

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad Dahlab-Blida
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Étude de la demi dose d'un comprimé sécable à libération prolongée et index thérapeutique étroit cas de Valproate de sodium 500 mg

Thèse d'exercice
PRESENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Session : 2021-2022

Présenté par :	Iméne KADA Lydia AITMOKHTAR	Le : 06/07/2022
Encadré par :	Dr. L.HAKEM	Maitre-assistant en pharmacie galénique
Devant les jurys :		
Président du jury :	Pr. DJERMOUNE	Professeur en pharmacie galénique
Examineur :	Dr. BOUHAMIDI	Maitre-assistant en chimie analytique
Examineur :	Dr DJELLOULI	Maitre-assistant en pharmacologie

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Saad Dahlab-Blida
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



**Étude de la demi dose d'un comprimé sécable à
libération prolongée et index thérapeutique étroit
cas de Valproate de sodium 500 mg**

Thèse d'exercice
PRESENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Session : 2021-2022

Présenté par :	Iméne KADA Lydia AITMOKHTAR	Le : 06/07/2022
Encadré par :	Dr. L.HAKEM	Maitre-assistant en pharmacie galénique
Devant les jurys :		
Président du jury : Examinatrice : Examineur :	Pr. DJERMOUNE Dr. BOUHAMIDI Dr DJELLOULI	Professeur en pharmacie galénique Maitre-assistant en chimie analytique Maitre-assistant en pharmacologie

Remerciements :

Au terme de ce travail, c'est un devoir agréable d'exprimer en quelques lignes la reconnaissance que nous devons à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ici nos vifs respects et notre profonde gratitude.

Mais avant tout, nous remercions, d'abord, Allah le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné de la force, de la patience et du savoir pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier chaleureusement notre promotrice Docteur **HAKEM Louisa** pour sa disponibilité, ses conseils et son suivi permanent pour la concrétisation du présent mémoire ;

Nous tenons également à remercier toute l'équipe du laboratoire contrôle qualité de **Novapharm trading ; analystes et responsables** pour leurs chaleureux accueil et pour la collaboration précieuse sans la quel cette étude ne serait jamais arrivé jusqu'au là ;

Enfin, nous présentons nos plus sincères remerciements au président du Jury **Pr DJERMOUNE**, qui nous a accompagné et guidé tout le long de notre cursus au sein de cette faculté, ainsi qu'à tous les membres du Jury **Dr DJELLOULI** et **Dr BOUHAMIDI** qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.

Dédicace

Je tiens à remercier le bon Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail et pour tous ce qu'il m'a donnée pour que je puisse être la personne que je suis maintenant. Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce travail .

A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie MAMAN qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde tout l'amour dont elle m'entoure.

A mon cher PAPA qui a été toujours là à mes côtés et qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de m'avoir toujours encouragé à être la fille fière, confiante et ambitieuse que je suis.

Je ne pourrais jamais remercier assez mes parents pour leur éducation, leur sacrifice et leur assistance, merci pour tous, sans vous je ne serais pas là où je suis, que Dieu vous garde, vous prête bonheur et longue vie.

A toi Mr Abdiche Mohand Amokrane, tu étais toujours là pour me soutenir dans mes moments de faiblesse, et tu m'as toujours poussé à donner le meilleurs de moi-même ; mille merci à toi ;

A mes chers frères . Yacine et Youcef pour vous exprimer toute mon affection et ma tendresse je leur dis que vous êtes toujours présent dans mon cœur je vous souhaite le meilleur des meilleurs.

A celle qui ont coloré ma vie par leurs sourires, par leurs esprits et leurs bontés, amour et soutien, à mes deux sœurs . Rajaa et Amel que Dieu vous garde pour moi.

A la mémoire honorable de mon grand-père qui m'a appris le sens de la persévérance et ma grand-mère ma source de tendresse ; que dieu les accueillent dans son vaste paradis.

Ma binôme Imène, je ne peux te remercier autant pour ta précieuse aide et pour ton encouragement.

A ma chère tante « Nadia » que j'aime et à toute mes copines et mes collègues qui m'ont aidé soutenue, encouragé pendant mon cursus et les chères personnes que je n'ai pas mentionnées !

AIT MOKHTAR Lydia

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit.

Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours

été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A l'homme de ma vie, mon partenaire, mon cher mari Abdelhak, merci pour ton amour et ton soutien

A Mes 2 frères Mohamed et Omar , mes précieux offre du dieu, merci d'être toujours présents à mes cotés

A ma cher sœur Bouchra qui m'a toujours accueillie avec un grand cœur

A toute ma belle famille, a mon beau père, le plus patient au monde qui m'a aidé pour réaliser ce travail ; A ma belle mère que dieu la garde pour nous, mon beau frère Yasser et mes 2 adorables belles sœurs Aicha et Halima.

A mes 2 petites anges Mériem et Nourhane

A ma binôme et mon amie Lydia , merci pour ton encouragement et pour ton sens de responsabilité.

Je tiens à remercier toute ma famille et mes amies d'être présents dans ma vie. Et enfin je dédie ce travail, et toute ma réussite à mon oncle Djelloul (رحمة الله) que je n'oublierai jamais.

KADA Iméne

Table de matières

Remerciements	IV
Dédicace	V
Liste des tableaux	XII
Liste des figures	XIV
Introduction générale	1
PARTIE THÉORIQUE	4
CHAPITRE I GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS	5
1. Définition du médicament	6
2. Composition du médicament	6
2.1. Principe actif	6
2.1.1. Origine	6
2.1.2. Forme	6
2.1.3. Dénomination	7
2.2. Excipients	7
2.3. Conditionnements	8
2.3.1. Définition du conditionnement	8
2.3.2. Articles de conditionnement	8
2.3.2.1. Conditionnement primaire	8
2.3.2.2. Conditionnement secondaire	8
2.3.3. Critère de qualité des matériaux et articles de conditionnement	9
2.3.4. Importance du conditionnement des médicaments	9
3. Médicament de référence (princeps)	9
4. Médicament générique	10
5. Formes galéniques	10
6. Généralités sur les comprimés	11
6.1. Définition des comprimés	11
6.2. Catégories de comprimés	11
6.3. Avantages des comprimés	12
6.4. Inconvénients des comprimés	12
6.5. Procédé de fabrication des comprimés	13
CHAPITRE II: COMPRIMÉS A LIBÉRATION PROLONGÉE	15
1. Définitions	16
1.1. Formes orales solide à libération modifiée	16
1.1.1. Formes à libération retardée	16
1.1.2. Formes à libération prolongée	16
2. Avantages de la forme à libération prolongée	17
3. Inconvénients de la libération prolongée	17
4. Objectif d'une forme à libération prolongé	18
5. Mécanismes de libération du principe actif	18

6. Excipients	19
6.1. Forme matricielle	19
6.1.1. Définition	19
6.1.2. Principe	19
6.1.3. Classification de la matrice	19
6.2. Forme pelliculée :	21
6.2.1. Principe :	21
6.2.2. Filmogène de pelliculage :	21
6.3. Formes matricielles pelliculées :	21
6.4. Echange ionique :	21
CHAPITRE III: SÉCABILITÉ	22
1. Définition du comprimé sécable	23
2. Ampleur des comprimés sécables	23
3. Intérêt du comprimé sécable	23
3.1. Adaptations de la posologie	23
3.2. Faciliter la déglutition des comprimés	24
3.3. Réduction des coûts ou intérêt pharmaco-économique	24
4. Inconvénients et limite de la sécabilité	24
4.1. Limites liés aux patients	24
4.2. Limites liés au comprimé	25
4.2.1. Obtention de fragments inégaux	25
4.2.2. Perte de la masse	25
4.2.3. Modification des conditions de stockage	25
4.2.4. Risque de contamination	25
4.2.5. Modification de la pharmacocinétique	25
4.2.5.1. Lié aux principes actifs	26
4.2.5.2. Lié aux excipients et à la formulation	26
5. Facteur influençant la sécabilité	26
5.1. Facteur galénique	26
5.1.1. Forme du comprimé	26
5.1.2. Taille du comprimé	27
5.1.3. Dureté du comprimé	27
5.1.4. Masse et dosage du comprimé	27
5.1.5. Présence ou absence et nombres de rainures et leur profondeur	27
5.1.6. Autres	28
5.2. Facteur humain	28
5.2.1. Outil de fractionnement	28
5.2.2. Age et état physique du patient et son expérience	30
5.2.3. Force	30
6. Sécabilité des comprimés à marge thérapeutique étroite	30
7. Impact de la forme LP sur la sécabilité	30
CHAPITRE IV: CONTROLES DES COMPRIMÉS	32
1. Friabilité	33
2. Résistance à la rupture des comprimés ou Dureté	33
3. Désagrégation	33

4. Uniformité de teneur	34
5. Uniformité des préparations unidoses	34
6. Dissolution	35
6.1. Conditions opératoires	35
6.2. Recommandations relatives à l'essai de dissolution.....	35
7. Uniformité de masse	36
8. Test de sécabilité	37
CHAPITRE V: BASES RÉGLEMENTAIRES.....	38
1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF).....	39
2. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL).....	39
3. Pharmacopées & sécabilité	39
3.1. Pharmacopée européenne (Ph. Eu).....	39
3.2. Pharmacopée américaine (USP)	40
3.3. Comparaison entre l'Ph.Eu et USP	40
3.4. Pharmacopée britannique (BP)	41
4. Food and Drug Administration (FDA)	42
CHAPITRE VI: MÉDICAMENTS A INDEX THÉRAPEUTIQUE ÉTROIT	43
1. Définition	44
2. Facteurs influant le rapport thérapeutique	44
3. Impact de la marge thérapeutique étroite sur la prise en charge des malades	44
3.1. Penser au médicament générique en début de traitement	44
3.2. Engagement fort des pharmaciens	45
3.3. Nécessite un suivie clinique de prêt par les professionnels de santé	45
4. Impact de la marge thérapeutique étroite sur la fabrication des comprimés :	45
4.1. Biodisponibilité	45
4.2. Bioéquivalence	46
4.2.1. Facteurs influant la bioéquivalence	48
5. Médicaments à marge thérapeutique étroite	48
CHAPITRE VII: ACIDE VALPROÏQUE/ VALPROATE DE SODIUM	49
1. Historique et circonstance de découverte	50
2. Définition	50
3. Caractère organoleptique	51
4. Propriétés physicochimiques	51
5. Mécanisme de synthèse	52
6. Forme médicamenteuse de l'acide valproïque	53
7. Indication	53
8. Propriétés pharmacologiques	53
8.1. Pharmacocinétique	53

8.1.1.	Absorption -----	53
8.1.2.	Distribution -----	54
8.1.3.	Métabolisme -----	54
8.1.4.	Élimination -----	54
8.2.	Facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique -----	54
8.2.1.	Facteurs physiopathologiques -----	54
8.2.2.	Interactions pharmacocinétiques -----	55
9.	Physiopathologie -----	55
10.	Mécanisme d'action -----	56
11.	Toxicité -----	57
11.1.	Toxicité aiguë et intoxication -----	57
11.1.1.	Chez l'homme -----	57
11.1.2.	Chez l'animal -----	57
11.2.	Toxicité chronique -----	58
11.2.1.	Chez l'homme -----	58
11.2.2.	Chez l'animal -----	58
11.3.	Valeurs biologiques -----	58
11.3.1.	Valeurs biologiques efficaces -----	58
11.3.2.	Valeurs biologiques toxiques -----	59
	PARTIE PRATIQUE -----	61
	CHAPITRE I: MATÉRIEL -----	62
1.	Cadre de l'étude : -----	63
2.	Matériels -----	63
2.1.	Matière première -----	63
2.2.	Réactifs -----	67
2.3.	Appareillages et équipements -----	67
2.4.	Verriers et autres matériels -----	68
	CHAPITRE II: MÉTHODES -----	69
1.	Méthodes -----	70
1.1.	Test de sécabilité -----	70
1.2.	Uniformité de masse -----	71
1.3.	Dosage -----	72
1.3.1.	Méthode de dosage -----	72
1.3.2.	Conditions chromatographiques -----	72
1.3.3.	Étapes de dosage -----	72
1.3.3.1.	Préparation de la phase mobile -----	72
1.3.3.2.	Préparation de la solution standard -----	73
1.3.3.3.	Préparation de l'échantillon -----	73
1.3.4.	Critères d'acceptation -----	73
1.3.5.	Formule de calcul -----	73
1.4.	Dissolution -----	74
1.4.1.	Conditions opératoires -----	74
1.4.2.	Prélèvements -----	75
1.4.3.	Préparation des solutions -----	75
1.4.3.1.	Préparation de solution standard -----	75
1.4.3.2.	Préparation du milieu de dissolution -----	75
1.4.3.3.	Préparation des dilutions des échantillons -----	75

1.4.4.	Formule de calcul	76
1.5.	Uniformité des préparations unidoses	76
CHAPITRE III: RÉSULTATS & DISCUSSIONS		78
1.	Tests de la pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la masse	79
1.1.	Résultats d'uniformité de la masse pour DEPAKINE CHRONO®	79
1.2.	Résultats d'uniformité de la masse pour EPILKINE CHRONO®	79
2.	Test de sécabilité	80
2.1.	Résultats de pesées	80
2.2.	Mesure de la dispersion des masses des demi-comprimés : Ecart-type, coefficient de variation et RSD	84
2.3.	Discussion des résultats de test de sécabilité et évaluation de l'efficacité de la barre de sécabilité	86
2.4.	Pourcentage de la perte	88
2.5.	Discussion des résultats de la Perte à la coupe	91
3.	Résultats de dosage moyen	93
3.1.	EPILKINE® CHRONO	93
3.2.	DEPAKINE® CHRONO	94
3.3.	Mesure de la dispersion : Ecart-type, coefficient de variation et RSD	99
3.4.	Discussion des résultats de dosage	100
4.	Résultats de test de dissolution	101
4.1.	EPILKINE CHRONO®	101
4.2.	DEPAKINE CHRONO®	102
4.3.	Mesure de dispersion : Ecart-type, coefficient de variation et RSD	103
4.4.	Discussion des résultats de dissolution	111
5.	Résultats de l'uniformité des préparations unidoses par variation de masse : 112	
5.1.	Calcul de la valeur d'acceptation d'EPILKINE® CHRONO	112
5.2.	Calcul de la valeur d'acceptation de DEPAKINE® CHRONO	113
5.3.	Discutions de l'uniformité des préparations unidoses par variation de masse	113
CONCLUSION		115
PERSPECTIVES		118
Bibliographie		120
ANNEXES		126
Résumé		194

Liste des tableaux

Tableau I: Classifications des excipients selon leur fonction-----	7
Tableau II: Formes galéniques les plus courantes -----	10
Tableau III : Application aux comprimés des essais d'uniformité de teneur (UT) et de variation de masse (VM) -----	34
Tableau IV : facteurs influençant sur la vitesse de dissolution des médicaments -----	36
Tableau V: comparaison entre les exigences des pharmacopées sur les comprimés sécables -----	40
Tableau VI : Classification par classe thérapeutique des médicaments à index thérapeutique étroit -----	48
Tableau VII : identification du valproate de sodium et de l'acide valproïque -----	51
Tableau VIII: caractéristiques physicochimique de l'acide valproïque/valproate de sodium -----	52
Tableau IX: fiche technique des comprimés utilisés -----	64
Tableau X: description des comprimés utilisés-----	64
Tableau XI: les différents excipients utilisés -----	65
Tableau XII: une présentation de principe actif -----	66
Tableau XIII: Tableau des réactifs utilisés -----	67
Tableau XIV : Tableau des équipements utilisés -----	67
Tableau XV: Tableau de verreries utilisées -----	68
Tableau XVI: Les spécifications du produit fini (EPILKINE® CHRONO 500mg) -----	70
Tableau XVII: Les spécifications de la masse moyenne -----	72
Tableau XVIII: Les conditions chromatographiques suivies pour le dosage -----	72
Tableau XIX: Les critères d'acceptation de dosage -----	73
Tableau XX : Les conditions opératoires suivies pour la dissolution -----	74
Tableau XXI: tableau récapitulatif de chaque point de prélèvement et la norme correspondante -----	75
Tableau XXII: Application des essais l'uniformité de teneur (UT) et la variation de masse (VM) sur les comprimés. -----	76
Tableau XXIII: Les spécifications de la valeur d'acceptation de la variation de masse. -----	77
Tableau XXIV: La norme et l'interprétation de test de l'uniformité de masse de DEPAKINE® CHRONO. -----	79
Tableau XXV : La norme et l'interprétation de test de l'uniformité de masse d'EPILKINE® CHRONO. -----	79
Tableau XXVI: Masse moyenne des fractions coupées à la main d'EPILKINE® CHRONO. -----	80
Tableau XXVII: Masse moyenne des fractions coupées à la main d'EPILKINE® CHRONO. -----	80
Tableau XXVIII : Masse moyenne des fractions coupées à la main de DEPAKINE®CHRONO. -----	82
Tableau XXIX : Masse moyenne des fractions coupées à l'aide d'un coupe-comprimé de DEPAKINE® CHRONO. -----	82
Tableau XXX : Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main. -----	84
Tableau XXXI : Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	84
Tableau XXXII: Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main. -----	84
Tableau XXXIII: Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	85
Tableau XXXIV : Tableau récapitulatif de la moyenne de pertes de DEPAKINE® CHRONO et EPILKINE® CHRONO avec les différents moyens de division. -----	88
Tableau XXXV: Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des comprimés d'EPILKINE® CHRONO. -----	93
Tableau XXXVI : Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO. -----	93
Tableau XXXVII: Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des comprimés de DEPAKINE® CHRONO. -----	94
Tableau XXXVIII: Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO. -----	94
Tableau XXXIX: Tableau de calcul de RSD des comprimés d'EPILKINE® CHRONO après le dosage. -----	99
Tableau XL: Tableau de calcul de RSD des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO après le dosage. -----	99
Tableau XLI: Tableau de calcul de RSD des comprimés de DEPAKINE® CHRONO après le dosage. -----	99

Tableau XLII : Tableau de calcul de RSD des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO après le dosage.	99
Tableau XLIII: Tableau de calcul de RSD des comprimés d'EPILKINE® CHRONO au cours de la dissolution.	103
Tableau XLIV: Tableau de calcul de RSD des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO au cours de la dissolution.	103
Tableau XLV: Tableau de calcul de RSD des comprimés de DEPAKINE® CHRONO au cours de la dissolution.	103
Tableau XLVI: Tableau de calcul de RSD des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO au cours de la dissolution.	104
Tableau XLVII: Uniformité de dosage des demi-Comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).	112
Tableau XLVIII: Uniformité de dosage des demi-Comprimés d'EPULKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).	113
Tableau XLIX: Uniformité de dosage des demi-Comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).	113
Tableau L: Uniformité de dosage des demi-Comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).	113

Liste des figures

Figure 1: Classification des comprimés selon la vitesse de libération du PA.-----	12
Figure 2: schéma représentant le procédé de fabrication des comprimés -----	13
Figure 3: schéma présentatif des différentes étapes de la chaîne de production d'un comprimé jusqu'à sa commercialisation -----	14
Figure 4 : Représentation des différents profils de la libération du PA : immédiate, prolongée, contrôlée ----	17
Figure 5 : libération par érosion du principe actif -----	19
Figure 6: Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif -----	20
Figure 7: Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte -----	20
Figure 8 : coupe comprimé transparent -----	28
Figure 9 : séparateur à comprimé opaque-----	28
Figure 10 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence -----	46
Figure 11: Courbe de bioéquivalence de la biodisponibilité princeps vs médicament générique -----	47
Figure 12: Structure 3D de l'acide valproïque-----	50
Figure 13: mécanisme de synthèse de l'acide valproïque-----	52
Figure 14: Les trois principaux mécanismes d'action par lesquels agissent les antiépileptiques de première et de deuxième génération: inhibition de la transmission glutamatergique, potentialisation de l'action inhibitrice GABAergique ; blocage des canaux cationiques (Na^+ voltage-dépendants ou Ca^{2+} de type T.-----	56
Figure 15: comparaison entre les 2 comprimés (à droite DEPAKINE® CHRONO ; à gauche EPILKINE® CHRONO).-----	65
Figure 16: comparaison entre les 2 demi comprimés (à droite DEPAKINE® CHRONO ; à gauche EPILKINE® CHRONO).-----	65
Figure 17: comparaison entre les 2 boîtes (à droite DEPAKINE® CHRONO ; à gauche EPILKINE® CHRONO).-----	66
Figure 18: Une partie de tableau récapitulatif (de pharmacopée européenne) de l'écart limite en pourcentage de la masse moyenne des comprimés. -----	71
Figure 19: le dissolutes utilisé dans le test de dissolution.-----	74
Figure 20: Courbe des masses d'EPILKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupées à la main.-----	81
Figure 21: Courbe des masses d'EPILKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupés à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	81
Figure 22: Courbe des masses de DEPAKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupés à la main. -----	83
Figure 23: Courbe des masses de DEPAKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupés à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	83
Figure 24: Courbe de dispersion de masses des fractions des comprimés (princeps versus générique) coupés à la main. -----	85
Figure 25 : Courbe de dispersion de masses des fractions des comprimés (princeps versus générique) coupés à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	85
Figure 26: Diagramme en colonne de la perte en masses des comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main. -----	88
Figure 27: Diagramme en colonne de la perte en masses des comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimé. -----	89
Figure 28: Diagramme en colonne de la perte en masse des comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main. -----	89
Figure 29: Diagramme en colonne de la perte en masses des comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	90
Figure 30: Diagramme en colonne comparaison de la perte en masse des comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main versus à l'aide d'un coupe-comprimés.-----	90
Figure 31: Diagramme en colonne comparaison de la perte en masse des comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main versus à l'aide d'un coupe-comprimés. -----	91
Figure 32: Graphe en colonnes comparatif de dosage en PA de comprimés de DEPAKINE® CHRONO versus ses demi-comprimés.-----	95

Figure 33: Graphe en colonnes comparatif de dosage en PA de comprimés d'EPILKINE® CHRONO versus ses demi-comprimés. -----	95
Figure 34: Graphe en colonne comparatif de dosage en PA de comprimés de princeps versus générique ----	95
Figure 35 : Graphe en colonne comparatif de dosage en PA des demi-comprimés de princeps versus générique -----	95
Figure 36: Le profil de dissolution de comprimés d'EPILKINE® CHRONO.-----	101
Figure 37: Le profil de dissolution des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO.-----	101
Figure 38: Profil de dissolution de comprimés de DEPAKINE® CHRONO.-----	102
Figure 39: Profil de dissolution de demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO.-----	102
Figure 40: Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 comprimés d'EPILKINE® CHRONO. --	104
Figure 41: Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO.-----	104
Figure 42: Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 comprimés de DEPAKINE® CHRONO.-----	105
Figure 43: Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO.-----	105
Figure 44: Superposition du profil de la moyenne de dissolution des 6 comprimés de princeps versus le générique.-----	106
Figure 45: Comparaison de profil de la moyenne de dissolution des 6 comprimés de DEPAKINE® CHRONO versus un demi-comprimé -----	106
Figure 46 : Superposition du profil de la moyenne de dissolution des 6 demi-comprimés de princeps versus le générique.-----	106
Figure 47: Comparaison de profil de la moyenne de dissolution des 6 comprimés d'EPILKINE® CHRONO versus un demi-comprimé.-----	106
Figure 48: Diagramme de comparaison de Teneur des comprimés en PA après 1heure de dissolution de princeps versus générique.-----	107
Figure 49: Diagramme de comparaison de Teneur des comprimés en PA après 3heures de dissolution de princeps versus générique.-----	107
Figure 50: Diagramme de comparaison de Teneur comprimés en PA après 6heures de dissolution de princeps versus générique.-----	107
Figure 51: Diagramme de comparaison de Teneur des comprimés en PA après 12heures de dissolution de princeps versus générique-----	107
Figure 52: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 1heure de dissolution de princeps versus générique.-----	108
Figure 53: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 3heures de dissolution de princeps versus générique.-----	108
Figure 54: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 12heures de dissolution de princeps versus générique.-----	108
Figure 55: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 1heure de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.-----	109
Figure 56: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 3heures de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.-----	109
Figure 57: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 6heures de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.-----	109
Figure 58: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 12heures de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.-----	109
Figure 59: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 1heure de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés.-----	110
Figure 60 : Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 3heures de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés.-----	110
Figure 61: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 6heures de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés-----	110
Figure 62: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 12heures de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés.-----	110

Liste des abréviations

#

% : pourcentage
 °C : Degré Celsius
 β : Béta
 ω : Oméga

A

AMM : Autorisation de mise sur le marché
 ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
 ASC: Aire sous la courbe
 AVK : Anti vitamine K

B

BP : British pharmacopea (pharmacopée britannique)
 BPF : Bonnes pratiques de fabrication
 BPL : Bonnes pratiques de laboratoire

C

C : Carbone
 Ca²⁺ : Ion de calcium
 CBP : Carbamazépine
 C_{max} : Concentration maximale
 Cp : Comprimé
 CYP : Cytochrome P

D

DCI :Dénomination Commune Internationale

E

Etc : Et cetera

F

FDA: Food and Drug Administration

G

g :gramme
 GABA: Acide gamma-aminobutyrique

H

h : Heure
 H : hydrogène
 HEMA : Hydroxyethyl-methacrylate
 HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
 HTA : Hypertension artérielle

I

IMPase : Inositol monophosphatase

K

Kg : kilogramme

L

L : litre
 LP : Libération prolongée

M

mg : milligramme

MHRA : Medicines and healthcare products regulatory agency

min : minute

N

Na²⁺ : Ion de sodium

NMDA : N-méthyl D-aspartate

NMT: Not more than

NLT: Not less than

O

O : Oxygène

OMS : Organisation mondiale de la santé

P

P.ex : Par exemple

PA : Principe actif

pH : Potentiel H

Ph.Eu/EP:Pharmacopée européenne

PLA : Phospholipase A

S

SNC : Système nerveux central

T

Tmax : Temps maximal

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

U

USP : United States Pharmacopoeia (pharmacopée américaine)

UV : Ultra-violet

V

Vd : Volume de distribution

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPA : Valproic acid (Acide valproïque)

VPS : Sodium valproate (valproate de sodium)

Introduction générale

Depuis les temps les plus reculés l'homme a utilisé des plantes, des minéraux ou des glandes animales comme remède. Ces substances naturelles sont devenues inefficaces avec l'apparition des maladies graves, ce qui a permis la découverte des nouveaux médicaments d'origines, de formes et de spécificités différentes.

La mise au point d'un médicament est longue, et nécessite de nombreuses phases. Elle commence par la découverte du principe actif et les investigations cliniques visant à déterminer ses caractéristiques pharmacologiques. Elle se poursuit par la phase de développement et de transposition industrielle, pour aboutir à un médicament dont le procédé de fabrication, le mode de fonctionnement et les conditions de conservations permettent d'assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité en vue de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de sa commercialisation.

Aujourd'hui, les comprimés sont considérés comme la forme galénique la plus répandue des médicaments aussi bien à l'échelle nationale qu'internationale.

En effet, en Algérie, les comprimés représentent 47% [1] des médicaments enregistrés. Cette popularisation peut s'expliquer par les nombreux avantages de cette forme galénique comme la bonne conservation et une administration facile en ambulatoire.

Cependant, les professionnels de la santé sont souvent amenés à prescrire des comprimés ayant un dosage différent de ce qui existe sur le marché. Les cas les plus communs sont les prescriptions pour les enfants (en pédiatrie), les personnes âgées (en gériatrie) et les patients souffrant d'insuffisances rénale et/ou hépatique ou encore les patients ayant un métabolisme altéré. Les posologies doivent donc être ajustées et cette adaptation de la posologie qui peut aller jusqu'à une diminution de la dose de moitié ou du quart; d'où l'intérêt qu'un comprimé soit sécable ; ils peuvent porter une ou plusieurs barres de cassure et peuvent être cassés en fractions, soit pour faciliter la prise du médicament soit pour satisfaire à la posologie. Dans le second cas, la sécabilité des comprimés doit être évaluée et autorisée par l'autorité compétente. Afin de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue.

Pour atteindre cet objectif, les industries pharmaceutiques voient un marché bénéfique s'ouvrir que ce soit à l'échelle internationale ou sur le territoire Algérien où les comprimés sécables représentent 21% [1] du nombre globale des comprimés ; et optent pour une forme sécable en 2 ou en 4 pour répondre à une demande courante de doses plus faibles parfois

absentes sur le marché pour augmenter ou diminuer progressivement la dose journalière ou pour des raisons pharmaco-économiques.

La pratique du fractionnement des comprimés devient de plus en plus répandue ; néanmoins, pour faciliter cette subdivision plusieurs outils de fractionnements ont vu le jour : les coupe-comprimés, les piluliers à lame ... Mais malheureusement de nombreux comprimés sur le marché présentent des caractéristiques de subdivision inacceptables ; ces derniers se cassent en parties inégales avec une perte de produit qui peut se produire en raison de l'effritement et de la poudre. Pour de nombreux médicaments, en particulier ceux qui sont à index thérapeutique étroit et /ou avec une libération prolongée du principe actif, il est probable que les fluctuations de dose soient cliniquement significatives et pourront donc nuire à la santé du malade. Pour cela, la Pharmacopée européenne (EP) fournit des exigences pour veiller à l'exactitude de la subdivision des comprimés sécables mais **cela pourrait-il garantir que la moitié d'un comprimé sécable présente réellement la demi-dose du comprimé en substance active ? Cela nous mènera à plusieurs problématiques :**

Est-ce que les pertes et les fluctuations de masse n'affectent pas la teneur en PA du demi -comprimé ?

Est-il vrai que la division d'un comprimé sécable à libération prolongée va forcément modifier la cinétique de libération du PA ?

Pour tenter de répondre à ces questions plus que pertinentes, nous avons mené dans notre travail, une étude sur le médicament Algérien EPILKINE® CHRONO 500mg, en considérant son demi comprimé comme un comprimé entier et en lui faisant subir différents contrôles habituellement exigés à ces comprimés entiers avant leur mise sur le marché ; ceci conformément aux normes définies par les Pharmacopées Européenne et Américaine avec une superposition de ces résultats avec ceux du princeps DEPAKINE ®CHRONO 500mg. L'index thérapeutique étroit de l'acide valproïque et la grande variabilité interindividuelle de la réponse à cette molécule, rendent nécessaire, voire indispensable, la précision de la sécabilité d'EPILKINE® CHRONO 500mg et de son princeps DEPAKINE ®CHRONO 500mg.

La structure de notre mémoire se présente comme suit :

- Une introduction générale ;
- La première partie est une étude bibliographique consacrée aux différentes notions fondamentales sur les médicaments en général puis un focus particulier sur le comprimé avec l'étude de différentes particularités liées à la sécabilité, la libération modifiée notamment prolongée, l'index thérapeutique étroit avec l'acide valproïque comme exemple pratique ;
- La seconde partie expérimentale introduite tout d'abord par la présentation de notre laboratoire d'accueil : laboratoire NOVAPHARM TRADING et son unité contrôle de qualité, ainsi que des objectifs de notre étude portant sur la demi dose du comprimé d'EPILKINE, puis un passage en revue de l'ensemble du matériel utilisé et un résumé de l'ensemble des méthodes et essais effectués. Les résultats obtenus sont ensuite présentés, exploités et discutés
- Une conclusion générale accompagnée de recommandations & perspectives viennent clôturer notre travail.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR LES

MÉDICAMENTS

1. Définition du médicament :

Le médicament, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques.[2]

2. Composition du médicament :

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, le principe actif et le plus souvent une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.[3]

2.1.Principe actif :

Il s'agit de la substance présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques ou préventives.[4]

2.1.1. Origine :

Les matières premières susceptibles d'être à l'origine d'un médicament, sont des drogues (à noter au passage que la traduction de l'anglais « drug » est « médicament » et jamais « drogue »). Ce terme est surtout usité pour les produits traditionnels issus des règnes minéraux, végétaux ou animaux. Ces médicaments restent très employés, notamment ceux qui proviennent des plantes qui continuent à fournir des nouvelles substances. La plupart des principes actifs actuels sont cependant préparés par synthèse chimique intégrale ou par semi synthèse à partir de substances naturelles. Les biotechnologies (fermentations, génie génétique) permettent l'accès à des molécules complexes fabriquées par le vivant.[3]

2.1.2. Forme :

Avant d'être intégré dans un médicament tel qu'il se présente dans une pharmacie, un principe actif doit être obtenu sous une forme standardisée, reproductible d'un lot de fabrication à l'autre et aussi pure que possible.

Les principes actifs préparés par synthèse chimique ou issus des biotechnologies, se présentent sous forme de poudres ou, moins souvent, de solutions. Le problème essentiel de leur fabrication est leur purification chimique et biologique. Ils sont hautement standardisés.

Les principes actifs traditionnels se présentent sous des formes beaucoup plus nombreuses, autrefois appelées « formes officinales élémentaires ». Leur degré de pureté est très variable, de la poudre pratiquement pure au mélange complexe où ils sont accompagnés de substances multiples, dont certaines, les adjuvants, ne sont pas totalement dépourvues d'activité. Ces formes sont cependant standardisées de manière à avoir une activité reproductible, identique

pour la même quantité ; au pire, cette activité est exprimée en unités biologiques et la quantité utilisée varie avec les lots. Ces préparations sont en règle désignées par le nom de la forme suivie de celui de la drogue.

Les principales formes traditionnelles sont les poudres, les extraits, les hydrolés, les sirops, les teintures et les essences. On utilise maintenant rarement les espèces et farines, les nébulisats et atomisats, les hydrolats, les alcoolats et alcoolatures et les huiles médicinales.[3]

2.1.3. Dénomination :

Les principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, la dénomination commune. Celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés. Elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé, d'où le nom de Dénomination Commune Internationale ou DCI. [3]

2.2.Excipients :

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament[5]

Les excipients sont classés selon leur fonction dans Tableau I:[3]

Tableau I: Classifications des excipients selon leur fonction

Excipients :	FONCTION :
Agrégants ou liants :	Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.
Diluants ou véhicules :	Phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
Intermèdes :	Substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)
Colorant :	Substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
Édulcorants ou correctifs :	Modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
Conservateur :	Substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

2.3. Conditionnements :

L'emballage des produits pharmaceutique est très complexe et un élément essentiel qui fait partie intégrante de toute spécialité pharmaceutique.[6]

2.3.1. Définition du conditionnement :

- 1) Ensemble des opérations (y compris le remplissage et l'étiquetage) que doit subir un produit en vrac ou une forme galénique avant de devenir un produit fini, le plus souvent, une spécialité pharmaceutique fabriquée industriellement.[7]
- 2) Ensemble des éléments assurant la présentation d'un médicament terminé avant sa remise au public à l'exclusion de l'emballage prévu pour le transport.[8]
- 3) Ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son parcours.[9]

2.3.2. Articles de conditionnement :

Ils correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. [10]

Dans le monde du médicament, le conditionnement et ces articles sont dits primaires ou secondaires, selon s'ils sont en contact direct ou pas avec le médicament.[10]

2.3.2.1. Conditionnement primaire :

Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon, ampoule). [8]

2.3.2.2. Conditionnement secondaire :

Il désigne l'emballage externe, qui est également appelé conditionnement extérieur, et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. Ces éléments ne sont pas directement en contact avec le médicament (ex : étui). Étiquetage conditionnement secondaire mentionne le nom du médicament, le dosage, la composition qualitative et quantitative en PA par unité de prise, la forme pharmaceutique, les mises en garde spéciales ,la date de péremption...[11]

2.3.3. Critère de qualité des matériaux et articles de conditionnement :

Les produits pharmaceutiques sont soumis à des exigences strictes, que ce soit lors de leur conception ou lors de leur conditionnement qui doit satisfaire à plusieurs critères de qualités, on site :

- Imperméabilité aux agents extérieurs.
- Démunis de toutes capacités d'absorption ou de relargage.
- Innocuité
- L'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels.
- Le prix de revient doit être relativement bas.[12]

2.3.4. Importance du conditionnement des médicaments :

Le conditionnement n'est pas un emballage pour identifier et garantir le bon usage de médicament seulement mais aussi :

- Assurer la protection du PF et de garantir sa stabilité dans son conditionnement définitif.
- Sécuriser et faciliter l'emploi du médicament.
- Identifier et assurer la promotion du bon usage et le suivi thérapeutique.
- Aboutir à une utilisation optimale du médicament pour une efficacité maximale et une prise de risque minimale pour le patient.[13]

Pour cela l'industrie pharmaceutique a des exigences plus grandes en ce qui concerne l'étanchéité des récipients, leur inaltérabilité chimique, leur compatibilité avec tous les contenues, etc.[12]

3. Médicament de référence (princeps) :

Un médicament nouveau mis sur le marché est appelé médicament "princeps" ou encore médicament de référence. Le cycle de vie d'un tel médicament comporte deux phases principales d'environ dix ans : la phase de développement qui aboutit à l'obtention de l'AMM puis une phase de commercialisation. Pour permettre aux laboratoires de tirer un bénéfice de leur investissement, le médicament est durant cette période, protégé par un brevet. Après l'expiration de ce brevet, 10 ou 11 ans après la date d'AMM, des médicaments génériques peuvent être mis sur le marché. [12]

4. Médicament générique :

Les médicaments génériques sont des copies du médicament "princeps". Ces médicaments ont la même composition en principes actifs et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence mais ils ne sont pas nécessairement composés des mêmes excipients. Les différences de composition sont tolérées si elles n'affectent pas l'équivalence thérapeutique du médicament générique. En effet, le médicament générique doit se comporter de la même manière dans l'organisme que le médicament de référence.[14]

5. Formes galéniques :

Le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration. Bien que l'éventail des possibilités ne cesse d'augmenter du fait des succès de la recherche galénique en ce domaine ; on a presque toujours recours à un nombre limité de formes courantes. Dans la majorité des cas ; on se limite à une ou deux alternative (voir tableau 2) [15]

Tableau II: Formes galéniques les plus courantes : [15]

VOIES	FORMES PRINCIPALES
Orale	Formes solides : comprimés ; gélules
	Formes liquides : préparations buvables : sirop
Parentérale	Solutions, émulsion, suspensions
	Formes vectorisées
Rectale	Formes semi-solides, suppositoires
	Formes pâteuses : pommades, crèmes
	Formes liquides : lavements
Vaginale	Formes semi-solides : ovules
	Formes solides : comprimés gynécologiques
	Formes liquides : solutions
Ophtalmique	Formes liquides : collyres
	Formes pâteuses : pommades

Oto-rhino-laryngologique	Formes liquides : solutions aérosolisées
Pulmonaire	Formes liquides : solutions, suspensions aérosolisées
Percutanée	Formes pâteuses : crèmes, pommades, gels
	Formes adhésives

6. Généralités sur les comprimés :

6.1. Définition des comprimés :

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) ». Le comprimé est d'une forme sèche dont la conservation est favorisée l'état condensé et sec. En tant que préparation unidose, le comprimé assure l'administration d'une dose précise de principe(s) actif(s) (PA) et l'adaptation des posologies est conditionnée par les dosages existants .[16]

6.2. Catégories de comprimés :

On distingue plusieurs catégories de comprimés :

- Les comprimés nus ou non enrobés,
- Les comprimés enrobés,
- Les comprimés effervescents,
- Les comprimés solubles,
- Les comprimés dispersibles,
- Les comprimés orodispersibles,
- Les comprimés gastrorésistants,
- Les comprimés à libération modifiée,
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale,
- Les lyophilisats oraux.[17]

Les comprimés peuvent être classés en deux catégories selon le type de libération :

- Les comprimés à libération conventionnelle
- Les comprimés à libération modifiée.[16]

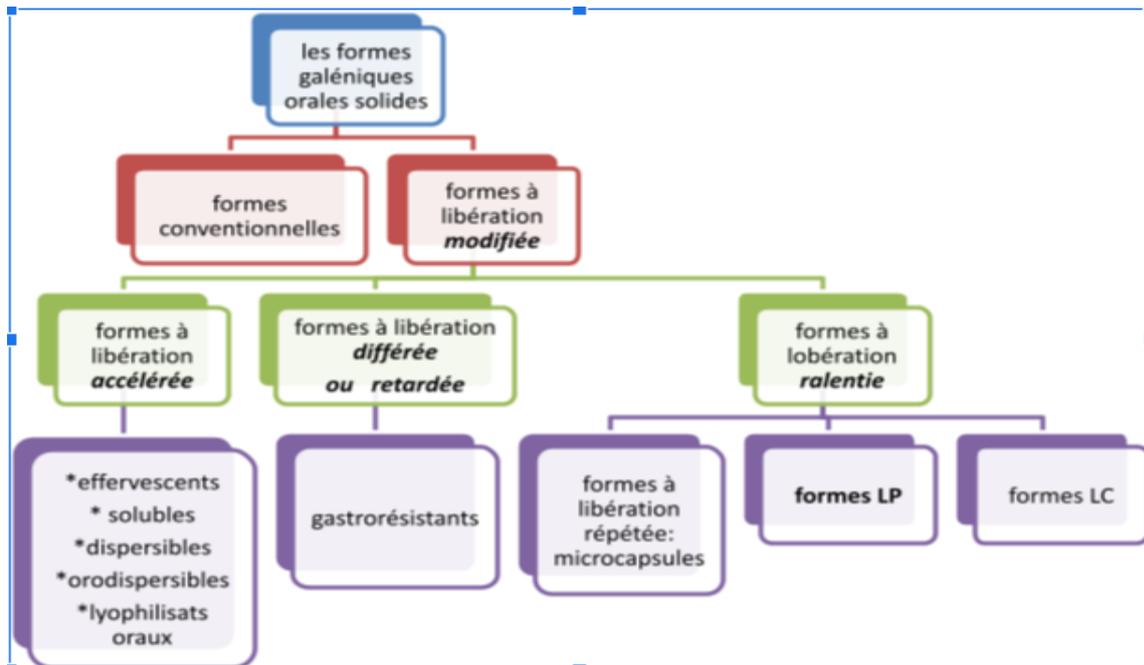


Figure 1: Classification des comprimés selon la vitesse de libération du PA.

6.3. Avantages des comprimés :

Actuellement, environ la moitié des médicaments est administrée sous cette forme.

L'importance prise par cette forme s'explique par ses avantages qui sont les suivants :

- Emploi facile : les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité est suffisante
- Pour subir les manipulations de conditionnement et de transport ;
- Dosage précis par unité de prise ;
- Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation ;
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs peu solubles ;
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé ;
- La saveur désagréable des principes actifs, déjà moins perceptible qu'en milieu
- Liquide, peut être complètement masquée par enrobage ;
- Les comprimés à couches multiples permettent de résoudre des problèmes d'incompatibilités (principes actifs dans des couches différentes) ;
- Possibilité de modifier la libération des principes actifs.[15]

6.4. Inconvénients des comprimés :

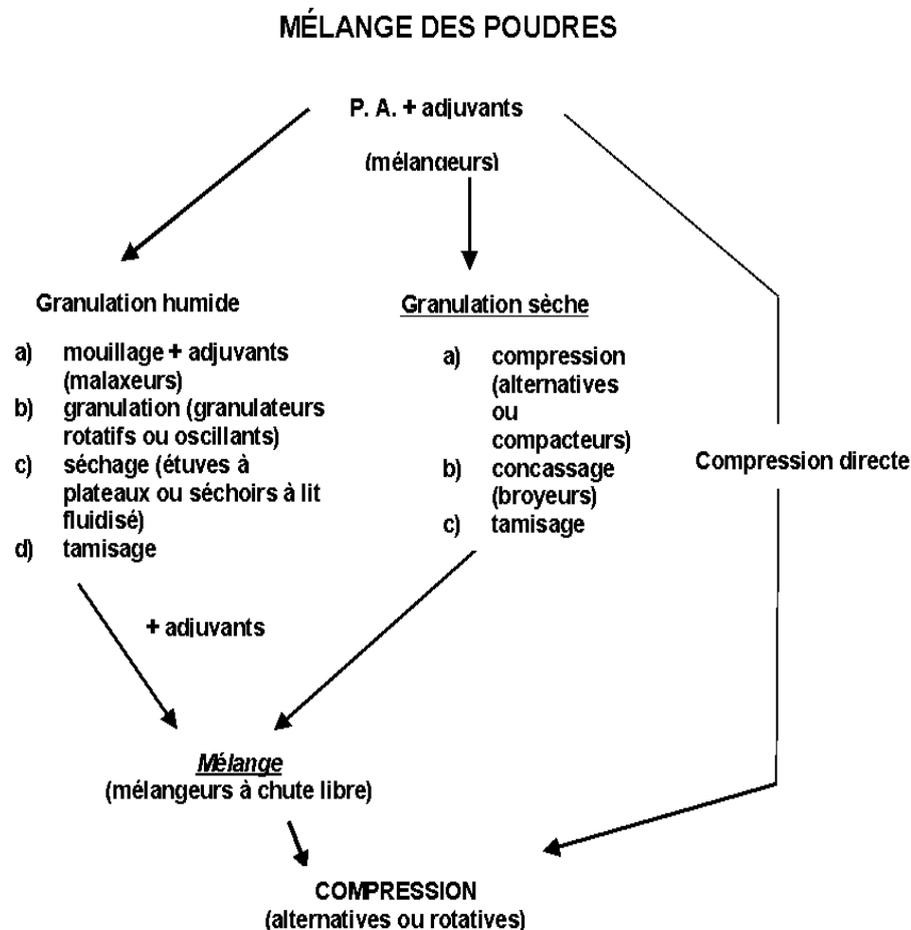
Ses inconvénients, sont moins nombreux :

- Le comprimé constitue une forme concentrée, ce qui fait si le délitement n'est pas rapidement assuré, peut être nuisible pour la muqueuse du tube digestif ;
- La mise au point est délicate : si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié, le comprimé risque de ne pas se délitter dans le tube digestif ;

- Les principes liquides et les mélanges déliquescents, sauf s'ils sont en quantités très réduites, ne peuvent être mis en comprimés. [12]

6.5. Procédé de fabrication des comprimés :

Le principe de la fabrication des comprimés est très simple, mais la réalisation est en fait assez complexe. Pour avoir un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Le grain doit, d'une part avoir une granulométrie et une fluidité qui assurent 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.[15]



Méthodologie de fabrication des comprimés : différentes méthodes

Figure 2: schéma représentant le procédé de fabrication des comprimés :[12, p. 254]

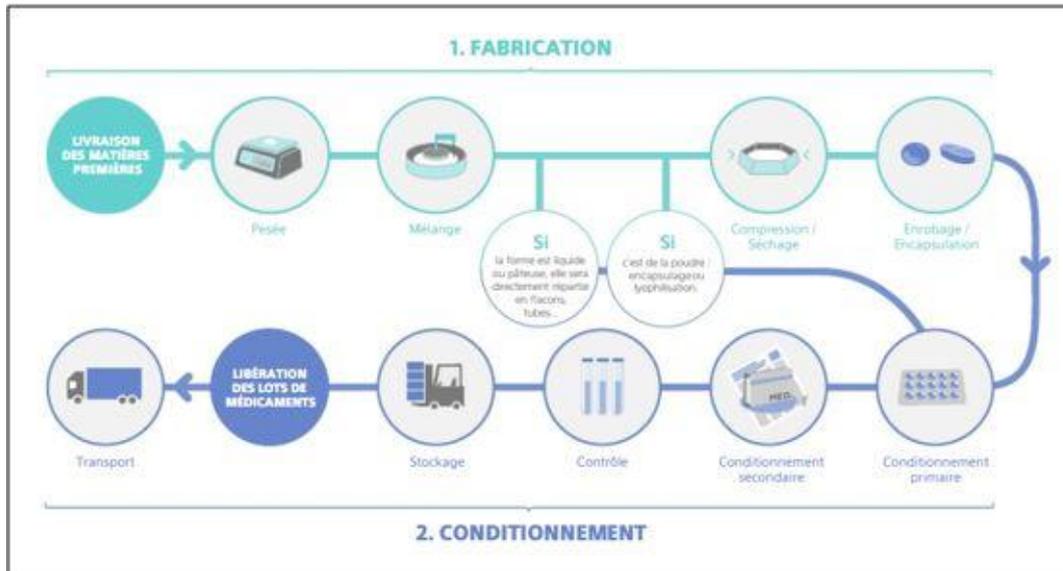


Figure 3: schéma présentatif des différentes étapes de la chaîne de production d'un comprimé jusqu'à sa commercialisation [18]

CHAPITRE II
COMPRIMÉS A LIBÉRATION
PROLONGÉE

La plupart des molécules thérapeutiquement actives possèdent une durée d'action relativement brève, de l'ordre de quelques heures. Le patient était donc amené à prendre plusieurs unités médicamenteuses par jour afin d'obtenir une action thérapeutique continue.

Afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de diminuer le risque d'oubli de prise, on a augmenté la durée d'action d'un médicament contenant un PA à action fugace, avec si possible une seule prise par jour. [19]

1. Définitions

1.1. Formes orales solide à libération modifiée :

Une forme à libération modifiée est une préparation dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie.[15, p. 285]

D'après la pharmacopée, ce sont des préparations où la libération du (ou des) principe(s) actif(s) a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

Les formes à libération modifiée comprennent les :

1.1.1. Formes à libération retardée :

est un médicament dont l'action thérapeutique est identique à une action classique, mais dont le début d'action ne s'effectue qu'à partir d'un certain temps de latence .[19]

Selon la pharmacopée c'est un type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une libération différée du (ou des) principe(s) actif(s). Les formes à libération retardée comprennent les préparations **gastro-résistantes**. [15]

1.1.2. Formes à libération prolongée :

Type particulier de forme à libération modifiée se caractérisant par une vitesse de libération du (ou des) principe(s) actif(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

Dans une autre définition, un médicament à action prolongé assure d'une part une action initiale rapide de type classique, et d'autre part permet de maintenir cette action dans la zone des concentrations thérapeutiques pendant un temps plus en moins long prédéterminé. Dans le cas des formes orales, la libération du PA doit être prolongée de façon régulière pendant 8 à

12h. L'action prolongée peut être représentée comme la somme d'une action immédiate avec une ou plusieurs action retard : $A.P = A. I + A R_1 (t_1) + \dots + A R_n (t_n)$.

A.P : Action prolongée

A.I : Action intermédiaire

A R : Action retard

Les méthodes galéniques de prolongation d'action sont soit séquentielles, soit continues.[19, p. 263]

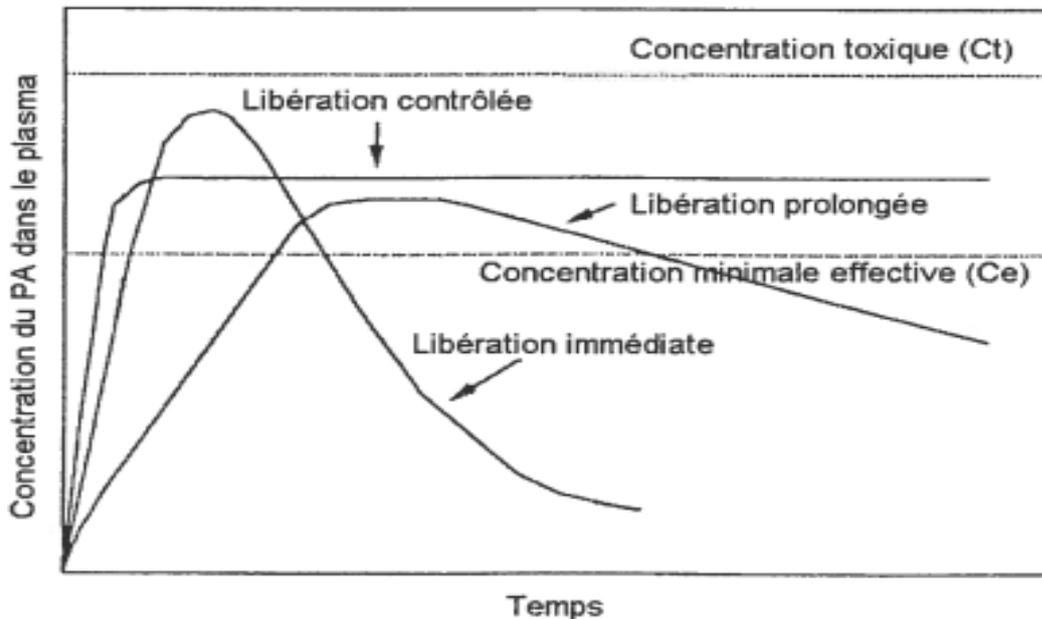


Figure 4 : Représentation des différents profils de la libération du PA : immédiate, prolongée, contrôlée. [20]

2. Avantages de la forme à libération prolongée :

- Maintien de la concentration thérapeutique optimale du médicament dans lesang, avec une fluctuation minimale.
- Prévion et reproductibilité du taux de libération pendant une durée prolongée.
- Augmentation de la durée d'activité d'un médicament à la demi-vie courte.[20]

3. Inconvénients de la libération prolongée :

Il est important de noter que « libération prolongée » ne veut pas dire forcément « action prolongée ». Seuls les essais cliniques permettront de vérifier qu'une libération prolongée du principe actif entraîne une activité thérapeutique prolongée. La réalisation de préparations à libération prolongée par voie orale est très complexe car dans le tube digestif, les variations individuelles peuvent être très importantes. La prolongation doit d'ailleurs se limiter à

quelques heures, sinon le médicament risque d'être rejeté avant d'avoir complètement agi. Au stade de la recherche, le contrôle de la biodisponibilité des formes à libération prolongée doit être réalisé avec beaucoup de rigueur par des essais de dissolution et d'absorption in vitro et surtout par des essais cliniques. [15]

4. Objectif d'une forme à libération prolongé :

L'objectif est d'obtenir un taux de principe actif le plus constant possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre des administrations. Il faut s'efforcer de maintenir la concentration au lieu d'action le plus longtemps possible entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité. On peut y arriver soit par des moyens physiologiques en cherchant à réduire l'élimination, ce qui est rarement réalisable et n'est pas sans danger, soit par des moyens chimiques en cherchant à réaliser un dérivé moins soluble du principe actif à administrer, soit enfin par des moyens galéniques. Dans ce dernier cas, deux procédés sont possibles pour la voie orale :

- La séparation des particules de principe actif en plusieurs fractions à vitesses de dissolution différentes. Les particules peuvent être divisées en plusieurs fractions qui subissent des enrobages différents avant d'être remélangées.
- Par rétention du principe actif sur un support à partir duquel il est libéré progressivement : c'est la matrice [15]

5. Mécanismes de libération du principe actif :

Dans une formulation pharmaceutique solide à libération prolongé, la substance est libérée selon les mécanismes suivant :

- La diffusion
- L'osmose
- L'érosion :[21]

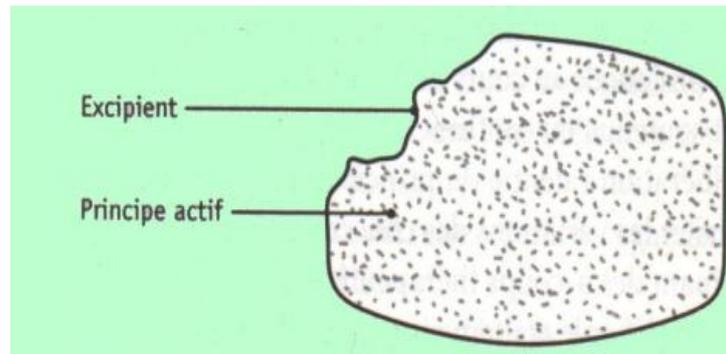


Figure 5 : libération par érosion du principe actif [22]

6. Excipients :

On distingue 4 types d'excipients :

6.1. Forme matricielle :

6.1.1. Définition :

Dans cette forme le PA est dispersé dans un excipient qui, après compression ou montage par enrobage a la propriété de former une matrice ou squelette qui freine la vitesse de libération de l'élément actif à partir de la forme pharmaceutique. [19]

6.1.2. Principe :

La matrice comporte de fines canalicules où se trouve emprisonné le PA. La libération du PA hors de la matrice se fait par 3 phases :

- Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice.
- Dissolution du PA par ces liquides.
- Diffusion de la solution de PA de l'intérieur de la matrice vers l'extérieur. [19]

6.1.3. Classification de la matrice :

En fonction de la nature de cet excipient on distingue :

- Matrices minérales : sont formées de deux éléments : un excipient pulvérulent d'origine minérale en forte proportion (talc, phosphate tricalcique...) et autre, liant d'origine organique qui permet la cohésion du squelette (éthylcellulose).
- Matrices lipidiques : ces matrices sont formées d'un corps gras solide emprisonnant le PA et freinant ainsi sa libération par effet hydrophobe. (Excipient : cires blanche, diglycéride, silicone pâteux ...)

- Matrices hydrophiles : ces matrices sont formées à l'aide de polymère hydrophile de haut poids moléculaire, très visqueux et non digestibles. Au contact du liquide digestif, la matrice du comprimé gonfle et forme un gel barrière très visqueux. La solution du PA traverse cette barrière par diffusion osmotique dans le réseau macromoléculaire du gel.

La libération de la totalité du PA contenue dans le système matriciel est obtenue par un phénomène de bio érosion. (Excipient : carmellose, hypromellose : hydroxypropylméthylcellulose, HEMA, amylose réticulé...)

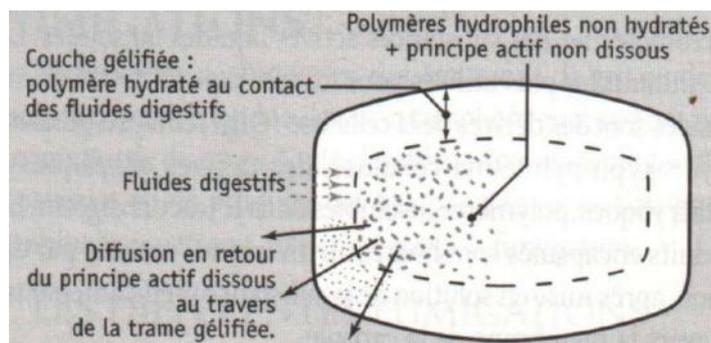


Figure 6: Représentation d'une matrice hydrophile : Mécanisme de libération du principe actif [22]

- Matrice plastique inerte : sont formées de matériaux plastique inerte, insoluble dans l'eau et plus en moins poreux ou perméable. (Silicone solide, acétate de cellulose ...)
Taux de matrice est souvent élevé de l'ordre de 60%.

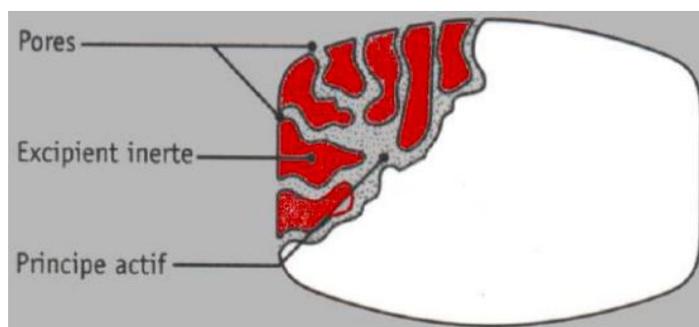


Figure 7: Libération du principe actif à partir d'une matrice inerte [22]

- Matrice pH dépendant : sont formées d'excipients d'enrobage gastro-résistant, donc à libération du PA liée aux différents pH rencontré au cours du tractus digestif. Elles sont biodégradables. (Acétate phtalate de cellulose soluble ...)[19, p. 268/269]

6.2. Forme pelliculée :**6.2.1. Principe :**

Le pelliculage pour l'obtention d'une forme à libération prolongé consiste à déposer sur un support un film pH-dépendant ou le plus souvent insoluble et perméable aux solutions de PA. Le filmogène de pelliculage doit en général être associé à divers additifs permettant d'une part la formation homogène de ce film, et d'autre part modulant sa perméabilité afin d'optimiser la vitesse et le profil de libération du PA. [20]

6.2.2. Filmogène de pelliculage :

- Filmogènes pH dépendants
- Filmogène insoluble [19]

6.3. Formes matricielles pelliculées :

Afin de régulariser et de fiabiliser le profil de libération, le PA peut être associé au cours du montage avec un système matriciel qui fera office de première barrière de contrôle de libération freinant la sortie du PA. C'est la barrière par le pelliculage qui fera office de second contrôle de diffusion en régulant de manière plus précise la quantité de PA libéré. [19]

6.4. Echange ionique :

Il s'agit d'une méthode ne s'appliquant qu'à des PA possédant une tendance soit acide soit basique relativement nette. Le PA est lié chimiquement à une résine échangeuse d'ions anioniques basiques ou cationique acides.

La libération du PA s'effectue par élution de la résine c'est-à-dire échange réversible avec les ions des liquides digestifs.

La préparation de cette forme est simple : elle consiste à traiter la résine pulvérisée par une solution du PA. Celui-ci se fixe sur les fonctions acides ou basiques.

Après séchage, on répartit le grain en gélules. [19]

CHAPITRE III

SÉCABILITÉ

1. Définition du comprimé sécable

Les comprimés sécables sont des comprimés comportant une ou 2 rainures en croix et dont le but est de pouvoir être coupés en 2 et/ou en 4 pour faciliter la prise ou pour ajuster un dosage.[23][24]

La rainure sur la surface du comprimé sécable est connue sous le nom de barre de cassure.[24]

2. Ampleur des comprimés sécables :

Aujourd'hui, 21% des comprimés existant sur le territoire algérien sont des comprimés sécables qui peuvent porter une ou plusieurs barres de cassure présentent sur une ou deux faces du comprimé et peuvent être cassés en fractions pour répondre à une demande courante de dose inexistante sur le marché.[1][10]

Afin de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue, l'efficacité de la barre de cassure doit être évaluée pendant le développement du produit, au travers de l'uniformité de masse des fractions de comprimés. Chaque dose autorisée doit subir des essais de test de sécabilité [34].

Beaucoup de patients, voire, de médecins et d'intervenants dans les milieux hospitaliers peuvent être amenés à diviser des comprimés qui ne sont pas destinés à l'être (comprimés qui ne sont pas sécables), ce qui représente une pratique dangereuse et souvent contreproductive. [25][26]

3. Intérêt du comprimé sécable :

3.1.Adaptations de la posologie :

La raison la plus importante de la sécabilité des comprimés est d'atteindre des doses inférieures au plus petit dosage fabriqué disponible sur le marché[26].[27]

Dans de nombreux cas, les médecins n'ont pas d'autre choix que de proposer à leurs patients de couper leurs comprimés pour en ajuster la dose. Les quantités de principe actif par prise requises par ces personnes ne sont pas toujours disponibles sur le marché, surtout chez les enfants en pédiatrie car leur métabolisme hépatique est incomplet. En gériatrie, la santé des personnes âgées est plus fragile que celle des jeunes adultes ; ils sont plus sensibles aux effets secondaires, leur métabolisme et leur homéostasie diminuent et pour lutter contre les problèmes dus au vieillissement, ils reçoivent parfois de nombreux médicaments. Pour éviter les problèmes de surdosages médicamenteux dans un contexte de voies d'élimination ralenties et chez les patients souffrant d'insuffisances rénale et/ou hépatique ou encore les patients ayant un métabolisme altéré.[28]

3.2.Faciliter la déglutition des comprimés :

Dans certaines situations cliniques, chez l'adulte de tout âge et plus particulièrement chez les personnes âgées atteintes de troubles de la déglutition, de la conscience ou de troubles psychiatriques, il est parfois impossible d'avaler des comprimés, comme chez l'enfant de moins de 6 ans, il est formellement interdit de prescrire des comprimés en raison du risque de fausse route qui peut provoquer une asphyxie, dans certains cas mortelle, ou une obstruction bronchique responsable d'infection pulmonaire aiguë ou chronique parfois grave. Malheureusement, pour de nombreux médicaments essentiels, il n'existe pas de forme pédiatrique. Dans ces situations, couper ou écraser un comprimé peut être la seule solution.[25]

3.3.Réduction des coûts ou intérêt pharmaco-économique :

Le coût des médicaments sur ordonnance peut être considérablement réduit en mettant en œuvre le fractionnement du comprimé, Pour certains schémas thérapeutiques, le coût peut être réduit jusqu'à 50%.

Ce phénomène provient du « flat pricing », une pratique de l'industrie pharmaceutique qui consiste à fixer un prix identique pour des dosages différents de la même substance active.[27], [29]

Selon certains industrielles, la sécabilité d'un comprimé permettrait d'améliorer la compliance et l'acceptation des patients et à cause de certaines exigences. L'industrie pharmaceutique préfère la fabrication d'un comprimé sécable qu'une reformulation galénique, car une reformulation sous forme d'une poudre est exposée au risque de contamination et une forme liquide est éventuellement instable.

4. Inconvénients et limite de la sécabilité

4.1.Limites liés aux patients :

Une difficulté de couper le comprimé même en présence de la rainure, plus exprimée par les sujets âgés présentant :

- Une diminution des capacités cognitives et neurosensoriels.
- Etat physiopathologique des patients : par exemple la maladie de parkinson, faiblesse musculaire, atteintes oculaires, ...
- Manque de concentration et de précision lors de la division.

- Risque d'erreur d'administration : Parmi les erreurs les plus fréquentes, il y a la possibilité de confondre les posologies et les comprimés à diviser et ceux à ne pas diviser dans le cas de patients en situation de polymédication.[30]

4.2.Limites liés au comprimé :[31], [27]

4.2.1. Obtention de fragments inégaux :

Responsable d'une variabilité de la dose. Cette dernière est cliniquement plus significative pour les PA à index thérapeutique étroit.

4.2.2. Perte de la masse :

Sous forme de poudre ou de fragments supplémentaires pendant la coupe. Cette perte est accompagnée d'une perte du PA, donc la dose administrée sera inférieure à celle désirée.

4.2.3. Modification des conditions de stockage :

Les fractions de comprimés (moitiés ou quarts de comprimés) obtenues après division ont des propriétés physiques différentes de celles des comprimés entiers. La friabilité et la dureté sont les paramètres les plus affectés, elles sont diminuées d'environ 50% par rapport au comprimé entier. Cette modification des propriétés physiques du comprimé induit un risque plus élevé de désintégration des subdivisions de comprimés. Ceci implique qu'une fois le comprimé divisé, il devra être administré dans les plus brefs délais car il se conserve moins bien qu'un comprimé entier.

4.2.4. Risque de contamination :

La division du comprimé sécable entraîne la création d'une section non couverte, ce qui fait que le comprimé est plus exposé aux contaminants et qui est alors plus exposée aux éléments, notamment les facteurs chimiques

4.2.5. Modification de la pharmacocinétique : [26][32][33]

Il existe des types de comprimés pour lesquels la sécabilité n'est pas recommandée et même des substances actives à ne pas formuler en comprimés sécables puisque la division du comprimé sécable entraîne la création d'une surface découverte (la section) :

4.2.5.1.Lié aux principes actifs :

- Certains principes actifs à index thérapeutique étroit car par une légère modification de la dose peut conduire à l'inefficacité ou à la toxicité.
- Principes actifs sensibles au suc gastrique formulé en comprimés enrobés ou gastro-résistants
- Comprimés contenant des principes actifs photosensibles et thermosensibles (vitamines A, B, C)
- Principes actifs ayant un mauvais goût masqué par l'enrobage, car cette division va l'exposer.

4.2.5.2.Lié aux excipients et à la formulation :

- Comprimés à libération modifiées car la fragmentation affecte le taux de dissolution et les caractéristiques d'absorption.
- Comprimés à base de substances irritantes (fer, chlorure de potassium...), car leur fractionnement exposera le tube digestif au risque d'irritation.
- Comprimés contenant des produits toxiques (cytostatiques, immunosuppresseurs), en cas de nécessité, il faut utiliser des mesures de protection adéquates.

5. Facteur influençant la sécabilité :

Le fractionnement des comprimés est une pratique médicale bien établie dans les milieux cliniques, en particulier dans les services gériatriques et psychiatriques. Par ailleurs, plusieurs facteurs affectent la précision de ce fractionnement :

5.1.Facteur galénique :[31]**5.1.1. Forme du comprimé :**

Les comprimés se présentent sous différentes formes et les comprimés de forme oblongue sont plus facilement divisibles que ceux qui se présentent sous forme ronde. Les comprimés de forme allongés subissent moins de perte de masse lors de la division. Cette facilité de diviser les comprimés oblongs pourrait être expliquée par la surface de cassure ou section plus petite que pour un comprimé de forme ronde. Les formes irrégulières sont quant à elles celles qui donnent les plus grandes variations de masse et de teneur en principe actif.

5.1.2. Taille du comprimé :

Les comprimés de petite taille (<10mm) sont moins facilement divisibles que les comprimés de plus grande taille et subissent des pertes de masses plus importantes. Les petits comprimés sont moins souvent conformes aux tests de sécabilité préconisés par la pharmacopée européenne que les comprimés de plus grande taille.

5.1.3. Dureté du comprimé :

Les excipients utilisés dans la fabrication des comprimés influencent certains paramètres galéniques tels que la dureté ou la friabilité, paramètres qui se répercutent sur les pertes de masse lors de la division de comprimés. Les excipients qui ont un caractère élastique comme le lactose et la cellulose microcristalline ont un effet négatif sur la sécabilité en augmentant les pertes de masse. D'autres excipients, moins élastiques comme l'amidon confèrent au comprimé une meilleure sécabilité.

5.1.4. Masse et dosage du comprimé :

La masse du comprimé est déterminante pour ce qui est de la qualité de la sécabilité. Des études ont démontré que, pour deux comprimés de même composition qui ne diffèrent que par la dose de principe actif et par la masse totale des comprimés, la sécabilité est plus précise pour les comprimés aux dosages et aux masses les plus élevées.

5.1.5. Présence ou absence et nombres de rainures et leur profondeur :

La présence d'une rainure de division sur un comprimé indique que celui-ci est éligible à la subdivision. Les rainures de sécabilité ont un rôle évident et important dans la qualité et la précision de la division du comprimé, la cassure de celui-ci est facilitée par cette fente qui fragilise la structure du comprimé et permet une cassure nette. En plus un comprimé sécable peut avoir une ou deux rainures et des études ont démontré que les comprimés ayant deux rainures (une sur chaque face) ont une meilleure sécabilité. La profondeur des rainures est aussi déterminante, une rainure profonde permet une cassure plus facile et plus nette du comprimé.

5.1.6. Autres :[31], [24],[27]

Les comprimés pelliculés présentent de meilleures caractéristiques de sécabilité car la pellicule permet de maintenir le cœur du comprimé dans une bonne cohésion, ce qui permet de limiter les pertes de masses et la friabilité.

5.2.Facteur humain :

5.2.1. Outil de fractionnement :

La technique de fractionnement utilisée pourrait avoir des effets imprévisibles sur la stabilité du médicament, perte de médicament due au saupoudrage, doses inégales, manque de précision. Différentes techniques peuvent être utilisées pour couper un comprimé en 2 moitiés, comme la main, dispositif de fendage, ciseaux, lames de rasoir ou couteau de cuisine.

- Les séparateurs de tablettes ou coupe comprimés :

C'est un dispositif simple, comprenant un moyen de maintenir le comprimé en place, une lame et généralement un compartiment dans lequel est stocké la fraction non administrée. Ces séparateurs de tablettes sont sûrs et faciles à utiliser. Tout ce que vous avez à faire est de placer la tablette au bon endroit, puis lorsque le séparateur est fermé, une lame en acier coupe la tablette en deux. Une perte de poids moindre peut être obtenue en utilisant un dispositif de fractionnement par rapport aux autres méthodes et avec plus de précision. Cependant, les séparateurs de tablettes ne sont pas couramment utilisés et ne sont même pas disponibles dans toutes les pharmacies[29], [26] , [31]



Figure 8 : coupe comprimé transparent [34]



Figure 9 : séparateur à comprimé opaque[35]

5.2.2. Age et état physique du patient et son expérience :

L'âge des patients qui divisent eux-mêmes leurs comprimés auraient une corrélation avec d'importantes pertes de masse. Mais cette corrélation serait liée à l'existence d'affections diminuant les capacités liées à l'aptitude de diviser les comprimés comme des troubles mentaux, des troubles et maladies de la vue, de l'arthrite, des blessures ou des handicaps des mains, etc.[30]

5.2.3. Force :

L'autre facteur ayant un impact serait la force de préhension et seulement chez les hommes. La force de préhension est la puissance développée par les mains d'un individu (grip strength en anglais) pour saisir et manipuler un objet. Cette force de préhension varie selon l'âge, le sexe et l'état de santé mais elle est en règle générale plus élevée chez les hommes.[30]

6. Sécabilité des comprimés à marge thérapeutique étroite :

La rupture inégale d'un comprimé peut entraîner des fluctuations importantes de la dose administrée. Cela peut être cliniquement significatif pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, tels que la Warfarine ou la Digoxine. Cependant, pour de nombreux médicaments, en particulier ceux qui ont de longues demi-vies et/ou une large marge thérapeutique, il est peu probable que les fluctuations de dose soient cliniquement significatives.[26]

Diviser les comprimés n'est pas une bonne idée en cas de maladies graves, des comprimés à libération prolongée ou à enrobage entérique et des comprimés sans ligne de sécabilité, à moins qu'il soit nécessaire. Un gadget spécial de fractionnement de comprimés peut être utilisé, cela pourrait diminuer les pertes de dosage. [26]

Il est impérativement essentiel de mettre à disposition des formes unitaire aux dosages adaptés par l'industrie pharmaceutique. Les antivitamines K (AVK : Sintrom) fractionnés en 1/2 ou en 1/4 tant utilisés en ville et à l'hôpital sont une belle illustration puisqu'ils sont à l'origine de 5000-6000 décès annuels (HAS2012).[32]

7. Impact de la forme LP sur la sécabilité :

C'est une forme galénique très spéciale, selon la FDA, fractionner un comprimé à LP n'est pas recommandé car le revêtement peut être altéré en raison d'un clivage qui se traduira par un surdosage dû à une libération incontrôlée du PA donc une concentration plasmatique toxique ; ou par altération du temps de libération prolongé prévu, comme il y a la possibilité de ne pas

atteindre la dose minimale efficace en raison d'une libération moins efficace conduisant à une biodisponibilité moindre.

L'altération de la biodisponibilité de la forme pourrait être à l'origine d'interactions médicamenteuses et à une dégradation de l'état clinique du patient.

Pour cela la FDA recommande de suivre ses directives à la lettre en cas des comprimés à libération prolongée et d'index thérapeutique étroit.[24]

CHAPITRE IV

CONTROLES DES

COMPRIMÉS

Le contrôle qualité des comprimés se fait à différents niveaux :

I. Sur les matières premières

Contrôles d'identité, pureté, propriétés physiques et mécaniques des matières premières.

II. En cours de fabrication sur les comprimés : In Process (IP)

Les contrôles seront réalisés d'une part, sur le mélange pulvérulent pour évaluer l'homogénéité et les propriétés d'écoulement et d'autre part, sur les comprimés produits avec le suivi dans le temps de l'uniformité de masse de différentes unités, de la résistance à la rupture et de la friabilité. [36]

III. Sur les comprimés du produit fini :

Les contrôles effectués sur le produit fini sont les essais pharmaco techniques, physico-chimiques. Ces essais sont des tests effectués sur les comprimés afin de s'assurer que le produit répond aux normes exigées par les pharmacopées.

Selon la pharmacopée Européenne, parmi les tests les plus spécifiques aux comprimés on peut- sans être exhaustif- citer les contrôles suivants :

1. Friabilité :

Elle peut être déterminée par agitation dans une enceinte close (friabilimètre).[12]

Indiqué pour la détermination de la friabilité des comprimés non enrobés obtenus par compression. La mesure de la friabilité complète d'autres mesures de résistance mécanique, par exemple celle de la résistance à la rupture.

2. Résistance à la rupture des comprimés ou Dureté :

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

3. Désagrégation :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales

Dans le cadre de cet essai, la désagrégation n'implique pas une dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son composant actif. Par définition la désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou

d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable.[17]

4. Uniformité de teneur :

Sauf indication contraire ou exception justifiée et autorisée, les comprimés dont la teneur en substance active est inférieure à 2mg ou dans lesquels la substance active représente moins de 2% de la masse totale. Si la préparation contient plusieurs substances actives, l'essai ne s'applique qu'à celles qui répondent aux conditions indiquées ci-dessus. Sauf exception justifiée et autorisée, les comprimés enrobés autre que les comprimés pelliculés satisfont à l'essai A, quelle que soit leur teneur en substance(s) active(s).

5. Uniformité des préparations unidoses :

L'uniformité d'une préparation unidose est définie comme le degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active. L'exigence de cette uniformité s'applique individuellement à chacune des substances actives contenues dans la préparation unidose, lorsque celle-ci en contient plusieurs.

Pour que l'uniformité des préparations unidoses soit assurée, chaque unité d'un lot doit présenter une teneur en substance active comprise dans un intervalle étroit autour de la valeur indiquée sur l'étiquette

L'uniformité des comprimés peut être démontrée par 2 méthodes : l'uniformité de teneur et la variation de masse ; les cas d'application de l'un ou de l'autre sont précisés dans le *tableau III* ci-dessous :

Tableau III : Application aux comprimés des essais d'uniformité de teneur (UT) et de variation de masse (VM)

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
			≥ 25 mg et ≥ 25 pour cent	< 25 mg ou < 25 pour cent
Comprimés	non enrobés		VM	UT
	enrobés	pelliculés	VM	UT
		autres	UT	UT

6. Dissolution :

Un essai approprié peut être réalisé pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante, par exemple l'un des essais décrits dans le chapitre général

2.9.3.Essai de dissolution des formes solides. Cet essai vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution.

Lorsqu'un essai de dissolution est prescrit, un essai de désagrégation peut ne pas être exigé.

6.1.Conditions opératoires :

Un grand nombre de conditions opératoires liées à la méthode peuvent influencer les résultats. Dans tous les cas un appareil standardisé, soumis à une qualification réglementaire, devrait être utilisé afin de garantir que la variabilité des résultats due à la méthode de dissolution est plus faible que celle provenant de la forme pharmaceutique elle-même

Les paramètres de dissolution :[17]

- Le nombre de forme à testées : l'essai est effectué sur au moins 6 unités de chaque lot à étudier.
- Température : elle correspond à la température corporelle soit $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$
- Vitesse de rotation : vitesse d'amplitude (cylindre)
- Type rotatoire : paniers, palettes
- Débit (cellule) : ils sont en fonction de la méthode et la forme pharmaceutique étudiée.
- Volume de dissolution
- Milieu de dissolution : il doit permettre la dissolution du principe actif et le maintien des conditions.[37]

6.2.Recommandations relatives à l'essai de dissolution

Lors de la détermination de la vitesse de dissolution de la(des) substance(s) active(s) d'une forme pharmaceutique solide, les aspects suivants sont à spécifier les propriétés physico-chimiques qui influencent la vitesse de dissolution sont :

Tableau IV :facteurs influençant sur la vitesse de dissolution des médicaments :[37][17]

Facteur :	Effet sur la vitesse :
Surface de contact solide –liquide :	La vitesse de dissolution croit avec le degré de division
Viscosité :	La viscosité diminue avec la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion.
Agitation :	L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface.
Température :	Une élévation momentanée de la température accélère la dissolution. L'élévation de la température est contre indiquée pour les produits volatils et thermolabile.
PH :	Dans le cas de la dissolution par ionisation, le PH du milieu est très important (alcaloïde, phénol, substance amphotère ...)
Polymorphisme à une température donnée :	Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallin.
Substances additives :	Les substances ajoutées à un solvant peuvent modifier la solubilité de certain produit

7. Uniformité de masse :

Pesez individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau 2.9.5.-1

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

8. Test de sécabilité :

Afin de s'assurer que le patient recevra bien la dose prévue, l'efficacité de la barre de cassure doit être évaluée pendant le développement du produit, au travers de l'uniformité de masse des fractions de comprimés. Chaque dose autorisée doit subir l'essai suivant :

Prélevez 30 comprimés au hasard et cassez-les en fractions à la main. A partir des fractions obtenues avec un comprimé, prenez une fraction et rejetez-la ou les autres fractions.

Puis pesez individuellement chacune des 30 fractions et calculez la masse moyenne. Les comprimés satisfont à l'essai si la masse individuelle d'une fraction au plus se situe en dehors des limites de 85 % à 115 % de la masse moyenne. Les comprimés ne satisfont pas à l'essai si la masse individuelle de plus d'une fraction se situe en dehors de ces limites, ou si la masse individuelle d'une fraction se trouve en dehors des limites de 75% à 125 % de la masse moyenne.

CHAPITRE V
BASES
RÉGLEMENTAIRES

1. Bonnes pratiques de fabrication (BPF)

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Selon l'ANSM les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. [38]

2. Bonnes pratiques de laboratoire (BPL)

Les locaux et équipements des laboratoires de contrôle de la qualité doivent répondre aux critères généraux et spécifiques correspondants détaillés au chapitre 3. Les équipements des laboratoires ne doivent pas être systématiquement déplacés entre zones à haut risque afin d'éviter toute contamination croisée accidentelle. Notamment, les laboratoires de microbiologie doivent être aménagés de sorte à minimiser le risque de contamination croisée.[38]

3. Pharmacopées & sécabilité :

3.1.Pharmacopée européenne (Ph. Eu)

La Pharmacopée européenne est un ouvrage réglementaire en vigueur en Europe, destiné à être utilisé par les professionnels de l'industrie pharmaceutique.

Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain ou vétérinaire) et les méthodes d'analyse à utiliser pour en assurer leur contrôle.

Elle définit aussi les formes pharmaceutiques (ou galéniques) avec leurs critères de qualité et les essais à réaliser pour vérifier ces critères de qualité.[39]

La Pharmacopée Européenne a présenté pour la première fois des normes pour les comprimés sécables en 2002, et depuis plusieurs révisions ont été faites.[40]

Actuellement, la pharmacopée européenne impose deux exigences particulières de contrôle des comprimés sécables, à savoir l'uniformité de la masse et de la teneur en PA.[24]

3.2. Pharmacopée américaine (USP):

United States Pharmacopeia (USP) est une pharmacopée pour les États-Unis publiée annuellement par la « United States Pharmacopeia » convention, une organisation à but non lucratif qui est propriétaire de la marque et détient les droits d'auteur sur la pharmacopée elle-même.

L'USP est publiée dans un volume combiné avec le « National Formulary » (un formulaire) comme l'USP-NF.[39]

Les médicaments assujettis aux normes de l'USP comprennent les médicaments pour usage humain (sur ordonnance, en vente libre ou autrement) et les médicaments à usage vétérinaire. L'USP 40-NF 35 a proposé un nouveau chapitre donnant un ensemble de procédures et de critères spécifiques afin d'évaluer la qualité des comprimés sécables et la performance des parties subdivisées. Ce chapitre (chapter <705> "Quality Attributes of Tablets Labeled as Having a Functional Score") se prononce sur la variation de la masse des portions des comprimés, leur désintégration ainsi que leur dissolution et affirme que les portions issues d'un comprimé sécable sont censées être conforme aux qualités d'un comprimé entier [24]

3.3. Comparaison entre l'Ph.Eu et USP :

Tableau V: comparaison entre les exigences des pharmacopées sur les comprimés sécables. [23], [41]

Tests		EP	USP
Uniformité de la teneur		Exigée	Non exigée
Dissolution ou Désintégration		non exigée	Exigée
Uniformité de la masse (exigée par les deux)	Nombre de Comprimés	30 comprimés	30 comprimés
	Outil de division	A la main	A la main

	Procédé	<ul style="list-style-type: none"> -Casser les 30 comprimés. -Récupérer une fraction de chaque comprimé. -Peser chacune des 30 fractions. -Calculer la masse moyenne. 	<ul style="list-style-type: none"> -Peser chacun des 30 comprimés. -Calculer la masse théorique des portions de chaque comprimé. -Diviser les comprimés et peser chaque portion. -Déterminer le pourcentage de la masse de chaque portion par rapport à la masse théorique.
	Interprétation	<ul style="list-style-type: none"> -La masse d'une portion au plus se situe en dehors des limites de 85-115% de la masse moyenne. - Toutes les masses des portions doivent être dans les limites de 75-125% de la masse moyenne. 	<ul style="list-style-type: none"> -Au moins 28 des 30 comprimés doivent satisfaire le test. -Les comprimés doivent se subdiviser en le nombre prévu de portion. -La masse de chaque portion doit être dans les limites de 75-125% de la masse théorique.

3.4.Pharmacopée britannique (BP):

La BP apporte une contribution importante au rôle de l'Agence de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) dans la protection de la santé publique en fournissant des normes de qualité pour les substances pharmaceutiques et les médicaments du Royaume-Uni.

Le BP a une large portée internationale et :

- Est utilisé dans plus de 100 pays
- Fait partie intégrante de la législation pharmaceutique établie dans les pays du Commonwealth.
- Fournit des conseils d'expert à la Pharmacopée européenne et joue un rôle important dans le processus de normalisation en Europe .Grâce à ses liens étroits avec les

principales pharmacopées mondiales elle garantit que la qualité des médicaments est toujours au premier plan des discussions internationales.

- Fournit des conseils d'expert à l'Organisation Mondiale de la Santé.[42]

La pharmacopée britannique n'a exigé aucun test obligatoire spécifique des comprimés sécables. Elle utilise le test d'uniformité de masse des comprimés entiers.[24]

4. Food and Drug Administration (FDA):

La Food and Drug Administration (FDA, en anglais : « Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») est l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.[43]

Sa mission est de garantir la sécurité, la qualité, la pureté, l'efficacité des produits afin de protéger et de promouvoir le droit à la santé du grand public.[44]

En Mars 2013, la FDA avait publié 5 lignes directrices à respecter dans le cadre de la sécabilité et des comprimés sécables, exigeant que :

- La posologie censée être atteinte après division du comprimé ne doit pas être inférieure à la dose thérapeutique minimale indiquée sur l'étiquetage approuvé.
- Après sécabilité, les portions du comprimé ne doivent présenter aucun risque pour le manipulateur.
- Les comprimés à libération modifiée, pour lesquels le contrôle de la libération du médicament peut être compromis par le fractionnement ne devraient pas être sécables.
- Après sécabilité, les portions des comprimés conservées dans les récipients de distribution de pharmacie doivent observer une stabilité adéquate à 25°C et 60% d'humidité relative pendant 90 jours.
- Les portions de comprimés fractionnés doivent répondre aux mêmes exigences de résistance équivalente qu'un comprimé entier.[45]

Au vu de ce grand intérêt pour les comprimés sécables, témoigné par la littérature et les références en matière de réglementation déployé tout le long de cette partie théorique, le thème de notre travail pratique revêt toute son importance ; importance soulignée d'avantage par le type de libération de la substance active à partir de sa forme : Libération Prolongée (LP), ainsi que la nature même du principe actif qui est à index thérapeutique étroit.

CHAPITRE VI
MÉDICAMENTS A INDEX
THÉRAPEUTIQUE ÉTROIT

1. Définition :

Les médicaments à marge thérapeutique étroite ou “à faible index thérapeutique” ou “à dose critique” sont des médicaments pour lesquels les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. De ce fait, de faibles variations de dose ou de concentration peuvent entraîner une modification du rapport bénéfices/risques. [46]

2. Facteurs influant le rapport thérapeutique :

L'un des objectifs du développement des médicaments est l'obtention d'un grand intervalle de sécurité entre la dose efficace et la dose toxique responsable des effets indésirables. Pour aboutir à un rapport thérapeutique ou fenêtre thérapeutique large.

Quand l'index thérapeutique est étroit, des facteurs qui sont généralement sans conséquence clinique peuvent avoir des effets cliniques néfastes :

- Les interactions aliments-médicaments et les interactions médicaments-médicaments (par exemple la warfarine)
- Les petites erreurs de dose (une anticoagulation excessive augmente le risque de saignement par contre si elle est insuffisante, le risque de complications résultant de la maladie traitée par les anticoagulants augmente.) [47]

Dans cette logique, tout changement en cours de traitement doit être réalisé avec précaution, qu'il s'agisse du passage d'un princeps vers un autre, d'un princeps vers une spécialité générique ou d'une spécialité générique vers une autre. Ce qui les rend des médicaments nécessitant une attention particulière.[46]

3. Impact de la marge thérapeutique étroite sur la prise en charge des malades :

Dans le cas des spécialités à marge thérapeutique étroite pour lesquelles un tout petit changement est significatif, il existe des recommandations d'encadrement de la substitution de l'ANSM. Il est donc d'autant plus important pour les prescripteurs de penser aux médicaments génériques lors de l'initiation du traitement.[46]

3.1.Penser au médicament générique en début de traitement

Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, la prescription d'une spécialité générique en première intention et le renouvellement du traitement avec la spécialité générique prescrite initialement peuvent éviter une éventuelle déstabilisation occasionnée par un changement de médicament en cours de traitement.[46], [48]

3.2.Engagement fort des pharmaciens :

La substitution du princeps par un médicament générique peut nécessiter une vigilance accrue de la part du pharmacien : explication de la substitution au patient, inscription sur la boîte du médicament générique du nom du médicament qu'il remplace, etc. [46], [48]

3.3.Nécessite un suivie clinique de prêt par les professionnels de santé :

En général, les interactions médicamenteuses exposent les médicaments à index thérapeutique étroit soit à des surdosages avec une fréquence accrue d'effets indésirables ou à des sous dosages à une inefficacité thérapeutique. Cependant, les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses affectant les enzymes ou les transporteurs dépendent des propriétés pharmacodynamiques propres du médicament inchangé et de ses métabolites. Par exemple, une inhibition du CYP2D6 s'accompagnera d'une diminution de l'effet antalgique de la codéine puisque celle-ci ne sera pas métabolisée en morphine, métabolite actif sur lequel repose l'effet attendu. Ainsi, pour un même phénomène (ex. inhibition d'une enzyme), les conséquences pharmacologiques peuvent être opposées selon le médicament concerné (augmentation ou diminution de l'effet pharmacologique). [49]

Aussi dans la classe des antiépileptiques, certains principes actifs présentent des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques qui sont à l'origine d'une variabilité intra-individuelle importante qui n'est pas sans poser de problème. [48]

4. Impact de la marge thérapeutique étroite sur la fabrication des comprimés :

Les médicaments génériques sont soumis aux mêmes règles de fabrication et de contrôle qualité que les médicaments de référence, ils doivent montrer leur bioéquivalence avec le médicament princeps. [50] , [51]

Pour se faire le laboratoire du générique va devoir réaliser une étude de bioéquivalence avec le médicament princeps et il montrera les résultats de cette étude dans le dossier d'AMM.

4.1. Biodisponibilité :

Correspond à la fraction du principe actif qui atteint le compartiment central en tenant compte de la vitesse à laquelle ce compartiment est atteint. Elle est caractérisée par le pic de concentration du produit (C max), par le temps nécessaire pour atteindre ce maximum (Tmax) et par l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations dans le temps. [52]

4.2. Bioéquivalence :

Deux médicaments sont équivalents d'un point de vue thérapeutique lorsqu'ils sont Bio-équivalents c'est à dire que leurs biodisponibilités en substances actives sont qualitativement et quantitativement équivalentes. Cela signifie que la quantité et la vitesse à laquelle le médicament, sous sa forme active, atteint la circulation générale après administration d'une même dose sont suffisamment similaires pour conclure à une efficacité et une sécurité identiques. [51]

En conséquence, deux génériques d'un princeps ne satisfont pas automatiquement à ce critère de bioéquivalence. Leur interchangeabilité peut poser un problème, en particulier pour des médicaments à marge thérapeutique étroite.[48]

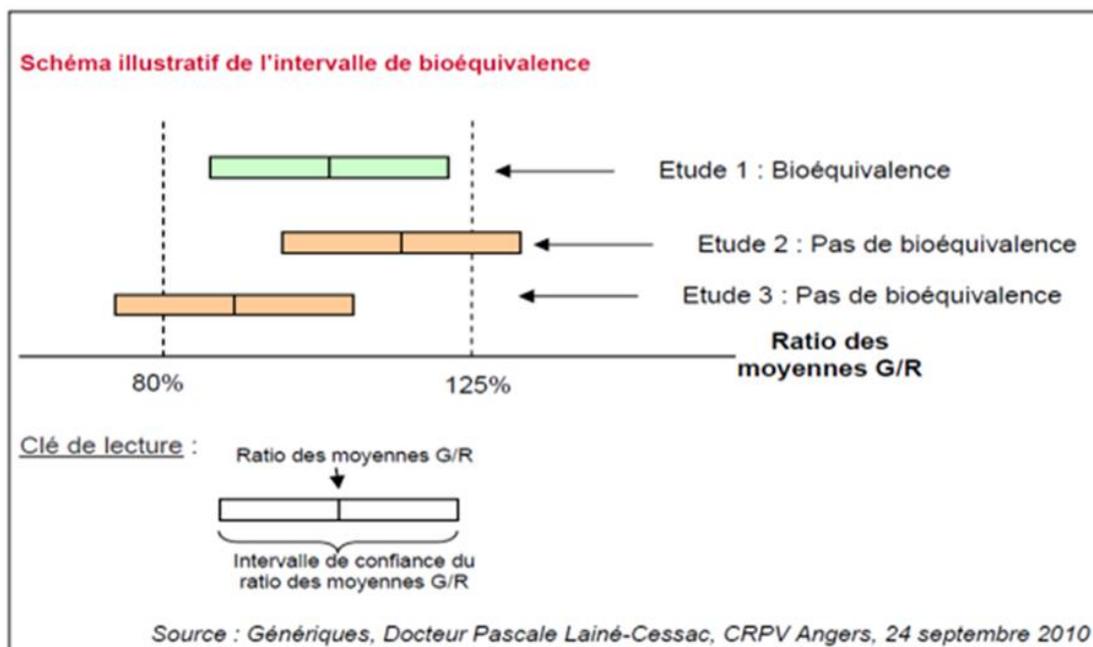


Figure 10 : Schéma de l'intervalle de bioéquivalence [36]

La recommandation de l'Agence européenne du médicament de 2008, précise que "la biodisponibilité du médicament testé peut être acceptable si elle se situe entre 0,80 et 1,25 de celle du médicament de référence, aussi bien pour le critère 'concentration plasmatique maximale' (Cmax) que pour le critère 'aire sous la courbe' (ASC), avec un intervalle de confiance à 90%.[53]

Un nouvel intervalle situé entre 0.9 – 1.10 utilisé aux Canada surtout pour les formule à index thérapeutique étroit. [54][55][56]

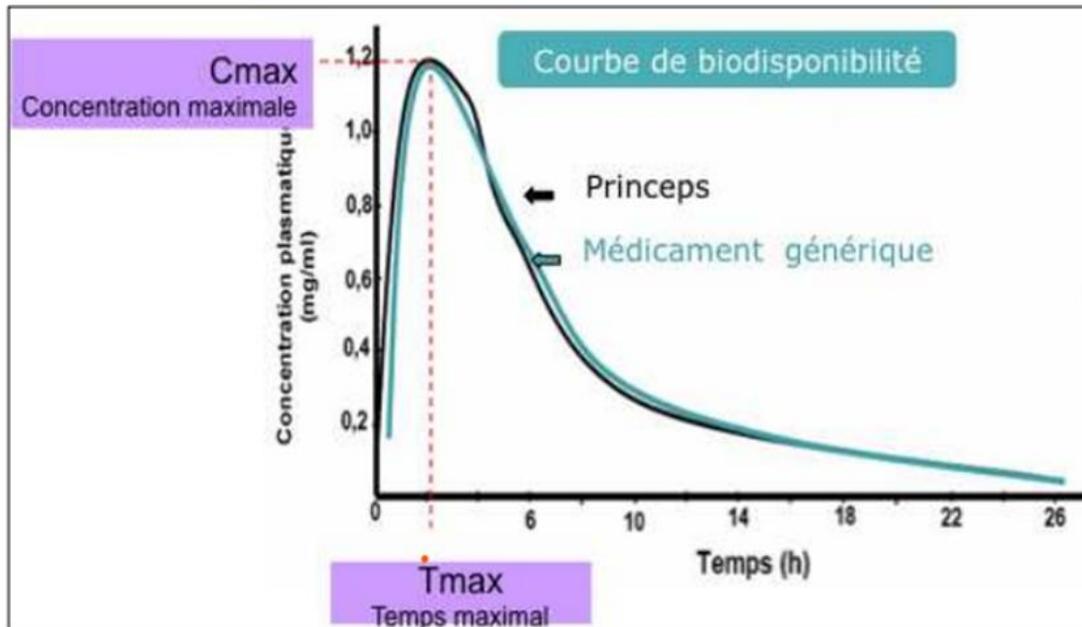


Figure 11: Courbe de bioéquivalence de la biodisponibilité princeps vs médicament générique [57]

Dans des cas spécifiques de marge thérapeutique étroite, des critères plus restrictifs sont parfois proposés mais il n'existe pas de consensus international sur le sujet. L'établissement d'une bioéquivalence individuelle nécessiterait des protocoles d'études modifiés qui pourraient permettre d'assurer une interchangeabilité entre génériques et princeps, c'est-à-dire qu'un patient prenant une formulation pourrait être substitué avec une autre formulation et garde strictement la même efficacité et la même tolérance. [48]

Dans des cas spécifiques de marge thérapeutique étroite, l'intervalle accepté peut devoir être réduit. Comme le précise La revue Prescrire, "la recommandation ne mentionne pas de limites chiffrées acceptables pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, laissant aux agences du médicament et aux experts qui les conseillent le soin de fixer ces limites au cas par cas".

De son côté, la FDA a recommandé, pour les médicaments à forte variabilité, des essais répliqués (chaque formulation administrée à deux occasions distinctes aux sujets) afin d'établir la bioéquivalence individuelle et la variabilité pharmaco-cinétique interindividuelle des deux formulations, il semble également pertinent de tester la bioéquivalence à l'état d'équilibre (administration répétée) et de comparer la bioéquivalence des génériques entre eux. [30]

4.2.1. Facteurs influant la bioéquivalence

Bien sûr, les médicaments génériques jouent un rôle économique important et il ne s'agit pas ici de remettre en question ce principe pour les médicaments à faible index thérapeutique, mais d'envisager des essais et des critères de bioéquivalence plus poussés car les conditions d'extrapolation des résultats à la population cible du médicament n'ont apparemment pas été envisagées. En particulier, les interactions pharmacocinétiques ne sont jamais prises en compte, même dans les pathologies pour lesquelles les traitements de référence sont des associations médicamenteuses avec des interactions majeures et connues (impliquant par exemple des inhibiteurs de la protéine du VIH, certains antiépileptiques, etc. [53])

5. Médicaments à marge thérapeutique étroite :[58], [59]

Tableau VI : Classification par classe thérapeutique des médicaments à index thérapeutique étroit

Categories :	Principe actif à index thérapeutique étroite :
Antiépileptiques	Lamotrigine, Lévétiracétam, Prégabaline, topiramate, Valproate de sodium, zonisamide
Immunosuppresseurs	Azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil, mycophénolate sodique
Hormones thyroïdiennes	lévothyroxine
Médicaments de la dépendance aux opioïdes	buprénorphine
Antinéoplasiques inhibiteur des kinase	évérolimus
Cardiologie	digoxine
AVK	Acénocoumarol

- Notre thème va se porter sur l'évaluation de la sécabilité de l'Epilkin® chrono générique de la Dépakine ®chrono, molécule de l'acide valproïque / valproate de sodium qui est un comprimé sécable à libération prolongée et à index thérapeutique étroit.

CHAPITRE VII
**ACIDE VALPROÏQUE/
VALPROATE DE SODIUM**

1. Historique et circonstance de découverte :

L'histoire de la découverte de l'acide valproïque est singulière puisque c'est alors qu'il servait de solvant pour l'étude d'autres molécules que ses propriétés anticonvulsivantes ont été mises en évidence.[60]

En 1963, l'acide valproïque a été synthétisé la première fois, comme dérivé de l'acide valérique, extrait de la *Valeriana officinalis*. Ses propriétés ont été découvertes par hasard dans les années 60, dans les laboratoires Berthier à Grenoble, où l'acide N-dipropylacétique ou valproate, solvant organique jaunâtre synthétisé en 1882 par le chimiste américain Burton, pour solubiliser les dérivés de la khelline et de la coumarine. Les composés dissous dans ce solvant réduisent les tremblements du lapin, et surtout, le solvant administré seul est efficace.[34]

La molécule commence sa carrière en 1967 sous le nom d'Eurekene®, initialement commercialisée par le laboratoire Berthier en France. Les autres spécialités suivent dans les années 70 à 80 et introduite aux USA en 1978. Elle sera reprise par Sanofi en 1994 sous le nom de Dépakine®[61]

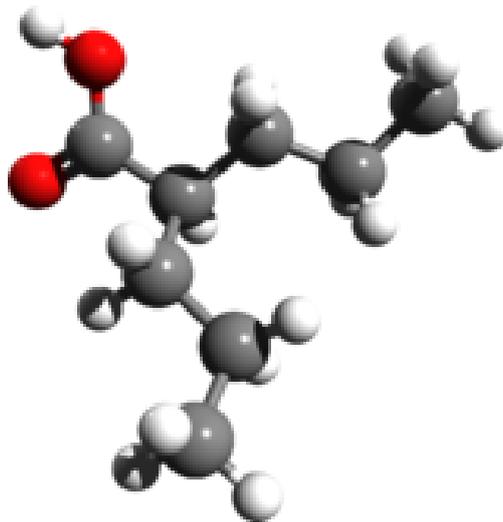


Figure 12: Structure 3D de l'acide valproïque [62]

2. Définition :

L'acide valproïque est une molécule à large spectre qui appartient à la classe des médicaments antiépileptiques appelés anticonvulsivants ainsi que ses sels, les valproates principalement, valproate de sodium ayant aussi des propriétés thymorégulatrices, antidépressives et anxiolytiques. [63]

3. Caractère organoleptique :

L'acide valproïque se présente sous une forme liquide huileuse limpide, incolore ou très légèrement jaune, légèrement visqueux.[64]

4. Propriétés physicochimiques :[65]

- Nom propre : acide valproïque
- Nom chimique : acide 2-propylpentanoïque ou acide dipropylacétique
- L'acide valproïque est un liquide huileux, très soluble dans les solvants organiques et légèrement soluble dans l'eau.[65]
- L'acide valproïque à pH corporel est Complètement ionisé en tant que valproate de sodium ou en tant que valproate de magnésium, en fonction de la voie d'administration.[66]
- Le valproate peut se présenter sous plusieurs formes : sous forme de sel tel que le valproate de sodium (VPS) ou sous forme acide tel que l'acide valproïque (VPA). Afin de faciliter la lecture, le terme valproate est utilisé en priorité lorsque les deux dénominations peuvent s'appliquer. [64]

Tableau VII :identification du valproate de sodium et de l'acide valproïque[64]

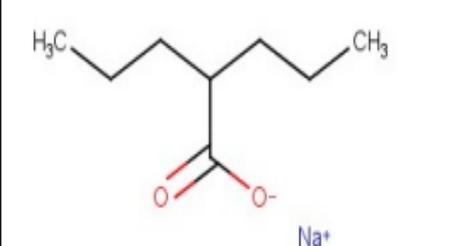
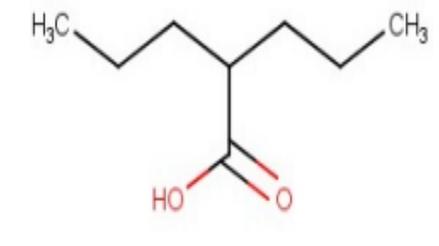
Nom	Valproate de sodium	Acide valproïque
Numéro CAS	1069-66-5	99-66-1
Numéro EC	213-961-8	202-777-3
Synonymes	2-propylpentanoic acid sodium 2-propylpentanoic acid, sodium salt sodium 2-propylpentanoate sodium 2-propylpentanoateDPANa sodium 2-propylvalerate sodium bispropylacetate	2-propyl-pentanoic acid 2-propylpentanoic acid 2-propylvaleric acid n-dipropylacetic acid pentanoic acid, 2-propyl
Formule brute	C ₈ H ₁₅ NaO ₂	C ₈ H ₁₆ O ₂
Formule développée		

Tableau VIII: caractéristiques physicochimique de l'acide valproïque/valproate de sodium [64]

	Valproate de sodium		Acide valproïque	
	Valeur	Référence	Valeur	Référence
Forme physique	Poudre microcristalline blanche, inodore, hygroscopique		Liquide à 20°C	Lewis, 2004 cité dans HSDB
Masse molaire	166,2 g.mol ⁻¹	Pubchem	144,21 g.mol ⁻¹	O'Neil, 2013 cité dans HSDB
Température d'ébullition	-		219,5 °C	O'Neil, 2013 cité dans HSDB
Température de fusion	-		-	
Pression de vapeur à 25°C	0,085 mmHg	US EPA, 2012 cité dans HSDB	0,046 mmHg	site disséminé de l'ECHA
Solubilité dans l'eau	2000 mg/L à 20 °C	Kubitschke <i>et al.</i> (2014) cité sur Pubchem	1200 – 2000 mg/L	
Solubilité dans les solvants organiques	Soluble à très soluble dans la majorité des solvants organiques	HSDB	Soluble à très soluble dans la majorité des solvants organiques	HSDB
Densité (g/cm ³)	0,904 à 25 °C	Haynes, 2014 cité dans HSDB	0,9 à 20°C	site disséminé de l'ECHA
Point d'éclair (en coupelle fermée)	-		111 – 115 °C	site disséminé de l'ECHA
Coef. Partage n-octanol/eau (Log Kow)	2,75	Sanqster, 1993 cité dans HSDB	2,75	Sanqster, 1993 cité dans HSDB
Facteurs de conversion	-		-	
Niveau de perception olfactive	-		-	

5. Mécanisme de synthèse :

L'acide valproïque est synthétisé à partir du malonate diéthyle selon le mécanisme

Suivant de la figure10: [67]

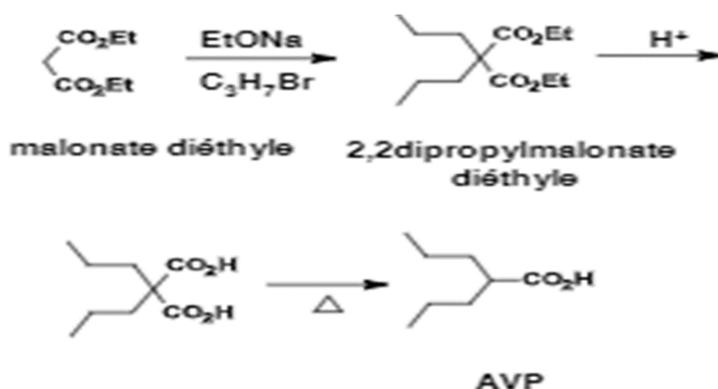


Figure 13: mécanisme de synthèse de l'acide valproïque

6. Forme médicamenteuse de l'acide valproïque :

L'acide valproïque est commercialisé sous différentes formes galéniques, avec des valeurs correspondantes de t_{max} différentes. Quelle que soit la préparation administrée, la forme active circulante est l'ion valproate :[60]

- Forme liquide de valproate de sodium : sirop 10 mg/graduation, solution buvable 200mg/ml
- Forme sèche de valproate de sodium : comprimé à libération conventionnelle de 200mg ou de 500mg de valproate de sodium.

Comprimé à libération prolongé composé de 500mg de substance active soit 333mg de valproate de sodium et 145mg de l'acide valproïque (Depakine ®chrono 500mg, Epilkine® chrono 500mg ...) [68]

7. Indication :

L'acide valproïque est indiqué dans les différentes formes d'épilepsie de l'adulte et de l'enfant, pour prendre en charge et maîtriser certains types de crises convulsives. Il agit sur le système nerveux central du cerveau pour diminuer la fréquence et la gravité des convulsions mais elle est utilisée également dans le traitement d'autres pathologies du système nerveux tel que le traitement de fond de la migraine, dans le traitement des douleurs neurogènes et comme régulateur de l'humeur.

Le Divalproate de sodium est indiqué dans la prise en charge des troubles bipolaires. [49]

8. Propriétés pharmacologiques :

8.1.Pharmacocinétique :

Les paramètres pharmacocinétiques du valproate ont été déterminés chez le volontaire sain et chez le patient épileptique enfant ou adulte :

8.1.1. Absorption :

Quelle que soit la formulation, après administration orale de l'acide valproïque et son sel de sodium, la biodisponibilité est quasiment complète. Les valeurs de t_{max} sont respectivement de 1-2 h, 3-6 h ou 10-12 h pour la solution buvable, les comprimés gastro-résistants ou les formes à libération prolongée. La prise au cours d'un repas retarde l'absorption de la forme gastro-résistante, sans modification de l'ASC (aire sous la courbe).[60][66]

8.1.2. Distribution :

La fixation de l'acide valproïque aux protéines plasmatiques est très importante de 90 % et se fait de manière concentration-dépendante et saturable. La valeur de distribution est de 0,15 à 0,20 L/kg, correspondant au volume sanguin et des liquides extracellulaires, même si le passage cérébral de la molécule est important. Le passage dans le lait est très faible. [39][67]

8.1.3. Métabolisme :

La métabolisation du valproate est importante et représente sa principale voie d'élimination, la biotransformation consiste glucuronidation et β (bêta), ω (oméga) et $\omega-1$ oxydation (oméga1). Environ 20% de la dose administrée sont récupérés dans l'urine sous forme d'ester de l'acide glucuronique après l'excrétion rénale (Le principal métabolite est l'acide 3-céto-valproïque). Il y a plus de 20 métabolites ; sont considérés comme ceux qui résultent de l'oméga-oxydation hépatotoxiques. Moins de 5% de la dose d'acide valproïque est récupéré dans l'urine sous forme inchangée [66].

L'acide valproïque ne semble pas induire son propre métabolisme mais peut être induit par des médicaments inducteurs enzymatiques. A l'inverse, l'acide valproïque est un puissant inhibiteur enzymatique, dont anti-épileptiques.[67]

8.1.4. Elimination :

Excrété presque entièrement dans les urines sous la forme de métabolites, l'acide valproïque a une demi-vie d'élimination comprise entre 5 et 20 heures, souvent proche de 15 à 17 heures.[67]

8.2.Facteurs pouvant modifier la pharmacocinétique

8.2.1. Facteurs physiopathologiques :

La clairance orale du valproate en monothérapie n'est pas modifiée par le grand âge (71 patients âgés de $70 \pm 4,4$ ans), mais dans une étude rétrospective portant sur une population de 383 enfants, le rapport concentration/dose augmentait en monothérapie jusqu'à l'âge de 15 ans.

Selon Anderson et al le métabolisme du valproate est augmenté chez 158 patients ayant subi un traumatisme crânien. La clairance serait augmentée de plus de 75 %, 2 à 3 semaines après

le traumatisme. Le mécanisme serait en rapport avec une augmentation des médiateurs anti-inflammatoires.

Une diminution de l'albumine plasmatique (grossesse, personnes âgées, insuffisance hépatique, rénale) augmente la fraction libre responsable des effets indésirables graves. [39]

8.2.2. Interactions pharmacocinétiques :

L'association avec d'autres antiépileptiques est la principale cause de variabilité (Lamotrigine risque réaction cutanées graves syndrome de Lyell), il peut augmenter les taux plasmatiques des benzodiazépines et des barbituriques L'interaction avec les carbapénèmes est la plus cliniquement significative, avec un effondrement des concentrations de valproate et réapparition des crises d'épilepsie. [39]

Association contre-indiquées avec les molécules suivantes :[60]

- Méfloquine : chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

9. Physiopathologie

A- Épilepsie :

L'épilepsie est une affection chronique du cerveau qui touche 50 millions de personnes dans le monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). Elles s'accompagnent parfois d'une perte de conscience et du contrôle de la vessie et de l'évacuation intestinale. Ces crises résultent de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales. Ces décharges peuvent se produire dans différentes parties du cerveau.[70]

B- Trouble bipolaire :

Les troubles bipolaires (anciennement appelée maladie maniaco-dépressive ou folie circulaire) sont une maladie mentale sévère et se caractérisent par une alternance exagérée de périodes dépressives et maniaques chez l'être humain. Entre ces deux phases, la personne retrouve un état normal (l'euthymie) dans la vie quotidienne. La maladie bipolaire se

manifeste à plusieurs degrés et le suivi est important. C'est l'une des pathologies les plus sévères qui conduit à des risques de suicide fréquents.[71]

10. Mécanisme d'action :

L'acide valproïque (VPA) est l'un des quatre principaux anti-épileptiques de la première génération, avec un mécanisme d'action est complexe cité ultérieurement :

- Le valproate a un mécanisme d'action complexe, impliquant plusieurs cibles. Il augmente principalement la synthèse et la libération de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) renforçant ainsi la transmission GABAergique, inhibitrice.[72]
- Il diminuerait également la transmission excitatrice médiée par les récepteurs N-méthyl-Daspartate (NMDA). [71]
- L'acide valproïque module l'hyperexcitabilité neuronale en bloquant le canal calcique de type T, les potentiels d'action haute fréquence sont bloqué par inhibition des canaux sodiques voltage dépendants. Cette inhibition des courants sodiques entraîne une repolarisation de la membrane, altérant leur conductance, c'est un effet stabilisant de membrane.L'acide valproïque [67]

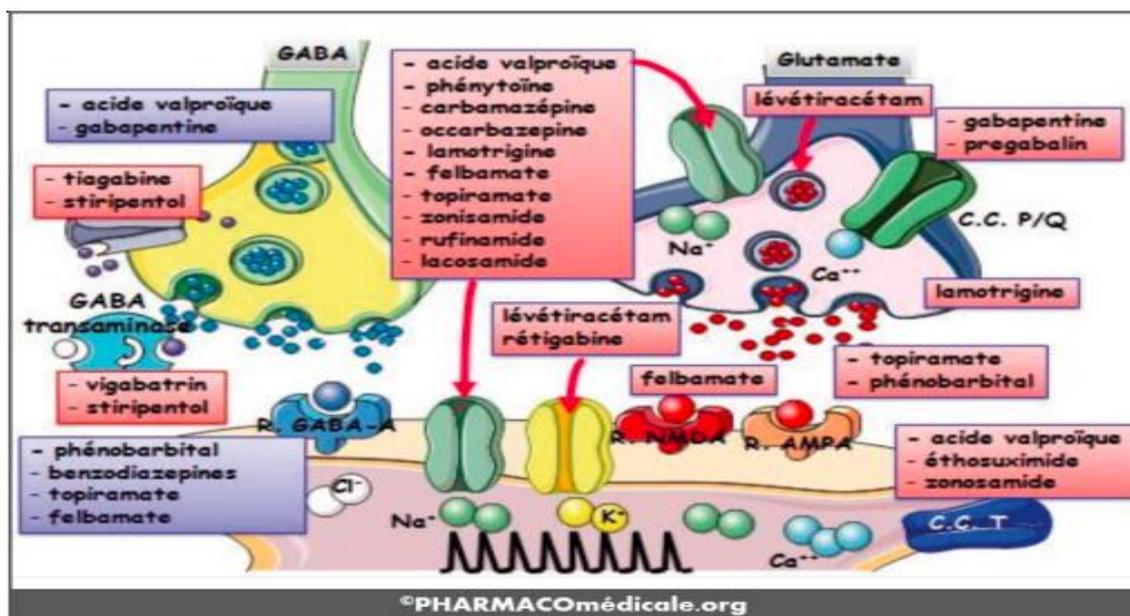


Figure 14: Les trois principaux mécanismes d'action par lesquels agissent les antiépileptiques de première et de deuxième génération: inhibition de la transmission glutamatergique, potentialisation de l'action inhibitrice GABAergique ; blocage des canaux cationiques (Na^+ voltage-dépendants ou Ca^{2+} de type T).

- L'effet anti-maniaque du lithium est d'ailleurs attribué à son inhibition de l'inositol monophosphatase (IMPase), l'enzyme permettant de produire le myo-inositol. Une hypothèse de mécanisme commun a donc été émise pour le valproate (VPA) et la carbamazépine (CBZ), avec un épuisement de l'inositol cellulaire par la réduction de sa synthèse de novo .[73]
- Traitement utilisés dans les troubles bipolaires réduisent la libération de l'acide arachidonique, ce qui rend cette voie une cible potentielle pour l'acide valproïque , en régulant négativement l'acide arachidonique / inhibition de la PLA2 (phospholipase A2).[71]

11. Toxicité :

11.1. Toxicité aiguë et intoxication

11.1.1. Chez l'homme:

Le surdosage de valproate est relativement rare. Une dépression respiratoire, une dépression du système nerveux central (SNC) pouvant aller jusqu'au coma, une hépatotoxicité, une hyperammoniémie, une thrombocytopenie et une instabilité hémodynamique sont les principaux effets rapportés en cas de surdosage de valproate. Les cas de surdosages accompagnent également de troubles de l'électrocardiogramme non spécifiques et de tachycardies. Muñoz rapporte des modifications électrocardiographiques ischémiques relatives à des modifications d'électrolytes, de coagulation ou de la balance acide-base.[64]

11.1.2. Chez l'animal :

De nombreuses études de toxicité aiguë ont été réalisées sur des animaux d'âges, d'espèces et de souches variables et selon différentes conditions expérimentales. La toxicité aiguë du VPS a été évaluée chez plusieurs espèces (souris, rats, hamsters, cobayes, lapins, chats, chiens), et celle du VPA chez des rongeurs (souris, rats). Chez le rat et la souris, les effets suivants ont été rapportés : ataxie, perte de l'équilibre, ralentissement de l'activité, prostration, sédation, perte de réflexe de redressement, tremblements intermittents de la tête, perte de poids et hypothermie. Une mortalité a été observée après collapsus cardiovasculaire et insuffisance respiratoire. Ces signes cliniques étaient similaires chez toutes les espèces.[64]

11.2. Toxicité chronique :**11.2.1. Chez l'homme :**

Potentiel génotoxique, Hépatotoxicité, Troubles neurologiques, Troubles psychiques, Toxicité rénale, Hématotoxicité, thrombocytopénie, Coagulopathie, cardiopathie, pancréatite, Alopecie et perte de cheveux, Troubles gastro-intestinaux, Effets osseux, Trouble métabolique, Hyperammoniémie, Trouble hormonale susceptible de provoquer des effets indésirables tels que perte de libido, impuissance et infertilité chez les hommes et le développement du Syndrome des Oaires Polykystiques chez les femmes avec des troubles d'infertilité... [64]

11.2.2. Chez l'animal :

Une toxicité sévère pour la progéniture pendant la période d'organogénèse chez le rat et la souris (résorptions, diminution du poids fœtal), une embryotoxicité et une tératogénicité chez le rat dès 100 mg/kg/j, la souris entre 200 et 400 mg/kg/j, le lapin dès 350 mg/kg/j et le singe dès 20 mg/kg/j. Les anomalies les plus souvent observées se situent au niveau des vertèbres, des côtes et des reins. Chez le singe, les anomalies craniofaciales et squelettiques sont les principalement observées.

Chez les souris, des fentes palatines et des exencéphalies sont également observées. Les effets tératogènes présents chez les animaux de laboratoire sont similaires à ceux retrouvés chez l'Homme. [64]

11.3. Valeurs biologiques :

En général, si la posologie en acide valproïque est correcte et les résultats du dosage de l'acide valproïque sont dans la fourchette thérapeutique, le patient n'a plus de convulsions, de changement d'humeur, ou de migraines et ne souffre pas non plus d'effets secondaires indésirables. Un patient épileptique traité par l'acide valproïque ne doit ni augmenter, ni arrêter ou diminuer son traitement sans avis médical. Tous les ajustements de posologie d'acide valproïque doivent être faits au cas par cas par le médecin. [74]

11.3.1. Valeurs biologiques efficaces :

La concentration efficace d'acide valproïque dans le sang est comprise entre 50 et 120 mg/L car dans cet intervalle, la plupart des sujets n'ont plus de symptômes et ne développent pas ou peu d'effets secondaires. Cependant, la réponse varie d'un sujet à l'autre : certains patients auront encore des symptômes à la limite supérieure de la fourchette thérapeutique, et d'autres auront des effets secondaires gênants dès les valeurs basses. Une bonne coopération entre le

patient et son médecin est indispensable pour trouver la posologie et la concentration en acide valproïque qui conviennent au malade.[74]

Dans le traitement de l'épilepsie, la posologie moyenne est de 30 mg/kg/j pour le nourrisson et l'enfant et de 20 à 30 mg/kg/j pour l'adolescent et l'adulte. Il existe également une formulation à libération prolongée, réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 17 kg, dont la posologie quotidienne initiale moyenne est de 10-15 mg/kg/j. Les doses sont ensuite augmentées jusqu'à la posologie optimale (Vidal, 2018). La fourchette d'efficacité thérapeutique, exprimée en concentration plasmatique, est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/L (300 à 700 µmol/L). La dose thérapeutique de 1200 mg/j est retenue comme la dose biologique limite .[64]

L'efficacité du valproate en psychiatrie, est d'une concentration dans la plupart des cas correspondaient à la fourchette thérapeutique généralement admise de 50-100 mg/L.[60]

11.3.2. Valeurs biologiques toxiques :

De nombreux effets indésirables suite à une exposition chronique, en particulier, une hépatotoxicité, une neurotoxique, des troubles métaboliques et hormonaux et des effets sur la fertilité. Chez l'Homme, ces effets sont observés à des doses situées dans la fourchette thérapeutique, souvent dès la plus faible posologie, soit 10 mg/kg/j (posologie quotidienne initiale moyenne).

La fraction libre de valproate augmentant aux fortes concentrations thérapeutiques en raison d'une saturation des sites de liaison. Cette augmentation de la fraction libre compense la saturation de la cinétique et la clairance reste à peu près constante sur une gamme de concentration de 50-100 µg/L (Navarro et Mazoit, 2009). L'état d'équilibre des concentrations est atteint au bout d'environ 3 à 5 jours.

La dose critique est de 158 mg/j, obtenue à partir de données individuelles de femmes enceintes exposées au valproate. [47]

Des effets malformatifs et neurodéveloppementaux, en cas d'exposition in utero :

- A une dose de 200mg/J, un syndrome polymalformatif est observé avec un taux de prévalence de près de 11%. Les malformations les plus fréquentes sont les cardiopathies, les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida essentiellement), les hypospadias, les malformations rénales, les malformations des

membres, les fentes labiales et/ou palatines ... Des effets tératogènes sont également mis en évidence dans des études animales.

- Des effets neurodéveloppementaux ont été décrits chez des enfants de mères exposées au valproate pendant la grossesse à des doses de 800-1000 mg/j, en particulier des troubles cognitifs (retards mentaux) et des troubles psychiatriques(troubles du spectre autistique, déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)) .[64]

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I

MATÉRIEL

1. Cadre de l'étude :

Cette partie expérimentale a été réalisée au sein du Laboratoire de contrôle de la qualité du Laboratoire pharmaceutique NOVAPHARM

Présentation de l'entreprise : NOVAPHARM TRADING

NOVAPHARM TRADING est un laboratoire privé algérien fondé en 1995, Situé dans la zone industrielle de Bousmail (40 km d'Alger) wilaya de Tipaza.

Leur investissement d'envergure dans le domaine pharmaceutique comprenant une unité de production de différentes formes galéniques qui répond aux exigences les plus strictes en matière de qualité et au standard international de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), un laboratoire de recherche et de développement ainsi qu'un laboratoire de contrôle qualité agréé par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP).

Le système d'assurance qualité est en conformité avec les référentiels et guides des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments (national et international). Le département assurance qualité veille en permanence à la qualité des produits fabriqués, ce qui permet à NOVAPHARM de bénéficier de la confiance et de la certification de grands laboratoires internationaux dans un cadre de partenariat de production. [75]

2. Matériels

2.1.Matière première :

- EPILKINE® CHRONO Comprimé LP 500 mg
- DEPAKINE® CHRONO Comprimé LP 500mg
- Valproate de sodium

Tableau IX: fiche technique des comprimés utilisés.

Produit	DEPAKINE® CHRONO	EPILKINE® CHRONO
Statut	Princeps	Générique
Principes actif	Acide valproïque 145mg/cp	Acide valproïque 145mg/Cp
	Valproate de sodium333mg/Cp	Valproate de sodium333mg/Cp
Dosage	500 mg	500 mg
Forme pharmaceutique	Comprimé pelliculé sécable LP	Comprimé pelliculé sécable LP
Classe pharmaco- thérapeutique	Anti-épileptique	Anti-épileptique
Laboratoires fabricant	Sanofi	Novapharm trading

Tableau X: description des comprimés utilisés.

Matière première	Description	Diamètres
DEPAKINE® CHRONO 500mg (princeps)	Comprimé oblong (ovalaire) blanc pelliculé très lisse avec un trait de sécabilité large sur les 2 faces du comprimé.	1.7 cm/0.9 cm/0.7 cm - La longueur de trais de sécabilité : 0.9 cm
EPILKINE® CHRONO 500mg (générique)	Comprimé oblong(ovalaire) blanc pelliculé lisse avec un trait de sécabilité étroit sur une seule face du comprimé.	1.8 cm/0.8 cm/0.6 cm - La longueur de trais de sécabilité : 0.8 cm



Figure 15: comparaison entre les 2 comprimés (à droite DEPAKINE® CHRONO ; à gauche EPILKINE® CHRONO).

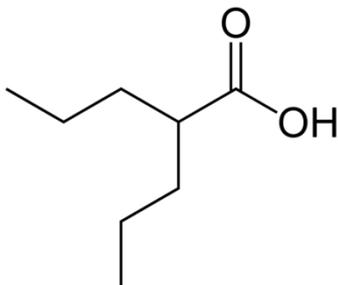
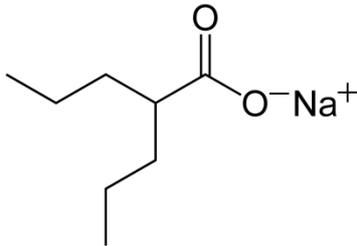


Figure 16: comparaison entre les 2 demi comprimés (à droite DEPAKINE® CHRONO ; à gauche EPILKINE® CHRONO).

Tableau XI: les différents excipients utilisés.

Excipients DEPAKINE® CHRONO	Excipients EPILKINE® CHRONO	Rôles
Ethylcellulose 20 mPa.s	Ethylcellulose 20 mPa.s	Epaississant
Hypromellose 3000 mPa.s	Hypromellose 3000 mPa.s	Epaississant
Silice colloïdale anhydre	Silice colloïdale anhydre	Lubrifiant
Silice colloïdale hydrate	Silice colloïdale hydrate	Désintégrant
Saccharine sodique	Saccharine sodique	Edulcorant
Talc	Talc	Lubrifiant
Macrogol 600		Liant
Hypromellose 6 mPa.s (HPMC)	HPMC E5	Enrobage
Polyacrylate à 30% (Eudragit E30D)	Eudragit NE30 D	
Talc	Talc	
Dioxyde de titane	Dioxyde de titane	

Tableau XII: une présentation de principe actif.

La substance active	Acide valproïque	Valproate de sodium
Nom UICPA	Acide 2-propylpentanoïque	Sodium 2-propylpentanoate
Formule	 $C_8H_{16}O_2$	 $C_8H_{15}O_2Na$
Masse molaire	144,2114 g/mol	166.1933 g/mol
N° CAS	99-66-1	1069-66-5

**Figure 17:** comparaison entre les 2 boîtes (à droite DEPAKINE® CHRONO ; à gauche EPILKINE® CHRONO).

2.2.Réactifs :**Tableau XIII:** Tableau des réactifs utilisés.

Réactif	La préparation
Dihydrogénophosphate de sodium (NaH_2PO_4)	La phase mobile (Dosage)
Acide orthophosphorique (H_3PO_4)	
Acétonitrile (CH_3CN)	
hydroxyde de sodium (NaOH)	Milieu de dissolution
Dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4)	Milieu de dissolution + La phase mobile
Acetone	La phase mobile (dissolution)
Eau purifié	Dans toute les préparations

2.3.Appareillages et équipements :**Tableau XIV :** Tableau des équipements utilisés.

Désignation	Spécification	Date de qualification et requalification	Usage
Balance analytique	RADWLAG AS220X2	03/11/2021 03/05/2022	Peser les échantillons
	SARTORIUS TE214S	03/11/2021 03/05/2022	Peser les standards
Dissolutest	TDT-08L ELECTROLAB	15/04/2021 15/04/2022	Dissolution
pH mètre	SEVEN EASY	N.A	Mesurer le pH
Haute	FLORES VALLES	30/09/2021 30/09/2022	extraction des vapeurs toxiques
Pompe à vide	KNF LAB Laboport	N.A	Filtration
Etuve	BINDER ED115	21/11/2021 21/11/2022	Séchage
Bain ultason (Sonicateur)	VWR Ultrasoniccleaner	N.A	Solubilisation
HPLC	Agilent technologies	23/02/2022 23/02/2023	Dosage (par les chromatogrammes)
Logiciel	Contrôle panel	N.A	Suivie d'analyse
	Microsoft excel	N.A	Statistique

2.4. Verriers et autres matériels :**Tableau XV:** Tableau de verreries utilisées.

Verriers	Autres
Fioles jaugées : 25ml, 100ml, 200ml, 1000ml, Béchers Eprouvette : 500ml, 1000ml Pipettes jaugées : 1ml , 20ml. Viales	Entonnoirs Paires Pissettes Spatules Seringues Des flacons pour phase mobile Barreau magnétique Mortier et pilon Coupe-comprimé Filtre seringue nylon 0.45µm Filtre WATMAN Gants Masque

CHAPITRE II

MÉTHODES

1. Méthodes :

Tableau XVI: Les spécifications du produit fini (EPILKINE® CHRONO 500mg).

Tests	Normes	Référence de la méthode
Aspect	Comprimés pelliculé blanc ; oblong sécable	Interne
Masse moyenne de cp	785.55 mg ± 5 %	Interne
Masse moyenne de ½ cp	392.78 ± 5%	Interne
Uniformité de masse	Masse Moyenne ± 5%	Pharmacopée européenne
Identification	Le spectre d'absorption IR d'un film mince du résidu, correspond au spectre de référence de l'acide valproïque. Il se forme un précipité pourpre soluble dans le dichlorométhane	Pharmacopée britannique
Dosage (par HPLC)	90%-110%	Interne
Uniformité des préparations unidoses	VA ≤ 15	Pharmacopée européenne
Dissolution (par HPLC)	20-30% après 1h 30-50% après 3h 50-80% après 6h ≥80% après 12h	➤ Méthode de dissolution : Pharmacopée britannique ➤ Spécifications : Internes
Substances apparentées (par HPLC)	Impureté individuelle ≤0.2% Impuretés totales ≤0.4%	Pharmacopée britannique
Test de sécabilité	➤ 1 fraction au max a une masse individuelle en dehors de 85%-115% de la MM ➤ 0 fraction a une masse individuelle en dehors de 75 % - 125% de la MM	Pharmacopée européenne

1.1. Test de sécabilité :

Prélevez 30 comprimés au hasard et cassez-les en fractions à la main. A partir des fractions obtenues avec un comprimé, prenez une fraction et rejetez-la ou les autres fractions.

Pesez individuellement chacune des 30 fractions et calculez la masse moyenne. Les comprimés satisfont à l'essai si la masse individuelle d'une fraction au plus se situe en dehors des limites de 85 pour cent à 115 pour cent de la masse moyenne. Les comprimés ne satisfont

pas à l'essai si la masse individuelle de plus d'une fraction se situe en dehors de ces limites, ou si la masse individuelle d'une fraction se trouve en dehors des limites de 75 pour cent à 125 pour cent de la masse moyenne.

Remarques :

- Dans notre étude on a pesé individuellement, chacune des 2 fractions correspondant au même comprimé tout en respectant l'ordre de pesée des comprimés entiers pour pouvoir faire la comparaison par la suite.
- Dans notre cas, en vue de comparer entre les moyens de division des comprimés sécables, l'essai est refait une seconde fois selon les mêmes modalités mais en utilisant le coupe-comprimés pour les casser en 2 fractions.

1.2.Uniformité de masse:

Pesez individuellement 20 comprimés, et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

Tableau 2.9.5.-1

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart limites en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg ou moins	10
	plus de 80 mg et moins de 250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

Figure 18: Une partie de tableau récapitulatif (de pharmacopée européenne) de l'écart limite en pourcentage de la masse moyenne des comprimés.

Remarque:

- Dans notre cas on doit calculer la moyenne des demi-comprimés aussi, l'essai est refait une seconde fois selon les mêmes modalités mais avec les demi-comprimés.

Pour satisfaire le test, la masse moyenne des comprimés doit être dans la norme mentionnée au-dessous

Tableau XVII: Les spécifications de la masse moyenne.

Masse moyenne de cp	785.55 mg \pm 5% [746.27 - 824.83]
Masse moyenne de ½ cp	392.78 \pm 5% [373.14 - 412.42]

1.3. Dosage**1.3.1. Méthode de dosage :**

La chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec un détecteur UV-Visible.

1.3.2. Conditions chromatographiques :**Tableau XVIII:** Les conditions chromatographiques suivies pour le dosage.

Colonne	C18 : 250x4mm 5 μ m
Détection	210 nm
Volume d'injection	10 μ l
Débit	1ml/min
Température	Ambiante 25°C

1.3.3. Étapes de dosage :**1.3.3.1. Préparation de la phase mobile :**

La phase mobile est un mélange de même volume de dihydrogénophosphate de sodium ajusté par l'acide orthophosphorique à pH 3 et l'acétonitrile. Elle est préparée en suivant les étapes ci-dessous :

- Faire dissoudre 17.24g Na₂HPO₄ dans 2.5l d'eau purifié
- ajuster le pH à 3 en ajoutant l'acide orthophosphorique, tout en agitant le mélange
- Ajouter 2.5l d'acétonitrile.

Remarque :La durée de stockage de cette phase est limitée à 7 jours.

1.3.3.2. Préparation de la solution standard :

Solution mère : Peser 0.1g de valproate de sodium dans une fiole de 100ml. Ajouter un volume de la phase mobile et soniquer dans un bain à ultrasons pendant 5 min. Laisser refroidir puis compléter au trait de jauge avec la phase mobile

Solution fille (Dilution) : Pipeter 20 ml de solution dans 25ml de la phase mobile

1.3.3.3. Préparation de l'échantillon :

Peser et broyer 20 demi-comprimés sous une hotte.

Solution mère : Dans une fiole de 200 ml peser l'équivalent de 0.2g de valproate de sodium (312mg de poudre d'EPILKINECHRONO® et 303mg de DEPAKINECHRONO®) puis ajouter 50ml de la phase mobile. Agiter bien la solution puis compléter jusqu'au trait de jauge.

Centrifuger la solution ensuite filtrer le surnageant avec un filtre seringue nylon 0.45µm.

Solution fille (Dilution) : pipeter 20ml de filtrat dans 25ml de la phase mobile.

1.3.4. Critères d'acceptation :

Tableau XIX: Les critères d'acceptation de dosage.

Nombre de plateaux théorique	≥ 3000
Facteur de symétrie	≤ 2
Ecart-type relatif du pic	$\leq 2\%$
Temps de rétention	6min \pm 2min
Surface standard	210000 \pm 2%

1.3.5. Formule de calcul :

$$\text{Dosage \%} = \frac{A_{ech}}{A_{STD}} \times \frac{P_{eSTD}}{100} \times \frac{20}{25} \times \frac{200}{P_{eech}} \times \frac{25}{20} \times \frac{MM}{LC} \times P$$

A_{ech} : Aire du pic de la solution échenillant (Surface sous la courbe de l'échenillant).

A_{STD} : Aire du pic de la solution standard (Surface sous la courbe du témoin).

P_{eSTD} : Prise d'essai de standard (valproate de sodium) en mg.

P_{eech} : Prise d'essai de l'échenillant (la poudre des comprimés) en mg.

MM : Masse moyenne des comprimés.

LC: Label claim: le dosage théorique de comprimé en mg.

P: Pureté en %.

Norme : 90%-110%

1.4.Dissolution :

1.4.1. Conditions opératoires :

Tableau XX : Les conditions opératoires suivis pour la dissolution.

Appareil	Type 2 : Palettes	
Milieu de dissolution : TamponPhosphate	Volume	900ml
	PH	6,8
	Température	37°±0.5 c
Vitesse	50 rotation/min	
Temps	1h-3h-6h-12h	



Figure 19: le dissolutest utilisé dans le test de dissolution.

1.4.2. Prélèvements :**Tableau XXI:** tableau récapitulatif de chaque point de prélèvement et la norme correspondante.

Points de prélèvements	Normes
1 ^{er} prélèvement à 1h	20% à 30%
2 ^{ème} prélèvement à 3h	30% à 50%
3 ^{ème} prélèvement à 6h	50% à 80%
4 ^{ème} prélèvement à 12h	≥80%

1.4.3. Préparation des solutions :**1.4.3.1. Préparation de solution standard :**

Peser 20mg de valproate de sodium dans 100ml de diluant (le milieu de dissolution).

1.4.3.2. Préparation du milieu de dissolution :

En mélangeant 50ml de dihydrogénorthophosphate de potassium 0.2M avec 23.50ml d'hydroxyde de sodium 0.2M dans une fiole de 200ml puis compléter au trait de jauge avec de l'eau.

Mais dans notre cas on a besoin de 6l de la solution de milieu de dissolution ; pour le faire on suit les étapes suivantes :

- Peser 40.824 g de dihydrogénorthophosphate de potassium.
- Peser 5.676g de dihydroxyde de sodium.
- Mélanger les 2 dans un fut ; puis ajouter 6l d'eau purifiée.

1.4.3.3. Préparation des dilutions des échantillons :

Après chaque temps prélever de chaque bol de dissolutes 20 ml de solution à l'aide des seringues stériles ; puis filtrer chaque prélèvement avec un filtre WATMAN dans un tube.

Dilution : avec une pipette jaugée, pipeter 1ml de filtrat dans 20ml de milieu de dissolution.

- Remarque : lecture se fait par HPLC : La méthode de dosage est une méthode interne développée et validée par le laboratoire.

1.4.4. Formule de calcul :

$$\text{Dosage}\% = \frac{A_{ech}}{A_{STD}} \times \frac{Pe_{STD}}{100} \times \frac{1}{10} \times 20 \times v \times \frac{P}{LC}$$

A_{ech} : Aire du pic de la solution échantillon (Surface sous la courbe de l'échantillon).

A_{STD} : Aire du pic de la solution standard (Surface sous la courbe de témoin).

Pe_{STD} : Prise d'essai de standard (Valproate de sodium) en mg.

V : volume de dissolution en ml (900 ml)

LC : Label claim: le dosage théorique de comprimé en mg.

P : Pureté en%.

1.5. Uniformité des préparations unidoses (2.9.40) :

L'uniformité des préparations unidoses peut être démontrée par 2 méthodes : l'uniformité de teneur (UT) et la variation de masse (VM), selon les cas :

Tableau XXII: Application des essais l'uniformité de teneur (UT) et la variation de masse (VM) sur les comprimés.

Forme pharmaceutique	Type	Sous-type	Quantité et proportion de substance active	
			≥ 25 mg et ≥ 25 %	< 25 mg ou <25 %
Comprimés	non enrobé		VM	UT
	enrobé	pelliculé	VM	UT
		autre	UT	UT

Dans notre cas : Demi-comprimés dosés à 250mg en substance active (les demi-comprimés), on aura recours à la méthode par variation de masse pour démontrer l'uniformité de notre préparation unidose.

Méthode : Peser individuellement 10 demi-comprimés, puis calculer la teneur en substance active de chaque demi-comprimé (exprimée en pourcentage de la valeur indiquée sur l'étiquette) à partir de la masse individuelle des demi-comprimés et du résultat du dosage moyen par la formule suivante :

$$X_i = W_i \times \frac{A}{W}$$

X_i : Teneur individuelle estimé des demi-comprimés.

W_i : Masse individuelle des demi-comprimés examinés en mg.

A : Teneur en % de valproate de sodium obtenue par la méthode de dosage moyen.

Après calculer la moyenne

Déterminer la déviation standard écart-type des teneurs individuelles.

$$S = \sqrt{\left[\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]}$$

Calculer la valeur d'acceptation (VA)

$$VA = |M - \bar{X}| + KS$$

K : constante d'acceptation ; $K = \begin{cases} 2.4 & \text{Si } n = 10 \\ 2 & \text{Si } n = 30 \end{cases}$

M : Valeur de référence ; $M = \begin{cases} 98.5\% & \text{Si } \bar{X} = 98.5\% \\ 101.5\% & \text{Si } \bar{X} > 101.5\% \\ X & \text{Si } 98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\% \end{cases}$

Normes :

Tableau XXIII: Les spécifications de la valeur d'acceptation de la variation de masse.

N	Résultat	Action
10 unités	$VA \leq 15$	Conforme
	$VA > 15$	Test sur 20 comprimés supplémentaire
30 unités	$VA \leq 15$ et aucune valeur ne se trouve en dehors de 75%-125% de M	Conforme
	$VA > 15$ ou une valeur se trouve en dehors de 75%-125% de M	Non conforme

CHAPITRE III
RÉSULTATS
&
DISCUSSIONS

1. Tests de la pharmacopée Européenne pour l'uniformité de la masse :

1.1. Résultats d'uniformité de la masse pour DEPAKINE CHRONO® :

Tableau XXIV: La norme et l'interprétation de test de l'uniformité de masse de DEPAKINE® CHRONO.

	Masse moyenne des comprimés	Masse moyenne des demi-comprimés	Interprétation
Norme	752,78±5% [715,14 - 790,42]	372,055±5% [353,45 - 390,66]	<u>Toutes les fractions sont conformes</u>
MAX	765,3 mg	381	
MIN	743 mg	362,8	

1.2. Résultats d'uniformité de la masse pour EPILKINE CHRONO® :

Tableau XXV : La norme et l'interprétation de test de l'uniformité de masse d'EPILKINE® CHRONO.

	Masse moyenne des comprimés	Masse moyenne des demi-comprimés	Interprétation
Norme	772,61±5% [733,98- 811,24]	390,675±5% [371,14 – 410,21]	<u>Toutes les fractions sont conformes</u>
MAX	784,6 mg	437,6 mg	
MIN	762,1 mg	330,8 mg	

1.3. Discussion des résultats du test de l'uniformité de masse :

- **Sur les 20 comprimés entiers de l'EPILKINE® CHRONO 500mg** et de son princeps **DEPAKINE® CHRONO 500 mg** ; les résultats de l'uniformités de masse sont conformes et aucun comprimé n'est hors spécification ; que ce soit pour **l'EPILKINE® CHRONO500mg** la valeurs maximale et minimale sont respectivement 784,6 et 762,1 qui se situent dans la norme qui est de [733,98- 811,24] ou pour **DEPAKINE® CHRONO 500 mg** la valeur maximale et minimale sont respectivement 765,3 mg et 743 mg qui se situent dans la norme qui est de [715,14 - 790,42].
- **Sur les 20 demis comprimés de l'EPILKINE® CHRONO 500mg** et de son princeps **DEPAKINE® CHRONO 500 mg** ; les résultats de l'uniformités de masse sont conformes et aucun demi-comprimé n'est hors spécification que ce soit pour **l'EPILKINE® CHRONO 500mg** la valeur maximale et minimale sont respectivement 437,6 mg et 330,8 mg qui se situent dans la norme qui est de [371,14 – 410,21] ; ou pour **DEPAKINE® CHRONO 500 mg** La valeurs maximale et minimale sont respectivement 381 mg et 362,8 mg qui se situent dans la norme qui est de [353,45-390,66] ;Ce résultat n'est pas toujours confirmé, car d'autres études ont démontré le manque de précision et

l'échec du test d'uniformité de masse des moitiés de comprimé ; on cite les études et articles faites sur l'Acenocoumarol.[76][77][78]

2. Test de sécabilité

2.1. Résultats de pesées :

A- EPILKINE CHRONO® coupés à la main:

Tableau XXVI: Masse moyenne des fractions coupées à la main d'EPILKINE® CHRONO.

	fraction (1)	fraction (2)
Masse Moyenne	391,11	405,56
MAX	433,1	431,6
MIN	352,2	387,4

Sur les 30 comprimés d'**EPILKINE® CHRONO 500mg** coupé à la main, aucune fraction ne s'écarte de la spécification 85%-115% de la masse moyenne qui est converti à la norme [332,44mg -449,78mg] pour les fractions (1) et [344,73mg-466,39mg] pour les fractions (2); où on remarque que la valeur minimale et maximale des fractions obtenues se trouvent dans l'intervalle correspondant mentionné juste avant.

B- EPILKINE CHRONO® coupés à l'aide d'un coupe-comprimé :

Tableau XXVII: Masse moyenne des fractions coupées à la main d'EPILKINE® CHRONO.

	fraction (1)	fraction (2)
Masse Moyenne	391,07	384,86
MAX	463,8	465,3
MIN	307,9	314,4

Sur les 30 comprimés d'**EPILKINE® CHRONO 500mg** coupé à l'aide d'un coupe-comprimé, aucune fraction ne s'écarte de la spécification 85%-115% de la masse moyenne qui est converti à la norme [332,41mg -499,73mg] pour les fractions (1) et [327,13mg-442,59mg] pour les fractions (2); où on remarque que la valeur minimale et maximale des fractions obtenues se trouvent dans l'intervalle correspondant mentionné juste avant.

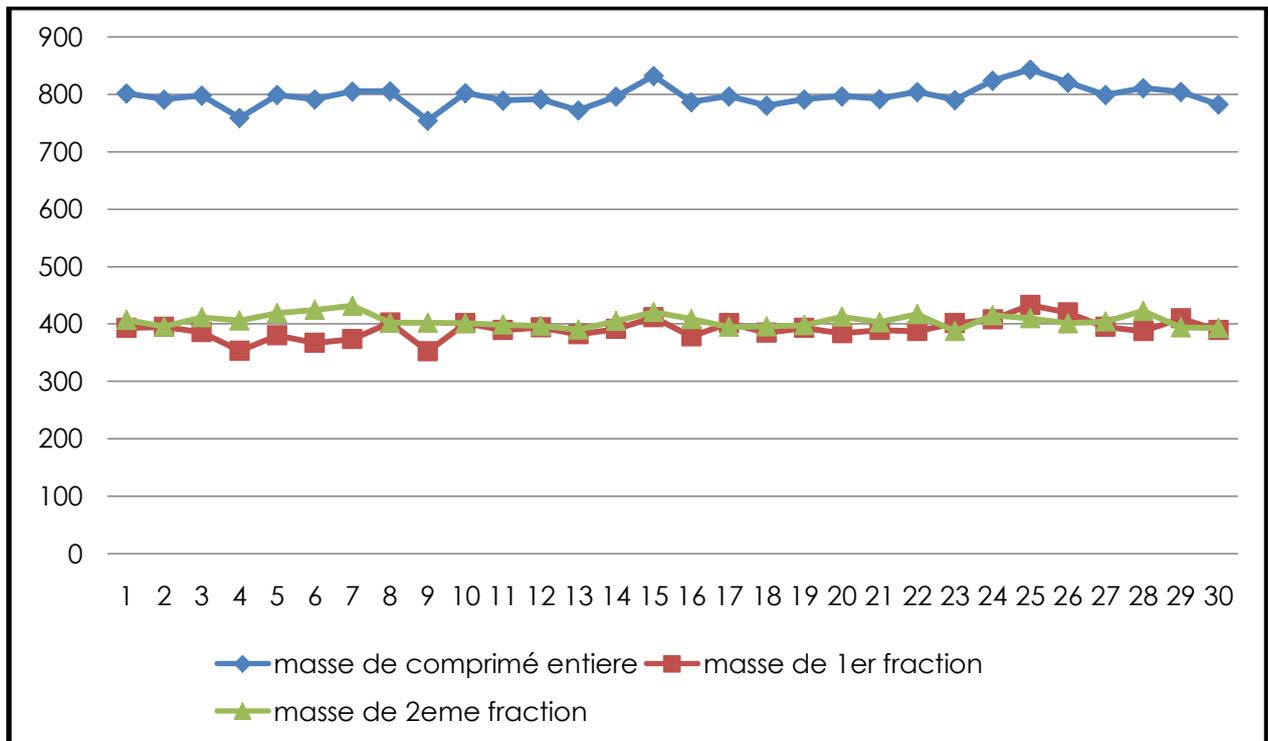


Figure 20: Courbe des masses d'EPILKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupées à la main.

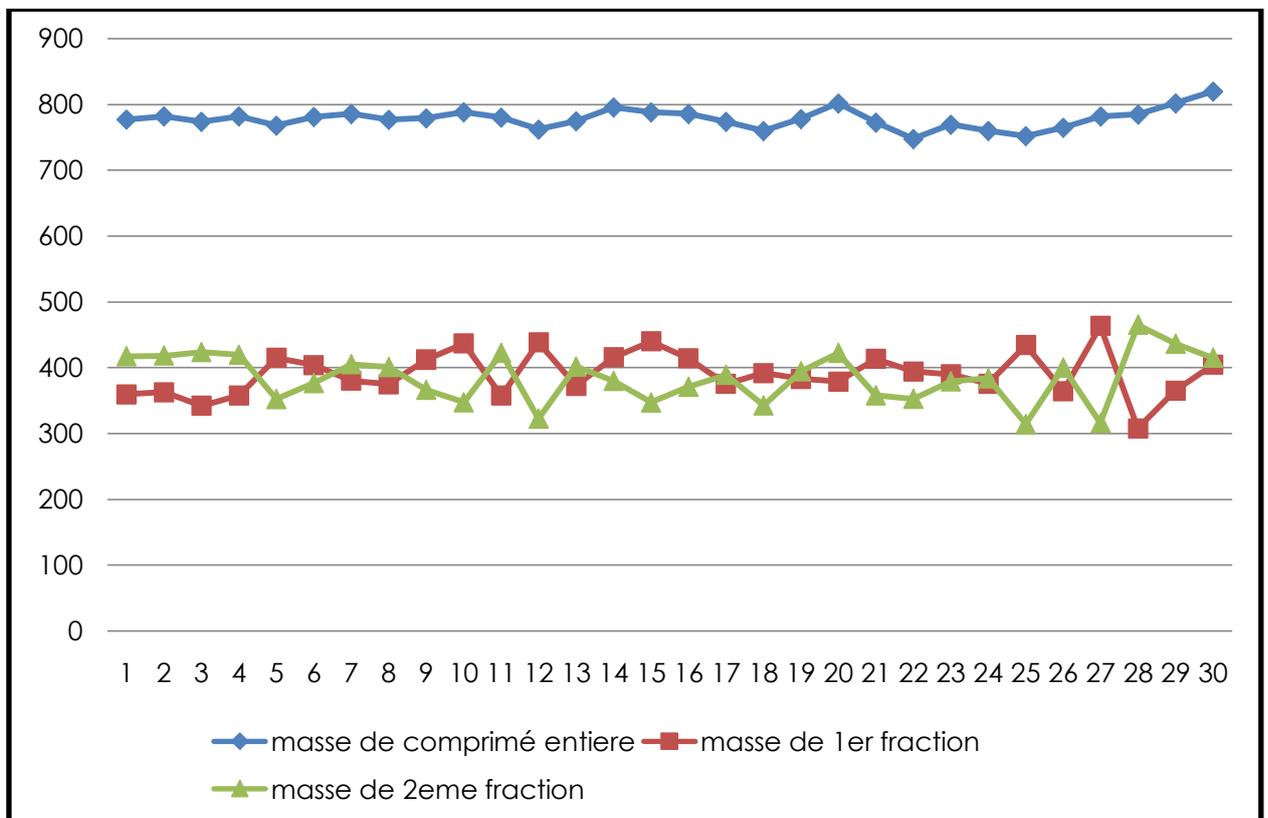


Figure 21: Courbe des masses d'EPILKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

C- DEPAKINE CHRONO® coupée à la main :**Tableau XXVIII :** Masse moyenne des fractions coupées à la main de DEPAKINE®CHRONO.

	fraction (1)	fraction (2)
Masse Moyenne	373,36	378,93
MAX	381,3	398,5
MIN	362,8	365,5

Sur les 30 comprimés de **DEPAKINE® CHRONO 500mg** coupé à la main, aucune fraction ne s'écarte de la spécification 85%-115% de la masse moyenne qui est converti à la norme [317,36mg -429,36mg] pour les fractions (1) et [322,09mg-435,78mg] pour les fractions (2); où on remarque que la valeur minimale et maximale des fractions obtenues se trouvent dans l'intervalle correspondant mentionné juste avant.

D- DEPAKINE® CHRONO coupée à l'aide d'un coupe-comprimé :**Tableau XXIX :** Masse moyenne des fractions coupées à l'aide d'un coupe-comprimé de DEPAKINE® CHRONO.

	fraction (1)	fraction (2)
Masse Moyenne	367,42	380,61
MAX	419,7	426
MIN	325,7	335

Sur les 30 comprimés de **DEPAKINE® CHRONO 500mg** coupé à l'aide d'un coupe-comprimé, aucune fraction ne s'écarte de la spécification 85%-115% de la masse moyenne qui est converti à la norme [312,31mg -422,53mg] pour la les fractions (1) et [323,52mg-437,71mg] pour les fractions (2); où on remarque que la valeur minimale et maximale des fractions obtenues se trouvent dans l'intervalle correspondant mentionné juste avant.

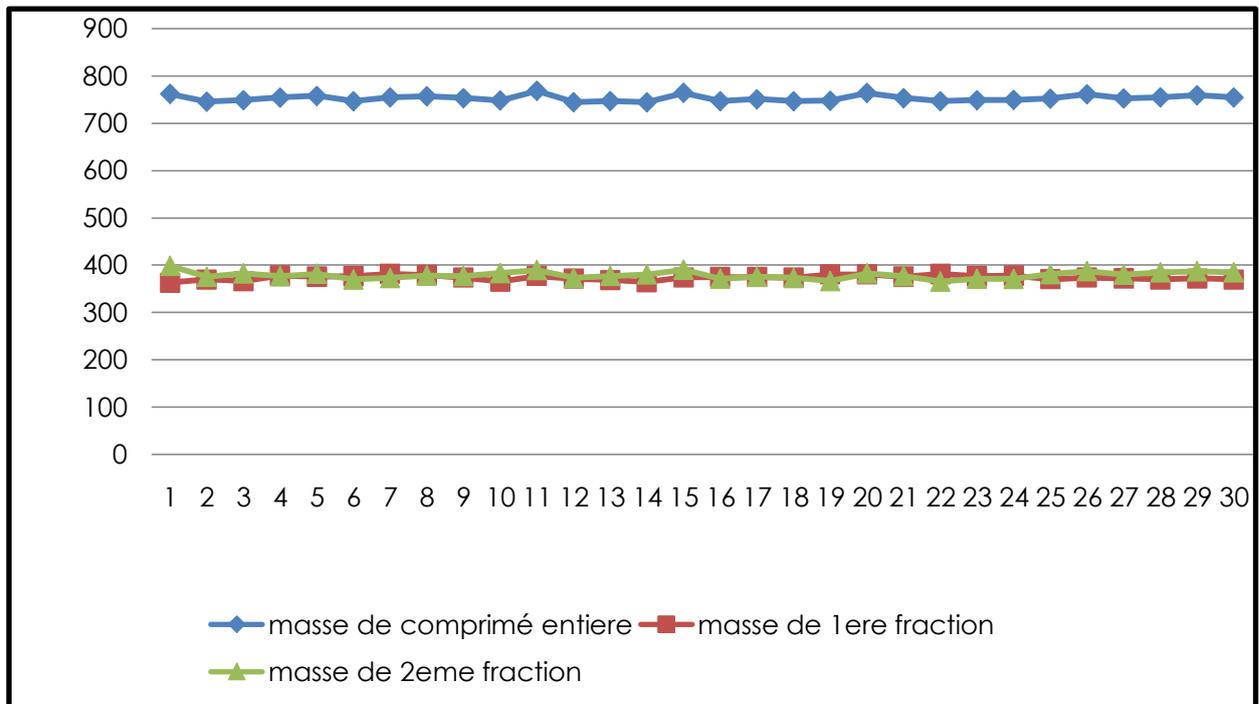


Figure 22: Courbe des masses de DEPAKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupés à la main.

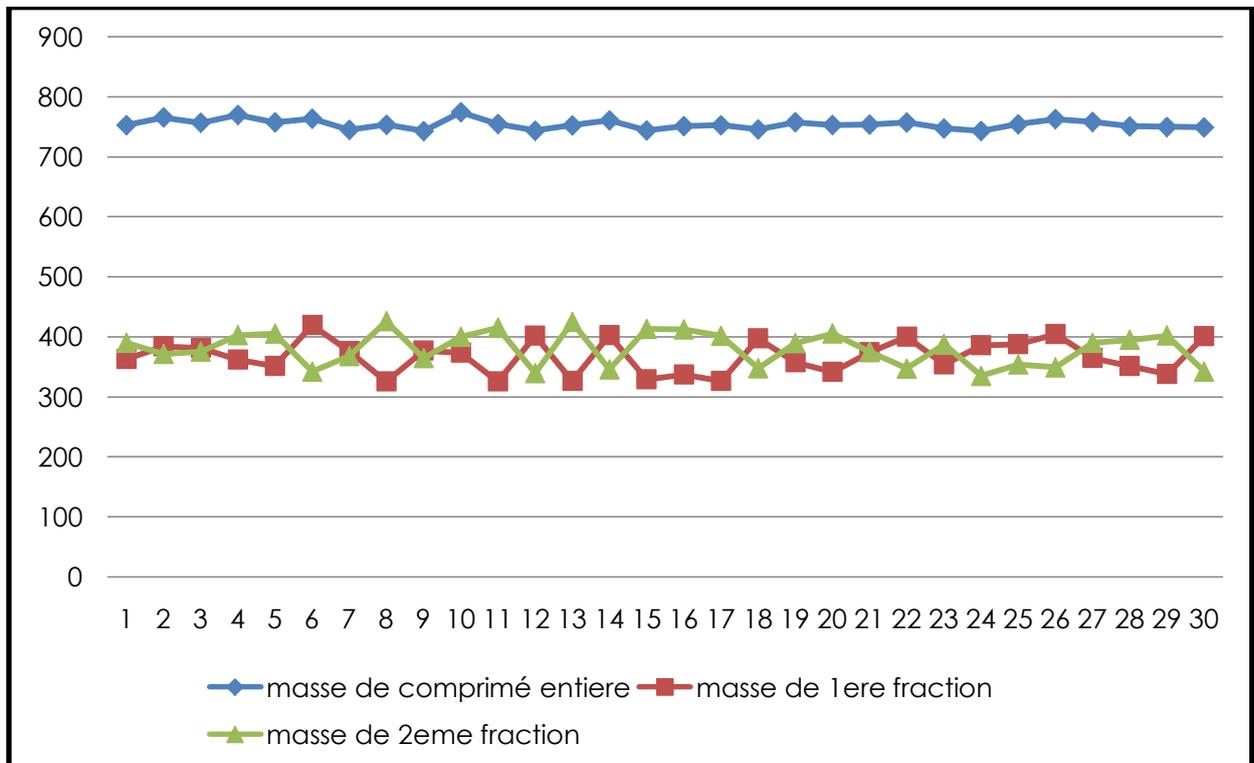


Figure 23: Courbe des masses de DEPAKINE® CHRONO et de leurs de fractions coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

2.2. Mesure de la dispersion des masses des demi-comprimés : Ecart-type, coefficient de variation et RSD :

A- EPILKINE® CHRONO coupés à la main :

Tableau XXX : Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main.

Fraction	Moyenne	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
Fraction (1)	391,11	17,140	0.04382	4,382
Fraction (2)	405,55	11,049	0.02724	2,724

B- EPILKINE® CHRONO coupé avec coupe-comprimé :

Tableau XXXI : Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

Fraction	Moyenne	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
Fraction (1)	391,073	33,758	0.08632	8,632
Fraction (2)	384,86	37,459	0.09733	9,733

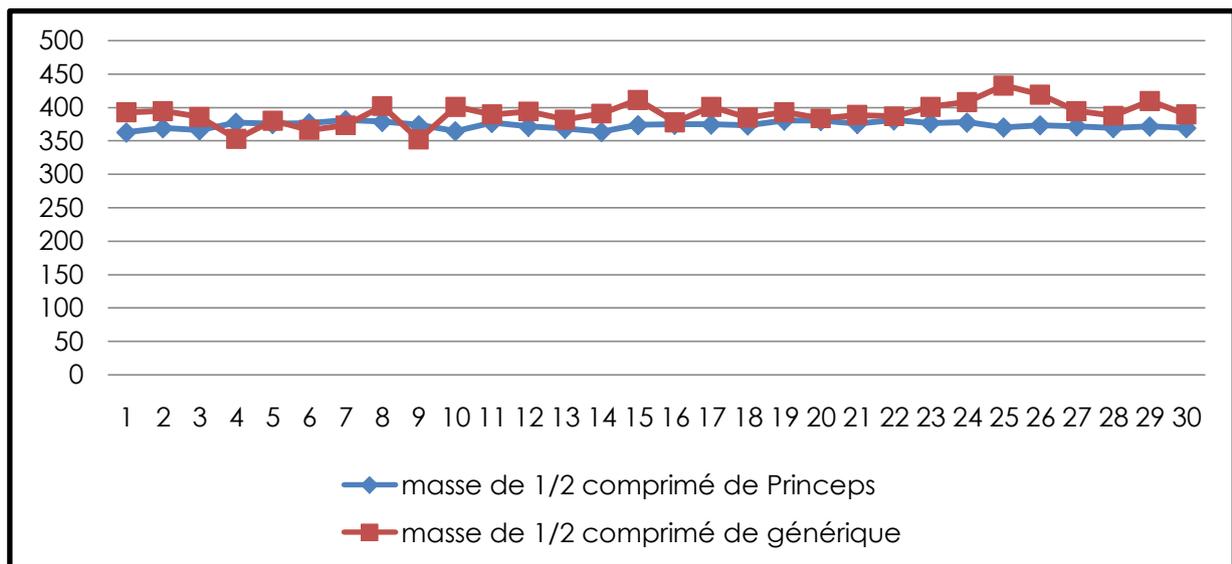
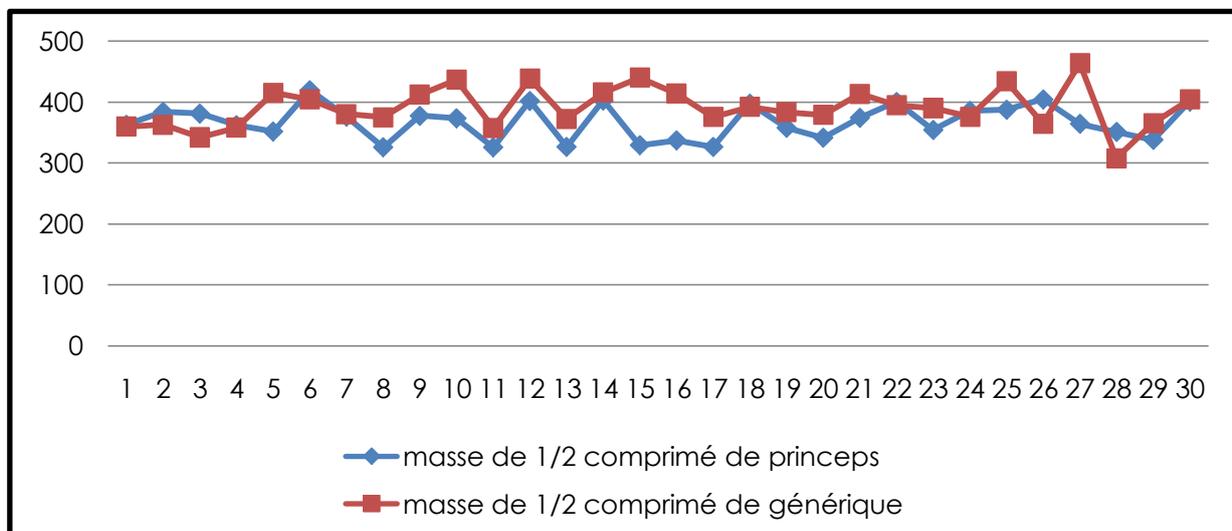
C- DEPAKINE® CHRONO coupés à la main :

Tableau XXXII: Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main.

Fraction	Moyenne	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
Fraction (1)	373,36	5,1324	0.01374	1,374
Fraction (2)	378,93	7,5024	0.01979	1,979

D- DEPAKINE® CHRONO coupés à avec coupe-comprimés :**Tableau XXXIII:**Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

Fraction	Moyenne	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
Fraction (1)	367,42	28,020	0.07626	7,626
Fraction (2)	380,61	28,277	0.07429	7,429

**Figure 24:** Courbe de dispersion de masses des fractions des comprimés (princeps versus générique) coupés à la main.**Figure 25 :**Courbe de dispersion de masses des fractions des comprimés (princeps versus générique) coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

2.3. Discussion des résultats de test de sécabilité et évaluation de l'efficacité de la barre de sécabilité :

Les comprimés entiers ont été pesés puis divisés à la main ou avec un coupe-comprimés.

Les fractions issues sont elles aussi pesées à l'aide d'une balance analytique :

La sécabilité du princeps à mains nues est parfaite à cause de la présence de deux barres de sécabilité, une barre/face qui lui donne une forme en nœud facilitant sa division, contrairement à celle du générique qui a un seul trait de sécabilité très étroit et peu profond.

D'ailleurs on remarque une nette superposition entre les courbes des masses des deux fractions obtenues après division à main du princeps dans la figure 23 ; contrairement aux courbes de la figure 21.

Ceci pourrait s'expliquer aussi par le fait que les comprimés n'ont pas tous les mêmes excipients. Certains comprimés sont donc plus friables que d'autres et ils peuvent contenir des rainures pour faciliter leur division. Pour ces raisons, la formulation pourrait avoir une influence sur la facilité de couper un comprimé[79] . Par exemple, certains génériques se coupent moins bien que les originaux[80]et vice-versa.

Dans la pratique, si la dose initiale doit être divisée par 2, il faudrait privilégier les comprimés ovales ou oblongs sécables en 2 car ils semblent plus faciles à couper que les autres formes. Des études confirment que les comprimés oblongs sécables (de 10mm de diamètre) ont une meilleure sécabilité que les autres types de comprimés[81][82] . Les petits comprimés sécables sont plus difficiles à couper que les plus grands et les oblongs[82].

Dans notre cas, les deux comprimés sont oblongs, mais la différence observée réside indéniablement dans la profondeur et le nombre des barres de cassure.

Par contre, pour les deux formulations, on remarque une difficulté pour diviser les comprimés, aussi bien ceux de la **DEPAKINE® CHRONO 500 mg** mais surtout pour son générique **EPILKINE® CHRONO 500mg**, malgré que nous, en tant qu'opérateurs qui avons coupé ces comprimés sommes des personnes jeunes et en bonne santé. En effet, le point le plus inquiétant se trouve dans l'indication de cette classe thérapeutique, car la plupart de ces médicaments sont destinés à des personnes épileptique ou atteintes de maladies psychiques ce qui peut compromettre l'observance du traitement, Il est donc important que la

rainure de ces comprimés sécables remplisse son rôle qui comprend de faciliter la coupe du médicament et de diviser la dose de manière homogène.

Certains patients assimilent la difficulté de couper des comprimés à une mauvaise technique de coupe (rainure inefficace, pas de coupe-comprimés efficaces, forme inadaptée...) qu'à leurs performances physiques et/ou psychologique[29]

D'après le calcul de RSD dans chaque cas ; on note que la dispersion des masses du princeps coupé à l'aide d'un coupe-comprimé est 5,55 fois plus importante que celle du princeps coupé à la main ; et de l'autre côté la dispersion des masses du générique coupé avec le coupe-comprimé est 3,57 fois plus importante que celle du générique coupé à la main.

Aussi selon les données des tableaux XXX et tableau XXXII, la dispersion des masses du générique coupé à la main est 3.19 fois plus importante par rapport à celle de princeps coupé à la main, ce qui est illustré dans la figure 25.

Selon les résultats obtenus, la sécabilité est beaucoup moins intéressante avec les fractions obtenues à l'aide d'un coupe-comprimés des 2 spécialités, pour différentes raisons :

Premièrement, le princeps est convexe, ce qui le rend difficile à fixer dans le coupe-comprimés avant de le couper.

Secondairement, le couvert du coupe-comprimés n'est pas transparent (opaque) donc on rencontre des difficultés pour le deviser au juste, sur le trait de sécabilité ;

Troisièmement, le générique est devisé difficilement sur sa ligne de score à cause de sa dureté ressentie lors de la cassure.

Finalement, l'efficacité du coupe-comprimé ne réside pas dans la précision de la coupe, mais dans la facilité qu'il apporte pour diviser le comprimé en plusieurs fractions. Même que selon certaines études, la main offre une meilleure précision que le coupe-comprimé car elle fragiliserait moins le comprimé en le coupant[83]

Le petit plus du coupe-comprimé c'est le compartiment de stockage utilisé pour stocker les fractions restantes, surtout que l'**EPILKINE® CHRONO** et **DEPAKINE® CHRONO** absorbe l'humidité et cette absorption augmente après le fractionnement ; cela peut être à cause de la partie nue (une augmentation des pesées avaient été remarqué après les essais de sécabilité) ; cela peut être à cause de la partie nue , donc avoir un pilulier dans le

conditionnement primaire comme celui de princeps pourrait avoir une grande valeur ajoutée pour le patient Algérien .

2.4. Pourcentage de la perte :

Tableau XXXIV : Tableau récapitulatif de la moyenne de pertes de DEPAKINE® CHRONO et EPILKINE® CHRONO avec les différents moyens de division.

Produits	DEPAKINE® CHRONO		EPILKINE® CHRONO	
	Main	Coupe-comprimé	Main	Coupe-comprimé
Le moyen de division				
Moyenne de la perte (mg)	0,35	6,10	0,49	2,59
Le pourcentage de la perte (%)	0,05	0,81	0,06	0,34
Max en %	0,265	3,2819	0,2120	3,3157
Min en %	0	0,0132	0	0

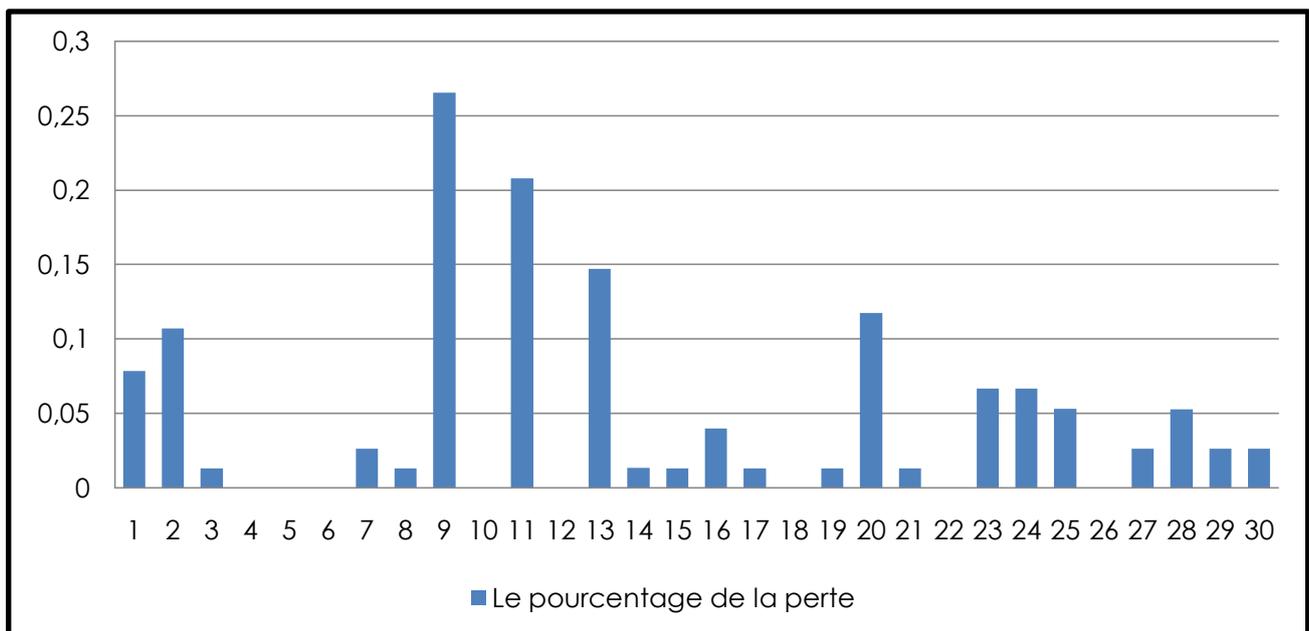


Figure 26:Diagramme en colonne de la perte en massedes comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main.

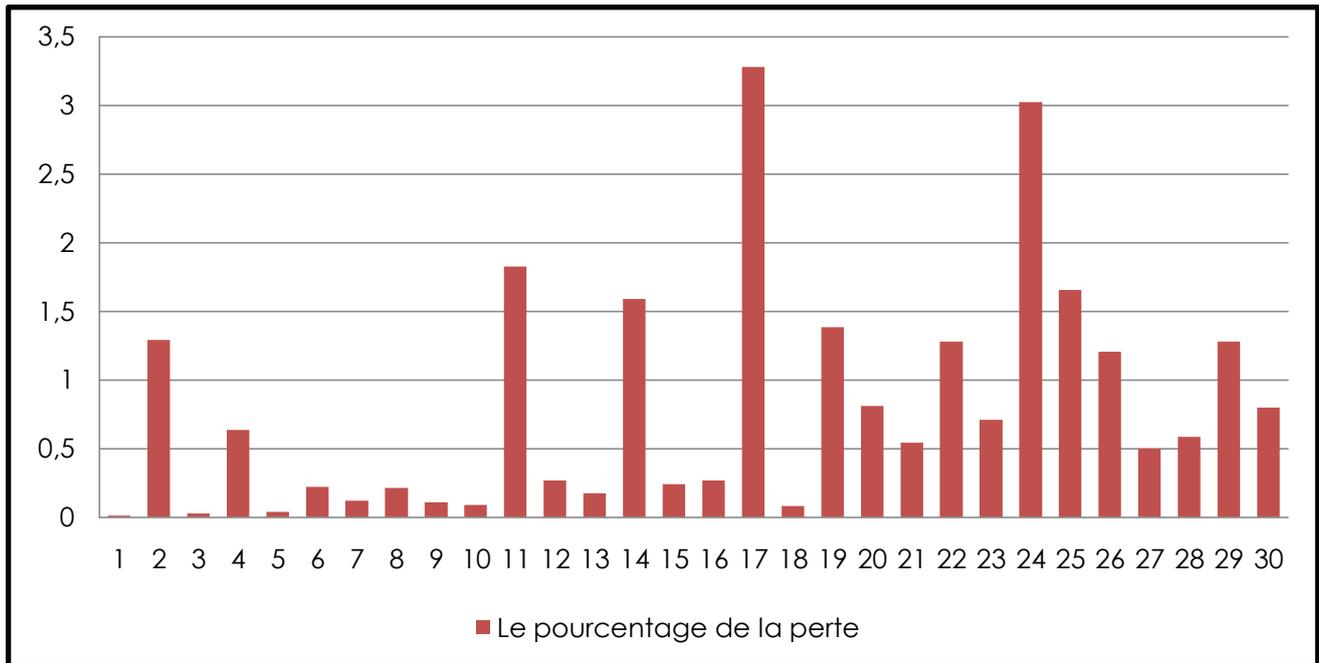


Figure 27: Diagramme en colonne de la perte en massedes comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimé.

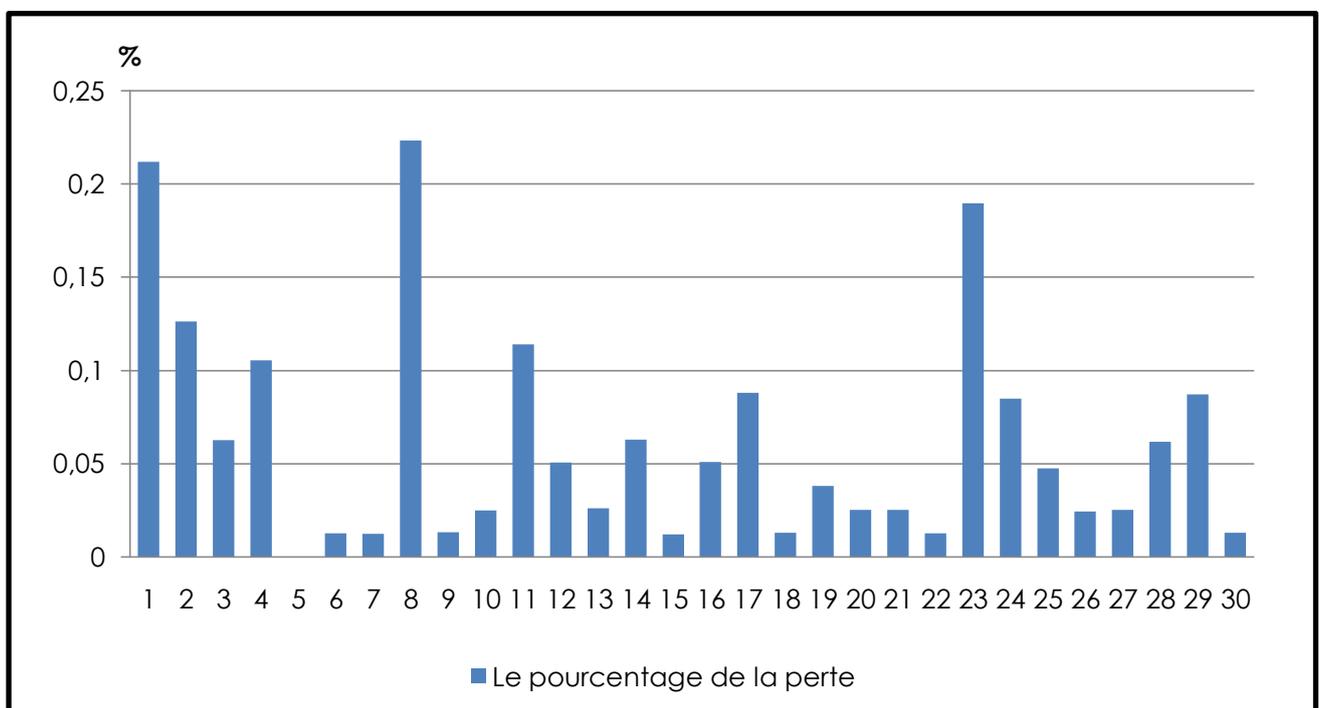


Figure 28: Diagramme en colonne de la perte en masse des comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main.

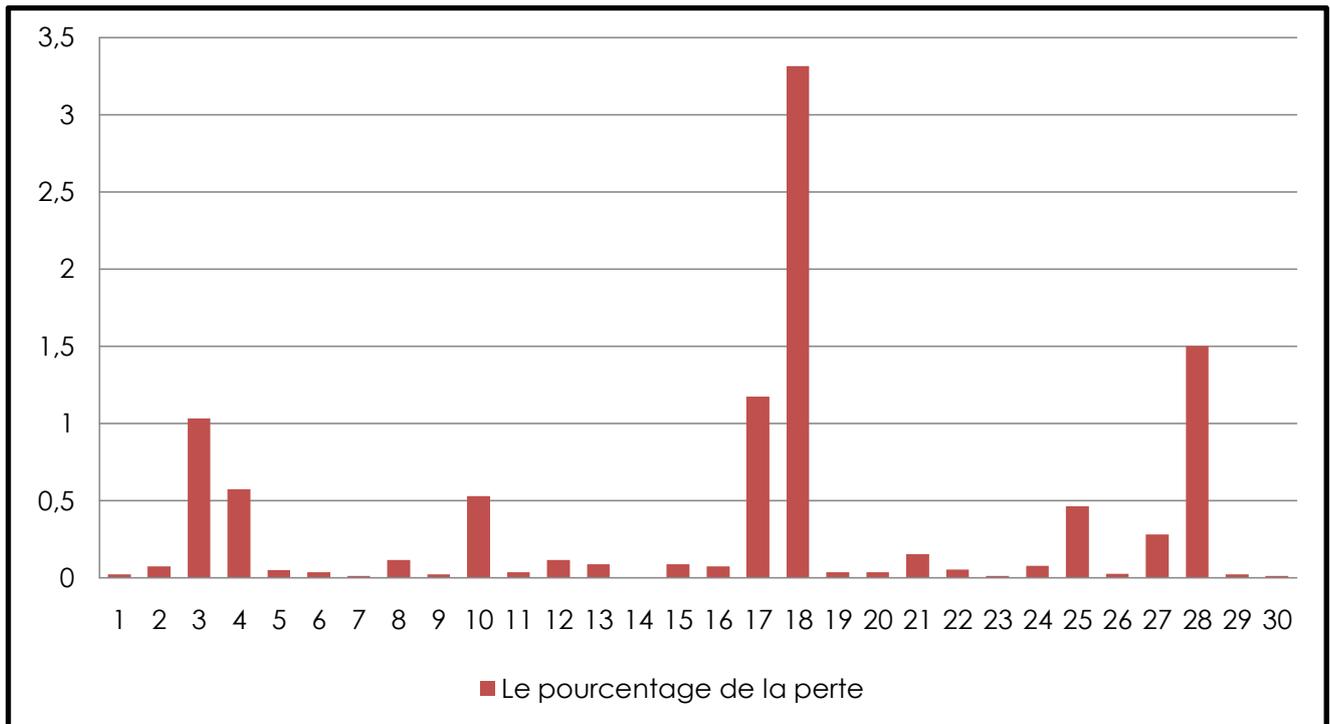


Figure 29: Diagramme en colonne de la perte en masses des comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

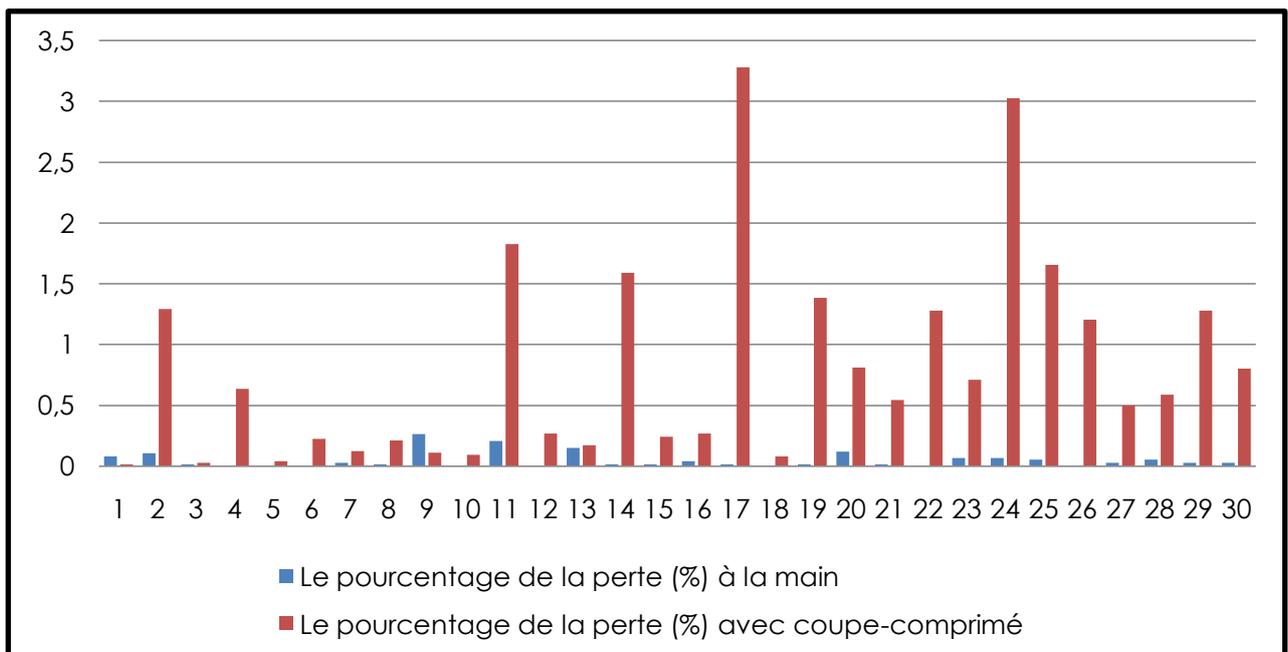


Figure 30: Diagramme en colonne comparaison de la perte en masse des comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main versus à l'aide d'un coupe-comprimés.

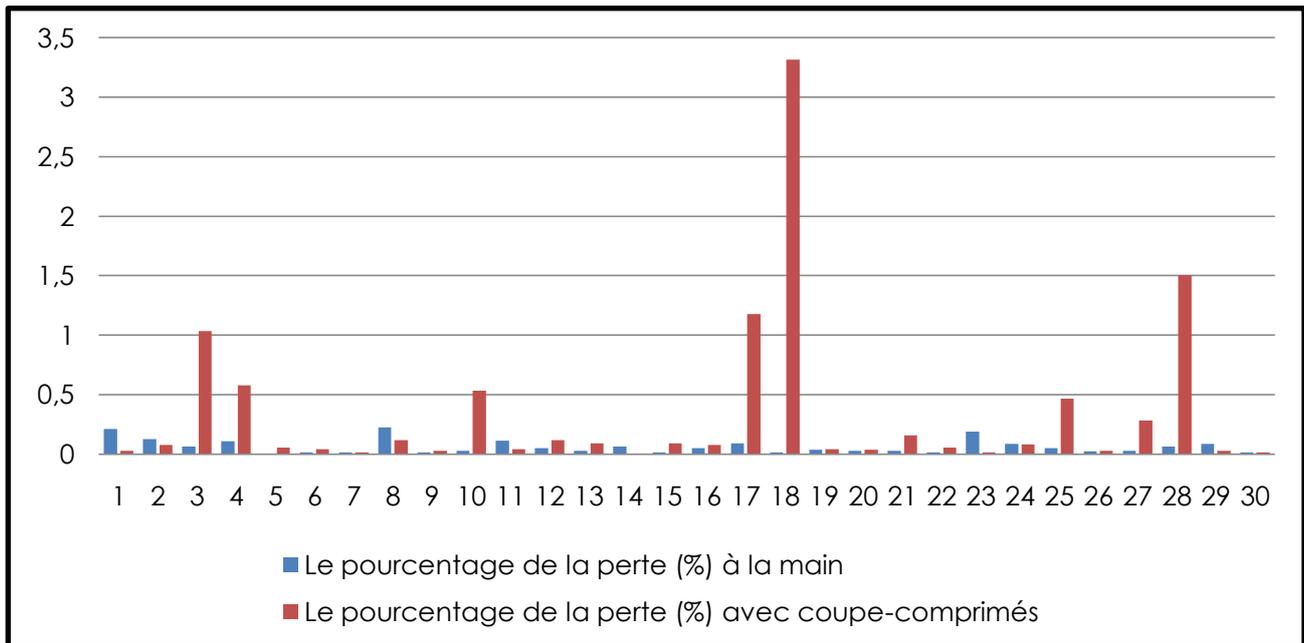


Figure 31: Diagramme en colonne comparaison de la perte en masse des comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main versus à l'aide d'un coupe-comprimés.

2.5. Discussion des résultats de la Perte à la coupe :

La perte de la masse du princeps est légèrement inférieure à celle de générique coupé à la main mais dans les 2 cas elle est minimale ; contrairement à la perte de masse avec le coupe-comprimé qui est significative.

La perte moyenne en masse moyenne du princeps divisé à la main était de 0.35mg avec un pourcentage de 0.0467% ; alors que celle de princeps coupé avec un coupe-comprimés était de 6.10mg avec un pourcentage de 0.8094%.

Selon le Tableau XXXVIII et annexe IV (2.2.Calcul de la perte) ; on remarque une perte maximale de 3,2819% C'est-à-dire 24,7mg avec les comprimés du princeps coupés à l'aide d'un coupe-comprimé

La perte moyenne en masse moyenne du générique divisé à la main était de 0.49mg avec un pourcentage de 0.0614% ; alors que celle du générique coupé avec un coupe-comprimés était de 2.5mg avec un pourcentage de 0.336% ; on remarque aussi une perte maximale de 3,3% C'est-à-dire 25,2 mg avec les comprimés du générique coupés à l'aide d'un coupe-comprimé

Ces résultats montrent que la perte de masse avec le coupe-comprimés 17 fois plus que celle des comprimés coupés à la main pour le princeps, et 5 fois plus que celle des comprimés coupés à la main pour le générique.

Cette variabilité de valeur pourrait être justifiée par la forme des comprimés et la qualité de coupe-comprimés qui n'est pas adaptée à la forme convexe du princeps, d'où la grande différence remarquée entre la division à la main et avec le coupe-comprimés.

Donc, d'une manière générale, on note que les pertes à la coupe les plus importantes sont dues au coupe-comprimé et non à la main. Constat déjà fait par d'autres études.

Malgré cela, et contrairement à l'impression issue du travail pratique où la masse de perte de poudre paraissait élevée, celle-ci peut néanmoins être considérée comme étant négligeable dans l'ensemble sur un plan numérique, mais la question pertinente imposée par la classe thérapeutique de la molécule active à laquelle nous ne pouvons répondre ici dans notre étude : est-elle sans risque de conséquence sur le plan clinique ?!

3. Résultats de dosage moyen :

3.1. EPILKINE® CHRONO:

A- Comprimés

Tableau XXXV: Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des comprimés d'EPILKINE® CHRONO.

	essai 1-1	essai 1-2	essai 2-1	essai 2-2
Prise d'essai (mg)	311	311	310,2	310,2
Aire de pic	225,43	225,62	224,97	225,83
Le temps de rétention (min)	6,12	6,12	6,12	6,12
Teneur (%)	99,15	99,23	99,20	99,58
Masse moyenne	772,61			
Normes	90%-110%			

B- Demi-comprimés :

Tableau XXXVI : Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO.

	Essai 1-1	Essai 1-2	Essai 2-1	Essai 2-2
Prise d'essai (mg)	312,2	312,2	312,4	312,4
Aire de pic	231,4	232,01	229,64	229,72
Le temps de rétention (min)	6,13	6,14	6,13	6,14
Teneur (%)	102,54	102,8	101,68	101,72
Masse moyenne (20 unités)	390,68			
Normes	90%-110%			

3.2. DEPAKINE® CHRONO:**A- Comprimés****Tableau XXXVII:** Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des comprimés de DEPAKINE® CHRONO.

	Essai 1-1	Essai 1-2	Essai 2-1	Essai 2-2
Prise d'essai (mg)	300,4	300,4	300,1	300,1
Aire de pic	218,5	219,38	217,8	217,59
Le temps de rétention (min)	6,13	6,14	6,13	6,13
Teneur (%)	96,94	97,33	96,72	96,63
Masse moyenne (20 unités)(mg)	752,78			
Normes	90%-110%			

B- Demi-comprimés :**Tableau XXXVIII:** Tableau présentatif des résultats de dosage moyen en PA des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO.

	Essai 1-1	Essai 1-2	Essai 2-1	Essai 2-2
Prise d'essai (mg)	301,2	301,2	301,3	301,3
Aire de pic	220,09	219,49	218,08	220,57
Le temps de rétention (min)	6,12	6,13	6,13	6,13
Teneur (%)	96,26	96	95,34	96,44
Masse moyenne (20 unités)(mg)	372,05			
Normes	90%-110%			

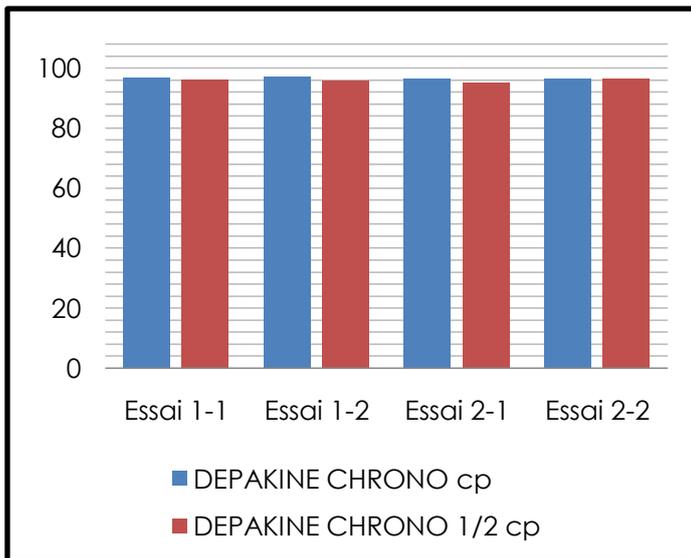


Figure 32: Graphe en colonnes comparatif de dosage en PA de comprimés de DEPAKINE® CHRONO versus ses demi-comprimés.

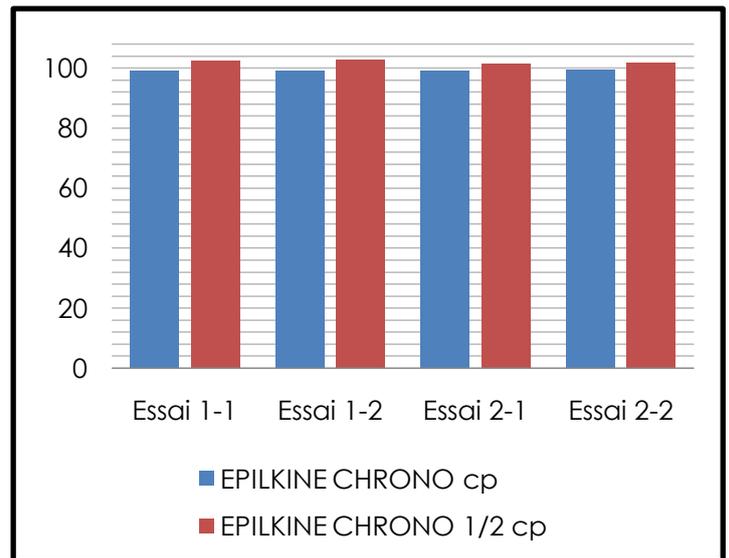


Figure 33: Graphe en colonnes comparatif de dosage en PA de comprimés d'EPILKINE® CHRONO versus ses demi-comprimés.

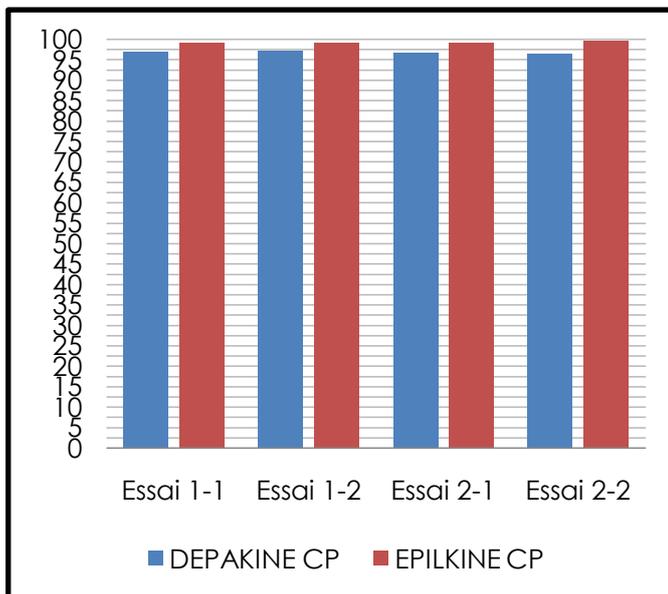


Figure 34: Graphe en colonne comparatif de dosage en PA de comprimés de princeps versus générique

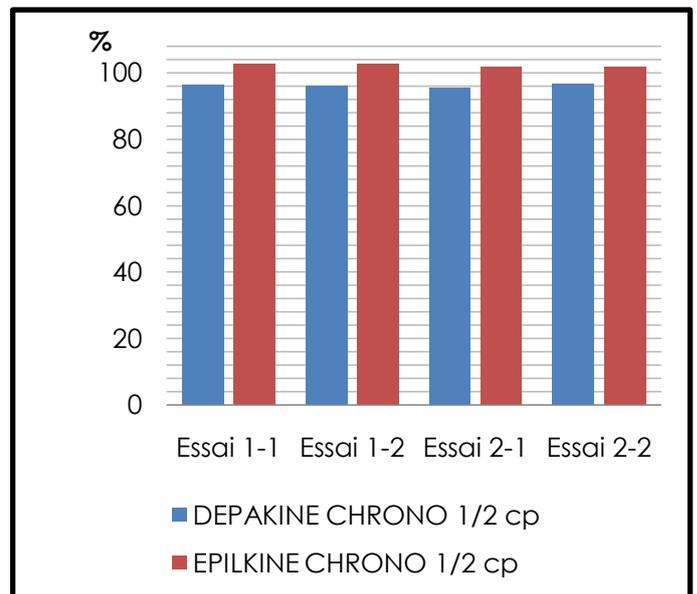


Figure 35 : Graphe en colonne comparatif de dosage en PA des demi-comprimés de princeps versus générique

3.3. Mesure de la dispersion : Ecart-type, coefficient de variation et RSD :

A- EPILKINE CHRONO® Comprimés entières :

Tableau XXXIX:Tableau de calcule de RSD des comprimés d'EPILKINE® CHRONO après le dosage.

Moyenne de teneur	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
99,29	0,1961	0,0019	0,19

B- EPILKINE CHRONO® demi-Comprimés :

Tableau XL:Tableau de calcule de RSD des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO après le dosage.

Moyenne de teneur	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
51,0925	0,2851	0,0056	0,56

C- DEPAKINE CHRONO® comprimés entiers :

Tableau XLI: Tableau de calcule de RSD des comprimés de DEPAKINE® CHRONO après le dosage.

Moyenne de teneur	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
96,905	0,3118	0,0032	0,32

D- DEPAKINE CHRONO® demi-comprimés :

Tableau XLII : Tableau de calcule de RSD des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO après le dosage.

Moyenne de teneur	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
48,005	0,2409	0,0050	0,50

3.4. Discussion des résultats de dosage :

La méthode de dosage appliquée est une méthode interne validée pour EPILKINE CHRONO par le laboratoire.

Les résultats obtenus par HPLC dans les 4 cas de figure (comprimés entiers princeps, demi-comprimés de princeps, comprimés entiers de générique, demi-comprimés de générique) sont conformes est dans les normes avec une variabilité de valeur entre princeps et générique où on remarque que le dosage du générique est légèrement supérieur à celui du princeps.

Ces résultats viennent conforter ceux obtenus aussi bien pour la masse moyenne que l'essai de sécabilité, on confirme que le demi comprimé présente la demi dose (50%) du comprimé entier, pour les deux formulations : générique et son princeps et que les variations minimales de la masse moyenne des fractions et les pertes de masse après la division n'ont pas d'impact sur les résultats du dosage moyen.

Néanmoins, dans notre cas, le dosage revenu conforme a été effectué directement après la coupe du comprimé, mais d'après certaines études, en coupant un comprimé, la dose de principe actif peut être relarguée plus rapidement entraînant une toxicité[84]. A contrario, une perte de principe actif pendant la procédure de coupage est également possible rendant le traitement potentiellement moins efficace[85][86]

C'est pour ces raisons que d'autres études suggèrent que dans le cas où des doses doivent être réduites pour les comprimés contenant un principe actif à marge thérapeutique étroite, une bonne alternative est de préparer une solution, ce qui confère une meilleure précision du dosage[26]

4. Résultats de test de dissolution :

4.1. EPILKINE CHRONO® :

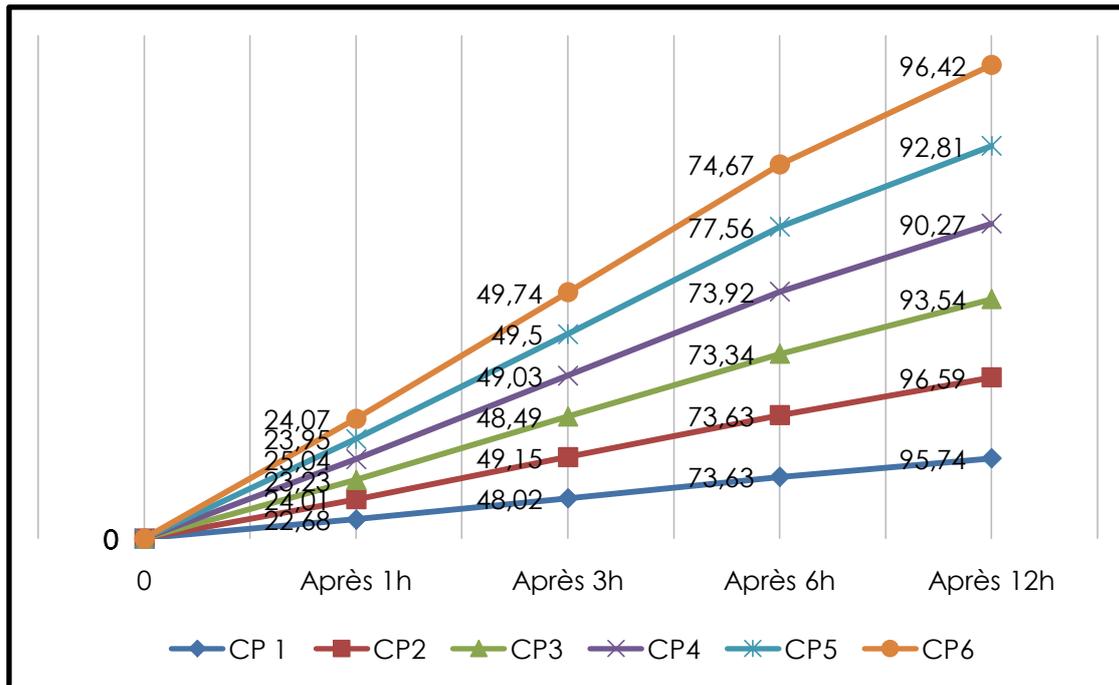


Figure 36: Le profil de dissolution de comprimés d'EPILKINE® CHRONO.

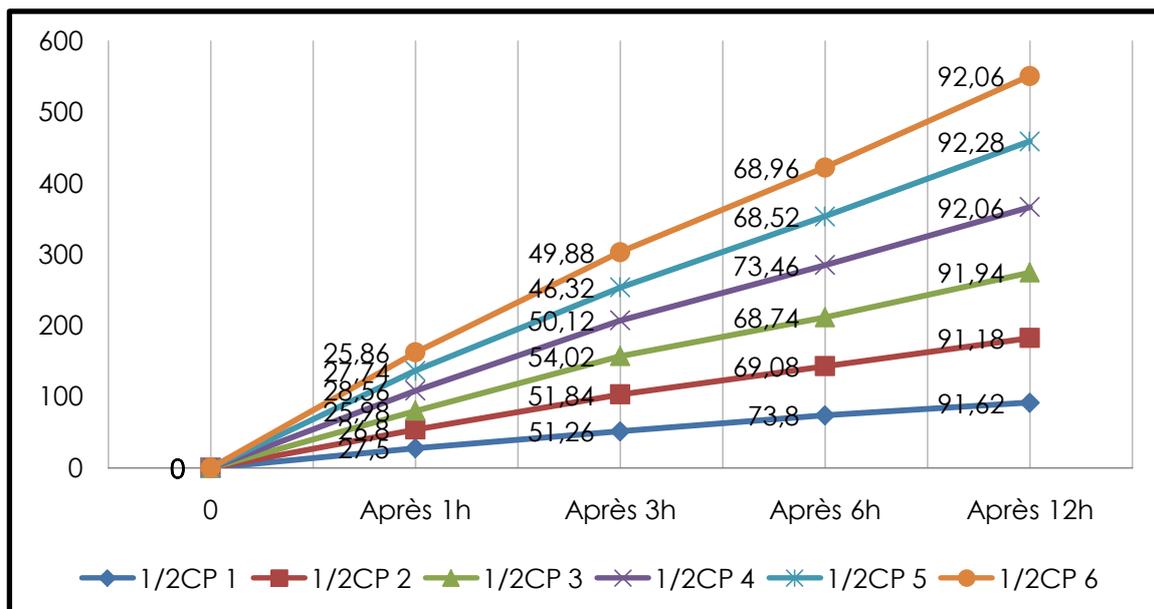


Figure 37: Le profil de dissolution des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO.

4.2. DEPAKINE CHRONO® :

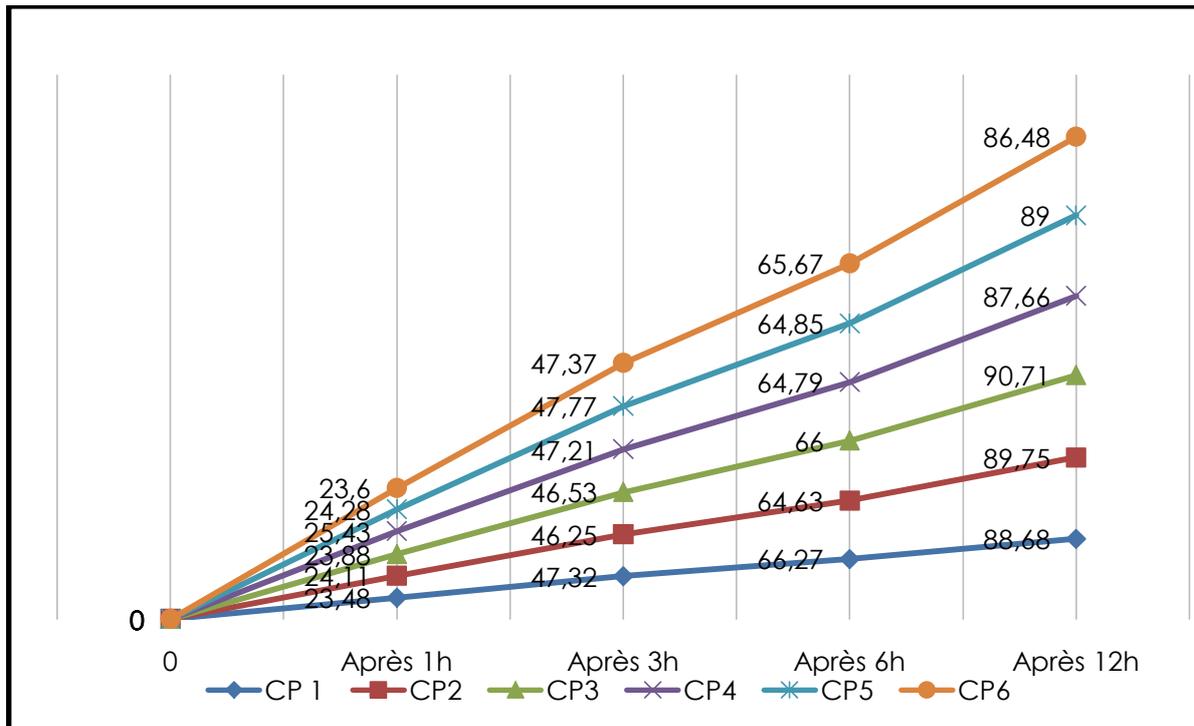


Figure 38: Profil de dissolution de comprimés de DEPAKINE® CHRONO.

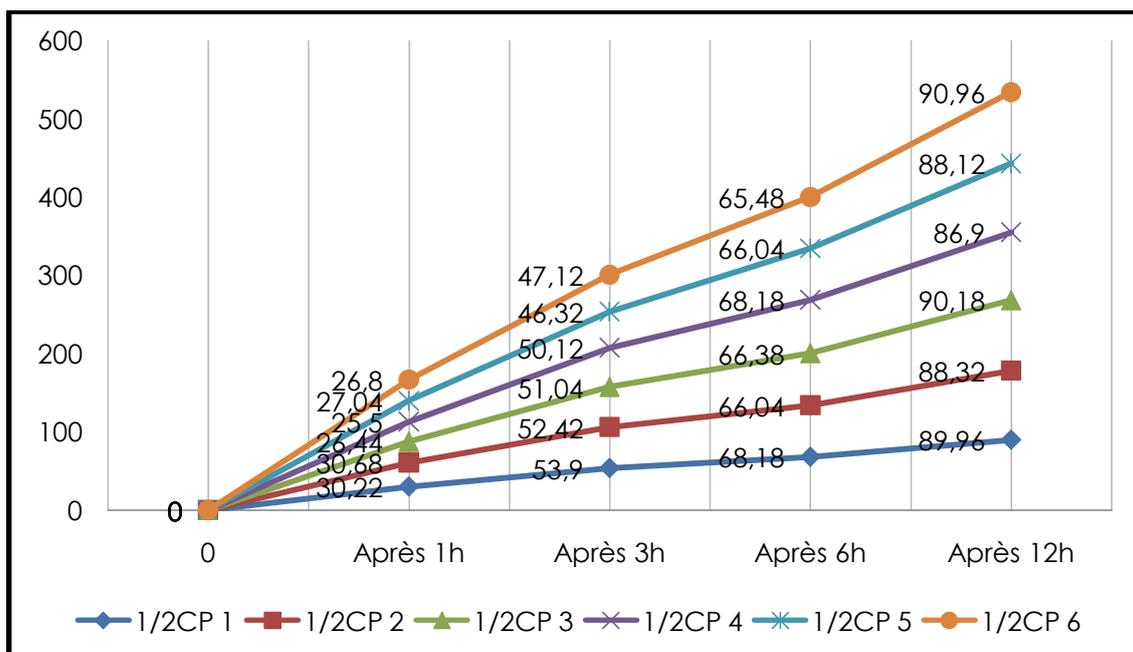


Figure 39: Profil de dissolution de demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO.

4.3. Mesure de dispersion : Ecart-type, coefficient de variation et RSD :**A- EPILKINE® CHRONO comprimés entières :****Tableau XLIII:** Tableau de calcul de RSD des comprimés d'EPILKINE® CHRONO au cours de la dissolution.

Prélèvement	Moyenne des libérations :	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
1 ^{ère} heure	23,83	0,8063	0,0338	3,38
3 ^{ème} heure	48,99	0,6389	0,0130	1,30
6 ^{ème} heure	74,46	1,5860	0,0213	2,13
12 ^{ème} heure	94,28	2,5442	0,0269	2,69

B- EPILKINE® CHRONO demi-comprimé :**Tableau XLIV:** Tableau de calcul de RSD des demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO au cours de la dissolution.

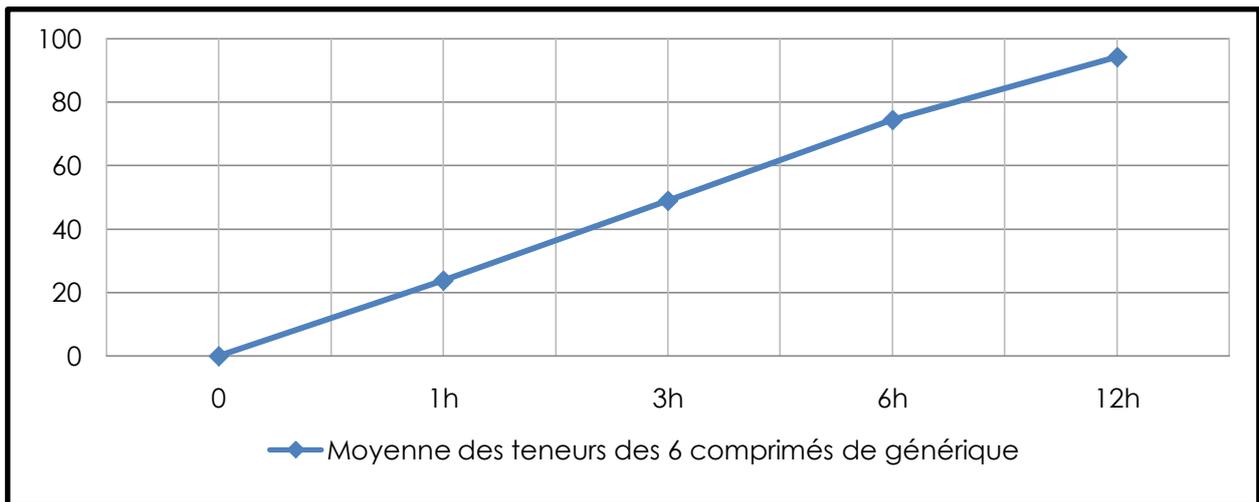
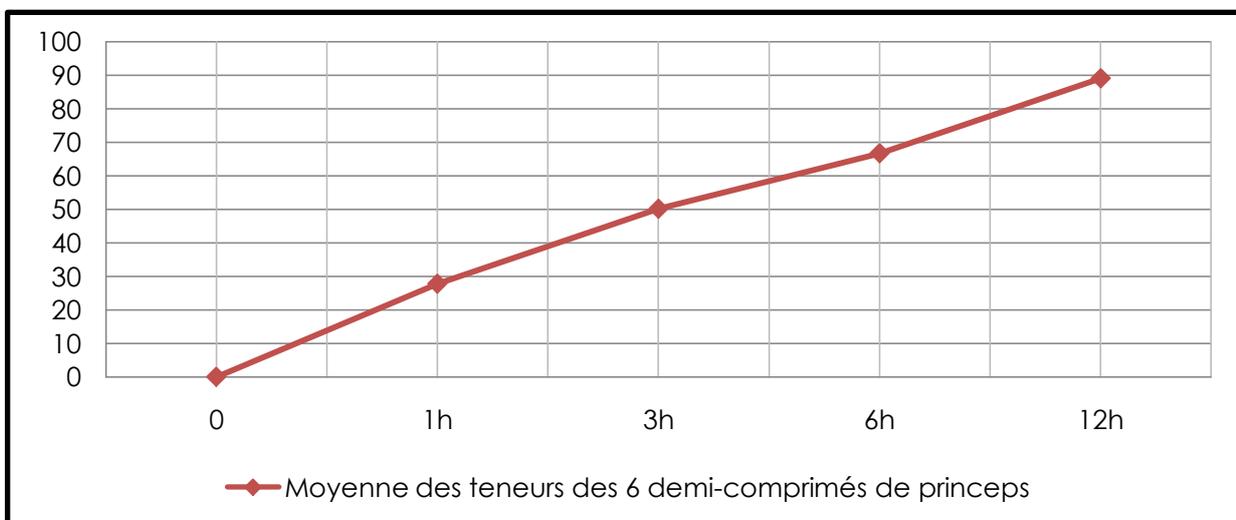
Prélèvement	Moyenne des libérations	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
1 ^{ère} heure	27,07	0,4505	0,0328	3,28
3 ^{ème} heure	50,57	1,2793	0,0506	5,06
6 ^{ème} heure	70,43	1,2455	0,0354	3,54
12 ^{ème} heure	91,86	0,1978	0,0043	0,43

C- DEPAKINE® CHRONO comprimés entières :**Tableau XLV:** Tableau de calcul de RSD des comprimés de DEPAKINE® CHRONO au cours de la dissolution.

Prélèvement	Moyenne des libérations :	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
1 ^{ère} heure	24 ,13	0,7041	0,0292	2,92
3 ^{ème} heure	47,08	0,5703	0,0121	1,21
6 ^{ème} heure	65,37	0,7002	0,0107	1,07
12 ^{ème} heure	88,71	1,4995	0,0169	1,69

D- DEPAKINE® CHRONO demi-comprimé :**Tableau XLVI:** Tableau de calcul de RSD des demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO au cours de la dissolution.

Prélèvement	Moyenne des libérations	Ecart-type	Coefficient de variation	RSD %
1 ^{ère} heure	27,78	1,0692	0,0769	7,69
3 ^{ème} heure	50,15	1,4808	0,0590	5,90
6 ^{ème} heure	66,72	0,5849	0,0175	1,75
12 ^{ème} heure	89,07	0,7309	0,0168	1,68

**Figure 40:** Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 comprimés d'EPILKINE® CHRONO.**Figure 41:** Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 demi-comprimés d'EPILKINE® CHRONO.

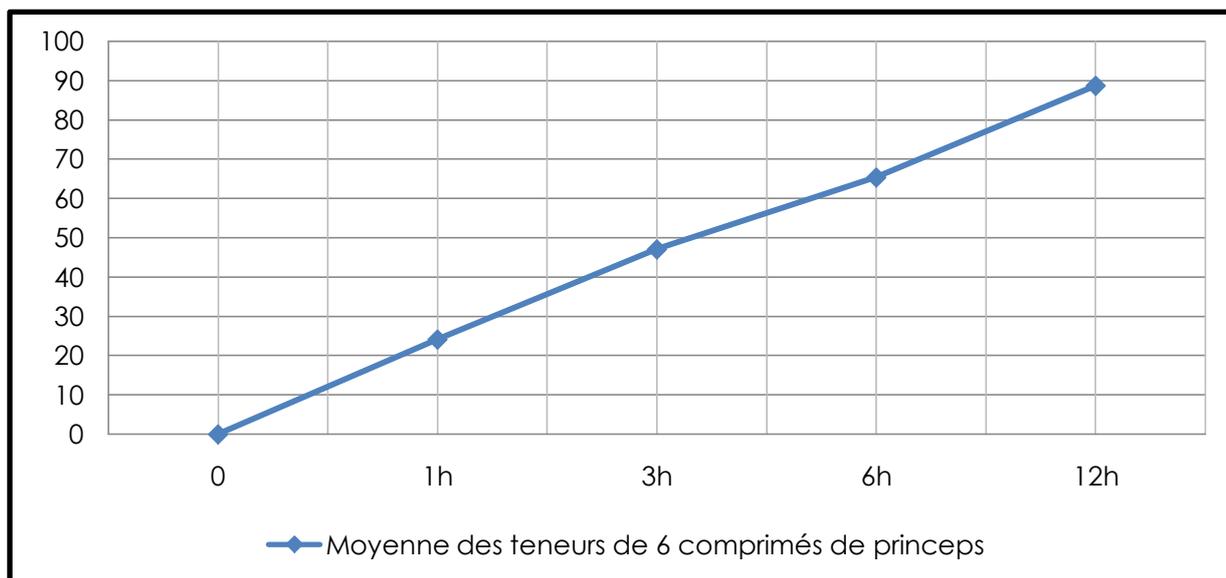


Figure 42: Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 comprimés de DEPAKINE® CHRONO.

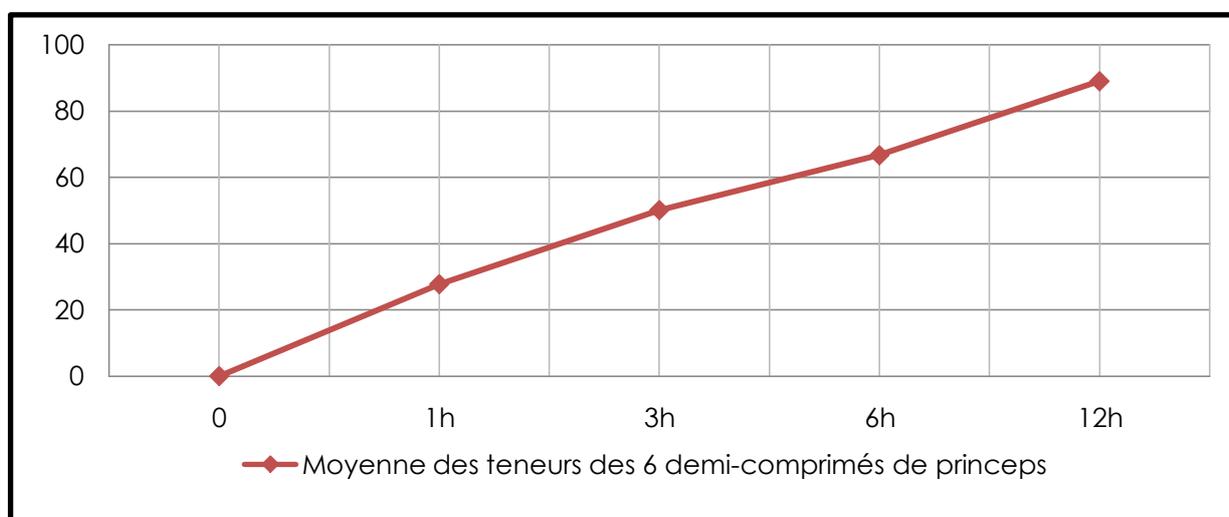


Figure 43: Le profil de dissolution de la moyenne de libération des 6 demi-comprimés de DEPAKINE® CHRONO.

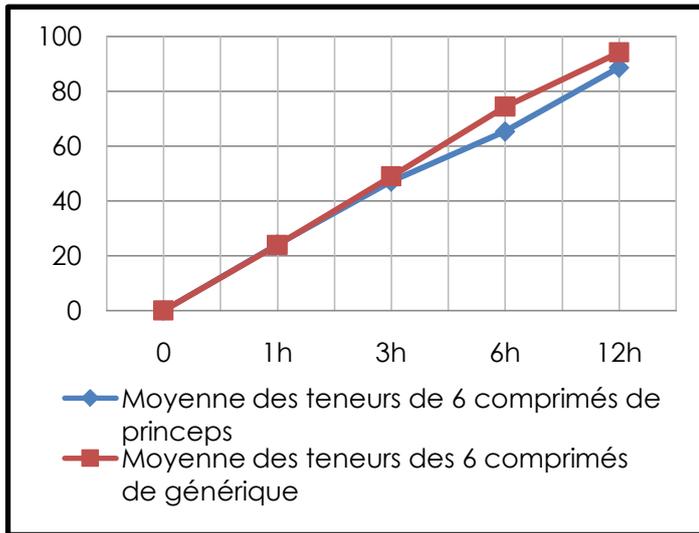


Figure 44: Superposition du profil de la moyenne de dissolution des 6 comprimés de princeps versus le générique.

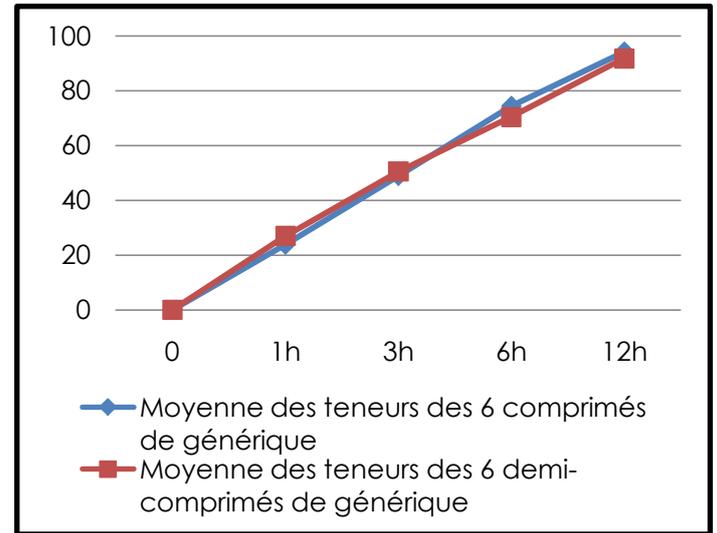


Figure 45: Comparaison de profil de la moyenne de dissolution des 6 comprimés de DEPAKINE® CHRONO versus un demi-comprimé

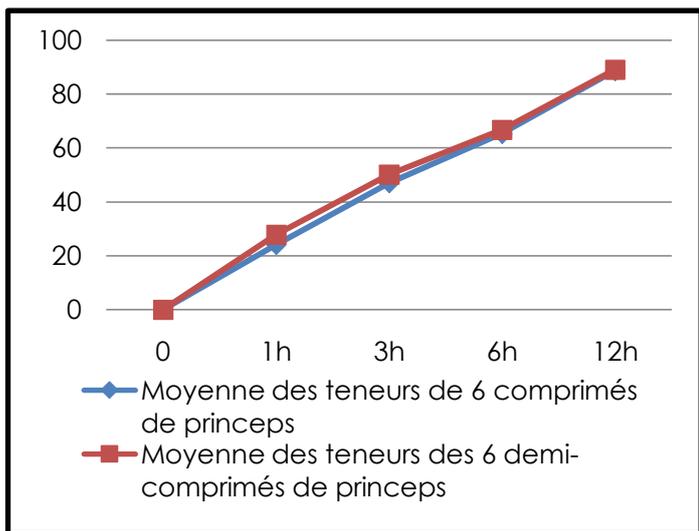


Figure 46 : Superposition du profil de la moyenne de dissolution des 6 demi-comprimés de princeps versus le générique.

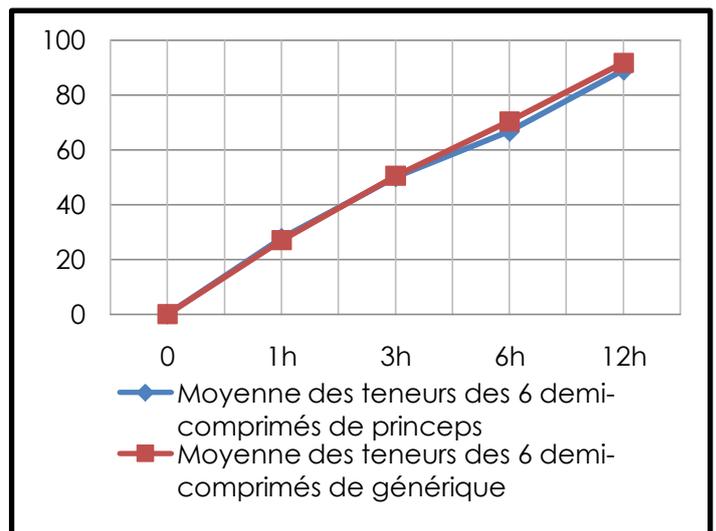


Figure 47: Comparaison de profil de la moyenne de dissolution des 6 comprimés d'EPILKINE® CHRONO versus un demi-comprimé.

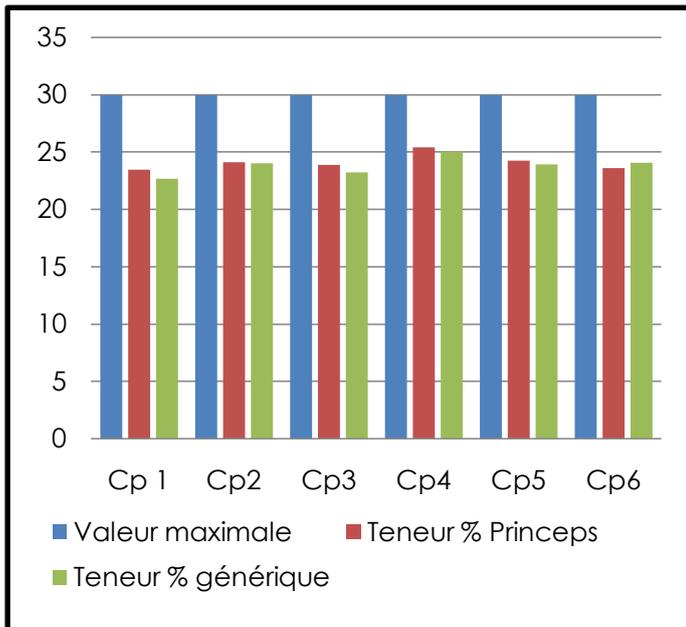


Figure 48: Diagramme de comparaison de Teneur des comprimés en PA après 1heure de dissolution de princeps versus générique.

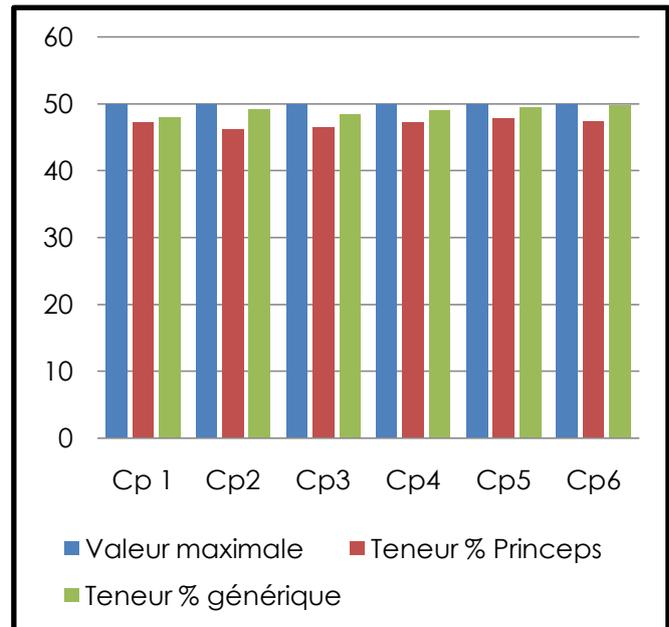


Figure 50: Diagramme de comparaison de Teneur comprimés en PA après 6heures de dissolution de princeps versus générique.

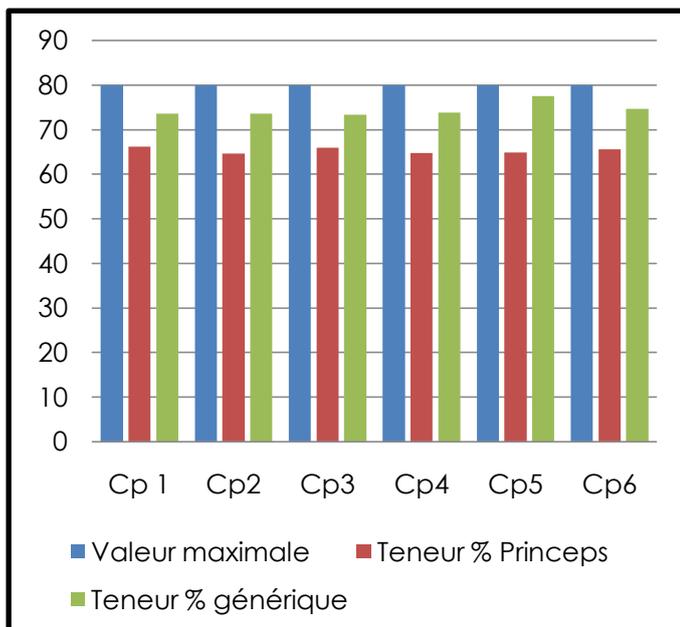


Figure 49: Diagramme de comparaison de Teneur des comprimés en PA après 3heures de dissolution de princeps versus générique.

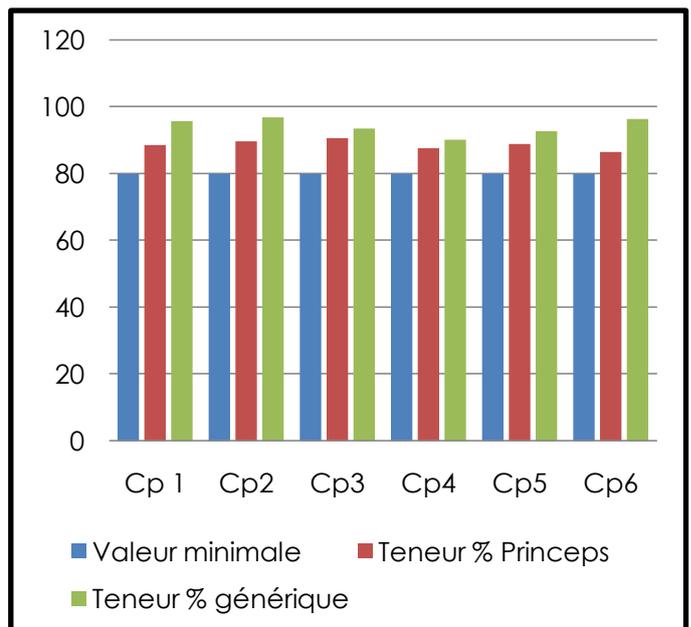


Figure 51: Diagramme de comparaison de Teneur des comprimés en PA après 12heures de dissolution de princeps versus générique

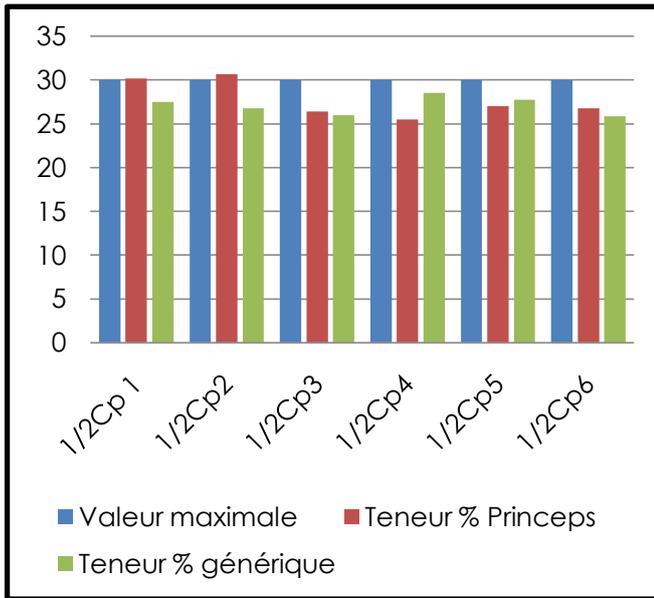


Figure 52: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 1heure de dissolution de princeps versus générique.

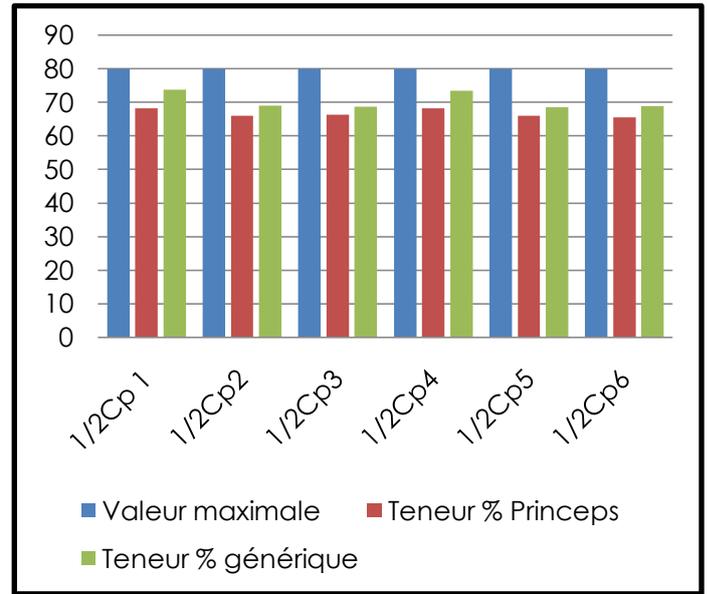


Figure 52: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 6heures de dissolution de princeps versus générique.

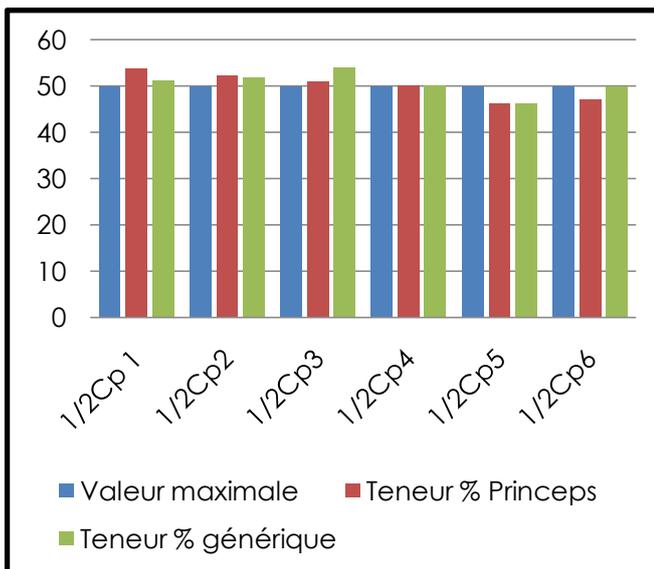


Figure 53: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 3heures de dissolution de princeps versus générique.

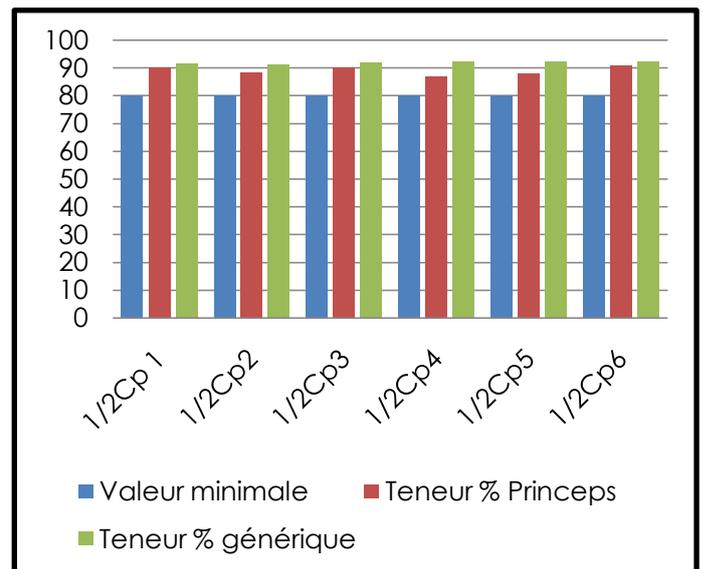


Figure 54: Diagramme de comparaison de Teneur des demi-comprimés en PA après 12heures de dissolution de princeps versus générique.

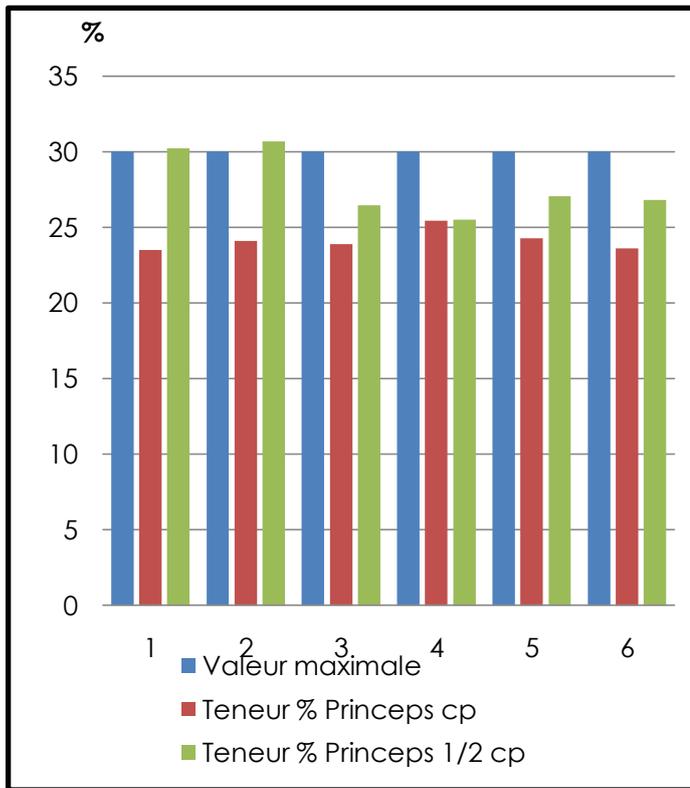


Figure 55: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 1heure de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.

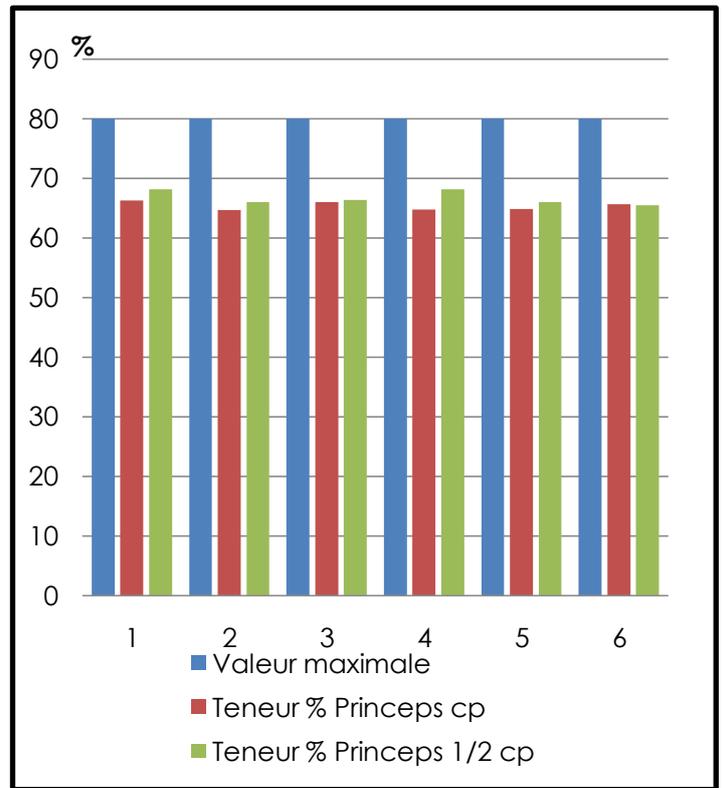


Figure 57: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 6heures de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.

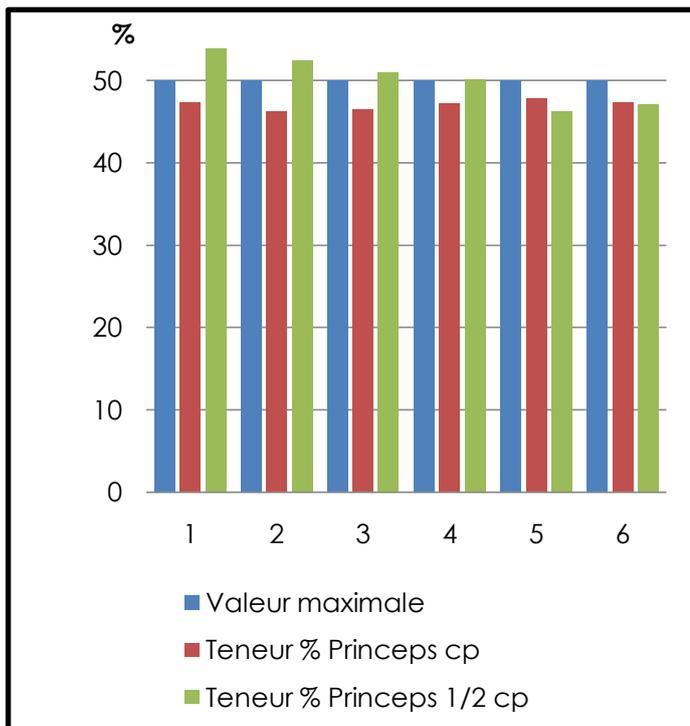


Figure 56: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 3heures de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.

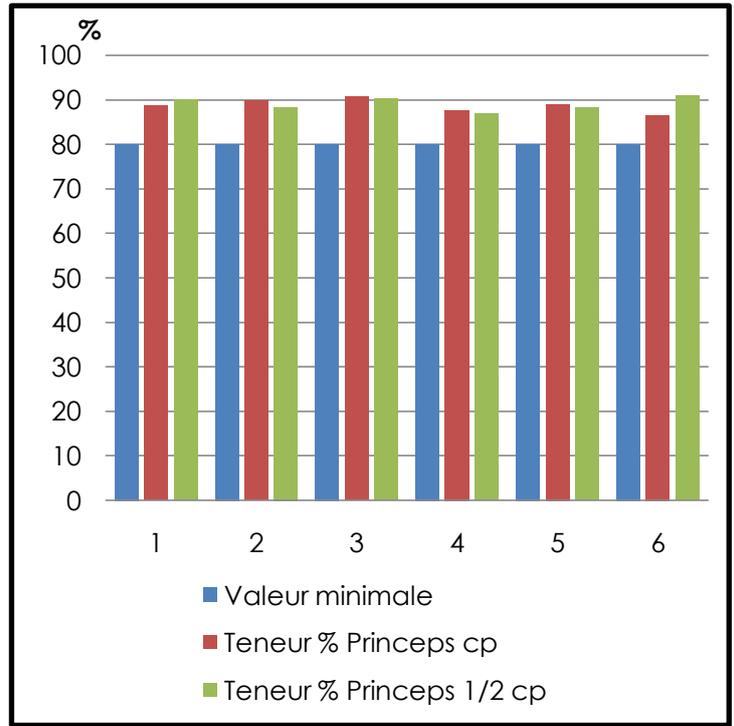


Figure 58: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 12heures de dissolution des comprimés de princeps versus demi-comprimés.

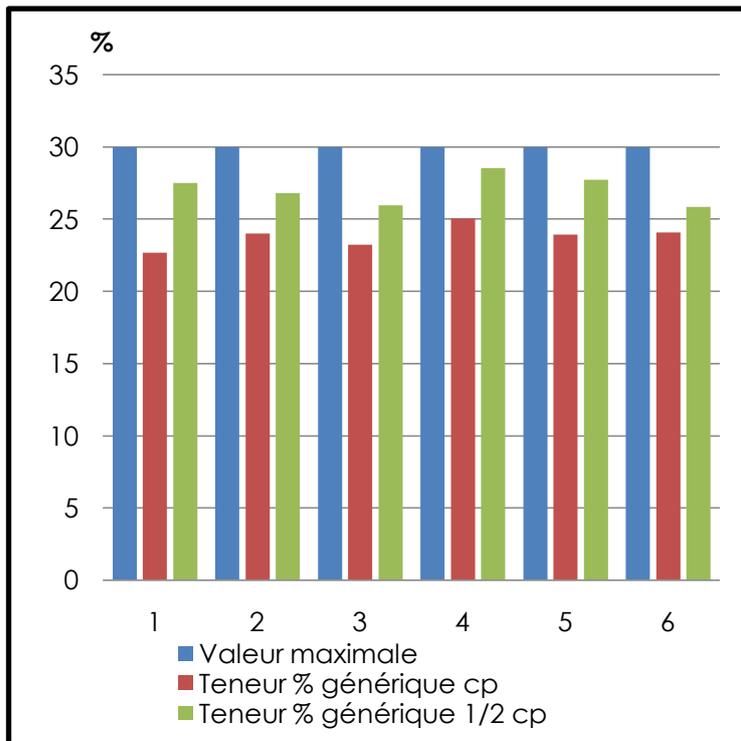


Figure 59: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 1heure de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés.

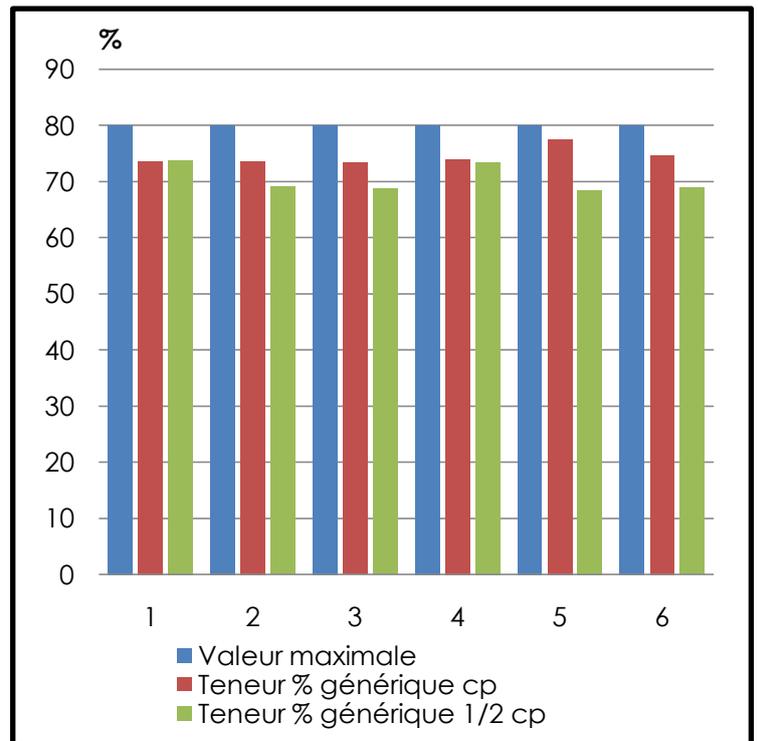


Figure 61: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 6heures de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés

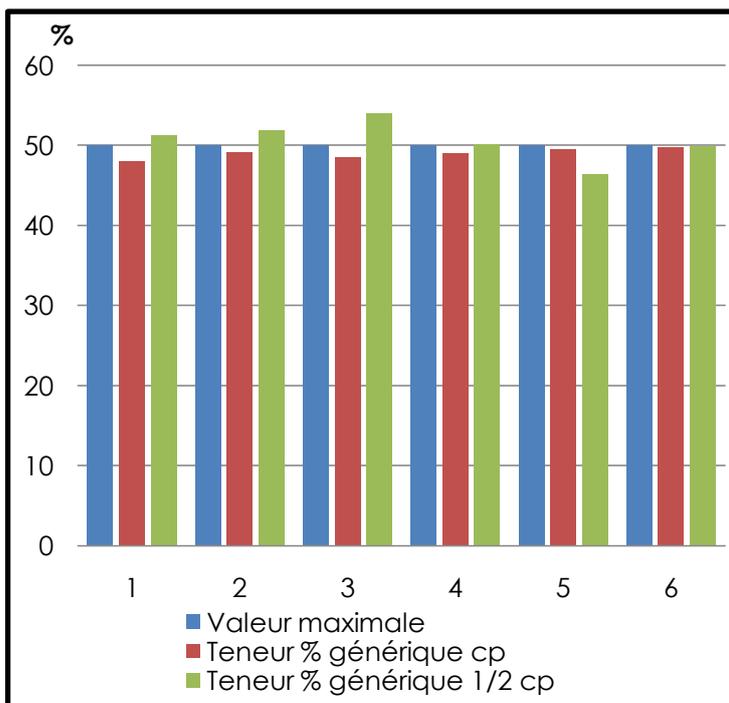


Figure 60 :Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 3heures de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés.

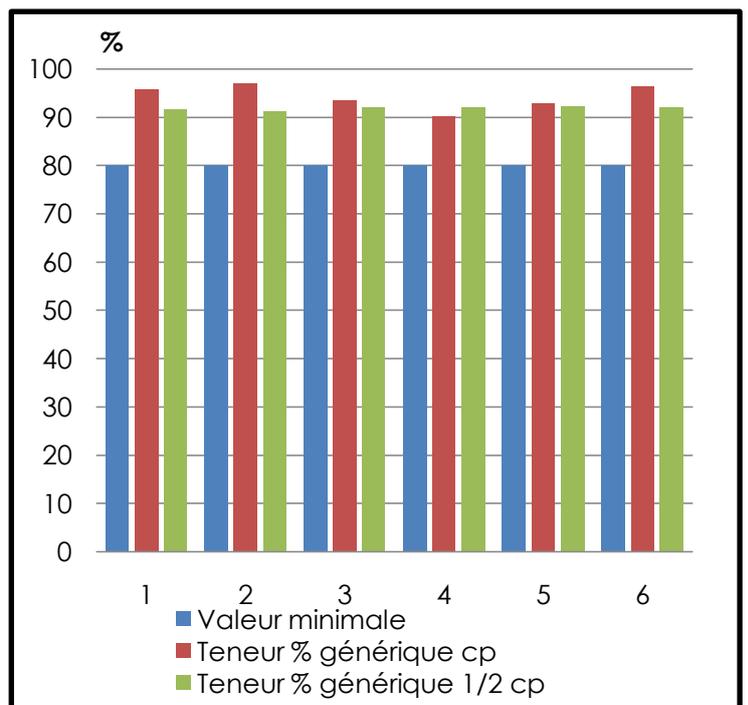


Figure 62: Diagramme de comparaison de Teneur en PA après 12heures de dissolution des comprimés de générique versus ses demi-comprimés.

4.4. Discussion des résultats de dissolution :

La méthode de dissolution appliquée est une méthode interne validée sur **EPILKINE® CHRONO 500mg** par le laboratoire.

D'après les courbes obtenus, on remarque une bonne similitude de profile de dissolution que ce soit entre le comprimé entier du princeps et générique ou entre leur demis doses.

La progression de libération de PA pendant les 12 heures est respectée par les comprimés et leurs fractions (demi-comprimés).

La dissolution des comprimés entiers de princeps et générique est dans les limites dans les 4 points des prélèvements. Par contre il y a une variabilité remarquable dans le cas des demi-comprimés du générique et du princeps dans la 1^{ère} et la 3^{ème} heure où il y a une petite augmentation de libération par rapport à la norme exigée. L'origine de cette variation reste non élucidée, sa reproductibilité non prouvée et son impact clinique non étudié. Il est donc très difficile de porter des conclusions sur ce point notamment à cause du nombre restreint de médicaments analysés. Il conviendrait de reproduire ces résultats plusieurs fois au même temps de prélèvement pour pouvoir tirer des conclusions. Une analyse de l'influence de la galénique serait également intéressante.

Après la 6^{ème} heures aucun des demi-comprimés ne dépasse la norme. (Figure 38/40)

À la 1^{ère} heure 2 demi-comprimés du princeps sur 6 sont hors spécification (figure 40) :

- 1^{er} demi-cp : 30.22 > 30
- 2^{ième} demi-cp : 30.68 > 30

À la 3^{ème} heure 4 demi-comprimés de générique et 4 demi-comprimés de princeps sur 6 étaient hors spécification (figure 38 et figure 40) respectivement comme suit :

Générique :

- 51.26 > 50
- 51.84 > 50
- 54,02 > 50
- 50.12 > 50

Princeps :

- 53,9 > 50
- 52,42 > 50
- 51,04 > 50
- 50,12 > 50

Selon quelques études cela pourrait être lié à la rupture de la matrice. [26] P. 03

Au final, on considère que la libération prolongée est respectée pendant les 12 h pour les deux spécialités.

Dans l'absolu, l'association des propriétés de sécabilité et de libération prolongée au sein d'une même forme galénique est explicitement déconseillée dans la directive CPMP/QWP/604/96 de l'EMA, l'Agence Européenne du Médicament « C'est une mauvaise pratique de subdiviser les formes à libération prolongée mais cela pourrait être justifié dans des cas exceptionnels. »

Il existe néanmoins des formulations qui dérogent à cette règle comme c'est le cas pour un brevet d'invention concernant un comprimé matriciel sécable à libération prolongée de gliclazide 60mg assure une meilleure observance du traitement en limitant le nombre de comprimés à prendre de la part du patient[87]

Notre cas pratique et son princeps font aussi partie de ces exceptions. N'ayant pas accès à la partie relative au développement galénique ou transfert technologique du dossier pharmaceutique du produit, on ne peut que déduire d'après les composants et le type de libération qu'il s'agit d'un comprimé matriciel à libération prolongée. Ce type de comprimé permettrait de garder le profil de libération continue au niveau des fractions coupées en dépit de la cassure au sein du corps du comprimé.

L'approche novatrice de notre travail, basée sur l'étude de paramètres non conventionnellement étudiés pour les comprimés sécables tels que la dissolution ainsi que la forme galénique, le tout associé à la classe thérapeutique, ne nous a pas permis de trouver d'études comparatives afin d'étayer d'avantage nos résultats.

5. Résultats de l'uniformité des préparations unidoses par variation de masse :

5.1. Calcule de la valeur d'acceptation d'EPILKINE® CHRONO :

A- Coupé à la main :

Tableau XLVII: Uniformité de dosage des demi-Comprimés d'EPILKINE® CHRONO coupés à la main, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).

Masse moyenne	Ecart-type	Valeur d'acceptation	Norme	Interprétation
409.95	1,441	3,4584	≤ 15	<u>Conforme</u>

B- Coupé avec un coupe-comprimé :

Tableau XLVIII: Uniformité de dosage des demi-Comprimés d'EPUIKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).

Masse moyenne	Ecart-type	Valeur d'acceptation	Norme	Interprétation
392,92	3,845	9,228	≤ 15	<u>Conforme</u>

5.2. Calcule de la valeur d'acceptation de DEPAKINE® CHRONO :**A- Coupé à la main :**

Tableau XLIX: Uniformité de dosage des demi-Comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à la main, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).

Masse moyenne	Ecart-type	Valeur d'Acceptation (VA)	Norme	Interprétation
379,64	1,002	2,4048	≤ 15	<u>Conforme</u>

B- Coupé avec un coupe-comprimé :

Tableau L: Uniformité de dosage des demi-Comprimés de DEPAKINE® CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés, représentée par la Valeur d'Acceptation (VA).

Masse moyenne	Ecart-type	Valeur d'acceptation	Norme	Interprétation
384,58	3,087	7.4088	≤ 15	<u>Conforme</u>

5.3. Discussions de l'uniformité des préparations unidoses par variation de masse :

D'une manière générale, ce dernier test est le corollaire des essais précédemment réalisés, il vient démontrer l'homogénéité des résultats obtenus et leur extension à toutes les unités de dosage (ou dans notre cas demi unités) du même produit. Il est basé sur des calculs statistiques spécifiques au produit pharmaceutique impliquant le dosage moyen et les masses, de ce fait, à notre sens ce paramètre peut se suffire à lui-même, et rends d'autres tests statistiques superflus

Avec ce test plus la Valeur d'acceptation VA tend vers des valeurs faibles toujours inférieures à 15, plus notre produit est composé d'unités uniformément dosées

Les calculs de la valeur d'acceptation pour les demi-comprimés, coupés à la main ou à l'aide d'un coupe-comprimés des spécialités est dans la norme car elles sont inférieures à 15, donc pour les comprimés entiers et les fractions de demi comprimé, l'uniformité des préparations unidoses est assurée.

On remarque :

➤ **EPILKINE CHRONO 500mg :**

Les fractions obtenues après une division à main, on a eu une assez grande variabilité de masse de ces fractions donc :

Après le calcul de l'écart-type qui est de 1.441 on a eu une VA de 3.4584.

La large variabilité de masse des fractions obtenues par division à l'aide d'un coupe-comprimé du générique explique ces résultats :

Ecart-type de 3.845 avec une VA de 9.228

➤ **DEPAKINE CHRONO 500mg® :**

Après la division à main de DEPAKINE CHRONO 500mg la masse des fractions obtenues étaient très proche et parfaite donc on a eu les résultats suivants :

L'écart-type est de 1.002 la variation de masse était de 2,4048.

Par contre puisqu'il n'y avait pas de conformité de la forme du comprimé avec le coupe-comprimé, on a eu une large variation de masse entre les fractions ce qui explique les résultats suivants :

Un écart-type de 3.087 avec une VA de 7.4088.

D'après la formule de calcul, plus l'écart-type est grand, plus l'uniformité des préparation unidose par variation de masse se rapproche de la limite d'acceptation (≤ 15), cela reflète le degré d'uniformité des préparations unidoses des deux formes pharmaceutiques, princeps et générique, plus les masses des fractions pesées sont proches plus l'écart-type est petit donc la VA est petite, l'uniformité des préparation unidose est garantie. Donc en somme, les résultats obtenus tendent encore une fois vers la confirmation de ceux obtenus avec les autres essais.

CONCLUSION

Conclusion :

La formulation de comprimés sécables peut être une pratique économique très fréquente, utilisée soit pour une adaptation posologique ou pour satisfaire à une demande courante de dose parfois absente sur le marché.

Bien que la pharmacopée exige des essais de contrôle de sécabilité, cependant ce test décrit repose seulement sur la masse des fractions obtenues ; alors que des pertes excessives du produit ou l'inégalité du fractionnement pourraient influencer le dosage moyen, la teneur en principe actif et la vitesse de libération de la substance active, surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit où de petites fluctuations de dosage pourraient être responsables d'accidents cliniques très graves ; c'est pour toutes ces raisons que la sécabilité doit être mise en œuvre judicieusement.

Dans notre travail, on a étudié les fractions d'un comprimés à libération prolongée d'un générique Algérien et de son princeps obtenues par deux différents moyens de fractionnement (coupé à main nue et par un coupe comprimé), d'un point de vue d'uniformité de masse, de teneur en PA et de vitesse de dissolution sur un médicament à libération prolongée d'un générique Algérien et de son princeps. L'idée était de considérer les demi-comprimés obtenus comme des unités de prise entières qui devront répondre aux exigences de la pharmacopée et la procédure de contrôle qualité du générique validée par l'équipe du département de contrôle qualité de Novapharm trading. Une étude de quelques paramètres statistiques accompagnent nos résultats pour mieux les illustrer.

Après l'analyses de ces résultats on confirme que les masses des demi-comprimés coupés à la main et par un coupe-comprimé étaient conformes au test de sécabilité de l'EP mais il y avait une variation remarquable de masse entre les fractions coupées à main et celles qui sont devisées par un coupe-comprimé ; on peut donc en conclure ce qui suit :

- Que le moyen le plus adapté à la division de **EPILKINE® CHRONO 500mg** ainsi que son princeps **DEPAKINE® CHRONO 500mg** est de le couper avec la main puisque on a moins de pertes et moins de fluctuations des masses,
- La coupe des comprimés d'**EILKINE® CHRONO500mg** semble être pénible pour les personnes épileptiques et les personnes âgées à cause de la ligne de sécabilité étroite et la dureté ressentie à la découpe du comprimé. Ce problème aurait dû être solutionné par le coupe-comprimé dont la fonction est de faciliter la division des comprimés. Les résultats obtenus en pratique avec le coupe-comprimés vont à l'opposé de ce qui était attendu : ceci

pourrait s'expliquer par la qualité médiocre du coupe-comprimé, particulièrement l'opacité du couvercle. On relève ici l'inexistence d'un contrôle et de normes standards régissant l'homologation, la fabrication et l'usage de cet outil. Ces derniers sont même rares dans le marché Algérien.

- Malgré les résultats en faveur d'un fractionnement manuel des comprimés, la division à la main nécessite une précision, une bonne visualisation de la rainure de sécabilité et un effort à fournir contrairement au coupe-comprimé. Pour cela, il faut palier à ces problèmes de contrôle rencontrés afin de protéger les patients traités.

EPILKINE® CHRONO 500mg et son princeps **DEPAKINE® CHRONO 500 mg** sont des médicaments de référence de première intention chez les malades épileptiques, les fractionner peut entraîner à l'administration d'une dose qui peut présenter un risque important vu qu'ils sont des formes pharmaceutiques à libération prolongée et à index thérapeutique étroit. Par ailleurs dans notre étude:

- Les résultats des tests de sécabilité ainsi que de l'uniformité de masse étant tous conformes aux spécifications, il ne nous a pas été permis de constater l'impact d'un résultat non conforme de ces paramètres sur le dosage moyen et/ou l'uniformité de dosage ni sur la dissolution éventuellement.
- Les demi-doses obtenues ont été étudiées dans ce travail, sans qu'une valeur limite n'ait été fixée au préalable pour les différents paramètres afin de déterminer le seuil de survenu de risque clinique. Bien que laborieusement recherchées, de telles données n'ont pas été retrouvées dans la littérature
- Des terminologies telles que : « minime » et « significative » sont des appréciations subjectives, et nous ignorons dans les deux cas l'impact que pourraient avoir de telles variations sur un plan clinique ou thérapeutique.

En raison de la forme galénique spéciale des médicaments testés (à libération prolongée), un test de dissolution sur les demi-comprimés s'est imposé afin de vérifier la cinétique de libération du PA. On a remarqué qu'il y avait une libération progressive tout au long des 12H mais il y avait certaines fluctuations de libération de principe actif qui dépassait les normes à certaines échéances, mais des conclusions ne peuvent être tirées avec certitude en l'absence de reproductibilité prouvées des résultats au même temps de prélèvement et d'une analyse sérieuse de l'influence de formulation galénique. Dans une supposition on peut prétendre qu'un comprimé à libération prolongée sécable après division, ne peut pas assurer la conservation d'un profil de dissolution dans l'intervalle exigé. Pour la totalité des échantillons analysés tout au long des 12h selon les spécifications de la PE. Cette présomption restera cependant non étayée.

PERSPECTIVES :

Pour améliorer la portée des résultats de ce travail, il faudrait reconduire l'approche de cette étude et l'étendre à un plus grand nombre de médicaments de même type afin d'étudier la reproductibilité et conduire des analyses supplémentaires telles qu'une comparaison des profils de dissolution entre les demi comprimés et les comprimés entiers, chose que nous n'avion pas pu réaliser en raison de la complexité de l'essai (notamment pour un LP), de la charge de travail quotidienne du laboratoire ainsi que du temps imparti.

Aussi des études de stabilité devrait être faites sur les demi- comprimés afin de s'assurer que la stabilité des fractions d'une formule pharmaceutique sécable à libération prolongé restera conserver ; en faisant un profil de conservation et des contrôles d'impuretés afin d'évaluer leur sensibilité par apport conditions extérieurs comme les propriétés hygroscopiques puisque des petits changements de pesée des demi-comprimés ont été remarqué lors de la présente étude.

L'étude réalisée lors de ce projet pourrait donc être poursuivie, mais il semble néanmoins que les messages principaux issus de ce travail sont suffisants pour avoir une bonne compréhension de la situation et des risques associés pour les patients.

Sur les formulations à libération prolongée sécables d'index thérapeutique étroit, il serait judicieux de mener des études sérieuses sur l'impact clinique que pourrait avoir des petites variations de doses dues à la division de ces comprimés en demi-doses, ceci afin d'assurer aussi bien l'efficacité que l'innocuité et la sécurité du médicament vis-à-vis de son utilisateur.

Une législation plus stricte portant, non seulement sur les masses et les teneurs en principe actif mais également sur la vitesse de dissolution qui doit être instaurée afin de régir les comprimés sécables. Cette législation devrait également fournir des précisions concernant les dimensions des comprimés, la profondeur et le nombre des rainures ainsi que l'homogénéité de la répartition de la substance actives surtout pour les formes à marge thérapeutique étroite et à libération prolongé. Les laboratoires pharmaceutiques devraient être en mesure soit de présenter pour cette catégorie de produits une analyse de risques comprenant des études d'impact à tous les niveaux et pour tous les paramètres à risque sinon bannir la sécabilité pour ces formules et développer des nouvelles doses adaptées à la demande du marché. En effet, pour faire face à ces problèmes de précision lors de la coupe des comprimés, il faudrait encourager l'industrie à proposer une gamme complète de dosages prenant en compte les

adaptations chez la personne âgée, afin de réduire le besoin de fractionner les formes galéniques, au moins pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Le laboratoire SANOFI détenteur du brevet de fabrication et de l'AMM du princeps DEPAKINE CHRONO 500mg avait vu dans le développement d'un comprimé sécable en 2 à libération prolongée des intérêts pharmaco-économique et une satisfaction des besoins des malades néanmoins afin d'assurer l'efficacité du traitement ; le 13/09/2004 ils ont mis-au-point une nouvelle formule de 250 mg en acide valproïque sous une forme de granulés à libération prolongée en sachet-dose puis commercialisé sur le marché Français à partir du 22/03/2004 portant le nom commerciale de **MICROPAKINE® LP 250mg** granulés à libération prolongée en sachet-dose.[88]

Bibliographie :

- [1] Ministre de l'industrie pharmaceutique et direction de la veille stratégique, « nomenclature algérienne nationale des produits pharmaceutique à usage humain Au 30 juin 2021. » 30 juin 2021. Consulté le: 12 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://mail.google.com/mail/u/2/#inbox/KtbxLwHDjdzxDFZnnbBGBFZDnblLcCVNqV?projector=1&messagePartId=0.4>
- [2] « LOI N 08-13 DU JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 44 », *1Chaabane 1429,3 aout 2008*, p. Article 4., 8 juillet 2008.
- [3] J. Dangoumau, « PHARMACOLOGIE GENERALE », p. 558.
- [4] « Principe actif ou substance active - Ministère de la Santé et de la Prévention ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/principe-actif-ou-substance-active> (consulté le 26 septembre 2022).
- [5] « Les excipients à effet notoire », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/prendre-traitement/excipients-effet-notoire.html> (consulté le 26 septembre 2022).
- [6] prescrire, « Le conditionnement des spécialités pharmaceutiques en 2009 : quelques avancées », *Rev. Prescrire*, vol. TOME 30, n° 316, p. 143/144/145, févr. 2010.
- [7] République Française. Ministère de l'emploi, de la cohésion sociale et du logement. Ministère de la santé et des Solidarités. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé., *Bonnes Pratiques de Préparation .Bulletin officiel N° 2007/7 bis Fascicule spécial*, vol. p 19029, texte n° 23. Paris.
- [8] P. J.-P. Foucher, « L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE », p. 8.
- [9] « Conditionnement des médicaments : un élément important du choix d'un traitement ». <https://www.prescrire.org/fr/3/31/47047/0/NewsDetails.aspx> (consulté le 11 avril 2022).
- [10] République Française. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Agence et française de sécurité sanitaire des produits de santé, *Bonnes Pratiques de Fabrication. Bulletin Officiel N° 2011/8 bis*. 2011.
- [11] « Etiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique> (consulté le 11 mai 2022).
- [12] professeur Rachid DENINE, *cours de pharmacie galénique*, OFFICE DES PUBLICATIONS UNIVERSITAIRE.
- [13] L. Begert, « Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients », other, Université de Lorraine, 2015. Consulté le: 10 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903>
- [14] T. Vallet, « Conception d'un outil d'évaluation de l'acceptabilité des médicaments », p. 291.
- [15] A. Le Hir, J.-C. Chaumeil, et D. Brossard, *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Paris: Elsevier Masson, 2009.
- [16] VINCENT GRENOUILLEAU, « Modification galénique des formes orales sèches : amélioration des pratiques en gériatrie ». <https://123dok.net/document/eqo7kk7z-modification-galenique-des-formes-orales-seches-amelioration-des-pratiques-en-geriatrie.html> (consulté le 11 mai 2022).

- [17] *PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 6e EDITION*, 6ième édition. Nördlingen en Allemagne, 2007.
- [18] « La production pharmaceutique c'est quoi ? » <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi> (consulté le 23 juin 2022).
- [19] HUBERT ARMAND , pierre audinet , philippe baronnier, *Pharmacotechnie industrielle L 41*, 3ème édition. imt Edition, 2016.
- [20] « WangHongwei_2006_memoire.pdf ». Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur:
https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/15653/WangHongwei_2006_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [21] N. Dey, S. Majumdar, et M. Rao, « Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release », *Trop. J. Pharm. Res.*, vol. 7, n° 3, p. 1067- 1075, sept. 2008, doi: 10.4314/tjpr.v7i3.14692.
- [22] A. H. Boudendouna, « Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée », p. 246.
- [23] *pharmacopée européenne 10.0*, 10 ième édition. 2010.
- [24] M. Trivedi, H. Patel, et R. Dave, « A Review on Tablet Scoring: Background, History and Current Regulatory Considerations », *J. Pharm. Res. Int.*, vol. 20, n° 5, p. 1- 7, janv. 2018, doi: 10.9734/JPRI/2017/39027.
- [25] « Développement et Santé | Ecrasement des comprimés : quels risques, quelles recommandations ? » <https://devsante.org/articles/ecrasement-des-comprimés-quels-risques-quelles-recommandations> (consulté le 18 mars 2022).
- [26] W. A. Habib, A. S. Alanizi, M. M. Abdelhamid, et F. K. Alanizi, « Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter », *Saudi Pharm. J. SPJ*, vol. 22, n° 5, p. 454- 459, nov. 2014, doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.014.
- [27] M. K. Freeman, W. White, et M. Iranikhah, « Tablet splitting: a review of weight and content uniformity », *Consult. Pharm. J. Am. Soc. Consult. Pharm.*, vol. 27, n° 5, p. 341- 352, mai 2012, doi: 10.4140/TCP.n.2012.341.
- [28] S. Olsson, « Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse », University of Geneva, 2013. Consulté le: 11 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:45204?all_subtypes=1
- [29] N. G. Fawell, T. L. Cookson, et S. S. Scranton, « Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 56, n° 24, p. 2542- 2545, déc. 1999, doi: 10.1093/ajhp/56.24.2542.
- [30] K. Notenboom, H. Vromans, M. Schipper, H. G. M. Leufkens, et M. L. Bouvy, « Relationship between Age and the Ability to Break Scored Tablets », *Front. Pharmacol.*, vol. 7, 2016, Consulté le: 21 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00222>
- [31] S. A. Helmy, « Tablet Splitting: Is It Worthwhile? Analysis of Drug Content and Weight Uniformity for Half Tablets of 16 Commonly Used Medications in the Outpatient Setting », *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, vol. 21, n° 1, p. 76- 88, janv. 2015, doi: 10.18553/jmcp.2015.21.1.76.
- [32] C. Ghionoiu, É. Thil, et C. Demange, « Sécabilité des comprimés : à quand la révolution industrielle ? », *Pharm. Hosp. Clin.*, vol. 51, n° 1, p. 87, mars 2016, doi: 10.1016/j.phclin.2016.01.057.
- [33] M. T. Teixeira, L. C. L. Sá-Barreto, T. Gratieri, G. M. Gelfuso, I. C. R. Silva, et M. S. S. Cunha-Filho, « Key Technical Aspects Influencing the Accuracy of Tablet Subdivision », *AAPS PharmSciTech*, vol. 18, n° 4, p. 1393- 1401, mai 2017, doi: 10.1208/s12249-016-0615-y.

- [34] « Opret Coupe-Comprimé pour Couper et Écraser Petits et Gros Cachets, Séparateur de Comprimés pour Fendre vos Pilules et Transporter vos Médicaments – Bleu : Amazon.fr: Cuisine et Maison ». <https://www.amazon.fr/Opret-Coupe-Comprim%C3%A9-S%C3%A9parateur-Transporter-M%C3%A9dicaments/dp/B086GR4RVB?th=1> (consulté le 21 juin 2022).
- [35] « Pilulier - Tous les fabricants de matériel médical ». <https://www.medicalexpo.fr/fabricant-medical/pilulier-7837.html> (consulté le 21 juin 2022).
- [36] *Nouvelles formes médicamenteuses - Françoise Falson-Rieg, Vincent Faivre, Fabrice Pirot*, 2ième édition. 2004. Consulté le: 11 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.decitre.fr/livres/nouvelles-formes-medicamenteuses-9782743006341.html>
- [37] J-M Aiache, Amdidouche Hussain, *Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique*, 2ième édition. Paris. France: MALOINE, 2012.
- [38] ansm, « GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ». 29 décembre 2015.
- [39] H. Raged et A. Guerch, « Contrôle qualité physico-chimique des formes intermédiaires des comprimés Valsartan/Hydrochlorothiazide 80/12,5 mg au cours de la validation du procédé de fabrication », Thesis, Université de Blida 1, Faculté de Medecine, 2019. Consulté le: 18 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/670>
- [40] G. Green, C. Berg, et R. Barends, *Pharmacopeial Standards for the Subdivision Characteristics of Scored Tablets*. 2009. doi: 10.13140/2.1.4057.6807.
- [41] United States Pharmacopeial Convention, *The United States Pharmacopeia 2018: USP 41 ; The national formulary : NF 36*. 2017.
- [42] « La pharmacopée britannique - Pharmacopée britannique ». <https://www.pharmacopoeia.com/the-british-pharmacopoeia> (consulté le 18 mai 2022).
- [43] « Food and Drug Administration », *Wikipédia*. 30 mars 2022. Consulté le: 21 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Food_and_Drug_Administration&oldid=192416586
- [44] « À propos de la FDA - Food and Drug Administration », 6 janvier 2021. <https://www.fda.gov.ph/about-fda/> (consulté le 21 juin 2022).
- [45] FDA, « Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation », p. 8, mars 2013.
- [46] « Cas particuliers - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers> (consulté le 15 mars 2022).
- [47] « Efficacité et sécurité des médicaments - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/concepts-de-pharmacoth%C3%A9rapie/efficacit%C3%A9-et-s%C3%A9curit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 15 mars 2022).
- [48] P. Le Corre, « Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite », *Presse Médicale*, vol. 39, n° 2, p. 169- 176, févr. 2010, doi: 10.1016/j.lpm.2009.09.017.
- [49] « Interactions médicamenteuses ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses> (consulté le 16 mars 2022).

- [50] « Le médicament - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament> (consulté le 16 mars 2022).
- [51] « Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485 (consulté le 12 mai 2022).
- [52] « \$zantiepileptiques et generiques.pdf ». Consulté le: 6 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: [http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/Revue%20Neuro%20Articles/EPILEPSIE%20&%20PERTES%20CONNASSANCE/\\$zantiepileptiques%20et%20generiques.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/Revue%20Neuro%20Articles/EPILEPSIE%20&%20PERTES%20CONNASSANCE/$zantiepileptiques%20et%20generiques.pdf)
- [53] P. Marquet, « Formulations génériques des médicaments à marge thérapeutique étroite », p. 2.
- [54] A. J. Jackson, « Evaluation of a limited sampling method used to determine the bioequivalence of highly variable drugs with long half-lives », *Biopharm. Drug Dispos.*, vol. 22, n° 5, p. 179- 190, 2001, doi: 10.1002/bdd.275.
- [55] M. Liu, « In-vitro Population Bioequivalence (PBE) Parameters for Particle Size Distribution (PSD) », p. 14.
- [56] « 5986.pdf ». Consulté le: 27 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/4197/4674/5741/5986.pdf
- [57] B. Quillon, « La controverse des médicaments génériques à marge thérapeutique étroite et la perception du médicament générique des patients d’officine en Isère », p. 111.
- [58] « Les 13 médicaments à marge thérapeutique étroite qui peuvent être « non substituables » (France) », *Psychomédia*. <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2019-12-12/medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-non-substituables> (consulté le 15 mars 2022).
- [59] « Les erreurs pour l’étape de suivi de l’INR [Prévenir les erreurs liées aux médicaments antivitamines K - “Never Events AVK”] ». http://www.omedit-centre.fr/AVK/co/Les_erreurs_pour_l_etape_de_suivi.html (consulté le 16 mars 2022).
- [60] D. Bentué-Ferrer, O. Tribut, et M.-C. Verdier, « Therapeutic Drug Monitoring of Valproate », *Thérapie*, vol. 65, p. 233- 40, mai 2010, doi: 10.2515/therapie/2010029.
- [61] Xavier CHASTEL , Axel ASSID, Pierre LESTEVEN, « enquête relative aux spécialités pharmaceutique contenant du valproate de sodium », IGAS, FRANCE, 2015- 094R, févr. 2016. Consulté le: 21 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>
- [62] « structure 3D de l’acide valproïque – Recherche Google ». https://www.google.com/search?q=structure+3D+de+l%27acide+valproique&sxsrf=ALiCzsaewCHhV7rPim9cdHAdmBbnOEPPKw:1654186936093&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiv3t7Flo_4AhXXQvEDHS_FDN8Q_AUoAXoECAEQAw&biw=1366&bih=657&dpr=1#imgc=orHYXT-HzKuIwM (consulté le 2 juin 2022).
- [63] « Acide valproïque », *Wikipédia*. 21 avril 2022. Consulté le: 2 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_valpro%C3%AFque&oldid=193041495
- [64] Valproate de sodium- ANSES expertise collectivefr, « valeur sanitaire de référence de valproate de sodium », Maisons-Alfort, févr. 2021. Consulté le: 14 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2018SA0214Ra.pdf>
- [65] « Sandoz Valproic Monographie de produit.pdf ». Consulté le: 2 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur:

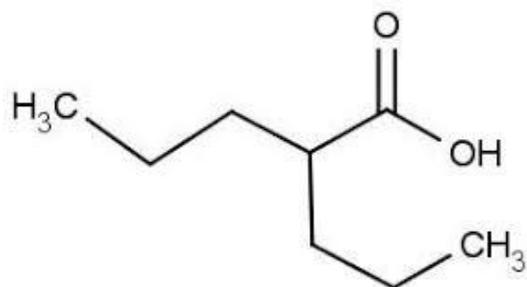
- <https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Sandoz%20Valproic%20Monographie%20de%20produit.pdf>
- [66] « l'acide valproïque. Mécanisme d'action, l'utilisation clinique, les progrès cliniques ». <https://boowiki.info/art/anticonvulsivants/l-acide-valproique.html> (consulté le 2 juin 2022).
- [67] « Valproate de sodium (sauf comme régulateur de l'humeur) ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/valproate-de-sodium-sauf-comme-regulateur-de-l-humeur> (consulté le 4 juin 2022).
- [68] « DEPAKINE CHRONO 500 mg cp pellic séc LP », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/depakine-chrono-500-mg-cp-pellic-sec-lp-4881.html> (consulté le 2 juin 2022).
- [69] « MEDICAMENTS DES AFFECTIONS NEUROPSYCHIATRIQUES. Objectifs. Les médicaments anti-épileptiques. Université de Monastir. Certificat Coordonné 1 - PDF Téléchargement Gratuit ». <https://docplayer.fr/2849915-Medicaments-des-affections-neuropsychiatriques-objectifs-les-medicaments-anti-epileptiques-universite-de-monastir-certificat-coordonne-1.html> (consulté le 2 juin 2022).
- [70] « Principaux repères sur l'épilepsie ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (consulté le 5 juin 2022).
- [71] S. I. Rapoport, M. Basselin, H.-W. Kim, et J. S. Rao, « Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers », *Brain Res. Rev.*, vol. 61, n° 2, p. 185- 209, oct. 2009, doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.06.003.
- [72] M. J. Owens et C. B. Nemeroff, « Pharmacology of valproate », *Psychopharmacol. Bull.*, vol. 37 Suppl 2, p. 17- 24, 2003.
- [73] G. Shaltiel *et al.*, « Valproate decreases inositol biosynthesis », *Biol. Psychiatry*, vol. 56, n° 11, p. 868- 874, déc. 2004, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.027.
- [74] « Labtest - Acide valproïque ». http://www.labtestsonline.fr/tests/Valproic_Acid.html?tab=3 (consulté le 13 février 2022).
- [75] « Laboratoire NOVAPHARM Trading | VOTRE SANTE EST NOTRE ENGAGEMENT ». <https://novapharm-dz.com/> (consulté le 21 février 2022).
- [76] N. Rodenhuis, P. A. G. M. De Smet, et D. M. Barends, « The rationale of scored tablets as dosage form », *Eur. J. Pharm. Sci. Off. J. Eur. Fed. Pharm. Sci.*, vol. 21, n° 2- 3, p. 305- 308, févr. 2004, doi: 10.1016/j.ejps.2003.10.018.
- [77] A. N. Zaid, R. Al-Ramahi, A. A. Ghoush, N. Malkieh, et M. Kharaof, « Influence of physical factors on tablet splitting, weight and content uniformity of atenolol tablets », *J. Pharm. Investig.*, vol. 42, n° 5, p. 229, 2012.
- [78] Abbassi A. 1,2, Ben Jeddou K. 1,2 *et al.*, « L'acénocoumarol, spécialité quadrisécable en conditions réelles d'utilisation: qu'en est-il vraiment ? ».
- [79] T. Sovány, P. Kása, et K. Pintye-Hódi, « Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks », *J. Pharm. Sci.*, vol. 99, n° 2, p. 905- 915, févr. 2010, doi: 10.1002/jps.21853.
- [80] M. G. Wilson, F. E. Kaiser, et J. E. Morley, « Tablet-breaking ability of older persons with type 2 diabetes mellitus », *Diabetes Educ.*, vol. 27, n° 4, p. 530- 540, août 2001, doi: 10.1177/014572170102700408.
- [81] K. C. van der Steen, H. W. Frijlink, C. M. A. Schipper, et D. M. Barends, « Prediction of the ease of subdivision of scored tablets from their physical parameters », *AAPS PharmSciTech*, vol. 11, n° 1, p. 126- 132, mars 2010, doi: 10.1208/s12249-009-9365-4.
- [82] E. van Santen, D. M. Barends, et H. W. Frijlink, « Breaking of scored tablets: a review », *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm.*

- Verfahrenstechnik EV*, vol. 53, n° 2, p. 139- 145, mars 2002, doi: 10.1016/s0939-6411(01)00228-4.
- [83] R. B. Shah, J. S. Collier, V. A. Sayeed, A. Bryant, M. J. Habib, et M. A. Khan, « Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium », *AAPS PharmSciTech*, vol. 11, n° 3, p. 1359- 1367, sept. 2010, doi: 10.1208/s12249-010-9515-8.
- [84] J. T. Schiele, R. Quinzler, H.-D. Klimm, M. G. Pruszydlo, et W. E. Haefeli, « Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 69, n° 4, p. 937- 948, avr. 2013, doi: 10.1007/s00228-012-1417-0.
- [85] R. Quinzler, C. Gasse, A. Schneider, P. Kaufmann-Kolle, J. Szecsenyi, et W. E. Haefeli, « The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 62, n° 12, p. 1065- 1073, déc. 2006, doi: 10.1007/s00228-006-0202-3.
- [86] E. Santen, D. M. Barends, et H. Frijlink, « Breaking of scored tablets: A review », *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Für Pharm. Verfahrenstechnik EV*, vol. 53, p. 139- 45, avr. 2002, doi: 10.1016/S0939-6411(01)00228-4.
- [87] « EP2103302A1.pdf ». Consulté le: 28 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://patentimages.storage.googleapis.com/51/a4/ae/85cf3e7c9de7/EP2103302A1.pdf>
- [88] « Fiche info - MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67369481> (consulté le 28 juin 2022).

ANNEXES

ANNEXES

Annexe I: Acide valpoïque



1.Product identifiers

Product name : Valproic acid

Formula : (CH₃CH₂CH₂)₂CHCO₂H

Molecular weight : 144,21 g/mol

CAS-No. : 99-66-1

2.Classification of the substance or mixture

Classification according to Regulation (EC) No 1272/2008

Acute toxicity, Oral (Category 4), H302

Skin irritation (Category 2), H315

Eye irritation (Category 2), H319

Reproductive toxicity (Category 1A), H360D

Information on basic physical and chemical properties :

Appearance Form	liquid
Odour	No data available
pH	No data available
Melting point/freezing point	No data available
Initial boiling point and boiling range	220 °C
Flash point	111 °C
Evaporation rate	No data available
Flammability (solid, gas)	No data available

ANNEXES

3.IDENTIFICATION

A. SPECTROSCOPIC IDENTIFICATION TESTS (197), Infrared Spectroscopy: 197F

B. The retention time of the major peak of the Sample solution corresponds to that of the Standard solution, as obtained in the Assay.

4.ASSAY

•PROCEDURE

Buffer: 3.5 g/L of monobasic sodium phosphate in water. Adjust with phosphoric acid to a pH of 3.5.

Mobile phase: *Acetonitrile* and *Buffer* (45:55)

Diluent: *Acetonitrile* and water (45:55)

System suitability solution: 50 µg/mL of USP Valproic Acid Related Compound B RS and 0.5 mg/mL of USP Valproic Acid RS in *Diluent*

Standard solution: 0.5 mg/mL of USP Valproic Acid RS in *Diluent*

Sample solution: 0.5 mg/mL of Valproic Acid in *Diluent*

Chromatographic system :

- **Mode:** LC
- **Detector:** UV 215 nm
- **Column:** 4.6-mm × 15.0-cm; 5-µm packing L7
- **Flow rate:** 1 mL/min
- **Injection volume:** 20 µL
- **System suitability**
- **Samples:** *System suitability solution* and *Standard solution*
- **Suitability requirements**
- **Resolution:** NLT 2.0 between valproic acid related compound B and valproic acid, *System suitability solution*
- **Tailing factor:** NMT 1.5, *Standard solution*
- **Relative standard deviation:** NMT 1.0%, *Standard solution*

Analysis

Samples: *Standard solution* and *Sample solution*

Calculate the percentage of valproic acid (CHO) in the portion of Valproic Acid taken:

$$\text{Result} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = peak response from the *Sample solution*

r_s = peak response from the *Standard solution*

ANNEXES

C_u = concentration of USP Valproic Acid RS in the *Standard solution* (mg/mL)

C_s = concentration of Valproic Acid in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 98.0%–102.0% on the anhydrous basis

5.IMPURITIES

• **RESIDUE ON IGNITION** (281): NMT 0.1%

• **ORGANIC IMPURITIES**

System suitability solution : 0.1 μ L/mL of USP Valproic Acid Related Compound A RS and 1.0 μ L/mL each of butyric acid and valeric acid in Valproic Acid

Sample solution: Valproic Acid

Chromatographic system

(See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)

- **Mode:**GC
- **Detector:** Flame ionization
- **Column:** 0.32-mm \times 60-m; coated with a 0.3- μ m \square lm of phase G25
- **Temperatures**
- **Injection port:** 240°
- **Detector:** 260°
- **Column:** See *Table 1*.

Table 1

Initial Temperature (°)	Temperature Ramp (°/min)	Final Temperature (°)	Hold Time at Final Temperature (min)
145	0	145	48
145	5	190	–

- **Carrier gas:**Helium
- **Flow rate:**150 mL/min
- **Injection volume:**0.5 μ L
- **Injection type:**Split flow ratio, 100:1

ANNEXES

System suitability

Sample: *System suitability solution* [NOTE—The relative retention times for butyric acid, valeric acid, valproic acid, and valproic acid related compound A are 0.38, 0.52, 1.0, and 1.64, respectively.]

Suitability requirements

- **Resolution:** NLT 23.0 between butyric acid and valeric acid
- **Column efficiency:** NLT 100,000 theoretical plates for valeric acid
- **Tailing factor:** NMT 1.5 for valeric acid
- **Retention time:** The related compound A peak must elute between 41 and 50 min.
- **Peak area:** The related compound A peak area must be NLT 0.01% relative to the valproic acid peak area.

Analysis

Sample: *Sample solution*

Calculate the percentage of each impurity in the portion of Valproic Acid (CHO) taken:

$$\text{Result} = (r_u/r_t) \times 100$$

r_u = peak response for each impurity

r_t = sum of the responses for all the peaks

Acceptance criteria

Individual impurities: NMT 0.1%

Total impurities: NMT 0.3%

6.SPECIFIC TESTS

• **WATER DETERMINATION** (921), *Method I*: NMT 1.0%

7.ADDITIONAL REQUIREMENTS

• **PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in tight glass, stainless steel, or polyethylene (HDPE) containers.

Annexe II: Chromatographie liquide haute performance**1. Principe :**

La chromatographie en phase liquide a permis de réaliser des analyses qui n'étaient auparavant pas possible avec les techniques sur couche mince ou en phase gazeuse. A l'origine la chromatographie en phase liquide se faisait sur des colonnes en verre. Le liquide traversait la phase stationnaire par gravité ou sous faible pression. Puis pour augmenter le débit, des manipulations ont été réalisées sous pression plus forte. C'est ce que l'on a appelé la chromatographie liquide sous haute pression (HPLC). Très rapidement le P de pression est devenu le P de performance lorsque l'on a optimisé la technique (diminution de la taille de particules de la phase stationnaire, régularité de cette phase...).

**2. Appareillage :**

2.1. Réservoir de la phase mobile (solvant) :

Le plus souvent ce réservoir est une bouteille en verre dans lequel plonge un tube avec une extrémité filtrante en téflon. S'il est nécessaire le dégazage peut se faire par agitation puis conservation du solvant sous atmosphère d'hélium.

2.2. Pompe :

Elle délivre en continu la phase mobile. Elle est définie par la pression qu'elle permet d'atteindre dans la colonne, son débit, et la stabilité du flux. Actuellement les paramètres d'une pompe sont

- débit : 0,01 à 10 mL/min
- stabilité < 1% (< 0,2% pour des chromatographies d'exclusion diffusion)
- pression maximale > 350 bars

2.3. Injecteur :

Le type d'injecteur le plus couramment utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe (10, 20, 50 μ L...). Cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.

ANNEXES

Le remplissage de la boucle d'injection se fait à l'aide d'une seringue.

2.4. Colonne :

En acier inoxydable rarement en verre mais toujours chimiquement inerte. La phase stationnaire est disposée à l'intérieur de la colonne où elle est retenue par une pastille en acier inoxydable fritté. Puis un tube capillaire conduit l'éluat vers le détecteur.

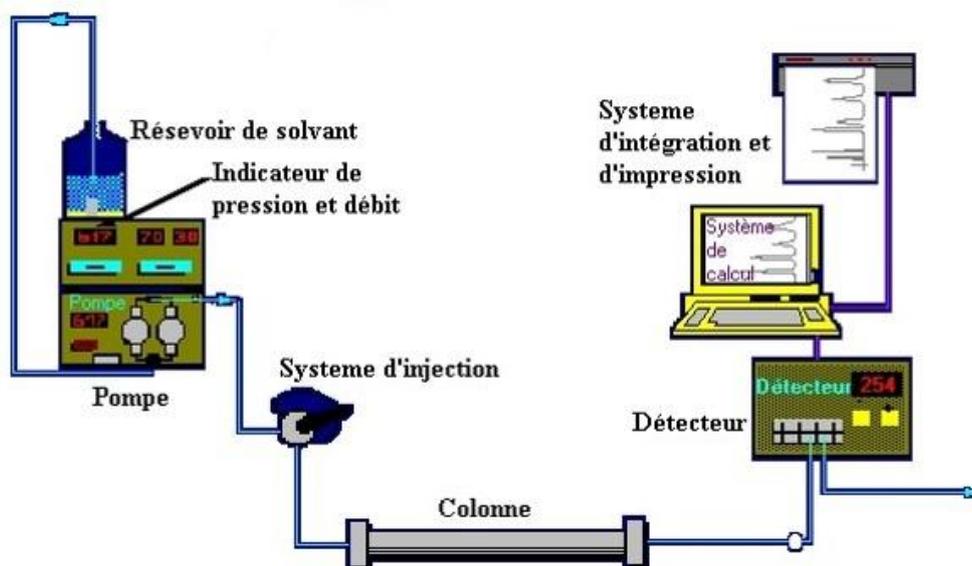
- Longueur de 10 à 30 cm
- diamètre interne de 4 à 20 mm
- granulométrie : 5 à 10 μm



2.5. Détecteurs :

Le détecteur suit en continu l'apparition des solutés. Pour détecter, on utilise différents phénomènes physico-chimiques. Le signal obtenu est enregistré en fonction du temps. Généralement, on compare le signal obtenu pour la phase mobile et le soluté à celui de la phase mobile seule.

Le détecteur le plus utilisé en CLHP est un spectrophotomètre d'absorption UV-visible (190-600 nm) relié à la sortie de colonne.



ANNEXES

Annexe III : Photos



ANNEXES

Annexe IV : Résultats et Chromatogrammes

1. Résultats de l'uniformité de masse :

1.1.DEPAKINE CHRONO :

Tableau : Tableau récapitulatif de l'uniformité de masse des comprimés et des demi-

N	Masse des comprimés (mg)	Masse des demi-comprimés (mg)
1	746,4	362,8
2	759,9	369,2
3	754,3	366
4	754,5	377,5
5	754,7	375,5
6	747,7	376,6
7	752,6	381
8	753,8	378,7
9	757,4	373,7
10	756,5	364,7
11	748,3	377,1
12	743	371,4
13	745,6	368,3
14	762	363,5
15	744	373,8
16	765,3	369,4
17	754,2	374,7
18	756,5	373,4
19	754	369,3
20	744,9	374,5
Moyenne	752,78	372,055
Ecart-type	6,1898	5,2277
RSD (%)	0,8222	1,4048

comprimés de DEPAKINE CHRONO.

ANNEXES

I.1. EPILKINE CHRONO :

N	Masse des comprimés (mg)	Masse des demi-comprimés (mg)
1	764,3	355,7
2	770,7	366,9
3	762,1	431,2
4	777,5	403,9
5	784,6	406
6	769,1	381,2
7	762,8	384,1
8	770,2	393,6
9	777,7	369,2
10	771,3	402,7
11	783,9	330,8
12	776,3	400,5
13	781,3	413,7
14	768,5	381,9
15	771,6	437,6
16	769,6	422,6
17	780,7	357,4
18	758,3	411,4
19	772,4	369,6
20	779,2	393,5
Moyenne	772,61	390,675
Ecart-type	7,4342	31,6652
RSD (%)	0,9622	8,1052

Tableau :Tableau récapitulatif de l'uniformité de masse des comprimés et des demi-comprimés d'EPILKINE CHRONO.

2. Résultats de test de sécabilité :

2.1.Résultats de pesées :

2.1.1. DEPAKINE CHRONO® coupée à la main :

n	Masse de comprimé entière (mg)	Masses de fractions (1) (mg)	Masses de fractions (2) (mg)
1	761,9	362,8	398,5
2	745,5	369,2	375,5
3	748,7	366	382,6
4	754	377,5	376,5
5	757,5	375,5	382
6	746,4	376,6	369,8
7	754,5	381,3	373
8	756,9	378,7	378,1
9	752,9	373,7	377,2
10	748	364,7	383,3
11	768,4	377,1	389,7
12	744,4	371,4	373
13	746,8	368,3	377,4

ANNEXES

14	744,1	363,5	380,5
15	764,2	373,8	390,3
16	746,5	374,5	371,7
17	750,5	374,7	375,7
18	746,4	373,4	373
19	747,4	380,7	366,6
20	763,9	380,1	382,9
21	752,8	375,5	377,2
22	746,5	381	365,5
23	748,6	376,7	371,4
24	749,3	377,7	371,1
25	751,8	370,3	381,1
26	761,1	373,6	387,5
27	752,3	372	380,1
28	754,6	369,4	384,8
29	759,1	371,8	387,1
30	754,3	369,3	384,8
MOYENNE	752,643333	373,36	378,93

Tableau : Masses des comprimés entiers de DEPAKINE CHRONO et de leurs fractions coupées à la main.

2.1.2. DEPAKINE CHRONO coupée à l'aide d'un coupe-comprimé:

N°	Masses de comprimés entiers (mg)	Masses de fractions (1) (mg)	Masses de fractions (2) (mg)
1	752,8	362,7	390
2	765,6	384,1	371,6
3	756,8	381,2	375,4
4	769,7	362,1	402,7
5	757,4	351,7	405,4
6	763,5	419,7	342,1
7	745,2	376,4	367,9
8	753,4	325,8	426
9	743	377,5	364,7
10	774,2	373,5	400
11	754,8	325,7	415,3
12	743,6	402	339,6
13	752,4	326,4	424,7
14	760,7	402,8	345,8
15	744,1	329,2	413,1
16	751,3	337,1	412,2
17	752,6	326,3	401,6
18	745,8	397,6	347,6
19	757,7	357,8	389,4
20	753,1	341,5	405,5
21	753,8	374,3	375,4
22	757,2	400,4	347,1
23	747,3	354,3	387,7
24	743,3	385,8	335

ANNEXES

25	754,2	387,6	354,1
26	762,8	404,5	349,1
27	758,2	364,4	390
28	750,7	351,1	395,2
29	749,8	338	402,2
30	749,1	401,1	342
MOYENNE	754,136667	367,42	380,613333

Tableau : Masses des comprimés entiers de DEPAKINE CHRONO et de leurs fractions coupées à l'aide d'un coupe-comprimés.

2.1.3. EPILKINE CHRONO coupés à la main:

n	masse de comprimé entière	Masses de fractions (1) (mg)	Masses de fractions (2) (mg)
1	801,8	393	407,1
2	791,1	394,8	395,3
3	798,1	386	411,6
4	759,3	352,8	405,7
5	799,3	380,4	418,9
6	791,4	366,8	424,5
7	805,2	373,5	431,6
8	805,7	402,2	401,7
9	754,3	352,2	402
10	802,4	401,1	401,1
11	789,4	389,7	398,8
12	791,5	394,3	396,8
13	772,3	382,1	390
14	796,5	391	405
15	832,4	411,4	420,9
16	786,7	378	408,3
17	796,7	401,1	394,9
18	780,6	385	395,5
19	791,3	393,2	397,8
20	796,7	383,8	412,7
21	791,9	389	402,7
22	804,3	387,1	417,1
23	790,2	401,3	387,4
24	824,1	408,3	415,1
25	843,4	433,1	409,9
26	820,7	419,7	400,8
27	799,3	394,9	404,2
28	811	387,8	422,7
29	804,5	410	393,8
30	782,6	389,7	392,8
MOYENNE	797,156667	391,11	405,556667

Tableau : Masses des comprimés entiers d'EPILKINE CHRONO et de leurs fractions coupées à la main.

ANNEXES

2.1.4. EPILKINE CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimé :

N°	Masses de comprimé sentiers	Masses de fractions (1) (mg)	Masses de fractions (2) (mg)
1	777,4	359,8	417,4
2	782,3	363,1	418,6
3	774,1	342,3	423,8
4	782,3	358,1	419,7
5	768,1	415,3	352,4
6	781,4	404,4	376,7
7	786	380,5	405,4
8	777,1	375,1	401,1
9	779,3	412,5	366,6
10	788,6	436,9	347,5
11	780,4	357,6	422,5
12	762,2	438,5	322,8
13	774,9	372,5	401,7
14	795,9	415,9	380
15	788,5	440,5	347,3
16	785,9	414,2	371,1
17	774,1	375,6	389,4
18	760	392	342,8
19	778,3	383,4	394,6
20	801,9	379,1	422,5
21	772,8	413,6	358
22	747,9	394,6	352,9
23	769,6	390,2	379,3
24	760,2	375,8	383,8
25	752,3	434,4	314,4
26	765	364,6	400,2
27	782,2	463,8	316,2
28	785	307,9	465,3
29	802,1	365,4	436,5
30	820	404,6	415,3
MOYENNE	778,526667	391,073333	384,86

Tableau : Masses des comprimés entiers d'EPILKINE CHRONO et de leurs fractions coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

ANNEXES

2.2. Calcul de la perte :

2.2.1. DEPAKINE CHRONO coupée à la main :

N°	Masses de comprimés entiers (mg)	Sommes des masses des 2 fractions (mg)	Pertes (mg)	Le pourcentage de la perte (%) à la main
1	761,9	761,3	0,6	0,0787
2	745,5	744,7	0,8	0,1073
3	748,7	748,6	0,1	0,0133
4	754	754	0	0
5	757,5	757,5	0	0
6	746,4	746,4	0	0
7	754,5	754,3	0,2	0,0265
8	756,9	756,8	0,1	0,0132
9	752,9	750,9	2	0,265
10	748	748	0	0
11	768,4	766,8	1,6	0,208
12	744,4	744,4	0	0
13	746,8	745,7	1,1	0,147
14	744,1	744	0,1	0,0134
15	764,2	764,1	0,1	0,0130
16	746,5	746,2	0,3	0,0401
17	750,5	750,4	0,1	0,0133
18	746,4	746,4	0	0
19	747,4	747,3	0,1	0,0133
20	763,9	763	0,9	0,1178
21	752,8	752,7	0,1	0,0132
22	746,5	746,5	0	0
23	748,6	748,1	0,5	0,0667
24	749,3	748,8	0,5	0,0667
25	751,8	751,4	0,4	0,0532
26	761,1	761,1	0	0
27	752,3	752,1	0,2	0,0265
28	754,6	754,2	0,4	0,0530
29	759,1	758,9	0,2	0,0263
30	754,3	754,1	0,2	0,0265
MOYENNE	752,643333	752,29	0,35333	0,0467

Tableau : Perte en masse des comprimés de DEPAKINE CHRONO coupés à la main.

ANNEXES

2.2.2. DEPAKINE CHRONO coupée à l'aide d'un coupe-comprimés:

N°	Masse de comprimés entiers (mg)	Sommes des masses des 2 fractions (mg)	Pertes (mg)	Le pourcentage de la perte (%) avec coupe-comprimé
1	752,8	752,7	0,1	0,0132
2	765,6	755,7	9,9	1,2931
3	756,8	756,6	0,2	0,0264
4	769,7	764,8	4,9	0,6366
5	757,4	757,1	0,3	0,03960
6	763,5	761,8	1,7	0,2226
7	745,2	744,3	0,9	0,1207
8	753,4	751,8	1,6	0,21237
9	743	742,2	0,8	0,1076
10	774,2	773,5	0,7	0,0904
11	754,8	741	13,8	1,8282
12	743,6	741,6	2	0,2689
13	752,4	751,1	1,3	0,1727
14	760,7	748,6	12,1	1,5906
15	744,1	742,3	1,8	0,2419
16	751,3	749,3	2	0,2662
17	752,6	727,9	24,7	3,2819
18	745,8	745,2	0,6	0,0804
19	757,7	747,2	10,5	1,3857
20	753,1	747	6,1	0,8099
21	753,8	749,7	4,1	0,5439
22	757,2	747,5	9,7	1,2810
23	747,3	742	5,3	0,7092
24	743,3	720,8	22,5	3,0270
25	754,2	741,7	12,5	1,6573
26	762,8	753,6	9,2	1,2060
27	758,2	754,4	3,8	0,5011
28	750,7	746,3	4,4	0,5861
29	749,8	740,2	9,6	1,2803
30	749,1	743,1	6	0,8009
MOYENNE	778,526667	748,033333	6,1033	0,8094

Tableau : Perte en masse des comprimés de DEPAKINE CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

ANNEXES

2.2.3. EPILKINE CHRONO coupés à la main :

N°	Masse de comprimés entiers (mg)	Sommes des masses des 2 fractions (mg)	Pertes (mg)	Le pourcentage de la perte (%)
1	801,8	800,1	1,7	0,2120
2	791,1	790,1	1	0,1264
3	798,1	797,6	0,5	0,0626
4	759,3	758,5	0,8	0,1053
5	799,3	799,3	0	0
6	791,4	791,3	0,1	0,01263
7	805,2	805,1	0,1	0,01241
8	805,7	803,9	1,8	0,2234
9	754,3	754,2	0,1	0,01325
10	802,4	802,2	0,2	0,02492
11	789,4	788,5	0,9	0,11401
12	791,5	791,1	0,4	0,05053
13	772,3	772,1	0,2	0,02589
14	796,5	796	0,5	0,06277
15	832,4	832,3	0,1	0,01201
16	786,7	786,3	0,4	0,05084
17	796,7	796	0,7	0,08786
18	780,6	780,5	0,1	0,01281
19	791,3	791	0,3	0,03791
20	796,7	796,5	0,2	0,02510
21	791,9	791,7	0,2	0,02525
22	804,3	804,2	0,1	0,01243
23	790,2	788,7	1,5	0,1898
24	824,1	823,4	0,7	0,08494
25	843,4	843	0,4	0,04742
26	820,7	820,5	0,2	0,02436
27	799,3	799,1	0,2	0,02502
28	811	810,5	0,5	0,06165
29	804,5	803,8	0,7	0,0870
30	782,6	782,5	0,1	0,0127
MOYENNE	797,156667	796,666667	0,49	0,0614

Tableau: Perte en masse des comprimés d'EPILKINE CHRONO coupés à la main.

ANNEXES

2.2.4. EPILKINE CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés :

N°	Masse de comprimés entiers (mg)	Sommes des masses des 2 fractions (mg)	Pertes (mg)	Le pourcentage de la perte (%)
1	777,4	777,2	0,2	0,0257
2	782,3	781,7	0,6	0,0766
3	774,1	766,1	8	1,0334
4	782,3	777,8	4,5	0,5752
5	768,1	767,7	0,4	0,05207
6	781,4	781,1	0,3	0,03839
7	786	785,9	0,1	0,0127
8	777,1	776,2	0,9	0,1158
9	779,3	779,1	0,2	0,0256
10	788,6	784,4	4,2	0,5325
11	780,4	780,1	0,3	0,0384
12	762,2	761,3	0,9	0,1180
13	774,9	774,2	0,7	0,0903
14	795,9	795,9	0	0
15	788,5	787,8	0,7	0,0887
16	785,9	785,3	0,6	0,0763
17	774,1	765	9,1	1,1755
18	760	734,8	25,2	3,3157
19	778,3	778	0,3	0,0385
20	801,9	801,6	0,3	0,0374
21	772,8	771,6	1,2	0,1552
22	747,9	747,5	0,4	0,0534
23	769,6	769,5	0,1	0,0129
24	760,2	759,6	0,6	0,0789
25	752,3	748,8	3,5	0,4652
26	765	764,8	0,2	0,0261
27	782,2	780	2,2	0,2812
28	785	773,2	11,8	1,5031
29	802,1	801,9	0,2	0,0249
30	820	819,9	0,1	0,0121
MOYENNE	778,526667	775,933333	2,59333	0,3360

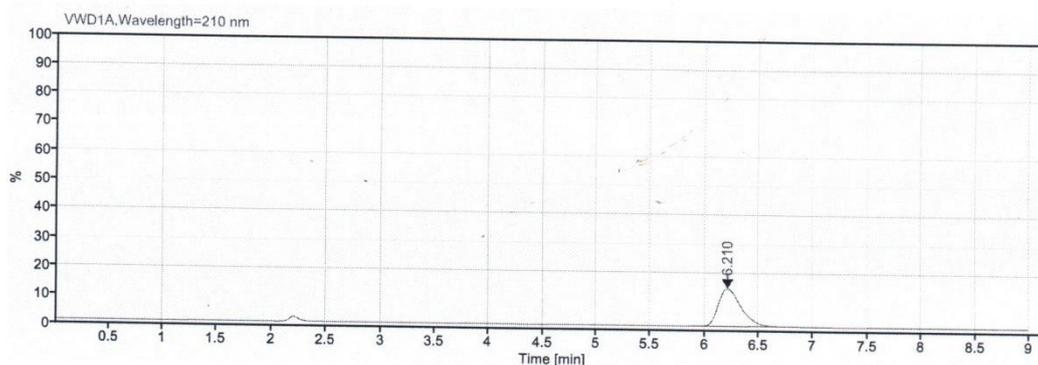
Tableau : Perte en masse des comprimés d'EPILKINE CHRONO coupés à l'aide d'un coupe-comprimés.

ANNEXES

3. Résultats de dosage moyen

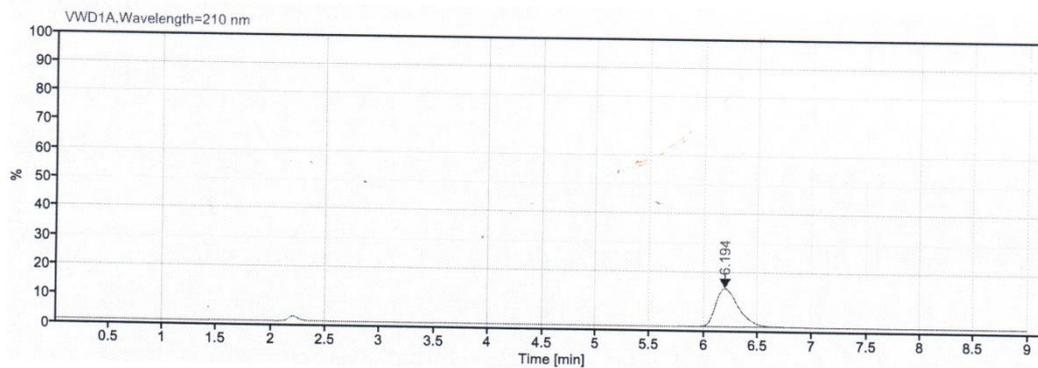
	Standard 1	Standard 2	Standard 3	Standard 4	Standard 5	Moyenne
Surface témoin	226,5	227,8	227,5	227,3	227,28	227,3
Temps de rétention (min)	6,210	6,194	6,185	6,180	6,179	6,190

Tableau : Les aires et les temps de rétention des standards utilisés dans le dosage moyen.



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

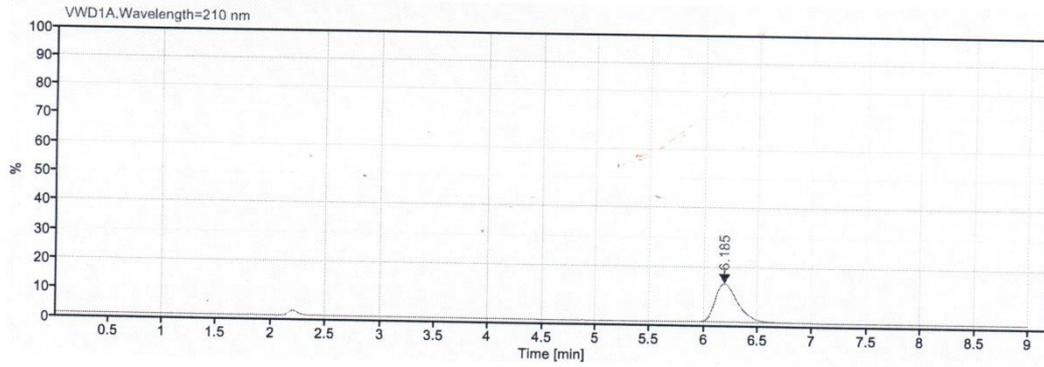
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.210	MM m	0.22	226.51	15.58	1.45848	4384.69760
Sum			226.51			



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

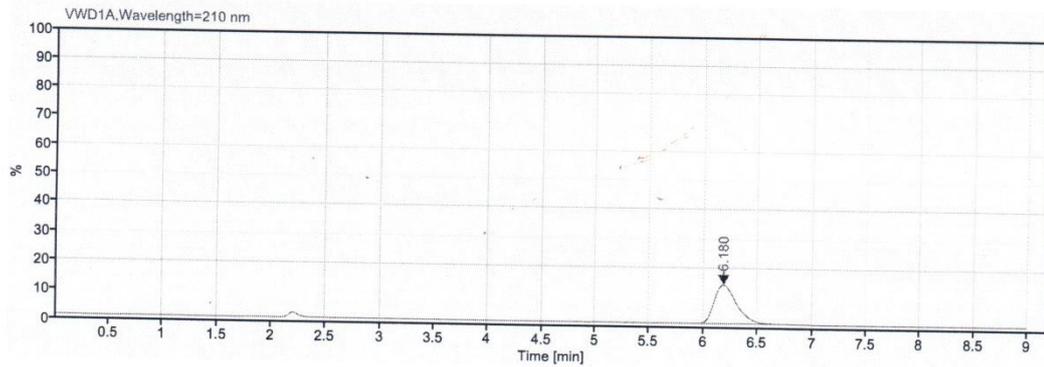
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.194	MM m	0.23	227.82	15.51	1.47277	4307.97679
Sum			227.82			

ANNEXES



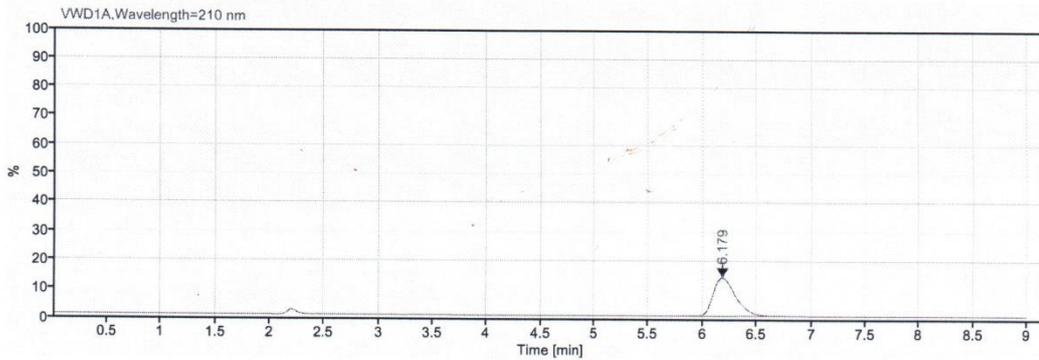
Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.185	MM m	0.22	227.47	15.65	1.44263	4369.79785
Sum			227.47			



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.180	MM m	0.22	227.34	15.85	1.44486	4464.40366
Sum			227.34			

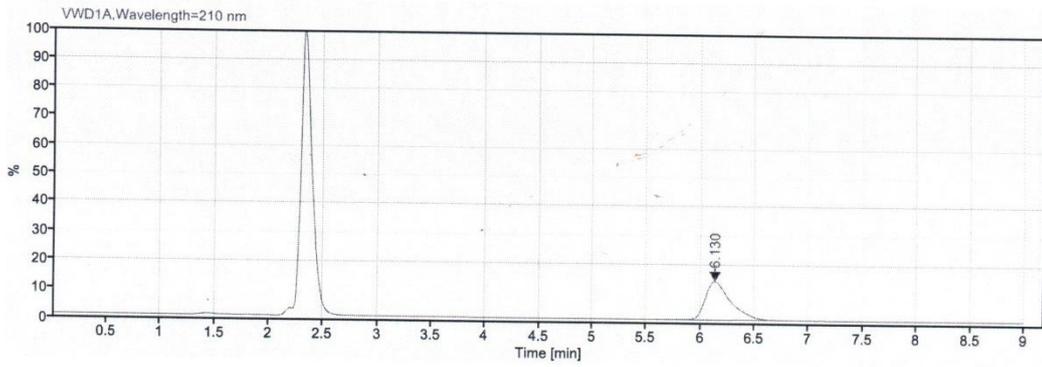


Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.179	MM m	0.22	227.28	15.82	1.42912	4443.56928
Sum			227.28			

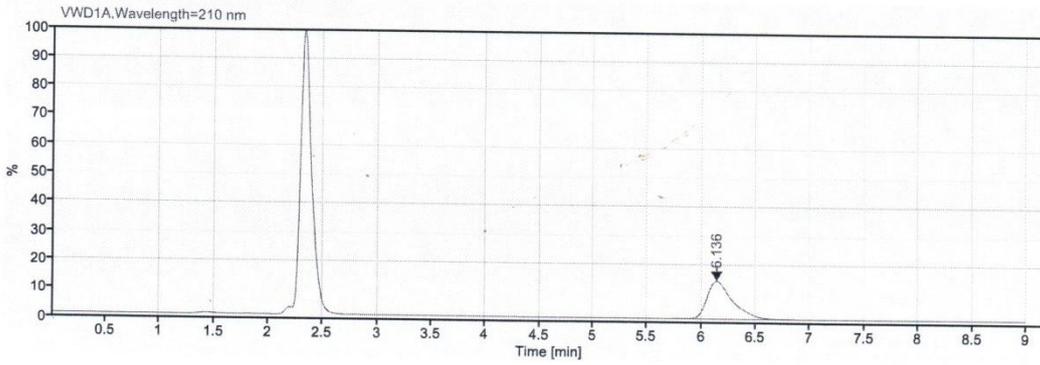
ANNEXES

3.1. Comprimés DEPAKINE CHRONO® :



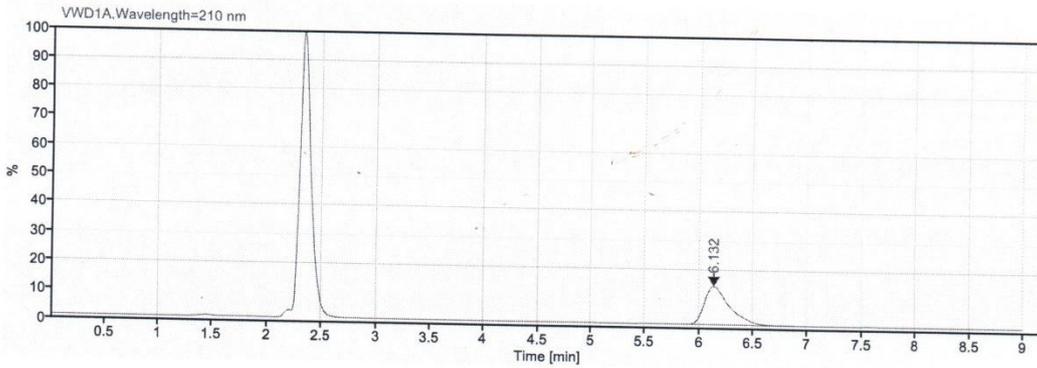
Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.130	BB	1.34	218.50	13.53	1.60068	3676.783
Sum			218.50			26



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

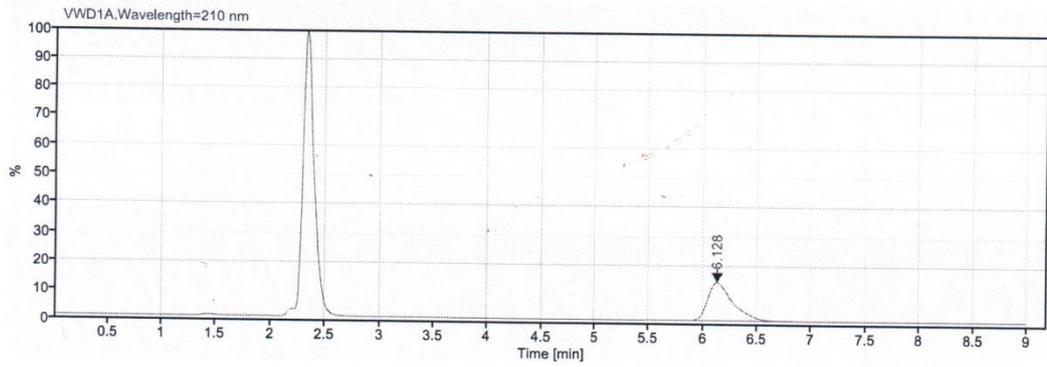
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.136	BB	1.39	219.38	13.55	1.62099	3681.154
Sum			219.38			75



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.132	BB	1.46	217.80	13.50	1.61636	3679.590
Sum			217.80			72

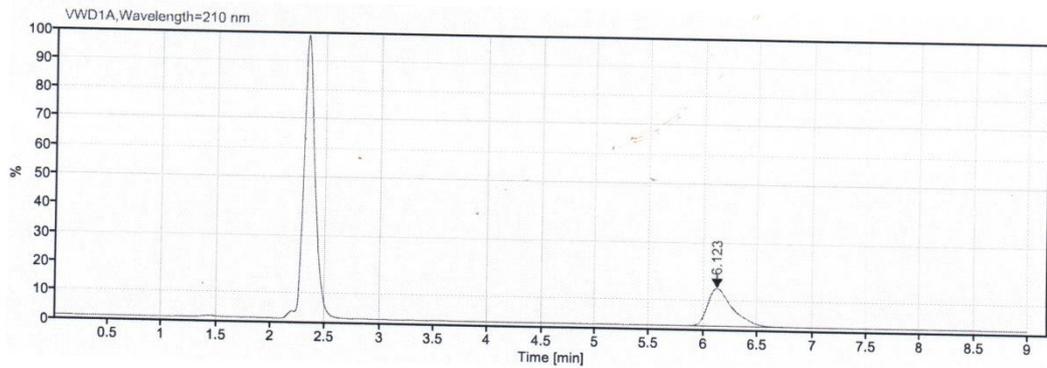
ANNEXES



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.128	BB	1.60	217.59	13.50	1.61277	3667.303
Sum			217.59			95

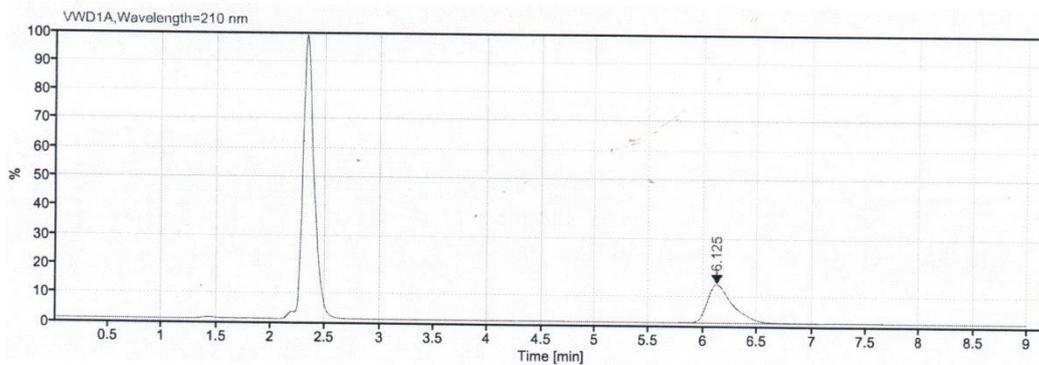
3.2. Demi-comprimés DEPAKINE CHRONO® :



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

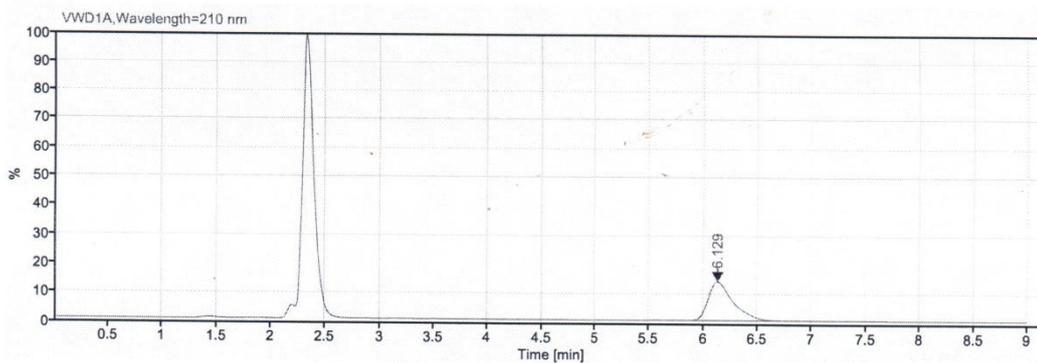
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.123	BB	1.67	220.09	13.63	1.58924	3778.235
Sum			220.09			57

ANNEXES



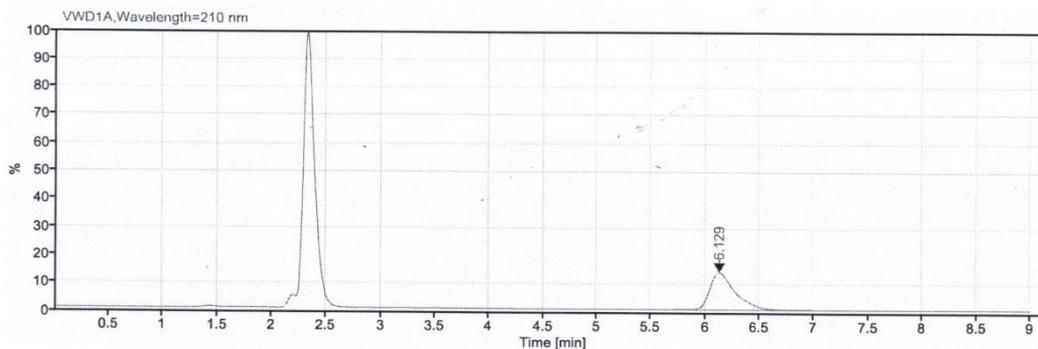
Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.125	BB	1.50	219.49	13.63	1.60311	3776.64383
Sum			219.49			



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.129	BB	1.27	218.08	13.65	1.61079	3801.44064
Sum			218.08			

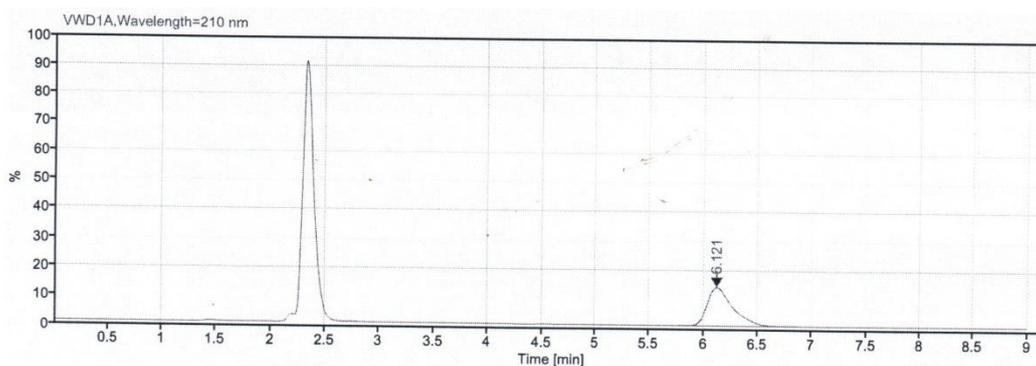


Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.129	BB	1.44	220.57	13.63	1.61444	3696.06355
Sum			220.57			

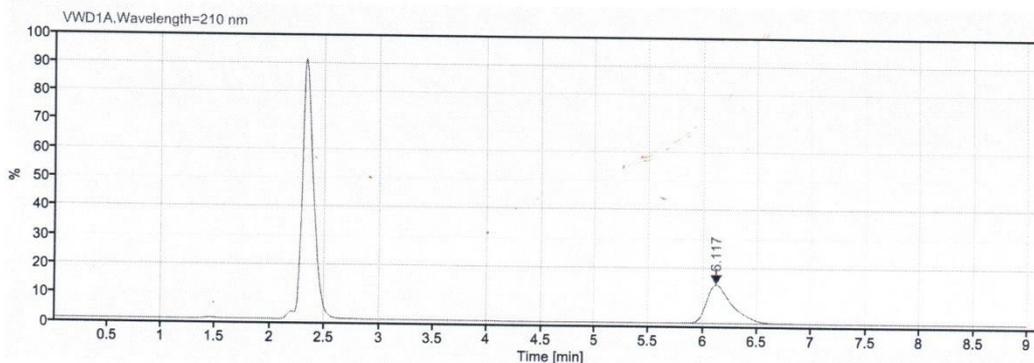
ANNEXES

3.3.Comprimés EPILKINE CHRONO® :



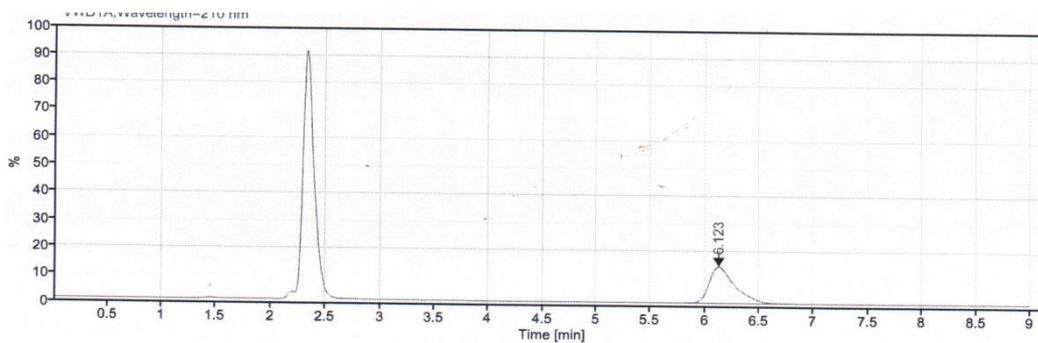
Signal: VWD1A,Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.121	BB	1.52	225.43	13.79	1.62285	3577.19206
Sum			225.43			



Signal: VWD1A,Wavelength=210 nm

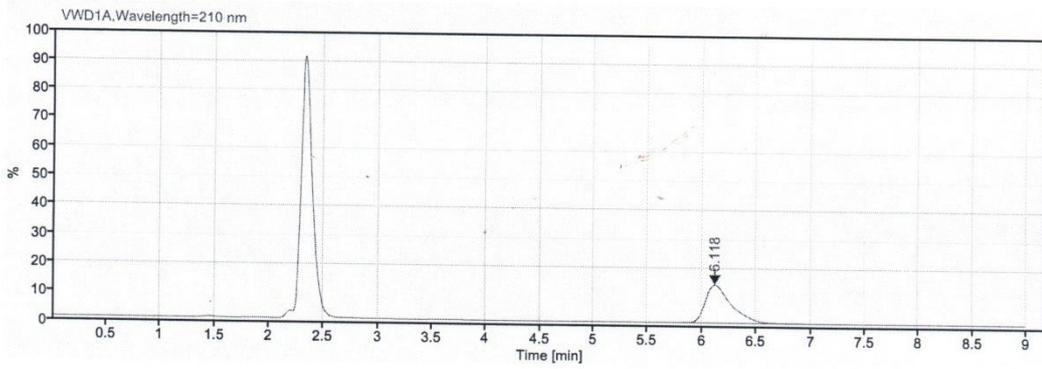
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.117	BB	1.62	225.62	13.78	1.61330	3571.48116
Sum			225.62			



Signal: VWD1A,Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.123	BB	1.71	224.97	13.67	1.60874	3544.64996
Sum			224.97			

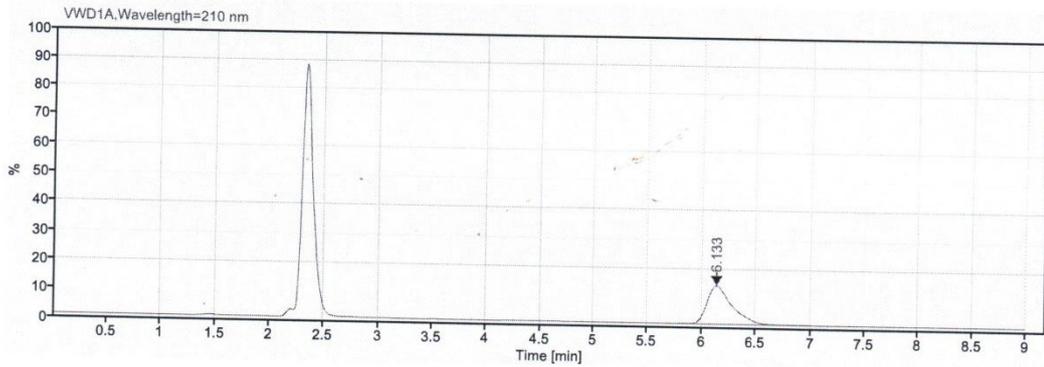
ANNEXES



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.118	BB	1.62	225.83	13.60	1.64051	3465.27246
		Sum	225.83			

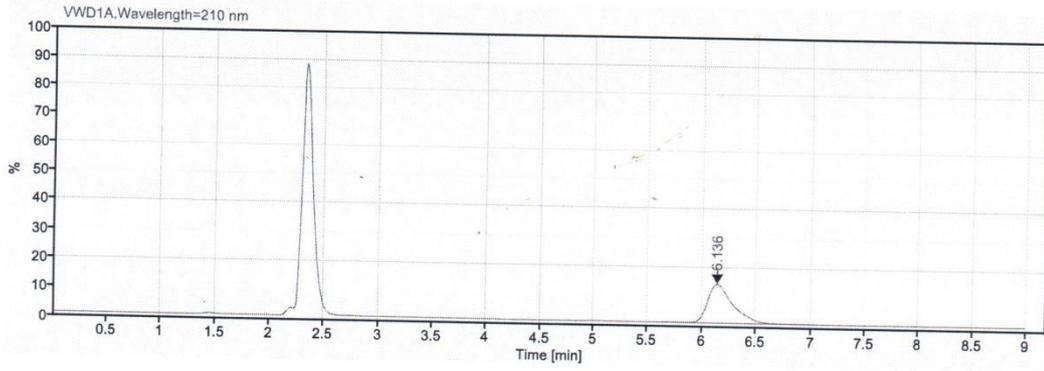
3.4. Demi-comprimés EPILKINE CHRONO® :



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

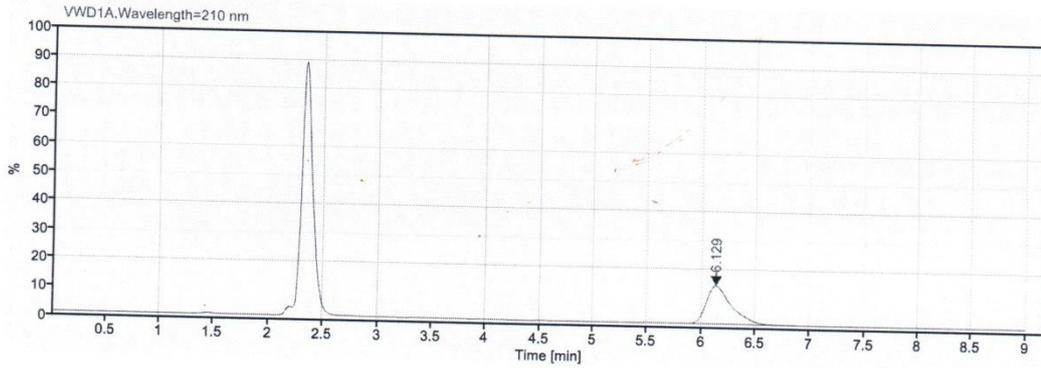
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.133	BB	1.49	231.40	14.46	1.58444	3818.64550
		Sum	231.40			

ANNEXES



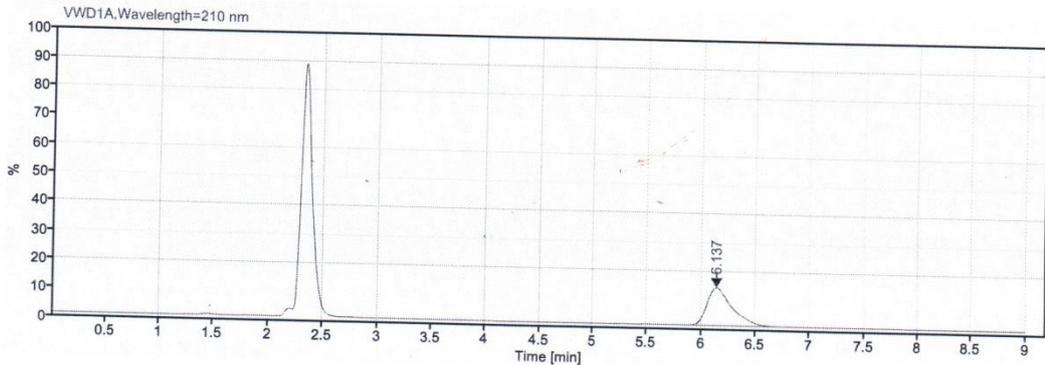
Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.136	BB	1.70	232.01	14.42	1.58348	3797.743
Sum			232.01			12



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.129	BB	1.47	229.64	14.30	1.58910	3706.376
Sum			229.64			44



Signal: VWD1A, Wavelength=210 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
6.137	BB	1.52	229.72	14.26	1.60608	3703.310
Sum			229.72			40

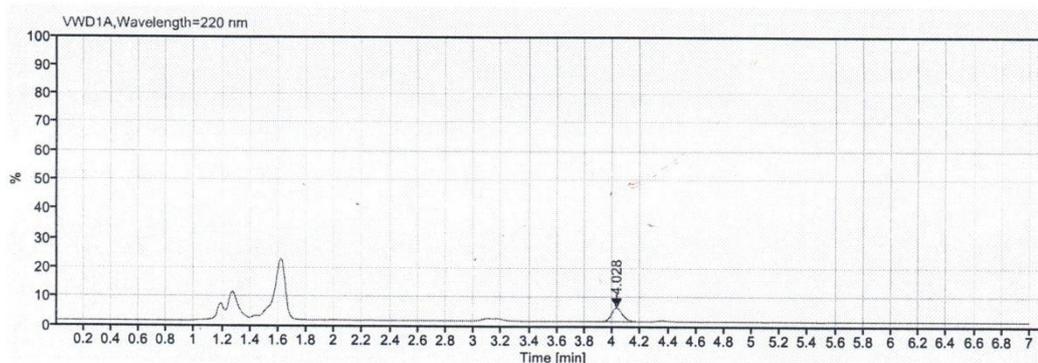
ANNEXES

4. Résultats de test de dissolution :

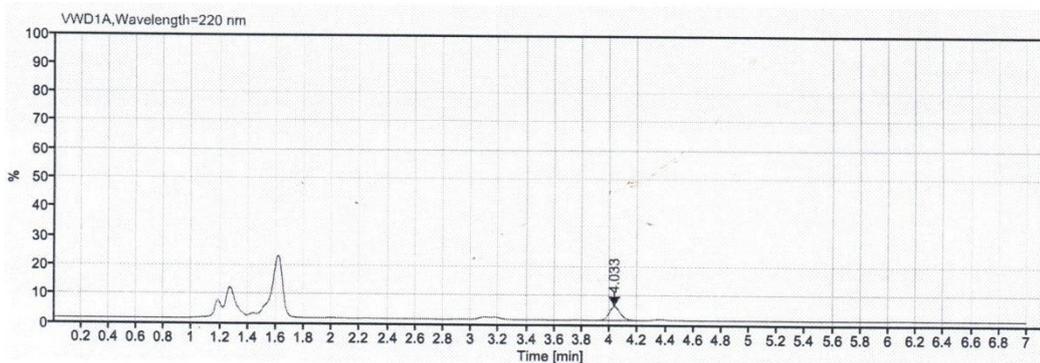
4.1. Comprimés de DEPAKINE CHRONO® :

	Standard 1	Standard 2	Standard 3	Standard 4	Standard 5	Moyenne
Surface témoin	12,29	12,38	12,35	12,36	12,29	12,3
Temps de rétention (min)	4,028	4,033	4,300	4,035	4,032	4,086

Tableau: L'aire et le temps de rétention des standards utilisés dans le test de dissolution des comprimés de DEPAKINE CHRONO®.

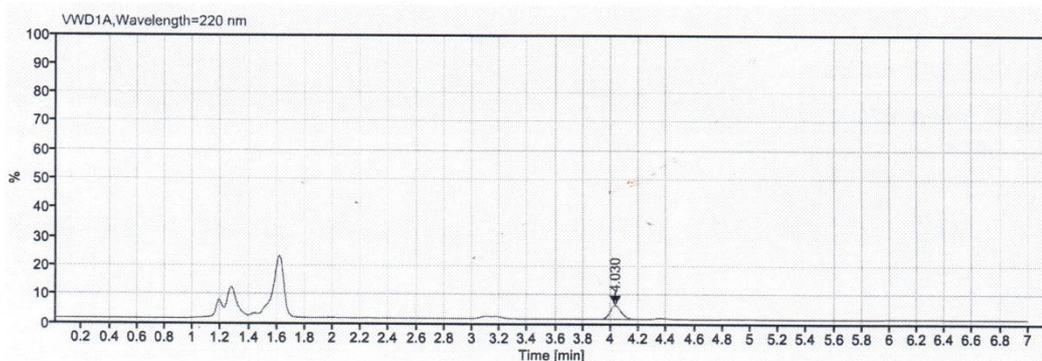


Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm									
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP		
4.028	BB	0.35	12.29	2.22		1.19126	12241.06011		
			Sum						
			12.29						



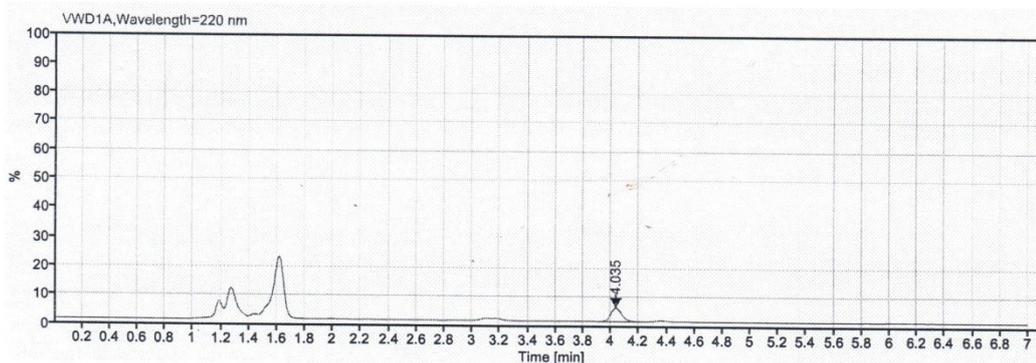
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm									
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP		
4.033	BB	0.35	12.38	2.24		1.20300	12288.30696		
			Sum						
			12.38						

ANNEXES



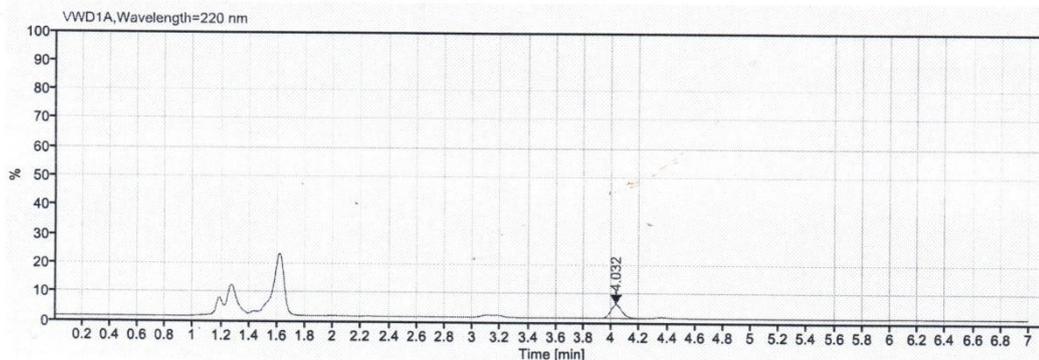
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.030	BB	0.35	12.35	2.22		1.18047	12072.00746
Sum			12.35				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.035	BB	0.33	12.36	2.24		1.18586	12302.76028
Sum			12.36				



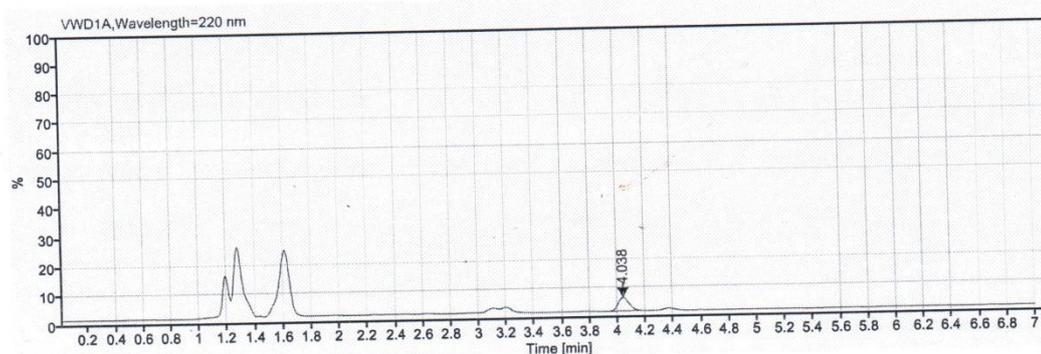
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.032	BB	0.35	12.29	2.21		1.19585	12085.73134
Sum			12.29				

ANNEXES

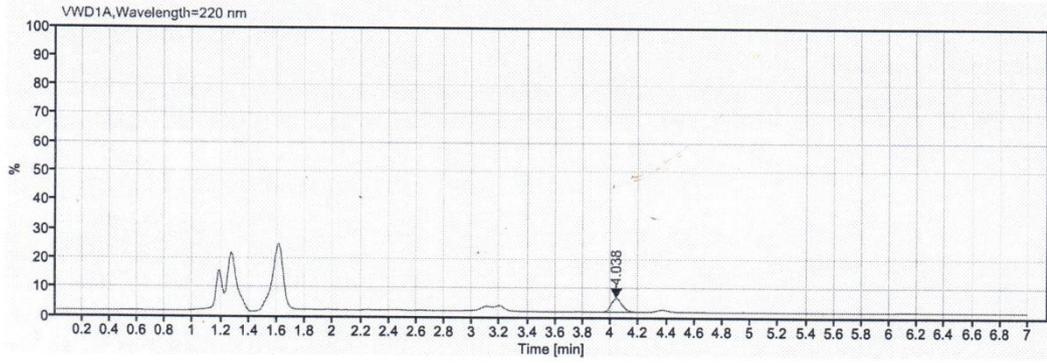
N° de comprimé	Paramètres	Après 1h	Après 3h	Après 6h	Après 12h
1	masse	801,9			
	Aire de pic	4,1	8,45	12,11	16,59
	Teneur	23,48	47,32	66,27	88,68
2	masse	807,5			
	Aire de pic	4,21	8,28	11,81	16,79
	Teneur	24,11	46,25	64,63	89,75
3	masse	756,7			
	Aire de pic	4,17	8,31	12,06	16,97
	Teneur	23,88	46,53	66	90,71
4	masse	784,4			
	Aire de pic	4,44	8,43	11,84	16,4
	Teneur	25,43	47,21	64,79	87,66
5	masse	777,3			
	Aire de pic	4,24	8,53	11,85	16,65
	Teneur	24,28	47,77	64,85	89
6	masse	812,7			
	Aire de pic	4,12	8,46	12	16,18
	Teneur	23,60	47,37	65,67	86,48
Normes		20%-30%	30%-50%	50%-80%	≥ 80%

Tableau : Les résultats de test de dissolution des comprimés de DEPAKINE CHRONO®.



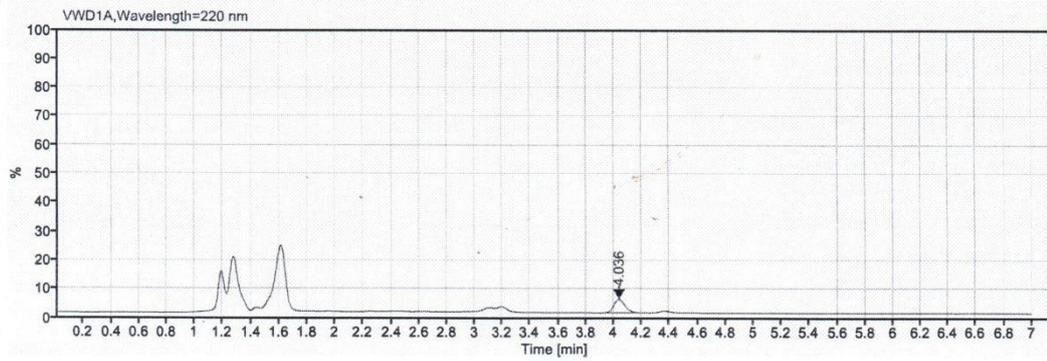
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm								
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP	
4.038	MM m	0.08	4.10	0.77		1.18612	12664.23894	
		Sum	4.10					

ANNEXES



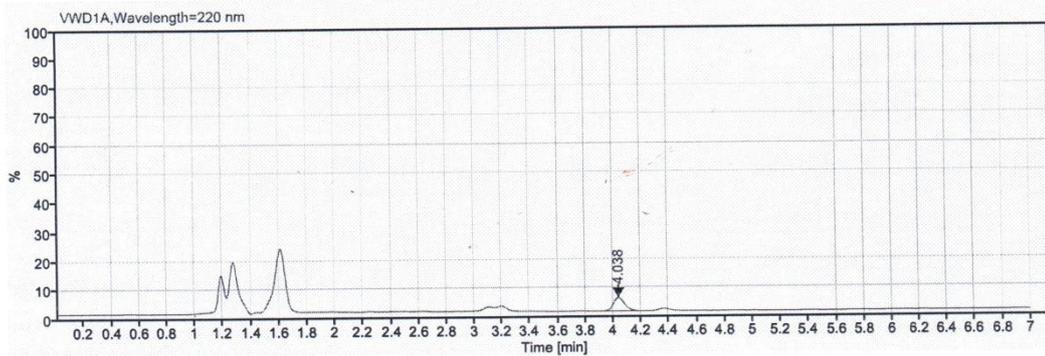
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.038	MM m	0.08	4.21	0.78		1.20017	12629.27527
Sum			4.21				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

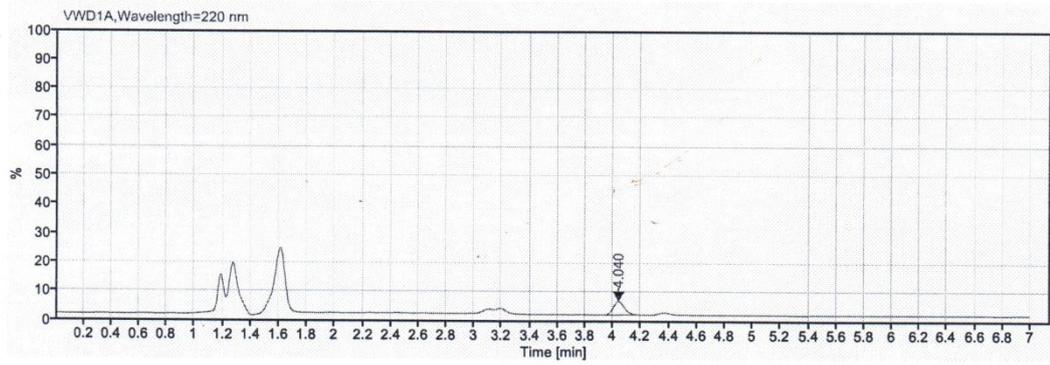
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.036	MM m	0.08	4.17	0.77		1.19962	12510.29506
Sum			4.17				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

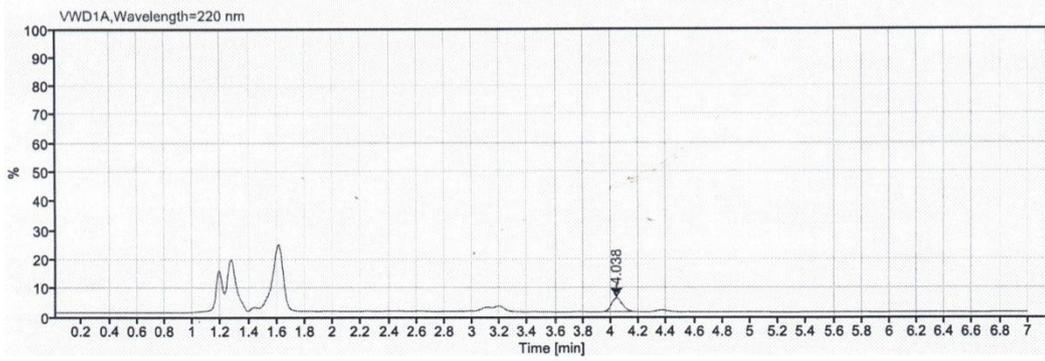
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.038	MM m	0.09	4.44	0.80		1.15646	12238.93409
Sum			4.44				

ANNEXES



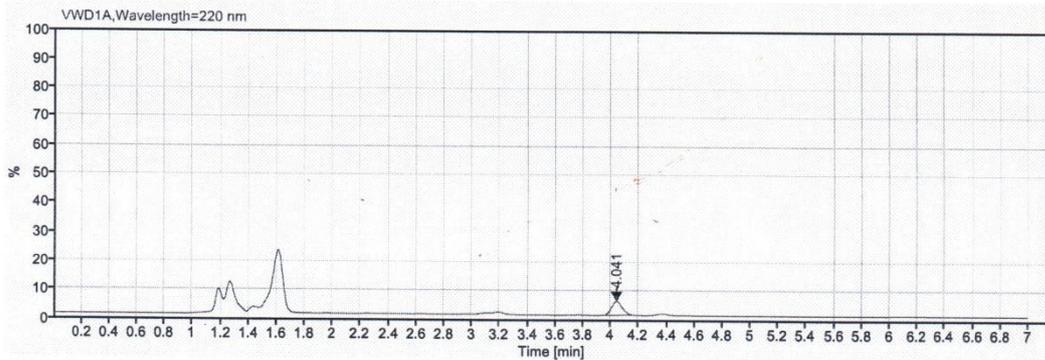
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.040	MM m	0.08	4.24	0.78		1.16409	12628.44314
Sum			4.24				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

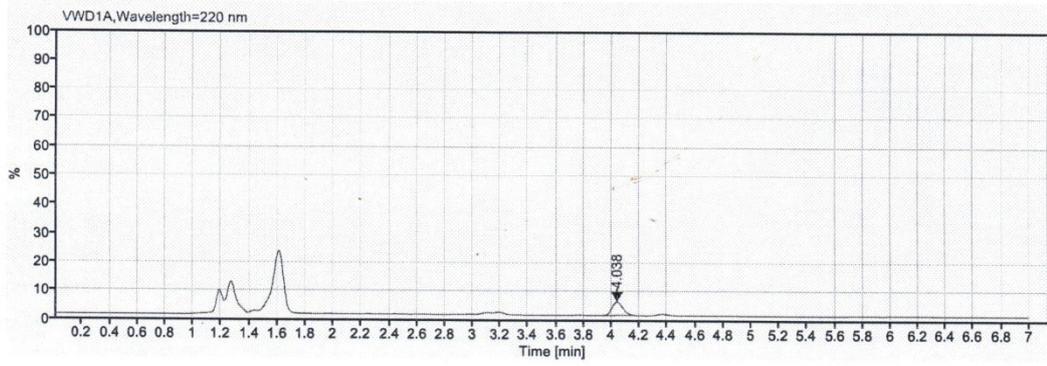
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.038	MM m	0.08	4.12	0.77		1.17840	12892.04321
Sum			4.12				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

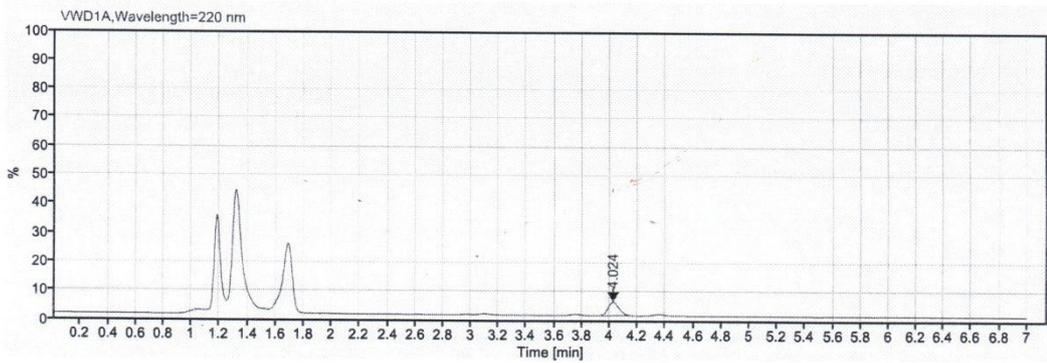
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.041	MM m	0.08	8.45	1.58		1.17295	12835.03427
Sum			8.45				

ANNEXES



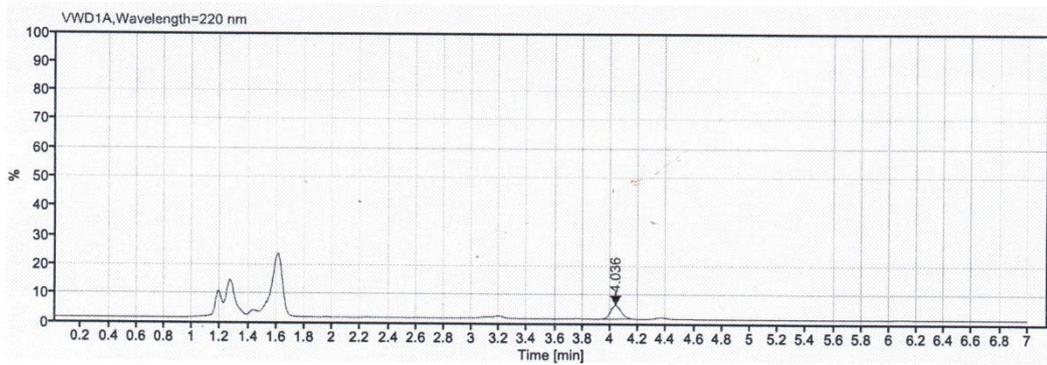
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.038	MM m	0.08	8.26	1.55		1.15467	12699.52944
Sum			8.26				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

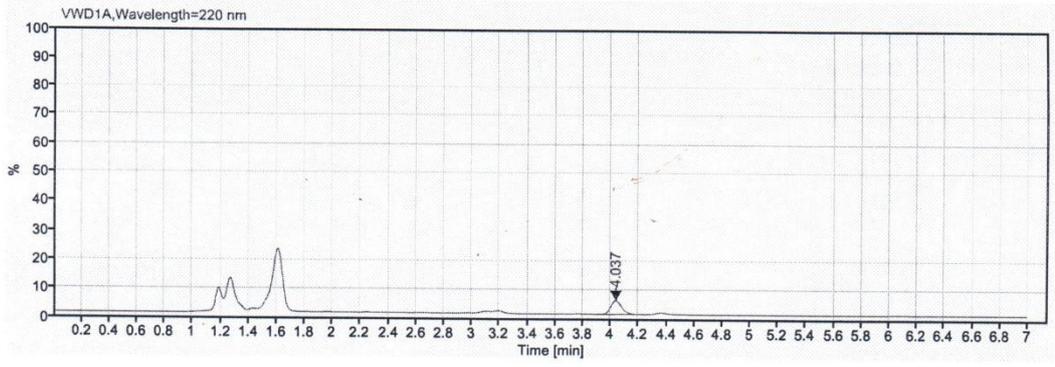
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.024	MM m	0.08	8.31	1.53		1.19002	12280.94026
Sum			8.31				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

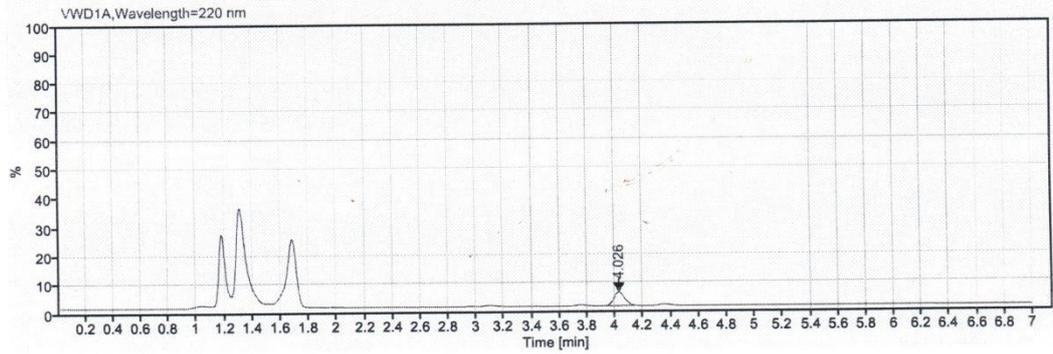
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.036	MM m	0.08	8.43	1.57		1.18103	12666.28500
Sum			8.43				

ANNEXES



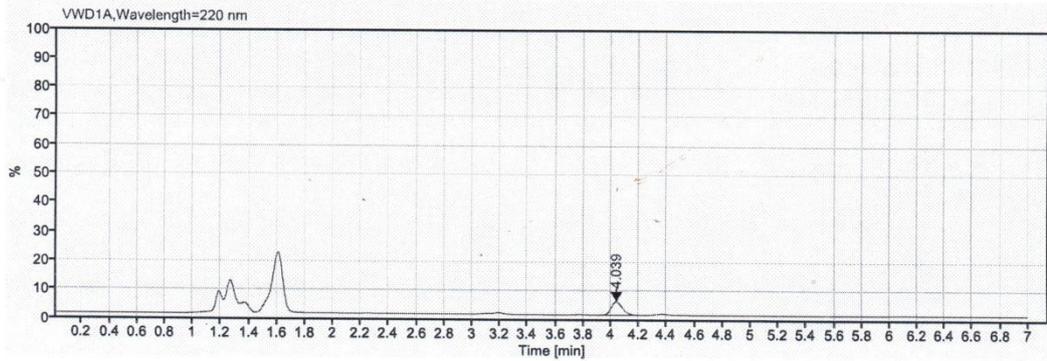
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.037	MM m	0.08	8.53	1.58		1.16514	12623.72317
Sum			8.53				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

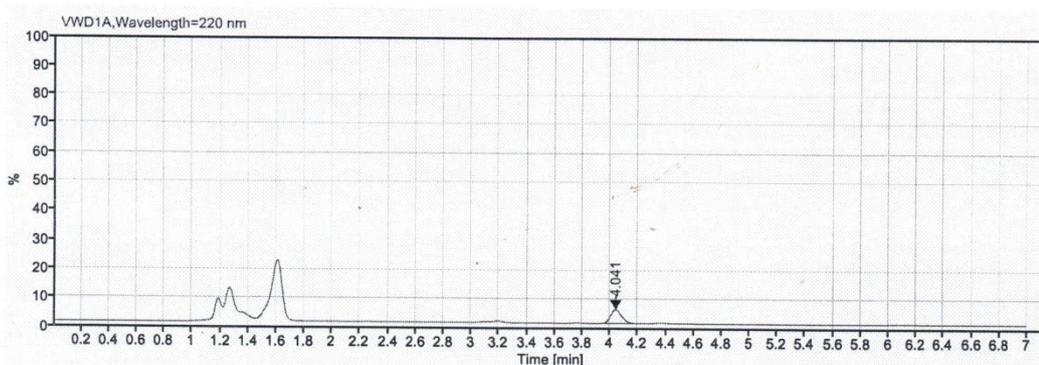
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.026	MM m	0.08	8.46	1.56		1.16152	12402.87379
Sum			8.46				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

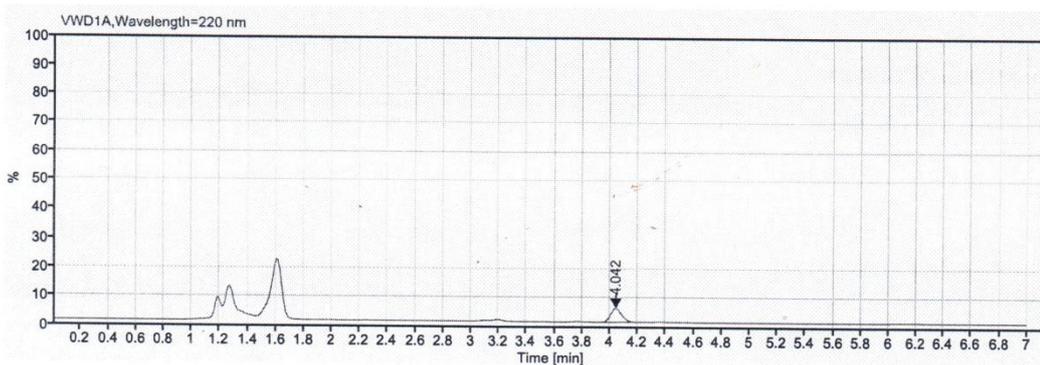
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.039	BB	0.35	12.11	2.19		1.16957	12265.00321
Sum			12.11				

ANNEXES



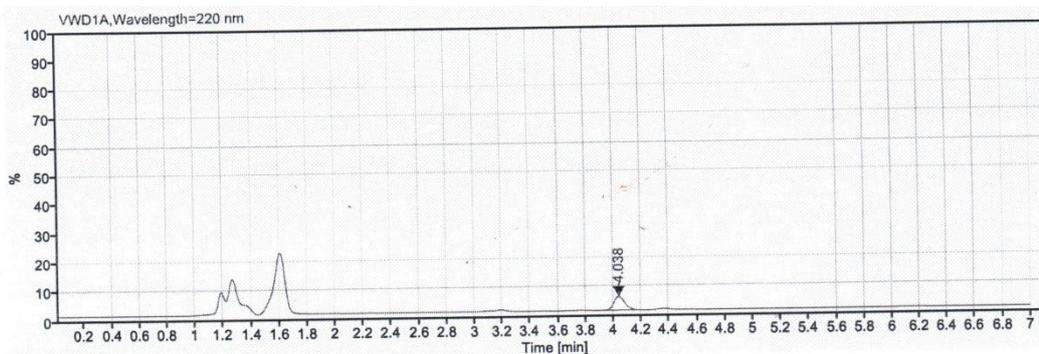
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.041	MM m	0.08	11.81	2.16		1.16730	12338.64135
Sum			11.81				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

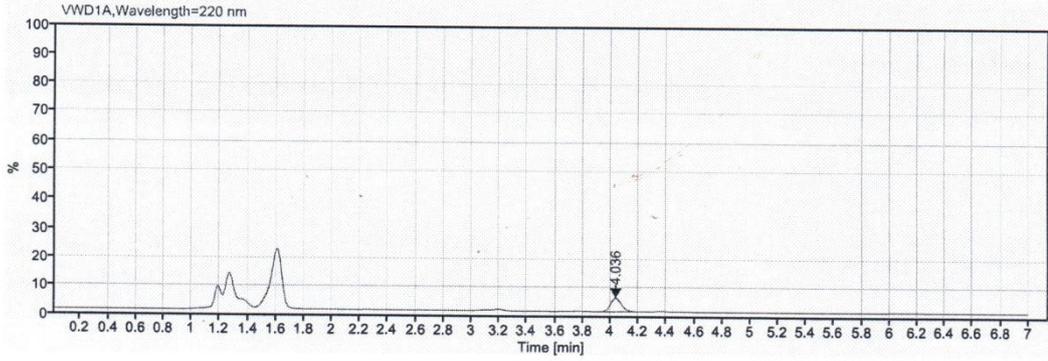
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.042	MM m	0.08	12.06	2.19		1.16296	12340.89932
Sum			12.06				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

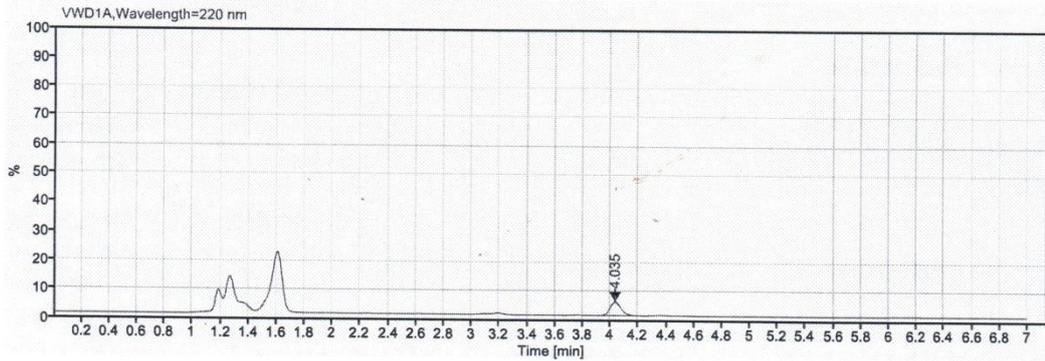
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.038	BM m	0.08	11.84	2.19		1.15245	12555.40672
Sum			11.84				

ANNEXES



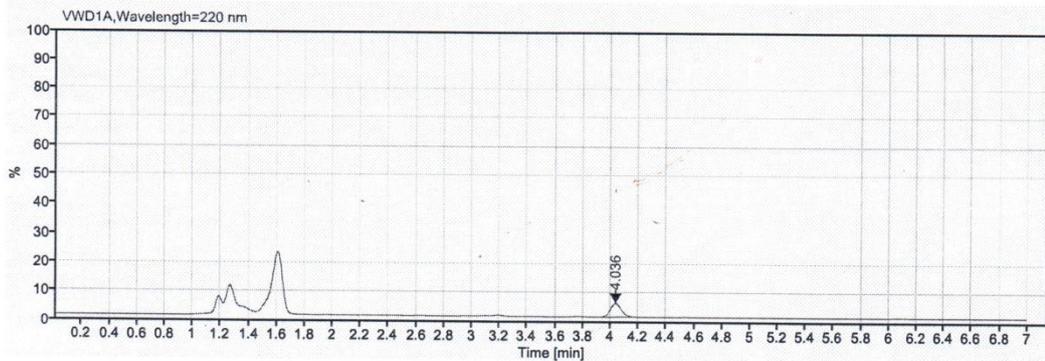
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.036	BM m	0.08	11.85	2.18		1.17622	12455.16348
Sum			11.85				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

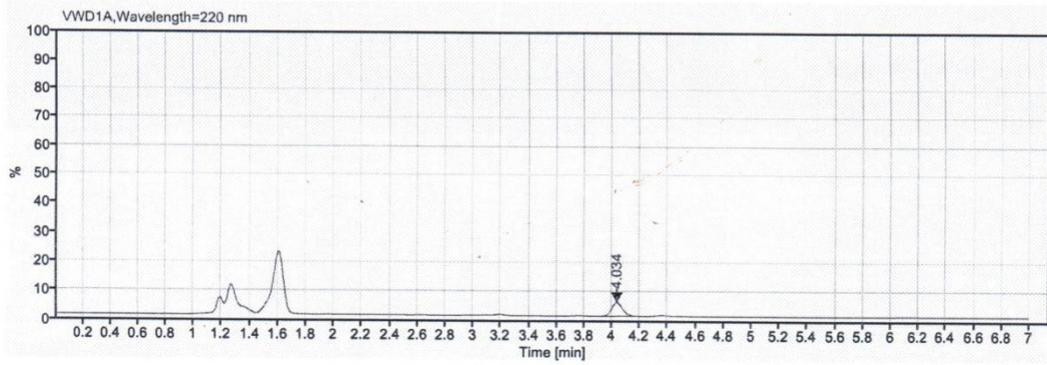
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.035	MM m	0.09	12.00	2.18		1.17270	12314.01323
Sum			12.00				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

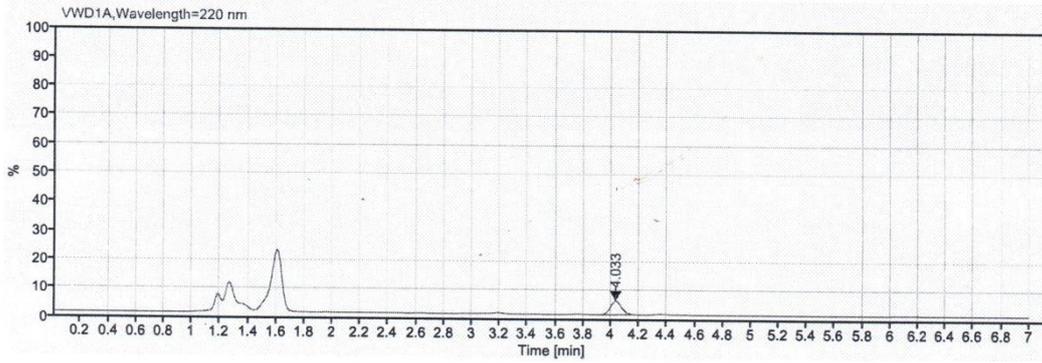
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.036	BM m	0.08	16.59	3.07		1.15650	12525.25971
Sum			16.59				

ANNEXES



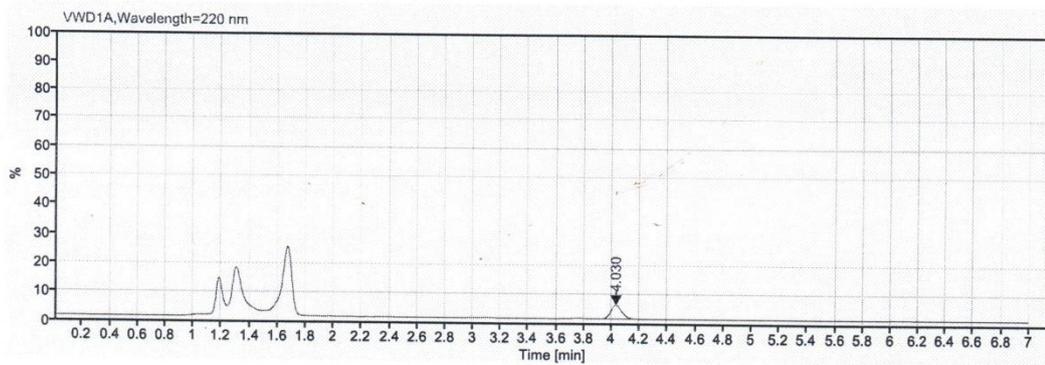
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.034	BM m	0.08	16.79	3.09		1.14810	12450.45185
Sum			16.79				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

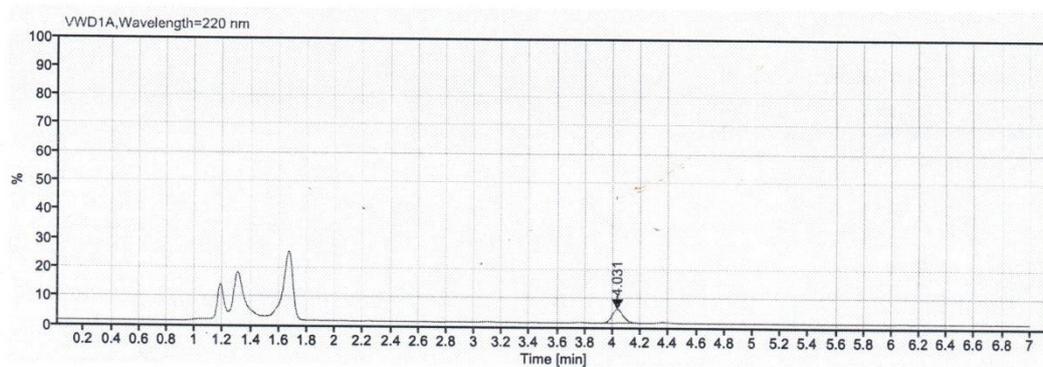
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.033	BM m	0.09	16.97	3.08		1.16912	12233.16641
Sum			16.97				



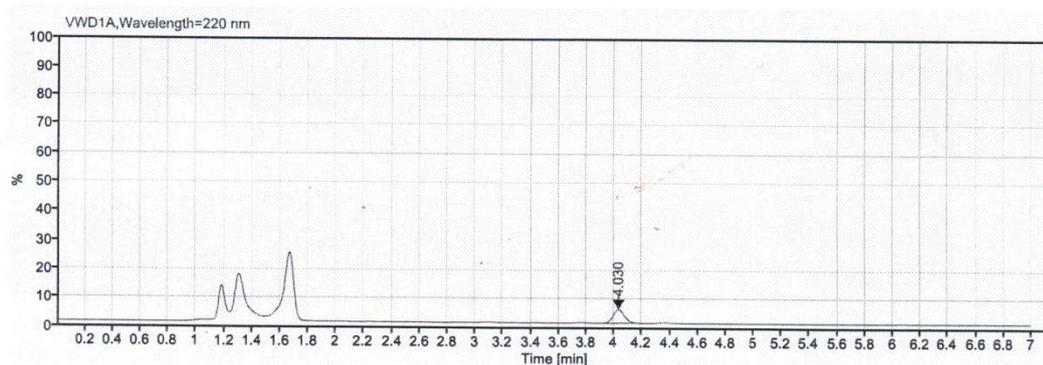
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.030	BM m	0.08	16.40	3.04		1.16279	12491.86213
Sum			16.40				

ANNEXES



RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.031	BM m	0.08	16.65	3.04		1.18550	12224.70421
Sum			16.65				



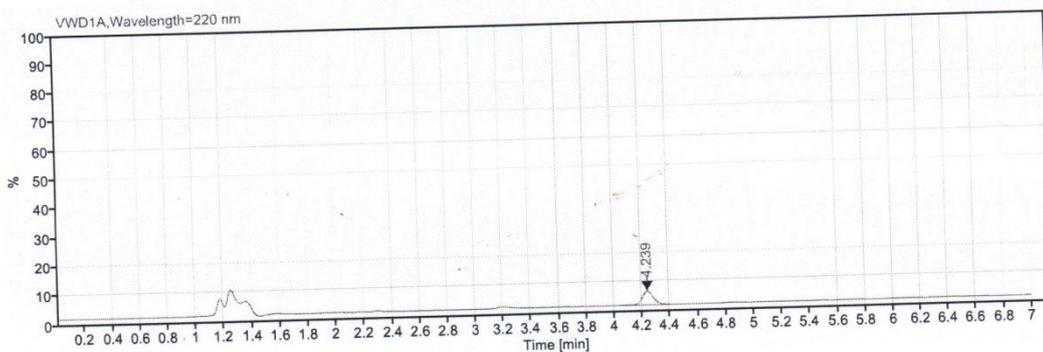
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.030	BM m	0.09	16.18	2.94		1.15515	12076.13796
Sum			16.18				

4.2. Demi-comprimés DEPAKINE CHRONO® :

	Standard 1	Standard 2	Standard 3	Standard 4	Standard 5	Moyenne
Surface témoin	13,20	13,02	13,02	13,20	13,14	13,1
Temps de rétention (min)	4,239	4,239	4,240	4,240	4,240	4,240

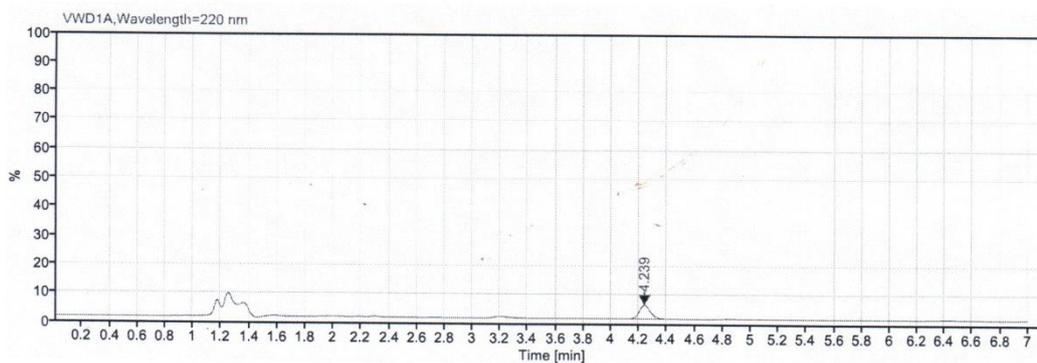
Tableau : La surface témoin et le temps de rétention des standards utilisée dans le test de dissolution des demi-comprimés de DEPAKINE CHRONO.

ANNEXES



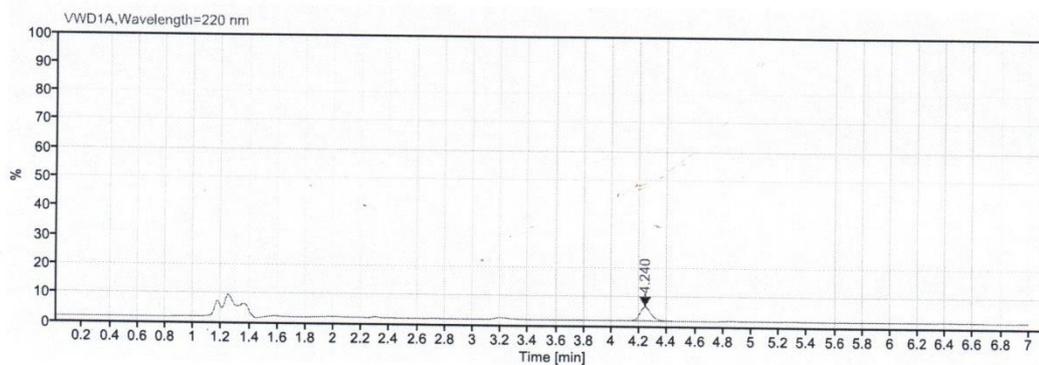
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.239	MM m	0.09	13.20	2.36		1.16832	13662.15557
		Sum	13.20				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

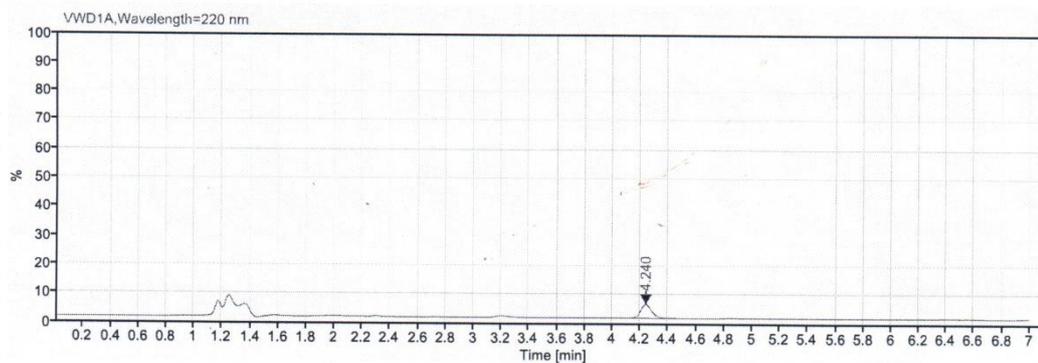
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.239	BM m	0.08	13.02	2.35		1.17913	13730.57530
		Sum	13.02				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

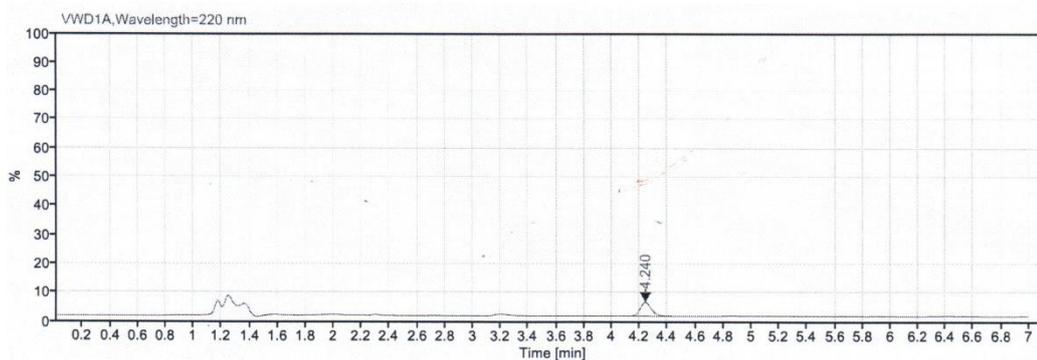
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.240	BM m	0.09	13.02	2.35		1.18539	13701.48133
		Sum	13.02				

ANNEXES



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.240	MM m	0.09	13.20	2.36		1.18236	13682.55480
Sum			13.20				



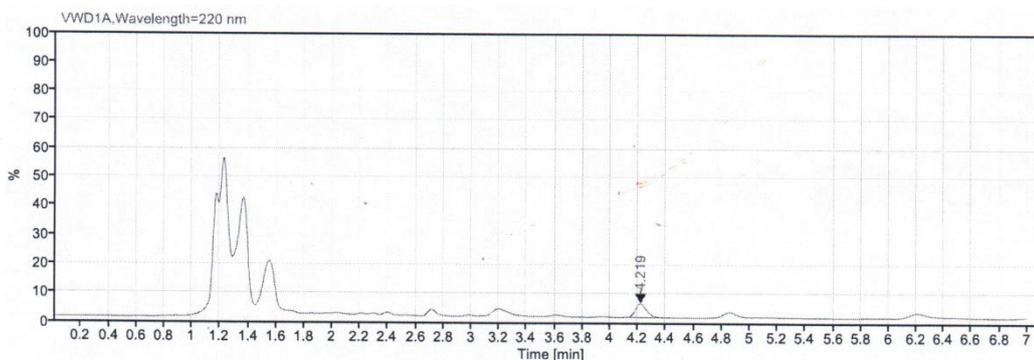
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.240	MM m	0.09	13.14	2.35		1.18529	13716.50102
Sum			13.14				

ANNEXES

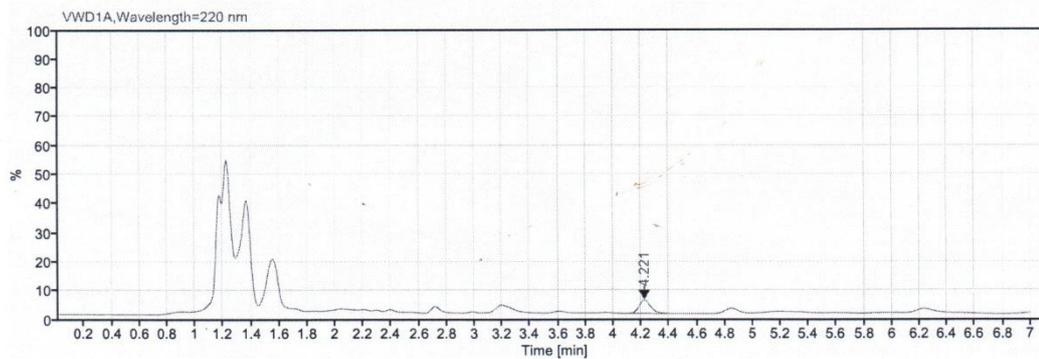
N° de demi-comprimé	Paramètres	Après 1h	Après 3h	Après 6h	Après 12h
1	masse	362,8			
	Aire de pic	2,57	4,69	6,07	8,2
	Teneur	30,22	53,9	68,18	44,98
2	masse	369,2			
	Aire de pic	2,61	4,56	5,88	8,05
	Teneur	30,68	52,42	66,04	44,16
3	masse	366			
	Aire de pic	2,25	4,44	5,91	8,22
	Teneur	62,44	51,04	66,38	90,18
4	masse	377,5			
	Aire de pic	2,17	4,36	6,07	7,92
	Teneur	25,5	50,12	68,18	86,9
5	masse	375,6			
	Aire de pic	2,3	4,03	5,88	8,13
	Teneur	27,04	46,32	66,04	89,2
6	masse	376,6			
	Aire de pic	2,28	8,46	5,83	8,29
	Teneur	26,8	47,12	65,48	90,96
Normes		20%-30%	30%-50%	50%-80%	≥ 80%

Tableau : Les résultats de test de dissolution des demi-comprimés de DEPAKINE CHRONO®.



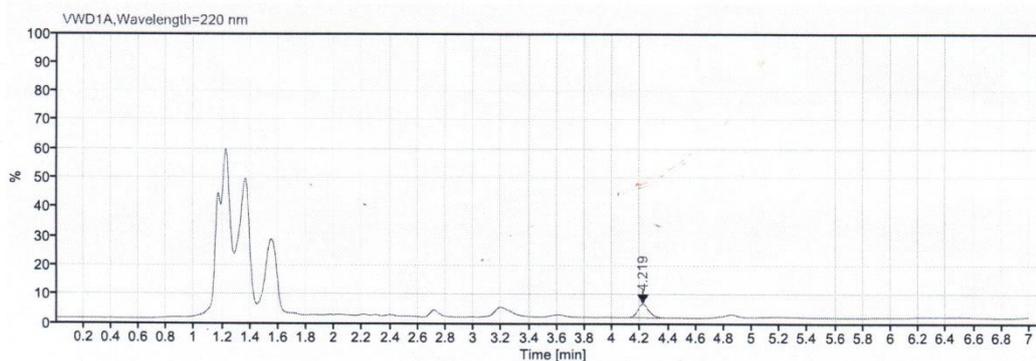
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Theoretical Plates USP
4.219	MM m	0.09	2.57	0.46		1.18519	13592.12720
Sum			2.57				

ANNEXES



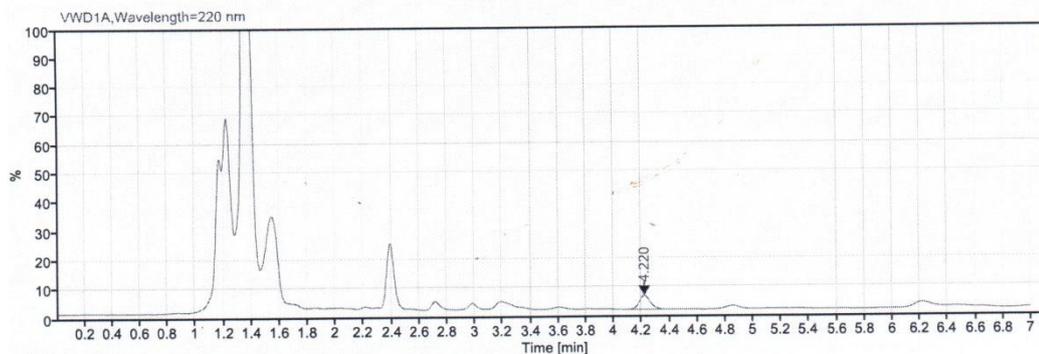
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.221	MM m	0.09	2.61	0.46		1.22916	13346.90072
		Sum	2.61				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

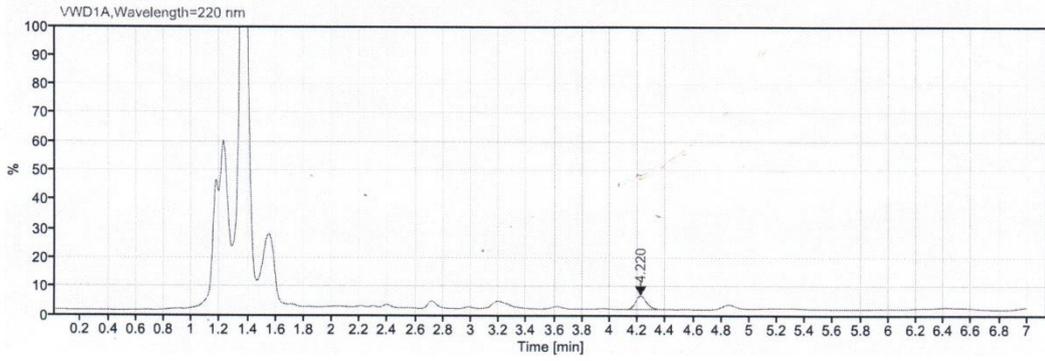
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.219	MM m	0.08	2.25	0.40		1.15216	13388.44325
		Sum	2.25				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

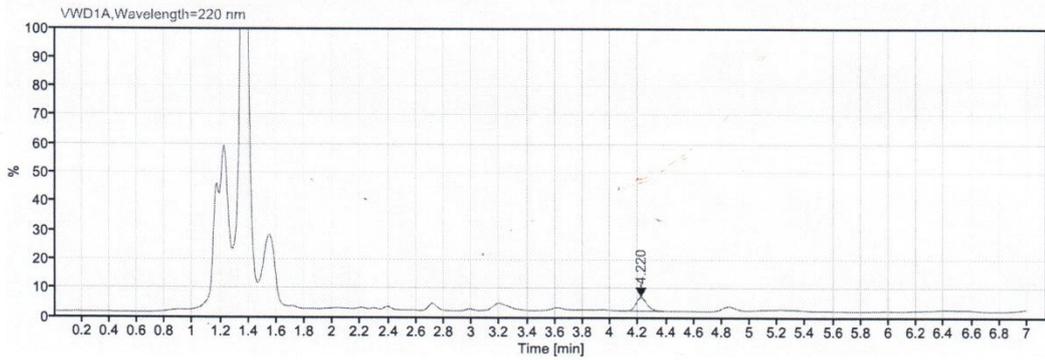
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.220	MM m	0.08	2.17	0.39		1.12701	13519.70259
		Sum	2.17				

ANNEXES



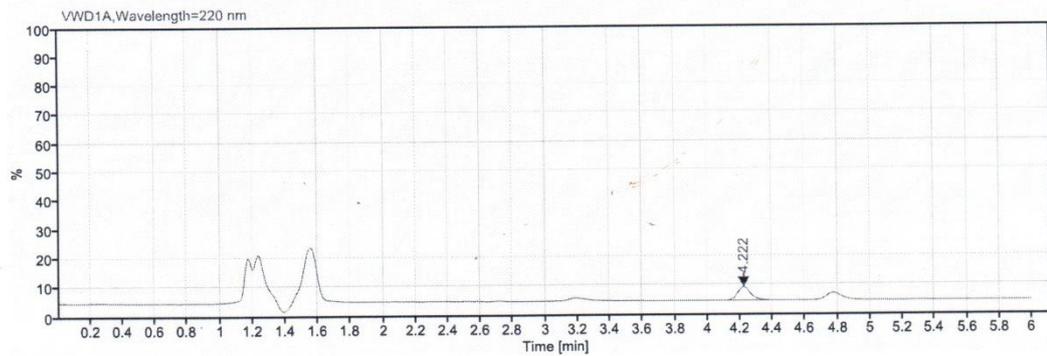
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.220	MM m	0.08	2.30	0.42		1.19515	13696.85833
Sum			2.30				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

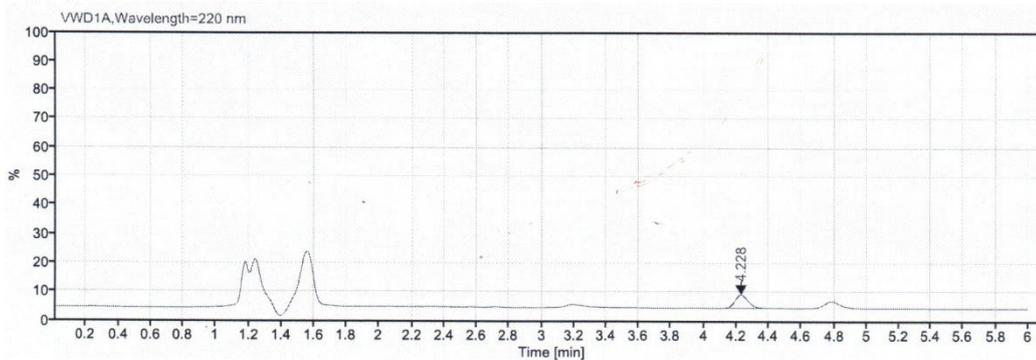
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.220	MM m	0.08	2.28	0.42		1.18169	13680.11005
Sum			2.28				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

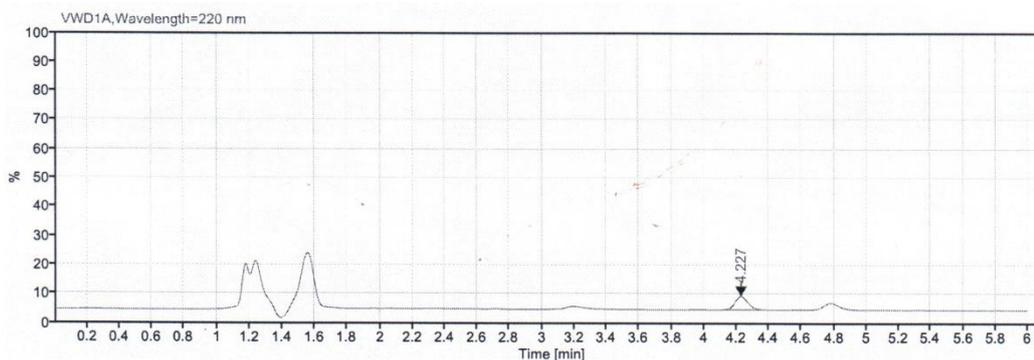
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.222	MM m	0.09	4.69	0.84		1.21271	13467.71016
Sum			4.69				

ANNEXES



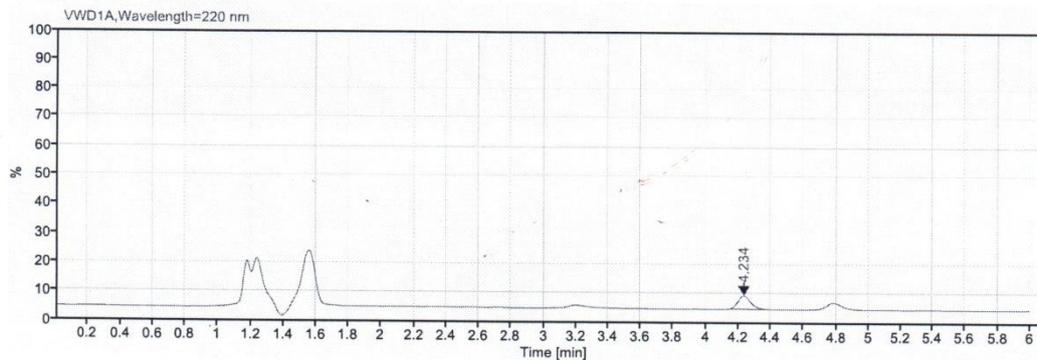
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.228	MM m	0.08	4.56	0.82		1.17678	13407.46730
Sum			4.56				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

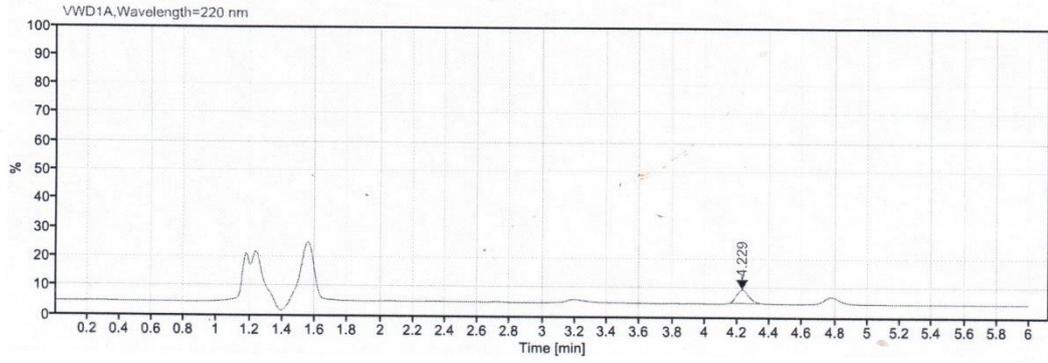
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.227	MM m	0.08	4.44	0.82		1.15408	13886.76567
Sum			4.44				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

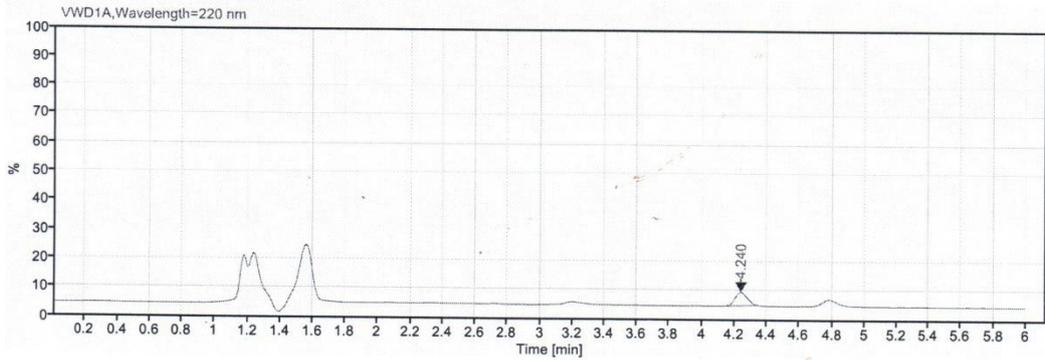
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.234	MM m	0.08	4.36	0.81		1.19892	14104.16748
Sum			4.36				

ANNEXES



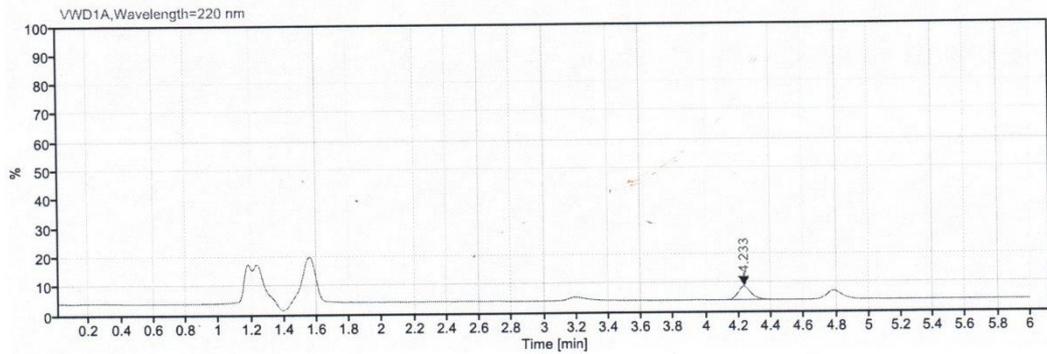
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.229	MM m	0.08	4.03	0.78		1.17513	14792.50204
Sum			4.03				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

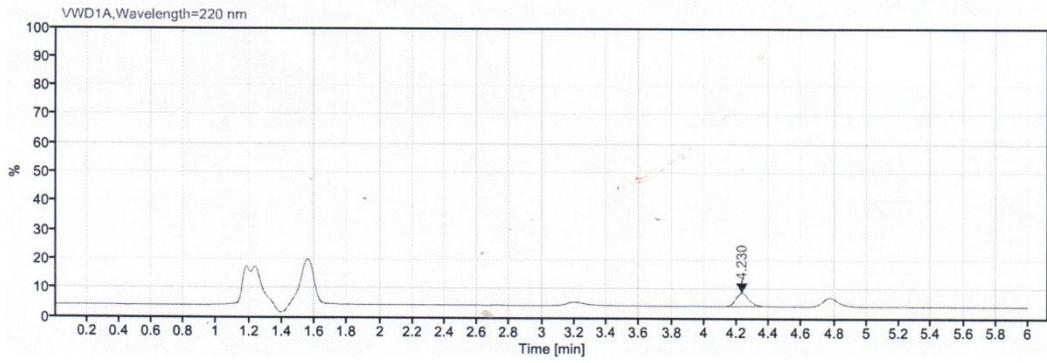
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.240	MM m	0.08	4.10	0.79		1.17163	14542.75696
Sum			4.10				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

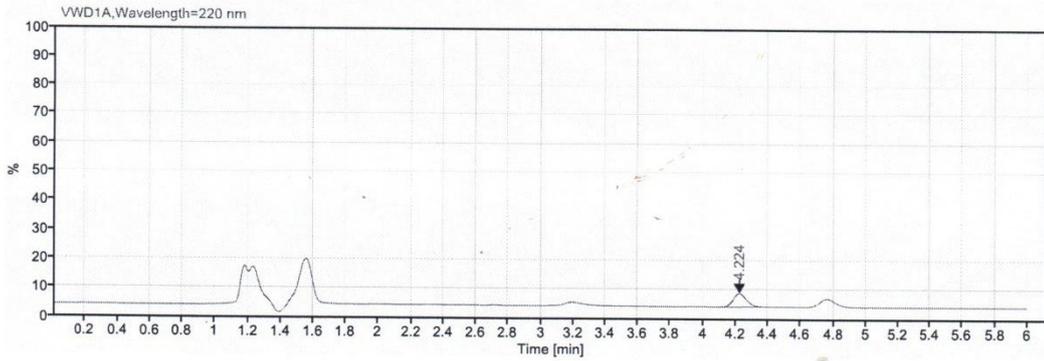
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.233	MM m	0.09	6.07	1.08		1.20234	13224.05395
Sum			6.07				

ANNEXES



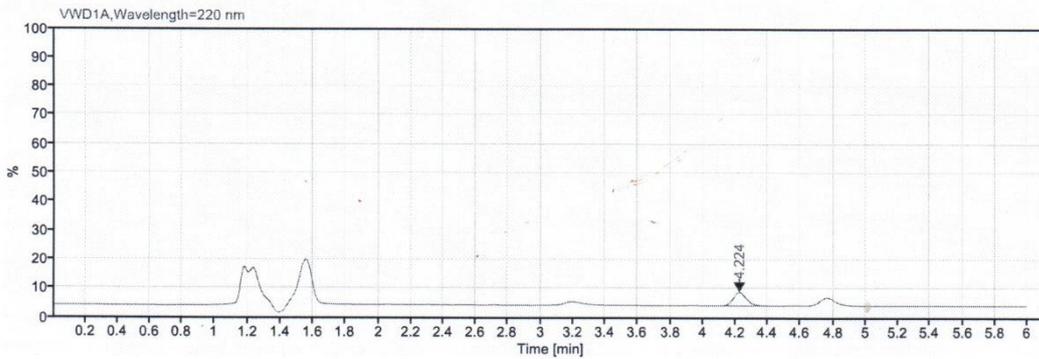
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.230	MM m	0.08	5.88	1.07		1.17973	13504.98201
Sum			5.88				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

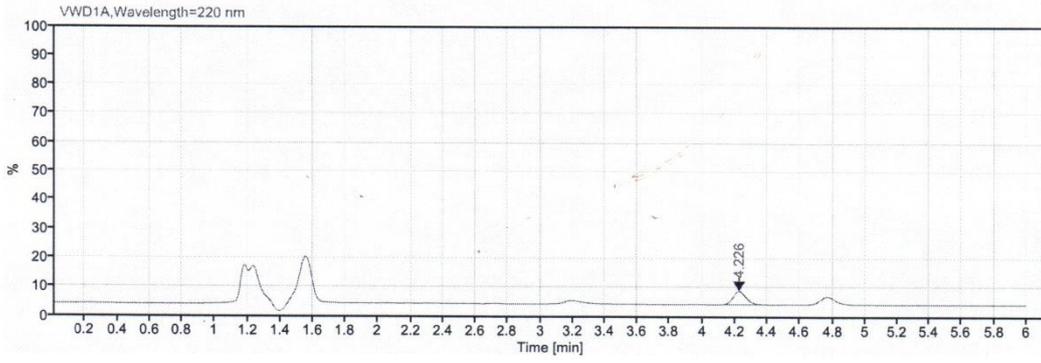
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.224	MM m	0.08	5.91	1.07		1.20599	13471.71237
Sum			5.91				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

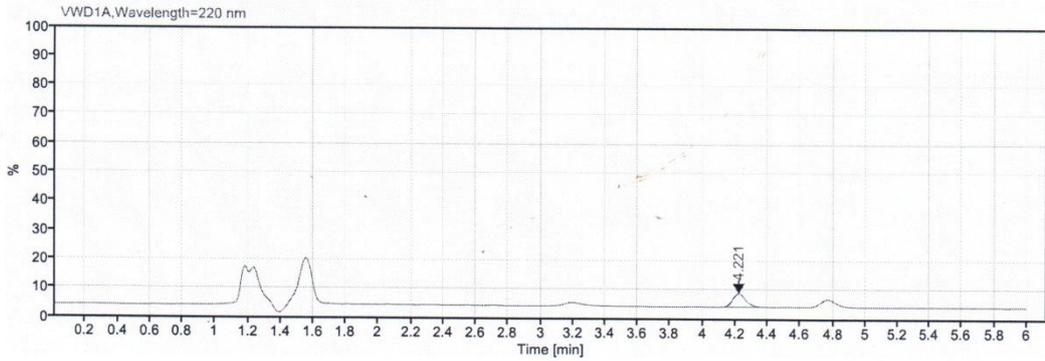
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.224	MM m	0.09	6.07	1.08		1.18274	13318.02015
Sum			6.07				

ANNEXES



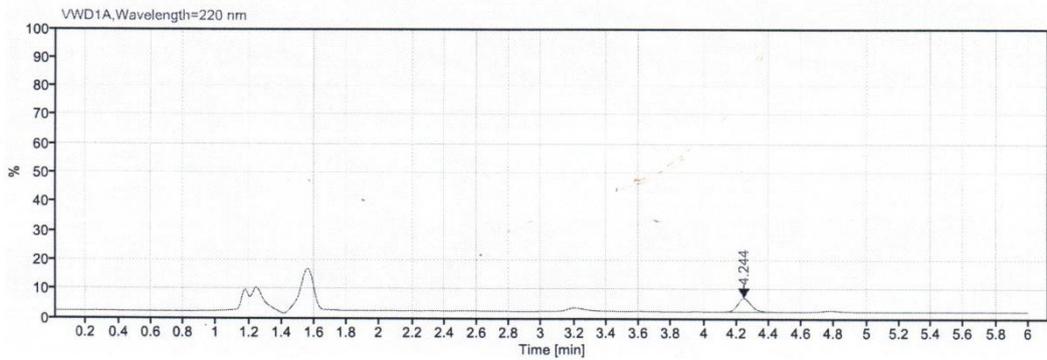
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.226	MM m	0.08	5.88	1.07		1.18882	13545.96180
Sum			5.88				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

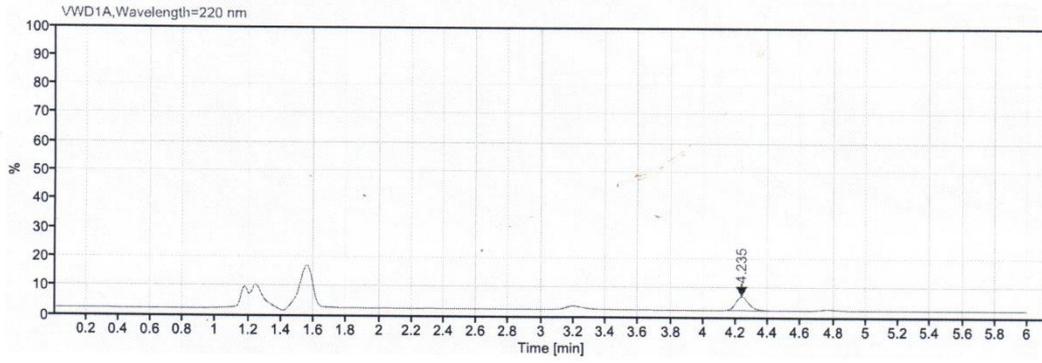
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.221	MM m	0.08	5.83	1.07		1.22406	13620.25886
Sum			5.83				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

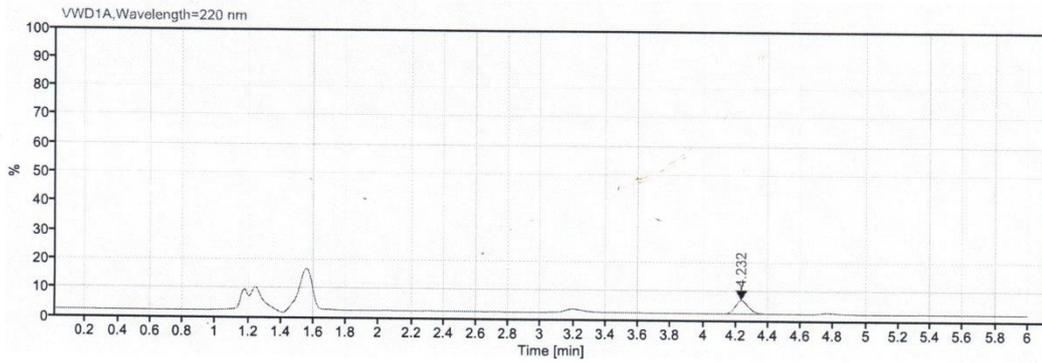
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.244	MM m	0.09	8.20	1.44		1.21667	13227.90835
Sum			8.20				

ANNEXES



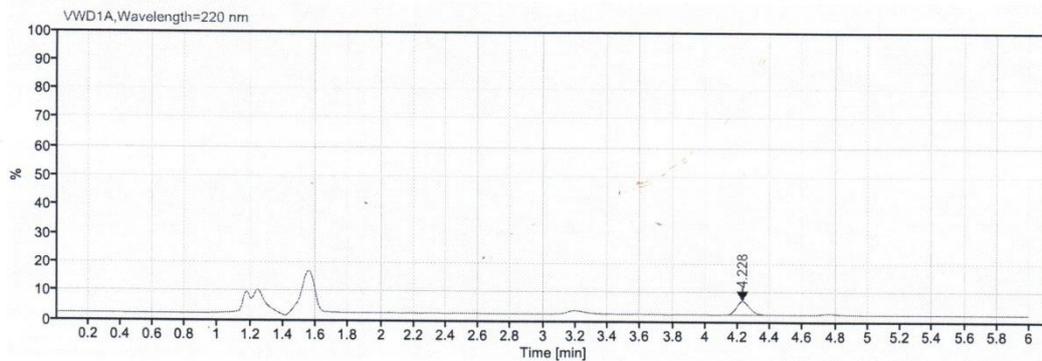
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.235	MM m	0.09	8.05	1.44		1.21290	13408.76008
Sum			8.05				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

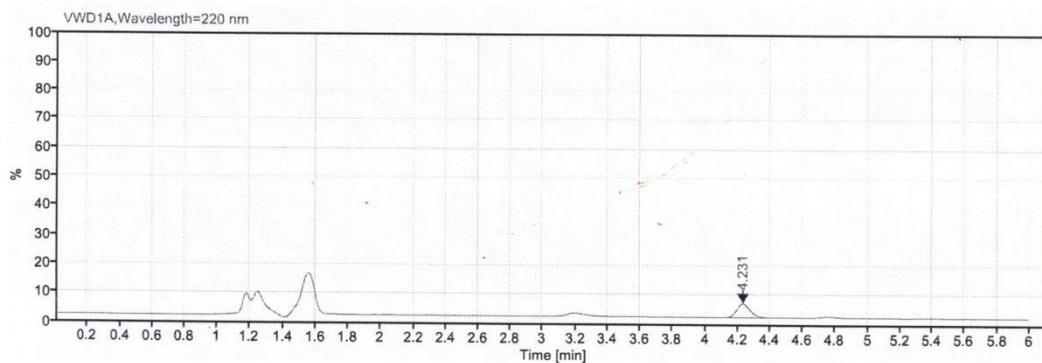
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.232	MM m	0.09	8.22	1.45		1.19443	13206.08957
Sum			8.22				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

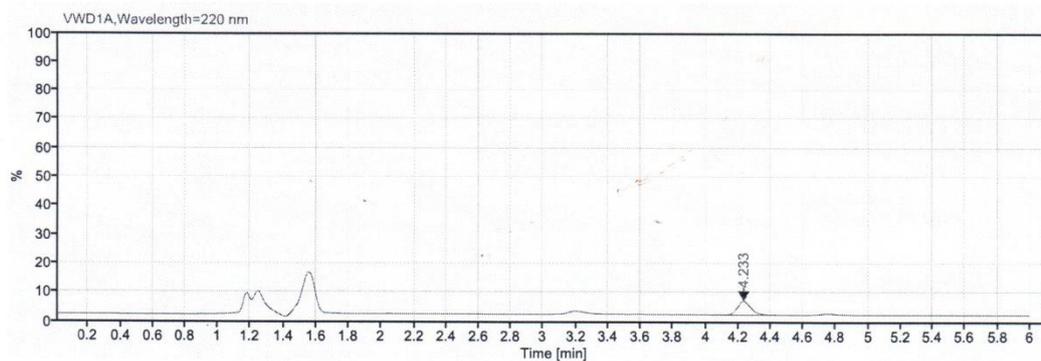
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.228	MM m	0.08	7.92	1.44		1.18343	13510.86260
Sum			7.92				

ANNEXES



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.231	MM m	0.09	8.13	1.44		1.22096	13264.54390
Sum			8.13				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

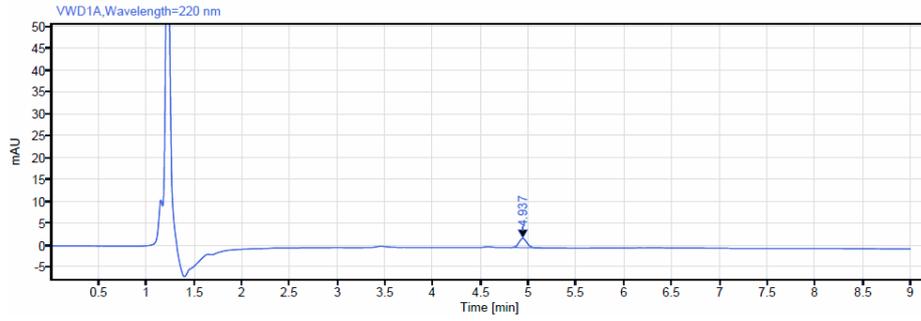
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.233	MM m	0.09	8.29	1.45		1.20684	13130.73399
Sum			8.29				

4.3. Comprimés EPILKINE CHRONO® :

	Standard 1	Standard 2	Standard 3	Standard 4	Standard 5	Moyenne
Surface témoin	12,28	12,12	12,25	12,31	12,13	12,2
Temps de rétention (min)	4,937	4,939	4,940	4,939	4,942	4,939

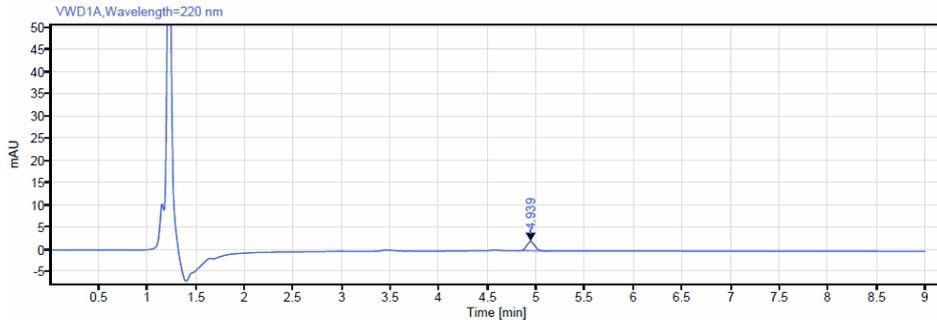
Tableau : La surface témoin et le temps de rétention des standards utilisée dans le test de dissolution des comprimés d'EPILKINE CHRONO®.

ANNEXES



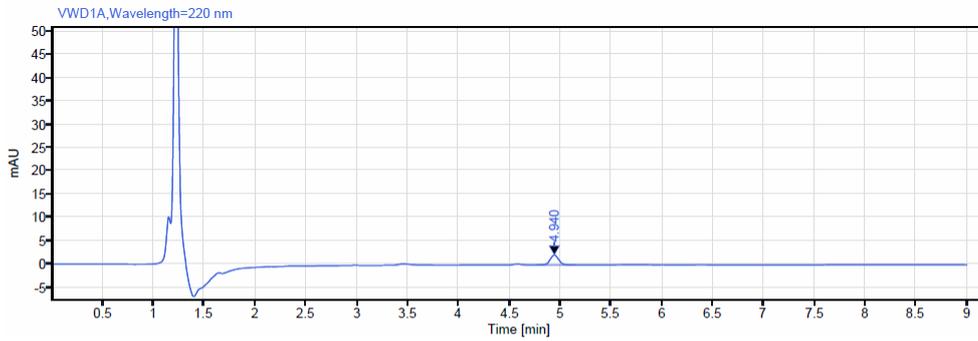
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.937		BBA	0.34	12.25	2.13	1.02286	16821.45544
Sum				12.25			



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

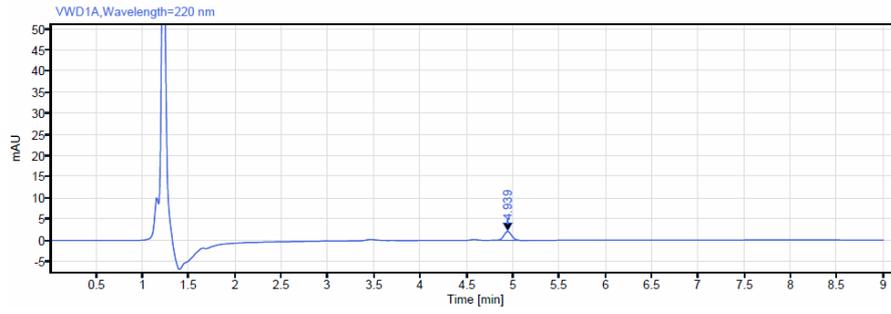
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.939		BB	0.33	12.12	2.11	1.02138	16907.86120
Sum				12.12			



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

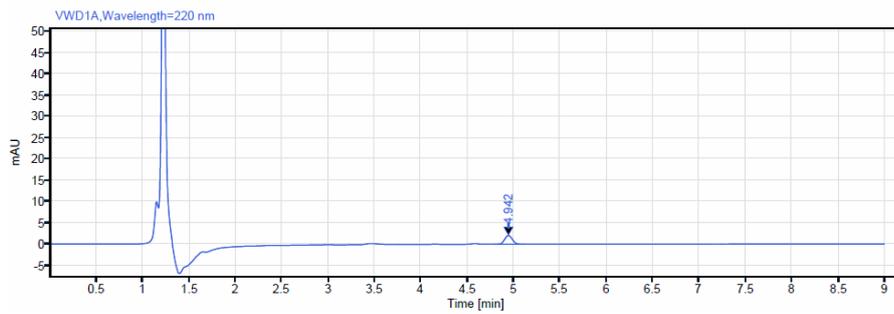
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.940		MB m	0.09	12.25	2.12	1.06206	16864.37576
Sum				12.25			

ANNEXES



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.939		MB m	0.09	12.31	2.12	1.04539	16772.20902
			Sum	12.31			



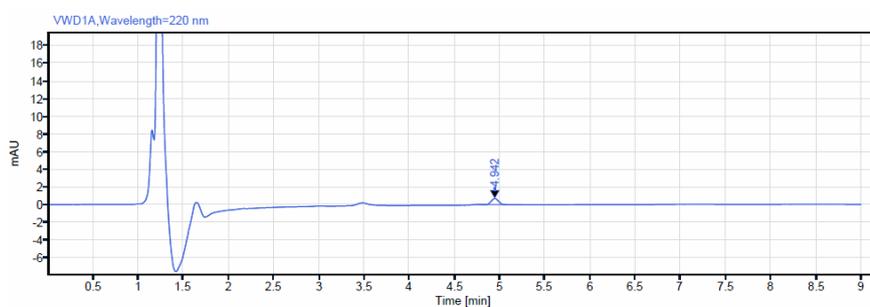
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.942		BB	0.34	12.13	2.11	1.05737	16863.76830
			Sum	12.13			

ANNEXES

N° de comprimé	Paramètres	Après 1h	Après 3h	Après 6h	Après 12h
1	masse	775,4			
	Aire de pic	3,75	8,12	12,74	16,96
	Teneur	22,68	48,02	73,63	95,74
2	masse	783			
	Aire de pic	3,97	8,31	12,74	17,11
	Teneur	24,01	49,15	73,63	96,59
3	masse	789,5			
	Aire de pic	3,84	8,2	12,69	16,57
	Teneur	23,23	48,49	73,34	93,54
4	masse	782,7			
	Aire de pic	4,14	8,29	12,79	15,99
	Teneur	25,04	49,03	73,92	90,27
5	masse	795,7			
	Aire de pic	3,96	8,37	13,42	16,44
	Teneur	23,95	49,50	77,56	92,81
6	masse	793,9			
	Aire de pic	3,98	8,41	12,92	17,08
	Teneur	24,07	49,74	74,67	96,42
Normes		20%-30%	30%-50%	50%-80%	≥ 80%

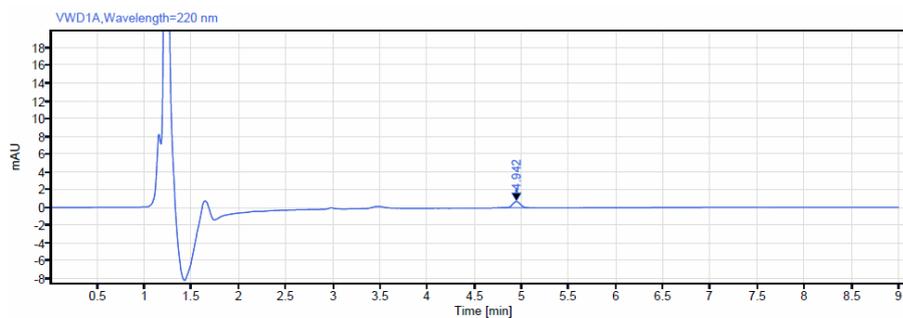
Tableau : Les résultats de test de dissolution des comprimés d'EPILKINE CHRONO®.



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

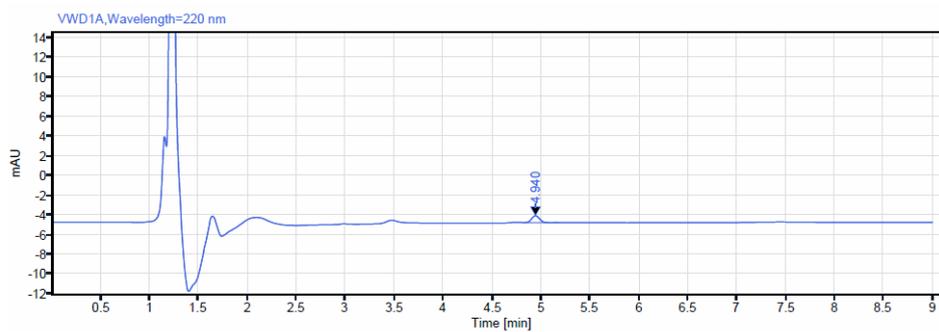
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.942		MM m	0.08	3.75	0.70	1.06836	17771.84615
			Sum	3.75			

ANNEXES



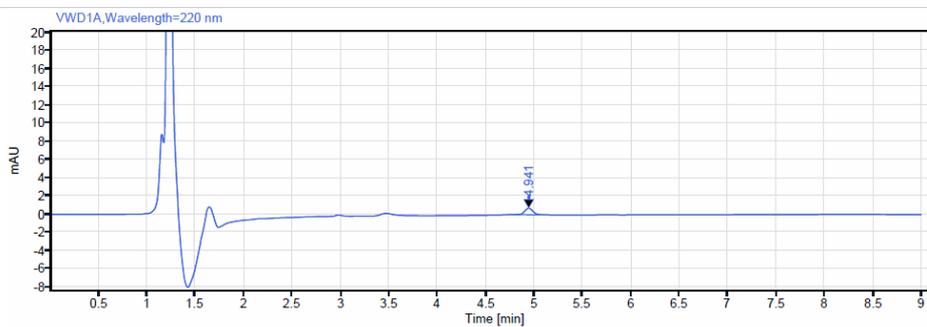
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.942		MM m	0.09	3.97	0.71	1.04832	17323.33351
Sum				3.97			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

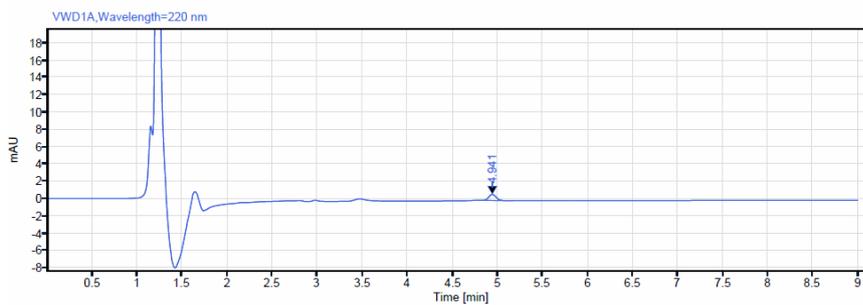
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.940		MM m	0.08	3.84	0.71	1.06008	17751.40551
Sum				3.84			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

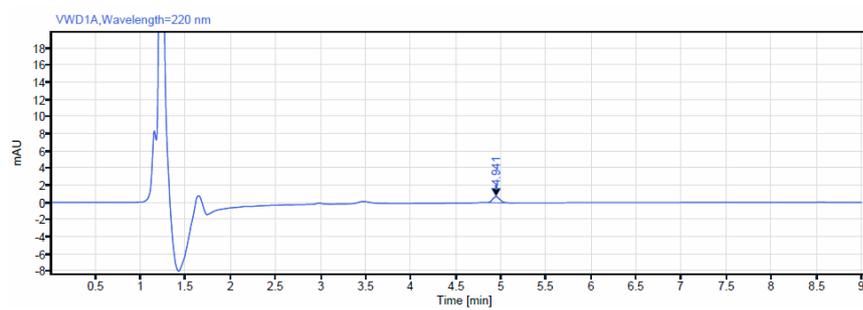
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.941		MM m	0.09	4.14	0.72	1.03423	16919.30395
Sum				4.14			

ANNEXES



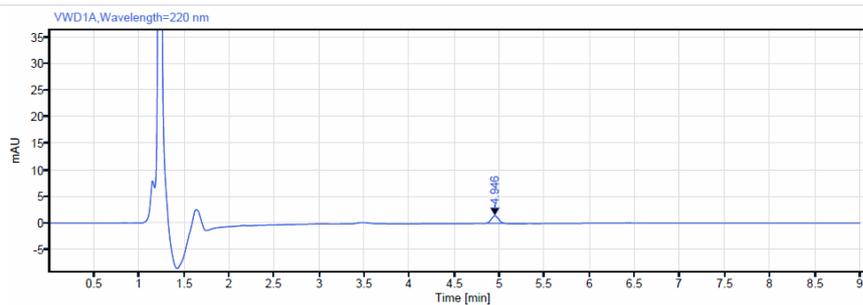
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.941		MM m	0.09	3.96	0.71	1.05302	17279.42494
Sum				3.96			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

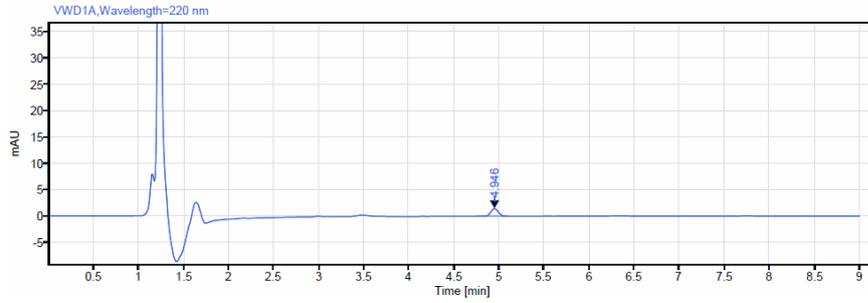
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.941		MM m	0.09	3.98	0.71	1.06918	17329.61919
Sum				3.98			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

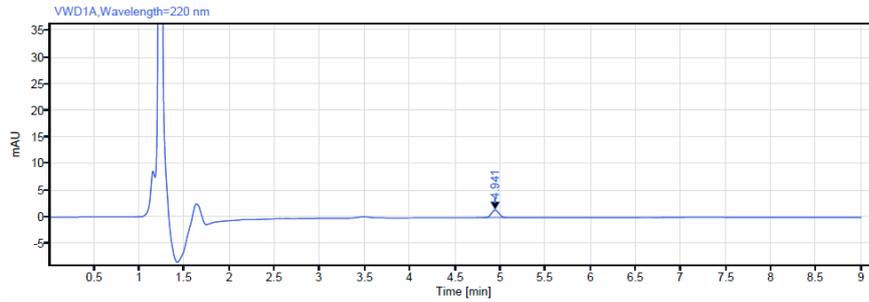
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.946		MM m	0.09	8.12	1.43	1.05904	16875.06950
Sum				8.12			

ANNEXES



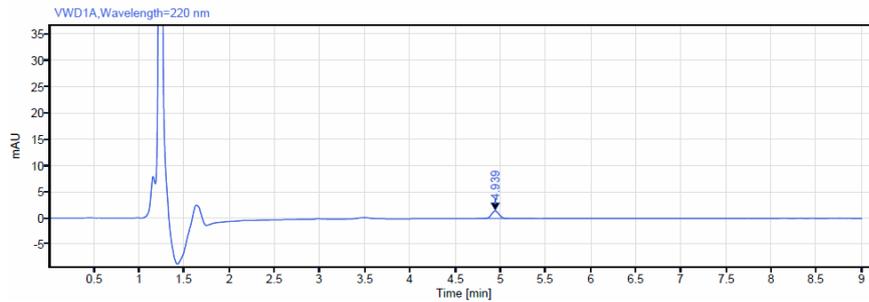
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.946		MM m	0.09	8.31	1.45	1.03837	16792.14551
Sum				8.31			



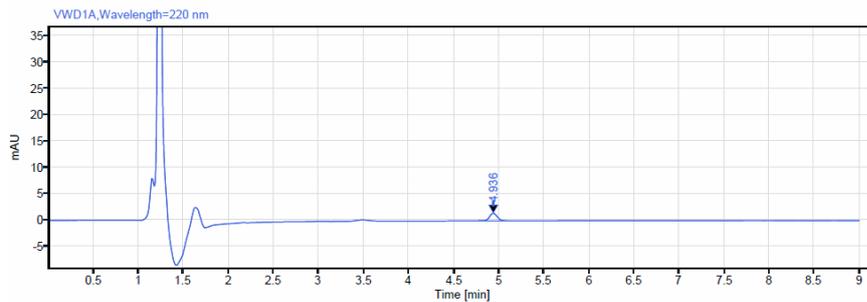
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.941		MM m	0.09	8.20	1.44	1.07682	16866.57034
Sum				8.20			



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

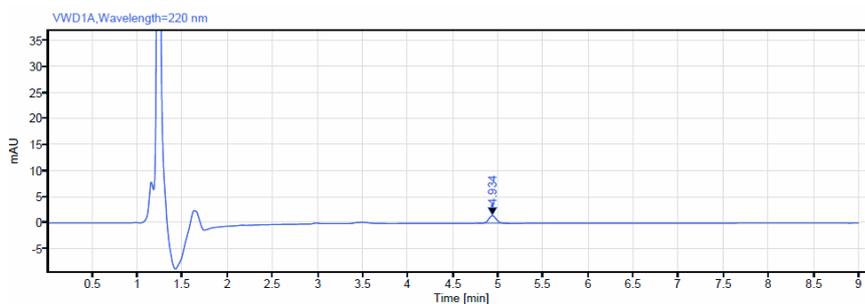
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.939		MM m	0.09	8.29	1.45	1.04682	16928.60367



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

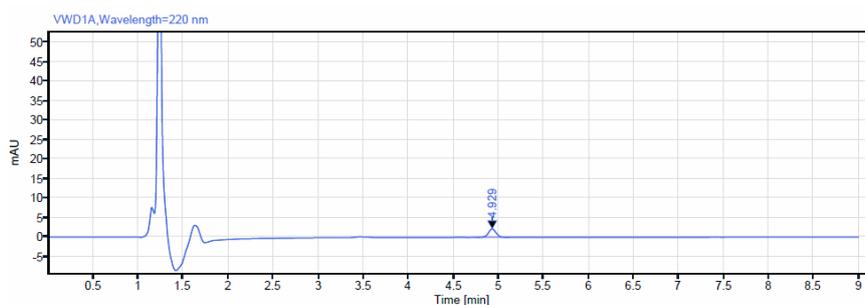
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.936		MM m	0.09	8.37	1.45	1.04886	16735.60427
Sum				8.37			

ANNEXES



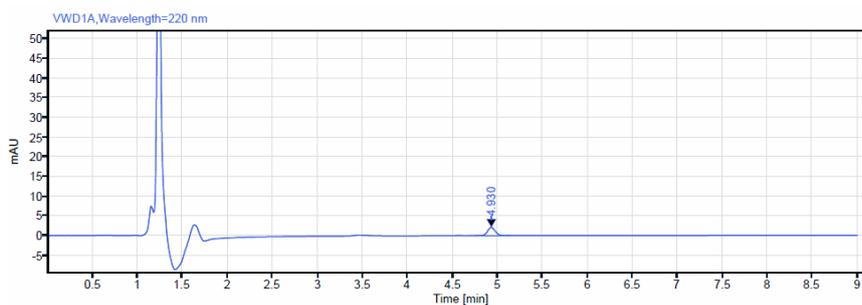
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.934		MM m	0.09	8.41	1.45	1.03580	16771.89984
Sum				8.41			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

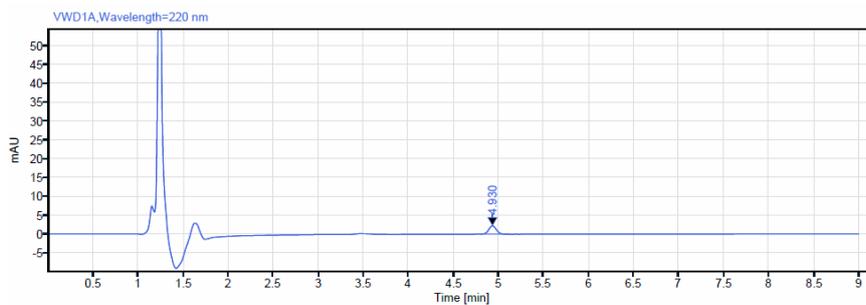
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.929		MB m	0.09	12.74	2.15	1.01486	16432.52993
Sum				12.74			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

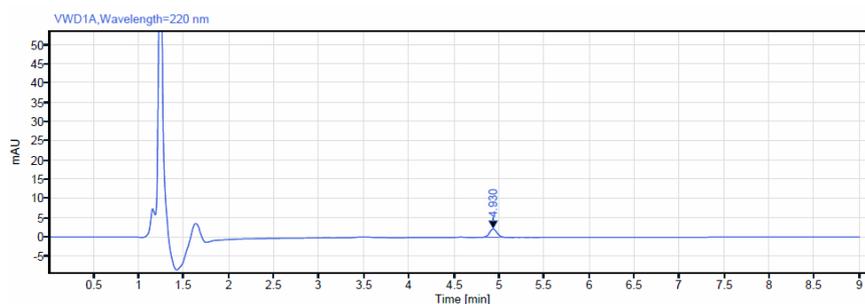
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.930		BB	0.47	12.74	2.13	1.05793	16366.38113
Sum				12.74			

ANNEXES



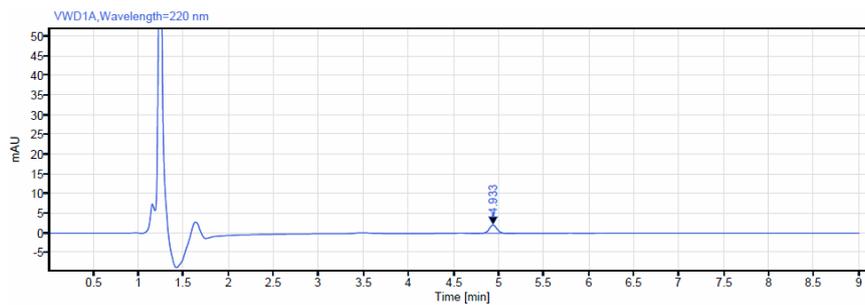
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.930		MM m	0.09	12.79	2.22	1.02787	16750.95840
Sum				12.79			



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

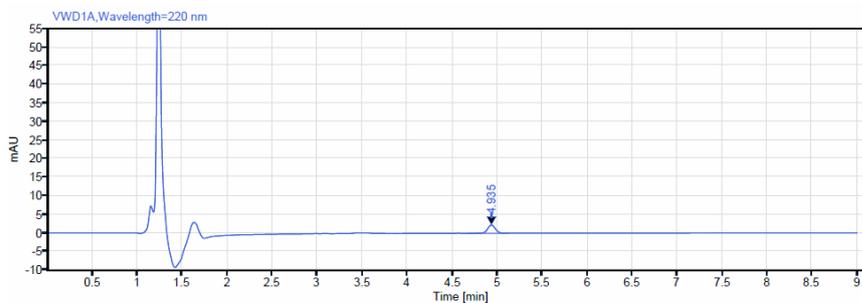
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.930		MB m	0.09	12.92	2.20	1.04629	16500.06478
Sum				12.92			



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

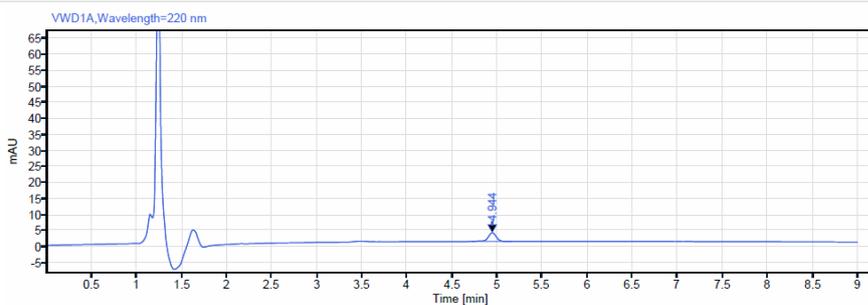
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.933		BB	0.49	12.69	2.12	1.04835	16317.90767
Sum				12.69			

ANNEXES



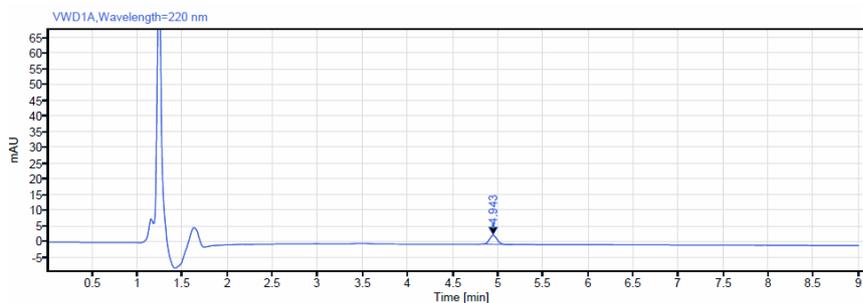
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.935		BB	0.46	13.42	2.25	1.06098	16349.96689
Sum				13.42			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

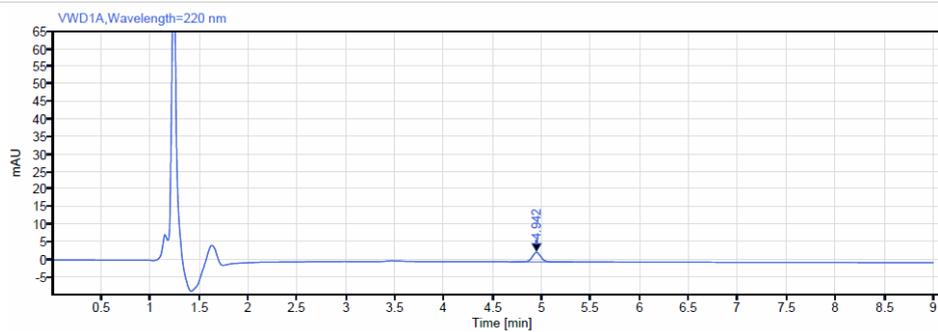
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.944		MB m	0.09	16.96	2.74	0.84847	16166.43475
Sum				16.96			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

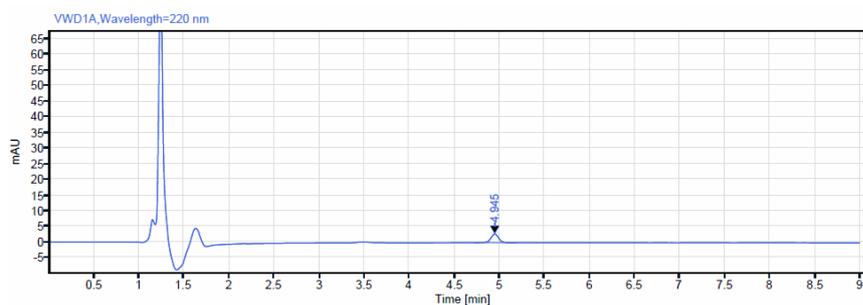
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.943		MB m	0.09	17.11	2.89	1.02158	16385.03022
Sum				17.11			

ANNEXES



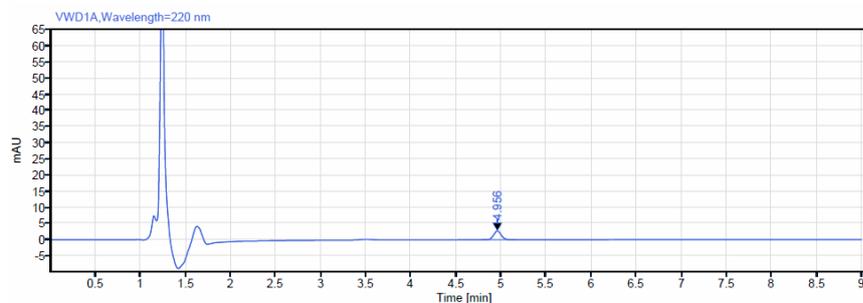
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.942		BM m	0.09	16.57	2.74	1.02726	16188.21966
Sum				16.57			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

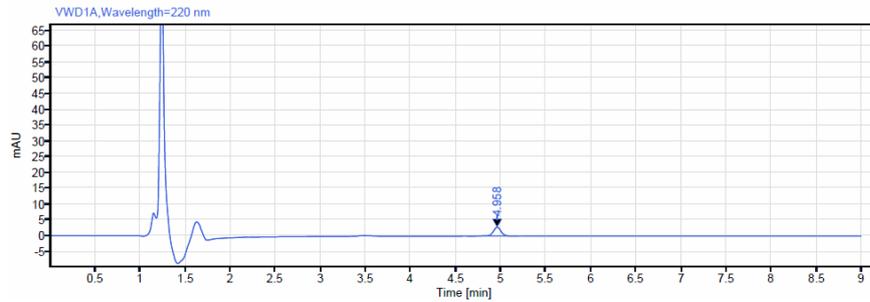
RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.945		MB m	0.09	17.08	2.81	1.01216	16202.03356
Sum				17.08			



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.956		MB m	0.09	15.99	2.70	1.06673	16432.96491
Sum				15.99			

ANNEXES



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Peak Resolution USP	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.958		MB m	0.09	16.44	2.79	1.03459	16502.21536
Sum				16.44			

4.4. Demi-comprimés d'EPILKINE CHRONO® :

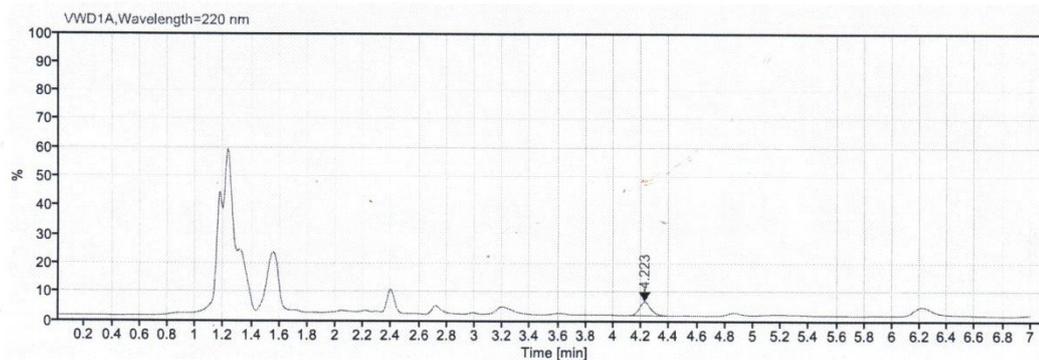
Remarque :

Le standard c'est le même que les demi-comprimés de DEPAKINE CHRONO®

N° de demi-comprimé	Paramètres	Après 1h	Après 3h	Après 6h	Après 12h
1	masse	376,4			
	Aire de pic	2,34	4,46	6,57	8,35
	Teneur	27,5	51,26	73,8	45,81
2	masse	374			
	Aire de pic	2,28	4,51	6,15	8,31
	Teneur	26,8	51,84	69,08	45,59
3	masse	394,5			
	Aire de pic	2,21	4,7	6,12	8,38
	Teneur	25,98	54,02	68,74	45,97
4	masse	411,1			
	Aire de pic	2,43	4,36	6,54	8,39
	Teneur	28,56	50,12	73,46	46,03
5	masse	418,6			
	Aire de pic	2,36	4,03	6,1	8,41
	Teneur	27,74	46,32	68,52	46,14
6	masse	350,4			
	Aire de pic	2,2	4,34	6,14	8,39
	Teneur	12,93	49,88	68,96	46,03
Normes		20%-30%	30%-50%	50%-80%	≥ 80%

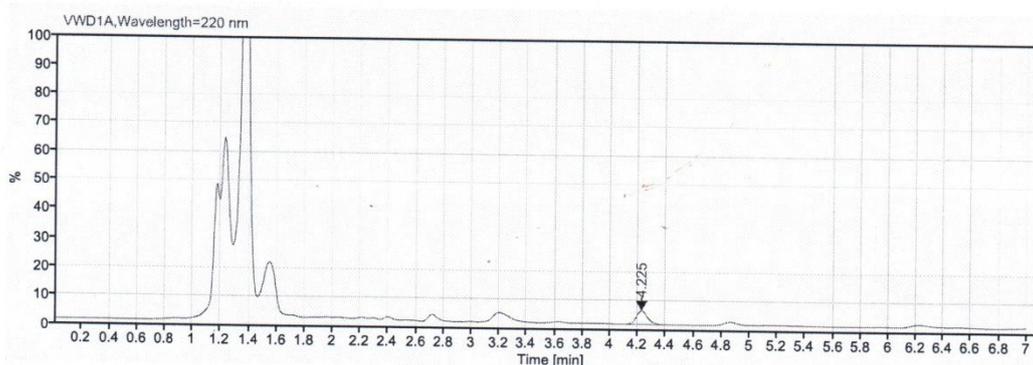
ANNEXES

Tableau : Les résultats de test de dissolution des demi-comprimés d'EPILKINE CHRONO®.



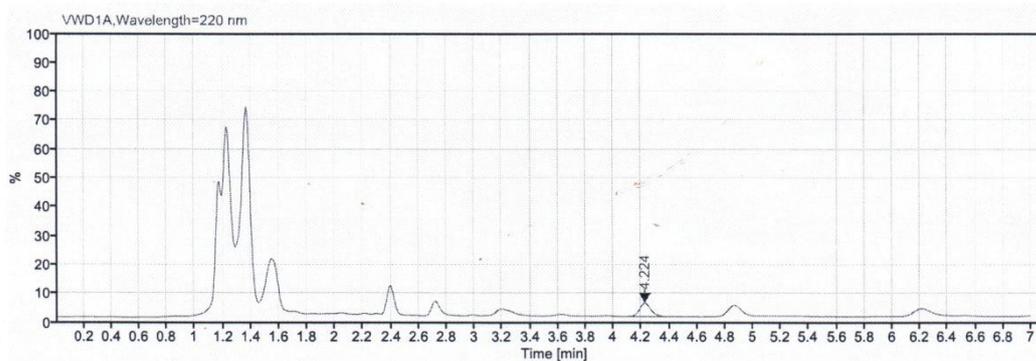
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.223	MM m	0.09	2.34	0.42		1.16842	13300.60264
		Sum	2.34				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

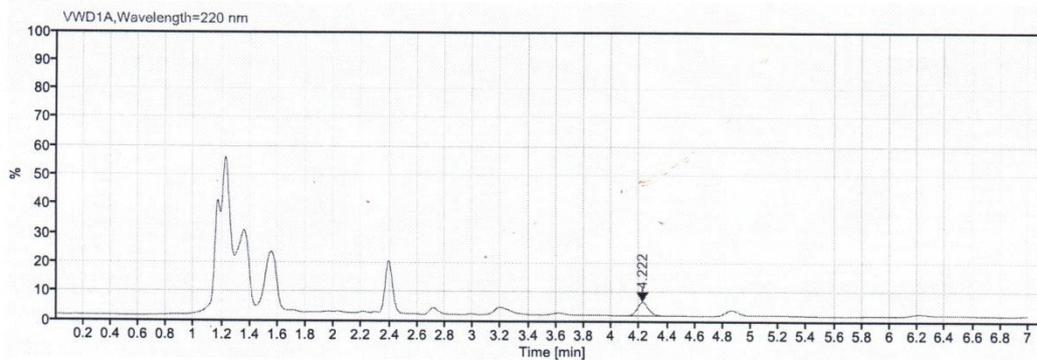
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.225	MM m	0.09	2.28	0.40		1.16176	13332.61605
		Sum	2.28				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

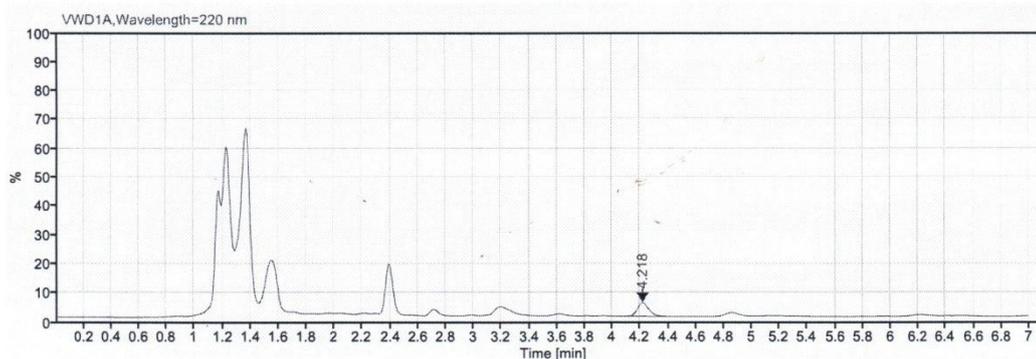
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.224	MM m	0.09	2.21	0.39		1.15772	13282.21088
		Sum	2.21				

ANNEXES



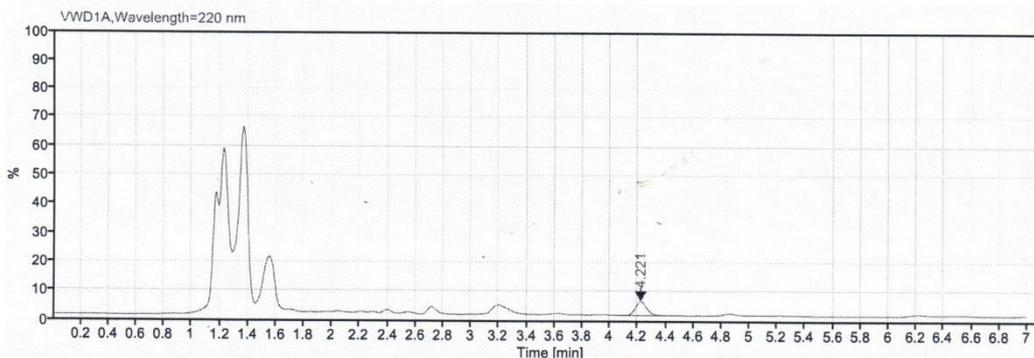
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.222	MM m	0.08	2.43	0.44		1.17183	13511.03818
		Sum	2.43				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

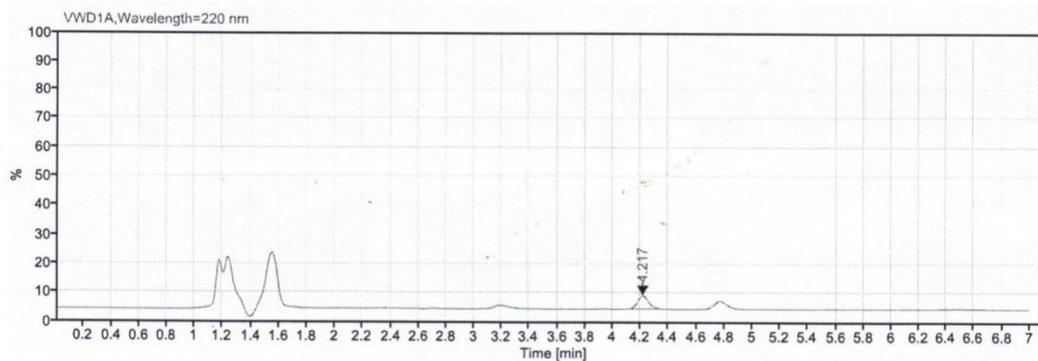
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.218	MM m	0.09	2.36	0.42		1.14885	13265.86857
		Sum	2.36				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

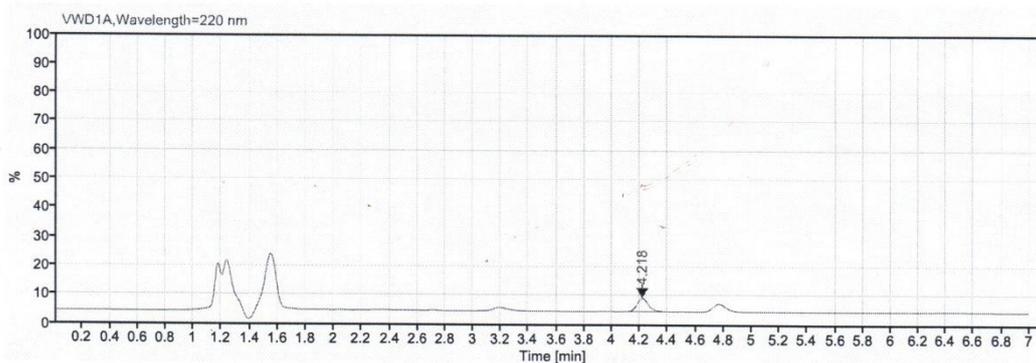
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.221	MM m	0.09	2.20	0.39		1.17492	13401.52917
		Sum	2.20				

ANNEXES



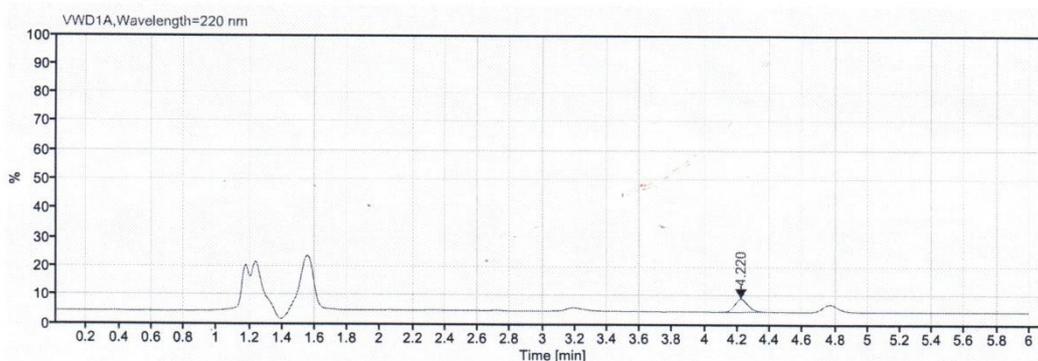
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.217	MM m	0.08	4.46	0.82		1.19071	13717.66848
Sum			4.46				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

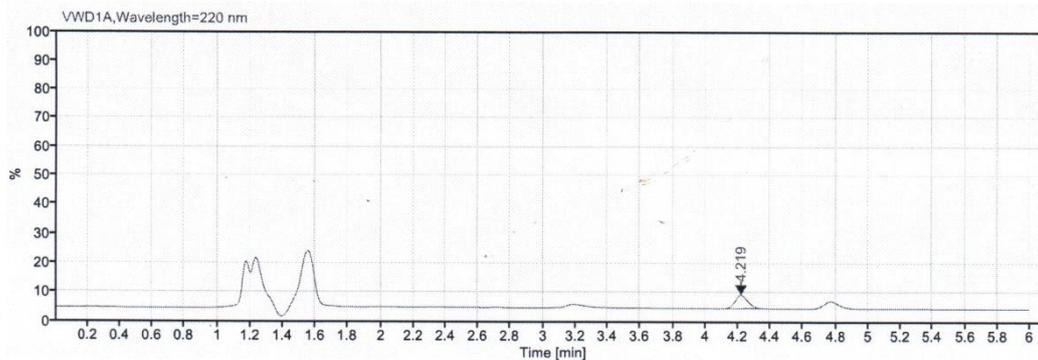
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.218	MM m	0.08	4.51	0.82		1.21558	13654.95967
Sum			4.51				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

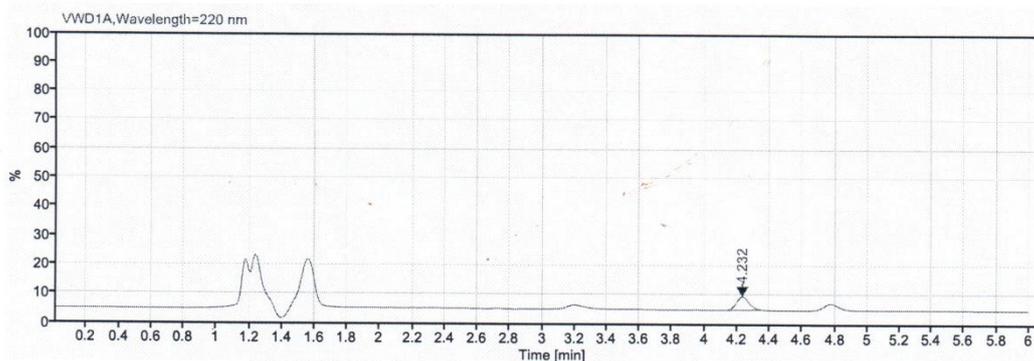
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.220	MM m	0.09	4.70	0.83		1.20168	13176.06265
Sum			4.70				

ANNEXES



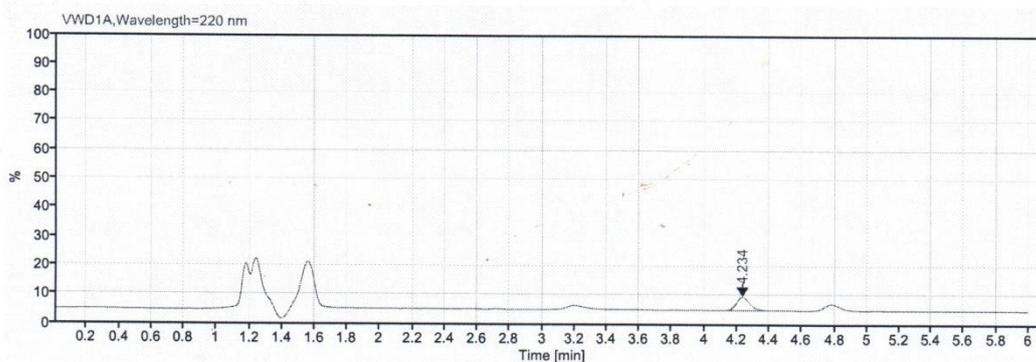
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.219	MM m	0.08	4.36	0.81		1.19295	13882.88208
Sum			4.36				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

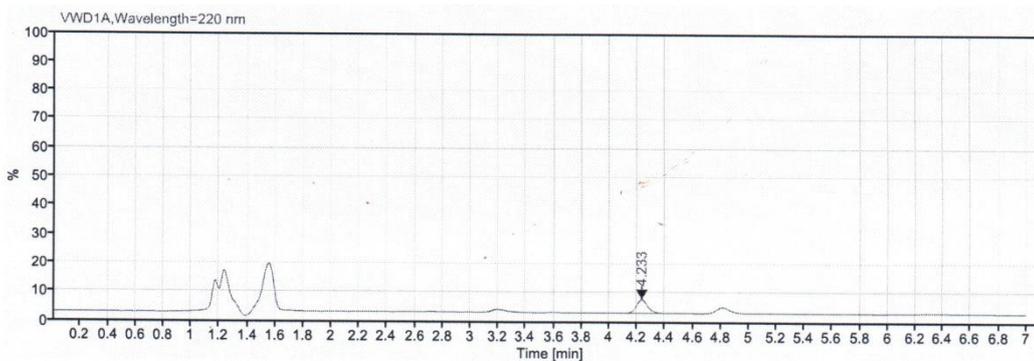
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.232	MM m	0.08	4.03	0.75		1.17575	13754.68608
Sum			4.03				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

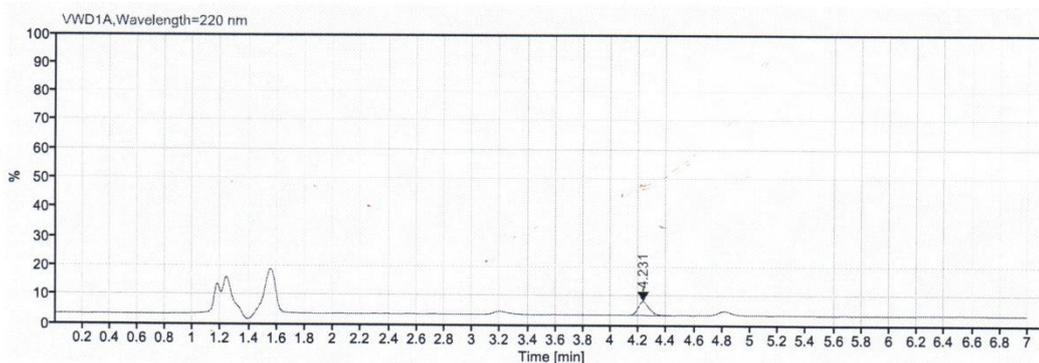
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.234	MM m	0.09	4.34	0.77		1.16910	13293.57384
Sum			4.34				

ANNEXES



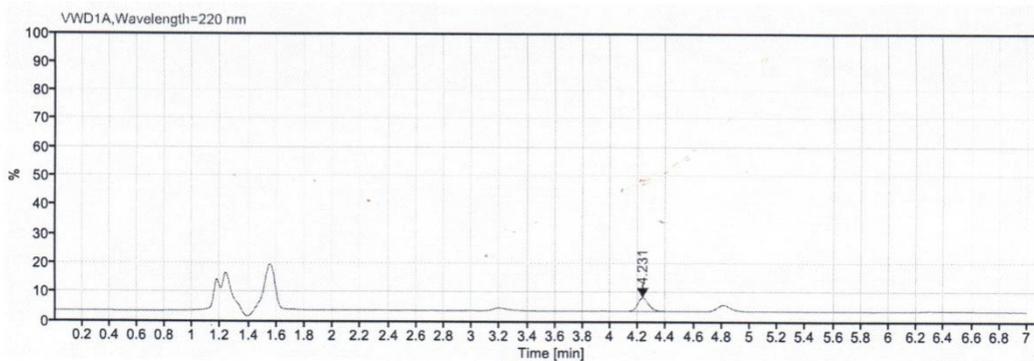
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.233	MM m	0.08	6.57	1.19		1.19319	13681.96804
Sum			6.57				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

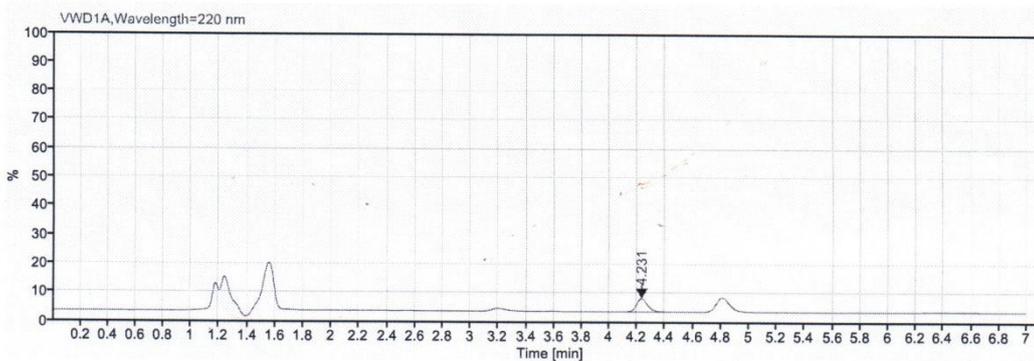
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.231	MM m	0.08	6.15	1.11		1.18371	13802.73271
Sum			6.15				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

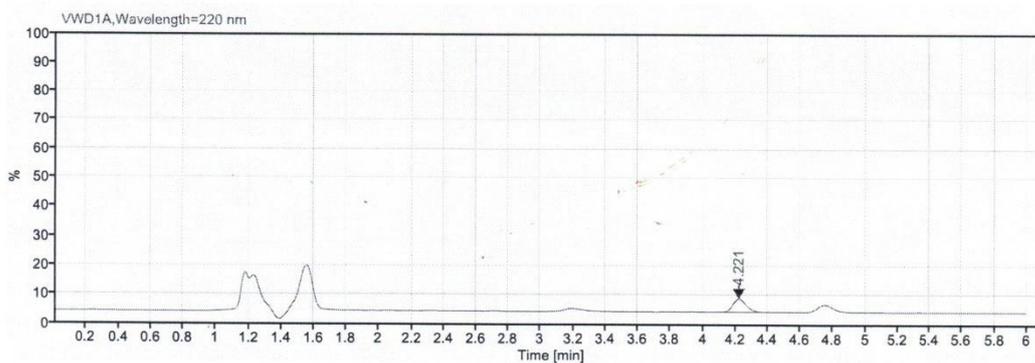
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.231	MM m	0.08	6.12	1.11		1.18069	13737.48336
Sum			6.12				

ANNEXES



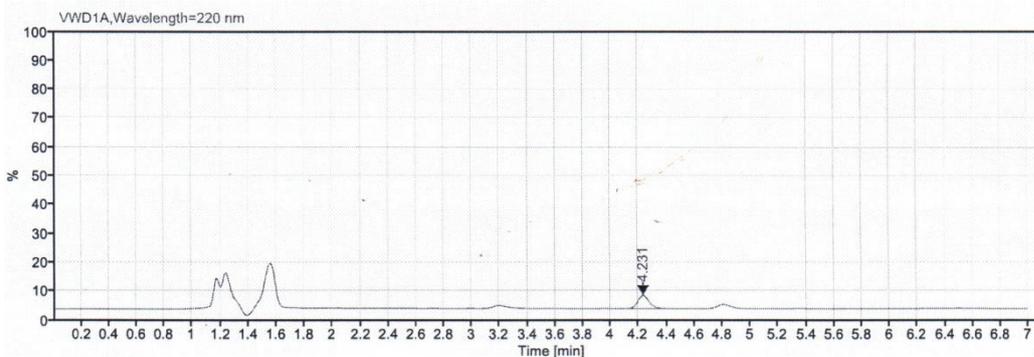
Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.231	MM m	0.08	6.54	1.19		1.17284	13856.86675
Sum			6.54				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

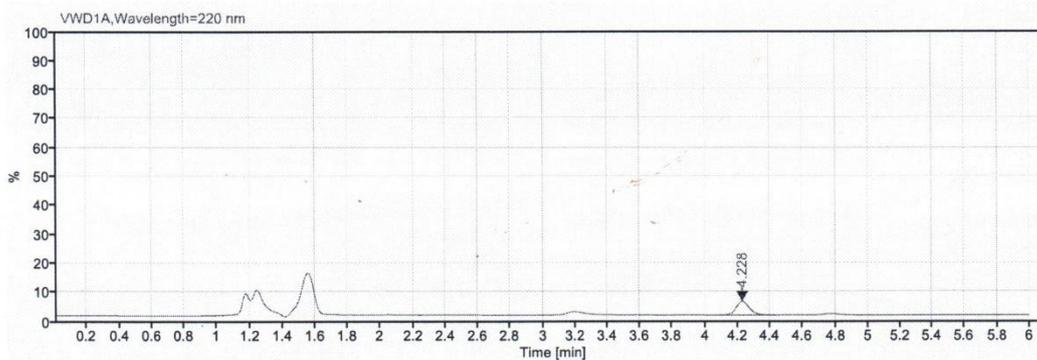
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.221	MM m	0.09	6.10	1.08		1.23043	13128.41047
Sum			6.10				



Signal: VWD1A, Wavelength=220 nm

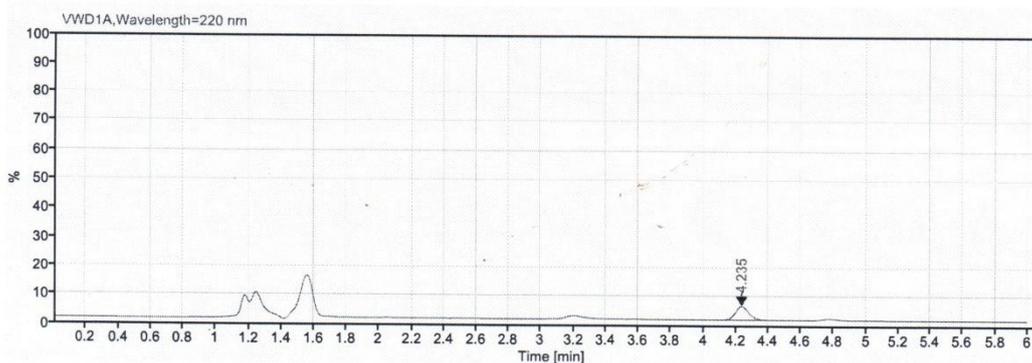
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.231	MM m	0.09	6.14	1.10		1.20106	13667.40246
Sum			6.14				

ANNEXES



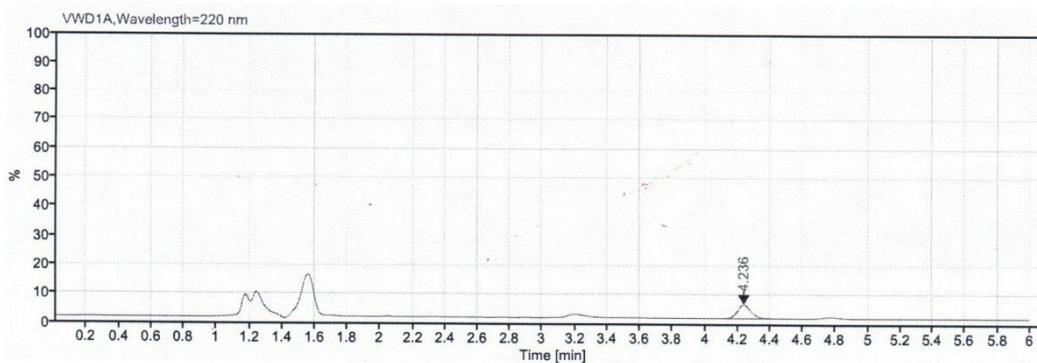
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.228	MM m	0.09	8.35	1.48		1.14495	13361.54686
Sum			8.35				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

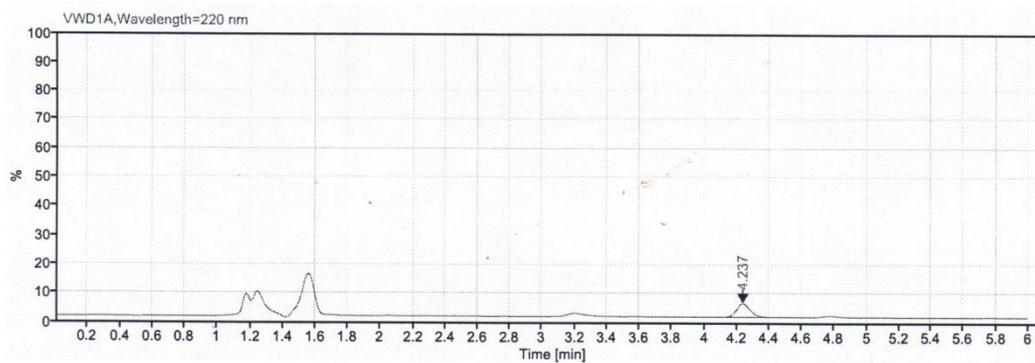
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.235	MM m	0.09	8.31	1.46		1.15234	13212.19213
Sum			8.31				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

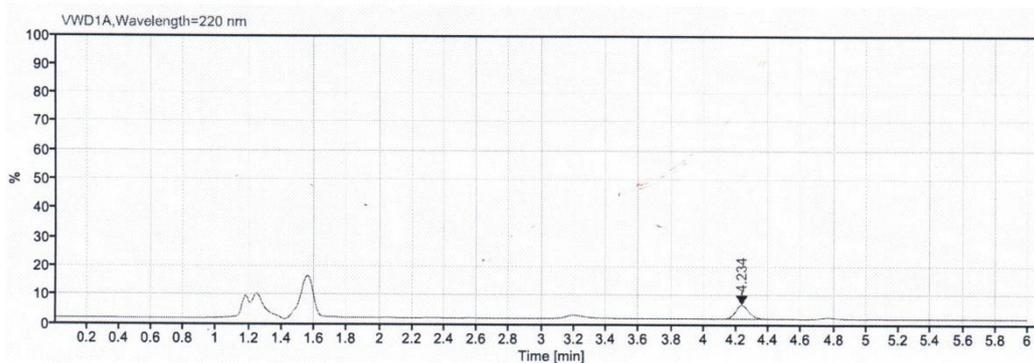
RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.236	MM m	0.09	8.38	1.47		1.16372	13325.10635
Sum			8.38				

ANNEXES



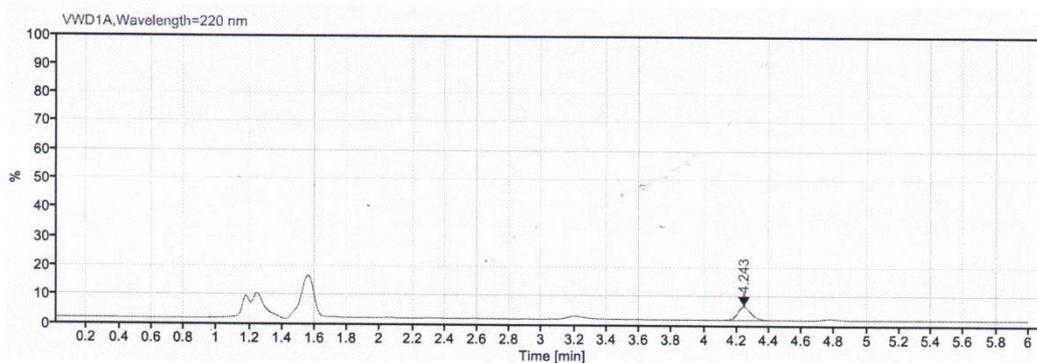
Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.237	MM m	0.09	8.39	1.47		1.17657	13176.74313
Sum			8.39				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.234	MM m	0.09	8.41	1.48		1.14493	13335.44527
Sum			8.41				



Signal: VWD1A,Wavelength=220 nm

RT [min]	Type	Width [min]	Area	Height	Peak Resolution USP	Peak Tail Factor	Peak Theoretical Plates USP
4.243	MM m	0.09	8.39	1.47		1.15388	13254.91372
Sum			8.39				

ANNEXES

5. Résultats de l'uniformité des préparations unidoses par variation de masse :

5.1. Calcul de la valeur d'acceptation de DEPAKINE CHRONO® :

A- Coupé à la main :

N° Cp	Masse individuelle en mg (W_i)	Dosage moyen en% (A)	Teneur en % (X_i)
1/2 Cp1	398,5	48,22	50,614
1/2 Cp2	375,5		47,693
1/2 Cp3	382,6		48,595
1/2 Cp4	376,5		47,820
1/2 Cp5	382		48,518
1/2 Cp6	369,8		46,969
1/2 Cp7	373		47,375
1/2 Cp8	378,1		48,023
1/2 Cp9	377,2		47,909
1/2 Cp10	383,3		48,684
Moyenne	37,65		48,220

Tableau :Teneur individuelle estimée des demi-comprimés de DEPAKINE CHRONO® coupé à la main.

A- Coupé avec un coupe-comprimé :

N° Cp	Masse individuelle en mg (W_i)	Dosage moyen en% (A)	Teneur en % (X_i)
1/2 Cp1	390	48,13	48,808
1/2 Cp2	371,6		46,506
1/2 Cp3	375,4		46,981
1/2 Cp4	402,7		50,398
1/2 Cp5	405,4		50,736
1/2 Cp6	342,1		42,814
1/2 Cp7	367,9		46,043
1/2 Cp8	426		53,314
1/2 Cp9	364,7		45,642
1/2 Cp10	400		50,060
Moyenne	384,58		48,130

Tableau :Teneur individuelle estimée des demi-comprimés de DEPAKINE CHRONO® coupé avec un coupe-comprimé.

ANNEXES

5.2. Calcule de la valeur d'acceptation d'EPILKINE CHRONO® :

A- Coupé à la main :

N° Cp	Masse individuelle en mg (W_i)	Dosage moyen en% (A)	Teneur en % (X_i)
1/2 Cp1	407,1	50,86	50,506
1/2 Cp2	395,3		49,042
1/2 Cp3	411,6		51,065
1/2 Cp4	405,7		50,333
1/2 Cp5	418,9		51,970
1/2 Cp6	424,5		52,665
1/2 Cp7	431,6		53,546
1/2 Cp8	401,7		49,836
1/2 Cp9	402		49,874
1/2 Cp10	401,1		49,762
Moyenne	409,95		50,860

Tableau : Teneur individuelle estimée des demi-comprimés d'EPILKINE CHRONO® coupé à la main.

A- Coupé avec un coupe-comprimé :

N° Cp	Masse individuelle en mg (W_i)	Dosage moyen en% (A)	Teneur en % (X_i)
1/2 Cp1	417,4	51,27	54,464
1/2 Cp2	418,6		54,621
1/2 Cp3	423,8		55,299
1/2 Cp4	419,7		54,764
1/2 Cp5	352,4		45,983
1/2 Cp6	376,7		49,154
1/2 Cp7	405,4		52,898
1/2 Cp8	401,1		52,337
1/2 Cp9	366,6		47,836
1/2 Cp10	347,5		45,343
Moyenne	392,92		51,270

Tableau: Teneur individuelle estimée des demi-comprimés d'EPILKINE CHRONO® coupé avec un coupe-comprimé.

Résumé

A l'heure actuel en Algérie le fractionnement des comprimés sécables gagne de plus en plus en ampleur à cause de leur intérêt pharmaco-économique et pour couvrir les besoins des malades en dose plus faible ; l'objectif de notre travail est d'évaluer l'intégrité des fractions et l'impact de la libération prolongée sur les comprimés sécables à marge thérapeutique étroite.

Ce travail est introduit par une partie théorique définissant les comprimés et la libération prolongé d'une façon générale puis l'impact de la marge thérapeutique étroite sur la sécabilité en prenant l'acide valproïque comme sujet de notre étude.

Dans la partie pratique, on a étudié selon la pharmacopée européenne la sécabilité de l'EPILKINE® CHRONO 500mg et de son princeps DEPAKINE® CHRONO 500mg par l'évaluations des fractions des comprimés coupés à la main et ceux coupés au coupe-comprimé ; par la suite ces fractions sont contrôlées par les différents essais de contrôle exigés par la P.EU sur le comprimé entier : l'uniformité de masse, dosage moyen, l'uniformité des préparations unidose et enfin la dissolution afin d'établir un profil de libération du principe actif et la teneur en PA des demis comprimé pour les comparer avec les résultats des comprimés entier de l'EPILKINE® CHRONO 500mg et de son princeps DEPAKINE® CHRONO 500mg .

Les résultats de sécabilité obtenus étaient contre toute attente conforme pour les deux moyens de fractionnement par contre les résultats des fractions de comprimé coupé à la main était meilleurs, d'après les résultats de dosage moyen et de l'uniformité de préparation unidose ; la teneur en PA d'un demi comprimé présente réellement la demi dose (250mg) mais pour les résultats de dissolution, on remarque à quelques échéances des variabilités de libération qui dépassaient la norme avec un profil de libération progressif maintenue tout au long des 12h pour les deux formulation EPILKINE® CHRONO 500mg et DEPAKINE® CHRONO 500mg .

La sécabilité des comprimés est une pratique bénéfique mais nécessitant : un contrôle de qualité ; des études de stabilité des fractions, une réglementation plus stricte et surtout des études cliniques pour les formulations à libération prolongés d'index thérapeutique étroit.

Mots clés : Sécabilité- Comprimés sécables- Acide valproïque- Valproate de sodium- Libération prolongée-Marge thérapeutique étroite- Division/ fractionnement- Fraction- main/ Coupe-comprimés.

