de compression),
- Le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression qui est donc remplie de grain par simple écoulement.

2- *Arasage* : le sabot se déplace horizontalement et enlève le grain superflu.

3- *Compression* : les poinçons supérieurs descendent dans la matrice en comprimant le grain sur les poinçons inférieurs qui restent fixes.

4- *Ejection* :

- Le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale,
- Le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice,
- Le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers une goulotte d'évacuation et remplit simultanément la chambre de compression pour l'opération suivante.

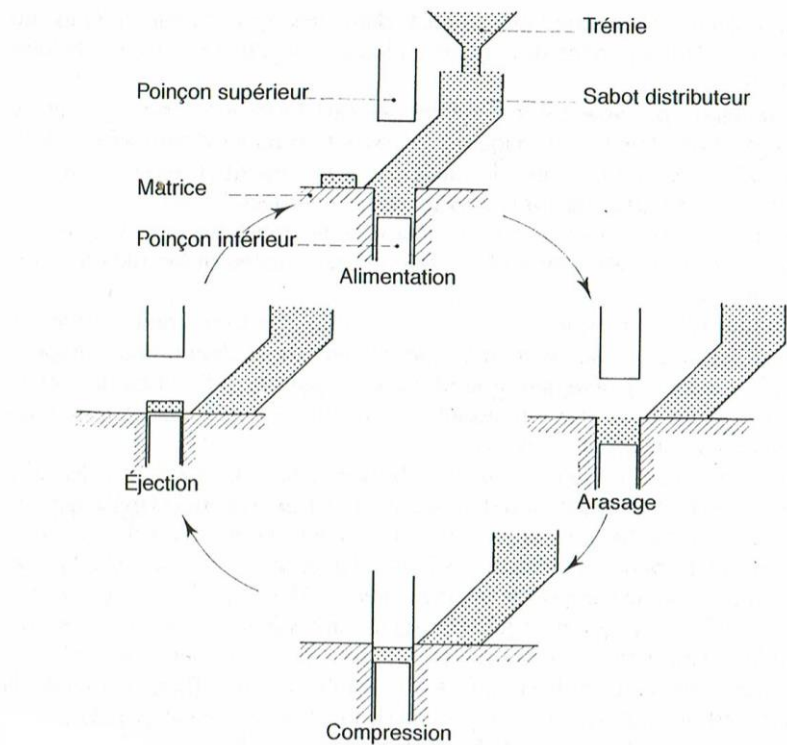


Figure I.7 : Différentes phases de la compression sur machine alternative (Le hir et *al.*, 2009).

Le réglage de la masse et de la dureté des comprimés se fait de la façon suivante : (Le hir et *al.*, 2009).

- *La masse* : le volume de la chambre de compression est ajusté en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un comprimé au poids désiré. La régularité de poids des comprimés dépend de la texture du grain qui doit d'écouler très régulièrement et très rapidement de façon à remplir la chambre de compression de manière toujours identique. Cela suppose que la densité du grain soit toujours la même du début à la fin de l'opération et que sa fluidité soit suffisante.
- *La dureté* : elle est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descend et plus le comprimé est dur.

➤ **Compression sur machine rotative :** (Wehrlé, 2012 ; Vaudourdolle, 2013 ; Le hir et *al.*, 2009)

Dans ce cas, le système d'alimentation de la chambre, c'est-à-dire le sabot demeure immobile. Mais l'ensemble matrice et jeux de poinçons est en revanche mobilisé.

Un plateau circulaire horizontal ou couronne tournant autour de son axe constitue le support des matrices dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre.

A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps qu'elle.

Au cours de chaque révolution, chaque système matrice-poinçons passe devant différents postes : remplissage sous le rabot, arasage, compression, éjection.

La position des poinçons aux différents postes est réglée au moyen de **rampes fixes**.

La compression est obtenue par passage entre deux **galets d'acier** qui obligent les poinçons à se rapprocher en exerçant une forte pression sur le grain.

Le réglage du volume de la chambre de compression (donc du poids) se fait en ajustant la position de la rampe de guidage inférieure à l'endroit où le système matrice-poinçon passe au poste de remplissage.

L'ajustement de la dureté se fait donc en réglant l'écartement des deux galets.

La compression est moins brutale que sur une machine alternative et le rendement plus important.

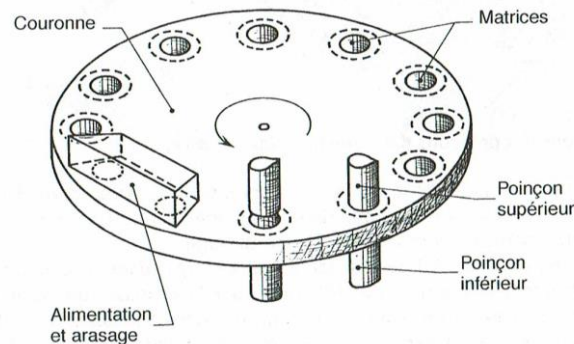


Figure I.8 : Machine à comprimer rotative (Le hir et *al.*, 2009).

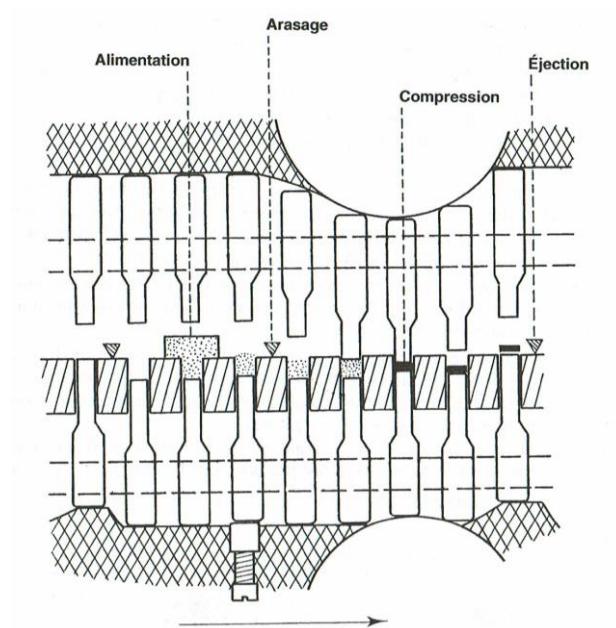


Figure I.9 : Déplacement des poinçons dans une machine rotative (Le hir et *al.*, 2009).

I.3.5. CONTRÔLE ET ESSAIS SUR LE COMPRIME :

Les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, sur les phases intermédiaires en cours de fabrication et sur les produits finis.

I.3.5.1. Matières premières :

En plus du contrôle d'identité et de pureté des principes actifs et des adjuvants, il est important pour les comprimés de vérifier que les **propriétés physiques** et **mécaniques** des matières premières, en particulier la granulométrie des poudres, répondent à certaines exigences établies en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré (Le hir et *al.*, 2009).

I.3.5.2. En cours de fabrication :

Des contrôles sont effectués sur le grain puis sur les comprimés au cours de compression.

a. Sur le grain : (Le hir et *al.*, 2009)

Les essais réalisés sur le grain en cours de fabrication sont au nombre de trois :

- Vérification de *l'homogénéité* du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai ;
- Dosage de *l'humidité résiduelle* après l'étape de dessiccation de la granulation par voie humide :
 - Si elle est trop élevée : l'écoulement dans la chambre de compression se fait mal et le comprimé colle à la matrice et aux poinçons,
 - Si elle est trop faible : la cohésion des comprimés est insuffisante et ils sont plus friables.
- Contrôle de la *fluidité* du grain : celle-ci est essentielle pour le remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

b. Sur le comprimé : (Le hir et *al.*, 2009)

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés. Sur les échantillons on vérifie que ni la dureté ni la masse ne varient.

- La dureté : si la dureté évolue, il faut effectuer un réglage des poinçons.
- La masse : on vérifie le poids moyen d'un échantillon de quelques comprimés. Cette masse doit rester entre les limites fixées au départ.

I.3.5.3. Sur les comprimés terminés : (Vaudourdolle, 2013 ; Le hir et *al.*, 2009)

Les essais suivants sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés.

- *Uniformité de masse* : cet essai n'est exigé que pour les comprimés non enrobés puisque pour les comprimés dragéifiés, les variations de poids de la couverture peuvent être très importantes. Selon des limites variables en fonction du poids, l'écart est de :

- + ou - 10% si le comprimé a une masse inférieure à 80mg ;
- + ou - 7.5 % si la masse est comprise entre 80 et 250mg ;
- + ou - 5% pour une masse excédant 250 mg.

- *Uniformité de teneur*.

- *Contrôle macroscopique* : par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface du comprimé doit être lisse et brillante.

- *Dimensions* : vérification du diamètre et de l'épaisseur du comprimé.

- *Dureté ou résistance à la rupture* : l'essai consiste à faire subir au comprimé une pression constante jusqu'à écrasement à l'aide d'un appareil constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe. On note au moment de la rupture la force exercée à un newton près.

- *Friabilité et résistance à l'usure* : les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

- *Sécabilité* : cet essai doit être réalisé sur les comprimés comportant une ou deux barres de cassure. Il faut vérifier sur un certain nombre de comprimés que les fractions sont de masses à peu près égales.

- *Temps de désagregation ou de délitement* : cet essai se fait sur six comprimés prélevés sur chaque lot de fabrication.

L'appareil utilisé par la *Pharmacopée européenne* est constitué par six tubes en verre de 77,5mm de long et 21.5mm de diamètre intérieur, chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique. Les tubes sont maintenus verticaux sur deux plaques percées de 6 trous. Sous la plaque inférieure se trouve une toile métallique inoxydable. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical

d'une amplitude de 50 à 60 mm : 30+- 2 déplacements (montée et descente) par minute. L'ensemble est plongé dans l'eau à 37 +- 1°C.

Pour l'essai, on place un comprimé puis un disque dans chaque tube, au bout de 15 minutes, il ne doit rester aucun résidu sur les grilles.

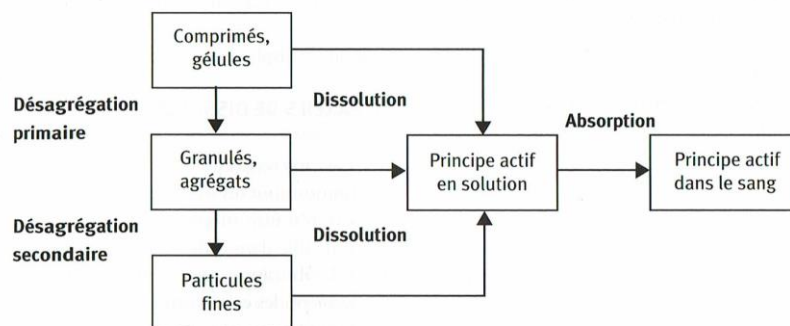
- *Vitesse de dissolution* :

« 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 » (Wehrlé, 2012)

« La vitesse de dissolution c'est la vitesse à laquelle le principe actif passe en solution » (Le hir et *al.*, 2009).

« L'essai de dissolution est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. » (Wehrlé, 2012)

Les formes solides orales subissent une destruction de leur structure après leur administration. Le délitement conduit à la formation de granulés qui se désagrègent à leur tour pour former une poudre fine qui se dissout dans le milieu environnant. La désagrégation est donc une condition généralement nécessaire mais non suffisante pour la libération du principe actif qui ne peut être absorbé qu'une fois dissous (Wehrlé, 2012)



Figure

I.10 : Processus de désagrégation, dissolution et absorption d'une forme orale solide (Wehrlé, 2012).

Pour l'essai de vitesse de dissolution des comprimés, la pharmacopée propose quatre procédés : l'appareil à palette, l'appareil à panier, l'appareil à pistons et la cellule à flux continu (Le hir et *al.*, 2009).

Appareil à palette tournante : (Wehrlé, 2012 ; Le hir et *al.*, 2009)

Le récipient contenant le milieu de dissolution est cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité nominale de 1000 mL, en verre ou en autre matériau transparent approprié. Le récipient est muni d'un couvercle servant à limiter l'évaporation, qui comporte un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que plusieurs autres orifices permettant l'introduction du thermomètre et des dispositifs de prélèvement.

L'agitateur est constitué par une tige verticale à l'extrémité inférieure de laquelle est fixée une palette ayant la forme d'une portion de cercle. La distance entre la base de la palette et le fond intérieur du récipient est de 25 ± 2 mm. L'extrémité supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse.

Le récipient est rempli de milieu de dissolution et la forme pharmaceutique est introduite dans le réacteur au début de l'expérimentation. Un bain d'eau avec thermostat permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, le produit à étudier doit rester au fond du récipient à distance de la palette et la dissolution est assurée par l'agitation de la palette.

Appareil à panier tournant : La palette est remplacée par un panier cylindrique grillagé dans lequel est placée l'unité à essayer (Le hir et *al.*, 2009)

Cellule à flux continu : (Wehrlé, 2012)

Le milieu de dissolution provenant d'un réservoir traverse une cellule dans laquelle est déposée la forme pharmaceutique. La dissolution est assurée par le passage du milieu de dissolution. Le milieu chargé en PA est récupéré dans un collecteur.

Le système fonctionne en circuit ouvert, du solvant neuf est amené en permanence.

La cellule à flux continu est plus particulièrement destinée à étudier les formes à libération modifiée.

Appareil à pistons : (Le hir et *al.*, 2009)

L'appareil est constitué d'un jeu de vases cylindriques et d'un jeu de pistons dans lesquels sont introduits les comprimés. Les pistons sont animés d'un mouvement vertical alternatif à l'intérieur des vases.

- *Essais de conservation :* des essais de conservation sont réalisés en reconduisant ces divers contrôles après stockage des comprimés dans des conditions de température, d'humidité, d'éclairage, etc. (Vaubourdolle, 2013).

I.3.6. LA COMPRESSION DIRECTE :

La compression directe est en principe la méthode la plus simple pour réaliser des comprimés pharmaceutiques puis qu'elle s'affranchit de l'étape de granulation.

I.3.6.1. PRINCIPE DE LA COMPRESSION DIRECTE :

Le principe de cette méthode est de procéder à un mélange à sec des composants en une ou plusieurs étapes et de comprimer directement ce mélange. La compression directe est basée sur l'utilisation d'excipients et parfois de substances actives dont les qualités rhéologiques et mécaniques induites par une fonctionnalisation appropriée (c'est-à-dire en mise en forme adaptée à l'utilisation ultérieure), confèrent à l'ensemble du mélange principe actif-excipients les performances requises. Les qualités propres aux matières utilisées en compression directe concernent essentiellement leur écoulement, leur aptitude au mélange et leurs propriétés en compression. Bien que la compression directe soit la méthode la plus simple et la plus économique, elle ne peut s'appliquer que très rarement quand la concentration de la substance active dépasse environ 20% de la totalité du comprimé (Rippie, 1986).

Le meilleur domaine d'application de la compression directe est la formulation de comprimés renfermant un faible dosage médicamenteux : dans ce cas même si le principe actif possède des caractéristiques défavorables d'écoulement et de compression elle est diluée dans le mélange à comprimer par des excipients spécialement adaptés aux besoins de la compression directe.

I.3.6.2. PROPRIÉTÉS DES EXCIPIENTS UTILISÉS LORS DE LA COMPRESSION DIRECTE :

Les principales propriétés technologiques des excipients pour compression directe sont les suivantes : (Vaizoglu, 1999)

1. Une bonne aptitude à la compression pour assurer l'acquisition de cohésion des particules sous l'effet de la pression en présence du plus grand nombre de substance active.
2. Un écoulement aisé.
3. Une bonne aptitude au mélange.
4. Une faible sensibilité aux lubrifiants.
5. Une aptitude à incorporer des pourcentages élevés de principes actifs.
6. Une disponibilité sous des distributions granulométriques différentes, adaptées à la granulométrie des différents principes actifs.

Le principe de la fabrication est très simple mais la réalisation est en fait assez complexe : il ne suffit pas de placer la dose de poudre destinée à faire un comprimé dans la matrice d'une machine et de la comprimer entre deux poinçons. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

1. Le grain doit d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et d'autre part être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après la compression et donner ainsi un comprimé solide non friable. Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le grain adhère aux poinçons et à la matrice ou que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif (Hogan, 1995).

En fait peu de principes actifs peuvent être comprimés directement, parmi ceux qui le sont on peut les citer : le chlorure et le bromure de sodium, l'iodure de potassium, le chlorure d'ammonium, l'acide borique, l'hexaméthylènetétramine...etc.

Les phénomènes qui interviennent dans la possibilité d'une compression sont complexes mais de mieux en mieux connus. On sait que la forme cristalline a son importance, parmi les produits qui se compriment sans adjuvants, beaucoup cristallisent dans le système cubique. La taille des cristaux intervient aussi : le permanganate de potassium n'est directement comprisable que pour une certaine dimension de cristaux.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois la présence d'adjuvants et un traitement spécial « la granulation » pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés, qui sont :

- Une suffisante cohésion entre les grains.
- Un délitement facile.

La formulation des comprimés pharmaceutiques obéit à des contraintes technologiques et biopharmaceutiques : un comprimé conventionnel doit posséder à la fois une structure suffisamment cohérente à l'état solide et une structure aisément destructible au contact des fluides aqueux du tractus gastro-intestinal. Le schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé est illustré ci-dessous :

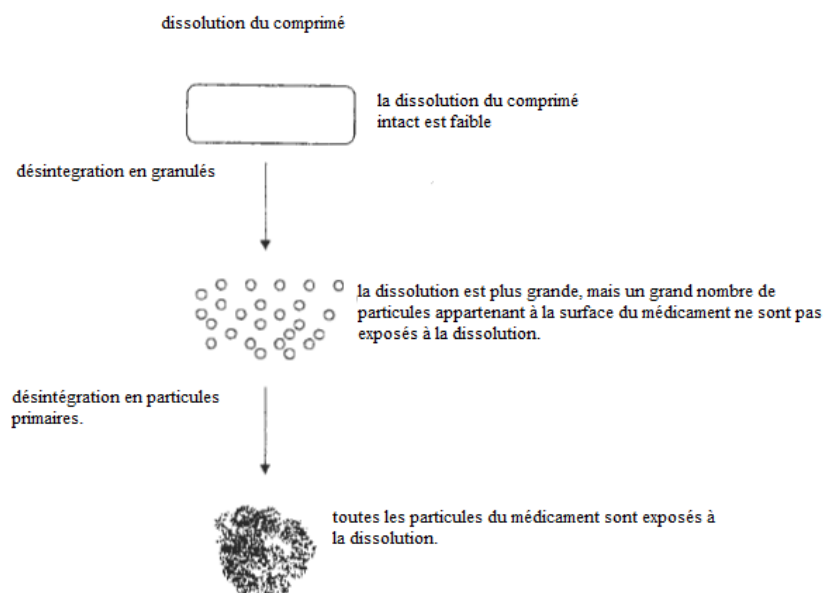


Figure I.11 : schéma de mise à la disposition d'une substance active après administration d'un comprimé.

2. Un comprimé doit donc posséder non seulement une résistance mécanique lui permettant de résister aux manipulations après la compression mais encore une structure poreuse dans laquelle pourront pénétrer les fluides digestifs : ces contraintes sont évidemment antagonistes puisque une force de compression suffisante doit être appliquée pour obtenir une bonne résistance mécanique et que la porosité du comprimé diminue quand la force de compression augmente (Rossetto, 1998).

Il existe également des antagonismes au niveau de l'action de certains excipients : les agents liants facilitent la liaison interparticulaire lors de la compression tandis que les lubrifiants sont souvent anti-liants et affaiblissent la liaison interparticulaire et par conséquent la résistance mécanique des comprimés garantissant des qualités optimales tant du point de vue technologique, une matière à compresser que ce soit une poudre ou un granulé doit posséder intrinsèquement au moins deux propriétés :

- I. Un écoulement libre suffisant de la matière dans la trémie distributrice (figure I.12) puis du sabot d'alimentation (figure I.8) et enfin des matrices des presses rotatives.

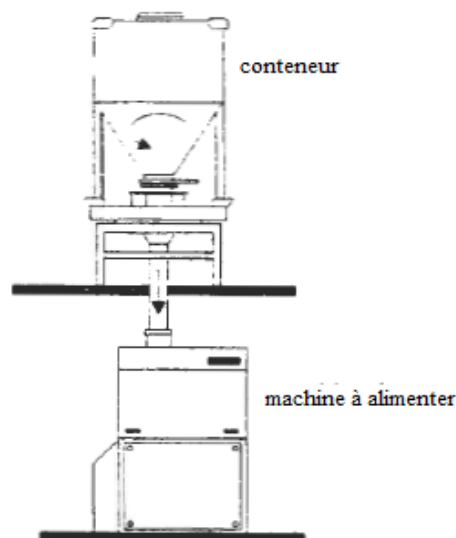


Figure I.12 : Alimentation gravitaire avec aide à l'écoulement.

Cet écoulement doit être libre sous l'effet de la pesanteur et ne pas donner lieu à un dé-mélange dans la trémie conduisant à une séparation des constituants.

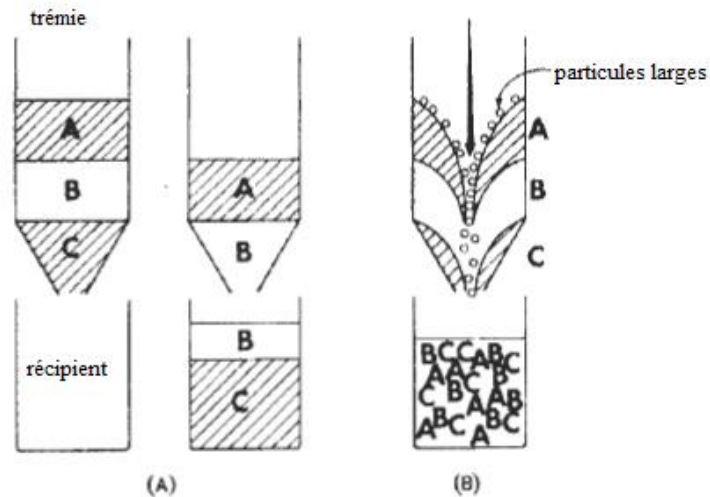


Figure I.13 : Ségrégation par l'écoulement à partir d'une trémie ou un mélangeur

Parmi les méthodes permettant d'évaluer les caractéristiques d'écoulement des poudres, la mesure de l'angle de repos, les mesures de cisaillement (cellule de Jenike), les mesures de débit d'écoulement et de taux de tassement (indice d'Hausner) sont décrites dans des pharmacopées et utilisées dans les laboratoires pharmaceutiques de préformulation et de développement (Hogan, 1995 ; Rossetto, 1998).

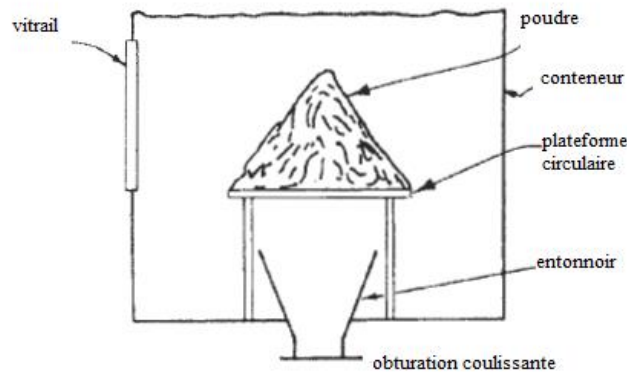


Figure I.14 : Schéma représentant l'appareil de mesure de l'angle de repos

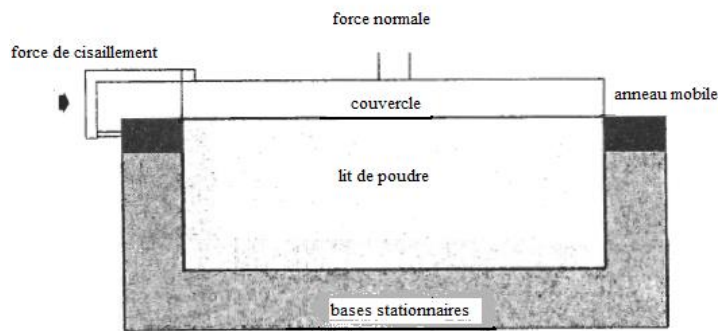


Figure I.15 : Cellule de cisaillement de JENIKE

Les problèmes d'écoulement habituellement rencontrés sont dus à la taille et à la forme des particules. Par exemple les particules de formes sphériques donnent des poudres s'écoulant facilement ; au fur et à mesure qu'on s'écarte de la sphéricité, l'aptitude à l'écoulement de la poudre diminue (Rossetto, 1998). Malheureusement, beaucoup de matières actives sont constituées de particules fines et de forme irrégulière ce qui leur confère un caractère cohésif.

L'aptitude à l'écoulement d'une poudre ou d'un granulé à travers un orifice dépend également de la taille des particules ou des grains ; la vitesse d'écoulement est liée à la taille des particules par le profil représenté dans la figure ci-dessous, où on observe un maximum pour une taille optimale qui dépend de la nature de la matière et quand la taille particulaire descend en-dessous d'une valeur critique, l'écoulement libre s'annule à cause des forces d'interaction particulaire qui l'emportent sur les forces d'attraction dues à la pesanteur (Gibson, 2002).

L'évaluation de la masse volumique apparente d'une poudre ou d'un granulé avant et après tassement permet de prévoir l'aptitude de la matière à se réorganiser dans les matrices de compression. L'indice de tassement qui établit un rapport entre le volume de la poudre avant et après tassement est également une méthode de mesure de l'aptitude de l'écoulement.

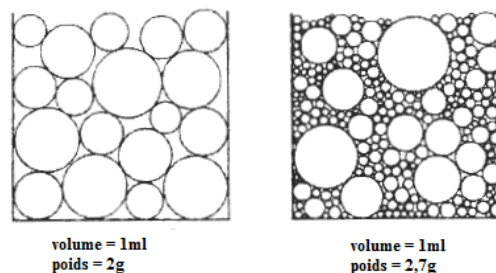


Figure I.16 : Effet de la taille des particules sur la distribution de la masse volumique de la poudre.

II. Une aptitude à former un compact cohérent sous l'effet d'une force de compression modérée.

Trois comportements schématisés dans la figure ci-dessous peuvent être identifiés : le comportement élastique, le comportement plastique et la fragmentation (Delattre, 2003).

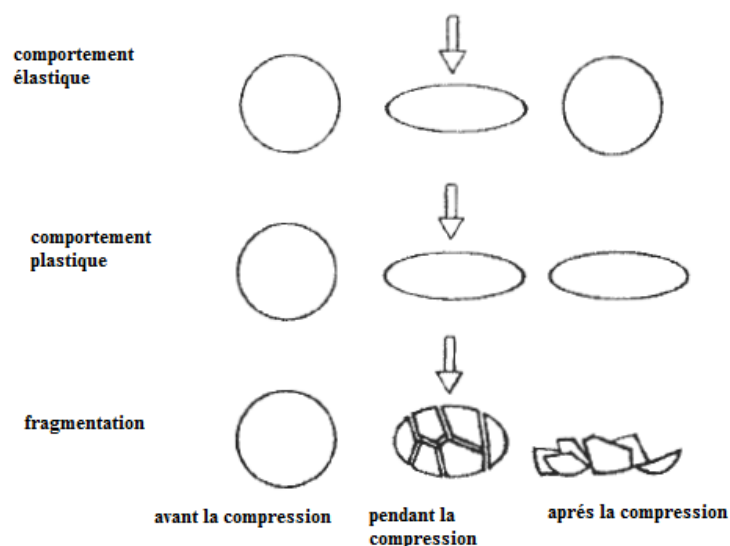
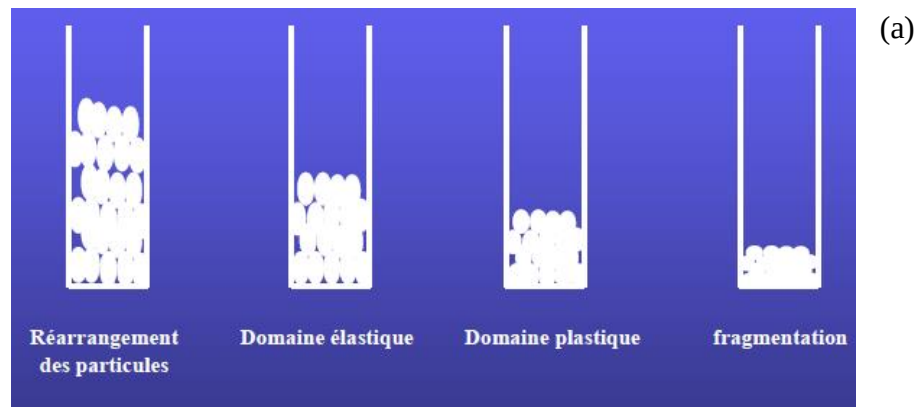


Figure I.17 : Schémas illustrant les différents processus qui ont lieu lors de la compression.

a) : Visualisation de la répartition des particules lors de la compression.

b) : Différents comportements des particules lors de la compression.

Le comportement élastique est responsable d'accidents de fabrication connus sous le nom de clivage se manifestant par la séparation d'une ou plusieurs couches au sein du comprimé. (Delattre, 2003).

Conclusion :

Les formes solides regroupent principalement les comprimés. Ce sont les formes les plus répandues, elles représentent plus de 50% des médicaments utilisés en France. Pour ces formes orales solides, il est important de souligner que la phase (pharmacocinétique) d'absorption est précédée de deux phases galéniques :

- la désaggrégation ;
- la dissolution (Khaldi et *al.*,2012).

CHAPITRE II. THERAPEUTIQUES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Introduction :

L'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique. En effet, elle est devenue un des motifs de consultation les plus fréquents, représentant la première cause de prescription médicamenteuse. La gravité de l'hypertension artérielle réside dans ses complications : cérébrales, cardiaques et rénales. Dans la majorité des cas (environ 90%), on ne retrouve aucune étiologie : c'est l'hypertension artérielle essentielle ou primitive. Dans environ 10% des cas, on retrouve une cause secondaire (Hypertension artérielle secondaire) (Attias et *al.*, 2016).

II.1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE :

II.1.1. GENERALITES :

L'hypertension artérielle constitue un facteur important de risque cardio-vasculaire. Celui-ci est d'autant plus élevé que lui sont associés l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète, l'absorption d'alcool, l'excès pondéral et la vie sédentaire. Elle constitue un problème important de la santé publique, puisque plus du cinquième de la population des pays industrialisés est hypertendue ainsi qu'un tiers des personnes de plus de soixante ans. Selon les experts de l'OMS, on considère comme hypertendu tout individu dont la pression artérielle systolique (PAS) est égale ou supérieure à 160 mmHg et/ou la pression diastolique (PAD) est égale ou supérieure à 95 mmHg. Le normotendu est arbitrairement défini comme ayant un PAS < 140 mmHg et un PAD < 90 mmHg. Les personnes dont les chiffres tensionnels sont élevés occasionnellement, ne sont pas considérées comme hypertendues, on parle alors d'hypertension labile. La confirmation d'une hypertension est obtenue lorsque la moyenne de plusieurs mesures recueillies, au cours d'au moins deux visites est supérieure ou égale à 90 mmHg pour la PAD.

L'hypertension artérielle peut être primaire, dite également essentielle dans près de 95% des cas. Elle pourrait avoir diverses origines :

- Cardiogénique avec augmentation du rythme cardiaque et comme conséquence une élévation des résistances périphériques dans le but de lutter contre l'hyperfusion des organes ;
- Neurogénique, avec hyperactivité des centres vasopresseurs ;
- Rénale et congénitale, avec défaut d'excrétion de sodium.

Dans les autres cas, l'hypertension est dite secondaire, avec des causes diverses, qu'il conviendra de déterminer avant d'envisager un traitement. C'est ainsi qu'on peut citer :

- Hypertension iatrogène, pouvant être la conséquence d'une consommation chronique de glycyrrhizine, principe actif hypertensif de la réglisse, de l'utilisation de contraceptifs oraux chez la femme, de vasoconstricteurs en gouttes nasales ou de dérivés anorexigènes sympathomimétiques ;
- Hypertensions rénales, se rencontrant en cas de polykystoses bilatérales, de glomérulonéphrites, de pyélonéphrites chroniques, lithiases rénales, maladies rénovasculaires.
- Hypertension par coarctation ou sténose de l'aorte, entraînant une hypertension de la partie supérieure du corps et inversement une hypotension des membres inférieurs ;
- Hypertension d'origine endocrine : hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn), phéochromocytome (tumeur hypersécrétante de catécholamines surrenaliennes), syndrome de Cushing (hypersécrétion de cortisol, conduisant à une rétention de sodium et d'eau).

Le diagnostic d'hypertension essentielle étant confirmé, il convient d'instaurer un traitement dans le but d'éviter la manifestation de complications potentielles suivantes en l'absence de traitement :

- Vasculaires, avec hypertrophie de la média et augmentation du collagène conduisant à une baisse de l'élasticité de la paroi vasculaire avec aggravation de l'hypertension ;
- Cardiaques, avec élévation de la post-charge et de l'angiotensine, conduisant à l'hypertrophie ventriculaire gauche, à des troubles du rythme, à l'insuffisance cardiaque avec altération de la force contractile du myocarde ;
- Neurologiques, conséquence d'un accident vasculaire cérébral ;
- Hypertension artérielle maligne, avec hypertension très élevée, conséquence d'une exagération du fonctionnement du système rénine-angiotensine ;
- Artériopathie des membres inférieurs.

Dans le cas d'hypertension artérielle limite, le traitement médicamenteux peut être précédé par des traitements d'appoint non pharmacologiques :

- Régime alimentaire, en vue d'une réduction pondérale, avec restriction des apports en sodium, en café, en alcool et en tabac ;
- Activité physique à l'exclusion des sports violents.

Dans les autres cas, le traitement de l'hypertendu sera indispensable en vue de normaliser les chiffres de pression artérielle systolique et diastolique et de prévenir les complications (Kirkiacharian, 2010).

II.1.2. DEFINITION DE L'HTA :

Elévation de la pression artérielle au repos, atteignant ou dépassant 14 cm de Hg de pression systolique et surtout 9 cm de Hg de pression diastolique (Rose et *al.*, 1965).

Ce trouble de la circulation sanguine est caractérisé par l'élévation de la pression sanguine dans le système artériel au-dessus des limites normales, ces dernières ne sont pas fixes, mais variables avec de nombreux facteurs, dont un des plus importants est l'âge.

Pour qu'il y ait effectivement hypertension il faut que les chiffres tensionnels trouvés le soit à plusieurs reprises ; l'hypertension peut être partielle c'est-à-dire n'intéresser que la maxima ou la minima.

Elle peut être paroxystique c'est-à-dire n'exister que sous forme d'à-coup passagers au cours des quels l'élévation de la tension est souvent considérable. En fait le plus souvent l'élévation est permanente, c'est presque toujours de cette variété dont il est question quand on parle de l'hypertension, on la désigne encore sous le nom de la maladie hypertensive (Grunfeld, 1994).

II.1.3. MECANISMES DE L'HTA :

II.1.3.1. LE RÔLE DU SYSTEME NERVEUX SYMPATIQUE :

- Son rôle est évident dans l'hypertension artérielle secondaire à une hypersécrétion de catécholamines comme dans le phéochromocytome.
- Dans l'hypertension artérielle essentielle, il existerait une hypersensibilité génétique aux catécholamines : les sujets normo-tendus ayant des antécédents familiaux d'hypertension artérielle ont une réponse artérielle exagérée lors de la perfusion d'adrénaline alors qu'ils ont une réponse normale à la perfusion d'angiotensine II.
- Les catécholamines agissent directement pour augmenter la pression artérielle (augmentation du débit cardiaque, vasoconstriction artériolaire) ou en altérant la réponse rénale aux variations de la volémie.

II.1.3.2. LE RÔLE DU SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE :

- Il est évident dans les hypertensions artérielles secondaires par hyperaldostérionisme primaire ou secondaire à une hypersécrétion de rénine ou à une hypertension artérielle rénovasculaire.
- Des taux élevés et inappropriés d'angiotensine tissulaire pourraient être un facteur jouant un rôle dans l'hypertension artérielle primitive.

- Dans la population hypertendue, 30% des sujets ont une activité rénine plasmatique ARP basse, 60% ont une ARP normale et 10% seulement une ARP haute.

II.1.3.3. LE RÔLE DU SODIUM ET DU CALCIUM :

Chez les sujets présentant une hypertension artérielle primitive, il existerait :

- Un défaut d'augmentation de l'excrétion sodée et hydrique en réponse à une charge sodée, ce sont les sujets "non-répondeurs" ou "non-modulateurs".
- Une augmentation relative de la volémie et du pool sodique chez les sujets hypertendus (par rapport à leur pression artérielle), alors que les chiffres absolus sont normaux. Elle conduirait à une distension relative du lit vasculaire, d'où la nécessité de taux élevés d'angiotensine et de catécholamines.
- Des taux anormaux d'hormones natriurétiques en particulier d'ANF (facteur natriurétique auriculaire).

Une augmentation du sodium intracellulaire : cette augmentation inhibe les échanges Na^+/Ca^+ , d'où une augmentation du calcium intracellulaire, responsable d'une augmentation du tonus des cellules musculaires lisses vasculaires. Cela expliquerait l'efficacité du traitement anticalcique dans l'hypertension artérielle (Attias et *al.*, 2016).

II.2. LES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS :

Plusieurs types de médicaments, obtenus sur ordonnance, peuvent assurer un contrôle adéquat de l'hypertension artérielle. La majorité des patients ont besoin de deux médicaments ou plus pour atteindre les valeurs ciblées de pression artérielle. Voici les plus couramment utilisés.

- **DIURETIQUES** : Ils favorisent l'élimination de l'excès d'eau et de sel par l'urine. Il en existe plusieurs types, qui ont divers modes d'action.
- **BETABLOQUANTS** : Ils réduisent la fréquence cardiaque et la force d'éjection du sang par le cœur.
- **INHIBITEURS CALCIFIQUES** : Ils entraînent une dilatation des artères et diminuent l'effort cardiaque.
- **INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION**: Ils ont aussi un effet de dilatation sur les artères, en contraindant la production d'une hormone (l'angiotensine).
- **BLOQUEURS DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE (aussi appelés sartans)** : Comme la classe de médicaments précédente, ils empêchent l'angiotensine de contracter les vaisseaux sanguins, mais par un autre mécanisme d'action.

Les antihypertenseurs peuvent être répartis en huit classes selon leur mécanisme d'action : les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antihypertenseurs d'action centrale, β -adrenobloqueurs ou les beta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antihypertenseurs vasodilatateurs, les antagonistes de l'angiotensine II et les activateurs calciques. En fonction de la gravité de l'hypertension, que sont produits les médicaments antihypertenseurs pour un traitement stratégique dans un ordre précis. Il est bien entendu que cet ordre devrait être souple et ouvert à d'autres moyens, mais quelques principes généraux doivent être respectés. Les diurétiques, les beta-bloquants, ou les petites doses des inhibiteurs de l'enzyme de conversion devraient être utilisés en priorité pour réduire l'hypertension artérielle mineure. Dans le traitement d'une hypertension faible et modérée, il est recommandé d'utiliser les β -bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, la clonidine, guanabenz, guanfacine, méthyldopa, prazosine, térazosine, les inhibiteurs calciques, ou la réserpine. Dans le cas d'une hypertension modérée à sévère, il est recommandé d'utiliser l'hydralazine et des doses importantes des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Dans une hypertension grave, on utilise la guanéthidine, guanadrel, et minoxidil. Enfin, en cas d'urgence de l'hypertension, il est recommandé d'utiliser le nitroprussiate de sodium, diazoxide, triméthaphan ou labétalol. Un

principe universellement accepté dans la thérapie de l'hypertension est l'usage simultané de plusieurs médicaments qui agissent sur les régions primaires qui contrôlent la tension artérielle et il est généralement recommandé d'utiliser une combinaison de diurétiques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Le tableau ci-dessous résume les thérapeutiques de l'HTA : (Attias et *al.*, 2016).

MEDICAMENTS	PHYSIOPATHOLOGIE	POSOLOGIE
Diurétiques thiazidiques	Nariurétique : Diminution de la vomlémie Baisse de la pression artérielle.	Hydrochlorothiazide = ESIDREX ® 25 mg/j Indapamide = FLUDEX ® LP 1,5 mg/j.
Beta-bloquants	Action chronotrope négative et iontrope négative : Diminution du débit cardiaque Baisse de la pression artérielle.	Aténolol = TENORMINE ® 50 à 100 mg : 1 cp/24 h Nébivolol = TEMERIT ® : 5 à 10 mg/j en 1 prise Bisoprolol = DETENSIEL ® 10 mg/j.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Inhibition SRAA : Diminution de la vasoconstriction Baisse de la pression artérielle Blocage de la dégradation de la bradykinine (puissant vasodilatateur).	Lisinopril = ZESTRIL ® ou PRINIVIL : 20 mg/j en une prise. Ramipril = TRIATEC ® : 2,5 mg (parfois 5 mg) par jour en une seule prise.
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	Antagoniste sélectif du récepteur AT1 de l'angiotensine II : Neutralise l'angiotensine II circulante et tissulaire.	Losartan = COZAAR ® 50 mg :1 cp/24 h Irbésartan = APROVEL ® 150 mg :1 cp/j. Valsartan = TAREG ® 40 mg : 1 cp/j.
Inhibiteur direct de la rénine	Inhibiteur direct de la rénine : Bloquent le SRAA à son point d'activation.	Aliskiren = RASILEZ ® 150-300 mg : 1 cp/24 h.
Anticalciques	Dihydropyridines : inhibition de l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses et les parois des artères : Vasodilatation artérielle.	Amlodipine = AMLOR ® 5 mg : 1 cp/24 h. Vérapamil = ISOPTINE ® 240 LP 1 cp/j.
Antihypertenseurs centraux	Action au niveau des commandes centrales de la régulation de la pression artérielle.	Clonidine = CATAPRESSAN ® 2 à 4 cp/j en deux prises. Alpha méthyl dopa = ALDOMET ® 250 et 500 mg : 750 à 1500 mg/j en 2 ou 3 prises.
Vasodilatateurs artériels directs	Alpha-1-bloquant vasculaire	Prazosine = ALPRESS ® 2,5 LP : 1 cp/j.

II.2.1. LES DIURÉTIQUES

Les diurétiques sont des substances qui augmentent la formation de l'urine et l'élimination des ions sodium et de l'eau. La chronologie de la découverte des diurétiques a commencé avec les organomercuriels autrefois très utilisés suivis par les diurétiques osmotiques constitués par des composés filtrés librement par le glomérule et non réabsorbés au niveau du tube rénal, comme l'urée et le mannitol. Leur présence augmente l'osmolarité et abaisse la réabsorption de l'eau et des électrolytes. Ils ont été suivis respectivement par les sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les dérivés thiazidiques et apparentés, les diurétiques de l'anse et les épargneurs de potassium (pseudo-antialdostérones et antialdostérones) (Kirkiacharian, 2010).

La thérapie de l'hypertension suggère un large usage de diurétiques, y compris les diurétiques thiazidiques et apparentés comme l'hydrochlorothiazide, les diurétiques de l'anse comme la métolazone, l'indapamide et le furosémide ; les diurétiques distaux comme, le triamtérène et l'amiloride. Le mécanisme moléculaire de diurétiques agissant comme agents antihypertenseurs n'est pas complètement clair, toutefois, utiliser des diurétiques provoque une augmentation significative de l'excrétion du sodium et de l'eau au niveau rénal, ce qui conduit à une réduction de volume du liquide extracellulaire et du plasma. Cela conduit à une réduction du débit cardiaque, qui est le paramètre principal responsable d'une baisse de la tension artérielle. Le débit cardiaque est progressivement rétabli, mais l'effet hypotenseur reste. Il est également possible que les diurétiques entraînent une certaine activité vasculaire inférieure à celle de la noradrénaline et à d'autres facteurs influant l'augmentation de pression artérielle dans l'organisme (Ganzengel, 2000).

Le schéma ci-dessous résume les différentes classes de diurétiques qui sont largement utilisés :

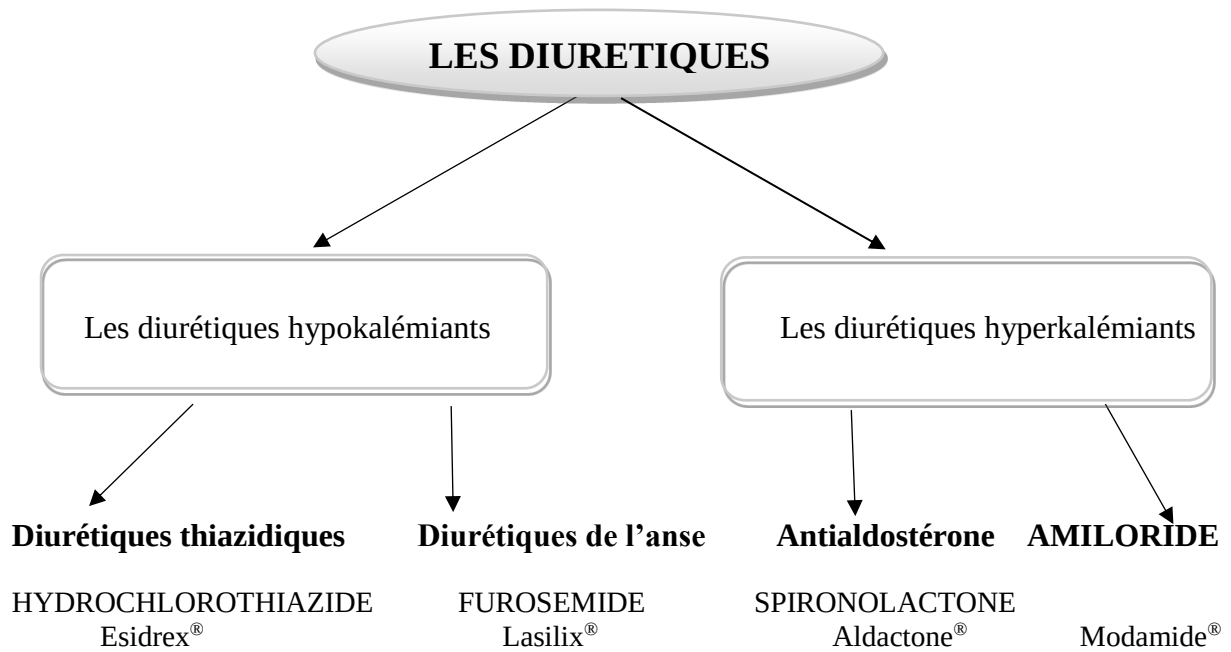


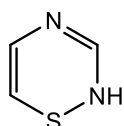
Figure II.1 : Classification des diurétiques (Visseaux et *al.*, 2011).

II.2.1.1 LES DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES:

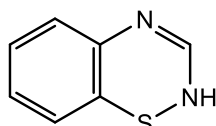
Les chefs de file de cette classe sont l'hydrochlorothiazide et la chlorthalidone. Leur efficacité pour la prévention des événements cardiovasculaires dans l'HTA a été validée par de nombreux essais (Ambrosi, 2009).

En ce qui concerne leur mécanisme d'action, ils ont un effet natriurétique par blocage de la réabsorption de NaCl dans le tube contourné distal et un effet anticalciurique ; cependant leur action est plus longue et moins puissante que les diurétiques de lanse (Visseaux et *al.*, 2011).

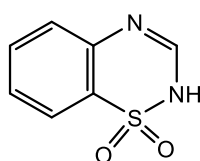
La structure générale des thiazides et dihydrothiazides :



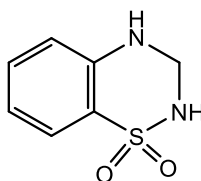
2H-1,2,4-thiadiazide



Benzo-1,2,4-thiadiazide



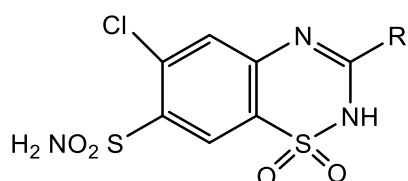
Benzo-1,2,4-thiadiazide 1,1-dioxyde



Dihydrobenzo-1,2,4-thiadiazide 1,1-dioxyde

Principaux représentants : Benzothiadiazines (thiazides) et Dihydrobenzothiadiazines (dihydrothiazides) (tableau II.1). (Kirkiacharian, 2010).

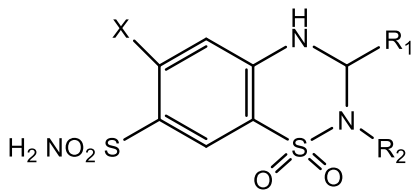
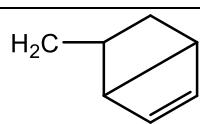
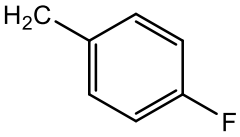
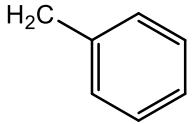
- **Benzothiadiazines** (thiazides)



R=H: Clorothiazide
R=CH₂C₆H₅: Benzthiazide

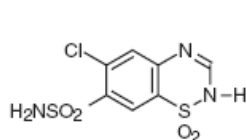
- **Dihydrobenzothiadiazines** (dihydrothiazides)

Tableau II.2 : Dihydrobenzothiadiazines (dihydrothiazides) (Kirkiacharian, 2010).

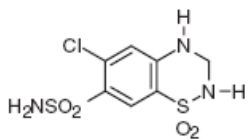
					
D.C.I	SPECIALITE	X	R1	R2	Durée d'action
Hydrochlorothiazide	ESIDREX®	Cl	H	H	<12h
Ethiazide		Cl	CH ₂ -CH ₃	H	-
Mébutizide	DEVALENE®	Cl	$\begin{array}{c} \text{---CH---CH---CH}_2\text{---CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	-
Hydrofluméthiazide	LEODRINE®	CF ₃	H	H	12h
Buthiazide	EUNEPHRAN®	Cl	$\text{---CH}_2\text{---CH} \begin{array}{l} \text{---CH}_3 \\ \text{---CH}_3 \end{array}$	H	<12h
Altizide	ALDATENSE® ALDACTAZINE®	Cl	CH ₂ -S-CH ₂ -CH=CH ₂	H	-
Cyclothiazide	BARONORME®	Cl		H	-
Paraflutizide	TENSITRAL®	Cl		H	-
Teclothiazide	CHYMODREX®	Cl	CCl ₃	H	-
Bendrofluméthiazide	NATURINE®	Cl		H	12-24h
Polythiazide	RENESE®	Cl	CH ₂ -S-CH ₂ -CF ₃	CH ₃	30h

En résumé les diurétiques thiazidiques les plus couramment utilisés sont :

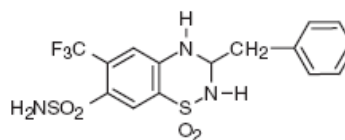
Le chlorothiazide, l'hydrochlorothiazide, le bendrofluméthiazide, le polythiazide, l'hydrofluthiazide, le trichlorometazide, le méthylcycloothiazide, le cyclothiazide et le benzthiazide.



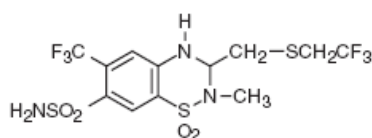
chlorothiazide



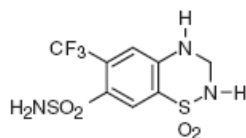
hydrochlorothiazide



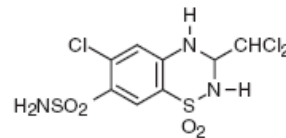
bendroflumethiazide



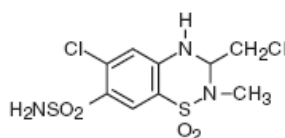
polythiazide



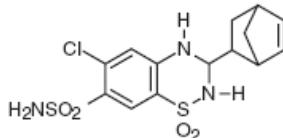
hydrofluthiazide



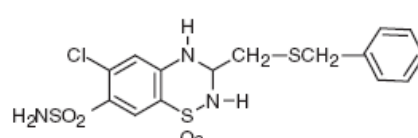
trichlorometazide



methylcycloothiazide



cyclothiazide



benzthiazide

Il est à noter que la baisse de la tension artérielle débute avec l'effet diurétique et se maintient ensuite par une action directe sur les fibres des muscles lisses des artéioles diminuant les résistances vasculaires périphériques.

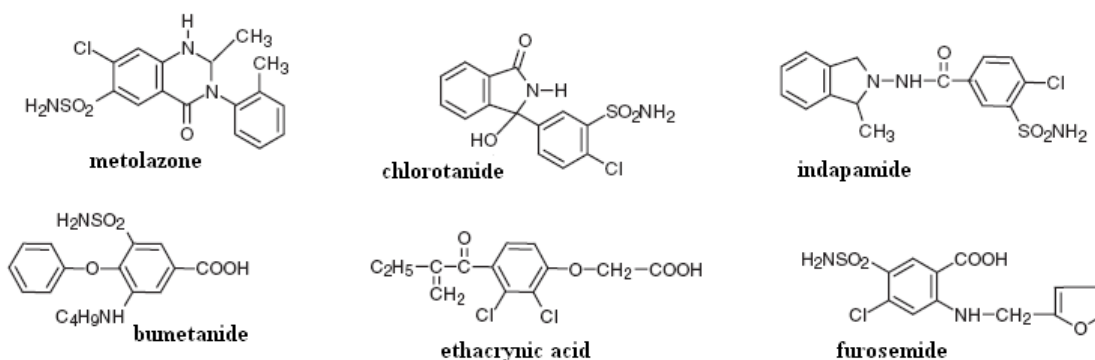
II.2.1.2. LES DIURÉTIQUES DE L'ANSE :

Ces diurétiques inhibent la réabsorption des ions Na^+ et Cl^- au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ils sont hypokaliémiants et contrairement aux thiazides, ces dérivés favorisent également l'élimination des ions Ca^{++} .

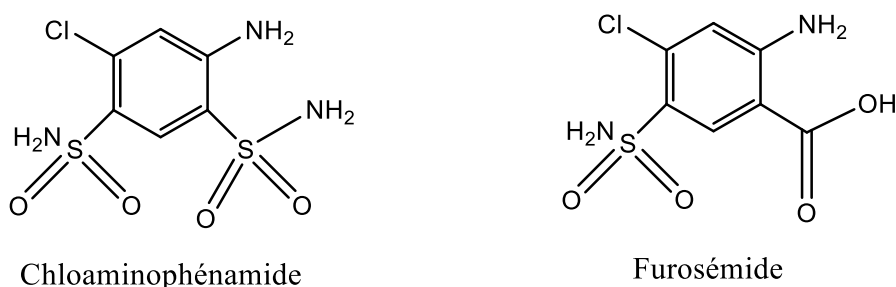
Leur action est puissante et entraîne une diurèse importante mais généralement de courte durée. Leur effet persiste en cas d'insuffisance rénale. Ils sont indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aigue et l'hypertension artérielle (Kirkiacharian, 2010).

Leur action natriurétique est intense et rapide. Parmi ces diurétiques on peut citer : la métolazone, la chlorotamide, l'indapamide et on a aussi principalement le furosemide, l'acide éthacrynide et la bumétanide.

Cette catégorie des diurétiques peut entraîner une hypokaliémie ; cet effet indésirable peut être prévenu par le chlorure de potassium ou surtout par l'association à un diurétique épargnant le potassium (Ganzengel, 2000).



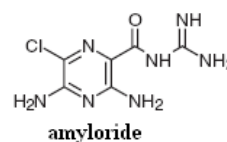
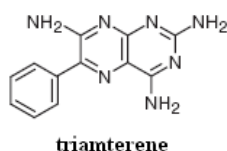
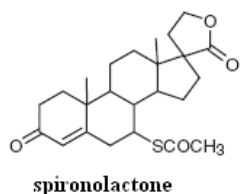
Le principe actif le plus couramment utilisé pour cette classe est le Furosémide= LASILX[®].



Le Furosémide est employé comme diurétique dans le traitement de l'hypertension artérielle, dans certains cas d'insuffisance rénale (diminution de la durée de l'anurie), cas d'œdème aigu du poumon et en cas d'hypercalcémie.

II.2.1.3. LES DIURÉTIQUES DISTAUX :

Ce sont des antialdostérone (antagonistes de l'aldostérone) tel que les SPIROLACTONES, c'est-à-dire des antagonistes compétitifs de l'aldostérone. Ils n'agissent qu'après un temps de latence et l'action est prolongée 2 à 3 jours après l'arrêt du traitement et ils sont hyperkaliémiants (Ganzengel, 2000).



Il est important de préciser que pour cette classe, il existe ce qu'on appelle les Pseudo-antialdostérone tel que l'AMILORIDE, ce dernier n'est pas un inhibiteur compétitif de l'aldostérone comme les spirolactones ; son action se maintient chez l'addisonien. Diurétique distal ne donnant pas une fuite du potassium (absence d'hypokaliémie). (Kirkiacharian, 2010).

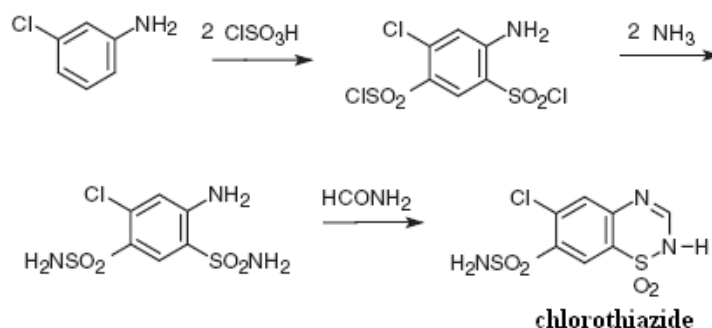
II.2.2. MÉCANISME RÉACTIONNEL D'UN DIURÉTIQUE THIAZIDIQUE:

- **CHLOROTHIAZIDE:**

Chlorothiazide : 1,1-dioxyde, 6-chloro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide est synthétisé de la même manière que tous les diurétiques thiazidiques. La 3 – Chloroaniline subit une sulfo-chloration par l'acide chlorosulfonique formant 4,6-sulfonochloride-3-chloroaniline, sa réaction avec l'ammoniac donne 4,6-sulfonylamido-3-chloroaniline.

Le chauffage de ce dernier avec le formamide conduit à la formation du chlorothiazide.

[62-63-64].



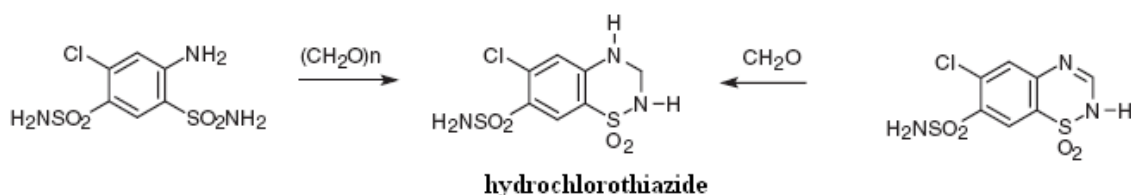
L'action diurétique du chlorothiazide, est causée par la réduction de l'absorption simultanée du sodium et des ions de chlorure par les reins au cours de leur excrétion de l'organisme. Ce médicament diurétique est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle, les œdèmes dans

différents syndromes de genèse et en cas d'insuffisance cardiovasculaire. Il est particulièrement recommandé dans les maladies hypertoniques.

- **HYDROCHLOROTHIAZIDE:**

1,1-dioxyde, 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7 sulfonamide, est synthétisé soit par cyclisation de 4,6-sulfonamido-3-chloroaniline à l'aide du paraformaldéhyde, au cours de laquelle il y a réduction simultanée de la double liaison qui se produit à la position C3-C4. Soit par la même réduction de la double liaison en chlorothiazide par le formaldéhyde. Ce petit changement de structure augmente l'activité du médicament en comparaison avec le chlorothiazide et augmente son absorption lorsqu'il est utilisé par voie orale (Novello et *al.*, 1957; Stevens et *al.*, 1964)

L'absorption orale de l'hydrochlorothiazide est relativement rapide. La demi-vie plasmatique moyenne à jeun varie de 5 à 15 heures. L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par le rein et est excrété inchangé dans les urines (Caulin, 2014).



L'hydrochlorothiazide est le médicament le plus fréquemment utilisé de cette série et il est employé pour les mêmes indications concernant le chlorothiazide. L'hydrochlorothiazide cause moins d'inhibition de l'anhydrase carbonique, mais les causes sont 5 à 10 fois plus importantes concernant la diurèse des ions de sodium que le chlorothiazide en utilisant la même dose.

II.3. ASSOCIATIONS D'ANTIHYPERTENSEURS :

II.3.1. DIURETIQUES ET INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION :

- Enalapril + Hydrochlorothiazide = CO-RENITEC[®]
- Périndopril + Indapamide = PRETERAX[®]

II.3.2. DIURETIQUES ET ARA II :

- Irbésartan + Hydrochlorothiazide = COAPROVEL[®]
- Valsartan + Hydrochlorothiazide = COTAREG[®]

II.3.3. ARA II ou IEC ET ANTICALCIQUES :

- Valsartan + Amlodipine = EXFORGE[®]
- Périndopril + Amlodipine = COVERAM[®]

II.3.4. BETABLOQUANTS ET INHIBITEURS CALCIQUES :

- Aténolol + nicardipine = TENORDATE[®] ou BETA-ADALATE[®]

II.3.5. AUTRES ASSOCIATIONS SYNERGIQUES :

- Bêtabloqueurs et diurétiques.

II.3.6. TRITHERAPIE ANTIHYPERTENSIVE :

- Valsartan + Amlodipine + Hydrochlorothiazide = EXFORGE HCT[®]

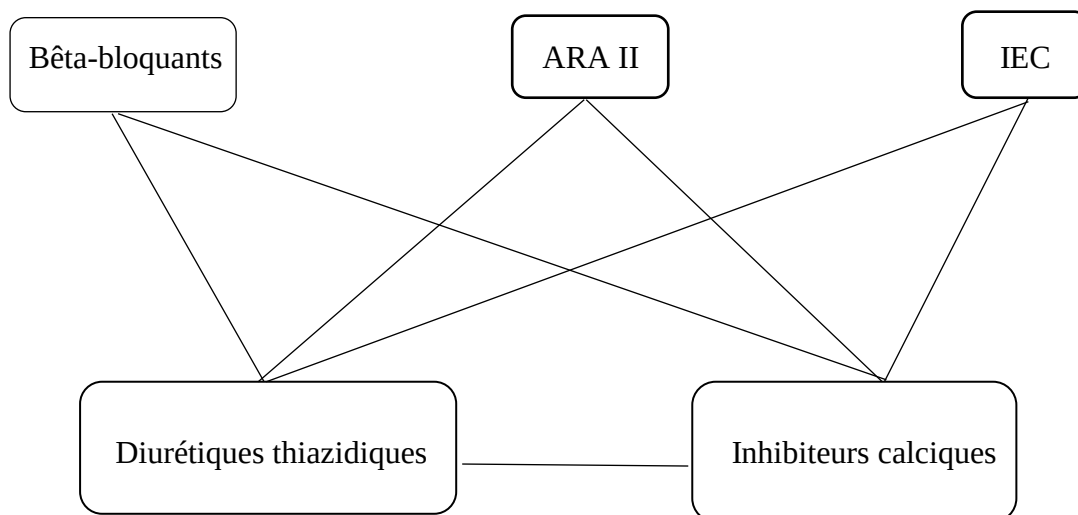


Figure II.2 : Schéma représentant les associations possibles des différents traitements anti-hypertenseurs (Attias *et al.*, 2016).

CHAPITRE III. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DU PRINCIPE ACTIF

Introduction :

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action anti-hypertensive.

III.1. ETUDE TECHNIQUE :

III.1.1. SPÉCIFICATION ET ESSAIS D'IDENTIFICATION :

III.1.1.1. SPÉCIFICATION

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Tableau III.1 : Spécification de l'hydrochlorothiazide.

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur Solubilité	 poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool, se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins
<u>IDENTIFICATION</u> Spectrophotométrie d'absorption UV-VIS Spectrophotométrie d'absorption I.R. CCM Réaction colorée	 max. à 273 nm et à 323 nm ; $\delta_{273/323} = 5.4 - 5.7$ comparable au spectre de référence correspond au chromatogramme de référence coloration violette
<u>ESSAI</u> Acidité ou alcalinité Substances apparentées - CLHP – impuretés individuelles – total des impuretés Chlorures Perte à la dessiccation Cendres sulfuriques	 ≤ 0.4 ml HCl 0,01M ≤ 0.5 % ≤ 1.0 % ≤ 100 ppm ≤ 0.5 % ≤ 0.1 %
<u>DOSAGE</u> (substance desséchée)	98.0 % - 102.0 %

III.1.1.2. ESSAIS D'IDENTIFICATION

Hydrochlorothiazidum

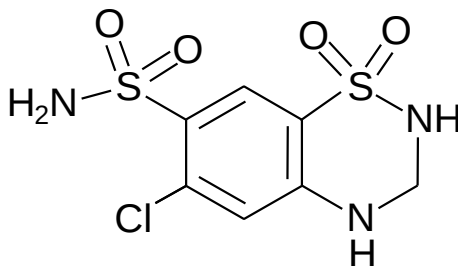


Figure III.1 : Structure chimique de l'hydrochlorothiazide.

$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ M_r 297,7

DEFINITION

L'hydrochlorothiazide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide1,1-dioxyde, calculé par rapport à la substance desséchée (Stevens, 1959).

CARACTERES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. On dissout 50,0 mg d'hydrochlorothiazide dans 10 ml d'hydroxyde de sodium 0,1 M et on complète à 100,0 ml avec de l'eau. On prélève ensuite 2,0 ml de solution et on complète à 100,0 ml avec de l'hydroxyde de sodium 0,01 M. Examinée de 250 nm à 350 nm, la solution présente des maximums d'absorption à 273 nm et à 323 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée au minimum à 273 nm et l'absorbance mesurée au maximum à 323 nm est de 5,4 à 5,7.

- B. On examine l'hydrochlorothiazide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge, en comparant avec le spectre obtenu avec l'hydrochlorothiazide.
- C. On opère par chromatographie sur couche mince, en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner

On dissout 50 mg d'hydrochlorothiazide dans de l'acétone et on complète à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (a)

On dissout 50 mg d'hydrochlorothiazide dans de l'acétone et on complète à 10 ml avec le même solvant.

Solution témoin (b)

On dissout 25 mg de chlorothiazide dans la solution témoin (a) et on complète à 5 ml avec la même solution témoin.

On dépose séparément sur la plaque 2 µl de chaque solution. On développe sur un parcours de 10 cm avec de l'acétate d'éthyle. On fait sécher la plaque dans un courant d'air. On examine en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées (Ito et *al.*, 1987).

- D. On chauffe doucement 1 mg environ d'hydrochlorothiazide avec 2 ml d'une solution récemment préparée de sel sodique d'acide chromotrope à 0,5 g/l dans un mélange refroidi de 35 volumes d'eau et de 65 volumes d'acide sulfurique. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

Acidité ou alcalinité

On agite 0,5 g d'hydrochlorothiazide pulvérisé avec 25 ml d'eau pendant 2 min, puis on filtre. A 10 ml du filtrat, on ajoute 0,2 ml d'hydroxyde de sodium 0,01 M et 0,15 ml de solution de rouge de méthyle. La solution est colorée en jaune. Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M (Werner et *al.*, 1960).

Substances apparentées

On opère par chromatographie liquide.

Mélange de solvants

On prélève 50,0 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et de méthanol, puis on complète à 200,0 ml avec de la solution tampon phosphate pH.

Solution à examiner

On dissout 30,0 mg d'hydrochlorothiazide dans 5 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et de méthanol, en utilisant un bain d'ultrasons si nécessaire et on complète à 20,0 ml avec de la solution tampon phosphate pH 3,2.

Solution témoin (a)

On dissout 15,0 mg d'hydrochlorothiazide et 15,0 mg de chlorothiazide dans 25,0 ml d'un mélange à volumes égaux d'acétonitrile et de méthanol en utilisant un bain à ultrasons si nécessaire et on complète à 100,0 ml avec de la solution tampon phosphate pH 3,2. On prélève 5,0 ml et on complète à 100,0 ml avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b)

On prélève 1,0 ml de solution à examiner et on complète à 50,0 ml avec le mélange de solvants. On prélève 5,0 ml de solution et on complète à 20,0 ml avec le mélange de solvants.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,1 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie(3 µm),
- comme phase mobile, à un débit de 0,8 ml/min :

Phase mobile A

A 940 ml de solution tampon phosphate pH 3,2, on ajoute 60,0 ml de méthanol et 10,0 ml de tétrahydrofurane, puis on mélange.

Phase mobile B

A un mélange de 500 ml de méthanol et de 500 ml de solution tampon phosphate pH 3,2, on ajoute 50,0 ml de tétrahydrofurane, puis on mélange. L'évolution de cette phase mobile, avec le temps, sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau III.2 : Evolution des phases mobiles A et B.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent V/V)	Phase mobile B (pour cent V/V)	Commentaire
0 - 17	100 → 55	0 → 45	gradient linéaire
17 - 30	55	45	Isocratique
30 - 35	55 → 100	45 → 0	gradient linéaire
35 - 50	100	0	Isocratique
50 = 0	100	0	retour à la composition initiale

- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 224 nm.
- On équilibre la colonne pendant 20 min au moins avec la phase mobile A. on ajuste la sensibilité du système de façon que la hauteur du pic principal du chromatogramme obtenu avec 10 µl de solution témoin (b) représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

On injecte 10 µl de solution témoin (a). Lorsque le chromatogramme est enregistré dans les conditions prescrites, les temps de rétention sont de 7 min environ pour le chlorothiazide et de 8 min environ pour l'hydrochlorothiazide. L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics correspondant respectivement au chlorothiazide et à l'hydrochlorothiazide n'est pas inférieure à

2,5. Si nécessaire, on ajuste légèrement la composition de la phase mobile ou la durée du gradient linéaire.

On injecte séparément 10 µl de mélange de solvants en guise de blanc, 10 µl de solution à examiner et 10 µl de solution témoin (b). S'il apparaît d'autres pics que le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface d'aucun d'entre eux n'est supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et la somme de leur surface n'est pas supérieure à 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent). Il ne faut pas tenir compte d'un pic dû au mélange de solvants ni des pics dont la surface est inférieure à 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (Ito et *al.*, 1987).

Chlorures

On dissout 1,0 g d'hydrochlorothiazide dans 25 ml d'acétone et on complète à 30 ml avec de l'eau. 15 ml de solution satisfont à l'essai limite des chlorures (100 ppm). On prépare le témoin avec un mélange de 5 ml d'acétone contenant 15 pour cent V/V d'eau et de 10 ml de solution à 5 ppm de chlorure (Cl).

Perte à la dessiccation

Déterminée à l'étuve à 100°C-105 °C sur 1,000 g d'hydrochlorothiazide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques

Déterminé sur 1,0 g d'hydrochlorothiazide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

III.1.1.3. DOSAGE

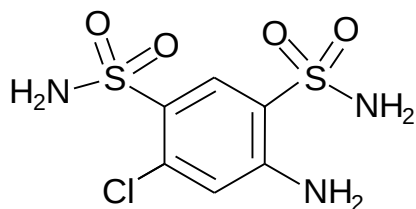
On dissout 0,120 g d'hydrochlorothiazide dans 50 ml de diméthylsulfoxyde. On titre par l'hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M jusqu'au deuxième point d'inflexion. Enfin on détermine le point de fin de titrage par potentiométrie.

1 ml d'hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M correspond à 14,88 mg de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ (Jones et *al.*, 1962).

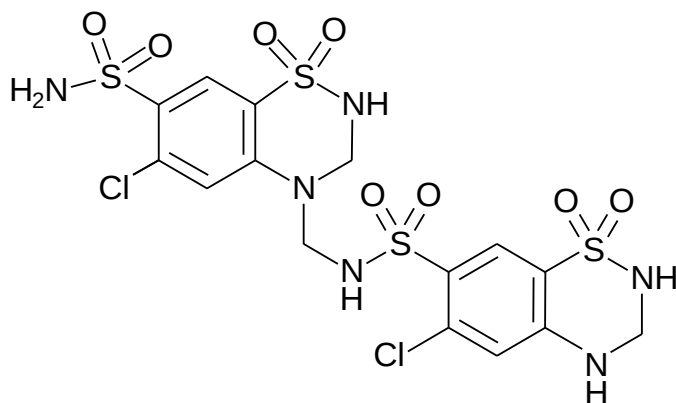
III.1.1.4. IMPURETÉS

Ces trois substances peuvent être considérées comme des impuretés de synthèse :

A. chlorothiazide,



B. 4-amino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide (salamide),



C. 6-chloro-N-[(6-chloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl)1,1-dioxyde)méthyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.

III.1.2. DONNÉES SCIENTIFIQUES

III.1.2.1. NOMENCLATURE

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE

Hydrochlorothiazide

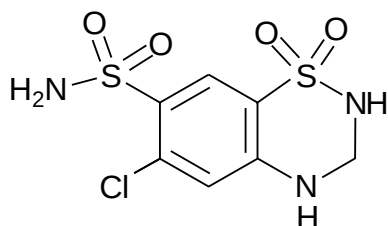
DENOMINATIONS CHIMIQUES

- 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.
- 2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-1,1-dioxyde.
- 6-chloro-3,4-dihydro-7-sulfamoyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine, 1,1-dioxyde
- 6-chloro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine, 1,1-dioxyde

DESCRIPTION

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, inodore.

FORME DEVELOPPEE



FORMULE MOLECULAIRE

$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

MASSE MOLECULAIRE RELATIVE

M_r 297.7

CHIRALITE

Aucun atome de carbone asymétrique dans la molécule.

III.1.3. PROCÉDURE DE PRODUCTION

III.1.3.1. SCHÉMA DE PRODUCTION

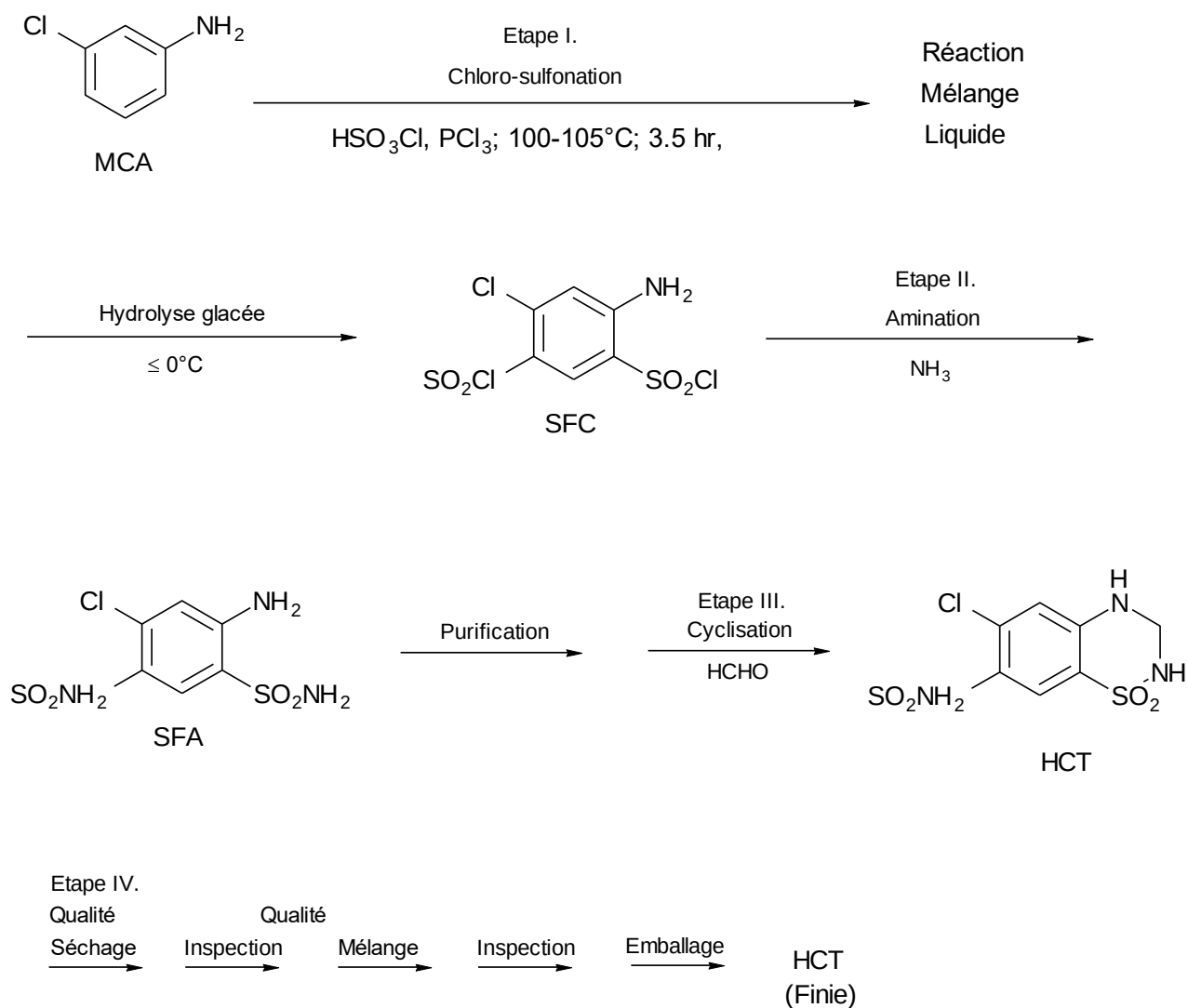


Figure III.2 : Schéma de production industrielle de l'hydrochlorothiazide.

III.1.3.2 SPECTROPHOTOMÉTRIE INFRA-ROUGE

Spectre IR - KBR Disc

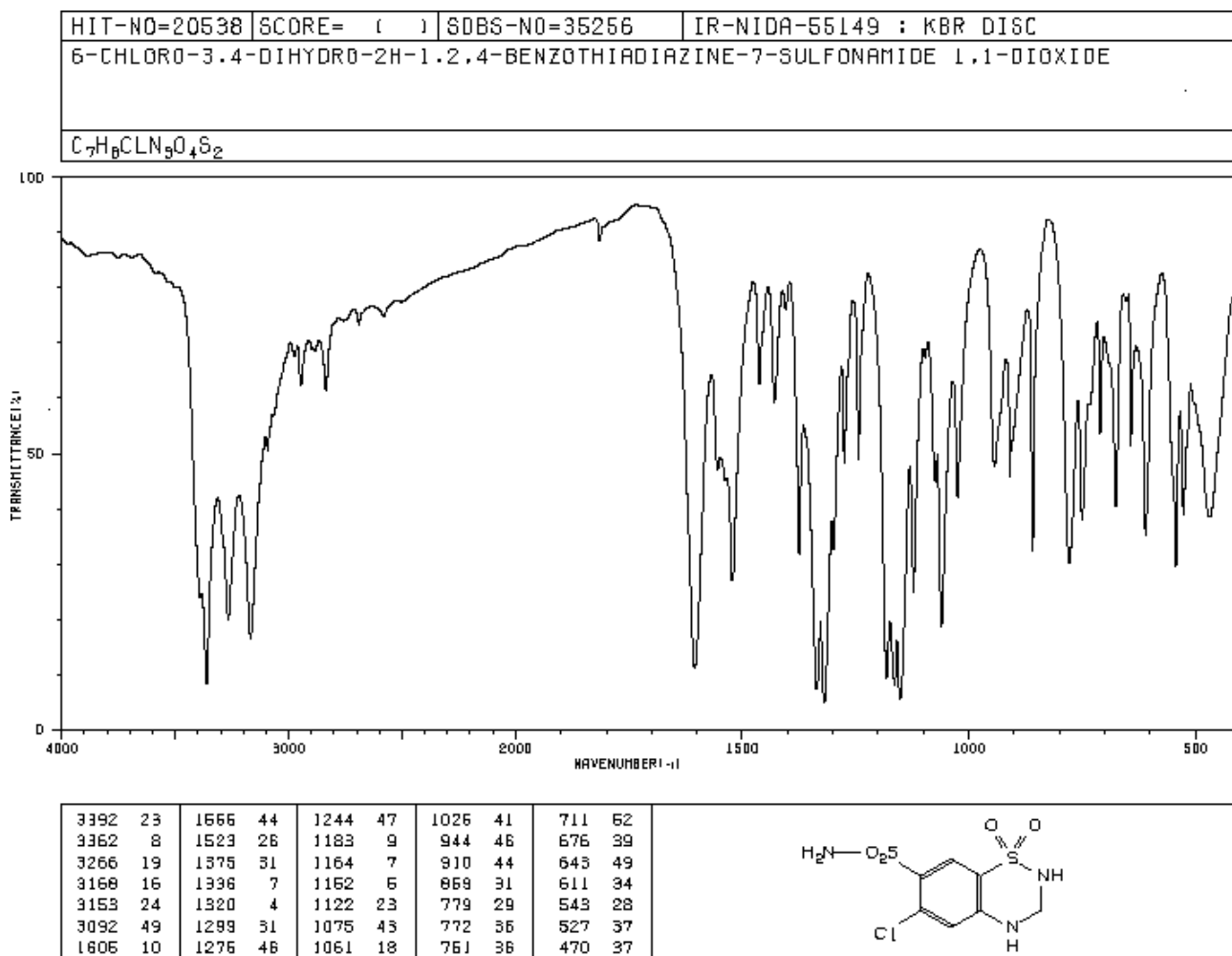


Figure III.3 : Spectre infrarouge de l'hydrochlorothiazide (DMF Hctz).

PARTIE II. ETUDE PRATIQUE

CHAPITRE IV. ETUDE TECHNIQUE ET CARACTERISTIQUE DES FORMULATIONS DÉVELOPPÉES

IV.1. COMPOSITION DES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

IV.1.1. FORMULES UNITAIRES

Pour un comprimé terminé d'Hydrochlorothiazide à 250,0 mg :

Tableau IV.1 : Composition des comprimés terminés d'hydrochlorothiazide (25mg).

Ingredients	Formulations	
	F1	F2
Hydrochlorothiazide (%)	10	10
Compritol (%)	10	20
Ludipress (%)	79.5	69.5
Magnesium stearate (%)	0.5	0.5

IV.1.2. FORMULE DE FABRICATION

Quantités pour un lot de fabrication de 10 000 comprimés d'hydrochlorothiazide :

Tableau IV.2 : Composition de 10 000 comprimés terminés d'Hydrochlorothiazide (25mg).

Ingredients	Formulations	
	F1	F2
Hydrochlorothiazide (g)	120	120
Compritol (g)	120	240
Ludipress (g)	954	834
Magnesium stearate (g)	6	6

IV.2. MODES ET CONDITIONS DE FABRICATION

La fabrication se fait sous environnement contrôlé avec des matériels et locaux conformes aux Bonnes Pratiques de Production.

IV.2.1. MODES DE FABRICATION

Des formulations à libération contrôlée des matrices pour l'hydrochlorothiazide (HCT) ont été conçues et développées pour obtenir un profil de libération de 24 h. L'utilisation du Compritol 888 ATO comme matrice inerte pour contrôler la libération d'une substance active HCT, des formulations de granules contenant les mélanges physiques ou dispersions solides ont été étudiées.

Les comprimés ont été préparés par compression directe et leurs essais de libération in vitro ont été réalisés.

Le but est de comparer les comprimés issus de la dispersion solide et ceux obtenus à partir de mélanges physiques pour retarder la libération du principe actif. Différentes proportions de Compritol/Hydrochlorothiazide seront expérimentées.

IV.2.1.1. Préparation d'une dispersion solide par fusion à chaud :

On met le Compritol dans un ustensile en porcelaine et on le place dans un bain marie à 75°C. On ajoute la substance active en petites quantités en mélangeant continuellement jusqu'à obtenir une dispersion homogène. On laisse refroidir la masse obtenue jusqu'à sa solidification. On met ensuite la masse dans un mortier et on pulvérise. On fait passer la poudre obtenue à travers un tamis de 60-mesh (<300 µm). On conserve la poudre dans un dessiccateur jusqu'à sa compression.

IV.2.1.2. Préparation d'un mélange physique par mélange mécanique :

Différentes proportions des substances actives par rapport au Compritol seront étudiées pour déterminer l'effet retardeur de libération de ce dernier.

Pour chaque préparation on met le Compritol et la substance active dans un mortier et on malaxe jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Le mélange est ensuite tamisé à travers un tamis de 80-mesh (<210µm) et conservé dans un dessiccateur jusqu'à sa compression.

IV.2.1.3. Fabrication de comprimés à base de Compritol (C888) :

Différentes proportions de diluants et lubrifiants ont été ajoutées aux différents mélanges obtenus avant la compression.

IV.2.1.4. Essais et contrôles effectués sur la poudre à comprimer :

IV.2.1.4.1. Densité tapée (Voluménomètre à tassement) :

Les densités apparentes de solides en poudre, grains ou flocons dépendent largement de la manière dont les particules sont compactées entre elles. En les secouant, les particules les plus fines s'insèrent dans les espaces vides entre les particules les plus grosses. Petit à petit les particules s'arrangent plus efficacement, le volume décroît et la densité tapée (tassée) augmente parfois de 50% à 100%.

La poudre est placée dans un instrument (Voluménomètre à tassement) en conformité avec la pharmacopée, les échantillons sont placés dans des cylindres gradués et montés sur une plate-forme à verrouillage rapide conçue pour accepter des tubes de 10 ml à 1000 ml. La rotation de la plate-forme facilite la lecture en maintenant la surface horizontale. On note le volume initial et le poids du matériau et on lance la mesure.

Pour l'étude de la coulabilité on mesure la densité brute et la densité tapée sur 100 g de poudre avec un cylindre de 250 ml. L'indice de coulabilité (dit indice de Carr ou Carr index ou indice de compressibilité) peut être calculé selon le rapport suivant :

$$I_C = 100 \times (\rho_t - \rho_b) / \rho_t$$

Où ρ_t est la densité tapée, et, ρ_b la densité brute. On considère que cet indice est bon si il est inférieur à 18.

On peut aussi calculer le ratio de Hausner (ou indice de Hausner) qui représente l'état de friction interparticulaire. Plus celui-ci est proche de 1 meilleure sera la coulabilité. Les poudres de moins bonne coulabilité ont, en général, un ratio supérieur à 1,25. On le calcule ainsi :

$$R_h = \rho_t / \rho_b$$

Tableau IV.3 : Coulabilité des poudres suivant différents indices.

Indice de Carr (%)	Coulabilité	Ratio de Hausner
<10	Excellent	1,00-1,11
11-15	Bon	1,12-1,18
16-20	Assez bon	1,19-1,25
21-25	Passable	1,26-1,34
26-31	Mauvais	1,35-1,45
32-37	Très mauvais	1,46-1,59
>38	Très très mauvais	>1,60

Suivant les valeurs du tableau on peut dire que la poudre obtenue pour les deux formulations présente une excellente coulabilité.

IV.2.1.4.2. Spectres infra-rouge des différents composants avant la compression :

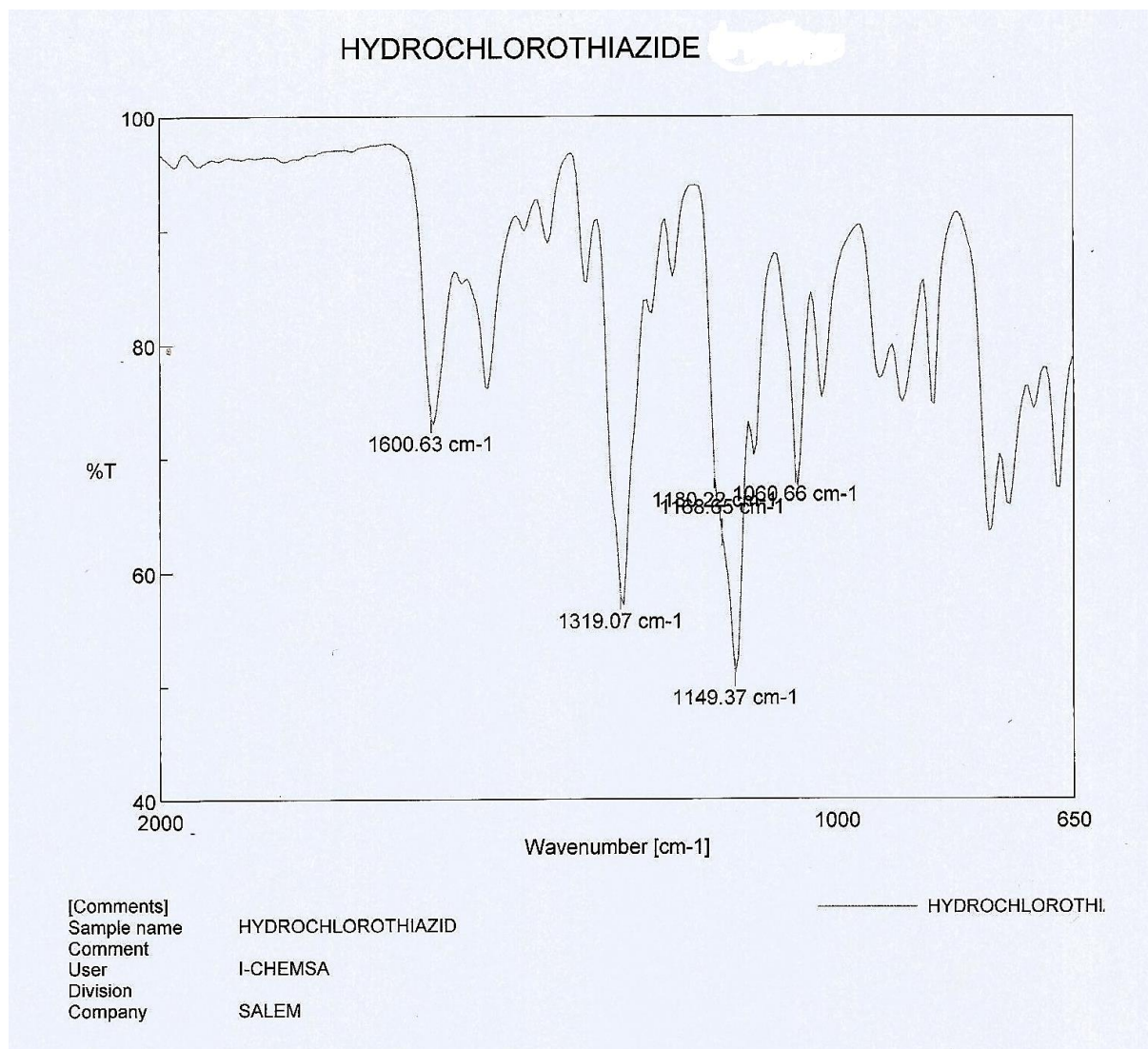


Figure IV.1 : Spectre infrarouge du principe actif utilisé (Hctz).

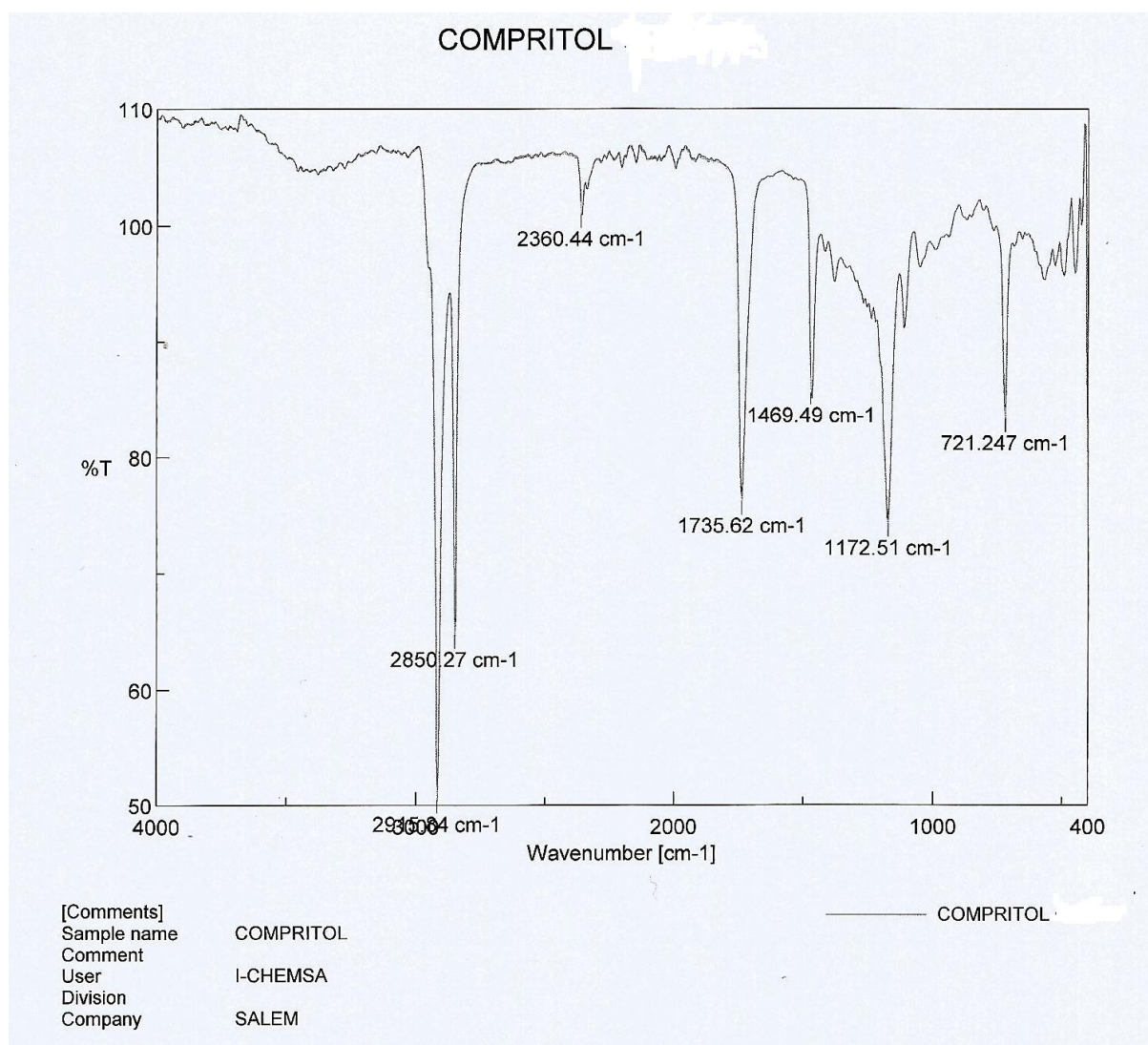


Figure IV.2 : Spectre infrarouge du Compritol (excipient à effet retard utilisé).

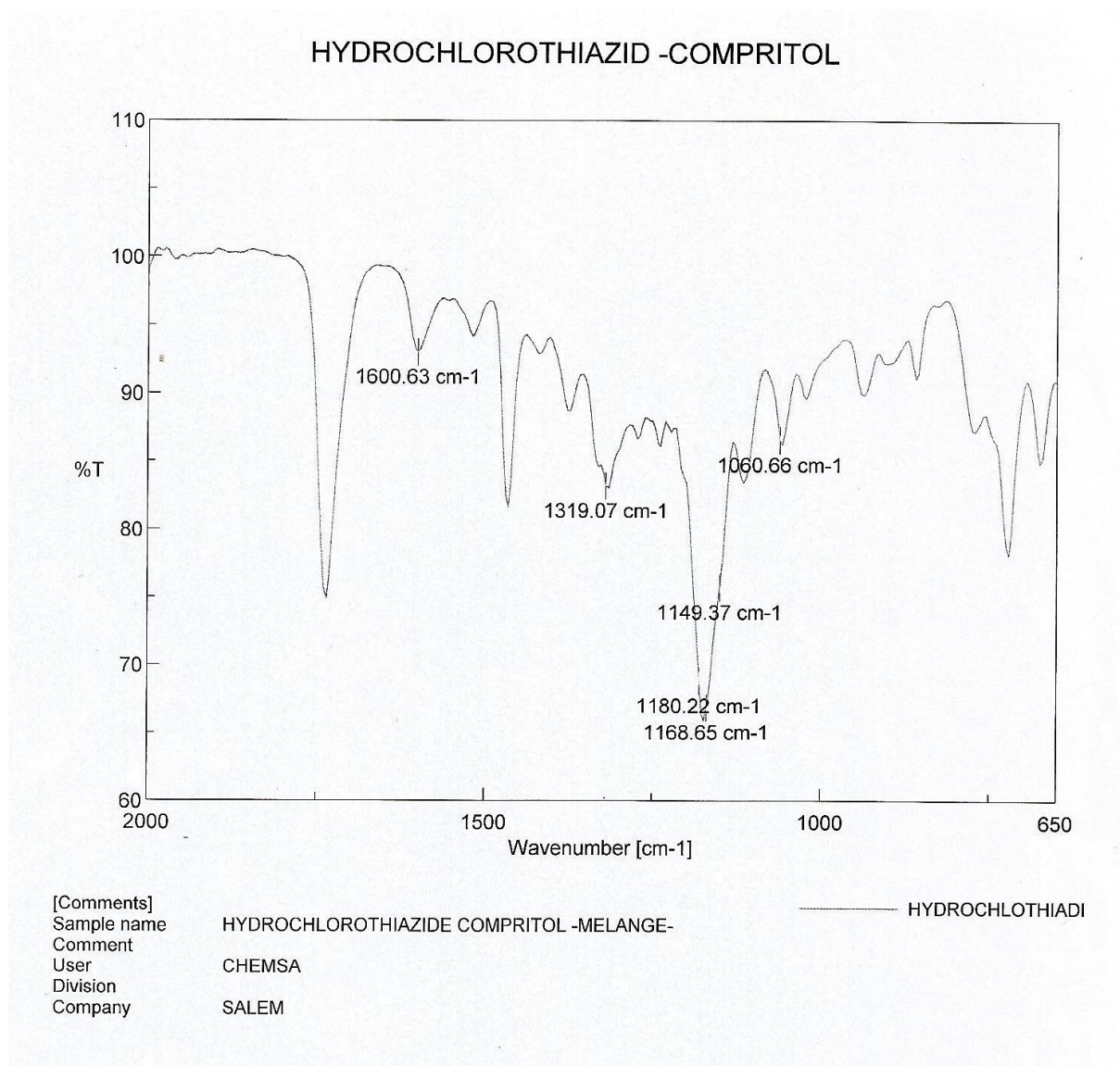


Figure IV.3 : Spectre infrarouge du mélange Hctz/C888 (après fusion à chaud).

IV.2.2. MATERIEL NECESSAIRE A LA FABRICATION ET AUX CONTROLES EN COURS DE FABRICATION

Matériel de fabrication

- Balance(s) type Epelsa
- 2 mélangeurs planétaires
- Tamis de 0,5 mm d'ouverture de mailles
- Machine à comprimer rotative de marque IMA (150 000 comprimés/heure)

IV.2.3. PROCÉDÉ DE FABRICATION DE COMPRIMES D'HYDROCHLOROTHIAZIDE LP

Etape 1 : Locaux et matériel – Pesée des matières premières

Il faut s'assurer de la propreté du matériel avant utilisation. On pèse la quantité de matières premières à mettre en œuvre comme indiqué dans la formule de fabrication.

Etape 2 : Prémélange

Dans la cuve du mélangeur planétaire, on introduit :
Hydrochlorothiazide/Compritol
Ludipress
Le mélange s'effectue pendant 10 minutes à environ 90 tours/minute.

Etape 3 : Mélange 1

On introduit ensuite le :
Stéarate de magnésium
Le mélange s'effectue pendant 10 minutes à environ 90 tours/minute.

Etape 4 : Compression

La compression s'effectue sur machine automatique à la masse théorique de 250 mg en utilisant des comprimés ronds de 9 mm de diamètre, en réglant la machine de façon à obtenir des comprimés ovales biconvexes, sécables et qui soient conformes aux contrôles en cours suivants :

- Masse moyenne (250 mg +/-5%)
- Dureté du comprimé (environ 2 à 3 Kp)
- Temps de désagrégation
- Uniformité de masse (début, milieu et fin de compression)

Etape 5 : Dépoudrage et transfert

Les comprimés seront dépoudrés à la sortie de la machine à comprimer en les faisant passer sur un tamis à grosses mailles. Ils seront ensuite reçus en étouffoirs plastiques, garnis de 2 sacs plastiques et préalablement tarés.

Etape 6 : Conditionnement primaire

A l'aide d'une machine automatique, les comprimés sont répartis en plaquettes thermoformées.

Etape 7 : Conditionnement secondaire

Le nombre de blister prévu pour le modèle vente est introduit avec une notice dans une boîte en carton imprimée.

IV.2.4. SPECIFICATIONS DE LA COMPRIMEUSE ROTATIVE

Marque : Killian

Type : IMA E150 plus

Cadence : 30 000 à 165 000 comprimés/heure

Diamètre minimum : 2 mm

Diamètre maximum : 20 mm

Compression : 10 tonnes

IV.2.5. SCHÉMA DE FABRICATION DE COMPRIMÉS D'HYDROCHLOROTHIAZIDE ET DE CONTRÔLES EN COURS

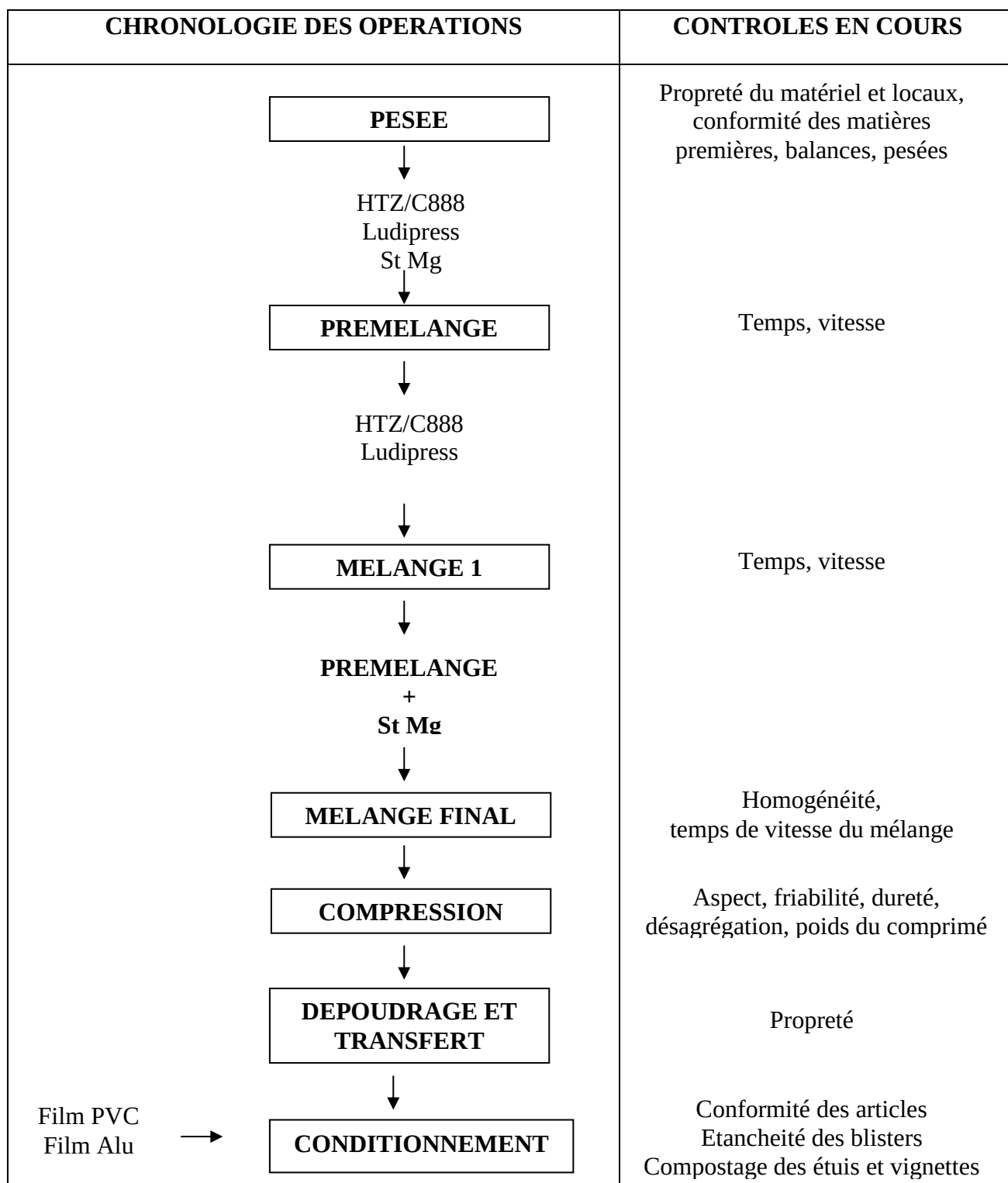


Figure IV.5 : Schéma de fabrication des comprimés d'hydrochlorothiazide et de contrôles en cours.

IV.3. CONTRÔLE DES MATIÈRES ADDITIVES

IV.3.1 SPÉCIFICATIONS DES MATIÈRES ADDITIVES

LUDIPRESS: LACTOSE MONOHYDRATÉ

Tableau IV.4 : Spécification du lactose monohydraté.

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur Solubilité	 poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent
<u>IDENTIFICATION</u> Spectrophotométrie d'absorption I.R. CCM Réaction colorée Teneur en eau	 comparable au spectre de référence correspond au chromatogramme de référence coloration rouge satisfait à l'essai décrit ci-dessous
<u>ESSAI</u> Aspect de la solution Acidité ou alcalinité Pouvoir rotatoire spécifique Absorbance - UV VIS – 400 nm (solution A) – 210 nm - 220 nm – 270 nm - 300 nm Métaux lourds Teneur en eau Cendres sulfuriques Contamination microbienne – Germes aérobies viables totaux – Escherichia coli	 limpide et $\leq$ JB ₇ $\leq$ 0.4 ml NaOH 0.1 M + 54.4° à + 55.9° (substance anhydre) $\leq$ 0.04 $\leq$ 0.25 $\leq$ 0.07 $\leq$ 5 ppm 4.5 % - 5.5 % $\leq$ 0.1 % $\leq$ 10 ² U.I. / g absents

STÉARATE DE MAGNÉSIUM

Tableau IV.5 : Spécification du stéarate de magnésium.

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur Solubilité	poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol
<u>IDENTIFICATION</u> Point de solidification du résidu Indice d'acide Composition en acides gras - CPG Réaction du magnésium	$\geq 53^{\circ}\text{C}$ 195 - 210 correspond au chromatogramme de référence positive
<u>ESSAI</u> Acidité ou alcalinité Chlorures Sulfates Cadmium Plomb Nickel Perte à la dessiccation Contamination microbienne – Germes aérobies viables totaux – Escherichia coli	$\leq 0.5 \text{ ml HCl } 0.01 \text{ M ou NaOH } 0.01 \text{ M}$ $\leq 0.1 \%$ $\leq 0.5 \%$ $\leq 3 \text{ ppm}$ $\leq 10 \text{ ppm}$ $\leq 5 \text{ ppm}$ $\leq 6.0 \%$ $\leq 10^3 \text{ U.I. / g}$ absents
<u>DOSAGE</u> Magnésium Acide stéarique Somme des acides stéarique et palmitique	4.0 % - 5.0 % $\geq 40.0 \%$ $\geq 90.0 \%$

COMPRITOL® 888 ATO

Tableau IV.6 : Spécification du Compritol® 888 ATO.

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur Solubilité	poudre blanchâtre, assez fine, légère, à faible odeur. pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96°, soluble à chaud dans le chloroforme et le chlorure de méthylène, insoluble dans les huiles minérales.
<u>IDENTIFICATION</u> Point de goutte Point d'ébullition Indice d'acide Indice de saponification Indice d'iode Indice de peroxyde	69,0 à 74,0°C >250,0°C < 4,00 mg KOH/g 145 à 165 mg KOH/g < 3,0 g I ₂ /100g < 6,0 meq O ₂ /Kg
<u>ESSAI</u> Teneur en cendres totales Teneur en eau Teneur en métaux lourds (Pb) Teneur en arsenic Teneur en cendres sulfuriques Teneur en 1-monoglycerides Teneur en glycérol libre Teneur en monoglycerides totaux Teneur en diglycerides totaux Teneur en triglycerides totaux Acide palmitique (C16) Acide stearique (C18) Acide arachidique (C20) Acide behénique (C22)	≤ 0,10 % ≤ 0.10 % < 10 ppm < 4 ppm < 0,1 % 12,0 à 18,0 % < 1,0 % 15,0 à 23,0 % 40,0 à 60,0 % 21,0 à 35,0 % < 3,0 % < 5,0 % < 10,0 % >83,0 %

IV.4. SPÉCIFICATION DES PRODUITS FINIS

HYDROCHLOROTHIAZIDE 25 mg, comprimé

Tableau IV.7 : Spécification des comprimés d'hydrochlorothiazide 25 mg.

ANALYSES EFFECTUEES	NORMES
<u>CARACTERES</u> Aspect / Couleur	comprimé blanc, rond et sécable
<u>IDENTIFICATION</u> hydrochlorothiazide Chromatographie liquide	T _R correspond à celui du chromatogramme de référence
<u>ESSAI</u> Masse moyenne Uniformité de masse > 200.0 mg ± 5.0 % (185.0 - 215.0 mg) > ± 10.0 % (< 170.0 mg et > 230.0 mg) Temps de désagrégation Perte à la dessiccation	250.0 mg ± 5.0 % (237,5 mg – 262,5 mg) max. 2 0 ≤ 15 minutes (cp conventionnel) ≤ 5.0 %
<u>DOSAGE</u> par comprimé - CLHP Hydrochlorothiazide	25.0 mg ± 10.0 % (22.5 mg - 27.5 mg)

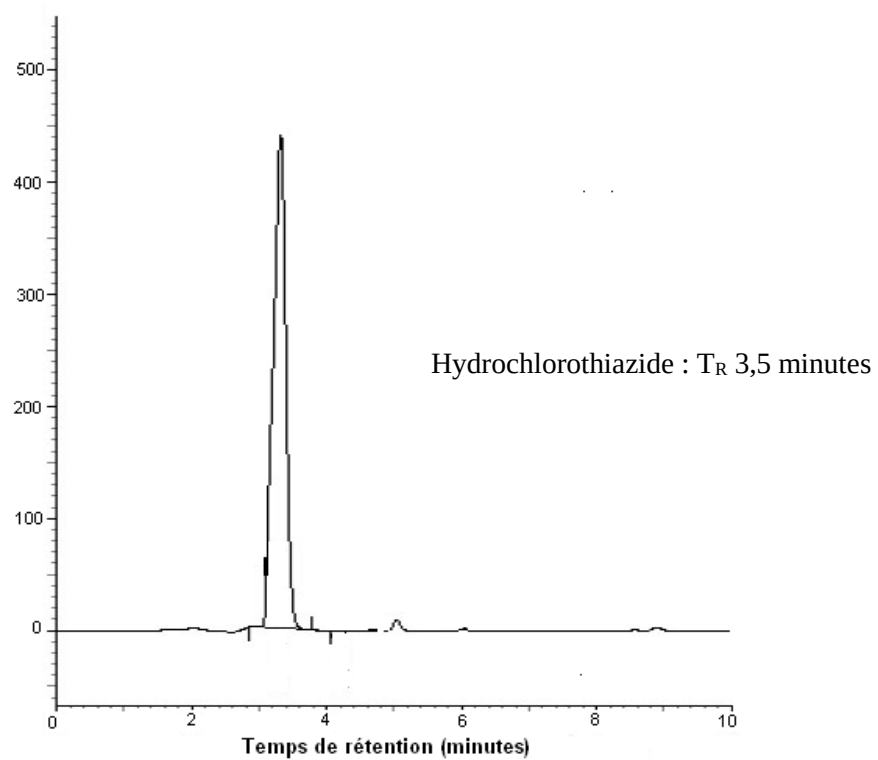


Figure IV.6 : Temps de rétention de la solution témoin de l'hydrochlorothiazide.

IV.4.1. ESSAIS

Masse moyenne

La masse moyenne est déterminée sur 20 comprimés. Elle doit être comprise entre 237,5 mg et 262,5 mg ($250,0 \text{ mg} \pm 5,0 \%$).

Masse moyenne obtenue : 248,01 mg

Uniformité de masse

La masse individuelle de deux au plus sur vingt comprimés peut s'écarter de la masse moyenne de $\pm 5,0 \%$ ($\text{max. } 2 > 237,5 \text{ mg} - 262,5 \text{ mg}$) ; mais la masse d'aucun comprimé ne peut s'écarter de $\pm 10,0 \%$ ($0 > 225,0 \text{ mg} - 275,0 \text{ mg}$).

La masse individuelle inférieure était de 246,56 mg et la masse individuelle supérieure était de 256,42 mg. Par conséquent, sur les 20 comprimés pesés individuellement, aucun comprimé ne s'est écarté de la masse moyenne de plus de 5%.

Dureté des comprimés :

La dureté des comprimés est déterminée d'un appareil type Schleuniger (Pharmatest), selon la pharmacopée internationale.

La dureté moyenne calculée sur 10 comprimés pour chaque formulation était de :

F1 : 6,64 N

F2 : 7.21 N

Friabilité des comprimés :

Elle est déterminée selon la méthode décrite dans la pharmacopée internationale, en utilisant 20 comprimés et en faisant tourner l'appareil pendant 100 tours.

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition.

Appareillage (voir photo en annexe 3)

On utilise un tambour rotatif d'un diamètre intérieur de 283 mm à 291 mm et d'une hauteur de 36 mm à 40 mm, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. L'une des faces du tambour est amovible. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, selon une trajectoire curviligne de rayon intérieur compris entre 75,5 mm et 85,5 mm. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres. Le schéma ci-dessous détaille la géométrie de ce tambour.

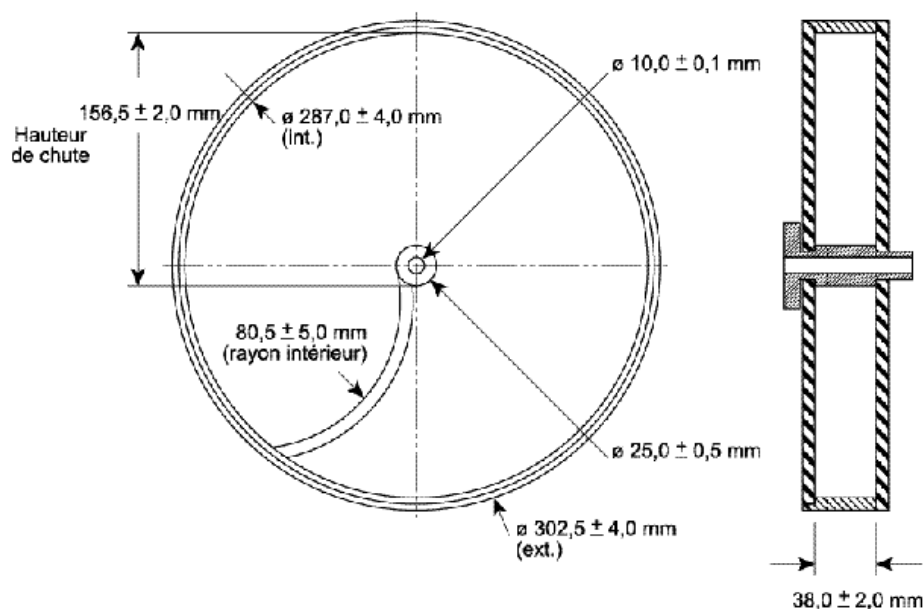


Figure IV.7 : tambour rotatif d'un appareil de détermination de la friabilité des comprimés.

MODE OPERATOIRE

Dans le cas de comprimés de masse unitaire inférieure ou égale à 0,65 g, on prélève un échantillon de 20 comprimés ; dans le cas de comprimés de masse unitaire supérieure à 0,65 g, on prélève 10 comprimés. On place les comprimés sur un tamis n° 1 000 et on élimine les poussières libres au moyen d'air comprimé ou d'une brosse douce. On pèse précisément les comprimés et on les place dans le tambour. On procède à 100 rotations, puis on fait sortir les comprimés du tambour. On élimine les poussières libres comme indiqué précédemment. Si aucun des comprimés n'est fêlé, fissuré ou cassé, on les pèse au milligramme près.

En règle générale, l'essai est effectué sans répétition. Toutefois, si les résultats sont ambigus ou si la perte de masse est supérieure à 1 pour cent, on répète l'essai à 2 reprises et on calcule la moyenne des 3 résultats. La perte de masse maximale considérée comme acceptable, pour la plupart des produits, est de 1 pour cent de la masse des comprimés soumis à l'essai.

Expression des resultats

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse, et calculée en pourcentage de la masse initiale.

La perte de masse obtenue dans les conditions opératoires décrites est égale à :

F1 : 0,056%

F2 : 0,015%

Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m . Elle est déterminée à l'étuve à 100°C pendant 3 heures à une pression ne dépassant pas 670 Pa sur une prise d'essai de 1,0 g de comprimés pulvérisés, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

On place la quantité prescrite de la substance à examiner dans un flacon à tare, desséché lui-même au préalable. La dessiccation de la substance se fait jusqu'à masse constante ou pendant la durée prescrite à l'aide d'un des procédés décrits ci-dessous.

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage m/m .

Si la température de dessiccation est indiquée par une seule valeur plutôt qu'un intervalle, la dessiccation est effectuée à la température prescrite $\pm 2^\circ\text{C}$.

- a) «dans un dessiccateur» : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de diphosphore, à la pression atmosphérique, à température ambiante;
- b) «sous vide» : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de diphosphore, sous une pression comprise entre 1,5 kPa et 2,5 kPa, à température ambiante;
- c) «sous vide avec indication d'un intervalle de température» : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de diphosphore, sous une pression comprise entre 1,5 kPa et 2,5 kPa et dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie;
- d) «à l'étuve avec indication d'un intervalle de température» : la dessiccation est effectuée à l'étuve dans l'intervalle de température prescrit dans la monographie;
- e) «sous vide poussé» : la dessiccation est effectuée en présence de pentoxyde de diphosphore sous une pression inférieure à 0,1 kPa, à la température prescrite dans la monographie.

La Perte à la dessiccation obtenue dans les conditions spécifiées était de :

F1 : 3,4%

F2 : 2,6%

IV.4.2. DOSAGE DE L'HYDROCHLOROTHIAZIDE DANS LE PRODUIT FINI

On opère par chromatographie liquide

Conditions chromatographiques :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 25 cm
- et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de micro-Bondapak Phényl,
- comme phase mobile, à un débit de 2,0 ml/min, un mélange de 25 volumes de méthanol, 75 volumes d'eau et de 0,05 volumes d'acide phosphorique,
- comme détecteur, un spectrophotomètre UV réglé à 272 nm.

Spécifications de l'appareil chromatographe liquide de haute pression

Marque : JASCO

Détecteur : UV-1575

Pompe : PU-1580

Unit de gradient : LG-1580-02

Dégazeur : Gastor

Solution à examiner

On introduit un comprimé dans une fiole jaugée de 100 ml, on ajoute 80 ml de méthanol et on porte dans un bain à ultrasons pendant 15 minutes. On complète ensuite à 100 ml avec du méthanol. On centrifuge à 2500 tours/minute pendant 15 minutes ou on filtre sur filtre Millipore.

On répète cette opération sur chacun des 9 autres comprimés.

Solution témoin

Dans une même fiole jaugée de 100 ml, on dissout 25 mg d'hydrochlorothiazide de référence dans du méthanol puis on complète au volume avec le même solvant.

On injecte séparément 20 µl de la solution.

Dans les conditions opératoires indiquées ci-dessus, le temps de rétention est approximativement le suivant :

Hydrochlorothiazide : 3,4 minutes.

Dosage de l'hydrochlorothiazide

Soient pour chaque comprimé :

S = Surface du pic d'hydrochlorothiazide dans le chromatogramme de la solution à examiner

S' = Surface du pic d'hydrochlorothiazide dans le chromatogramme de la solution témoin

m' = Masse de la prise d'essai de l'hydrochlorothiazide de référence en mg

$$\frac{S \times m'}{S'}$$

On calcule la moyenne des 10 résultats : elle doit être comprise entre 22,5 mg et 27,5 mg (25,0 mg ± 10,0 %).

Expression des résultats

Masse de la prise d'essai du l'hydrochlorothiazide de référence : 25,17 mg

Surface du pic de la solution témoin : 703 654,56

Surface des pics obtenus pour chaque comprimé :

Comprimés	Surface des pics (F1)	Surface des pics (F2)
1	693869,90	699181,56
2	694708,59	700579,36
3	698902,00	695826,83
4	699461,12	699740,68
5	699740,68	698063,32
6	701138,49	699181,56
7	697783,76	698902,00
8	698902,00	696106,39
9	699740,68	700579,36
10	697783,76	698342,88

Dosage obtenu par comprimé (en mg)

Comprimés	Dosages (F1)	Dosage (F2)
1	24,82	25,01
2	24,85	25,06
3	25,00	24,89
4	25,02	25,03
5	25,03	24,97
6	25,08	25,01
7	24,96	25,00
8	25,00	24,90
9	25,03	25,06
10	24,96	24,98

Dosage moyen en Hydrochlorothiazide par comprimé:

F1 : 24,97 mg

F2 : 24,99 mg

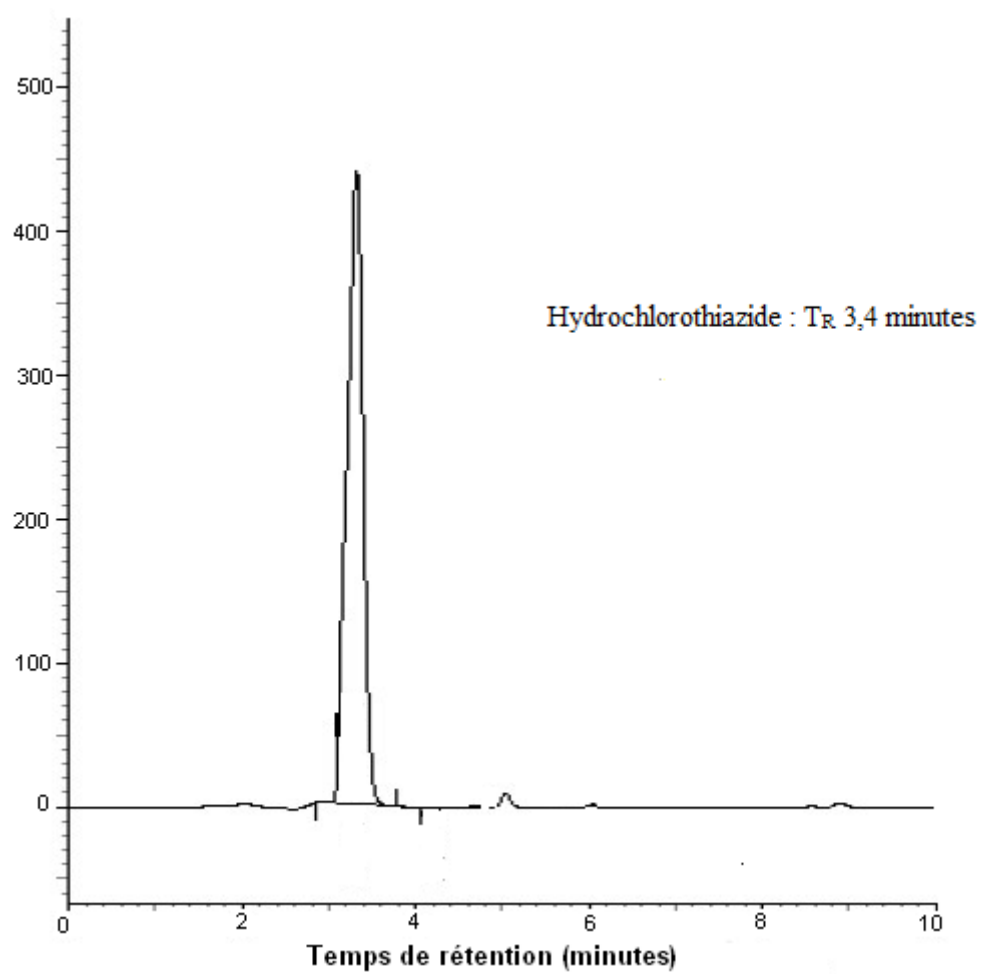


Figure IV.8 : Exemple de temps de rétention obtenu avec les comprimés d'hydrochlorothiazide.

IV.4.3. RESULTATS DU CONTRÔLE DU PRODUIT FINI

Tableau IV.8 : résultats du contrôle du comprimé fini.

Produit : HYDROCHLOROTHIAZIDE LP 25 mg, comprimé		
	RESULTATS	NORMES
<u>CARACTERES</u>		
Aspect / Couleur	conforme	comprimé blanc, rond et sécable
<u>IDENTIFICATION</u>		
Hydrochlorothiazide		
Chromatographie liquide	conforme	T _R correspond à celui du chromatogramme de référence
<u>ESSAI</u>		
Masse moyenne	248,5 mg	250.0 mg ± 5.0 % (237,5 à 262,5 mg)
Uniformité de masse		
> 200.0 mg ± 5.0 % (237,5 à 262,5 mg)	0	max. 2
> ± 10.0 % (< 225.0 mg et > 275.0 mg)	0	0
Temps de désagrégation	-	≤ 15 minutes pour cp conventionnel
Perte à la dessiccation	2,6 %	≤ 5.0 %
<u>DOSAGE</u> par comprimé - CLHP	24,97 mg (F1)	
Hydrochlorothiazide	24,99 mg (F2)	25.0 mg ± 10.0 % (22.5 mg - 27.5 mg)

IV.5. ETUDE COMPARATIVE DES FORMULATIONS DÉVELOPPÉES PAR RAPPORT À UNE FORMULATION DU COMMERCE.

En plus des tests physico-chimiques et pharmacotechniques décrits ci-dessus et qui nous ont permis de comparer les comprimés que nous avons fabriqués avec ceux qui sont actuellement commercialisés, nous avons voulu étudier le test comparatif de la dissolution qui est un test décisif quant à la détermination de la qualité d'un produit pharmaceutique.

IV.5.1. LE TEST DE DISSOLUTION

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides telles que les comprimés ou les capsules.

Les conditions opératoires sont celles dictées par la pharmacopée internationale :

- Utilisation de l'appareil à palette (dans notre cas).
- Un bain-marie ajusté à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- Un milieu de dissolution composé au début d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1M
- Le dosage de la substance active est effectué par chromatographie liquide avec détection par ultraviolet.

Appareil à palette

L'appareil présente la même configuration que l'appareil à panier, 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 2 mm de l'axe verticale 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. 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 deux parties détachables peut toutefois être utilisé à condition que les deux pièces restent solidement assemblées pendant l'essai. La pale et la tige peuvent 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.

Le bain d'eau thermostaté permet de maintenir la température du milieu de dissolution à $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

IV.5.2. RAPPEL DES FORMULES UNITAIRES DE FABRICATION DES COMPRIMÉS SOUMIS À L'ESSAI.

1/ Comprimé développé

Pour un comprimé fini pesant 250,00 mg

PRINCIPE ACTIF	F1	F2
Hydrochlorothiazide	10,00 %	10,00%
EXCIPIENTS		
Ludipress (diluant)	79,50 %	69,50%
Compritrol (agent à effet retard)	10,00 %	20,00%
Stéarate de magnésium (lubrifiant)	00,50 %	00,50%

2/ Comprimé du commerce

Pour un comprimé fini pesant 300,00 mg

PRINCIPE ACTIF	
Hydrochlorothiazide	25.0 mg
EXCIPIENTS	
Lactose monohydraté	118.7 mg
Cellulose microcristalline	118.5 mg
Amidon pré-gélatinisé	30.0 mg
Laque aluminique de jaune orangé S (E110)	1.5 mg
Stéarate de magnésium	0.3 mg
Acide stéarique	6.0 mg

IV.5.3. MODE OPÉRATOIRE (TEST DE DISSOLUTION *IN VITRO*)

La détermination de la libération du principe actif a été effectuée en utilisant un dissolutest à palette.

Le milieu de dissolution est constitué d'HCl (0,1 M) ou de Na₂ HPO₄ 12H₂O ajusté à un pH précis. Dans chacun des huit récipients, la température du milieu de dissolution étant maintenue à 37°C ± 0,5 °C à l'aide d'un bain thermostaté.

On place un comprimé de la formulation fabriquée par nos soins dans chacun des 4 compartiments de devant, et un comprimé de la formule commerciale dans chacun des 4 compartiments situés à l'arrière.

On met le dispositif de rotation en route à la vitesse de 75 tours/min.

Dans des conditions normales (cas de comprimés à libération immédiate), au minimum 75 % d'hydrochlorothiazide doit être dissous après 30 minutes.

IV.5.4. EXPRESSION DES RÉSULTATS

À des intervalles de temps prédéterminés, des échantillons de 10 ml sont prélevés du milieu de dissolution et immédiatement remplacés par le même volume du même milieu. Les échantillons sont filtrés à travers un filtre à membrane de 0,45 µm (Millipore) et mesurés par spectrophotométrie à 272 nm.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de libération en fonction du temps.

Il a été décidé en se référant à la méthode décrite par la *FDA* et l'*USP* de faire des prélèvements toutes les heures jusqu'à atteindre un pourcentage de libération supérieur à 80% (selon l'acceptation la plus courante).

1/ Pourcentage moyen de dissolution du principe actif dans les formulations développées :

Temps (heurs)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% hydrochlorothiazide F1	16,83	37,87	62,59	74,14	77,18	80,22	85,95	91,13	92,75	94,2
% hydrochlorothiazide F2	10,51	27,69	36,19	47,2	59,79	70,49	74,17	79,23	79,85	81,12

2/ Pourcentage moyen de dissolution du principe actif dans la formulation commerciale (Hydrochlorothiazide 25 mg Merck):

Temps	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
% hydrochlorothiazide	99,82	100	100	100	100	100	100	100	100	100

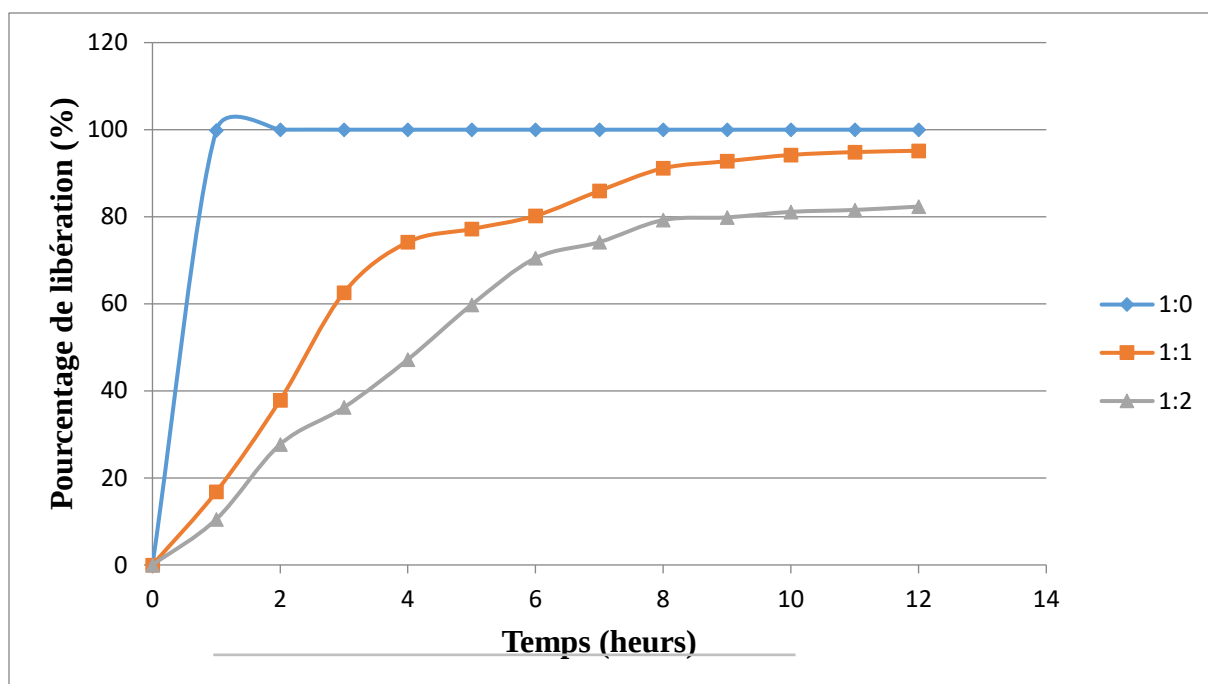


Figure IV.9 : Effet du Compritol sur la libération de l'hydrochlorothiazide à partir des comprimés développée avec divers rapports Hctz / C888 (1:0, 1: 1, 1: 2).

Dans cette étude nous avons étudié le profil de dissolution comme paramètre principal pour comparer la forme comprimé à libération immédiate du commerce et celle à libération prolongée que nous avons mis au point. Tous les paramètres pharmaceutiques et analytiques des comprimés ont été évalués : uniformité de masse, uniformité de teneur en PA, temps de désaggrégation, vitesse de dissolution, dureté, sécabilité et friabilité.

Nous tenons à insister sur le fait que cette forme n'existe pas sur le marché. La seule forme de l'hydrochlorothiazide existante sur le marché est la forme comprimé à libération immédiate.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GÉNÉRALE :

Les comprimés obtenus par compression directe à partir des mélanges utilisés dans ce plan d'expériences présentent des fonctionnalités différentes par rapport aux comprimés qui sont déjà mis sur le marché.

Dans cette étude nous avons contrôlé l'uniformité de masse, l'uniformité de teneur en PA, le temps de désagrégation, la vitesse de dissolution, la dureté, secabilité et friabilité.

La réalisation de ce travail nous a permis :

1/ de suivre et de participer à la décision de toutes les étapes de fabrication d'un médicament composé sous forme de comprimés, de la recherche de la formule de fabrication à la mise à disposition du produit fini. La maîtrise des outils nécessaires à la fabrication des comprimés (mélangeur planétaire, machine à comprimer) est un acquis.

2/ La caractérisation, l'identification et les essais des matières premières décrits dans la pharmacopée internationale, faisant appel à un grand nombre de méthodes analytiques (HPLC, spectrophotométrie UV et IR, tests de désagrégation, de friabilité, de dureté, de dissolution, ...) sont désormais maîtrisés.

3/ Les résultats obtenus, en termes de caractères organoleptiques, physico-chimiques ou pharmaceutiques sont très satisfaisants et répondent aux normes édictées par la pharmacopée.

4/ Au sujet de la formulation, l'utilisation du Compritol 888 comme excipient est à mettre au chapitre de l'apport original de cette thèse. En effet, c'est la première fois que la combinaison Hydrochlorothiazide/Compritol a été utilisée dans la formulation d'une composition pharmaceutique à libération prolongée. Cette forme de libération de l'hydrochlorothiazide devrait permettre d'éviter les concentrations trop élevées d'hydrochlorothiazide dans l'organisme, source d'hypotensions, souvent dangereuses pour le patient.

5/ Le test de dissolution réalisé par rapport à celui d'une formulation du commerce confirme s'il en est la viabilité de la formulation développée par nos soins.

Au terme de ce travail, nous espérons avoir contribué à élargir le domaine d'application de cet excipient, concept passionnant se situant à l'interface de l'analytique et de la pharmacie galénique et capable de révolutionner les méthodes de libération des médicaments.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Aiache J. M., Beyassac E., Cardot J. M., Hoffar T. V., Renoux R. ; « Initiation à la connaissance du médicament ». Elsevier Masson. (2008), 5^{ème} édition. Paris, Page 48-49.

Aiache. J. M., Cardot. J. M., Cherrah. Y., Coudert. P., Dufour. A. ; « UE6 : Initiation à la connaissance du médicament ». Elsevier Masson. (2011), SA S. 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les –Moulineaux cedex, pp. 22-23.

Alshahrani. S., Rapoport. R. M., Zahedi. K., Jiang. M., Nieman. M., Barone. S., Meredith. A. L., Lorenz. J. N., Rubinstein. J., Soleimani. M.; «The non-diuretic hypotensive effects of thiazides are enhanced during volume depletion states». PLoS One. (2017), 12(7): e0181376. Published online 2017 Jul 18. doi: 10.1371/journal.pone.0181376).

Ambrosi. P. ; « Traité de thérapeutique cardio-vasculaire ». (2009), Flammarion S A. Médecine – sciences. Flammarion, Page 57.

Attias. D., Besse. B., Lellouche. N. ; « Cardiologie vasculaire ». Edition Vernazobres-Grego, (2010), Page 35.

Attias. D., Lelloche. N. ; « cardiologie vasculaire ». Editions Vernazobres-Grego, (2016), Page 135.

B

Bourne. C. ; «Les formes galéniques», Cours IFSI 1^{ère} année, 11 décembre (2008). (Consulté le 27 novembre 2015).

C

Caulin. C. ; « Vidal 2014 », 90^{ème} édition.

Chansellé. S. ; « Guide du préparateur en pharmacie ». 3^{ème} édition. Elsevier Masson Sas 62, rue Camille-Demoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex (2008), Page 755.

Chansellé. S., Charpentier. B., Hamon. F., Harlay. A. ; « Collectif. Guide du préparateur en pharmacie ». 2e éd. Paris: Editions Masson; (2004), Page 756-826.

Charpentier. B., Hamon-lorleac'h. F., Harlay. A., Huard. A., Ridoux. L., Wehrlé. P. ;
« Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique ». (2007), édition Maloine-
27, rue de l'école de médecine, 75006 Paris. Page 27.

D

Dangoumau. J. ; « Pharmacologie générale», département de pharmacologie. Université Victor
Segalen –Bordeaux 2^{ème} édition, (2006). (N° 2-909176-24-X).

Defranceschi. M. ; « Chimie et médicaments ». Ellipses Edition Marketing S.A., (2011). 32,
rue Bague 75740 Paris cedex 15. Page 33-34.

Delattre. L. ; « Matériaux pulvérulents et granulaires utilisés dans la fabrication des comprimés
pharmaceutiques » ; Bulletin de la société royale des sciences de liège, (2003), 72(5), Page 317-
339.

Drug Master File Hydrochlorothiazide.

F

Falson-Reig. F., Faivre. V., Pirot. F. ; « Nouvelles formes médicamenteuses ». Paris-Londres-
New York : Tec & Doc. Lavoisier ; (2004).

Faure. S., Guerriaud. M., Clère. N. ; «Bases fondamentales en pharmacologie», La phase
d'absorption des médicaments. Elsevier Masson SAS, (2014).

Food and drug administration.

G

Ganzengel. J. ; « Le préparateur en pharmacie, dossier 6 toxicologie, galénique ». Edition
médicales internationales, Décembre (2000).

Ganzengel. J. ; « Le préparateur en pharmacie, dossier 5 pharmacologie ». Editions médicales
internationales, Décembre (2000).

Goirand. F., Bardou. M. ; «Bases fondamentales en pharmacologie», La phase d'absorption des
médicaments. Elsevier Masson SAS, (2014).

Guergouri. F.Z. ; « Module de pharmacologie générale». Département de médecine, Faculté de
médecine, voies d'administration des médicaments, (2016). Université d'alger.

H

Hogan. J. E.; «Film-coating materials and their properties in Pharmaceutical Coating Technology». Cole. G., Hogan. J., and Aulton. M. E., Eds., Taylor and Francis, London, (1995).

I

Ito. T., Matsuki. Y., Kurihara. H., Nambara. T.; «Sensitive method for determination of captopril in biological fluids by gas chromatography-mass spectrometry». Journal of Chromatography B, (1987), 417, Page 79-87.

J

Jivraj. M., Martini. L. G. ; «An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets». Plasma Source Science and Technologie, Vol. 3, No. 2 .February (2000).

Jones, W. H., Novello, F. C. ; « Pharmaceutical manufacturing encyclopedia ». Merck and Co. March (1962).

K

Khalidi. S., Daguet. A., Pinsard. R., Desoubieux. G. ; « Fiche 43 : Initiation à la connaissance du médicament ». Ellipses édition Marketing S.A., (2012). Page 84-87-92.

Kirkiacharian. S. ; « guide de chimie médicinale et médicaments (conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et d'activité des médicaments) » Lavoisier, (2010). Edition tec 8 doc, 11 rue Lavoisier 75008 Paris.

L

Le hir. A., Chaumeil. J-C., Brossard. D. ; « Pharmacie galénique - Bonnes pratiques de fabrication des médicaments ». 9^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson, (2009).

Le hir. A., Cohen. Y. ; « Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments ». 8^{ème} édition.

M

Mathieu. M-J., Fonteneau. J-M. ; « Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie ». 2^{ème} édition revue et augmentée. Puteaux: Porphyre; (2016). Page 771-809.

N

Novello. F. C., Sprague. J. M.; «Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics». Journal of the American Chemical Society, (1957), 79(8), Page 2028-2029.

R

Roustit. M., Bedouch. P. ; « Pharmacologie et Thérapeutiques». Institut de Formulation en Soins Infirmiers 1^{ère} année.2014/2015.

RIPPIE. G.; «The theory and practice of industrial pharmacy». (1986), Page 3-20.

Robert. J-A., Regniault. A. ; « Médicament : les règles du jeu ». Éditions Médicales Internationales, (ISBN : 978-2-7430-1304-2).septembre (2010).

Rose. H. E., Robinso., D. J. ; «The density of packing of two component powder mixtures». American Institute of Chemical Engineers, (1965), 3(15), Page 20-37.

Rossetto. Y. ; « Pharmacotechnie industrielle » 41, I.M.T; Editions, (1998).

Roy. J.; «An Introduction to Pharmaceutical Sciences, Production, Chemistry, Techniques and Technology». 1st edition. Cambridge: Wood Head Publishing. (ISBN: 978-1-9088-1804-1), (2011).

S

Sautter. A. M. ; « Journée de formation continue 19.11.05. Médicament : de la commande à l'administration ». [http:// w3.hcuge.ch /Pharmacie /ens/ conferences/ ams cours sondes hug. 2005](http://w3.hcuge.ch/Pharmacie/ens/conferences/ams_cours_sondes_hug.2005).

Stevens. G. ; « Hydrochlorothiazide, a new oral diuretic ». The British Medical Journal, (1959), 1(5137), Page 1565-1568.

Stevens. G., Werner. L. H., Barrett. W. E., Chart. J. J., Renzi. A. H.; «The chemistry and pharmacology of hydrochlorothiazide». Experientia, (1964), 16(3), Page 113-114.

T

Touitou. Y. ; « Pharmacologie et thérapeutiques, Voies d'administration des médicaments ». Elsevier Masson SAS. France. (2013).

U

United states pharmacopeia 22^{ème} édition.

V

Van savage. G., Rhodes C. T.; «The sustained release coating of solid dosage forms: a historical review». Drug Development and Industrial Pharmacy, (1995), 21(1), Page 93-118.

Vaizoglu. O.; «Assessment of the degree of mix of powder mixtures». Turkish Journal of Physics, (1999), 23, Page 97-104.

Vaubourdolle. M. ; « Médicaments ». 4e édition. (2013), Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies; France. Page 156-166.

Visseaux. C., Calcagno. F., Pisano. P. ; « Pharma – Memo MEDICAMENTS ». (2011), éditions vernazobres – grego, France. Page 55.

W

Wehrlé. P. ; « Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique ». (2007), édition Maloine- 27, rue de l'école de médecine, 75006 Paris. Page 27.

Wehrlé. P. ; « Collectif. Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique ». (2012), 2^{ème} édition. Paris: Maloine.

Werner. L. H., Halamandaris. A., Ricca. S., Dorfman. L., Stevens. G. ;
« Dihydrobenzothiadiazine 1,1-Dioxides and their diuretic properties ». Journal of the American Chemical Society, (1960), 82, Pages 1161-1166.

ANNEXES



Annexe.1 : La comprimeuse rotative IMA E150plus



Annexe.2 : appareil de détermination de la dureté des comprimés.



Annexe.3 : appareil de détermination de la friabilité des comprimés.



Annexe.4 : photo du dessicateur.



Annexe.5 : HPLC Jasco.



Annexe.6 : appareil de dissolution des comprimés.

TRAVAUX PUBLIÉS :

Publication internationale :

- **Chemsa S I.** Maiza A., Arnaud P. ; (2018) ; « Sustained-release tablets of hydrochlorothiazide, a slightly water-soluble molecule using glyceryl behenate». Pharmaceutical Chemistry Journal, 52 (1), pp. 15-18.

Communication internationale :

- **Chemsa S I.** Maiza A., « Développement pharmaceutiques de forme comprimé et gélule de Captopril et Hydrochlorothiazide » ; communication orale, 1^{er} Séminaire international de pharmacie de Sétif (SIPS 2016) 11-12 mai 2016 UFAS-1- Sétif, Algérie.

Communication nationale :

- **Chemsa S I.** Maiza A., « Développement pharmaceutique d'une forme orale solide sèche » ; communication orale, 6^{ème} journée du doctorant (6^{ème} JD'16) mai 2016 UFAS-1- Sétif, Algérie.

Résumé :

L'hydrochlorothiazide (Hctz) est un médicament antihypertenseur agissant comme diurétique. Afin de prolonger l'activité du médicament, diverses formulations de Hctz ont été développées. Ce travail visait à développer une formulation à libération prolongée en utilisant le glyceryl béhenate (Compritol 888 ATO, C888) comme matrice ayant un effet retard et l'hydrochlorothiazide comme modèle de substance active légèrement soluble dans l'eau. Deux ratios différents de Hctz / C888 (1: 1 et 1: 2) ont été développés pour déterminer si l'augmentation de la fraction C888 retarderait la libération de l'hydrochlorothiazide.

Les résultats ont pu montrer que le rapport de 1: 2 (Hctz 25 mg : C888 50 mg) retarde la dissolution de l'hydrochlorothiazide.

Ainsi, des formulations basées sur une matrice appropriée de Compritol 888 ATO peuvent être utilisées pour produire des comprimés à libération prolongée de médicaments faiblement solubles dans l'eau comme Hctz.

Mots-clés : hydrochlorothiazide; le béhenate de glycéryle; Compritol 888 ATO; comprimés à libération prolongée; profil de dissolution de médicaments.

Abstract :

Hydrochlorothiazide (Hctz) is an antihypertensive drug acting as diuretic. In order to prolong the drug activity, various formulations of Hctz were developed. This work was aimed at developing a sustained-release formulation using glyceryl behenate (Compritol 888 ATO, C888) as a waxy retardant matrix and Hctz as the model of slightly water-soluble drug. Two different ratios of Hctz/C888 (1:1 and 1:2) were tried to determine if increasing the C888 fraction will retard the release of Hctz.

The results showed that the 1:2 ratio (Hctz 25 mg versus C888 50 mg) successfully retarded the dissolution of Hctz.

Thus, formulations based on the appropriate matrix of Compritol 888 ATO can be used to produce prolonged-release tablets for slightly water-soluble drugs like Hctz.

Keywords : hydrochlorothiazide; glyceryl behenate; Compritol 888 ATO; sustained release tablets; drug dissolution profile.

ملخص:

هيدروكلوروثيازيد هو دواء خافض للضغط يعمل كمدر للبول. من أجل إطالة نشاط الدواء، تم تطوير تركيبات مختلفة من هيدروكلوروثيازيد كنموذج من العناصر الفعالة القابلة قليلاً للذوبان في الماء وكان هذا العمل لوضع صياغة التحرير مستدامة مع نسب كومريتول/ هيدروكلوروثيازيد (1:1 و 1:2) وقد وضعت لتحديد ما إذا كانت الزيادة في نسبة الكوبريتول تؤثر على تأخير التحرير بعدها تم إعداد عملية التسخين والضغط المباشر مع إعداد خليط حر من قبل الخلط الميكانيكي تم اختبارها على كلا لتحديد ما هي النسبة التي تؤخر التحرير والعنصر الذي هو الأكثر فعالية لتعديل الإفراج. الكومريتول سواغ يمكن استخدامه كمادة لتأخير التحرير ومادة يمكن استخدامها في تكوين أقراص إطلاق متواصلة من العناصر الفعالة ضعيفة الذوبان في الماء مثل الهيدروكلوروثيازيد.

الكلمات المفتاحية

هيدروكلوروثيازيد. غليسيريل بيهينات. كومريتول. أقراص التحرير المطول. بيانات انحلال العنصر الفعال.