

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

UNIVERSITE BLIDA 1

Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle



MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL

En Génie Des Procédés

Spécialité : Pharmacie Industrielle

DEVELOPPEMENT GALENIQUE D'UN COMPRIME
BICOUCHE COMPRENANT DEUX
PRINCIPESACTIFS ; TELMISARTAN ET
HYDROCHLOROTHIAZIDE

Par

BELHADJ Amina

BELMILOUD Zoheir

Encadrée par :

Mme HADJ ZIANE

Promotion 2016/2017

DEDICACE

*C'est avec profonde gratitude et sincères mots,
Que nous dédions ce modeste travail de fin d'étude
à
nos chers parents ; qui ont sacrifié leur vie pour
notre réussite et nous ont éclairé le chemin par
leurs conseils judicieux. Nous espérons qu'un jour,
nous pourrons leurs rendre un peu de ce qu'ils ont
fait pour nous, que dieu leur prête bonheur et longue vie.*

*Nous dédions aussi ce travail à nos frères et
sœurs, nos amis et à tous ceux qui nous sont chers.*

REMERCIEMENTS

Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente, d'un grand nombre de personnes, Nous souhaitons ici les en remercier.

Nous tenons d'abord à remercier très chaleureusement Mme KALADJI Racha pour sa disponibilité et son aide précieuse sans laquelle ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

Nos remerciements s'étendent également à Mme HADJ ZIANE qui a encadré notre travail durant toute l'année.

Et aussi Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

SYMBOLES ET ABREVIATIONS

N°	Abréviation	Signification
1	%	Le pourcentage
2	ARB	Angiotensin Receptor Blocker
3	AT1	récepteurs de l'angiotensine II
4	BCS	Biopharmaceutics classification system
5	BP	Pharmacopée britannique
6	BPF	Bon pratique de fabrication
7	C°	Degré centigrade
8	CP	Comprimé
9	C _s	la solubilité du médicament à un pH donné
10	C _{s0}	la solubilité intrinsèque
11	C _u	Concentration nominale de PA dans la solution d'échantillon
14	FDC	Combinaison de dose fixe
15	FTIR	spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
16	GI	Gastro-intestinal
17	h	Hauteur
18	HCTZ	Hydrochlorothiazide
19	HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
20	HR	Humidité relative
22	I'CARR	Indice de car
22	ICH	La Conférence internationale sur l'harmonisation
23	I'HAUSNER	Indice de hausner
24	IP	Pharmacopée indienne
25	IR	Immédiate release
26	Jp	pharmacopée japonaise
27	KN	Kilo newton
28	LOD	Limite de détection
29	mg	Milligramme
30	min	Minute
31	mm	Millimètre
32	Θ	Angle téta
33	P	Angle de repos
34	PA	Principe actif
35	pH	potentiel hydrogène
36	pHM	potentiel hydrogènemicroenvironnemental
37	r	Rayon
38	rS	réponse maximale du PA à partir de la solution standard
39	rU	réponse maximale du PA à partir de la solution échantillon
40	TEL	Telmisartan
41	USP	Pharmacopée Eta unis
42	UV	Ultraviolet

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Jours après jours, les différents pays développés se dirigent vers une thérapie combinée pour le traitement de diverses maladies et troubles nécessitant une thérapie à long terme comme l'hypertension et le diabète. Les problèmes des effets secondaires sont minimisés dans les thérapies combinées par rapport aux monothérapies. [1]

Une combinaison à faible dose de deux agents différents réduit le risque lié à la dose; L'ajout d'un agent peut contrecarrer certains effets délétères de l'autre. L'utilisation d'un faible dosage de deux agents différents minimise les effets cliniques et métaboliques qui se produisent avec la dose maximale de composant individuel du comprimé combiné et, par conséquent, le dosage du composant unique peut être réduit. [1]

Et elle permet aussi de :

- ✓ Traiter un état critique de la maladie quand un seul actif ne peut pas produire une action thérapeutique complète
- ✓ Combiner différents médicaments pour un effet thérapeutique synergique

Le Telmisartan est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle (hypertension) en bloquant l'hormone angiotensine, ce qui soulage les vaisseaux sanguins, ce qui les amène à s'élargir. Et il est un inhibiteur de récepteur de l'angiotensine, ARB présente une affinité élevée pour les récepteurs de l'angiotensine II type 1 (AT1), à une longue durée d'action et à la demi-vie la plus longue de tout ARB (Récepteur Bloquer d'Angiotensine) (24 heures)[2].

L'Hydrochlorothiazide est le diurétique du groupe benzothiadiazine et s'est avéré très important dans la prise en charge de l'hypertension légère à modérée. Il inhibe la réabsorption du sodium dans les tubules distal, ce qui provoque une augmentation de l'excrétion de sodium et d'eau ainsi que des ions potassium et hydrogène. [3]

Les combinaisons de doses fixes de Telmisartan avec l'Hydrochlorothiazide est une option de traitement efficace pour l'hypertension jugé par les médecins, tout en favorisant la conformité du patient à la commodité d'une dose journalière. [4]

L'absorption du médicament est souvent limitée par la solubilité et la dissolution du médicament [2]. La plupart des substances médicamenteuses sont des acides faiblement ionisables, des médicaments basiques ou des combinaisons de ces deux types [4]. Ces médicaments ont une solubilité dépendant du pH et, par conséquent, leur biodisponibilité orale tend à être affectée par les conditions du patient, ce qui peut entraîner une efficacité clinique incompatible avec une grande variabilité.

La libération des médicaments et l'absorption orale des médicaments avec une solubilité dépendant du pH sont influencés par les conditions dans le tractus gastro-intestinal. Dans certains cas, une mauvaise absorption orale a été observée pour ces médicaments, ce qui provoque une efficacité insuffisante du médicament. La Modification du pH microenvironnemental pour améliorer le comportement de dissolution et l'absorption orale pour les médicaments à solubilité dépendant du pH

Le Telmisartan est fabriqué et fourni sous forme d'acide libre et se caractérise par sa très faible solubilité gastro-intestinale, qui dépend du pH du milieu en tant que médicament BCS (système de classification biopharmaceutique) de classe II avec une solubilité aqueuse de 0,09 mg / ml. Une mauvaise solubilité entraîne sa faible biodisponibilité.

Afin d'améliorer sa faible solubilité, plusieurs approches ont été rapportées, telles que l'incorporation d'alcalinisateurs [4] afin de modifier le pH microenvironnemental

En outre, Le Hydrochlorothiazide a montré une diminution de la vitesse de dissolution et une incompatibilité avec ces modificateurs de pH microenvironnemental. De plus, au cours des études de stabilité, il a été confirmé que le produit de dégradation typique de HCTZ est formé, l'impureté B (4-amino-6-chloro-1,3-benzènedisulfonamide) il a été formé par perte de formaldéhyde après hydrolyse.[5]

On résume que le taux de dissolution de HCTZ a diminué en raison de la formation des substances non solubles à la suite de sa dégradation en présence des modificateurs de pH. La stabilité de HCTZ a été améliorée par la technologie des comprimés bicouches qui fournis une séparation entre les deux formulations incompatible, une couche alcaline contient du Telmisartan avec des modificateurs de pH afin d'améliorer le comportement de dissolution et l'absorption du Telmisartan et une seconde couche qui contient le Hydrochlorothiazide.

**CHAPITRE I : LA
TECHNOLOGIE DES
COMPRIMES
MULTICOUCHES**

I.1 Les comprimés multicouches

Les comprimés à plusieurs couches (deux ou trois) ou multicouches sont constitués de granulés différents qui sont superposés par compression successive, ils comprennent une ou plusieurs substances médicamenteuses. Ils permettent d'obtenir une administration contrôlée de médicaments différents avec des profils de libération prédéfinis. En effet, de nombreuses pathologies, telles que le diabète et l'hypertension nécessitent des traitements à long terme. La combinaison thérapeutique est alors un véritable confort pour le patient, en termes d'observance et d'efficacité du traitement. Les comprimés multicouches permettent la libération séquentielle de plusieurs médicaments associés. De plus, ils permettent d'administrer conjointement deux principes actifs incompatibles chimiquement puisqu'ils sont séparés physiquement [6].

La fabrication est réalisée par des machines rotatives qui sont équipées d'autant de trémies de poudre et de distributeurs que les comprimés doivent en contenir de couches. Chaque couche de poudre est soumise à une compression afin que la séparation entre couches soit nette et évite la contamination croisée (médicaments incompatibles). Les granulés sont en général de couleurs différentes afin de contrôler l'égalité de leur superposition.



Figure I.1 Comprimés bicouches

I.2 Propriétés idéales des comprimés multicouches [7]

- Le médicament ne devrait pas être affecté par la compression de chaque couche, être physiquement stable et résister au choc mécanique.
- La séparation des couches ne devrait pas se produire pendant diverses étapes telles que la compression, l'emballage, le stockage.
- Doit avoir une séparation visuelle claire entre les couches.
- La partie de libération modifiée ne devrait pas affecter le profil de dissolution de la partie à libération immédiate

I.3 Types de comprimés multicouches [8]

Il existe 4 types des comprimés multicouches

- Comprimé bicouche

Les comprimés bicouches sont appropriés pour la libération séquentielle et simultanée de deux PA différents. Une couche à libération immédiate et une autre couche à libération prolongée agit comme une dose de maintenance. Le comprimé bicouche est un moyen approprié pour administrer deux médicaments à la fois sans aucune interaction dynamique et pharmacologique.

- Comprimé triple couche

Le comprimé à triple couche se compose de trois couches dont la première est destinée à la libération immédiate du médicament et la seconde destinée à une libération prolongée. Ces deux couches sont séparées par la couche barrière moyenne. Ceci est plus approprié pour la délivrance de deux médicaments qui ont des interactions en eux.

- Comprimé dans un autre comprimé
- Comprimé coulée coulissante



Figure II.2 Comprimé bicouche Figure I.3 Comprimé Triple couche



Figure.II.4 Comprimé dans un autre comprimé Figure I.5 Comprimé coulée coulissante

I.4 Tailles et formes des comprimés multicouches

- Epaisseur des couches :

Les épaisseurs de couche peuvent varier dans des proportions raisonnables, le total étant identique à celui d'une machine standard de même modèle de base. La minceur est fonction de la finesse des granulés, des couches pouvant avoir une minceur aussi faible que 0.010", les granulés doivent être préparés soigneusement. [9]

- Dimension et la forme :

La dimension est limitée par la capacité de la machine choisie. Les formes différentes de la forme circulaire sont possibles, mais les formes de face de poinçon de concavités profondes pourraient engendrer une distorsion de couches. Les comprimés ou poinçons concaves normalisés ou à face plane avec bords chanfreinés créent une apparence plaisante, particulièrement lorsque les couches sont de couleurs différentes. [9]

I.5 Avantages et Inconvénients des comprimés multicouches

Les comprimés multicouches présentent de nombreux avantages dus à leurs propriétés mais possèdent également quelques inconvénients présentés ci-après

I.5.1 Avantages thérapeutiques [10]

- Meilleure exécution du profil de libération :

Mise en plan sur le comprimé a révélé une meilleure exécution sur le profil de libération et il constitue l'une des alternatives les plus importantes possibles aux comprimés matriciels classiques pour éviter la libération initiale de l'éclatement et pour obtenir un

profil de libération d'ordre zéro qui maintient la disponibilité de médicament de plus de 12 heures ou plus.

- Diminution de l'effet de rafale et vitesse de libération rapide :

Lors de la mise en place d'une formulation à libération contrôlée dans un milieu de libération ou dans un milieu de dissolution, il y a une libération immédiate d'un gros bolus initial de médicament, avant que la vitesse de libération n'atteigne un profil stable (formation de matrice stable). Ce phénomène est typiquement appelé «déclenchement par éclatement», qui est contrôlé à l'aide d'une compression multicouches.

- Plusieurs profils de libération :

Deux ou plusieurs couches de comprimés sont capables de fournir une cinétique de libération multiple de médicaments identiques ou différents ayant des propriétés physico-chimiques identiques ou différentes et il est possible de formuler chaque monolithe pour distribuer la dose de médicament au moyen de différents mécanismes de libération.

- Effets synergiques :

Il est bien connu que la présence d'un médicament augmente les effets du second et la formulation de deux médicaments ou plus ensemble dans des comprimés individuels offrent un effet thérapeutique de ces médicaments qui est supérieur à la somme des effets individuels.

- Réduction de la fréquence de dosage :

Il est possible de formuler une couche sous la forme de monolithe de désintégration de libération immédiate qui délivre la libération rapide initiale nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale et ensuite de maintenir le même médicament pendant la période de temps de plus de 12 h, donc la fréquence de dosage multiple est minimisée et donc obtenir le système d'administration de médicament programmable de même ou différents actifs en dose unique et par conséquent la réduction de la fréquence de dosage.

- Délai de livraison :

L'application d'un monolithe érodable pour la libération immédiate et retardée est possible, ce qui livre la deuxième tranche de médicaments dans la dernière partie.

- Confort du patient:

Amélioration de la conformité du patient en réduisant le nombre de prise journalières des comprimés, dans des comprimés représentés par deux couleurs ou plus et qui semblent plus attrayants qu'une «pilule» blanche standard.

I.5.2 Avantages techniques [10]

- Double profile de libération

Les comprimés à couches multiples fournissent une action répétée à double libération dans laquelle une couche de comprimé ou une couche revêtue de compression externe fournit la dose initiale sous la forme d'une matrice de désintégration rapide dans l'estomac et le comprimé de couche interne est formulé avec des composants qui sont insolubles dans les milieux gastriques, dans l'environnement intestinal.

- La flexibilité

Souplesse maximale dans les modèles de libération des médicaments, facilité de fabrication, augmentation de la limite de sécurité du médicament à forte activité et réduction des coûts des soins de santé, etc.

- Fabrication

Deux ou plusieurs médicaments sont comprimés dans des comprimés individuels en utilisant une presse à comprimé multicouche. Il est possible d'éviter l'incompatibilité entre actifs-actifs, excipients-excipients et excipients-actifs au moyen d'une séparation physique sous forme de réactions multicouches et également de réactions de Maillard se produisant pendant la compression du comprimé.

I.5.3 Avantages réglementaires

Une autre utilisation est que, pour les produits qui sortent de brevet, les entreprises sont en mesure d'étendre le brevet en ajoutant simplement une couche ou en ajoutant un ingrédient.

I.6 Inconvénients des comprimés multicouches[10].

- Problèmes lors du contrôle de la qualité en cours de production

Des problèmes en cours de fabrication lors de la compression de la bicouche se produisent; Parfois pas immédiatement mais peut être après la compression, c'est-à-dire pendant le stockage, l'emballage ou l'expédition.

On observe couramment un problème tel qu'une dureté insuffisante, un contrôle de poids de couche individuel imprécis, une contamination croisée entre les couches, une liaison insuffisante entre les couches, une réduction du rendement pratique des comprimés finaux, une séparation entre les deux couches.

- Développement analytique et Pharmacopée

Il a été observé que très peu de monographies FDCs sont disponibles dans diverses pharmacopées comme USP, JP, IP, BP, etc. Et même que les développements analytiques de nombreux FDCs ne sont pas inclus.

Les préparations de la spécification du produit fini prennent beaucoup de temps pour le développement des essais de dissolution, l'analyse, l'uniformité du contenu et la caractérisation des impuretés, le développement de la méthode de validation de nettoyage, détection de résidus après validation de nettoyage, détermination de LOD, choix de matériaux d'emballage primaire.

- Réglementation

Il est vrai que le développement des FDC doit toujours reposer sur une justification thérapeutique et médicale crédible qui est cliniquement pertinente.

Par conséquent, diverses sociétés pharmaceutiques exigent que des composés individuels de même formulation disponibles sur le marché soient sûrs et efficaces depuis longtemps et donc des FDC soient également sûrs, mais les organisations de contrôle des médicaments a eu des restrictions pour le développement des FDC.

Malheureusement, de nombreux FDC qui ont été introduits sur le marché sont généralement irrationnels et par conséquent, de nombreuses combinaisons irrationnelles sont interdites par l'organisation de contrôle des médicaments et des directives ont été publiées pour obtenir l'approbation du marketing des FDC. Ces directives concernent les approbations de fabrication / importation et de commercialisation.

- Configuration de la machine

La mise en place des comprimés bicouches ou tri-couches prend beaucoup de temps à la configuration initiale, la vitesse etc.

L'exigence des personnels qualifiés et formés sur cette nouvelle technologie, et de nombreuses fois le problème se pose lors de la fabrication des comprimés par rapport à la presse conventionnelle.

I.7 Différentes techniques pour les comprimés multicouches[11]

Plusieurs approches sont utilisées pour la libération contrôlée des comprimés multicouches:

I.7.1 Les systèmes matriciels flottants

Le comprimé bicouche est constitué d'une couche à libération immédiate qui se délite dès son arrivée dans l'estomac. L'autre couche, à libération prolongée, est composée d'une matrice hydrophile (figure I.6). Elle est de très faible densité et flotte ainsi en surface du liquide gastrique après administration. De ce fait, son temps de séjour dans l'estomac est alors augmenté. Ce système passe le pylore lorsqu'il est dégradé ou lorsqu'il a absorbé tellement de liquide que sa densité est modifiée et qu'il perd sa flottabilité. Le principe actif est alors absorbé au niveau de l'intestin.

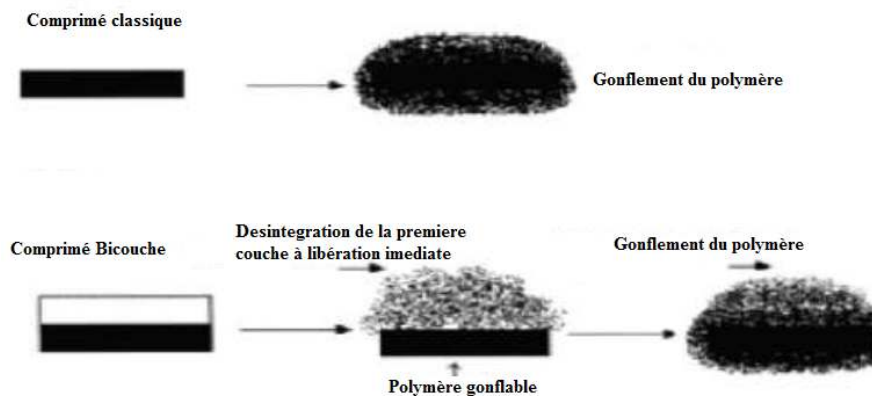


Figure I.6 Libération d'un comprimé bicouche par un système matriciel flottant

I.7.2 Les systèmes matriciels bioadhésifs

De la même façon, le comprimé bicouche est constitué d'une couche à libération immédiate qui se délite dès son arrivée dans l'estomac. Et, l'autre couche, à libération

prolongée est composée d'une matrice hydrophile. Son temps de séjour dans le tractus digestif est augmenté (de 4 à 8 fois) par adhésion au mucus de la paroi gastrique. En effet, celui-ci est constitué de glycoprotéines qui se lient aux polymères hydrophiles intégrés dans la formule de la couche à libération prolongée, via des forces de Van der Waals. Lorsque les forces de liaison ne sont plus suffisantes pour retenir le médicament dans l'estomac, il est absorbé au niveau de l'intestin.

I.7.3 Les systèmes matriciels gonflables

Il s'agit des comprimés assez volumineux (jusqu'à 23 mm de long pour un comprimé ovale). Après ingestion, le liquide gastrique va faire rapidement gonfler le comprimé jusqu'à une taille suffisamment importante qui empêche son passage à travers le pyllore. Ce système matriciel va subir une bioérosion et ne pourra atteindre l'intestin que lorsqu'il aura été suffisamment dégradé. Le comprimé bicouche peut être constitué de 2 couches à libération immédiate, 2 couches à libération prolongée (figure I.7) ou une couche à libération immédiate et une couche à libération prolongée (figure I.8).

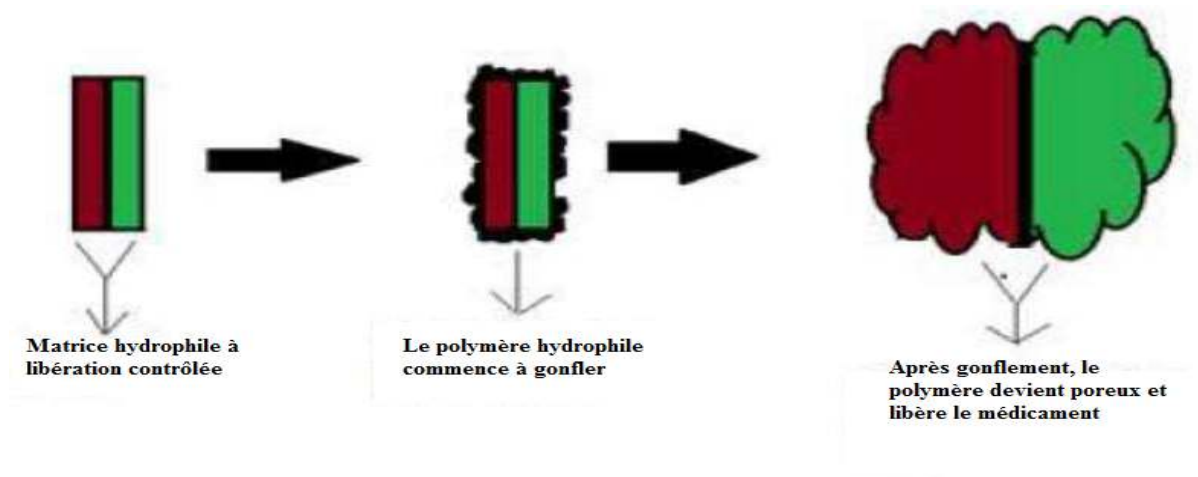


Figure I.7 Libération d'un comprimé bicouche constitué de deux couches à libération prolongée

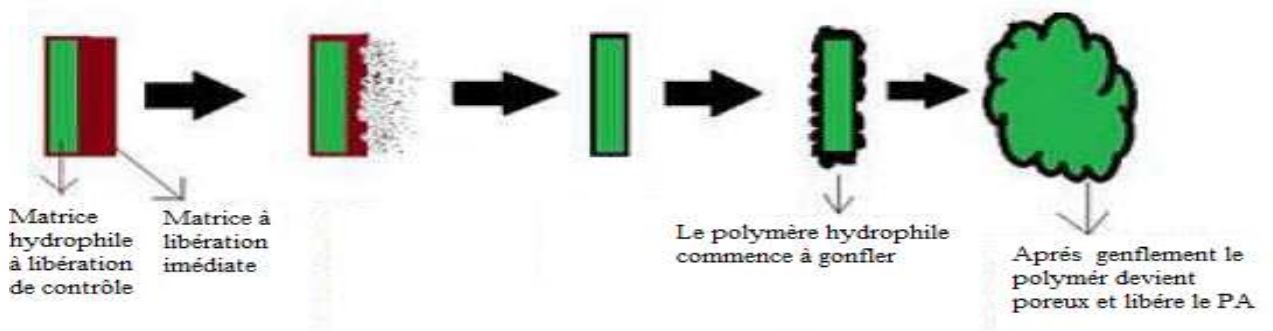


Figure I.8 Libération d'un comprimé bicouche constitué d'une couche à libération prolongée et d'une couche à libération immédiate

I.8 Les plus grands défis de la fabrication des comprimés multicouches

Conceptuellement, bicouches peuvent être considérées comme deux comprimés à couche simple condensés en un seul comprimé. Dans la pratique, plusieurs problèmes peuvent survenir lors de la fabrication entraînant la non-conformité du comprimé. On peut citer ci-dessous quelques exemples qui sont les plus fréquents dans l'industrie pharmaceutique

- Délaminage

Les comprimés bicouche c'est une forme qui reste difficile à produire en raison d'une forte occurrence des phénomènes de délaminage. A cela s'ajoute la difficulté à quantifier la cohésion au niveau de l'interface.

Pendant l'étape de l'éjection, on peut observer des comprimés brisés dans leur épaisseur. Ce phénomène de délaminage initié par des dommages localisés intervient ou non selon la poudre et la pression appliquée par le poinçon supérieur pendant la compression. Ce phénomène peut s'initier lors de la décharge où le comprimé est soumis à des contraintes en tension qui peuvent séparer les surfaces interparticulaires et initier la propagation de fissures. Il peut continuer dans la phase de l'éjection. En effet, vers la fin de l'éjection, une couche du comprimé hors confinement est libre de se dilater, et une autre couche est contrainte dans la matrice. Cet état entraîne des contraintes de cisaillement qui favorisent la création et la propagation de fissures. [12]



Figure I.9 Phénomène de Délaminage

- Contamination croisée

Les machines à comprimés multicouches sont équipées de buses d'aspiration ou d'extracteur de poussière pour éliminer la poudre fine ou les granulés afin d'éviter toute sorte de contamination croisée entre les deux couches et obtenir une séparation visuelle claire entre les couches.

Il est très important d'éliminer tout résidu de poudre de la matrice. A cet effet un racleur dédié est situé avant et après chaque remplissage de matrice, pour éliminer la poussière résiduelle de poudre à l'extérieur de la matrice, où les buses d'aspirations à haut rendement sont situées [12].



Figure I.10 Contaminations croisées entre les deux couches

- Rendements de productions







Les comprimés bicouches ont des rendements inférieurs à ceux des comprimés classiques en raison des pertes à la collecte des poussières nécessaires pour éviter la contamination croisée [12].

- Le Coût

Les comprimés à deux couches sont plus coûteux que les comprimés classiques pour plusieurs raisons. Premièrement, la presse à comprimés coûte plus cher. Deuxièmement, la presse tourne généralement plus lentement en mode bicouche. Troisièmement, vous devez développer deux granulations compatibles, ce qui signifie plus de temps consacré au développement, à l'analyse et à la validation de la formulation [12].

▪ Autres défauts de compression

Tableau I-1 Défauts de fabrication des comprimés

DEFAUT	DEFINITION	ORIGINE
Grippage (<i>Binding</i>)	Le comprimé colle à la matrice.	- Humidité résiduelle trop élevée (séchage insuffisant après granulation humide) - Lubrification insuffisante - Matrice usagée
Collage (<i>Sticking</i>)	Le comprimé colle aux poinçons.	- Humidité résiduelle trop élevée (séchage insuffisant après granulation humide) - Poinçons usagés
Collage aux motifs du poinçon. « piquetage » (<i>Picking</i>) 	Le comprimé colle aux motifs et aux lettres à la surface du poinçon.	- Humidité résiduelle trop élevée (séchage insuffisant après granulation humide)
Craquellement (Cracking) Fendillement (Splitting) 	Le comprimé présente des craquelures. Le comprimé se fendille.	- Phénomène d'expansion important - Collage aux poinçons - Matériau fragile
Feuilletage (<i>Lamination, Laminating</i>) 	Le comprimé présente un défaut présentant une structure stratifiée.	- Rotation trop rapide de la tourelle
Décalottage, Clivage (<i>Capping</i>) 	Le comprimé se clive, se fend dans direction de ses couches lamellaires.	- Humidité résiduelle trop faible - Emprisonnement d'air lors de la compression associé au phénomène d'expansion
Ebrèchement, Fragmentation (<i>Chipping</i>) 	Le comprimé est endommagé au niveau des bords	- Mauvais réglage de la machine (problème d'éjection généralement)
Tiqueture, Marbrage (<i>Mottling</i>) 	Le comprimé n'a pas une couleur uniforme (présence de tâches ; de veines colorées, ...)	- Problème d'homogénéité du mélange - Ségrégation

Durant les phases de développement, les simulateurs de compression facilitent la sélection de la formulation la plus adaptée. La compréhension de l'impact des caractéristiques des matières premières et des différents paramètres liés au procédé de fabrication permet de résoudre rapidement les problèmes rencontrés, d'optimiser la production des comprimés et de s'adapter à toute modification (matière première, équipement, ...)

I.9 La particularité de granulation dans les comprimés multicouche [9]

La granulation doit respecter des spécifications plus strictes. Pour obtenir des comprimés de bonne qualité avec délimitation étroite des couches, un soin particulier est nécessaire :

- Les fines poussiéreuses doivent être limitées. De préférence, les fines inférieures à 200 Mesh doivent être minimum pour une production correcte.
- La dimension maximum de granulé doit être inférieure à 16 Mesh, pour obtenir une masse des comprimés uniformes.
- Un pourcentage d'humidité faible est nécessaire si des produits incompatibles sont employés.

- Des granulés faibles qui se brisent facilement doivent être évités.
- Les granulés doivent se comprimer à des pressions faibles ou modérées pour permettre une bonne adhésion entre les couches.
- Une quantité excessive de lubrifiant, particulièrement des stéarates métalliques, doit être évitée pour obtenir une meilleure adhésion des couches.

I.10 La compression multicouche

I.10.1 Généralités

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

Les comprimés multicouches sont produits par compressions successives de grains différents, sur des machines rotatives adaptées à cette technologie .

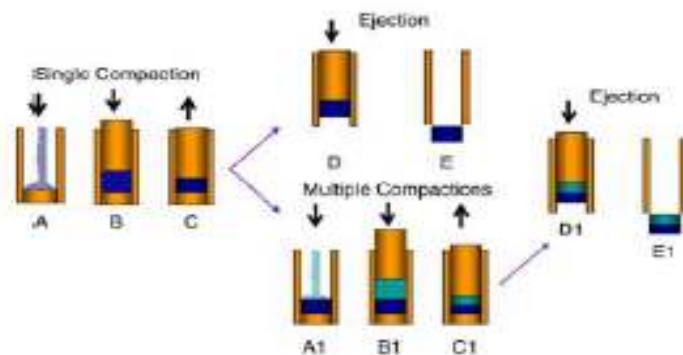


Figure I.11 Principe de la compression multicouche

La fabrication répond à des exigences beaucoup plus strictes que pour la fabrication d’un comprimé classique : [13]

- Le réglage de l’alimentation de la poudre est très délicat, c’est la principale difficulté. Les granulés doivent posséder des caractéristiques d’écoulement et de granulométrie parfaite.

- Les distributeurs de poudre ne couvrent que quelques matrices contrairement aux machines classiques. On dispose d'un temps très court pour remplir les matrices. Les distributeurs sont fermés afin d'éviter les mélanges de poudre. En conséquence, la quantité de poudre alimentée à chaque tour doit correspondre exactement à la quantité de poudre comprimée. Il n'y a pas de possibilité d'éliminer le trop plein de poudre par un cordon comme sur les machines classiques.
- La proportion de poudre fine doit être la plus faible possible afin d'éviter les risques de contamination des couches entre elles ; Des aspirateurs sont placés à la sortie de chaque distributeur. Un mauvais réglage des alimentations entraîne des pertes d'exploitation.
- Les différentes couches doivent présenter une bonne cohésion à la compression afin d'éviter les risques de clivage.
- Il est nécessaire de modifier les machines afin de pouvoir éjecter séparément la première couche puis les deux suivantes afin de contrôler individuellement leur poids

I.10.2 Les différents types de presses utilisées dans la compression multicouches

- Presse à simple compression

Elle comporte deux distributeurs contenant chacun un des grains. Lors de la rotation de la tourelle, les matrices sont remplies successivement par chacun des grains, l'un sur l'autre. Puis le comprimé est formé par compression en une ou deux étapes (pré-compression et compression). Les deux couches dans la matrice se mélangent légèrement à leur interface et dans la plupart des cas, il n'y a pas de séparation nette entre les deux couches une fois le comprimé produit. Ce procédé comporte des limites puisqu'il n'y a pas de contrôle individuel de la masse de chacune des couches. De plus, le dwell-time (temps pendant lequel les poinçons restent dans leur position entre les galets de pré-compression et compression) est très court. Ceci est dû à la petite taille des galets et a pour conséquences une faible désaération du lit de poudre ainsi que des problèmes de clivage et de dureté insuffisante. Pour obtenir une production répondant aux exigences qualité, les presses à double compression sont préférées [12].

- Presse à double compression

Le principe de fonctionnement est le même qu'une presse monocouche en-dehors du fait qu'un tour de tourelle correspond à deux cycles complets. Chaque couche comporte un poste de pré-compression, un poste de compression principale, un distributeur de poudre et une sortie de comprimés. Le premier cycle concerne la première couche : la matrice est remplie au niveau du distributeur de poudre puis cette poudre est pré-comprimée et comprimée. Ensuite la matrice contenant la poudre comprimée arrive au niveau du deuxième distributeur de poudre, le poinçon inférieur descend pour permettre son remplissage par le deuxième grain puis le comprimé subit à nouveau une pré-compression et une compression, c'est le deuxième cycle. Un comprimé subit alors quatre étapes de compression avant d'être éjecté. Ce procédé permet un contrôle individuel de la masse de chacune des couches [12].

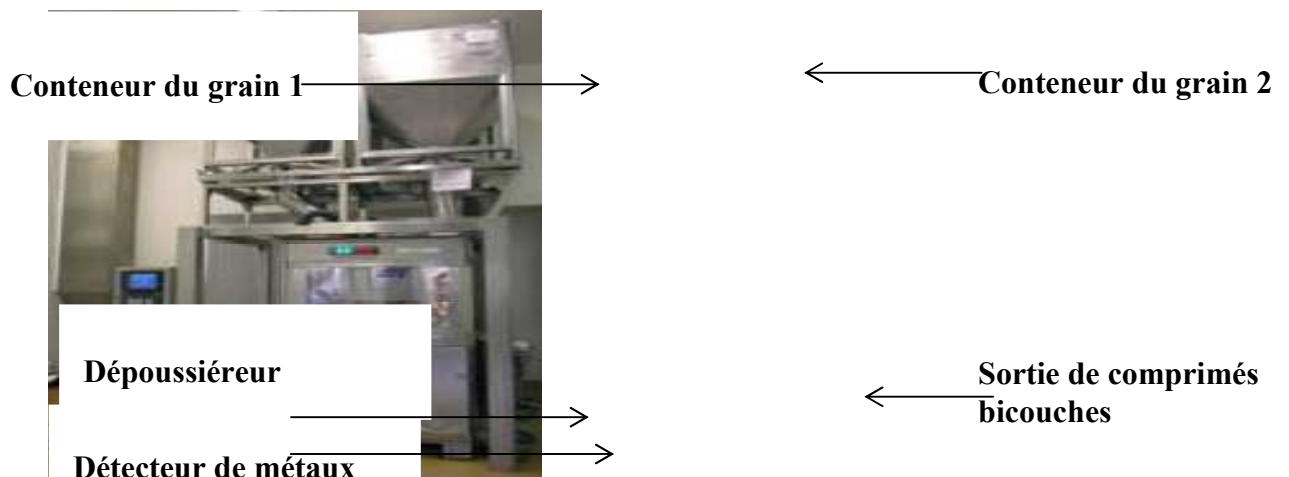


Figure I.12 Presse à double compression

Afin de produire un comprimé multicouche de qualité répondant aux exigences, l'équipement doit être capable de prévenir les problèmes les plus fréquemment rencontrés lors de la compression multicouche :

- La séparation des couches (mauvaise cohésion)
- Une dureté insuffisante
- Une contamination croisée entre les couches
- Une séparation visuelle floue entre les couches
- Des mauvais rendements de production

- Un contrôle imprécis des différentes couches

I.10.3 Les systèmes de régulations utilisés [14]

- Système de régulation basé sur la force de compression

Le contrôle de la masse individuelle de chacune des couches se fait par mesure de la force de compression principale exercée sur la première couche puis celle exercée sur le comprimé entier. La mesure de la force de compression principale et l'étude de ses variations permet l'ajustement automatique de la profondeur de remplissage de la matrice en cours de production. Lorsque celle-ci est hors des limites de tolérances, les comprimés concernés n'ont alors pas une masse conforme et sont éjectés individuellement. Afin d'obtenir une cohésion entre les deux couches du comprimé, il est nécessaire que la force de compression appliquée à la première couche soit faible pour qu'elle puisse interagir avec la seconde couche lors de la compression finale. Mais à force faible, le système de contrôle de la force de compression n'est pas suffisamment sensible ce qui pose le problème de la précision de la masse des deux couches. Ce problème fondamental, inhérent au principe de la surveillance de la force de compression est résolu à l'aide d'un contrôle de masse basé sur le déplacement.

- Système de régulation basé sur le déplacement

Contrairement au système de régulation basé sur la force de compression, la précision de la masse de poudre mesurée augmente lorsque la force de compression appliquée diminue. C'est une véritable innovation, en particulier pour la technologie multicouche qui nécessite une faible force de compression sur la première couche pour assurer une cohésion entre les deux couches lors de la compression finale. Les problèmes de clivage et séparation des couches sont éliminés. De plus, le dwell-time entre la pré-compression et la compression est augmenté ce qui permet d'avoir des comprimés de dureté suffisante notamment à cadence élevée. Le risque de contamination croisée est éliminé et la séparation visuelle entre les deux couches est nette du fait de la double compression.

I.10.4 Les principaux réglages sur une presse à comprimé multicouche [15]

Un comprimé doit répondre à différentes spécifications : l'uniformité de masse, la dureté, friabilité, l'épaisseur et la désagrégation. Pour obtenir un comprimé conforme plusieurs réglages sont nécessaires :

- Le choix de la hauteur de la came de dosage permet d'ajuster la masse des comprimés. En effet, son réglage agit sur la position du poinçon inférieur lors du remplissage.
- Le réglage de l'écartement entre les deux galets de compression permet d'ajuster la dureté du comprimé. La pression de compression maximale exercée doit être déterminée. En effet, l'application d'une pression excessive sur une poudre avec de mauvaises propriétés de comprimabilité aboutit à une casse de l'outillage.
- L'épaisseur est la résultante des réglages de masse et de dureté
- La came de remplissage utilisée correspond à la hauteur de chambre de compression nécessaire à la taille du comprimé produit.
- La vitesse de rotation de la tourelle doit être un compromis entre qualité des comprimés et productivité.
- La vitesse de rotation des pales du distributeur doit être adaptée aux caractéristiques du produit et la vitesse de rotation de la tourelle.
- Le système d'aspiration de la presse doit être suffisant pour éviter une dégradation de l'équipement. Il ne doit pas être excessif car, dans ce cas, il engendre de la perte de matières.

Les contrôles réguliers en cours de fabrication permettent de régler ces différents paramètres et d'assurer l'obtention de comprimés de caractéristiques constantes.

**Chapitre II : Modélisation
du pH
Microenvironnemental**

Introduction

L'absorption orale des médicaments est généralement influencée par l'état du tractus gastro-intestinal (GI) des patients, car les médicaments doivent être dissous dans le liquide GI pour faciliter l'absorption du médicament et assurer l'efficacité du traitement médicamenteux récemment, de nombreux candidats aux médicaments ont montré une faible solubilité dans l'eau et, par conséquent, la solubilité d'une substance médicamenteuse est l'un des facteurs critiques qui influencent la dissolution du médicament et la biodisponibilité orale. [16]

La libération des médicaments et l'absorption orale des médicaments avec une solubilité dépendant du pH sont influencés par les conditions dans le tractus gastro-intestinal. Dans certains cas, une mauvaise absorption orale a été observée pour ces médicaments, ce qui provoque une efficacité insuffisante du médicament.

Pour améliorer la faible solubilité dans l'eau des substances pharmaceutiques, deux types d'approches ont été principalement proposés, notamment la conception de promédicaments hydrosolubles et de formulations hydrosolubles. Le développement de promédicaments avec une grande solubilité dans l'eau serait très attrayant; Cependant, la modification chimique pourrait entraîner de nouvelles préoccupations en matière de sécurité et des coûts accrus. En ce qui concerne les formulations hydrosolubles, diverses approches ont été proposées pour améliorer la solubilité et le comportement à la dissolution de la substance active, par exemple, la formation de sel, la micronisation, les nanocristaux, l'amorphisation, la complexation de la cyclodextrine, l'auto-émulsification et la modification du pH dans la formulation. Généralement, la formation de sel, la micronisation, l'addition de tensioactifs et la modification du pH sont classées comme des méthodes classiques, et les autres sont classées comme des technologies non conventionnelles. Du point de vue de la fabrication industrielle de produits commerciaux, l'application de technologies non conventionnelles serait difficile dans certains cas en raison du coût, des installations disponibles et du temps requis pour la conception et le développement de la formulation. Par conséquent, les approches conventionnelles seraient adoptées comme méthodes de premier choix pour améliorer la solubilité et la dissolution des médicaments.[16] Dans le cas de médicaments ayant une solubilité dépendant du pH, la formation de sel et la modification du pH microenvironnementale seraient des approches efficaces pour améliorer la dissolution du médicament et l'absorption orale. Dans les deux approches, la modulation du pH

microenvironnemental dans la zone de diffusion conduirait à un comportement de dissolution indépendant du pH, ce qui entraînerait une absorption orale améliorée. La formation de sel pourrait être une approche prometteuse et simplifiée dans la préformulation pharmaceutique; Cependant, il est difficile d'obtenir des sels appropriés avec des propriétés physico-chimiques appropriées dans certains cas. Dans de tels cas, la modification micro-ambiante du pH serait une alternative au développement de la formulation. Des formulations avec une modification du pH microenvironnemental peuvent être préparées avec des excipients conventionnels en utilisant des processus de fabrication simplifiés. [16]

II.1 Solubilité des médicaments dépendante du pH et leurs comportement in vitro

Dans la pratique clinique, les conditions dans le tractus gastro-intestinal des patients ont un impact sur l'absorption orale des médicaments, et le pH gastro-intestinal varie largement d'un acide très acide dans l'estomac à environ le pH 6 dans l'intestin grêle .De plus, la sécrétion de l'acide gastrique et du temps de vidange gastrique a été influencée par divers facteurs tels que l'âge, la nourriture, les maladies et la médecine thérapeutique [16].

Les composés acides et basiques faiblement ionisables présentent une solubilité dépendant du pH; Ils pourraient provoquer une faible absorption orale avec une grande variabilité en fonction de l'état du patient.

Pour les médicaments faiblement acides, en général, une dissolution et une absorption supérieures ne peuvent pas être attendues dans l'estomac; Cependant, l'application de la modification du pH pourrait offrir une dissolution et une absorption améliorées du médicament dans l'estomac, ce qui entraînerait un début rapide de l'efficacité du médicament. L'application de la modification du pH à la formulation de médicaments avec une solubilité dépendant du pH pourrait améliorer l'absorption orale de ces médicaments, ce qui conduira à une meilleure efficacité thérapeutique à l'utilisation clinique [17]

II.2 Modification du pH microenvironnemental

L'approche de modification du pH consiste à modifier le pH microenvironnemental dans la zone de diffusion en dissolvant des excipients modificateurs de pH acides ou basiques en formulation afin de créer un état microenvironnemental favorable (figure II.1). La modélisation du pH à la couche de diffusion peut augmenter considérablement la solubilité du médicament à un pH donné (Cs) [16]

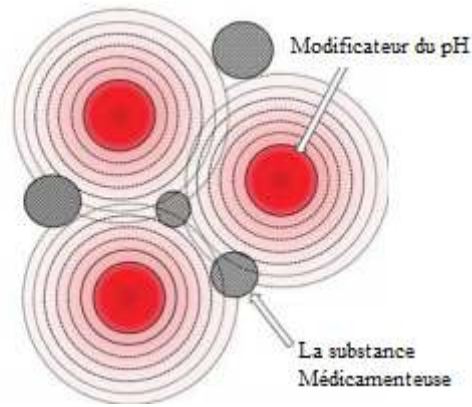


Figure II.1 Modification du pH microenvironnemental

La relation entre la solubilité du médicament et le pH peut être envisagée en utilisant les équations de Henderson Hasselbalch, un léger changement de pH influe fortement sur la solubilité dans l'eau des médicaments [16]

Les médicaments monoacides :

$$C_s = C_{s_0} [1 + 10^{(pH - pK_a)}]$$

Les médicaments monobasiques :

$$C_s = C_{s_0} [1 + 10^{(pK_a - pH)}]$$

Où C_s est la solubilité du médicament à un pH donné et C_{s_0} est la solubilité intrinsèque.

Selon ce concept, le niveau modulé de pH microenvironnemental et sa durée peuvent être des facteurs clés pour améliorer la dissolution du médicament. La mesure du pH microenvironnemental et la libération du modificateur de pH donneraient une idée théorique de la sélection d'un modificateur de pH approprié et d'une optimisation de la formulation.

II.3 Evaluation et méthode analytique pour la modulation du pH

La modulation du niveau de pH et de la durée de l'effet de modification du pH à la couche de diffusion aurait un impact sur l'efficacité des modificateurs de pH. Ainsi, l'efficacité relative des modificateurs de pH pourrait être évaluée en partie par la mesure du pH microenvironnemental [16]

Le pH microenvironnemental peut être estimé par plusieurs méthodes, y compris la mesure du pH d'une surface solide et la méthode indicatrice de la colorant-sorption.

Pour la mesure du pH d'une surface solide, une électrode de pH de surface conçue pour mesurer des échantillons avec une surface plane est utilisée. Les comprimés matriciels sont prélevés à des intervalles de temps spécifiques après essais de dissolution et congelés à l'aide de glace carbonique.

Cette méthode de mesure peut être appliquée à des formulations qui conservent leur forme pour une durée relativement longue, par exemple, des comprimés à libération contrôlée. Cependant, il est difficile d'appliquer ces méthodes aux formulations à libération immédiate (IR), car de telles formulations se désintègrent rapidement. Dans de tels cas, on utilise une méthode indicatrice de sorption de colorant. Le pH microenvironnemental est estimé en surveillant le changement de couleur de l'indicateur sensible au pH incorporé dans la formulation. Cependant, les colorants indicateurs doivent être sélectionnés en tenant compte du pH cible. L'évaluation du changement de couleur peut être réalisée visuellement ou à l'aide d'une microscopie de balayage laser [16].

II.4 Application pratique de cette méthode

Le telmisartan (TEL) est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, utile dans le traitement des maladies de l'hypertension, des maladies cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux et des maladies de la vessie. TEL est fabriqué et fourni sous forme d'acide libre et se caractérise par sa très faible solubilité intestinale, qui dépend du pH du milieu en tant que médicament BCS de classe II avec une solubilité aqueuse de 0,09 mg / ml. Une mauvaise solubilité entraîne sa faible biodisponibilité [2]

Dans le présent travail, la solubilité du TEL a été améliorée par la méthode de modification du pH microenvironnemental. Cette méthode est simple et ne nécessite pas des solvants toxiques (dont la suppression serait difficile et coûteuse) et des équipements sophistiqués, avec l'avantage de processus relativement simples et une diminution du temps total. D'autre part, cette approche est efficace pour augmenter la solubilité des médicaments insolubles.

Dans le but d'améliorer les propriétés de dissolution de TEL, un modificateur pH microenvironnemental a été incorporé dans le système solide du TEL. Le résultat sera une modification du pH micro-ambient (pHM) à proximité des particules de médicament ou de la formation de sel entre les médicaments et les alcalisateurs.

Afin d'évaluer cette approche de pH microenvironnemental, on a étudié la cinétique de dissolution in vitro du Telmisartan.

II.4.1 Incompatibilité de HCTZ avec l'agent basique

Dans les formulations de telmisartan, des agents basiques sont utilisés et la formulation de telmisartan qui comprend l'agent de base présente une incompatibilité avec les diurétiques comme HCTZ. Telmisartan a besoin de l'incorporation d'un excipient alcalin. Les diurétiques comme l'hydrochlorothiazide, cependant, se dégradent dans un environnement alcalin et réduisent le taux de dissolution des diurétiques.[18]

Le principal produit de dégradation de HCTZ étant 4-amino-6-chlorobenzène-1, 3-disulfonamide (BenzothiadiazineRelated Compound A) Il a été formé par perte de formaldéhyde après hydrolyse [18] Qui présenté dans la figure II-2

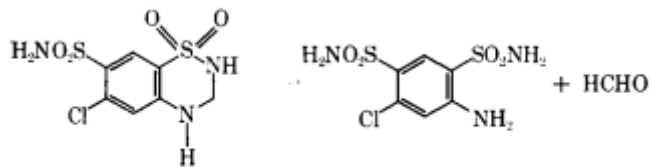


Figure II.2 Réaction de dégradation de HCTZ par hydrolyse

Chapitre III : Méthodes et Matériels

II.1 Matériels

II.1.1 Appareillages

- Balance de précision
- Dessiccateur
- Fiabilimètre
- Durémètre
- pH-mètre
- Spectromètre UV/Visible
- Dissolu-Teste.
- Chromatographes en phase liquide
- Eprouvette de tassement
- Entonnoir normalisé
- Appareil de l'essai désagrégation

II.1.2 Equipements

- Mélangeur double cônes **YENCHEN**;
- Lit d'air fluidisé **YENCHEN**;
- Granulateur **YENCHEN**;
- Presse a comprimé **FETTE**

II.1.3 Matières

Tableau III.1 Liste des Matières premières **Co-Tensotel**©

Les Principes Actifs	
Telmisartan	Hydrochlorothiazide
Les Excipients	
Méglumine	Colloïdal silicone
Croscarmellosesodique	Alcoolisopropylique
Polaxamère	Glycéryle Behenate
Cellulose microcristalline	Stéarate de magnésium
Povidone	Lactose monohydraté
Corboxyméthyl Amidonsodique	Laquejaune Orangé

II.2 Méthodes

Le développement galénique peut être divisé en deux étapes principales : la **Préformulation**, qui consiste à déterminer les caractéristiques physico-chimiques importantes du principe actif pouvant influencer sur la mise en forme galénique, et la **formulation** qui a pour but de choisir une forme galénique, des excipients, un procédé de fabrication, des matériaux de conditionnement, et des conditions de conservation.

Dans le cadre du développement d'un médicament générique, la phase de préformulation consiste également en une étude approfondie un lot de la spécialité de référence (composition, contrôles pharmacotechniques...), afin de fixer les objectifs à atteindre en formulation.

Cette partie est illustrée par un exemple pratique basé sur le développement d'un comprimé générique à double couche.

II.2.1 Etude de Préformulation

II.2.1.1 Etude des principes Actifs

Le point de départ de la préformulation d'un nouveau médicament est le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part de chimistes, toxicologues et pharmacologues.

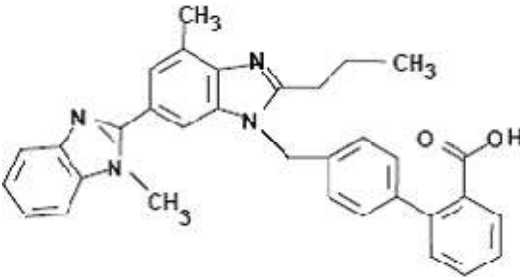
Le galéniste doit rassembler toutes les données qui peuvent être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physico-chimiques et son devenir dans l'organisme

A. Propriétés physico-chimique

- Premier PA : Telmisartan

Tableau III.2 Propriétés physico-chimique du Telmisartan

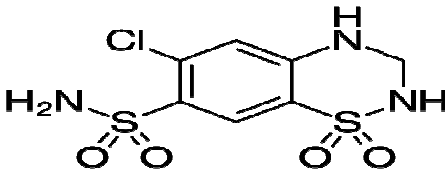
N°	Paramètres	Détails
1	Description	Le telmisartan est un solide blanc à légèrement jaunâtre.
2	Formule	$C_{33}H_{30}N_4O_2$

3	PoidsMoléculaire	514.63 g/mol
4	Structure chimique	
5	Nom chimique	acide 2-(4-{[4-méthyl-6-(1-méthyl-1H-1,3-benzodiazol-2-yl)-2-propyl-1H-1,3-benzodiazol-1-yl]méthyl}phényl)benzoïque
6	Solubilité	Il est pratiquement insoluble dans l'eau et dans la gamme de pH de 3 à 9, peu soluble dans un acide fort (sauf insoluble dans l'acide chlorhydrique) et soluble dans les base forte et le base solide.
7	Point de fusion	261 ⁰ C-263 ⁰ C

- Deuxième principe actif : Hydrochlorothiazide

TableauIII-3 Propriétés physico-chimique du Hydrochlorothiazide

N°	Paramètres	Détails
1	Description	Une poudre cristalline blanche, ou pratiquement blanche, pratiquement inodore, cristalline.
2	Formulemoléculaire	C ₇ H ₈ ClN ₃ O ₄ S ₂
3	PoidsMoléculaire	297.74 g/mol

4	Structure chimique	
5	Nom chimique	6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide
6	Solubilité	Il est légèrement soluble dans l'eau et librement soluble dans l'hydroxyde de sodium Solution.
7	Point de fusion	274 ⁰ C

B. Etude des propriétés rhéologiques

Trois méthodes ont été mises en œuvre pour caractériser les propriétés rhéologiques des principes actifs

- l'écoulement à travers un orifice

C'est la mesure de l'aptitude d'un matériau à s'écouler à travers un orifice calibré, exprimée par le débit (g.s⁻¹).

$$\text{Débit d'écoulement} = \frac{\text{masse de poudre (g)}}{\text{temps d'écoulement (s)}}$$

Pour considérer un bon écoulement de la poudre au travers d'un entonnoir normalisé en verre, le temps doit être inférieur à 10 s pour 100g de substance.

- l'aptitude au tassement

Cet essai permet de prévoir l'aptitude de la poudre à se réorganiser dans la matrice de compression par la densification, 100g de poudre placée dans une éprouvette sous l'effet de chutes successives et normalisées on détermine le V₀, le V₁₀, V₅₀₀, V₁₂₅₀ afin de calculer L'indice de Hausner (I_{Hausner}) et l'indice de Carr (I_{CARR}, %).

- ✓ L'aptitude au tassement de la poudre et doit être inférieur à 20 ml.

- l'angle de repos

L'angle de repos de la poudre a été déterminé par la méthode de l'entonnoir. La hauteur de l'entonnoir a été ajustée de telle sorte que la pointe de l'entonnoir vient de toucher le sommet du mélange de poudre. Le mélange de poudre a été autorisé à circuler à travers l'entonnoir librement sur la surface. Le diamètre du cône de poudre a été mesuré et l'angle de repos a été calculé en utilisant l'équation suivante.

$$\Theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

Où, h et r sont respectivement la hauteur et le rayon du cône de poudre

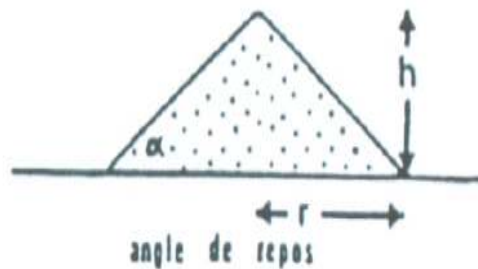


Figure III.1 Mesure de l'angle de repos

TableauIII-4 Aptitude à l'écoulement des poudres

Indiced'Hausner	Indice de Carr (%)	L'angle de repos	Aptitude à l'écoulement
1,00 – 1,11	1 – 10	< 20	Excellente
1,12 – 1,18	11 – 15	20-30	Bonne
1,19 – 1,25	16 – 20		assez bonne
1,26 - 1,34	21 – 25	30-34	Passable
1,35 - 1,45	26 – 31	>35	Médiocre
1,46 – 1,59	32 – 37		très médiocre
> 1,60	> 38		extrêmement médiocre

II.2.1.2 La sélection des excipients

Dans le cas du développement galénique d'un médicament générique, l'évaluation se fait certes grâce à ces tests pharmacotechniques effectués sur les comprimés, mais surtout grâce aux essais de dissolution *in vitro*. En effet, il s'agit de comparer le profil de dissolution obtenu avec celui du produit de référence. Une dissolution trop lente ou trop rapide témoigne par exemple d'un excès ou d'un manque d'agent liant dans la formule. Une adaptation des proportions des excipients doit permettre, à terme, d'obtenir un profil de dissolution jugé similaire à celui de la spécialité princeps.

Le choix des excipients est un problème complexe, car les différents adjuvants n'ont pas exactement les mêmes propriétés. Ils sont choisis en tenant compte des éventuelles incompatibilités et les propriétés d'inertie vis-à-vis du principe actif [19]

✓ Pour cela une étude d'incompatibilité PA/EXP été réalisée par FTIR

- Les Excipients sélectionnés pour notre Formulation :

Les excipients présents dans les différentes formules étudiées ont été choisis non seulement pour le rôle qu'ils doivent remplir, mais également pour leurs caractéristiques physico-chimiques adaptées au principe actif.(ANNEX 1)

Tableau III-5 Les rôles des excipients de **Co-Tensotel**©

Excipients	Rôles
Cellulose microcristalline	Diluant
Lactose monohydrate	Diluant
Croscarmellosesodique	Désintégrant
CarboxyméthyleAmidonSodique	Super Désintégrant
Polaxamère	Tensioactif
Méglumine	Agent de réglage du pH
Povidone	Liant
Alcoolisopropylique	Solvant
Colloïdal siliconeDioxyde	Agent d'écoulement
GlycéryleBehenate	Lubrifiant / liant
Stéarate de magnésium	Lubrifiant
LaqueJauneOrangé	Colorant

II.2.2 Etude des paramètres de procédé

L'objectif de notre étude est la combinaison thérapeutique de deux médicaments d'Antihypertenseur, soit Telmisartan (40 mg) et Hydrochlorothiazide (12.5 mg) dans une formulation de comprimé bicouche. Le comprimé se compose de deux couches à libération immédiate, une couche à dissolution et une couche à désintégration qui ont été optimisées séparément et constituées en comprimé bicouche.

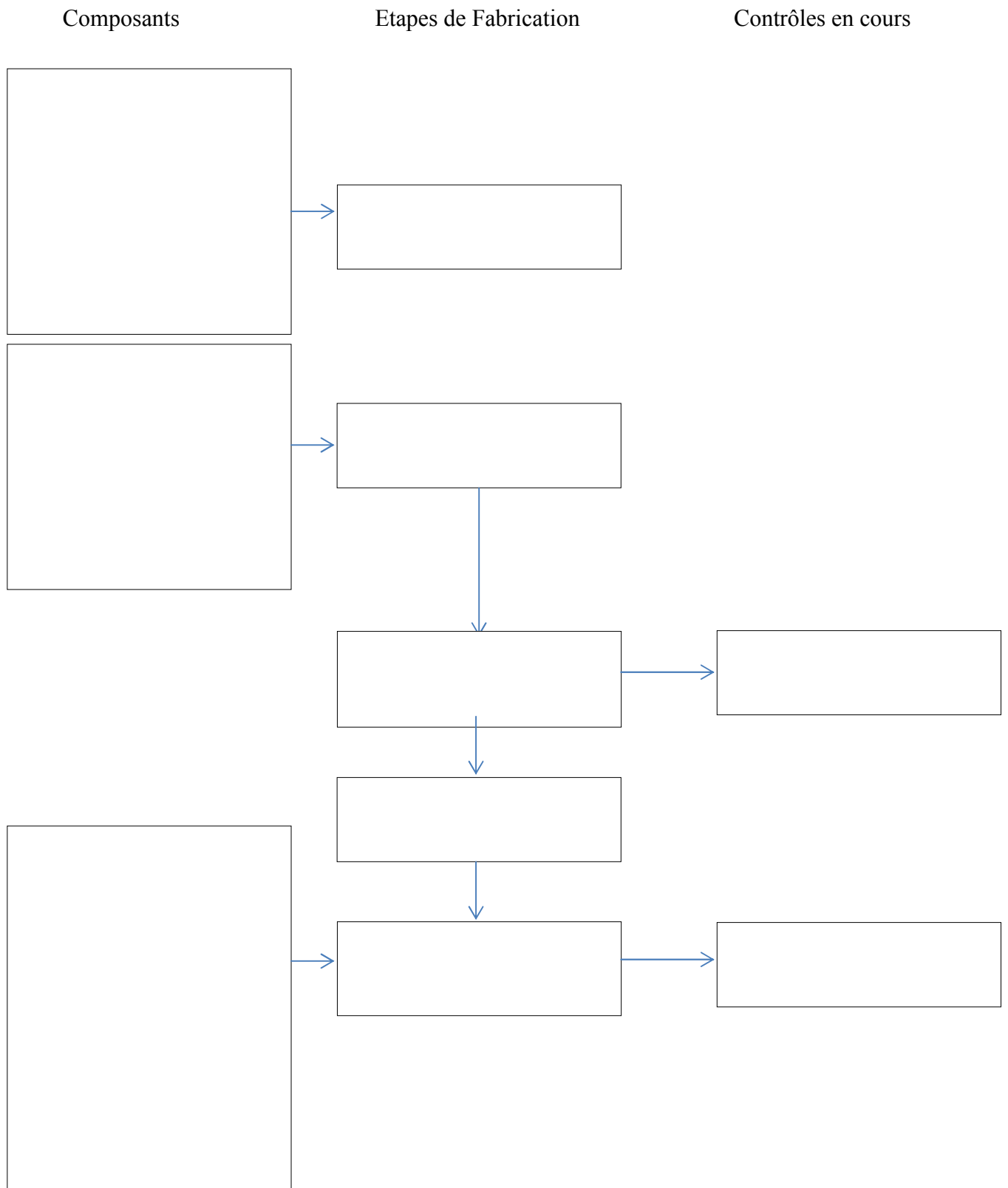
Dans la pratique, ces deux formulations possèdent des propriétés pharmacotechniques différentes tel que l'écoulement, l'aptitude de tassement, compressibilité ..., pour cela une étude d'optimisation a été réalisée afin de sélectionner le procédé de fabrication appropriée à chaque formulation (granulation sèche/humide, compression directe) et d'obtenir des comprimés stables avec des propriétés satisfaisantes (dureté, friabilité....)et qui s'approchent le plus près possible des caractéristiques de la spécialité princeps.

On optimise les propriétés pharmacotechniques masse, dureté, friabilité du comprimé par la variation du différentes forces de compression pour chaque couche du comprimé.

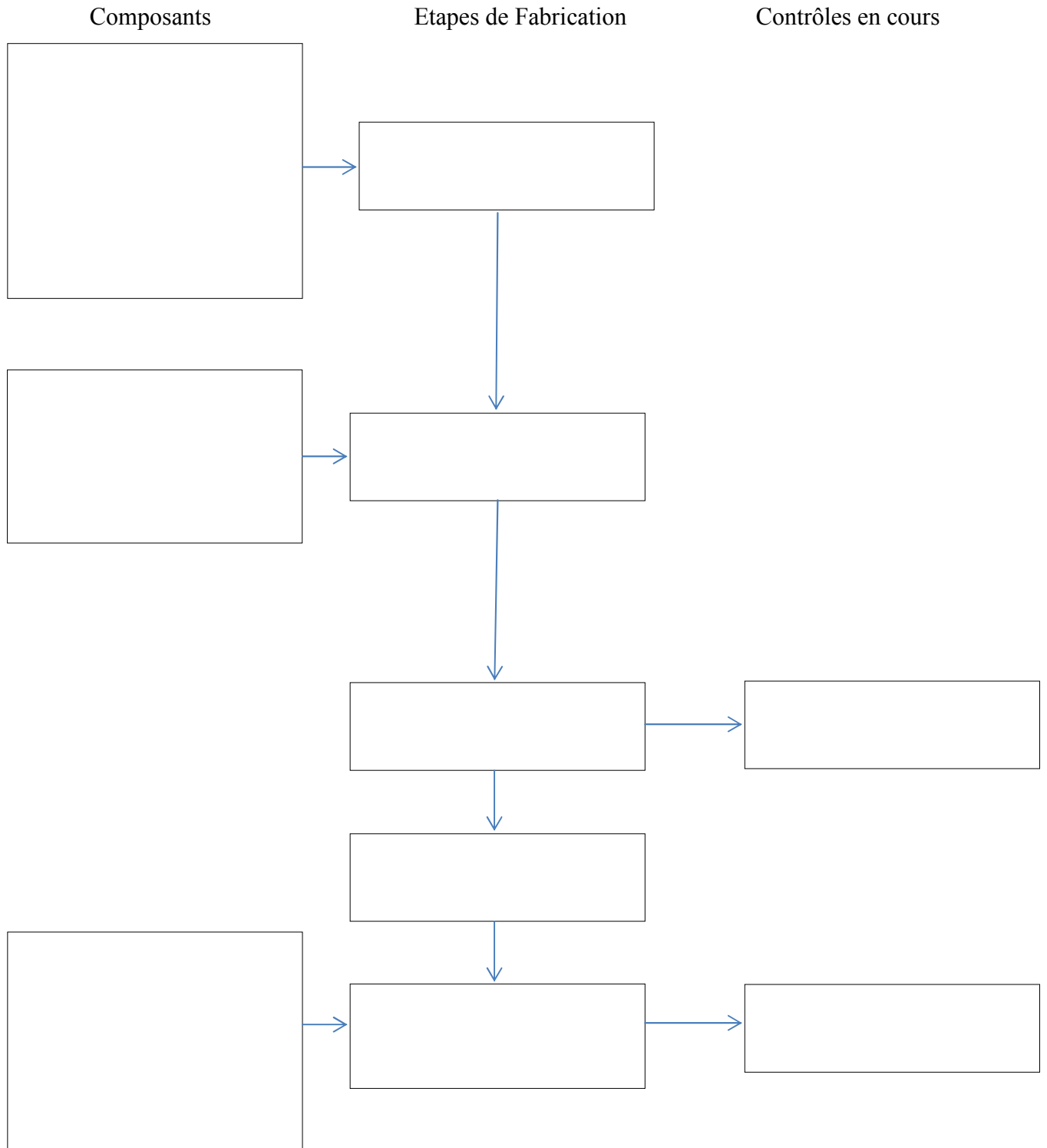
II.2.2.1 Procède de fabrication des comprimés bicouches

Un procédé de granulation humide a été adopté pour préparer des comprimés bicouches. Des granules de comprimés contenant une couche de Telmisartan et une couche Hydrochlorothiazide (ANNEX 2)

A. Logigramme (fabrication des granulés de Telmisartan)



B. Logigramme (fabrication des granulés de Hydrochlorothiazide)

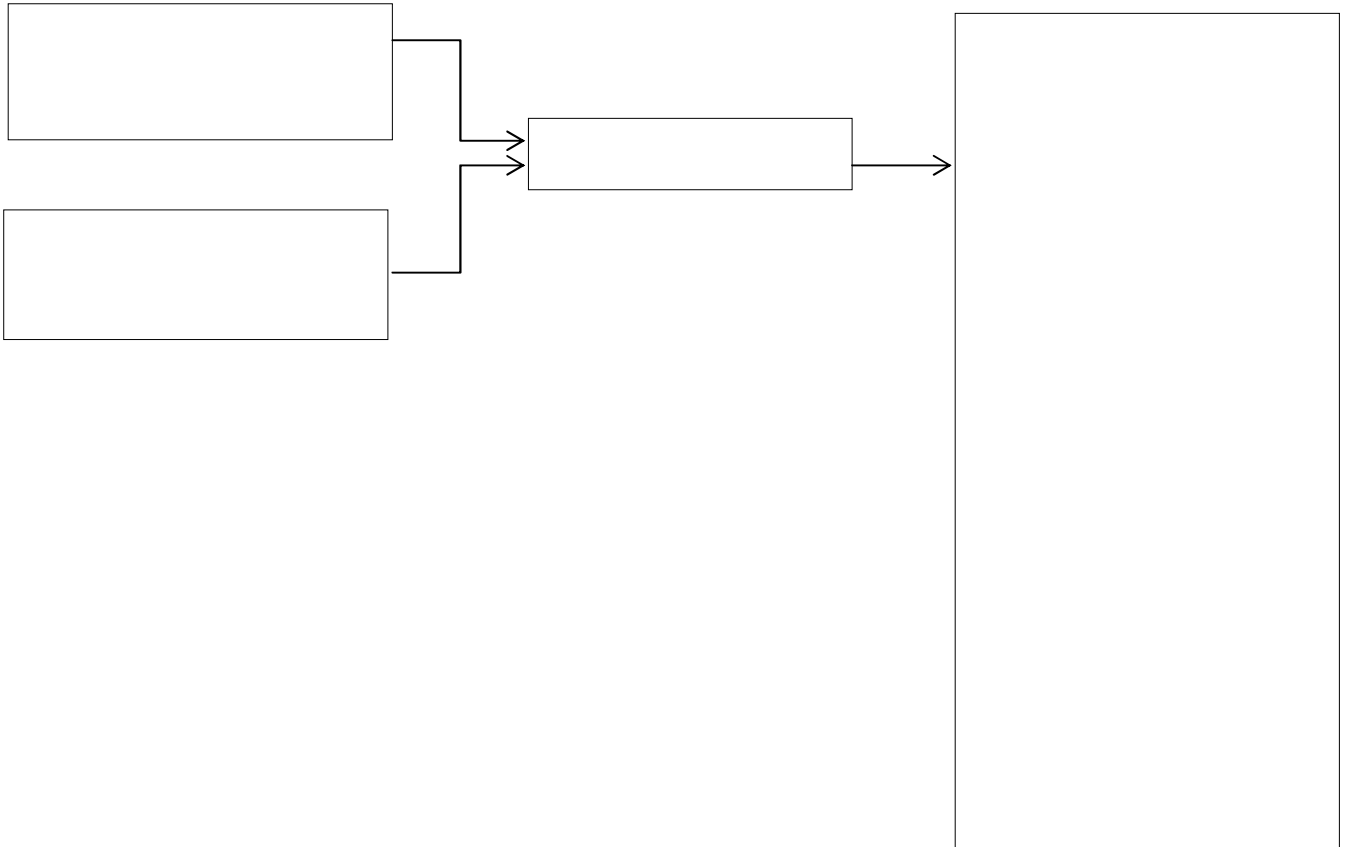


C. Préparation des comprimés bicouches

Composants

Étapes de Fabrication

Contrôles en cours



D. La compression à double couche

On effectue 6 essais (10 comprimés pour chaque essai) où on évalue l'épaisseur, dureté, friabilité, désintégration pour différentes forces de pression (pour la première et deuxième couche) .

On transfère le mélange final de Telmisartan dans la trémie de la station I et le mélange final de Hydrochlorothiazide dans la trémie de la station II.

Tableau III-6 Evaluation de la force de compression bicouche

Essais	1	2	3	4	5	6
Force de compression de la 1 ^{ère} couche	4 KN	4 KN Avec sécabilité	6 KN	6 KN Avec sécabilité	8 KN	8 KN Avec sécabilité
Force de compression de la 2 ^{ème} couche	17 KN	17 KN Avec sécabilité	20 KN	20 KN Avec sécabilité	24 KN	24 KN Avec sécabilité

- ✓ Les réglages effectués sur la Station I et II :
- Réglage de profondeur des poinçons inférieurs par le déplacement de galet de pression inférieur pour avoir un volume précis
 - Réglage la sortie des poinçons supérieurs par le déplacement des deux galets de pression (pré-compression et compression)
 - Réglage de la force exercée à la compression (KN)
 - Réglage de la vitesse de machine

Tableau III.7 Les paramètres de la compression

Paramètres	Critères d'acceptation	Cible
Aspecte (20 Cp)	Comprimés bicouche : une couche blanc à blanc cassé, une seconde couche orange, rond, convexes, avec barre de sécabilité, sans défaut visuels sans ébrèchement, collage ou décalottage	
Vitesse machine	Valeur prospective	
Uniformité de masse (20Cp) couche de Talmisartan	256.5 mg – 283.5 mg	270.0 mg
Uniformité de masse (20Cp) comprimé bicouche	446.5 mg – 493.5 mg	470.0 mg
Epaisseur (10 Cp)	≤5.20 mm	
Dureté (10Cp)	≥40 N	100 N

Masse moyenne (20 Cp) comprimé bicouche	8.93 g – 9.87 g	9.40g
Friabilité (14 Cp)	≤1.0 %	
Désagrégation (6Cp)	≤30 min	

- Étapes de compression

Chaque couche comporte un poste de pré-compression, un poste de compression principale, un distributeur de poudre et une sortie de comprimés.

1^{er} compression :

- La matrice est remplie au niveau du distributeur de poudre (Telmisartan) puis cette poudre est pré-comprimée et comprimée.

NB : pendant le réglage de première couche (station I), la 2^{ème} station est au repos, pour évaluer la masse de première couche.

Compression finale :

- la matrice contenant la poudre comprimée arrive au niveau du deuxième distributeur de poudre, le poinçon inférieur descend pour permettre son remplissage par le deuxième grain (HCTZ) puis le comprimé subit à nouveau une pré-compression et une compression pour la formation finale du comprimé bicouche.

II.2.2.2 Evaluation des comprimés bicouches

a) Test de dureté ou de résistance à la rupture

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures

- ✓ Le test est effectué sur 10 comprimés à l'aide d'un Durémètre

b) Test de friabilité

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimés, consiste à apprécier la perte de masse de ces Cp, sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions.

- ✓ La friabilité a été déterminée en utilisant 10 comprimés dans un Friabilimètre pendant 4 minutes à une vitesse de 100 tr / min.

c) Essai d'uniformité de masse

La variation de poids des comprimés a été effectuée avec 20 comprimés à l'aide d'une balance électronique. On pèse individuellement, 20 Cp prélevés au hasard du lot contrôlé et détermine leur masse moyenne.

Tableau III-8 Critères d'acceptation des résultats de l'essai d'uniformité de masse des Cp non enrobés

Formepharmaeutique	Masse moyenne (Mm)	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne (%)
Comprimé	≤ 80 mg	10
	$80\text{mg} < Mm < 250\text{mg}$	7.5
	$\geq 250\text{mg}$	5

d) Test de désagrégation :

Le test de désagrégation des comprimés permet de s'assurer, que leur vitesse de désagrégation ne constitue pas le facteur limitant de la dissolution du PA qu'ils contiennent.

Le test est appliqué aux comprimés non enrobés, est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à se désagréger, en milieu liquide, dans un temps prescrit et dans des conditions expérimentales bien définies [20].

- ✓ Le test de désagrégation est réalisé de la manière suivante :

Dans chacun des 6 tubes de l'appareil, introduisez un Cp puis un disque ; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant de l'eau distillée à 37 ± 2 °C. Faites fonctionner l'appareil pendant 15 minutes. Ce temps écoulé, retirez l'assemblage et examinez l'état des 6 Cp. le test est satisfaisant si tous les 6 Cp sont désagregés au bout de 15 minutes.

e) Identification des principes actifs (monographie)

✓ Identification par Absorption Ultraviolet

Le spectre de la solution testée correspond à celui de la solution standard, tel qu'obtenu dans l'essai.

Le spectre d'absorption UV de l'échantillon devrait correspondre à cette norme de travail

✓ Identification par HPLC

Le temps de rétention des deux pics majeurs de la solution de Telmisartan et Hydrochlorothiazide dans le chromatogramme de la préparation de l'échantillon correspond à celui de la préparation standard obtenue dans le dosage.

f) Dosage des Principes actifs

Le test du dosage du PA permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de comprimés d'un même lot, se trouve dans les limites de concentration exigées par les pharmacopées, pour obtenir l'effet thérapeutique escompté.

Une méthode analytique validée qui permet de doser le PA avec spécificité et précision. La méthode analytique la plus préconisée par les pharmacopées

▪ Conditions Chromatographique

- Mode : LC
- Détecteur : UV 270 nm Pour l'hydrochlorothiazide
UV 298 nm pour telmisartan
- Colonne : 4 -mm × 12.5-cm; 5 µm
- Débit : 1,2 ml / min
- Volume d'injection : 10 µl
- Température de la colonne 40 c°

▪ Expression des résultats

Calculer les pourcentages du de telmisartan $C_{33}H_{30}N_4O_2$ et d'hydrochlorothiazide $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dans la partie des comprimés pris:

$$\text{Résultat} = (rU / rS) \times (Cs / CU) \times P(\%)$$

▪ Spécifications

- ✓ Pas moins de 95.0% et pas plus de 105.0% de la quantité étiquetée (38.0-42.0mg)

- ✓ Pas moins de 90.0% et pas plus de 107.5% de la quantité étiquetée (11.25-13.44mg)

g) Uniformité de Dosage

- Conditions Chromatographique

Les mêmes conditions chromatographique que le dosage

- Expression des résultats

Calculez les pourcentages de la quantité étiquetée de telmisartan C₃₃H₃₀N₄O₂ et d'Hydrochlorothiazide C₇H₈ClN₃O₄S₂ en une tablette prise

$$\text{Result} = (rU/rS) \times (Cs/Cu) \times P$$

Calculez l'homogénéité des doses Valeur d'acceptation des unités selon la formule:

$$|M - \bar{X}| + ks$$

- Spécifications

- ✓ Les exigences relatives à l'uniformité des doses sont satisfaites si la valeur d'acceptation des 10 premières unités posologiques est inférieure ou égale à L1%
- ✓ Si la valeur d'acceptation est supérieure à L1%, testez les 20 unités suivantes et calculez la valeur d'acceptation
- ✓ Les exigences sont satisfaites si la voie finale d'acceptation des 30 doses est inférieure ou égale à L1%, et sur le côté inférieur, aucun contenu individuel d'une unité posologique n'est inférieur ou égal à L1%, et sur le côté inférieur Aucun contenu individuel d'une unité de dosage n'est inférieur à $[1 - (0.01)(L2)]M$ ni plus de $[1 + (0.01)(L2)]M$ comme spécifié dans le Calcul de la Valeur d'Acceptation sous l'uniformité du contenu ou sous la variation de poids
- ✓ Où L1 = 15 et L2 = 25.
- ✓ L1: valeur d'acceptation maximale autorisée
- ✓ L2: plage maximale autorisée pour l'écart de chaque unité de dosage testée à partir de la valeur calculée de M

h) Dissolution

Le Test de dissolution in vitro est réalisé sur 12 comprimés de Co tensotel 12.4mg /40 mg

- Conditions Opératoires

- Durée de l'essai : 30 min ;
- Milieu de dissolution : Sodium hydroxyde et monobasique potassium phosphate ;
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml ;
- Température du milieu de dissolution : $37 \pm 0,5$ °C ;
- Vitesse de rotation de la palette : 75 rotations par minute;
- Volume de prélèvement du milieu de dissolution : 10 ml (prélèvement manuel à l'aide d'une pipette en verre du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient) ;

- Préparation des solutions

- Préparation du milieu de dissolution (tampon pH 7,5)
- Préparation de la phase mobile
- Solutions standard des deux principes Actifs
 - Solution standard du Telmisartan x mg/ml
 - Solution standard du Hydrochlorothiazide y mg/ml
 - Solution standard Co tensotel 40mg/12.5mg (Telmisartan : 0.044 mg/ml;HCTZ;0.014 mg/ml)

- Conditions Chromatographique

Les mêmes conditions chromatographique que le dosage

- Expression des résultats

Calcule du Pourcentage de dissolution du Telmisartan et du Hydrochlorothiazide

$$\text{Résulta} = (rU/rS) \times Cs \times V \times (1/L) \times P$$

- Spécifications

- ✓ Pas moins de 80% de la quantité de Telmisartan devrait se dissoudre en 30 minutes
- ✓ Pas moins de 80% de la quantité de Hydrochlorothiazide devrait se dissoudre en 30 minutes

- i) Etude comparative de dissolution

Dans le cas du développement galénique d'un médicament générique, l'évaluation se fait certes grâce à ces tests pharmacotechniques effectués sur les comprimés, mais surtout

grâce aux essais de dissolution *in vitro*. En effet, il s'agit de comparer le profil de dissolution obtenu avec celui du produit de référence Micardis plus®

Le test est effectué dans les mêmes conditions que le test de dissolution dans plusieurs milieux (Tampon acide pH 1.2, Tampon Acétate pH 4.5 et Tampon phosphate 6.8) sans compensation de volume prélevé dans les milieux de dissolution des temps de prélèvements de 0, 10, 15, 30, 45 minutes

▪ Spécifications

La comparaison des profils de dissolution obtenus *in vitro*, est réalisée par le calcul du facteur de différence F1 qui mesure l'erreur relative entre deux courbes de dissolution, et le facteur de similarité F2 qui peut être utilisé pour l'estimation de la similarité de deux profils de dissolution. Sachant que deux profils de dissolution sont considérés similaires si F1 est compris entre 0 et 15, et si F2 est compris entre 50 et 100. Et le coefficient de variance RSD au premier point n'excède pas les 20 % et aux autres points n'excédant pas les 10 %. Les F1, F2 et RSD sont calculés respectivement selon les équations

$$F1 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum(Ref - Tst)^2}{5}}}$$

$$F2 = \frac{\sum(Ref - Tst)}{\sum Ref} 100$$

$$RSD = \frac{Ecart Type}{Moyenne de libération \times 100}$$

Ref % : Libération moyenne en pourcentage pour 12 comprimés de référence

Tst % : Libération moyenne en pourcentage pour 12 comprimés de produit de test

RSD : coefficient de variance

j) Identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA

L'essai de substances apparentées est réalisé par la Chromatographie liquide, permettant la détection des impuretés liées au Hydrochlorothiazide et les impuretés liée au Telmisartan et la benzothiadiazine (l'impureté qui dut à l'incompatibilité entre les deux formulations).

▪ Conditions Chromatographique

Les mêmes conditions chromatographique que le dosage

▪ Expression des résultats

Calculez le pourcentage du Benzothiadiazine par comprimés

$$\text{Résulta} = (rU/rS) \times (Cs/Cu) \times 100$$

Calculer le pourcentage de chaque impureté

$$\text{Résulta} = (rU/rS) \times (Cs/Cu) \times 100$$

▪ Spécifications

- ✓ impuretés Pas plus de 1% de composé apparenté à la benzothiadiazine et Pas plus de 2% de chaque impureté de dégradation non spécifiée liée au Telmisartan ou à l'Hydrochlorothiazide
- ✓ Imputations totales Pas plus de 2% de la somme de tous les produits de dégradation liés au Telmisartan et Pas plus de 1,5% de la somme de tous les produits de dégradation de l'Hydrochlorothiazide

II.2.2.3 Etude de stabilité des comprimés bicouches [21]

L'étude de stabilité selon ICH c'est l'aptitude d'un médicament à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité

- Il y'a deux types d'études de stabilité
 - Etude de stabilité accélérée :

Les essais de dégradation accélérée permettent de comparer rapidement différentes possibilités en ce qui concerne la formulation, les matériaux de conditionnement et/ou les procédés de fabrication. Dès que la formulation et le procédé de fabrication définitifs auront été établis, le fabricant devra entreprendre une série d'études de dégradation

accélérée qui lui permettront de prévoir la stabilité du produit, et de déterminer sa durée de validité et les conditions de stockage.

- Etude à temps réel :

Doivent également être lancées pour confirmer les résultats des études accélérées. Des mesures appropriées devront être prises pour déterminer la période d'utilisation des préparations conditionnées en récipients multi-doses, notamment les formes à usage topique.

- ✓ Dans notre étude, des études de stabilité ont été réalisées sur des échantillons des comprimés bicouches conditionnés dans des blisters en aluminium

Des échantillons sont conservés dans une chambre pendant 3 mois à des conditions de stabilité accélérée (température de 45 °C et Humidité 75% HR) et réel (température de 30 °C et Humidité 65% HR)

À la fin de la période, les échantillons ont été analysés pour évaluer la teneur en des deux principes actifs, les impuretés, la dissolution in vitro, la dureté, la friabilité...

II.2.2.4 Qualité microbiologique

Objectif :

Afin d'apprécier la qualité microbiologique d'un médicament durant le procédé de fabrication des différents étapes sont utilisées dans le but de rechercher et dénombrer dans les différents échantillons prélevés les microorganismes suivants :

- Les bactéries aérobies viables totales
- Les levures et moisissures
- Les microorganismes pathogènes : Escherichia coli

NB : Il s'agit de la procédure d'essai générale pour les produits non stériles où le test de limite microbienne est applicable selon la méthode harmonisée

Résultats et discussions

IV.1 Etude de préformulation :

Des études de préformulation ont été réalisées pour connaître les propriétés de la poudre des médicaments tels que l'écoulement, l'angle de repos, la densité apparente, la densité taraulée, l'indice de Carr, et le rapport d'Hausner selon les méthodes décrites dans le chapitre III.

IV.1.1 Etude des propriétés rhéologiques :

Des contrôles rhéologiques ont été réalisés. Pour mieux comprendre le comportement des poudres

Le tableau IV.1 ci-dessous représente les résultats obtenus lors des contrôles rhéologiques des poudres des deux principes actifs étudiés.

Tableau IV.1 : Résultat de l'étude des propriétés rhéologique de Telmisartan et HCTZ

PA	L'écoulement (s)	Angle de repos (°)	Aptitude de tassement (ml)	Indice de Carr (%)	Indice d'Hausner
Telmisartan	>10	38	35	26.1	1.34
HCTZ	>10	33	30	23.3	1.30

Interprétation du tableau

Selon le tableau, les deux PA présentent un écoulement médiocre ceci confirme la mauvaise aptitude à l'écoulement.

L'angle de repos de Telmisartan et de HCTZ indiquait respectivement un écoulement médiocre et une faible capacité d'écoulement respectivement pour les deux médicaments. Ce ne sont pas des caractéristiques acceptables.

Le pourcentage de l'indice de compressibilité est déterminé à partir des densités en vrac et taraulées :

- Le pourcentage de l'indice de compressibilité de Carr de Telmisartan et HCTZ a été estimé à 26.1% et 23.3% respectivement, ce qui indique que Telmisartan et le HCTZ ayant une médiocre compressibilité hors des limites acceptable.

- Le rapport de Hausner de Telmisartan s'est avéré être près de 1,35 indique des propriétés médiocre d'écoulement et le HCTZ présente des propriétés passable de 1.30

Les études de préformulation du Telmisartan et HCTZ montrent que les deux substances à des propriétés de flux et une propriété de compressibilité médiocres. Par conséquent, tous les composants utilisés dans la formulation ne peuvent pas être compressés directement.

- ✓ Un procédé de granulation par voie humide a été adopté, afin d'améliorer les propriétés rhéologiques de notre poudre.

IV.1.2 Etude d'compatibilité PA/EXP

La spectroscopie FT-IR a été effectuée pour vérifier la compatibilité PA/EXP, Les spectres FT-IR de mélange physique (PA/EXP) ont été comparés en deux temps à T_i : à la fin de mélange et à T_f : après 4 semaines dans des conditions accéléré.

Les spectres IR du médicament ont montré que les pics caractéristiques du Telmisartan sont donnés dans le tableau IV.2

Tableau IV.2 : fréquences de groupe fonctionnel du Telmisartan

N	Vibrations caractéristiques	Cm^{-1}
01	O-H (H- lié)	3392
02	O-H (libre)	3680
03	C=N (Imine)	1640
04	C-H (CH_3)	1453
05	C-H (Alcène)	639

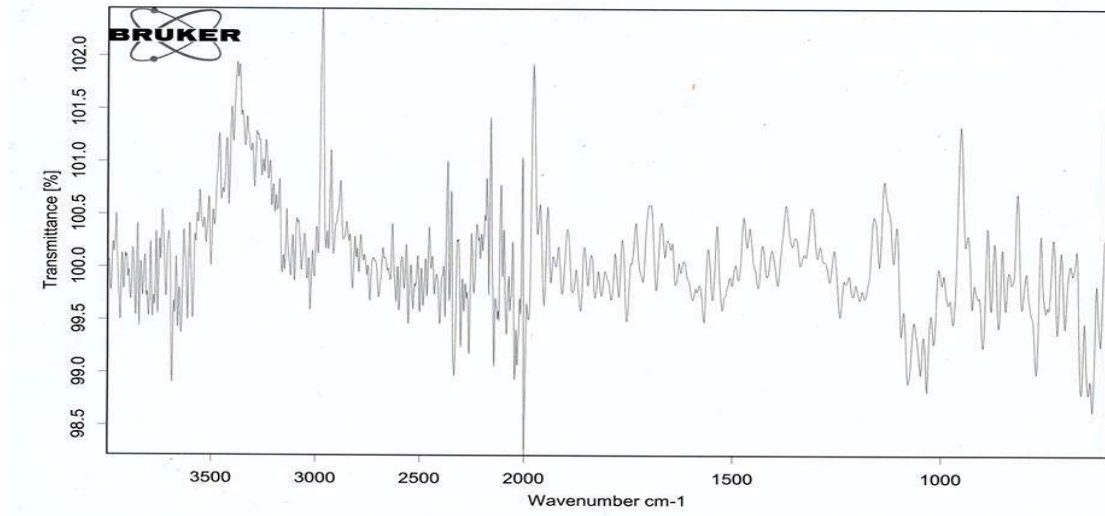


Figure IV.1 : spectre IR du mélange (Telmisartan / excipients) à T_i

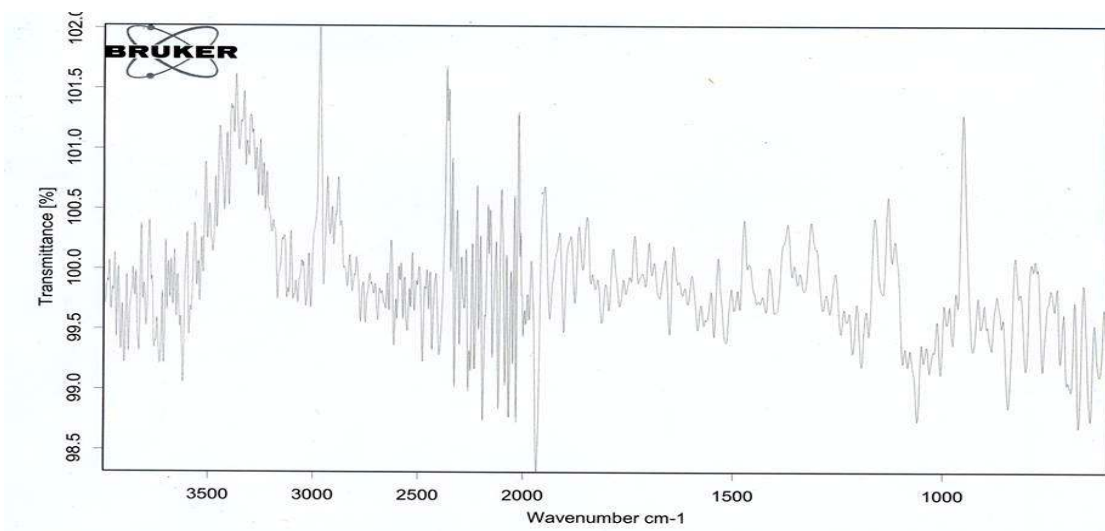


Figure IV.2: spectre IR du mélange (Telmisartan / excipients) à T_f

Les spectres IR de mélange physique du Telmisartan avec d'autres excipients ont été comparés et sont compatibles l'un avec l'autre comme indiqué par aucun changement significatif dans les pics de médicament.

Les spectres IR du médicament ont montré que les pics caractéristiques du HCTZ sont donnés dans le tableau IV.3

Tableau IV.3 : fréquences de groupe fonctionnel du HCTZ

N	Vibrations caractéristiques	Cm ⁻¹
01	N-H amine primaire	3362,04
02	N-H amines secondaires	750,33
03	C-C Grouped'étirement	1604,83
04	S=O2	1244,13
05	C-H2	2960

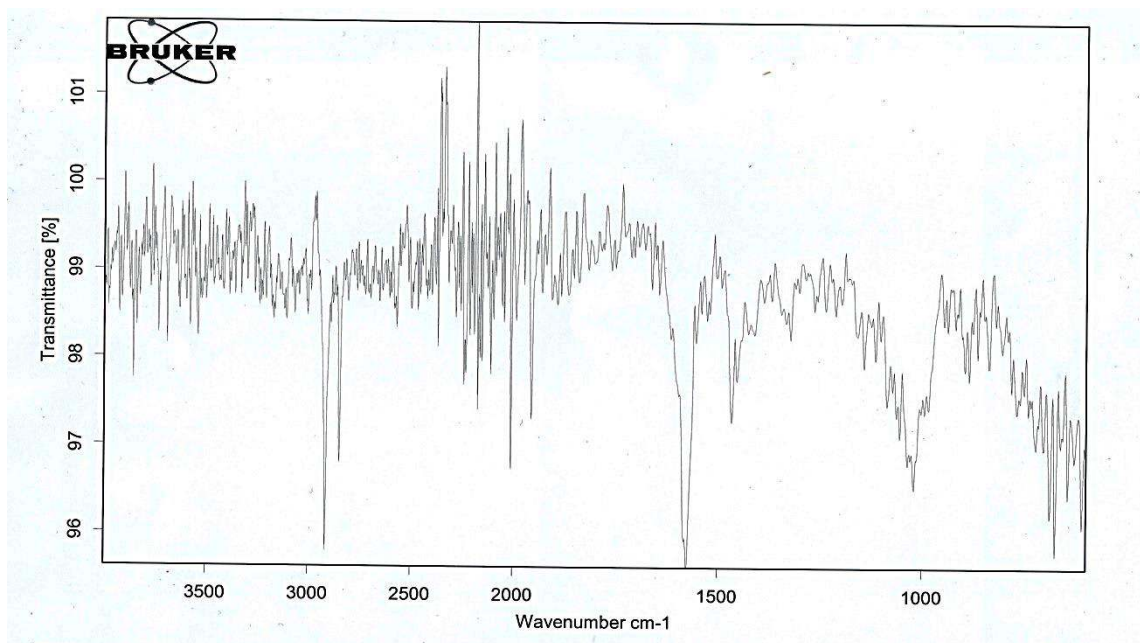


Figure IV.3: spectre IR du mélange physique (HCTZ / excipients) à T_i

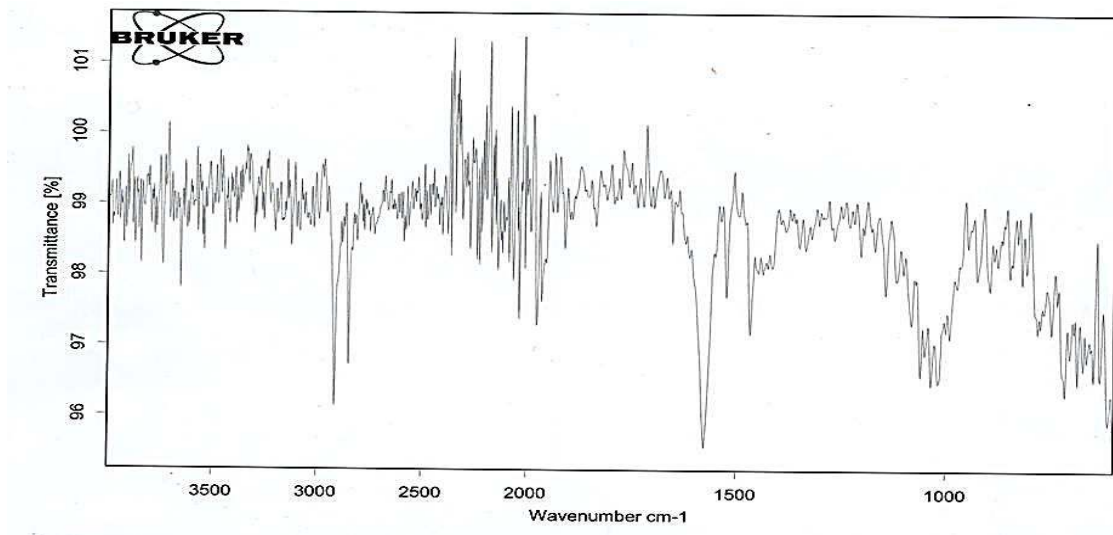


Figure IV.4: spectre IR du mélange (HCTZ / excipients) à T_f

Les spectres IR de Hydrochlorothiazide Avec d'autres excipients ont été comparés et sont compatibles l'un avec l'autre comme indiqué par aucun changement significatif dans les pics de médicament.

Les spectres n'ont montré aucun pic supplémentaire par rapport à leur spectre IR dans des conditions initiales. Et l'aspect physique des échantillons n'a pas non plus changé.

IV.2 Etude de formulation

IV.2.1 Évaluation des mélanges finaux

Pour mieux comprendre le comportement de mélange final, Des contrôles rhéologiques ont été réalisés tels que l'écoulement, l'angle de repos, la densité apparente, la densité tarudée et l'indice de Carr, le rapport Hausner.

Le tableau IV-4 ci-dessous représente les résultats obtenus lors des contrôles rhéologiques des deux mélanges finaux.

Tableau IV-4 : Résultat de l'étude des propriétés rhéologique de Telmisartan et HCTZ
(formulation)

	L'écoulement (s)	Angle de repos (°)	Indice de Carr (%)	Indice d'Hausner	Aptitude de tassement
Mélange final de telmisartan	9	15.2	15.5	1.20	11.5
Mélange final de HCTZ	3	12.95	13.33	1.15	8

Interprétation du tableau :

Selon le tableau les deux mélanges présentent un écoulement excellent, ceci confirme la bonne aptitude à l'écoulement. Par conséquent, on obtient une alimentation parfaite dans la chambre de compression.

L'angle de repos de mélange Telmisartan et de mélange HCTZ indiquait un excellent écoulement. Ce sont des caractéristiques parfaites. Qui donne une bonne coulabilité de mélange donc s'écoule sans aide.

Le pourcentage de l'indice de compressibilité est déterminé à partir des densités en vrac et taraudées :

- Le pourcentage de l'indice de compressibilité de Carr de mélange Telmisartan et de mélange HCTZ a été estimé à 15.5% et 13.33% respectivement, ce qui indique que Telmisartan a une assez bonne compressibilité dans la limite acceptable et le HCTZ ayant une bonne compressibilité.
- Le rapport de Hausner de mélange Telmisartan s'est avéré être près de 1,25 indique d'assez bonnes propriétés d'écoulement et le mélange HCTZ a été estimé à 1.15 indique des bonne propriétés d'écoulement.

Ces résultats permettent à la poudre de se réorganiser dans la matrice de compression facilement.

Les études rhéologie du Telmisartan et HCTZ montrent que les deux mélanges ont des propriétés de flux et des propriétés de compressibilités bonnes. En raison de l'utilisation de procédé de fabrications par voie humide.

IV.2.2 Etude des forces de compression

Dans cette étude on fait varier les forces de compression afin d'obtenir la bonne force de compression pour un comprimé stable avec des propriétés technologiques satisfaisantes.

- ✓ Rq : La force de la 1^{ère} couche doit être toujours inférieur a la force de la 2^{ème} couche

Essai 1 : La compression de la poudre avec une force de compression faible (4 KN) à la première station (1^{er} couche) et une force de compression de 17 KN à la deuxième station (bicouche)

Essai 2 : La compression de la poudre avec une force de compression faible (4 KN) a la première station (1^{er} couche) et une force de compression de 17 KN à la deuxième station (bicouche) et à la présence de barre de sécabilité

Essai 3 : La compression de la poudre avec une force de compression moyenne (6 KN) a la première station (1^{er} couche) et une force de compression de 20 KN à la deuxième station (bicouche)

Essai 4 : La compression de la poudre avec une force de compression moyenne (6 KN) a la première station (1^{er} couche) et une force de compression de 20 KN à la deuxième station (bicouche) et à la présence de barre de sécabilité

Essai 5 : La compression de la poudre avec une forte force de compression (8 KN) a la première station (1^{er} couche) et une force de compression de 24 KN à la deuxième station (bicouche)

Essai 6 : La compression de la poudre avec une forte force de compression (8 KN) a la première station (1^{er} couche) et une force de compression de 24 KN à la deuxième station (bicouche) et à la présence de barre de sécabilité.

Le tableau IV.5 résume les 6 essais afin d'obtenir la bonne force de compression pour un comprimé stable

Tableau IV.5 : Variations des Forces de compression pour 6 essais

Essai	1	2	3	4	5	6
Force de compression de la 1 ^{ère} couche	4 KN	4 KN Avec sécabilité	6 KN	6 KN Avec Sécabilité	8 KN	8 KN Avec sécabilité
Force de compression de la 2 ^{ème} couche	17 KN	17 KN Avec sécabilité	20 KN	20 KN Avec sécabilité	24 KN	24 KN Avec sécabilité

Les résultats d'épaisseur, friabilité, dureté, et désagrégation sont exprimés dans le tableau IV.6

Tableau IV.6: Evaluation de la qualité du comprimé pour chaque force de compression

N° Essai	1	2	3	4	5	6
Epaisseur (mm)	5.0 ± 0.15	5.0 ± 0.15	4.65 ± 0.1	4.65 ± 0.1	4.49 ± 0.1	4.49 ± 0.1
Friabilité (%)	Très friable	Très friable	délaminage	0.60	délaminage	0.30
Dureté (N)	30 – 40	35 – 45	80 – 90	100 – 120	120 – 130	122 – 132
Désagrégation (min)	2 ± 30 s	2 ± 30 s	5.2 ± 20 s	5.2 ± 20 s	7 ± 30 s	7 ± 30 s

Interprétation :

Dans la compression double couche il y a deux forces de compression, ces deux forces doivent être bien optimisées afin de produire des comprimés de qualité et répondant aux exigences.

La force de compression de la première couche doit être inférieure à la deuxième force de compression et doit être dans les limites afin d'éviter le problème de contamination entre les couches si elles étaient trop faibles comme dans l'essai 1 et 2 et éviter le problème de délaminage si elles étaient un peu plus fortes comme dans l'essai 3 et 5

Donc elle doit être moyenne, dans notre cas une force de 6 KN était optimale.

Et la deuxième force de compression doit être suffisante afin de garantir des comprimés non friables avec une bonne dureté qui favorise une bonne désagrégation et une épaisseur de $4.65 \text{ mm} \pm 0.1$ pour que le comprimé soit adapté à la taille des alvéoles.

L'application d'une force de 17 KN étant insuffisante, les comprimés ont été friable avec dureté insuffisante mais dans l'essai 5 avec une force de 24 KN les comprimés ont été trop dure ce qui a allongé le temps de désagrégation donc l'application d'une force de 20 KN été suffisante afin d'avoir des comprimés non friable avec une bonne dureté.

Mais dans l'essai 3, le problème de délaminage était présent c'est à dire les forces interparticulaires ont été faibles. Pour cela on a ajouté un barre de sécabilité (essai 4) afin d'augmenter les forces interparticulaires sur l'axe du comprimé et éviter le délaminage.

- ✓ Donc les forces appliquées dans l'essai 4 et la présence de barre de sécabilité donnent des comprimés bicouche répondant aux exigences.

La variation de poids se produit pendant un certain temps en raison d'un flux de granulés non uniforme, d'un remplissage de matrice incomplet ou d'un blocage du poinçon inférieur en raison de fines particules dans le mélange final et, par conséquent, ces paramètres doivent être contrôlés attentivement lors de la compression.

Le tableau IV.7 ci-dessous représente les résultats des masses obtenus lors de contrôles au cours de fabrication

Tableau IV.7: contrôle de l'uniformité de masse

Critèred'acceptation		Nbr de test	La masse	
1 ^{er} couche	Bi- couche		1 ^{er} couche	Bi- couche
La cible 270.0 mg +/- 5%	La cible 470.0 mg +/- 5% (446.5 mg)	1	0.270	0.487
		2	0.283	0.470

		3	0.267	0.485
		4	0.267	0.486
		5	0.280	0.488
		6	0.279	0.483
		7	0.279	0.476
		8	0.281	0.480
		9	0.278	0.476
		10	0.284	0.478
		11	0.281	0.473
		12	0.282	0.478
		13	0.268	0.484
		14	0.269	0.492
		15	0.281	0.481
		16	0.281	0.480
		17	0.279	0.470
		18	0.269	0.479
		19	0.282	0.480
		20	0.281	0.493

La variation de la masse de 1^{ère} couche et de comprimé bicouche a été optimisée par le réglage de volume de remplissage (cam de remplissage et la cam de dosage).

Car la masse est liée à la dose représentée dans chaque comprimé.

IV.2.4 Identification des principes actifs

L'identification des PA se fait par deux méthodes : Absorption Ultraviolet et HPLC

Les figures représentent les spectres des deux médicaments par UV-Visible et HPLC respectivement.

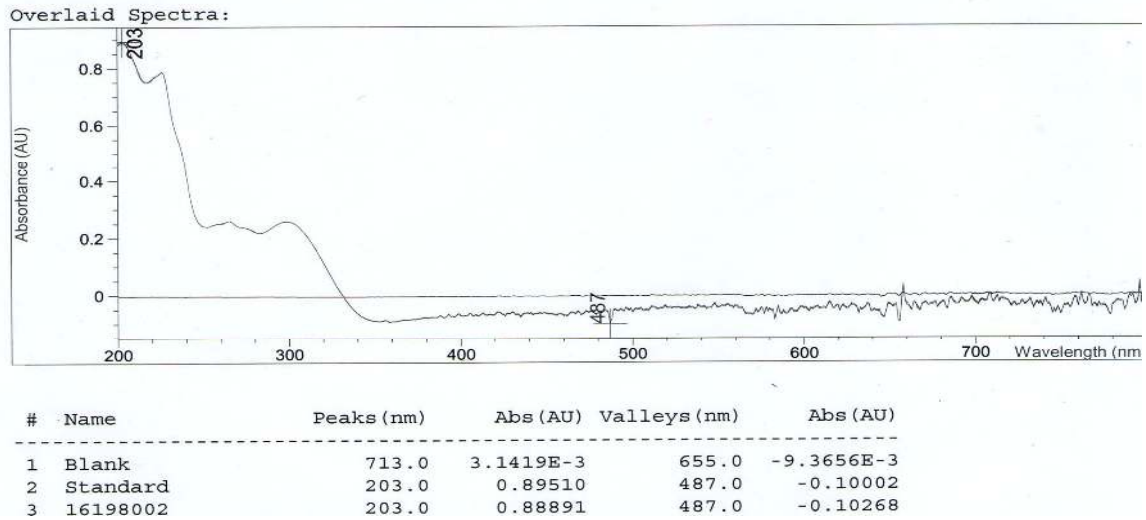


Figure IV.5 : spectre de Telmisartan et HCTZ avec leurs standards par UV-Visible

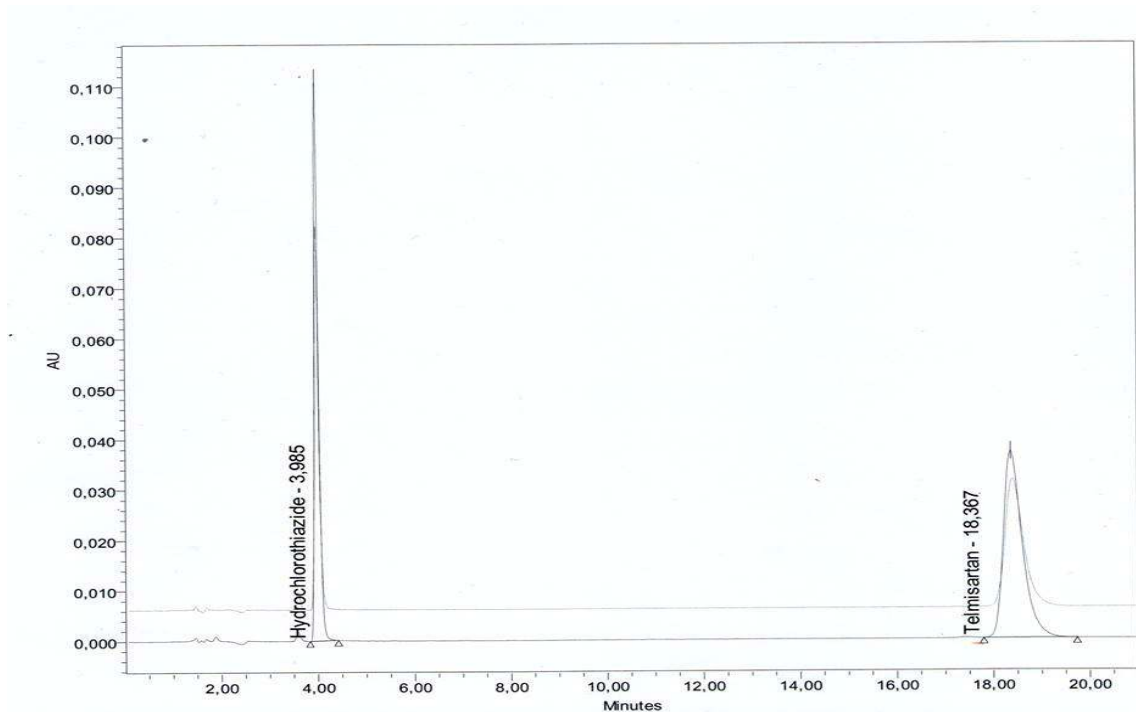


Figure IV.6: spectre de Telmisartan et HCTZ avec leurs standards par HPLC

Le spectre UV de l'échantillon est similaire à celui du standard. Le temps de rétention des deux pics majeurs de la solution d'échantillon correspond à celui des deux pics principaux dans la solution standard.

IV.2.5 Dosage de PA

Le test se fait avec un échantillon représentant 20 comprimés broyés le tableau ci-dessous représente la quantité moyenne de PA

Tableau IV.8 : Dosage des principes actifs

PA	% de PA	Limits acceptation
Telmisartan	102.12	95.0% - 105.0%
Hydrochlorothiazide	100.59	90.0% - 107.5%

Le dosage du principe actif montre que le pourcentage de Telmisartan et Hydrochlorothiazide présents dans un échantillon est de 102.12 % et 100.59 % respectivement

Ce test permet de s'assurer que la quantité moyenne du PA déterminée sur un certain nombre de comprimés, se trouve dans les limites de concentration exigées par la pharmacopée.

IV.2.6 Uniformité de Dosage

Le test de l'uniformité de dosage est réalisé sur 10 comprimés de Co tensotel 12.4 /40 mg

Tableau IV.9 : Détermination de la valeur d'acceptation

N° comprimé	Telmisartan	Hydrochlorothiazide
1	98,55	99,49
2	99,70	97,97
3	97,60	98,41
4	99,38	98,42
5	98,00	98,07
6	98,13	97,88
7	99,91	97,80
8	97,72	97,49
9	99,02	97,57
10	98,29	97,67

MoyenneX	98,63	98,08
Ecart type (S)	0.83	0.59
M	98,63	98,50
K	2,40	2,40
Valeurd'acceptation (AV)	2,00	1,80

On détermine la valeur de la moyenne de comprimé individuel, Écart type de l'échantillon et la valeur M, avec la constante K=2.4 pour déterminer la valeur d'acceptation (AV).

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

On observe que la valeur d'acceptation (AV) de Telmisartan et Hydrochlorothiazide sont respectivement de 2.0 et 1.8 sachant que les exigences relatives à l'uniformité des doses sont satisfaites si la valeur d'acceptation des 10 premières unités posologiques est inférieure ou égale à 15 %.

IV.2.7 Dissolution in vitro

Le Test de dissolution in vitro est réalisé sur 12 comprimés dans un milieu de dissolution Tampon phosphate pH= 7.5 pendant 30 min.

La dissolution du médicament dans un tampon phosphate à pH 7.5 était Observé comme indiqué dans les tableaux (IV.10 et IV.11) et la figure (IV.7) mentionner ci-dessous.

Tableau IV.10 : Etude de dissolution de la première couche TEL

Temps (min)	Libération TEL (%)	Min(%)
0	0,0	0,0
10	65,4	53,8
15	74,0	71,8
20	89,8	81,8
30	92,6	88,8

Tableau IV.11 : Etude de dissolution de la deuxième couche HCTZ

Temps (min)	Libération (%) HCTZ	Min (%)
0	0,0	0,0
10	67,2	64,4
15	73,2	65,2
20	84,3	77,8
30	91,7	85,4

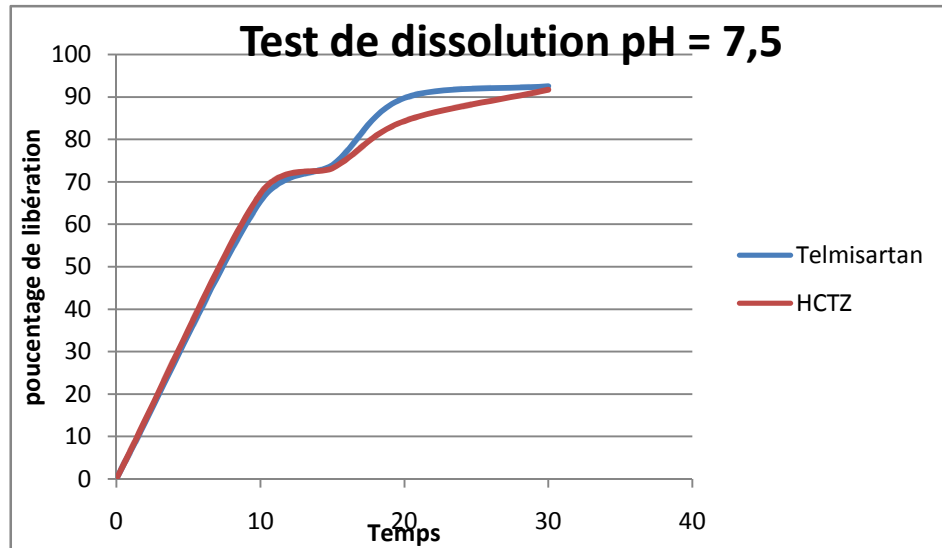


Figure IV.7 : profil de dissolution pH= 7.5

On observe que le Telmisartan présente un taux de libération de 92.6 % à partir de la matrice à dissolution après 30 Min, et l'Hydrochlorothiazide présente un taux de libération de 91.7 % à partir d'une matrice à désintégration après 30 Min

Ces résultats prouvent que les deux substances médicamenteuses ont un profil de libération immédiat (plus de 80 % de substance à dissoudre) et que la méthode de modification de pH microenvironnemental a amélioré la dissolution du Telmisartan

IV.2.8 Etude comparative de dissolution

Cette étude a pour but d'évaluer le profil de dissolution de notre comprimé en comparaison au produit de référence Micardis plus® 40mg/12.5 mg, pendant 45 minutes sans compensation de volume prélevé dans les milieux de dissolution suivant : Tampon acide pH 1.2, Tampon Acétate pH 4.5, tampon phosphate pH 6.8 et Tampon phosphate pH 7.5.

On dit que deux profils de dissolution sont considérés similaires si la libération de PA atteint les 80% à 15min et le coefficient de variation au premier point n'excède pas les 20 % et aux autres points n'excédant pas les 10 %, et si F1 est compris entre 0 et 15, et si F2 est compris entre 50 et 100

➤ Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=7.5

Le tableau IV.12 résume les résultats de la dissolution de notre formulation et de produit de référence respectivement dans un milieu pH = 7.5, selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage moyen de dissolution de 12 comprimés. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Figure IV.8 et IV.9).

Tableau IV.12 : Résultats du test de dissolution du Co-Tensotel et Micardis plus exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=7.5

Temps (min)	Co-Tensotel		Micardis Plus	
	Telmisartan (%)	HCTZ (%)	Telmisartan (%)	HCTZ (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	65,4	67,2	78,7	79,3
15	74,0	73,2	83,9	81,2
20	89,8	84,3	86,8	82,7
30	92,6	91,7	95,6	91,2
45	98,1	96,6	93,2	82,7

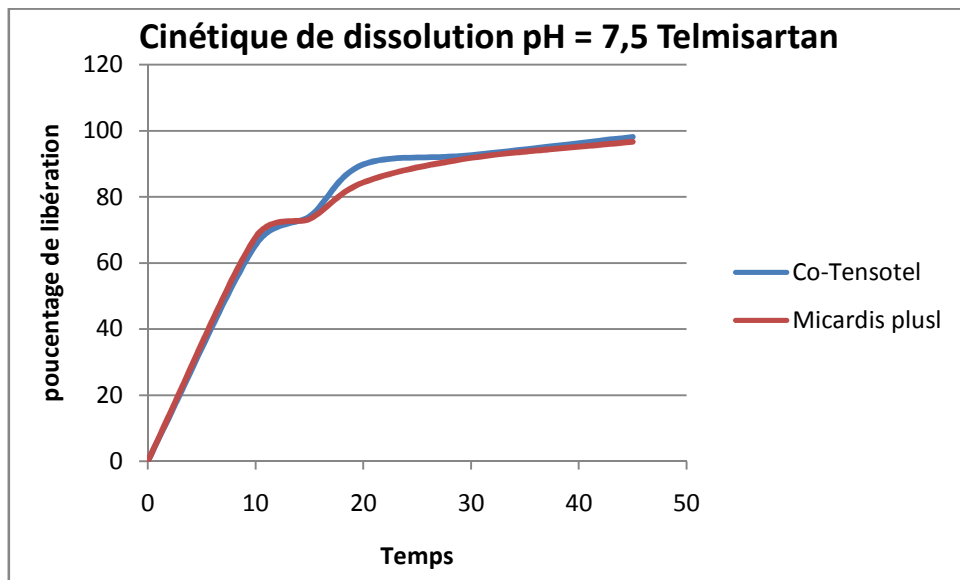


Figure IV.8 : Profils des dissolutions du Telmisartan (princeps et génériques) dans le tampon pH=7.5

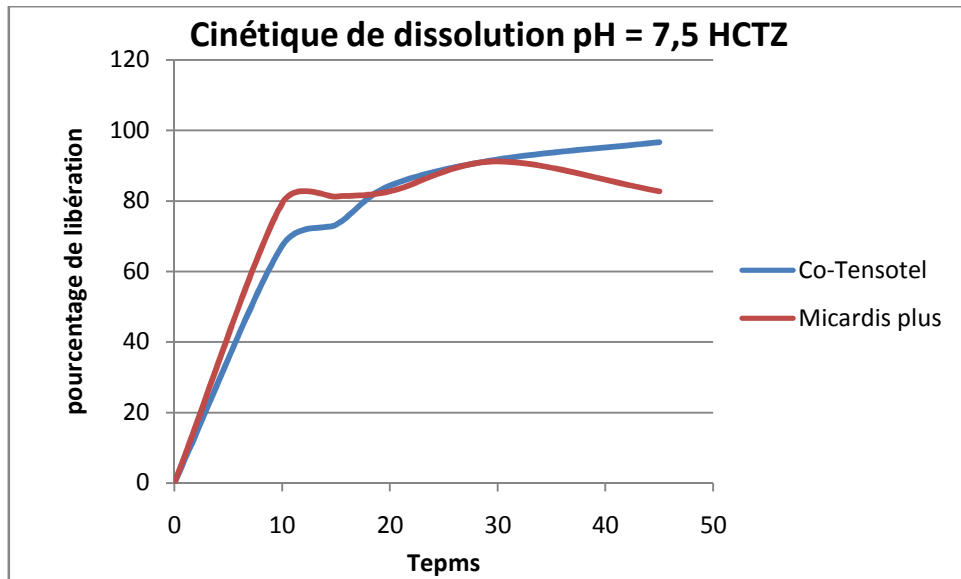


Figure IV.9 : Profils des dissolutions du HCTZ (princeps et génériques) dans le tampon pH=7.5

Nous avons présenté dans le tableau IV.13 et IV.14 les valeurs des facteurs de différences f_1 et de similarités f_2 .

Tableau IV.13 : Résultats de calcul des facteurs (f_1 / f_2) de Telmisartan (Tampon pH=7.5)

1 ^{er} couche (Telmisartan) pH = 7.5						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	3,49	78,73	2,12	65,43	13,30	176,93
15	2,07	83,85	2,51	73,99	9,87	97,33
20	3,69	86,77	1,64	89,75	-2,98	8,88
30	0,64	95,58	2,28	92,64	2,94	8,64
45	2,62	93,18	3,32	98,10	-4,91	24,14
					F2	54,98
					F1	4,16

Tableau IV.14: Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de HCTZ (Tampon pH=7.5)

2^{ème} couche (HCTZ) pH = 7.5						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	1,54	79,29	5,14	67,20	12,10	146,33
15	1,29	81,17	5,76	73,21	7,95	63,21
20	0,96	82,69	2,99	84,29	-1,60	2,55
30	0,68	91,22	1,97	91,73	-0,51	0,26
45	1,46	96,22	2,24	96,56	-0,34	0,12
					F2	59,29
					F1	4,09

Hydrochlorothiazide : le facteur de similarité F2 est de 59.29 %, le coefficient de variation au premier point n'excède pas les 20 % et autres points n'excédant pas les 10 % ; en conclusion les profils sont considérés similaires.

Telmisartan : la formulation montre une dissolution inférieure à 80% à 15 min, mais avec un facteur de similarité F2 de 54.98 %, et un coefficient de variation au premier point n'excédant pas les 20 % et autres points n'excédant pas les 10 % ; en conclusion les profils sont considérés similaires

➤ Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=6.8

Le tableau IV-15 résume les résultats de la dissolution de notre formulation et de produit de référence respectivement dans un milieu pH = 6.8, selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage moyen de dissolution de 12 comprimés. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Fig IV.10 et IV.11).

Tableau IV.15 : Résultats du test de dissolution du Co-Tensotel et Micardis plus exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=6.8

Temps (min)	Co-Tensotel		Micardis Plus	
	Telmisartan (%)	HCTZ (%)	Telmisartan (%)	HCTZ (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	54,9	70,6	65,3	82,6
15	75,7	81,3	80,6	87,4
20	88,9	85,2	93,0	99,8
30	97,2	94,1	95,7	100,4
45	97,9	96,3	93,2	100,3

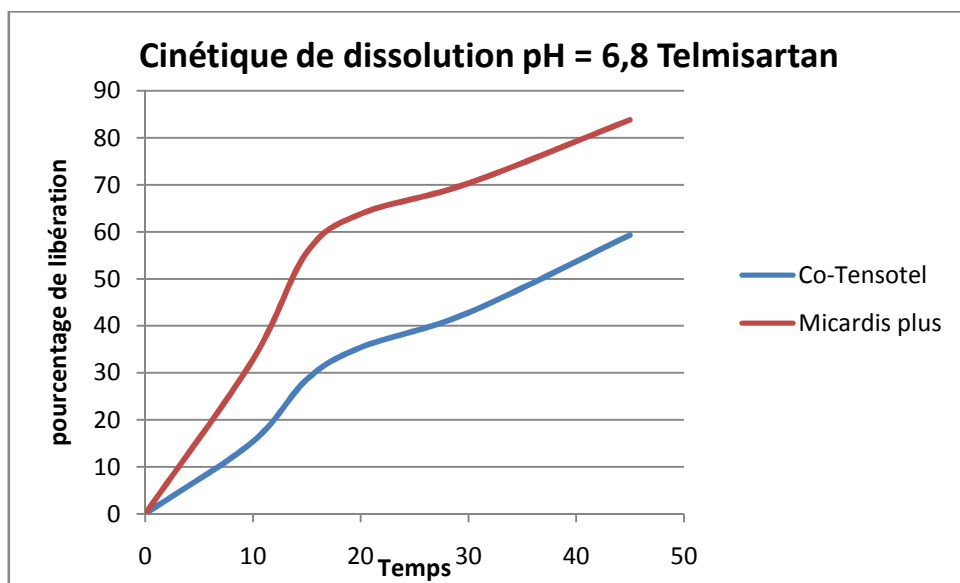


Figure IV.10: Profils des dissolutions du Telmisartan (princeps et génériques) dans le tampon pH=6.8

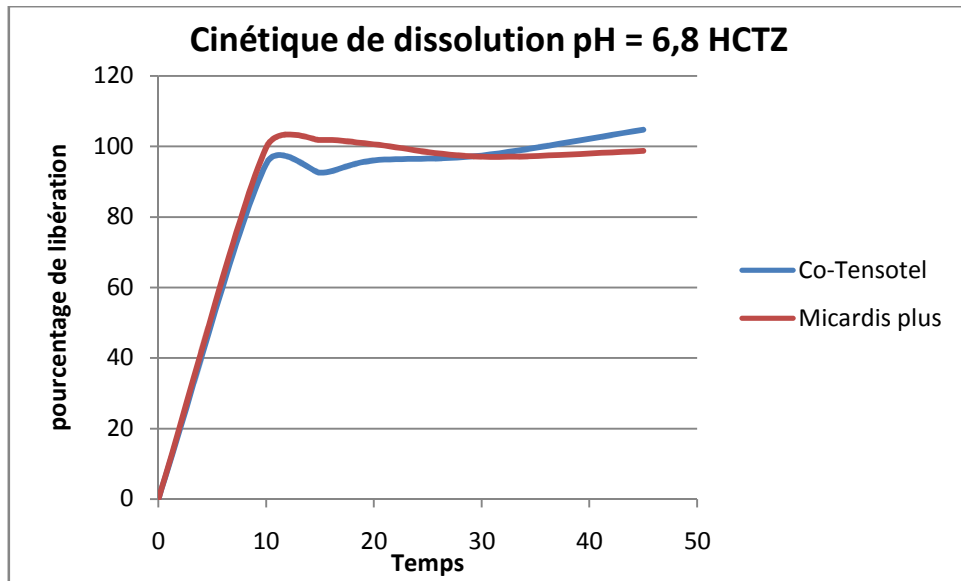


Figure IV.11: Profils des dissolutions du HCTZ (princeps et génériques) dans le tampon pH=6.8

Nous avons présenté dans le tableau IV.16 et IV.17 les valeurs des facteurs de différences f1 et de similarités f2.

Tableau IV.16 : Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de Telmisartan (Tampon pH=6.8)

1 ^{er} couche (Telmisartan) pH = 6.8						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	18,1	65,3	0,6	54,9	10,4	108,16
15	1,8	80,6	0,5	75,7	4,9	24,01
20	1,8	93	0,9	88,9	4,1	16,81
30	0,6	95,7	0,8	97,2	-1,5	2,25
45	2,6	93,2	0,5	97,9	-4,7	22,09
					F2	61.50
					F1	3.09

Tableau IV.17 : Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de HCTZ (Tampon pH=6.8)

2 ^{ème} couche (HCTZ) pH = 6.8						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	2,22	82,61	0,90	70,60	12,01	144,22
15	1,85	87,41	1,01	81,31	6,09	37,10
20	1,24	99,78	0,66	85,16	14,62	213,87
30	4,30	100,44	0,48	94,14	6,30	39,74
45	4,83	100,29	0,75	96,29	4,00	15,97
					F2	51,12
					F1	9,14

Hydrochlorothiazide : les deux produits montrent une dissolution de plus de 85% à 15 min, et le coefficient de variance au 1^{er} point n'excède pas les 20 % et aux autres points n'excédant pas les 10 % avec F2= 51.12 % et F1= 9.14, Donc d'après ces résultats, on peut conclure que les deux profils sont considérés similaires.

Telmisartan : notre formulation montre une dissolution inférieure à 80% à 15 min mais avec un facteur de similarité F2= 61.50 %, donc les profils sont considérés similaires

➤ Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=4,5

Le tableau IV.18 résume les résultats de la dissolution de notre formulation et de produit de référence respectivement dans un milieu pH = 4,5, selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage moyen de dissolution de 12 comprimés. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Figures IV.12 et IV.13).

Tableau IV.18: Résultats du test de dissolution du Co-Tensotel et Micardis plus exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=4.5

Temps (min)	Co-Tensotel		Micardis Plus	
	Telmisartan (%)	HCTZ (%)	Telmisartan (%)	HCTZ (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	70,9	81,1	70,0	89,6
15	86,7	84,6	86,5	91,3
20	98,2	91,3	96,0	87,0
30	100,1	100,1	100,2	92,9
45	87,2	102,2	101,4	101,0

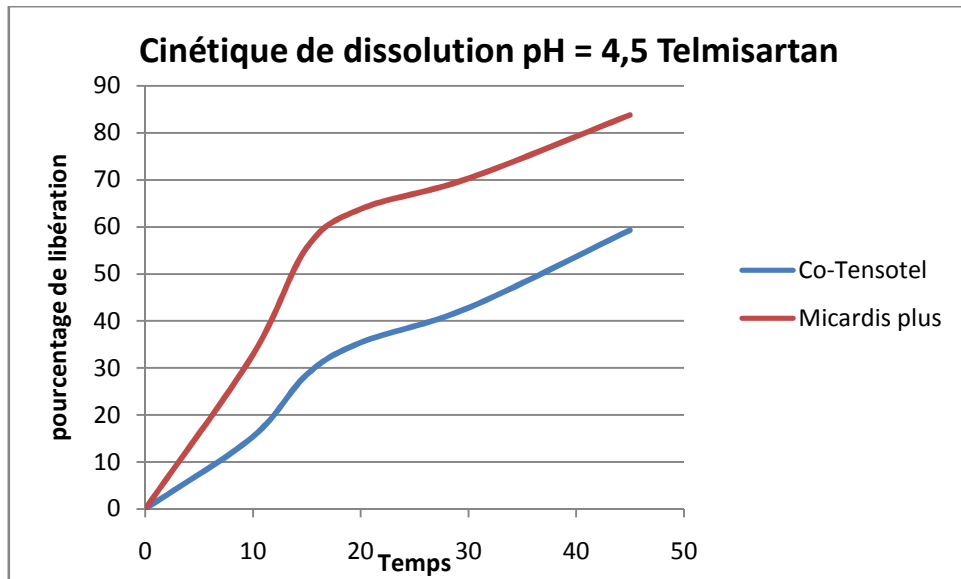


Figure IV-12 : Profils des dissolutions du Telmisartan (princeps et génériques) dans le tampon pH=4,5

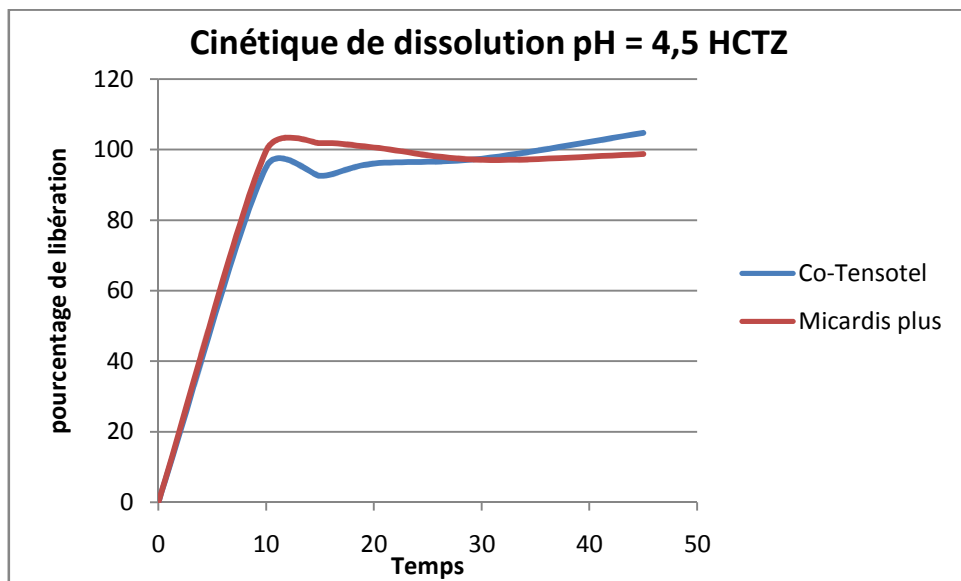


Figure IV.13: Profils des dissolutions du HCTZ (princeps et génériques) dans le tampon pH=4,5

Nous avons reporté dans le tableau IV.19 et IV.20 les valeurs des facteurs de différences f_1 et de similarités f_2 .

Tableau IV.19: Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de Telmisartan (Tampon pH=4.5)

1^{er} couche (Telmisartan) pH=4.5						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	6,8	70,0	6,5	70,9	-0,8	0,71
15	3,2	86,5	3,4	86,7	-0,2	0,02
20	2,5	96,0	3,8	98,2	-2,2	4,77
30	2,4	100,2	1,4	100,1	0,1	0,003
45	3,0	101,4	2,9	87,2	14,2	203,04
					F2	59.49
					F1	2,45

Tableau IV.20: Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de HCTZ (Tampon pH= 4.5)

2^{ème} couche (HCTZ) pH = 4.5						
Temps	Reference		Notre formulation		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF- TES %	(REF - TES) ² %
10	0,9	89,6	7,7	81,1	8,5	72,35
15	1,8	91,3	4,0	84,6	6,8	45,58
20	3,2	87,0	0,7	91,3	-4,3	18,82
30	4,1	92,9	1,0	100,1	-7,2	52,12
45	2,2	101,0	0,8	102,2	-1,2	1,39
					F2	60,49
					F1	0,55

Hydrochlorothiazide : A 15 min le pourcentage de dissolution dépasse les 80%, et un facteur de similarité de 60.49%, le coefficient de variation au premier point n'excède pas les 20 % et aux autres points n'excédant pas les 10 %, on conclut que les profils sont considérés similaires.

Telmisartan : les deux produits montrent le même comportement au milieu avec facteur de similarité de 59.49% et facteur de différence 2.45%, on constate que les deux profils sont similaires.

➤ Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=1.2

Le tableau IV-21 résume les résultats de la dissolution de notre formulation et de produit de référence respectivement dans un milieu pH = 1.2, selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage moyen de dissolution de 12 comprimés. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Figures IV-14 et IV-15).

Tableau IV-21: Résultats du test de dissolution du Co-Tensotel et Micardis plus exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=1.2

Temps (min)	Co-Tensotel		Micardis Plus	
	Telmisartan (%)	HCTZ (%)	Telmisartan (%)	HCTZ (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	15,4	95,0	32,8	99,6
15	28,6	92,5	55,6	101,8
20	35,4	96,0	63,8	100,6
30	42,8	97,4	70,3	97,1
45	59,3	104,7	83,8	98,7

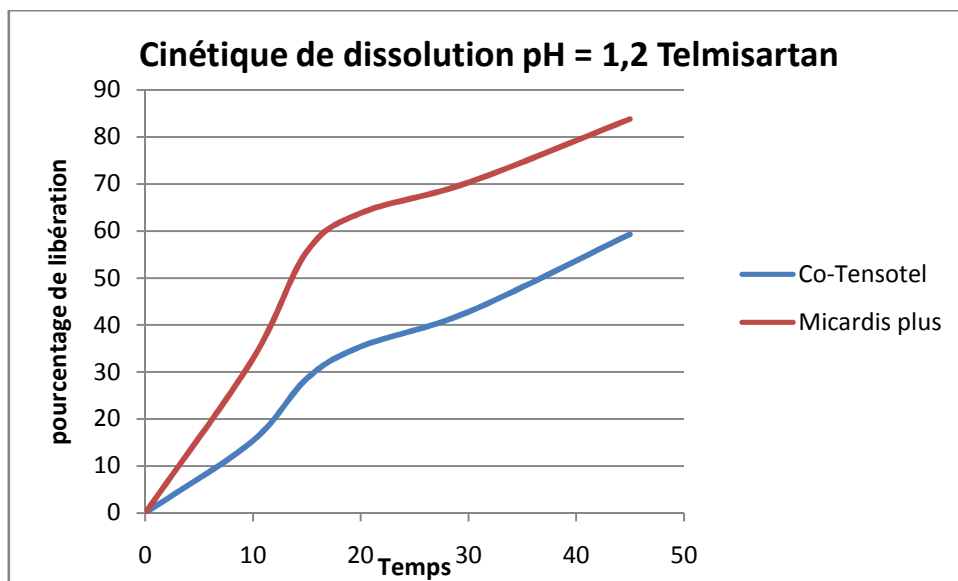


Figure IV-14 : Profils des dissolutions du Telmisartan (princeps et génériques) dans le tampon pH=1.2

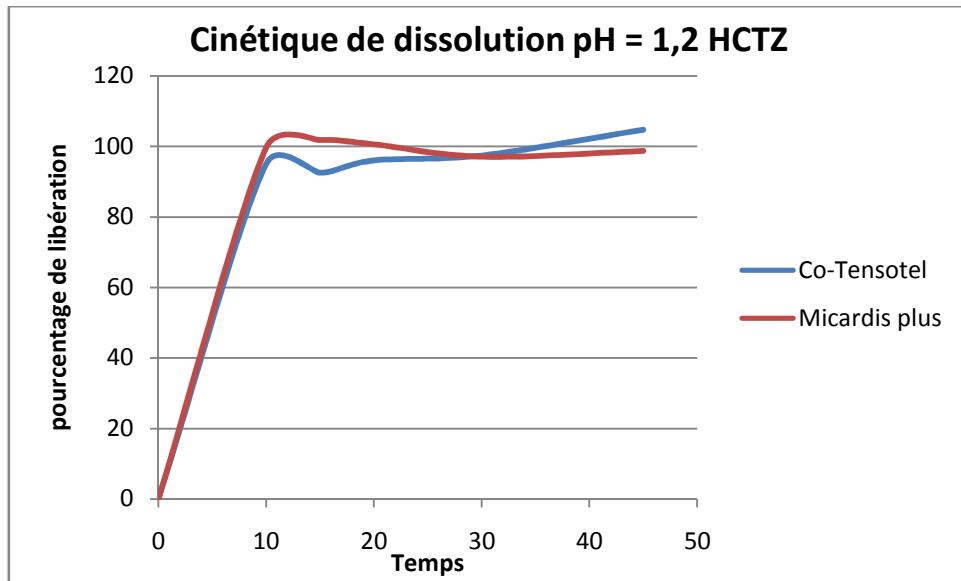


Figure IV-15 : Profils des dissolutions du HCTZ (princeps et génériques) dans le tampon pH=1.2

Nous avons présenté dans le tableau IV-22 et IV-23 les valeurs des facteurs de différences f1 et de similarités f2.

Tableau IV.22: Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de Telmisartan (Tampon pH=1.2)

1 ^{er} couche (Telmisartan) pH=1.2						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	4,04	32,76	1,62	15,37	17,38	302,24
15	10,55	55,59	1,22	28,57	27,02	730,16
20	0,59	63,77	0,84	35,36	28,41	807,16
30	5,39	70,31	13,58	42,83	27,48	755,10
45	1,72	83,82	0,67	59,26	24,56	603,11
					F2	29,85
					F1	40,77

Tableau IV.23: Résultats de calcul des facteurs (f1 / f2) de HCTZ (Tampon pH=1.2)

2ème couche (HCTZ) pH = 1.2						
Temps	Micardis plus		Co-Tensotel		Différence	
	RSD %	libération %	RSD %	Libération %	REF-TES %	(REF - TES) ² %
10	1,43	99,60	1,19	94,96	4,64	21,52
15	0,58	101,79	0,97	92,49	9,30	86,58
20	0,66	100,57	0,77	96,01	4,56	20,78
30	1,34	97,07	1,27	97,43	-0,36	0,13
45	0,67	98,65	1,65	104,73	-6,08	37,01
					F2	61,97
					F1	2,42

Hydrochlorothiazide : les deux produits montrent une dissolution de plus de 85 % à 15 min, avec un facteur de similarité F2 de 61.97%, et un coefficient de variation au premier point n'excédant pas les 20 % et aux autres points n'excédant pas les 10 %, en conclusion les profils sont considérés similaires

Telmisartan : les deux produits montrent le même comportement (faible libération) mais de façon différente (le produit de référence plus soluble), avec un facteur de similarité F2 inférieur à 50% donc en conclure que les profils sont considérés non similaires.

Conclusion :

La mauvaise solubilité du Telmisartan au pH=1.2 est justifiée par le niveau modulé et la durée de l'effet modificateur du pH a la couche de diffusion qui aurait un impact sur l'efficacité de la modification du pH microenvironnemental, et le milieu dans la zone de diffusion était défavorable, donc il faut augmenter la concentration du modificateur de pH tel que le Méglumine afin de créer un état microenvironnemental favorable.

IV.2.9 Identification et dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA

Les résultats d'identification et de dosage des substances apparentées et des produits de dégradation liée au Hydrochlorothiazide et les impuretés liée au Telmisartan et la benzothiadiazine (l'impureté qui dut à l'incompatibilité entre les deux formulations).Le test réalisé par la Chromatographie liquide, et les résultats sont présentés ci-dessous dans le tableau IV.24

Tableau IV.24 : les résultats des impuretés de Telmisartan et HCTZ

PA	Impuretés	temps de rétention	limité d'acceptation	résultats
Telmisartan	Impureté de dégradation non spécifiée	11,21	< 0,2%	0,03
	total impuretés		< 0,2%	0,03
HCTZ	Composé lié à la benzothiadiazine	3,58	<1,0%	0,37
	Impureté de dégradation non spécifiée		< 0,2%	non-déTECTÉ
	total impuretés		<1,5%	0,37

D'après cette analyse tous les produits de dégradation soit le benzothiadiazine ou autre impureté non spécifié apparaissent ne dépasse pas les limites spécifiés par les directives de l'ICH donc l'application d'une couche barrière entre les deux couches n'est pas obligatoire.

Conclusion :

Le problème d'incompatibilité entre le Hydrochlorothiazide et la formulation du telmisartan qui est dus à la présence des modificateur de pH (agent basique) a été surmonté par la technologie des comprimés bicouches qui fournis une séparation entre les deux formulations incompatible, une couche alcaline contient du Telmisartan avec des modificateur de pH afin d'améliorer le comportement de dissolution et l'absorption du Telmisartan et une seconde couche qui contient le Hydrochlorothiazide.

IV.2.10 Evaluation de la qualité microbiologique

Les résultats d'analyse microbiologie de notre formulation sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV-25 : Les résultats d'analyse microbiologie

	Limites	Résultats
Nombre total de microbiennesaérobies	< 10 ³ cfu/g	< 10 ³ cfu/g
Nombre total de moisissures combinées et levures	<10 ² cfu/g	<10 ² cfu/g
Escherichia coli	Absent	Absent

D'après les recommandations fournies par la pharmacopée européenne, Ces analyses

microbiologiques ont permis de vérifier l'absence d'une contamination en cours de fabrication.

IV.2.11 Etude de stabilité des comprimés bicouches

Des échantillons sont conservés dans une chambre pendant 3 mois à des conditions de stabilité accélérée (température de 45 °C et Humidité 75% HR) et réel (température de 30 °C et Humidité 65% HR)

Les échantillons ont été analysés pour évaluer la teneur en des deux principes actifs, les impuretés, la dissolution in vitro.

Le tableau ci-dessous représente les résultats de stabilité réelle et accélérée

Tableau IV-26 : Résultats de stabilité réel et accélérée pour le dosage, dissolution, impureté

			Dissolution %		Impureté %		Dosage %	
			TEL	HCTZ	Benzothiadiazine	Autre	TEL	HCTZ
Spécification des limites			80 %	80 %	1 %	0.2%	95-105	90-107.5%
Point initiale			86%	94 %	0.63 %	0.07%	103.7	100.8%
Stabilité Réel	30C°-65% RH	3M	94%	94 %	0.22 %	ND	101%	101.4%
Stabilité Accélérée	40 c° 75% RH	1M	85%	96 %	0.28 %	0.04%	100.8%	96.4%
		2M	90%	88 %	0.4 %	0.04%	100.1%	96%
		3M	91%	95 %	0.49 %	0.04%	97%	98.1%

Les résultats de l'étude de stabilité n'ont montré aucun changement remarquable dans le dosage et la dissolution des deux médicaments. Et le produit de dégradation de HCTZ (Benzothiadiazine) ne dépasse pas les limites spécifiés.

Conclusion :

Il n'y avait aucune différence significative entre les données de stabilité avant et après. Toutes les réponses étaient presque similaires l'une à l'autre. Aucun problème n'a été observé lors de la séparation de la couche de formulation de comprimé à deux couches.

Conclusion

Conclusion

Notre premier objectif dans cette étude était de combiner deux médicaments incompatibles le Telmisartan et l'Hydrochlorothiazide dans une forme galénique afin d'avoir un effet synergique et réduire le risque lié à la dose en adoptant une nouvelle technologie "la technologie des comprimés bicouche" et maîtriser la libération immédiate des deux médicaments à partir d'une matrice à dissolution (TEL) et une matrice à désintégration (HCTZ) Le choix des excipients de chaque matrice était sélectionné après avoir étudié toutes incompatibilités PA/EXP par des analyses FTIR En étudiant le spectre infrarouge, aucun changement significatif des deux médicaments. On conclut qu'il n'y a pas d'interactions entre les médicaments et les autres excipients.

Les études de préformulation du Telmisartan et Hydrochlorothiazide montrent que les deux substances ont une propriété de flux et une propriété de compressibilité médiocres, et pour cela on a adopté une méthode de granulation par voie humide pour améliorer la propriété de flux et de compressibilité.

Les comprimés bicouche ont été préparés par compression des granulés optimisés à l'aide d'une presse à comprimé évolué. On a des comprimés stables par l'application des forces étudiées sur la première couche et la deuxième couche, la barre de sécabilité a joué un rôle important pour surmonter le problème de délaminage et avoir un comprimé stable physiquement.

L'étude de dissolution des comprimés a montré que la matrice de comprimé à dissolution utilisé dans la formulation de Telmisartan a montré une meilleure libération immédiate de médicament donc l'incorporation d'agent modifiant le pH a permis de modifier le pH microenvironnementaux qui favorise la dissolution de Telmisartan indépendamment de pH gastro-intestinal. Et la matrice de comprimé à désintégration utilisé dans la formulation de l'Hydrochlorothiazide a montré une meilleure libération immédiate de médicament.

Les résultats obtenus dans l'étude de comparaison des profils de dissolution à différents pH= 7.5, 6.8, 4.5 et 1.2, nous ont permis de savoir le comportement des deux substances aux différents pH. Dans les résultats obtenus, les profils de notre formulation, sont superposables au profil du princeps dans pH= 7.5, 6.8, 4.5, 1.2 pour les deux médicaments (sauf le telmisartan au pH 1.2) ce qui prouve que l'application de la modification du pH à la formulation de telmisartan donne une solubilité indépendante du pH, et conduira à une meilleure efficacité thérapeutique. Par contre le Telmisartan présente une faible solubilité

au pH 1.2 et cette mauvaise solubilité est justifiée par le niveau modulé et la durée de l'effet modificateur du pH à la couche de diffusion qui aurait un impact sur l'efficacité de la modification du pH microenvironnemental, et le milieu dont la zone de diffusion était défavorable, donc il faut augmenter la concentration du modificateur de pH tel que le Méglumine afin de créer un état microenvironnemental favorable.

Afin de confirmer que le problème d'incompatibilité a été surmonté par cette technologie bicouche, une analyse d'identification et de dosage des substances apparentées et des produits de dégradation du PA a été utilisée. D'après cette analyse tous les produits de dégradation soit le benzothiadiazine ou autre impureté non spécifié apparaissant ne dépasse pas les limites spécifiées par les directives de l'ICH donc l'application d'une couche barrière entre les deux couches est pas obligatoire.

Les résultats de l'étude de stabilité de 3 mois à des conditions accélérée et réel n'a montré aucun changement remarquable dans le dosage et la dissolution des deux médicaments. Et le produit de dégradation de HCTZ (Benzothiadiazine) ne dépasse pas les limites spécifié.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **M SDANDARE1, R DSARAGE2, DR. SHYAMALA BHASKARAN**<< Bilayer tablet: a novel approach for immediate release of telmisartan and hydrochlorthaizide combination>> International Journal Of Pharmacy&Technology, 2012 (P 3970 -3971)
- [2] **LIN ZHONG, XINGYI ZHU, BO YU, AND WEIKE SU**<<Influence of alkalizers on dissolution properties of telmisartan in solid dispersions prepared by cogrinding>> Laboratory for Green Pharmaceutical Technologies, Hangzhou, PR China October 2013
- [3] HCTZ
- [4] **BASSI P, KAUR G.** <<pH modulation: a mechanism to obtain pH-independent drug release>> Expert Opin Drug Deliv 2010;7:845-57
- [5] **BLATNIK SU, DREU R, SRČIČ S**<<Influence of pH modifiers on the dissolution and stability of hydrochlorothiazide in the bi- and three-layer tablets >>National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine2015
- [6] **PANCHAL HITEN ASHOKA**<<novel approach of bilayer tablet technology: a review>> international research journal of pharmacy 2012
- [7] **ASHISH BHANDARI** <<bilayer tablet oral solid drug delivery system and challenges in the formulation>>international journal of pharmaceutical research and development (ijprd) 2011
- [8] **CHIRAG VARAIYA** << Bi-layer nutraceutical tablets: Rewards and challenges>> Copyright, CSC Publishing. Tablets &Capsules 2013
- [9] **ANDRÉ FROGERAIS**<<Three Layer Tablets>>Nysco Lab. Inc. (New York) 2015
- [10]**PravinShende**<<Multi-layer Tablet: Current scenario and recent advances>>International Journal of Drug Delivery 4 (2012) 418-426
- [11] **NIKHIL T. GAVATE**<<Multilayer Tablet: A New Trend In Solid Dosage Forms>> World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences
- [12] **LOYD BOWMAN,DOUG KIRSCH**<<Press manufacturers weigh in on multi-layer tableting'sadvantages, misconceptions, and future>> Copyright, CSC Publishing. Tablets & Capsules 2013
- [13]**VERMA RAMESHWAR**<<Bi-layer tablets for various drugs: A review>>G.R.Y. Institute of Pharmacy, Vidhyavihar, Borawan, Khargone-451228, Madhya Pradesh, India2014
- [14] **MARIE BELGRAND**<<Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche>>THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE 2013

- [15] **C. GOPINATH, V. HIMA BINDU**<<AN OVERVIEW ON BILAYERED TABLET TECHNOLOGY>>Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciencespp -1077-1085, April-June 2013
- [16] **CHIKA TANIGUCHI, YOHEI KAWABATA, KOICHI WADA, SHIZUO YAMADA & SATOMI ONOUE** <<Microenvironmental pH-modification to improve dissolution behavior and oral absorption for drugs with pH-dependent solubility>>University of Shizuoka, School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Shizuoka, Japan 2014
- [17] **PALLAVI BASSI & GURPREET KAUR**<<pH modulation: a mechanism to obtain pH-independent drug release>>Institute of Pharmacy & Emerging Sciences, Baddi, Himachal Pradesh, India 2012
- [18] **BILGIG MAHMUT, BREVETS**, WO 2011002425 A2 ,Pharmaceutical composition increasing solubility and stability , 2011
- [19] **CAROLINE VIAULT**<<développement galénique d'un médicament générique : de la préformulation à la formulation d'un comprimé à libération immédiate>> thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
- [20] **KOISSI JOEL FRANCK**<<Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un principe de doxycycline>> thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie 2008
- [21] **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE** <<Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques>>Genève1998

ANNEXES

ANNEXE 1

Les excipients de la matrice de dissolution

La première composition de couche de comprimé comprend généralement :

3 à 50% en poids, de préférence 5 à 35% en poids, d'ingrédient actif;

0,25 à 20% en poids, de préférence 0,40 à 15% en poids, d'agent de base;

Et 30 à 95% en poids, de préférence 60 à 80% en poids de diluant hydrosoluble (charge).

D'autres constituants (facultatifs) peuvent, par exemple, être choisis parmi un ou plusieurs des excipients et / ou adjuvants suivants dans les quantités indiquées:

10 à 30% en poids, de préférence 15 à 25% en poids, de liants, de supports et de charges, en remplaçant ainsi le diluant hydrosoluble;

0,1 à 5% en poids, de préférence 0,5 à 3% en poids, de lubrifiants; 0,1 à 5% en poids, de préférence 0,3 à 2% en poids, d'agents de contrôle de l'écoulement;

0,05 à 1,5% en poids, de préférence 0,1 à 0,8% en poids, d'agents colorants;

0,5 à 10% en poids, de préférence 2 à 8% en poids, d'agents de contrôle du pH.

Des exemples spécifiques des Excipient	
Agents basique	les hydroxydes de métaux alcalins tels que NaOH et KOH; Acides aminés basiques tels que l'arginine et la lysine; Et la Méglumine (N-méthyl-D-glucamine), le NaOH ✓ la Méglumine étant préférés.
diluantshydrosolubles	des hydrates de carbone tels que des monosaccharides comme le glucose; Des oligosaccharides comme le saccharose, le lactose anhydre et le lactose

	monohydraté; Et les alcools de sucre comme le sorbitol, le mannitol, l'érythrol et le xylitol. ✓ Le sorbitol est un diluant préféré.
Les autres excipients et / ou adjuvants	
Des diluants Les lubrifiants les agents colorants	la cellulose cristalline ou la cellulose microcristalline, des dérivés de cellulose comme les hydroxyméthylcelluloses, les , l'amidon pré-gélatinisé, les polyvinylpyrrolidones (povidones), etc.

Les excipients de la matrice à désintégration :

Une matrice désintégrante se réfère à une composition de la forme posologique qui, lorsqu'elle est présente dans un environnement fluide, se désintègre en petites particules, à partir desquelles le médicament peut être libéré dans le fluide. Dans un autre mode de réalisation, l'invention concerne des formulations pharmaceutiques comprenant du telmisartan ou un sel et l'Hydrochlorothiazide, dans lequel les formulations peuvent être sous forme de monolithes

Des exemples spécifiques des Excipient	
Les désintégrantes	<p>la croscarmellose sodique, l'amidon glycolate de sodium, la crospovidone, l'amidon pré-gélatinisé, l'hydroxypropylcellulose</p> <p>✓ On préfère en particulier le glycolate d'amidon sodique et la crospovidone.</p>
Les charges	<p>l'amidon pré-gélatinisé, la cellulose microcristalline, la cellulose, le mannitol, l'érythritol, le lactose monohydraté.</p> <p>✓ On préfère en particulier l'amidon pré-gélatinisé, la cellulose microcristalline</p>
Les lubrifiants	<p>stéaryle de sodium, le stéarate de magnésium.</p> <p>✓ On préfère particulièrement le stéarate de magnésium.</p>
Les autres excipients et / ou adjuvants	
	<p>Laque jaune, l'oxyde de fer rouge ou jaune, Dioxyde de titane, etc .</p>

ANNEXE 2

I- Procédé de fabrication :

Un procédé de granulation humide a été adopté pour préparer des comprimés bicouches. Des granules de comprimés contenant une couche de Telmisartan et une couche hydrochlorothiazide ont été préparés comme suit:

Presseuses de fabrication 1^{er} couche

- Phase de Pré-Mélange :

On tamise à travers le tamis de 20 Mesh les ingrédients suivants : Telmisartan, Poloxamère et Croscarmellose Sodique. On mélange manuellement le contenu dans un sac en polyéthylène durant 3 minutes

On tamise à travers le tamis de 20 Mesh et on introduira par ordre chronologique dans le Mélangeur double cône pilote : Méglumine, le contenu du sac et l'Avicel PH101. Et mettre en marche le mélangeur à vitesse 20 rpm pendant 15 minutes

- Solution de mouillage :

Dans un bécher en pyrex, on introduit : l'alcool isopropylique et l'eau purifiée, et mettre le bécher sous agitation modérée.

Ensuite on ajoute dans le bécher, sous agitation, en évitant la formation des grumeaux : le Povidon K30

- Granulation et Séchage :

On introduit dans la cuve du granulateur le pré-mélange obtenu, et dans la trémie de granulateur la solution de mouillage.

On programme le granulateur à une vitesse de pales 150 rpm, et une vitesse de couteaux 1000 rpm, on arrête le granulateur lorsque l'on atteint le point de granulation.

On récupère les granulés humides dans la cuve de lit d'air fluidisé, préalablement calibré à travers la grille de 10 mm. Et on démarre le séchage a une température d'air entrant à 60°C pendant 5 min

On effectue un prélèvement représentatif du granulé sec en vérifiant l'Humidité résiduelle HR à 105°C pendant 5min (**limites : 1.5% - 3.5%**)

- Calibrage, mélange final et lubrification :

On transfère les granulés après calibrage à 2.0 mm dans un mélangeur double cône pilote on ajoutant après tamisage à 20 Mesh : Croscarmellose Sodique, Méglumine, Aerosil 200, GlycérileBehenate et Avicel PH 102. Et met on marche le mélangeur a une vitesse de 20 rpm pendant 15 minutes.

On tamise (60Mesh) et on introduit la stéarate de magnésium dans le mélangeur avec une vitesse de 20 rpm pendant 4 minutes.

A la fin on obtient un mélange final de Telmisartan.

Processus de fabrication 2^{ème} couche

- Phase de Pré-Mélange :

On tamise à travers le tamis de 20 Mesh les ingrédients suivants : Hydrochlorothiazide et Lactose monohydraté poudre fine. On mélange manuellement le contenu dans un sac en polyéthylène durant 3 minutes

On tamise à travers le tamis de 20 Mesh et on introduira par ordre chronologique dans le Mélangeur double cône pilote :,Lactosemonohydraté poudre fine, le contenu du sac, Laque Jaune Orangé (100Mesh), l'Avicel PH102 . Et mettre en marche le mélangeur a vitesse 20 rpm pendant 15 minutes

- Solution de mouillage :

Dans un bécher en pyrex, on introduit : l'eau purifiée. Ensuite on ajoute, sous agitation, en évitant la formation des grumeaux : le Povidon K30

- Granulation et Séchage :

On introduit dans la cuve du granulateur le pré-mélange obtenu, et dans la trémie de granulateur la solution de mouillage.

On programme le granulateur à une vitesse de pales 150 rpm, et une vitesse de couteaux 1000 rpm, on arrête le granulateur lorsque l'on atteint le point de granulation.

On récupère les granulés humides dans la cuve de lit d'air fluidisé, préalablement calibré à travers la grille de 10 mm. Et on démarre le séchage a une température d'air entrant à 60°C pendant 60 min

On effectue un prélèvement représentatif du granulé sec en vérifiant l'Humidité résiduelle HR à 105°C pendant 5min (**limites : 2% - 3%**)

- Calibrage, mélange final et lubrification :

On transfère les granulés après calibrage à 1.2 mm dans un mélangeur double cône pilote on ajoutant après tamisage à 20 Mesh : Carboxymethyle Amidon Sodique et Laque Jaune Orangé et on met en marche le mélangeur a une vitesse de 20 rpm pendant 15 minutes.

On tamise (60 Mesh) et on introduit la stéarate de magnésium dans le mélangeur avec une vitesse de 20 rpm pendant 4 minutes.

A la fin on obtient un mélange final de Hydrochlorothiazide.

ANNEXE 3

Propriétés pharmacodynamiques comprimés

Notre formulation est une association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le telmisartan, et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'association de ces principes actifs permet une additivité de leurs effets antihypertenseurs, et une réduction de la pression artérielle plus importante que celle observée avec chaque principe actif pris séparément. Pris quotidiennement, de ce médicament entraîne une réduction efficace et progressive de la pression artérielle dans la fourchette des doses thérapeutiques.

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de type AT1 de l'angiotensine II, efficace par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan. Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Une dose de 80 mg de telmisartan administrée à des volontaires sains inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. [19]

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des agents antihypertenseurs d'autres classes (cette

efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, aténolol, énalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Les effets du telmisartan sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire sont actuellement inconnus.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique. Le mécanisme de l'activité antihypertensive des diurétiques thiazidiques n'est pas totalement connu. Les thiazidiques agissent sur le mécanisme de réabsorption tubulaire des électrolytes en augmentant l'excrétion du sodium et du chlore en quantités comparables. L'action diurétique de l'hydrochlorothiazide diminue le volume plasmatique, augmente l'activité de la rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, entraînant une augmentation de l'élimination urinaire du potassium et du bicarbonate et une diminution du potassium sérique. L'association avec le telmisartan tend à s'opposer à la perte potassique associée au traitement diurétique, vraisemblablement par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'effet diurétique apparaît dans les 2 heures suivant l'administration de l'hydrochlorothiazide et l'effet maximal est observé au bout de 4 heures environ. L'effet persiste environ 6 à 12 heures. Des études épidémiologiques ont mis en évidence une réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires lors des traitements à long terme par l'hydrochlorothiazide.

Les effets de l'association à doses fixes telmisartan-hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire sont actuellement inconnus.

Propriétés pharmacocinétiques du comprimé

L'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide et du telmisartan ne modifie pas la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des principes actifs chez le sujet sain.

a) Absorption :

Telmisartan : Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales de telmisartan sont atteintes 30 minutes à 1 heure 30 après la prise. La biodisponibilité absolue du telmisartan pour les doses de 40 et 160 mg est respectivement de 42 et 58 %. La prise de nourriture diminue légèrement la biodisponibilité du telmisartan avec une réduction de la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC) d'environ 6% pour une dose de 40 mg et d'environ 19% pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeûn ou avec un repas. Cette faible diminution de l' AUC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique.

La pharmacocinétique du telmisartan administré par voie orale n'est pas linéaire aux doses comprises entre 20 et 160 mg (augmentation plus importante des concentrations plasmatiques (C_{max} et AUC) pour des doses croissantes). L' administration répétée de telmisartan n'entraîne pas d'accumulation plasmatique significative.

Hydrochlorothiazide : Après administration orale de médicament, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrochlorothiazide sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue de l'hydrochlorothiazide, basée sur l'excrétion rénale cumulée est d'environ 60 %

b) Distribution :

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (à plus de 99,5%), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume apparent de distribution du telmisartan est d'environ 500 litres, ce qui indique l'existence d'une distribution tissulaire.

L'hydrochlorothiazide est lié à 68 % aux protéines plasmatiques et son volume apparent de distribution est compris entre 0,83 et 1,14 l/kg.

c) Métabolisme et élimination :

Telmisartan : Après administration intraveineuse ou orale de telmisartan radiomarqué, la majeure partie de la dose administrée (plus de 97%)est éliminée par voie fécale, par excrétion biliaire. Seule une quantité minime est éliminée par voie urinaire. Le telmisartan est métabolisé par glucuroconjugaison et forme un dérivé

acylglucuronide pharmacologiquement inactif, seul métabolite identifié chez l'homme. Après administration d'une dose unique de telmisartan radiomarqué, le glucuronide représente environ 11 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma. Les isoenzymes du cytochrome P450 ne participent pas au métabolisme du telmisartan. La clairance plasmatique totale du telmisartan après administration orale est supérieure à 1500 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination est supérieure à 20 heures.

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé chez l'homme, et est excrété presque totalement sous forme inchangée par voie urinaire. Près de 60 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée au cours des premières 48 heures. La clairance rénale est d'environ 250 à 300 ml/min. La demi-vie terminale d'élimination de l'hydrochlorothiazide est de 10 à 15 heures.