

Maîtrise universitaire d'études avancées (MAS) en pharmacie hospitalière

Travail de recherche

Évaluation de l'impression 3D en Pharmacie hospitalière : Comparaison des comprimés 3D avec d'autres formes galéniques d'Hydrochlorothiazide

présenté à la

Faculté des Sciences de
L'Université de Genève

par

Marine Champod
Pharmacienne

Direction

Prof. Farshid Sadeghipour
Pharmacien-Chef, Pharmacie du CHUV

Supervision

Dr. Laurent Carrez
Pharmacien responsable de l'Unité de production, Pharmacie CHUV

Lausanne, Janvier 2025

Résumé

Introduction

L'impression 3D apparaît comme un outil prometteur pour la médecine personnalisée, offrant la possibilité de produire des médicaments adaptés aux besoins individuels. Dans un contexte où les traitements classiques (gélules, suspensions) ne permettent pas toujours de répondre aux besoins spécifiques des populations pédiatriques ou gériatriques, cette technologie ouvre de nouvelles perspectives pour la personnalisation des doses et des formes galéniques.

Matériels et méthodes

Trois formes galéniques contenant de l'hydrochlorothiazide (HCT) ont été étudiées : des gélules, une suspension et des comprimés imprimés en 3D. La fabrication des gélules et de la suspension a suivi les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), tandis que les comprimés 3D ont été produits à l'aide d'une imprimante utilisant la technologie d'extrusion semi-solide (ESS). Les méthodes analytiques ont été validées selon les normes ICH Q2 (R1) en utilisant l'UHPLC. Les uniformités de masse et les dosages ont été comparés à l'aide de tests statistiques (ANOVA, test de Welch).

Résultats et discussion

Les méthodes analytiques validées ont montré une excellente linéarité ($R^2 > 0.99$) et une précision adéquate, bien que les comprimés 3D aient nécessité une double filtration en raison des interférences liées à leur excipient complexe. L'uniformité de masse a révélé une supériorité des comprimés imprimés en 3D par rapport aux gélules, grâce à un processus de fabrication plus contrôlé. Le dosage des suspensions a confirmé la nécessité d'une agitation pour garantir l'homogénéité, tandis que les gélules ont démontré une reproductibilité satisfaisante. Enfin, l'analyse statistique a mis en évidence des différences significatives entre les formes galéniques, notamment entre gélules et suspensions, soulignant l'importance des ajustements techniques dans le processus de fabrication.

Conclusion et perspective

Les comprimés imprimés en 3D se distinguent par leur excellente uniformité de masse et leur capacité à surmonter les limites des gélules et des suspensions, bien que le dosage reste à finaliser pour compléter l'évaluation. Leur précision et adaptabilité ouvrent des perspectives prometteuses pour la personnalisation des traitements, notamment en pédiatrie et gériatrie, où les besoins spécifiques des patients nécessitent des ajustements précis. À l'avenir, l'impression 3D pourrait également permettre le développement de polypills, de schémas de sevrages progressifs, et d'autres formes galéniques innovantes, tout en renforçant l'intégration des technologies dans les pratiques hospitalières grâce à des collaborations avec les autorités réglementaires pour établir des standards spécifiques.

Remerciements

Je souhaite tout d'abord adresser mes plus sincères remerciements au Professeur Pascal Bonnabry, président du comité scientifique du MAS en pharmacie hospitalière et pharmacien-chef des Hôpitaux Universitaires de Genève, pour m'avoir offert l'opportunité de suivre cette formation.

Je tiens également à remercier le Professeur Farshid Sadeghipour, pharmacien-chef de la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, pour m'avoir permis de réaliser ces trois années de MAS en pharmacie hospitalière au sein du CHUV, et pour son soutien tout au long de cette riche expérience.

Enfin, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance au Dr. Laurent Carrez, pharmacien responsable de l'unité de production, pour son implication, sa disponibilité, et ses précieux conseils, qui ont contribué de manière significative à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également tout particulièrement au Dr. William Bello du laboratoire qualité, pour ses précieux conseils, son soutien, et les nombreux défis qu'il m'a permis de relever dans le cadre de ce projet. Je tiens aussi à remercier le Dr. Julian Pezzatti, responsable de l'unité du contrôle qualité, pour son accompagnement et ses contributions essentielles.

Je souhaite également remercier la préparatrice en pharmacie, Maja Nikolic, pour son engagement et sa précieuse collaboration dans la mise en œuvre des différentes étapes de mon projet.

Je souhaite également remercier tout le service de pharmacie pour son soutien tout au long de cette aventure. Leur collaboration, leur disponibilité et leur engagement ont été d'une grande aide et ont contribué au bon déroulement de ce parcours.

Je tiens à remercier Léa Gérard, mon binôme durant ces trois années de MAS. Je ne pouvais pas rêver mieux comme partenaire, et je suis profondément reconnaissante d'avoir partagé cette aventure avec elle.

Je souhaite remercier Marko, Noémie et Estel : Marko, que j'ai eu la chance de mieux connaître au fil de ces années, Noémie, déjà une amie proche avec qui cette expérience a encore renforcé notre lien, et Estel, que j'ai également appris à mieux connaître pendant le MAS et qui est devenue une amie précieuse. Merci à vous trois pour votre amitié, votre soutien et les moments partagés. Merci Léa Zuccaro, rencontrée pendant le MAS, pour sa gentillesse, son aide précieuse et ses conseils, qui ont beaucoup compté tout au long de ce parcours.

Je tiens également à remercier ma famille, qui a toujours été présente tout au long de ces années d'études. Leur soutien indéfectible, qu'il soit de près ou de loin, a été une source de force et d'encouragement inestimable.

Un merci tout particulier à mes trois précieux amis de longue date, Eva, Kevin et Céline. Votre amitié, vos encouragements et votre présence à mes côtés ont énormément compté pour moi. Je suis infiniment reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

Avec toute ma reconnaissance

Marine, le 6 janvier 2025

1	Introduction	- 9 -
1.1	Contexte générale : médecine personnalisée (outils 3D).....	- 9 -
1.2	Historique de l'impression 3D	- 9 -
1.3	Impression 3D – généralités	- 10 -
1.4	Les étapes de l'impression 3D	- 11 -
1.5	Technologie d'impression 3D.....	- 11 -
1.5.1	Extrusion de matériaux :.....	- 12 -
1.5.2	Binder Jet Printing : La projection de liant en impression 3D	- 15 -
1.5.3	Photopolymerization en cuve	- 16 -
1.5.4	Inkjet Jetting Impression à jet d'encre	- 17 -
1.5.5	Fusion sur lit de poudre (Powder Bed Fusion)	- 17 -
1.6	Résumé des encres utilisées pour chaque technologie.....	- 18 -
1.7	Place de l'I3D	- 19 -
1.8	Avantages et inconvénients des suspensions et des gélules	- 20 -
1.8.1	Suspensions	- 21 -
1.8.2	Gélules.....	- 21 -
1.9	Avantages et inconvénients de l'I3D dans l'arsenal thérapeutique.....	- 22 -
1.9.1	Avantages.....	- 22 -
1.9.2	Inconvénients.....	- 23 -
1.10	Public cible	- 24 -
1.10.1	Population pédiatrique	- 24 -
1.10.2	Population gériatrique.....	- 25 -
1.10.3	Prise en charge des malvoyants	- 25 -
1.11	Réglementation	- 26 -
1.12	Objectifs du travail	- 26 -
2	Matériels et méthodes	- 27 -
2.1	Contexte : détermination de la molécule,.....	- 27 -
2.2	Partie 1 : Fabrication des différentes formes galéniques (gélules, suspension et comprimés 3D).....	- 28 -
2.2.1	Fabrication des gélules d'HCT 2.5 mg	- 28 -
2.2.2	Fabrication de la suspension d'HCT PED 5 mg/mL – 60 mL	- 29 -
2.2.3	Fabrication des comprimés 3D d'HCT 2.5 mg.....	- 30 -
2.3	Partie 2 : Validation des méthodes analytiques	- 33 -
2.3.1	Matériels	- 33 -
2.3.2	Méthode analytique spécifique pour chaque forme galénique	- 34 -
2.3.3	Validation de la méthode analytique et de dosage des gélules HCT	- 36 -
2.3.4	Validation de la méthode analytique et dosage des comprimés 3D.....	- 37 -
2.3.5	Analyse comparative des formes galéniques	- 37 -
3	Résultats	- 38 -

3.1	Partie 1 : Résultats de la méthode de validation du processus de production .	- 38 -
3.1.1	Suspension	- 38 -
3.1.2	Gélules.....	- 38 -
3.1.3	Comprimé 3D HCT	- 40 -
3.1.4	Résultats des analyses comparatives des formes galéniques.....	- 41 -
3.2	Partie 2 : Résultats des uniformités de masse des gélules et comprimés 3D ...	- 43 -
3.2.1	Uniformité de masse des gélules HCT 2.5 mg.....	- 43 -
3.2.2	Uniformités de masse des comprimés 3D.....	- 45 -
4	Discussion	- 46 -
4.1	Partie 1 : Méthode analytique	- 46 -
4.1.1	Résumé des principaux résultats de validation de la méthode	- 46 -
4.2	Partie 2 : Discussion des résultats du dosage.....	- 48 -
4.2.2	Comparaison statistique des gélules HCT vs la suspension HCT agitée vs non agitée..	- 50 -
4.3	Interprétation des résultats des uniformités de masse des gélules et comprimés 3D.....	- 51 -
4.3.1	Analyse des résultats d'UM des gélules d'HCT 2.5 mg	- 51 -
4.3.2	Analyse des résultats de l'UM des comprimés 3D d'HCT 2,5 mg.....	- 51 -
4.3.3	Comparaison de l'UM de masse des gélules et des comprimés 3D d'HCT 2,5 mg..	- 52 -
4.4	Limitations	- 52 -
5	Conclusion	- 53 -
6	Perspectives.....	- 54 -
7	Références.....	- 56 -
8	Table des tableaux	- 59 -
9	Table des figures.....	- 60 -
10	Annexes.....	- 61 -

Liste des abréviations

AM	Additive manufacturing
ASTM	American society for testing and materials
BJP	Binder Jet printing
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CSM	Calibration de la solution mère
CSTD	Standard d'étalonnage
ESS	Extrusion semi-solide
FA	Fabrication additive
FDM	Fused deposition modeling
HCT	Hydrochlorothiazide
KSR	Kollidon® SR
LPT_h	Loi sur les produits thérapeutiques
PA	Principe actif
SLA	Stéréolithographie
SLS	Frittage sélectif par laser
STD	Standard
UV	Ultra violet
VSM	Validation de la solution
VStd	Validation standard

1 Introduction

1.1 Contexte générale : médecine personnalisée (outils 3D)

La médecine personnalisée, aussi appelée médecine de précision, connaît une expansion rapide grâce aux avancées technologiques dans des domaines variés comme le développement de biomarqueurs, l'intelligence artificielle, les progrès en génomique, et les traitements anticancéreux. Ces innovations permettent de mieux comprendre les différences individuelles dans les réponses aux traitements et d'adapter la prise en charge de chaque patient de manière plus ciblée (1)(2). Dans ce contexte, la médecine personnalisée désigne une approche où les mesures diagnostiques, préventives, et thérapeutiques sont ajustées aux caractéristiques spécifiques de chaque individu, prenant en compte des éléments tels que ses particularités génétiques, biologiques, et cliniques. (3)

Dans le domaine pharmaceutique, le concept de traitement sur mesure, adapté aux caractéristiques uniques de chaque patient, est un objectif de longue date. Il est bien établi que la réponse à un traitement peut varier considérablement d'un individu à l'autre en fonction de nombreux facteurs, comme la génétique, l'âge, le poids, ou encore les pathologies associées. (4) Cependant, les médicaments sont encore majoritairement fabriqués selon des protocoles standardisés, avec des dosages et des fréquences uniformes conçus pour une « moyenne » de patients. Cette approche, bien que nécessaire pour des raisons de production et de régulation, ne tient pas compte des différences interindividuelles qui influencent l'efficacité et la tolérance aux traitements. (5)

L'impression 3D apparaît ici comme un moyen de production prometteur pour adapter les médicaments aux besoins spécifiques de chaque patient. Cette technologie permet de produire des médicaments en ajustant leur dosage, leur forme, et même leur vitesse de libération, selon les besoins d'un individu en particulier. (6) Pour la pharmacie hospitalière, elle pourrait représenter un véritable tournant, permettant de concevoir des traitements adaptés à des populations spécifiques comme les enfants ou les personnes âgées, ou même de répondre aux exigences d'un patient unique. Cette capacité à produire des formes galéniques « à la carte » permettrait non seulement d'améliorer la sécurité et l'efficacité thérapeutiques, mais aussi de s'approcher de l'idéal de la médecine personnalisée en offrant un traitement véritablement sur mesure pour chaque individu, même si elle restera pour un temps réservée à un nombre limité de patients. (7)

1.2 Historique de l'impression 3D

L'idée d'une technologie de fabrication additive, qui donnera naissance à l'impression 3D, émerge dans les années 1970. En 1984, un premier grand jalon est posé par l'ingénieur américain Chuck Hull, qui dépose un brevet pour la stéréolithographie (SLA). Cette technique permet de fabriquer des objets couche par couche en solidifiant une résine photosensible au laser. Peu après, de nouvelles technologies se développent, comme le frittage sélectif par laser (SLS) en 1988 et la modélisation par dépôt de fil fondu (FDM), inventée par Scott Crump, enrichissant le potentiel de l'impression 3D en tant qu'outil industriel (8).

Les années 1990 marquent un tournant pour l'impression 3D, avec l'essor d'entreprises spécialisées et le lancement des premières imprimantes 3D commerciales en 1996, comme la Genisys de Stratasys, l'Actua 2100 de 3D Systems, et la Z402 de ZCorporation. Ces modèles, les premiers à être qualifiés d'« imprimantes 3D », contribuent à diffuser cette technologie, bien que son utilisation reste confidentielle et majoritairement industrielle (9).

Les années 2000 voient une diversification des matériaux d'impression, avec l'introduction de métaux, de céramiques et de composites. En 2005, le projet RepRap (Replication Rapid Prototyper), lancé par le Dr Adrian Bowyer, marque un nouveau chapitre. Conçu pour être open-source, le projet vise à créer une imprimante 3D auto-répliquative, capable de reproduire une grande partie de ses propres composants. Avec la publication gratuite et publique des plans sous licence GNU, RepRap démocratise l'impression 3D et permet une large diffusion de cette technologie. Le modèle « Darwin », premier prototype fonctionnel de RepRap, est disponible dès 2008, et l'accès à cette technologie se voit encore facilité par l'accès à des brevets essentiels qui tombent dans le domaine public, comme celui du FDM. Cette ouverture fait baisser le prix des imprimantes 3D et élargit leurs utilisations, au-delà de l'industrie lourde, vers des secteurs comme la recherche, l'éducation, et le grand public (9)(10).

Dans le domaine médical, l'impression 3D commence à faire ses preuves au début des années 2000, en permettant la fabrication d'implants dentaires et de prothèses personnalisés, adaptés aux caractéristiques anatomiques précises des patients (11). Peu à peu, ses applications se diversifient pour inclure la production de modèles anatomiques destinés à la planification chirurgicale. La possibilité d'imprimer des dispositifs médicaux personnalisés amorce ainsi une révolution dans le secteur de la santé, en apportant des solutions adaptées aux besoins individuels (12).

À l'avenir, l'impression 3D de médicaments pourrait transformer la pharmacie hospitalière, permettant la fabrication de traitement personnalisé (dose adaptée à chaque patient) et de « polypills » combinant plusieurs principes actifs et offrant des profils de libération adaptés à des traitements complexes. L'imprimante 3D, outil innovant, s'inscrit ainsi comme un pilier potentiel de la médecine personnalisée, offrant des solutions sur mesure et ouvrant la voie à une nouvelle ère dans la production pharmaceutique (13).

1.3 Impression 3D – généralités

L'impression 3D, également connue sous le nom de fabrication additive (FA) ou additive manufacturing (AM) en anglais, est une technologie permettant de créer des objets tridimensionnels en superposant des couches successives de matière à partir d'un modèle informatique 3D prédéfini (14) (15).

L'impression 3D, inventée il y a plus de 50 ans, est employée dans divers domaines, tels que l'industrie, la médecine, l'architecture, l'aérospatiale, la construction et automobile en raison de sa capacité à produire des objets complexes et personnalisés (16). Les matériaux couramment utilisés incluent des plastiques, des résines, des métaux, des céramiques, et même des matières organiques comme le bio-tissu (17).

1.4 Les étapes de l'impression 3D

L'essor de la FA a été fortement influencé par les progrès des capacités de traitement informatique. Ces avancées ont permis de développer des outils comme la conception assistée par ordinateur (CAO), qui offre la possibilité de représenter numériquement des objets en trois dimensions (18).

Bien qu'il existe diverses méthodes d'impression 3D, utilisant des matériaux et des principes variés, elles reposent généralement sur un cadre procédural similaire pour transformer une conception numérique en produit solide. Voici les principales étapes de ce processus (19) :

1. **Conception** : Le produit est d'abord conçu numériquement. Les dessins peuvent être réalisés en trois dimensions grâce à des logiciels de CAO ou en deux dimensions sous forme d'images représentant les couches successives à imprimer (19). Ce processus permet d'ajuster la géométrie du produit pour répondre aux exigences spécifiques de l'imprimante (20).
2. **Conversion du design en format lisible** : Les modèles 3D sont ensuite convertis dans un format compatible avec les imprimantes, comme le fichier STL, qui décrit les contours de l'objet. Ces fichiers sont ensuite « tranchés » (ou "découpés") en couches imprimables par des logiciels spécifiques, qui transmettent les instructions nécessaires à l'imprimante. Dans certains cas, le logiciel détermine également automatiquement l'emplacement des supports à imprimer pour stabiliser l'objet en cours de fabrication (19). Dans le cadre de l'impression 3D, bien que le terme "cartouche d'encre" soit associé à l'impression traditionnelle, on parle en réalité de matériaux d'impression. Ceux-ci peuvent être sous forme de filaments (plastique, métal, etc.), de poudres ou même de liquides dans certains types d'imprimantes spécifiques. Ces matériaux, parfois appelés de manière générique "encres 3D", sont insérés dans l'imprimante, et les paramètres d'impression (résolution, température, vitesse, etc.) sont ajustés en fonction du type de matériau utilisé et de l'objet à imprimer pour garantir des résultats optimaux (21).
3. **Préparation des matières premières** : Les matériaux utilisés pour l'impression sont souvent transformés au préalable sous forme de granulés, de filaments ou de solutions liantes, selon la technologie utilisée (19).
4. **Processus d'impression** : Les matériaux sont déposés et solidifiés couche par couche de manière automatique, jusqu'à former l'objet final (19).
5. **Post-traitement** : Une fois l'impression terminée, les objets peuvent nécessiter des étapes supplémentaires telles que le séchage, le frittage, le polissage ou d'autres traitements. Les matières non utilisées peuvent également être récupérées et recyclées pour de futures impressions (19).

1.5 Technologie d'impression 3D

L'ASTM (American Society for Testing and Materials) a classé les technologies en sept méthodes d'impression et dans chacune de ces méthodes, ils existent différentes technologies : l'extrusion de matériaux, le jet liant, la fusion sur lit de poudre, la photopolymérisation en cuve, le jet de matériaux, le dépôt d'énergie direct et la stratification

de feuille (16). De plus, selon le type de matériaux utilisés, la FA peut être regroupée en trois catégories différentes (13) (20) (23) :

- La solidification de poudre : poudre fine frittée compactée et formée, puis fondue par un laser.
- La solidification de liquide : matériau liquide solidifié en couches dans des zones prédéfinies
- L'extrusion : un filament de plastique fondu par un élément chauffant et extrudé par une tête d'impression (extrudeur) à travers une buse.

Parmi les sept catégories principales, cinq technologies d'impression 3D ont été particulièrement étudiées dans le domaine pharmaceutique et seront décrites ci-dessous (24).

1.5.1 Extrusion de matériaux :

C'est un procédé dans lequel un filament est extrudé (distribué) à travers une buse ou un orifice pour former des couches successives (20).

Il existe deux types principaux d'impression par extrusion (20) :

1. **Extrusion de matériaux thermoplastiques** fondus sous forme de filament (FDM - Fused Deposition Modeling).
2. **Extrusion de matériaux semi-solides et semi-fondus** (gels et pâtes) à température ambiante ou élevée.

Ces deux méthodes partagent un mode de fonctionnement similaire : le matériau est extrudé par la buse et déposé en couches successives sur la plateforme de construction.

1.5.1.1 Extrusion de matériaux thermoplastiques ou FDM technologie

L'extrusion de filament est un procédé où un matériau thermoplastique est chauffé et extrudé à travers une buse à haute température, permettant de créer un objet en déposant le matériau fondu couche par couche (25).

L'ABS (Acrylonitrile Butadiène Styrene) est un polymère thermoplastique technique largement répandu dans divers secteurs industriels. Ce matériau est synthétisé à partir de trois monomères principaux l'acrylonitrile, le butadiène et le styrène. Malgré ses nombreuses applications dans d'autres domaines, l'ABS présente des limitations significatives pour une utilisation dans les secteurs pharmaceutique et médical il n'est pas utilisé en raison de sa toxicité et de sa faible biocompatibilité (26).

En conséquence, bien que l'ABS soit un matériau polyvalent dans de nombreux secteurs, son utilisation reste très restreinte dans les domaines médical et pharmaceutique, où la sécurité et la compatibilité avec les organismes vivants sont primordiales (26).

Parmi ces polymères, on trouve le :

- PVA (alcool polyvinylique), apprécié pour ses propriétés biocompatibles, biodégradables et sa bonne solubilité, particulièrement pour la fabrication de comprimés personnalisés.
- Le PLA (acide polylactique), biodégradable et résistant, est une autre alternative.

- L'EVA (éthylène-acétate de vinyle), avec sa biocompatibilité et sa flexibilité, est adapté aux dispositifs à libération contrôlée.
- Bien que moins courant en médecine, le PVC (polychlorure de vinyle) offre une bonne stabilité pour certaines applications.
- Enfin, l'Eudragit, un copolymère méthacrylique, est utilisé pour des comprimés à libération contrôlée et des dispositifs pharmaceutiques personnalisés (26) (27).

Néanmoins, l'une des principales limites de l'utilisation du FDM est la température élevée requise pour son extrusion (220°C). À cette température, un nombre important d'excipients pharmaceutiques et de médicaments actifs sensibles à la chaleur se dégradent (25).

Avec cette technologie, trois méthodes principales permettent de préparer des comprimés 3D (28) :

1. **Méthode de trempage-fusion** : le filament est plongé dans une solution ou une dispersion contenant le principe actif (PA). Cela permet d'imprégner le filament avec le PA, qui sera ensuite utilisé pour l'impression.
2. **Extrusion à chaud** : Le PA est mélangé avec les excipients dans une unité d'alimentation, puis transformé en filaments contenant le PA grâce au processus d'extrusion. Ces filaments sont ensuite utilisés pour fabriquer des médicaments imprimés en 3D. Cette méthode est actuellement la plus courante.
3. **Méthode de remplissage et de formage** : Une coque vide est d'abord imprimée, puis remplie avec le PA. L'impression de la coque est ensuite complétée. Ces étapes peuvent être réalisées de manière simultanée ou séquentielle.

1.5.1.2 Extrusion de matériaux semi-solides (ESS)

La technologie d'extrusion de semi-solides (ESS) est une méthode de fabrication additive qui fonctionne en déposant un matériau semi-solide couche par couche. Pendant le processus, la tête d'extrusion se déplace selon une trajectoire prédéfinie pour empiler les couches et former le produit final (25) (28).

Le matériau semi-solide est contenu dans une seringue spéciale, et son extrusion peut être actionnée de trois façons (28) (29) :

1. **Système pneumatique** : Utilise de l'air comprimé pour extruder le matériau, adapté à une large gamme de viscosités (faible à élevée).
2. **Système mécanique** : Applique une force directe sur la seringue via un piston ou une vis. Par rapport au système pneumatique, il est plus simple, moins coûteux, portable, et ne nécessite pas de compresseur d'air. De plus, les seringues peuvent être remplacées rapidement, améliorant l'efficacité.
3. **Système électromagnétique** : Fonctionne en ouvrant une valve au bas de la seringue à l'aide d'impulsions électriques. Ce système est conçu pour des bio-encres à faible viscosité, souvent réticulées par des ions, des impulsions électriques, ou des rayons UV, mais il n'est pas adapté aux matériaux de viscosité élevée.

L'extrusion du matériau semi-solide à travers une buse repose sur plusieurs paramètres critiques qui influencent directement la qualité du produit final (29) :

1. Paramètres d'extrusion :

- **Diamètre de la buse :** Un petit diamètre permet une meilleure résolution et des détails plus précis, mais augmente le risque de blocage, en particulier avec des matériaux très visqueux. Un compromis est nécessaire pour assurer une bonne fluidité et une précision acceptable.
- **Vitesse de déplacement de la tête d'impression :** Une vitesse élevée réduit le dépôt de matériau, conduisant à des couches fines, tandis qu'une vitesse trop faible peut provoquer des irrégularités ou une surabondance de matériau.
- **Température d'extrusion :** Bien que l'ESS fonctionne généralement à température ambiante, certains matériaux nécessitent un chauffage préalable pour atteindre une viscosité optimale. Un contrôle précis de la température garantit une extrusion fluide et évite la déformation des couches imprimées.

2. Distance buse-plateforme :

- Une distance adéquate entre la buse et la plateforme est essentielle pour garantir l'adhérence de la première couche et le dépôt uniforme des couches suivantes. Une calibration précise est nécessaire pour éviter un excès ou un manque de matériau sur la plateforme.

3. Stabilisation post-impression :

- Une fois l'objet imprimé, le processus de stabilisation entre en jeu. Cela inclut le refroidissement, le séchage ou d'autres traitements comme la réticulation chimique ou photopolymérisation pour solidifier et renforcer la structure imprimée.

Un défi clé dans l'ESS réside dans le maintien de la stabilité du matériau pendant l'impression. En effet, un écoulement non contrôlé ou une fluidité inadéquate peuvent compromettre la précision des couches imprimées et entraîner l'effondrement de la structure. Les matériaux doivent présenter des propriétés rhéologiques spécifiques, telles qu'un comportement visqueux sous contrainte et une récupération rapide après extrusion, pour permettre une impression précise et reproductible (29).

La technologie ESS présente plusieurs avantages par rapport à la technologie FDM dans le domaine pharmaceutique, particulièrement pour la production de formes galéniques adaptées aux patients pédiatriques (28).

1.5.1.2.1 Spécificités de la technologie SSE

La principale différence entre SSE et d'autres technologies d'impression 3D réside dans la nature des matériaux utilisés (29) :

1. Matériaux semi-solides ou semi-fondus :

- Nécessitent une grande stabilité pour éviter la séparation des phases ou la précipitation due aux variations de température, ce qui pourrait bloquer les buses et entraîner l'échec de l'impression.

2. Importance des propriétés rhéologiques :

- Cruciales pour assurer une bonne imprimabilité
- Influencent directement la fiabilité des résultats

3. Optimisation du processus :

- Analyse approfondie des propriétés rhéologiques en fonction du processus d'impression
- Ajustements nécessaires pour prévenir le blocage des buses et l'échec de l'impression

1.5.1.2.2 Avantages de la technologie SSE¹

1. Température d'impression plus basse :

- Réduit les risques de dégradation des principes actifs
- Permet l'utilisation de matériaux thermosensibles

2. Utilisation de matériaux semi-solides :

- Idéale pour la préparation de comprimés à croquer et de bonbons mous
- Améliore l'observance chez les patients pédiatriques

3. Équipements de petite taille :

- Facilite l'intégration dans un environnement hospitalier
- Permet une production plus flexible et localisée

4. Consommables facilement remplaçables :

- Utilisation de seringues jetables
- Simplifie la maintenance et réduit les risques de contamination croisée

5. Adaptation aisée à l'usage hospitalier :

- Flexibilité de production
- Personnalisation des traitements

1.5.1.2.3 Applications pharmaceutiques

La technologie SSE permet la fabrication de formes posologiques adaptées aux besoins spécifiques des patients. Elle est utilisée pour produire des polypills combinant plusieurs principes actifs avec des profils de libération distincts (29, 30), des comprimés à croquer qui améliorent l'acceptabilité chez les enfants (29), ainsi que des films orodispersibles, particulièrement utiles pour les patients rencontrant des difficultés à avaler (28). En outre, SSE facilite la création de formulations innovantes, comme celles qui augmentent la biodisponibilité des médicaments peu solubles (29).

1.5.2 Binder Jet Printing : La projection de liant en impression 3D

Le Binder Jet Printing (BJP) est une technologie d'impression 3D largement utilisée dans la fabrication de médicaments. Ce procédé repose sur l'utilisation de deux matériaux principaux : une poudre et un liant. Une fine couche de poudre est étalée sur la plateforme, puis des gouttelettes de liant sont pulvérisées pour lier sélectivement la poudre. Ce processus, répété

¹ (28) Voir Wang S, et al., 2023. Référence complète en bibliographie

couche par couche, permet de créer des objets complexes adaptés aux besoins pharmaceutiques (28).

1.5.2.1 Spécificité du procédé

Le BJP permet une flexibilité exceptionnelle dans la formulation des médicaments. Les encres d'impression contiennent uniquement le liant, tandis que le lit de poudre inclut le PA et les excipients. Il est également possible d'incorporer le PA sous forme de solution ou de suspension nanoparticulaire, permettant d'utiliser des principes actifs insolubles dans l'eau après un prétraitement adapté (28).

1.5.2.2 Étapes critiques du processus

Le processus de BJP repose sur trois étapes clés : la formation des gouttelettes, leur liaison sélective à la poudre, et le séchage ou le durcissement. La formation des gouttelettes implique des phénomènes physiques complexes, tels que la rupture et le rebond des filaments. Le séchage, souvent réalisé par évaporation, doit être rigoureusement contrôlé pour éviter les solvants résiduels et améliorer la résistance mécanique du produit final. Enfin, des étapes post-impression sont nécessaires pour retirer les excès de poudre et garantir un produit homogène (25, 28).

Un exemple marquant des capacités de la technologie BJP est l'approbation, en 2015, par la FDA du Spritam® (lévétiracétam), un comprimé orodispersible antiépileptique fabriqué par Aprexia Pharmaceuticals. Ce produit met en lumière les caractéristiques techniques clés du Binder Jetting : une structure poreuse obtenue par l'adhésion de la poudre et du liant, une grande capacité de charge médicamenteuse, et une désintégration rapide (~11 secondes) (28, 31).

En conclusion, le Binder Jet Printing représente une avancée majeure pour l'impression 3D pharmaceutique grâce à sa flexibilité et son efficacité, mais reste un processus technique nécessitant une optimisation continue pour surmonter ses défis (16) (31) (32).

1.5.3 Photopolymerization en cuve

Contrairement à d'autres procédés d'impression 3D, la photopolymérisation en cuve repose sur l'utilisation de la lumière pour transformer une résine liquide en solide. Ce procédé permet notamment d'intégrer un médicament dans une résine photodurcissable, qui est ensuite exposée à la lumière pour créer une structure tridimensionnelle couche par couche (33).

Le processus commence avec une cuve remplie de résine photopolymère liquide. Une plateforme de fabrication y est immergée, puis un faisceau lumineux – généralement un laser ou un projecteur – solidifie sélectivement la résine pour former une fine couche. Après chaque étape, la plateforme s'élève, permettant de répéter l'opération jusqu'à l'obtention de l'objet final. Différents types de lumière, comme le laser ultraviolet (UV), la lumière visible ou la lumière infrarouge, peuvent être utilisés. Parmi eux, le laser UV est le plus fréquemment employé, car il permet d'atteindre une haute résolution, contrairement aux autres sources lumineuses, qui produisent des impressions de résolution plus faible (34).

Il existe plusieurs variantes de la photopolymérisation en cuve, parmi lesquelles la stéréolithographie (SLA), l'impression à la lumière du jour (DPP), la projection numérique de lumière (DLP), la fabrication de céramiques par lithographie (LCM), la polymérisation à deux photons (2PP) et la production d'interfaces à lumière continue (CLIP). Cependant, nous nous concentrerons sur la SLA, qui reste la technique la plus couramment utilisée (34) (35).

1.5.4 Inkjet Jetting Impression à jet d'encre

L'impression à jet d'encre est une technique de fabrication additive qui consiste à déposer des gouttelettes de liquide (souvent de l'encre) sur un substrat ou un lit d'impression, couche par couche, puis à les solidifier progressivement (13) (36). Cette technologie peut être divisée en deux approches principales : le jet d'encre à la demande (DoD) et le jet d'encre continu (CIJ). Les deux méthodes diffèrent par le processus physique utilisé pour générer les gouttes (37).

La méthode DoD repose sur l'utilisation d'une bulle de vapeur ou d'un cristal piézoélectrique, soumis à une augmentation de température ou de tension, qui provoque l'expansion de la gouttelette et son éjection par la buse. Lorsque la force est relâchée, la buse se remplit à nouveau. En revanche, la méthode CIJ charge les gouttelettes au moment de leur éjection, puis des plaques déviantes dirigent les gouttes vers le substrat ou vers un système de recyclage (35).

L'impression de médicaments par jet d'encre présente l'avantage considérable d'un contrôle précis sur la dose et le schéma de libération des médicaments (25). Comparée à d'autres techniques classiques, l'impression à jet d'encre offre plusieurs bénéfices : un processus hautement automatisé et rapide, un contrôle précis de la taille des gouttelettes, la minimisation des pertes de matériau, la possibilité de concevoir divers modèles de dépôt, une réduction de la contamination des matériaux déposés et une meilleure gestion des profils complexes de libération des médicaments. En outre, cette technologie est extrêmement flexible et permet d'utiliser une grande variété de matériaux, notamment des polymères fonctionnels, des nanoparticules, des suspensions, de l'ADN, et des protéines (38).

1.5.5 Fusion sur lit de poudre (Powder Bed Fusion)

La fusion sur lit de poudre est une technique d'impression 3D reposant sur l'utilisation de poudre, où un liant ou un laser est appliqué sur un lit de poudre pour en lier les particules et former une structure tridimensionnelle (3D) imprimée. Ce procédé implique généralement un réservoir contenant la solution de liant ou l'encre, un réservoir de poudre, ainsi qu'une plateforme de fabrication sur laquelle se déroule l'impression. Cette méthode a permis de produire divers produits pharmaceutiques, notamment des comprimés à dissolution rapide, des systèmes complexes de libération contrôlée, et des comprimés aux formes innovantes (39).

Deux principales variantes de cette technologie existent : le frittage sélectif par laser (SLS) et la fusion sélective par laser (SLM) (35).

La fusion sur lit de poudre consiste à fondre et fusionner des couches de poudre afin de former une structure composite dotée de propriétés poreuses. Un des avantages majeurs de cette approche est que la poudre non réactive agit comme support pendant le processus de

fabrication. Dans le domaine pharmaceutique, la SLS est la méthode la plus couramment utilisée. Cette technique permet de générer une structure en 3D en faisant fondre des couches successives de poudre grâce à un laser puissant (33).

1.5.5.1 SLS (Frittage sélectif par laser)

La technique de SLS a été développée en 1984 par Carl Deckard à l'université du Texas, avant d'être brevetée en 1990 (40) Ce procédé consiste à fabriquer des objets en fusionnant des particules de poudre à l'aide d'un laser, qui sert de source d'énergie thermique.

Lors du processus d'impression SLS, une surface plane appelée lit d'impression est préparée. Une couche de matériau en poudre, provenant d'un lit d'alimentation, est déposée sur cette surface à l'aide d'un rouleau effectuant des mouvements de va-et-vient. Le matériau utilisé peut être un médicament, un polymère, ou encore un mélange physique des deux. Une fois la première couche imprimée, le lit d'impression est abaissé et le lit d'alimentation est rehaussé pour permettre la dépose d'une nouvelle couche de poudre. Ce processus est répété, couche par couche, jusqu'à ce que le produit final soit entièrement imprimé (40).

Une fois l'impression terminée, l'objet est extrait de la poudre non utilisée, dépoussiéré pour éliminer les particules libres, et peut nécessiter une finition supplémentaire, comme le polissage, afin d'obtenir une surface lisse et conforme aux attentes (13).

La SLS offre de nombreux avantages : elle permet d'obtenir des pièces de haute densité, élimine la nécessité d'étapes longues de post-traitement, et accepte une large gamme de matériaux. Sa polyvalence en fait un procédé de fabrication additive particulièrement performant. Cependant, certains inconvénients subsistent, notamment la lenteur pour les grandes pièces, le besoin d'un laser à forte puissance, et le coût élevé du procédé. Malgré cela, la SLS reste une méthode efficace pour produire des pièces de haute qualité à partir de matériaux variés (34).

Le frittage sélectif par laser est utilisé dans divers domaines, tels que la fabrication de prothèses orales et maxillo-faciales, la production d'implants, l'ingénierie tissulaire, ainsi que la fabrication d'outils pour la chirurgie neurologique (40).

Dans le secteur pharmaceutique, cette technique a permis de produire des comprimés à libération prolongée utilisant le Kollidon® SR (KSR), un excipient capable de libérer environ 90 % du médicament sur une période de 12 heures. Cette avancée marque la première démonstration que le KSR peut être employé comme matériau pour la libération prolongée de médicaments via la technologie SLS 3DP, offrant ainsi une solution innovante et un matériau alternatif pour le frittage (13).

1.6 Résumé des encres utilisées pour chaque technologie

Dans le cadre des technologies d'impression 3D appliquées à la pharmacie, le choix des encres ou matériaux joue un rôle critique dans la réussite de l'impression et la performance des formes pharmaceutiques produites. Voici une synthèse des encres et leur adéquation pour chaque méthode :

Tableau 1 : Synthèse des encres et applications pour les technologies d'impression 3D pharmaceutiques

Technologie	Encres utilisées	Applications pharmaceutiques spécifiques	Avantages	Limitations
FDM (Fused Deposition Modeling)	Filaments thermoplastiques (PVA, PLA, Eudragit)	Comprimés personnalisés, dispositifs biodégradables	Bonne compatibilité avec les API solides, extrusion à chaud	Température élevée (>200°C), dégradation des API thermosensibles
SSE (Semi-Solid Extrusion)	Gels ou pâtes à base de polymères (alginate, gélatine, PVA)	Films orodispersibles, bonbons médicamenteux, polypills combinant plusieurs API	Température basse, idéale pour les API thermosensibles	Stabilité des matériaux semi-solides
Binder Jet Printing (BJP)	Liants liquides (aqueux ou organiques) + API poudre	Comprimés poreux à dissolution rapide (ex. Spritam®)	Flexibilité pour API insolubles ou nanoparticulaires. Structure poreuse pour dissolution rapide	Processus post-impression nécessaire (élimination poudre, séchage)
Photopolymérisation en cuve (SLA)	Résines photopolymérisables biocompatibles (acrylates, polyesters)	Formes complexes et personnalisées avec profils de libération uniques	Haute résolution et fabrication de formes complexes	Toxicité des résines non polymérisées, faible compatibilité avec certains API
Impression à jet d'encre	Solutions liquides ou suspensions (PVA, PEG, nanoparticules)	Administration précise des doses, création de modèles complexes pour relargage contrôlé	Contrôle précis des doses et des profils de libération	Complexité liée à la viscosité et stabilité des encres
SLS (Frittage sélectif par laser)	Poudres polymériques (Kollidon® SR, PCL)	Comprimés à libération prolongée, implants complexes	Permet la fabrication de comprimés à libération prolongée ou d'implants complexes	Formulations adaptées nécessaires pour résister à la chaleur du laser

1.7 Place de l'3D

L'impression 3D a démontré son potentiel dans de nombreux secteurs industriels, notamment l'ingénierie, l'automobile, l'aérospatiale et la construction, mais également dans le domaine de la santé. En pharmacie, elle occupe une place grandissante, offrant des solutions là où les méthodes traditionnelles peinent parfois à répondre à des besoins spécifiques (40).

En pharmacie hospitalière, les préparations magistrales jouent un rôle clé. Elles permettent de produire des doses et des formes galéniques sur mesure, indispensables lorsque les formulations disponibles sur le marché ne répondent pas aux besoins des patients. Ces situations incluent l'absence d'un dosage adapté, absence de disponibilité commerciale d'un dosage ou encore des besoins spécifiques liés à la pédiatrie, où les doses et les formes galéniques doivent souvent être adaptées (41) (42).

Cependant, malgré leur flexibilité, les préparations magistrales présentent certaines limites. Les concentrations restent parfois standardisées, et les formes galéniques ne peuvent pas toujours répondre à des besoins aussi variés que la taille, la texture, ou le masquage du goût.

En pédiatrie, plusieurs problématiques spécifiques rendent la prise de médicaments particulièrement difficile (43) (44) :

- **Contraintes physiologiques** : les jeunes enfants rencontrent souvent des difficultés à déglutir les comprimés ou les gélules en raison de leur âge ou de certaines

pathologies. Ils présentent également une aversion plus prononcée pour les goûts amers et des préférences gustatives marquées que les adultes, ce qui peut entraîner un rejet des traitements.

- **Difficultés liées aux formes galéniques** : les comprimés et gélules standards sont souvent inadaptés en raison de leur taille ou de leur rigidité, nécessitant le recours à des formes adaptées telles que les solutions buvables ou les comprimés orodispersibles.

Pour surmonter ces contraintes, les stratégies classiques incluent le masquage des saveurs désagréables, l'ajout d'arômes et d'édulcorants, le développement de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants, ainsi que la personnalisation des traitements en fonction des préférences individuelles des patients. Cependant, ces approches ont leurs limites et ne suffisent pas toujours à répondre pleinement aux exigences spécifiques des jeunes patients.

Face à ces limitations, il est crucial de prendre en compte ces problèmes lors du développement de médicaments et de plans de traitement pour ces populations vulnérables, car une mauvaise palatabilité peut entraîner une observance réduite du traitement et compromettre l'efficacité thérapeutique. C'est ici que l'impression 3D apporte une aide précieuse, en proposant des solutions innovantes pour améliorer l'acceptabilité et renforcer la personnalisation des soins.

L'impression 3D intègre ces approches en offrant une flexibilité inégalée dans la fabrication de médicaments personnalisés. Elle permet notamment de (45, 46) :

- Produire différentes doses dans une même série.
- Adapter les profils de libération pour répondre aux besoins thérapeutiques spécifiques.
- Personnaliser les aspects physiques des médicaments (taille, forme, couleur).
- Améliorer l'acceptabilité grâce à des formulations optimisées pour le goût et la texture ce qui contribue directement à une meilleure observance des traitements.

Ces innovations positionnent l'impression 3D comme une solution prometteuse pour surmonter les limitations des approches traditionnelles et renforcer la personnalisation des soins, en particulier pour les populations pédiatriques, où les besoins de traitements spécifiques sont cruciaux. Ainsi, l'impression 3D représente une avancée technologique majeure qui pourrait redéfinir les standards des traitements personnalisés dans le domaine pharmaceutique, ouvrant la voie à des soins toujours plus adaptés et efficaces.

1.8 Avantages et inconvénients des suspensions et des gélules

Bien que l'impression 3D offre des solutions innovantes pour répondre aux besoins spécifiques des patients, les formes galéniques traditionnelles, telles que les suspensions et les gélules, restent des essentiels et le premier recours en pharmacie hospitalière. Elles sont largement utilisées en raison de leur accessibilité, de leur simplicité de préparation, et de leur efficacité éprouvée dans de nombreuses situations cliniques.

Cependant, ces formes galéniques atteignent parfois leurs limites, notamment lorsqu'il s'agit de répondre à des besoins spécifiques tels que la personnalisation des doses ou l'optimisation de l'observance thérapeutique. Afin d'évaluer ce que l'impression 3D pourrait apporter par rapport à ces traitements classiques, il est essentiel d'examiner en détail les avantages et les inconvénients des suspensions et des gélules dans le contexte hospitalier.

1.8.1 Suspensions

Une suspension est une dispersion d'un solide finement divisé dans une phase liquide dans laquelle il est insoluble. La phase liquide peut être aqueuse ou huileuse (42).

1.8.1.1 Avantages :

- Permettent l'administration de principes actifs insolubles.
- Faciles à avaler, notamment pour les enfants ou les patients ayant des troubles de déglutition.
- Flexibilité des doses, particulièrement adaptée aux patients pédiatriques avec un ajustement dose-poids.
- Les principes actifs sont souvent plus stables en suspension qu'en solution.
- Possibilité de masquer un goût désagréable du PA grâce à des excipients spécifiques.
- Permettent l'administration de grandes quantités de poudre sous une forme liquide.
- Potentiel pour une libération contrôlée du PA.
- Offrent une biodisponibilité améliorée dans certains cas, notamment pour les principes actifs peu solubles.

1.8.1.2 Inconvénients :

- Stabilité limitée, nécessitant une attention particulière à la conservation.
- Mise au point de la formulation complexe, impliquant des ajustements pour le goût et la texture.
- Nécessite la présence de conservateurs potentiellement toxique pour les populations vulnérables (prématurés, nourrissons)
- Précision du dosage limitée, surtout en cas de mauvaise homogénéité.
- Répétabilité du dosage parfois problématique, notamment pour des volumes faibles.
- Obligation d'agitation avant emploi, pouvant être contraignante pour l'utilisateur.
- Volume à administrer parfois important, ce qui peut poser des difficultés pour certains patients (par exemple, en pédiatrie ou en gériatrie).

1.8.2 Gélules

Les gélules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure, de forme et de taille variables, contenant généralement une dose unitaire de PA (42).

1.8.2.1 Avantages :

- Libération rapide et uniforme du PA, facilitant une absorption efficace.
- Masquage simple du goût grâce à l'enveloppe de la gélule.
- Mise au point plus simple que les suspensions, avec moins de variables à maîtriser.
- Nécessitent généralement moins d'excipients pour la formulation, limitant ainsi les risques d'effets indésirables liés aux adjuvants.

1.8.2.2 Inconvénients (à développer pour équilibrer avec les suspensions) :

- Difficulté d'administration pour les patients ayant des troubles de déglutition (enfants, personnes âgées).
- Impossibilité de fractionner les doses, contrairement à une suspension.
- Moins de flexibilité dans l'adaptation des doses pour des populations spécifiques (pédiatrie, gériatrie) dans le cadre des escalades ou désescalades de doses.
- Pas adaptées aux principes actifs sensibles à l'humidité (sauf dans des gélules spécialement conçues).
- Peu adapté aux principes actifs huileux ou liquides
- Difficulté de précision de doses pour les petits dosages
- Pas ou peu de possibilité de faire des formes retards ou à libération prolongée

En résumé, si les suspensions offrent une flexibilité notable pour ajuster les doses et masquer le goût, elles restent limitées par des contraintes de stabilité et une précision de dosage parfois insuffisante. De leur côté, les gélules, bien qu'efficaces et simples à produire, manquent de flexibilité pour répondre aux besoins individualisés de certaines populations, notamment en pédiatrie ou gériatrie. Et les deux formes galéniques ne peuvent être utilisés pour les très faibles dosages. Ces limites mettent en évidence l'intérêt potentiel de l'impression 3D, qui pourrait pallier ces inconvénients grâce à sa capacité à produire des formes personnalisées et précises.

1.9 Avantages et inconvénients de l'3D dans l'arsenal thérapeutique

Alors que les formes galéniques traditionnelles, telles que les suspensions et les gélules, présentent des limites en termes de personnalisation et de précision, l'impression 3D se positionne comme une alternative innovante. Elle offre une flexibilité sans précédent, mais n'est pas exempte de défis, comme nous allons le voir.

1.9.1 Avantages

1. **Personnalisation accrue des traitements** : l'un des principaux atouts de l'impression 3D est la capacité à adapter les médicaments aux besoins spécifiques des patients. Cette personnalisation inclut des dosages sur mesure, particulièrement utiles en pédiatrie, en gériatrie ou en oncologie, où des ajustements précis sont souvent nécessaires. La possibilité de produire des formes adaptées aux difficultés de déglutition des patients (taille, texture) ou des comprimés multicouches intégrant plusieurs principes actifs (polypills) est également prometteuse (25).

2. **Fabrication de structures complexes** : Contrairement aux méthodes conventionnelles, l'impression 3D permet de concevoir des formes galéniques aux géométries complexes pour moduler les profils de libération des principes actifs. Cela peut inclure des formes à libération immédiate, prolongée, pulsée ou combinée, répondant ainsi à une large gamme de besoins thérapeutiques (39).
3. **Flexibilité et fabrication à la demande** : La technologie permet de produire de petites séries ou même des unités uniques de médicaments, ce qui limite les besoins en gestion des stocks et réduit le gaspillage. Intégrée à un réseau de soins, elle pourrait rapprocher la production du lieu d'administration et répondre rapidement à l'évolution des besoins cliniques grâce à des ajustements en temps réel (25).
4. **Facilité d'intégration dans l'environnement hospitalier** : Les imprimantes 3D modernes sont compactes, abordables, et peuvent être contrôlées à distance. Cette flexibilité logistique facilite leur adoption dans des environnements hospitaliers souvent contraints en termes d'espace et de ressources (39).

1.9.2 Inconvénients

1. **Défis réglementaires et contrôle qualité** : La production de médicaments imprimés en 3D soulève des questions complexes sur le plan réglementaire. Les normes de sécurité, de reproductibilité et de contrôle qualité doivent être adaptées pour garantir l'efficacité et la sécurité des produits finaux (39).
2. **Limites des matériaux** : Le choix des matériaux utilisables pour l'impression 3D reste restreint. Certains principes actifs ou excipients ne sont pas compatibles avec les processus d'impression ou les polymères utilisés, limitant la variété des formulations possibles (25).
3. **Complexité technique et production à grande échelle** : Bien que l'impression 3D excelle pour les petits lots ou les produits sur mesure, sa mise à l'échelle pour des volumes plus importants reste problématique. Les problèmes techniques incluent le colmatage des buses, les imperfections de surface, ou la friabilité des comprimés produits (25) mais aussi des problèmes de ressources humaines car elle n'est pour l'instant n'a pas été développée pour permettre des productions importantes d'unités avec des dosages variables et nécessitent dans la plupart des cas plus de temps.
4. **Processus de post-traitement et coût initial** : Le séchage et le traitement post-impression peuvent allonger le temps de production et affecter la qualité des produits. De plus, l'investissement initial pour les équipements et la formation du personnel constitue une barrière pour de nombreuses structures hospitalières (25). **À noter également**, les avantages offerts par les technologies d'impression 3D en termes de personnalisation des formes galéniques nécessitent souvent l'acquisition de plusieurs types d'appareils. En effet, un seul appareil ne peut généralement pas regrouper

toutes les possibilités technologiques disponibles (par exemple, FDM, SLA, ou SLS), ce qui entraîne une augmentation significative des coûts d'infrastructures.

5. **Acceptabilité clinique** : Enfin, bien que prometteuse, l'impression 3D doit encore convaincre les professionnels de santé et les patients de son efficacité et de sa fiabilité par rapport aux méthodes traditionnelles (39).

L'impression 3D dans la pharmacie hospitalière offre des perspectives passionnantes pour une médecine personnalisée et adaptable. Elle pourrait transformer les pratiques en permettant une réponse précise et rapide aux besoins de certains patients, tout en optimisant les ressources. Cependant, son adoption à grande échelle nécessitera de relever des défis techniques, économiques, réglementaires et humain pour en maximiser le potentiel et garantir sa viabilité dans le cadre clinique.

1.10 Public cible

Aujourd'hui, en pharmacie hospitalière, l'objectif est de concevoir des préparations magistrales centrées sur les besoins spécifiques pour certains patients, pour lesquels les formes classiques ne répondent pas totalement à leur besoin, et notamment dans le but d'optimiser leur réponse thérapeutique et d'améliorer leur observance. Il est bien connu qu'un grand nombre de patients ne suivent pas correctement leurs traitements, ce qui peut nuire à leur efficacité et à leur sécurité (45).

En milieu hospitalier, la sécurité d'utilisation des médicaments reste un enjeu majeur. Le personnel infirmier recourt fréquemment à des pratiques non évaluées, constituant une source importante d'imprécisions et d'erreurs iatrogéniques. Parmi ces pratiques, on retrouve le broyage des comprimés, l'ouverture des gélules, la mise en solution ou suspension, les dilutions approximatives, ainsi que le mélange de poudres incompatibles. Ces manipulations, souvent réalisées sans standardisation, augmentent le risque d'erreurs de calcul, compromettant davantage la sécurité des patients (43).

Ces erreurs peuvent entraîner des problèmes posologiques, comme des sous-dosages inefficaces ou des surdosages dangereux, tout en impactant négativement l'adhésion au traitement (44). Pour répondre à ces défis, diverses stratégies ont été développées, telles que l'amélioration de la palatabilité, la facilitation de la déglutition, la réduction du nombre de comprimés à prendre ou encore l'ajustement précis des doses (45). Grâce à ses propriétés uniques de personnalisation, la technologie d'impression 3D ouvre la voie à la fabrication de médicaments mieux adaptés à des populations spécifiques, notamment les patients pédiatriques et gériatriques (19) (34).

1.10.1 Population pédiatrique

Les enfants nécessiteraient une personnalisation stricte des traitements pour tenir compte de l'âge, du poids et des allergies potentielles. Les erreurs de dosage sont particulièrement préoccupantes, car elles peuvent entraîner des effets indésirables ou un gaspillage de

médicament. En outre, la palatabilité joue un rôle crucial : un goût désagréable peut provoquer un rejet du médicament, compromettant ainsi l'observance thérapeutique (48).

L'impression 3D permettrait de relever ces défis en produisant des médicaments adaptés aux préférences gustatives et aux besoins spécifiques des enfants, tout en assurant une précision inégalée des doses. Elle offrirait également la possibilité de créer des formulations solides aux doses personnalisées ou des solutions liquides mieux adaptées. En ajustant la posologie et en combinant plusieurs médicaments dans un seul comprimé, cette technologie améliorerait l'efficacité thérapeutique, réduirait les effets secondaires et diminuerait les coûts associés à la production. Les progrès récents montreraient que l'impression 3D pourrait révolutionner la production locale de médicaments pédiatriques, répondant ainsi rapidement aux besoins des jeunes patients (48).

1.10.2 Population gériatrique

Les personnes âgées, souvent confrontées à la polypharmacie, tireraient profit des *polypills* produites par impression 3D, qui regrouperaient plusieurs médicaments en un seul comprimé. Ces solutions simplifieraient les régimes thérapeutiques complexes et amélioreraient l'adhésion au traitement (47).

L'impression 3D offrirait également des alternatives adaptées aux patients souffrant de dysphagie, comme les comprimés orodispersibles qui se dissolvent rapidement dans la bouche. Pour les patients atteints de troubles cognitifs, des comprimés personnalisés avec des marquages tactiles (jour, heure ou posologie) aideraient à réduire les erreurs. Ces innovations, en réduisant la fréquence d'administration et les coûts, représenteraient une avancée significative dans la prise en charge des personnes âgées (47) (49).

1.10.3 Prise en charge des malvoyants

Pour les 285 millions de malvoyants à travers le monde, la gestion des traitements est un défi quotidien. L'impression 3D proposerait des solutions telles que des comprimés marqués en braille ou avec des motifs tactiles pour identifier facilement les médicaments. Ces dispositifs permettraient aux patients de gérer leur médication de manière autonome et réduiraient les erreurs. Un exemple notable serait la fabrication de films intra-oraux en braille, contenant des informations telles que le dosage ou le schéma thérapeutique. Testés avec succès auprès de patients malvoyants, ces films auraient démontré leur efficacité pour renforcer l'observance et l'autonomie des patients, tout en facilitant leur intégration dans la routine quotidienne (49).

L'impression 3D en pharmacie hospitalière s'imposerait comme une technologie de rupture, capable de répondre aux besoins spécifiques des enfants, des personnes âgées et des patients malvoyants. Grâce à sa flexibilité, elle offrirait des solutions innovantes qui amélioreraient l'efficacité des traitements, la sécurité des patients et leur qualité de vie, tout en rendant les soins de santé plus accessibles et personnalisés.

1.11 Réglementation

L'impression 3D, utilisée pour fabriquer des médicaments et des dispositifs médicaux (DM), est encadrée par des réglementations générales adaptées à cette technologie émergente. Chaque juridiction apporte des spécificités et des défis, comme détaillé ci-dessous :

La FDA a publié des lignes directrices en 2017 pour les DM fabriqués par impression 3D. Ces directives couvrent la validation des processus de fabrication, la documentation conforme aux systèmes qualité et la certification des logiciels impliqués dans la production. Concernant les médicaments imprimés, aucune réglementation spécifique n'existe encore. Cependant, des consultations ont été lancées pour établir des directives futures. Le cas du médicament Spritam®, approuvé par la FDA, montre que les médicaments imprimés sont actuellement soumis aux mêmes exigences que les médicaments conventionnels (39) .

En Europe, les dispositifs médicaux imprimés en 3D sont réglementés par le Règlement (UE) 2017/745 (EU MDR). Ce cadre impose des exigences strictes en matière de sécurité et de performance, ainsi que des procédures de validation et de documentation. Les médicaments imprimés en 3D sont traités comme des médicaments classiques sous la supervision de l'EMA. Cependant, certaines zones restent floues, notamment sur la validation spécifique des procédés d'impression 3D, incluant la reproductibilité et le contrôle qualité, ainsi que sur la qualification des matériaux, souvent évalués selon des normes conçues pour des procédés traditionnels. La distinction entre dispositifs sur mesure et dispositifs produits en série, ainsi que la gestion des dispositifs hybrides combinant des fonctions mécaniques et pharmacologiques, soulèvent également des incertitudes pour les fabricants (50).

En Suisse, la fabrication de dispositifs médicaux et de médicaments imprimés en 3D est supervisée par Swissmedic dans le cadre de la Loi sur les produits thérapeutiques (LPT). Les médicaments imprimés doivent respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et répondre aux exigences de qualité et de sécurité applicables aux produits thérapeutiques classiques. Swissmedic distingue plusieurs catégories pour les dispositifs médicaux fabriqués en 3D, notamment les dispositifs sur mesure, les dispositifs adaptables et les dispositifs produits en série. Les fabricants sont responsables de la conformité aux normes légales, de la mise en place d'un système de gestion de la qualité et de la surveillance après mise sur le marché. Cependant, des incertitudes demeurent sur la gestion des produits hybrides combinant des fonctions pharmacologiques et mécaniques, ainsi que sur la différenciation entre dispositifs personnalisés et produits en série. Ces points nécessitent un examen au cas par cas pour garantir la conformité (51).

1.12 Objectifs du travail

L'impression 3D se distingue ainsi comme une technologie révolutionnaire, offrant une capacité de personnalisation inégalée et ouvrant de nouvelles perspectives dans la pharmacie hospitalière. Depuis ses premières applications industrielles jusqu'à son adoption progressive dans le domaine médical, cette technologie s'est imposée comme un outil prometteur pour répondre aux besoins spécifiques des patients. Qu'il s'agisse de produire des médicaments

sur mesure pour les enfants, d'améliorer la prise en charge des personnes âgées ou de faciliter l'autonomie des patients malvoyants, l'impression 3D semble à même de transformer les standards actuels des traitements médicaux.

Cependant, pour pleinement comprendre et exploiter son potentiel, il reste des questions essentielles à résoudre. Comment ces comprimés imprimés en 3D se comparent-ils aux formes galéniques traditionnelles comme les gélules ou les suspensions ? Offrent-ils réellement une meilleure précision dans le dosage et une plus grande reproductibilité, tout en répondant aux exigences de sécurité de production et d'administration ?

C'est pour répondre à ces interrogations que ce travail s'attache à évaluer la qualité des comprimés 3D d'hydrochlorothiazide, en les comparant aux gélules et suspensions. En explorant leurs performances en termes de précision, de reproductibilité et de standardisation, cette étude cherche à mieux comprendre les apports potentiels de l'impression 3D dans la personnalisation et la sécurisation des traitements pharmaceutique.

2 Matériels et méthodes

2.1 Contexte : détermination de la molécule,

L'hydrochlorothiazide a été choisi pour ce projet pour plusieurs raisons :

- **Usage pédiatrique courant** : Cette molécule est fréquemment utilisée en pédiatrie pour des indications telles que l'hypertension artérielle et le syndrome néphrotique, ce qui en fait un choix pertinent et adapté aux besoins des jeunes patients.
- **Demande spécifique** : Le service de néphrologie pédiatrique, qui utilise régulièrement l'hydrochlorothiazide dans sa pratique clinique, a exprimé un besoin particulier pour cette molécule, renforçant son intérêt dans le cadre de ce projet.
- **Compatibilité avec l'impression 3D** : L'hydrochlorothiazide figure parmi les principes actifs disponibles dans la bibliothèque de formulations fournie par l'industrie pharmaceutique pour l'impression 3D. Cette disponibilité garantit la faisabilité technique de la production de comprimés personnalisés.
- **Formulations existantes** : Une suspension de 5 mg/mL – 60 mL est déjà fabriquée dans notre hôpital, témoignant d'une forte demande clinique. Par ailleurs, la production de gélules est également réalisable, ce qui permet une comparaison directe entre les différentes formes galéniques.

Pour garantir une évaluation rigoureuse et systématique des différentes formes galéniques, la démarche suivra les étapes suivantes :

1. **Validation des méthodes analytiques** : Cette étape vise à garantir la précision, la justesse, et la reproductibilité des méthodes utilisées pour analyser les formulations. Elle permettra d'estimer les incertitudes associées aux mesures, réduisant ainsi les biais méthodologiques dans la comparaison finale.

2. **Production des formulations** : Les formulations seront fabriquées selon les BPF. L'objectif est d'évaluer les éventuels biais de production, qu'ils soient liés à la technologie utilisée, aux équipements, ou à des variations humaines.
3. **Comparaison finale** : Une analyse comparative sera menée pour évaluer la qualité, la performance analytique, et les aspects cliniques de chaque forme galénique. Cette étape prendra en compte les données issues des validations et des productions pour fournir une comparaison fiable et pertinente.

2.2 Partie 1 : Fabrication des différentes formes galéniques (gélules, suspension et comprimés 3D)

2.2.1 Fabrication des gélules d'HCT 2.5 mg

Des gélules d'hydrochlorothiazide (HCT) ont été préparées pour trois dosages (1 mg, 2,5 mg et 5 mg). Trois lots de 100 gélules ont été fabriqués (sur trois jours différents) conformément aux BPF par un personnel formé et qualifié. Cette préparation a été réalisée dans le cadre d'une fabrication par lot.

2.2.1.1 Matériels et méthode

Tableau 2 : Liste des équipements, matières premières et récipients requis pour la fabrication

Équipements	Mortier et pilon en porcelaine
	Carte à mélange
	Gélulier semi-automatique, n°4 (100 gélules)
Matières premières	Balance analytique et technique
	Esidrex® 25 mg (comprimés d'HCT)
	Mannitol Ph.Eur. lot: 10579, 28.10.2028
Récipients	Flacon pulvis 50 mL

2.2.1.2 Formulations

Les quantités d'HCT et de mannitol nécessaire pour chaque dosage sont résumées dans le tableau ci-dessous : la quantité calculée est pour 100 gélules.

Tableau 3 : Formulations pour la préparation des gélules HCT

<i>Formulation</i>	<i>Matières premières</i>	<i>Quantité unitaire</i>	<i>Quantité calculée</i>	<i>Nbr de comprimés Esidrex®</i>
1	HCT	1 mg	100 mg	4
	Mannitol	0.1213 g	12.13 g	
2	HCT	2.5 mg	250 mg	10
	Mannitol	0.1134 g	11.34 g	
3	HCT	5 mg	500 mg	20
	Mannitol	0.1014 g	10.14 g	

Expiration : 1 an, **stockage** : température ambiante (15 – 20°C)

2.2.1.3 Mode opératoire

L'instruction de de production est identique pour chaque dosage :

1. Peser les comprimés d'Esidrex® nécessaire pour chaque formulation.
2. Écraser les comprimés dans un mortier jusqu'à obtention d'une poudre homogène.
3. Peser la quantité exacte de mannitol calculée.
4. Ajouter par dilution géométrique le mannitol dans le mortier jusqu'à homogénéisation.
5. Répartir uniformément la poudre sur au-dessus des alvéoles sur l'ensemble du gélulier.
6. Conditionner.

2.2.1.4 Contrôle qualité

Uniformité de masse : L'uniformité de masse a été évaluée conformément aux directives de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 2.9.5).

- 20 gélules ont été prélevées aléatoirement pour chaque lot et pesées individuellement à l'aide d'une balance analytique.
- La masse moyenne a été calculée automatiquement par le logiciel Hésiode, en tenant compte du poids des gélules vides.

Les écarts par rapport à la masse moyenne ont été évalués selon les critères suivants :

Tableau 4 : Limites des écarts de masse moyenne des gélules

Masse moyenne	Écarts limites en pourcentage
< 300 mg	±10 %
≥ 300 mg	±7,5 %

2.2.2 Fabrication de la suspension d'HCT PED 5 mg/mL – 60 mL

La suspension a été préparée conformément aux BPF par un personnel formé et qualifié. Cette préparation a été réalisée dans le cadre d'une fabrication par lot.

2.2.2.1 Matériels et méthodes

Tableau 5 : Liste des équipements, matières premières et récipients requis pour la fabrication

Équipements	Mortier et pilon mélanine
	Ultra-Turrax T50
	Bécher 10 L + 200 mL
	Balance technique
Matières premières	Hydrochlorothiazide Ph.Eur. lot 9343, 31.10.2025
	Mannitol Ph.Eur. lot: 10579, 28.10.2028
Récipients	Flacon verral brun 60 mL (50 unités)

2.2.2.2 Formulation de la suspension HCT 5 mg/mL

Tableau 6 : Formulation pour la préparation de la suspension en lot

Matières premières	Quantité unitaire	Quantité calculée
HCT	0.3 g	50 g
Oral-Blend	Qsp 60 mL	10 L

Expiration : après ouverture 2 mois **stockage** : Frigo (2-8°C)

2.2.2.3 Mode opératoire

1. Dans la capsule émaillée, ajouter une petite quantité d'Ora-Blend à l'hydrochlorothiazide afin de former un mélange bien homogène à l'aide d'un pilon.
2. Verser ce mélange dans le bécher de 10 L puis ajouter le reste de l'Ora-Blend (attention bien rincer la capsule émaillée avec de l'Ora-Blend pour éviter les pertes).
3. Mélanger le tout à l'Ultra-Turrax T50.
4. Une fois le mélange bien homogénéisé, mettre le bécher sous agitation magnétique.
5. Remplir, à l'aide du bécher de 200 mL, les flacons Veral avec 60 mL de la suspension tout en continuant à mélanger entre chaque flacon puis les fermer avec un bouchon.

2.2.2.4 Contrôle qualité

Aspect : suspension homogène, légèrement opaque et rosée

Dosage par HPLC : de 4,5 mg/mL à 5,5 mg/mL

Contrôle microbiologique : Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT < 100 UFC/mL 0 UFC/mL) Dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT < 10 UFC/mL), recherche d'Echerichia Coli (absence).

2.2.3 Fabrication des comprimés 3D d'HCT 2.5 mg

Des comprimés 3D d'HCT ont été produits en utilisant les mêmes dosages que ceux des gélules, à savoir 1 mg, 2,5 mg et 5 mg. La production a été réalisée en respectant les BPF.

2.2.3.1 Matériels et méthodes

Tableau 7 : Liste des équipements, matières premières et récipients requis pour la fabrication

Équipements	Pharma Printer, CurifyLabs®, Finland
	Balance analytique intégrée à l'I3D
	Logiciel Curifylabs Control Software 2.0
	Mélangeur automatisé, GAKO
	Pot ungator 100 mL
	Seringue 100 mL
	Pipette 5 mL
	1 spatule
Matières premières	HCT poudre Ph.Eur. , Fagron
	Polysorbate 80 Ph.Eur., Hänseler
	CuraBlend® GMP, Curifylabs
Récipients	Blister (25 pièces), Curifylabs

2.2.3.2 Formulation

L'entreprise Curifylabs fournit une bibliothèque de formulations de PA contenant toutes les données de stabilité et de profils de dissolution. Elle a également développé sa propre encre pharmaceutique, CuraBlend®, fabriquée selon les BPF, dont la composition est détaillée en annexe 1.

2.2.3.2.1 Choix de l'imprimante 3D

Le choix de l'imprimante **Pharma Printer de Curifylabs®** a été motivé par plusieurs facteurs :

1. **Technologie d'extrusion semi-solide (ESS)** : Contrairement aux méthodes classiques comme le FDM ou le SLA, l'extrusion semi-solide permet une fabrication à basse température, essentielle pour préserver l'intégrité des ingrédients sensibles à la chaleur.
2. **Compatibilité galénique** : La technologie SSE garantit une compatibilité avec différentes formulations galéniques, même complexes, offrant une flexibilité accrue pour le développement pédiatrique.
3. **Optimisation du processus de fabrication** : L'imprimante rationalise les étapes de production tout en maintenant une précision élevée dans la personnalisation des doses.
4. **Certification BPF** : L'encre CuraBlend®, conçue spécifiquement pour cette imprimante, est certifiée BPF, ce qui simplifie la conformité réglementaire dans le contexte hospitalier.

Cette imprimante s'intègre facilement dans un environnement hospitalier grâce à son encombrement réduit, sa simplicité d'utilisation, et ses fonctionnalités avancées, répondant ainsi aux besoins cliniques et logistiques spécifiques.

2.2.3.3 Formulation hydrochlorothiazide 0.5 % (m/m) dans du CuraBlend®

Pour la préparation des comprimés d'HCT, une masse homogène est d'abord préparée selon une formulation spécifique exprimée en pourcentage massique (m/m). Cette masse est ensuite transférée dans une seringue de 100 mL, qui sert de réservoir pour l'imprimante 3D. Cette dernière utilise la technologie ESS pour couler les comprimés, garantissant une homogénéité et une précision optimales. La formulation est conçue pour être compatible avec le processus d'extrusion, garantissant une homogénéité et une précision dans la fabrication des comprimés.

Tableau 8 : Formulation pour la préparation des comprimés 3D d'HCT

Matières premières	% (m/m) dans la formulation	Quantité nécessaire dans la formulation
HCT	0.5	0.4
Polysorbate 80	1.0	0.8
CuraBlend®	98.5	78.80
Total	100	80.00

2.2.3.4 Mode opératoire

Sur le logiciel **Curifylabs Control Software 2.0** la formulation (par exemple, « CuraBlend Hydrochlorothiazide 0.5% ») a été sélectionnée en détaillant la dose de chaque comprimé (dans ce cas 2.5 mg), et le nombre de comprimés 3D (25). Un code d'identification unique est généré pour chaque commande. Une fois cette étape réalisée, l'ordre est transmis à l'imprimante 3D, qui guide les étapes d'impression.

a) **Pesées initiales**

- Peser le **polysorbate 80** directement dans un pot unguator.
- Peser l'**HCT** dans une nacelle, puis transférer son contenu dans le pot unguator.
- Ajouter le **CuraBlend®** dans le pot unguator.

b) **Préparation du mélange :**

- Fermer le pot unguator et le placer dans le support mélangeur, puis insérer dans le mélangeur.
- Régler la durée du mélange à **10 minutes**.

c) **Préparation de la seringue :**

- Retirer le piston, fermer la seringue avec un bouchon.
- Une fois le mélange terminé, contrôler son aspect (homogénéité, absence de bulles d'air).
- Transférer la formulation dans la seringue par l'extrémité ouverte, insérer le piston, orienter l'embout vers le haut, retirer le bouchon, et expulser l'air. Replacer le bouchon sur l'embout.

d) **Insertion et préchauffage :**

- Insérer la seringue dans l'enveloppe chauffante de l'imprimante 3D.
- Sélectionner la commande sur l'écran de l'imprimante, vérifier les détails, et lancer le préchauffage pendant **15 minutes**.

e) **Post-préchauffage :**

- Retirer la seringue, expulser l'excès d'air jusqu'à ce que les premières gouttes de formulation sortent. S'assurer de l'absence de bulles d'air.

f) **Impression :**

- Insérer la seringue dans l'enveloppe chauffante.
- Préparer la plateforme d'impression (tapis en silicone ou blister sur la balance).
- Lancer l'impression en choisissant la commande.

2.2.3.5 Contrôle qualité

Le contrôle en cours de processus des comprimés 3D est réalisé pendant la production grâce à la balance intégrée à l'imprimante, qui garantit l'uniformité de la masse en temps réel.

2.3 Partie 2 : Validation des méthodes analytiques

Cette section décrit les outils, équipements, et protocoles expérimentaux utilisés pour comparer les performances analytiques des trois formulations d'hydrochlorothiazide étudiées : comprimés imprimés en 3D, gélules, et suspension d'hydrochlorothiazide.

2.3.1 Matériels

Cette section reste globale et commune à toutes les formulations pharmaceutiques.

2.3.1.1 Équipements analytiques et appareillages

- **UHPLC – UV** : Un instrument de chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC) Dionex UltiMate™ 3000 de ThermoFisher Scientific™ (Germering, Allemagne) avec un détecteur DAD-3000RS, une pompe Rs Pump), un four de colonne Dionex UltiMate™ 3000 et un injecteur Rs Autosampler ont été utilisés pour le développement et la validation de la méthode analytique.
- **Colonne chromatographique** : la colonne choisie pour cette méthode d'analyse est la C18 de chez Waters (Acquity UHPLC BEH C18, 130Å, 1.7 µm, 2.1 mm X 100 mm). Une précolonne est intégrée à la colonne.
- **Balance analytique** : une balance analytique Mettler Toledo Suisse modèle XPR225 DeltaRange a été utilisée pour peser l'hydrochlorothiazide et préparer les échantillons d'analyse durant la validation.
- **Filtre CHROMAFIL®** Xtra H-PTFE- 20/25 ont été utilisé lors du remplissage des vials.

2.3.1.2 Réactifs et solvants

- Acétonitrile qualité LC/MS, Merck
- Eau qualité LC/MS, Merck
- ORA-Blend, Perrigo®
- Mannitol qualité Ph.Eur, Hänseler
- Polysorbate 80 Ph.Eur., Hänseler®
- CuraBlend® qualité GMP, Curifylabs®

2.3.1.3 Conditions chromatographique UHPLC

- Phase mobile **A** : H₂O/ACN (50%/50%)
- Phase mobile **B** : H₂O (100%)
- Phase mobile **C** : ACN (100%)
- Phase mobile **D** : H₂O/ACN (90%/10%)

Les phases B et C ont été utilisées pour la séparation des composés. Quant aux phases A et D, elles ont été utilisées pour le nettoyage de la colonne et son conditionnement avant stockage.

2.3.1.4 Logiciels informatiques

Logiciel UHPLC-UV – Le logiciel utilisé durant le développement et la validation de la méthode est Chromeleon™ 7.2 SR4 de ThermoFisher Scientific™. Le logiciel a servi pour la gestion de l'instrument HPLC-UV, l'obtention et le traitement des chromatogrammes.

Excel – Le logiciel Excel de chez Microsoft® 365 a été utilisé pour l'analyse des données des chromatogrammes, pour le développement du score ainsi que pour le traitement des données durant la validation.

2.3.1.5 Critères de validation

Les méthodes analytiques ont été validées selon les directives ICH Q2 (R1) pour les paramètres suivants : Linéarité, la fidélité (précision) et exactitude, la justesse (le biais), la fidélité, limites de détections (LOD) et quantification (LOQ) et la robustesse.

2.3.2 Méthode analytique spécifique pour chaque forme galénique

2.3.2.1 Méthode de dosage de la suspension HCT 5 mg/mL

Pour la suspension d'HCT à 5 mg/mL, une méthode analytique initiale avait été développée et validée pour évaluer la concentration en PA. Cette méthode repose sur l'utilisation de l'UHPLC avec les paramètres chromatographiques suivants :

- **Durée totale de l'analyse** : 24 min
- **Débit** : 1 mL/min
- **Volume d'injection** : 20 µl
- **Température de l'autosampler** : 25 °C
- **Longueur d'onde de détection** : 269 nm sur l'UV (DAD).
- **Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide** : 1.0 ± 0.1 minutes

Le gradient utilisé pour cette méthode est présenté dans le tableau 9 :

Tableau 9 : Gradient initial pour le dosage de la suspension

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
13	67	33
14	90	10
24	90	10

2.3.2.2 Adaptation et transfert de méthode analytique

Dans le but d'optimiser le temps d'analyse et d'étendre la méthode initiale à d'autres formes galéniques, un transfert de méthode a été réalisée en utilisant l'outil HPLC Calculator version 3.1 développé par le Dr. Davy Guillaume (52) (53). Cette optimisation a permis de réduire la durée totale de l'analyse à 4.14 minutes avec un débit de 0.6 mL/min tout en maintenant les performances analytiques. L'outil est présenté en annexe 2.

Le tableau 10 présente le nouveau gradient utilisé après transfert :

Tableau 10 : Gradient après la méthode de transfert pour toutes les formes galéniques

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
2.27	67	33
2.44	90	10
4.14	90	10

Une fois l'optimisation faite à l'aide de l'outil, un dosage pour vérifier la méthode transfert a été effectuée sur trois jours différents afin d'évaluer sa robustesse, sa répétabilité, et son applicabilité au dosage de la suspension HCT 5 mg/mL.

Le mode gradient, associé à la méthode de transfert décrite dans le tableau 2, sera appliqué pour chaque étape de validation et de dosage des différentes formes galéniques (gélules, suspensions et comprimés 3D d'HCT).

2.3.2.3 Préparation des solutions

La préparation des solutions d'échantillons ci-dessous est commune aux trois formes galéniques pour la validation analytique et dosage :

2.3.2.3.1 Préparation du diluant

Mélanger 150 mL de ACN + 350 mL de H₂O dans un flacon de 500 mL. Le mélange peut se conserver à température ambiante pendant 6 mois.

2.3.2.3.2 Préparation des solutions standards

Solution mère (SM) : Dissoudre 100.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin dans 80 mL de diluant et compléter à 100 mL avec le même solvant (C = 1 mg/mL).

Solution fille (SF) : Prélever 5.0 mL de SM (pipette en verre) et compléter à 50.0 mL avec le diluant (C = 0.1 mg/mL).

Tableau 11 : Préparations des solutions standards

	Concentration des stds (mg/mL)	Volume de SF à prélever (µL)	Volume du diluant à prélever (µL)	Volume totale (µL)
STD1	0.04	400	600	1000
STD2	0.05	500	500	1000
STD3	0.06	600	400	1000

Pour chaque concentration standard d'étalonnage et de validation, des triplicatas ont été réalisés, et chaque flacon a été analysé trois fois.

2.3.2.3.3 Préparation de la solution d'échantillons test (CS) :

Effectuer une préparation identique au STD2 selon tableau 11.

2.3.2.3.4 Préparation des échantillons de contrôle :

Dissoudre 50.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin dans 40 mL de diluant, puis, compléter à 50.0 mL avec le même solvant (C = 1mg/mL) puis prélever 1.0 mL de cette solution (pipette en verre) et compléter à 20 mL avec le diluant 50 mL (C = 0.05 mg/mL).

2.3.2.3.5 Injection des échantillons

Chaque flacon contenant une solution (STD1, STD2, STD3, blanc, solution test ou QC) est injecté trois fois dans le système UHPLC. De plus, un blanc est injecté avant chaque série d'analyses pour vérifier l'absence de contamination croisée et garantir la fiabilité des résultats.

2.3.2.4 Dosage de la suspension HCT PED 5 mg/mL – 60 mL

Après la vérification de la validation de la méthode de transfert, un dosage de la suspension a été réalisé avec et sans agitation afin d'observer l'impact de l'agitation sur les résultats analytiques. Le protocole de dosage est présenté en annexe 3.

2.3.3 Validation de la méthode analytique et de dosage des gélules HCT

2.3.3.1 Validation de la méthode analytique des gélules

L'objectif de cette validation était de vérifier si la méthode transférée et initialement optimisée pour la suspension est applicable aux gélules d'HCT, en tenant compte des spécificités de leur matrice.

Le processus de validation s'est déroulé sur cinq jours consécutifs (5 séries indépendantes). Pour chaque série, une solution mère pour l'étalonnage (CSM) et une pour la validation (VSM) ont été préparées. Puis, trois solutions standards (Std) de concentrations différentes ont été préparées à partir des solutions mères : trois standards d'étalonnage (CStd) et de validation (VStd).

Pour chaque concentration standard (CStd) et (VStd), 1 mL est prélevé, filtré dans un flacon, et trois triplicatas sont préparés. Chaque triplicata est ensuite analysé trois fois par UHPLC-UV.

Les conditions chromatographiques ainsi que la préparation des solutions standards sont identiques à celles utilisées pour la suspension et sont décrites dans la section 2.3.2.3. Les spécificités liées aux gélules, notamment la préparation des blancs, sont détaillées dans le protocole présenté en annexe 4.

2.3.3.2 Dosage des gélules HCT 2.5 mg

Un dosage a été réalisé sur des gélules d'HCT dosées à 2,5 mg. Trois lots, fabriqués sur trois jours différents, ont été analysés. Pour chaque lot, trois gélules de 2,5 mg ont été prélevées aléatoirement et dosées. L'analyse de chaque gélule a été répétée trois fois.

Le choix de doser 2,5 mg pour les gélules a été dicté par les limitations de la bibliothèque de CurifyLab, qui permet l'impression de comprimés 3D d'HCT uniquement jusqu'à une dose de 2,5 mg, afin de garantir une comparaison pertinente et équitable entre les formes galéniques.

Le protocole du dosage détaillé est disponible en annexe 5.

2.3.4 Validation de la méthode analytique et dosage des comprimés 3D

2.3.4.1 Validation de la méthode analytique des comprimés 3D

Nous avons utilisé les mêmes concentrations standards pour l'étalonnage et la validation que celles employées pour les gélules. La principale différence réside dans la préparation du blanc d'étalonnage, qui inclut l'excipient spécifique des comprimés 3D, le CuraBlend, afin de refléter au mieux les conditions réelles.

Pour ce faire une double filtration par un filtre de 0.22 micron a été effectuée pour éliminer les excipients. Pour chaque concentration standard d'étalonnage et de validation, des triplicatas ont été réalisés, et chaque flacon a été analysé trois fois.

Le protocole de la validation de la méthode analytique est détaillé en annexe 6.

2.3.5 Analyse comparative des formes galéniques

Pour faire cette analyse comparative des tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel R Studio.

2.3.5.1 Étude de l'impact de l'agitation de la suspension d'HCT

Une analyse comparative a été menée pour évaluer l'impact de l'agitation sur les résultats analytiques. Le dosage a été effectué sur des échantillons de suspension préparés avec et sans agitation préalable, afin d'évaluer l'homogénéité de la suspension et la robustesse de la méthode. Les différences entre les conditions "Avec agitation" et "Sans agitation" en termes de dosage (mg/mL) ont été évaluées à l'aide :

- d'un test de variance F pour comparer les variances des deux groupes.
- d'un test t de Welch pour comparer les moyennes des dosages entre les conditions.

2.3.5.2 Analyse statistique des gélules

Le but est de comparer les trois lots de gélules dosées à 2,5 mg, produits sur trois jours différents, afin d'évaluer leur reproductibilité.

Une analyse de variance (ANOVA) à un facteur a été réalisée pour comparer les moyennes des dosages entre les trois lots.

2.3.5.3 Analyse statistique gélules vs suspensions

Le but est d'identifier les différences significatives entre les deux formulations afin de déterminer si l'une offre un avantage particulier par rapport à l'autre.

Une analyse de variance (ANOVA) a été réalisée pour comparer globalement les deux formes galéniques.

Une analyse post-hoc avec le test de Tukey a ensuite été utilisée pour les comparaisons par paires.

Les comprimés 3D n'ont pas pu être inclus dans ces analyses en raison de contraintes de temps et de l'absence de données expérimentales disponibles.

3 Résultats

3.1 Partie 1 : Résultats de la méthode de validation du processus de production

3.1.1 Suspension

3.1.1.1 Résultat de la vérification de la méthode transfert

Les résultats des dosages de la vérification de la méthode transfert effectués pour la suspension d'HCT 5 mg/mL respectent les critères de conformité pour le dosage individuel. Les résultats du dosage avec la méthode transfert sont présentés en annexe 7.

3.1.1.2 Dosage de la suspension d'HCT

Les résultats des dosages effectués pour la suspension agitée vs non agitée répartis sur trois lots fabriqués sur trois jours différents, respectent les critères de conformité pour le dosage individuel. Les résultats sont présentés en annexe 8.

Ces valeurs indiquent que les préparations ont été produites de manière conformes.

3.1.2 Gélules

3.1.2.1 Résultats de la validation de la méthode analytique

Les résultats obtenus pour la validation de la méthode analytique de dosage des gélules d'hydrochlorothiazide sont présentés ci-dessous. Ces résultats incluent la droite d'étalonnage et le profil d'exactitude, réalisés dans la plage de concentration étudiée. Les données brutes sont présentées en annexe 9.

3.1.2.1.1 Droite d'étalonnage

Le modèle d'étalonnage sélectionné est : Régression linéaire. Les courbes d'étalonnage sont obtenues pour ce modèle de régression sont représentées par l'équation suivante : $y = ax + b$.

Les paramètres de régression sont présentés dans le tableau 12 et la droite d'étalonnage à la figure 1 :

Tableau 12 : Paramètres de régression obtenues des 5 séries de validation

Séries	Pente	Ordonnée à l'origine	R2
1	0.329241	0.12	0.99961
2	0.345285	-1.06	0.99389
3	0.317238	0.52	0.99865
4	0.327372	5.36E-02	0.99935
5	0.333062	-4.17E-01	0.99917

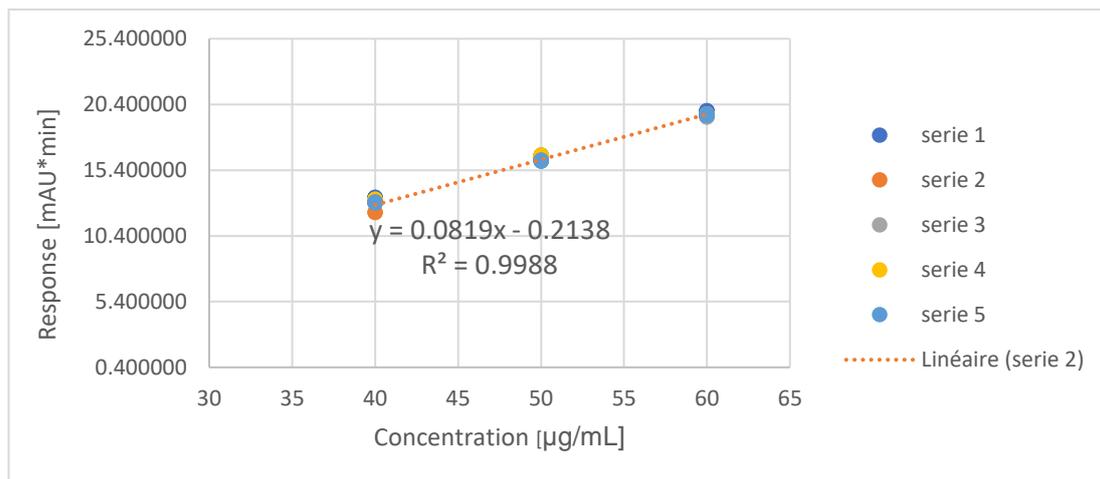


Figure 1 : Droite d'étalonnage des gélules d'hydrochlorothiazide

La relation entre la concentration de l'hydrochlorothiazide et la valeur données par l'HPLC est linéaire et le coefficient de détermination est au-dessus de 0.995. La droite d'étalonnage démontre une bonne linéarité.

3.1.2.1.2 Profil d'exactitude

Le tableau 13 résume les résultats des différents critères de validation (justesse, répétabilité, fidélité, la limite inférieure et supérieure) des gélules d'hydrochlorothiazide aux concentrations choisies. La limite a été fixée à $\pm 5\%$.

Tableau 13 : Profil d'exactitude relatif des gélules d'hydrochlorothiazide

Concentration [µg/mL]	Justesse	Répétabilité (CVr)	Reproductibilité (CVR)	Intervalle de confiance	Limite inférieure	Limite supérieure
40	100.1%	0.2%	1.6%	3%	97%	103%
50	100.2%	0.2%	1.4%	3%	97%	103%
60	100.0%	0.2%	1.3%	3%	97%	103%

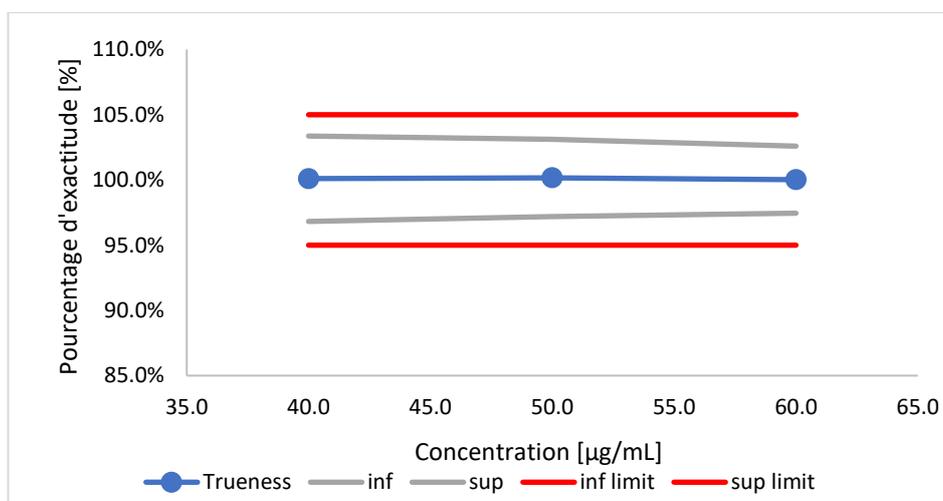


Figure 2 : Profil d'exactitude de la validation de la méthode analytique des gélules

Les valeurs entrent dans les limites fixées qui sont $\pm 5\%$, la méthode est valide.

3.1.2.2 Résultat du dosage des gélules HCT 2.5 mg

Les résultats des dosages effectués sur les gélules dosées à 2,5 mg, répartis sur trois lots fabriqués sur trois jours différents, respectent les critères de conformité pour le dosage individuel. Les résultats sont présentés en annexe 10.

3.1.3 Comprimé 3D HCT

3.1.3.1 Résultats de la validation de la méthode analytique

Les résultats obtenus pour la validation de la méthode analytique de dosage des comprimés 3D d'hydrochlorothiazide sont présentés ci-dessous. Ces résultats incluent la droite d'étalonnage et le profil d'exactitude, réalisés dans la plage de concentration étudiée.

3.1.3.1.1 Droite d'étalonnage

Le modèle d'étalonnage sélectionné est : Régression linéaire. Les courbes d'étalonnage sont obtenues pour ce modèle de régression sont représentées par l'équation suivante : $y = ax + b$.

Les paramètres de régression sont présentés dans le tableau 14 et la droite d'étalonnage à la figure 3 :

Tableau 14 : Paramètres de régression obtenue des 5 séries de validation

Séries	Pente	Ordonnée à l'origine	R2
1	0.326376	-0.20	0.99583
2	0.321613	0.19	0.99984
3	0.328553	-0.32	0.99807
4	0.315216	5.88E-01	0.99791
5	0.327977	-5.90E-02	0.99486

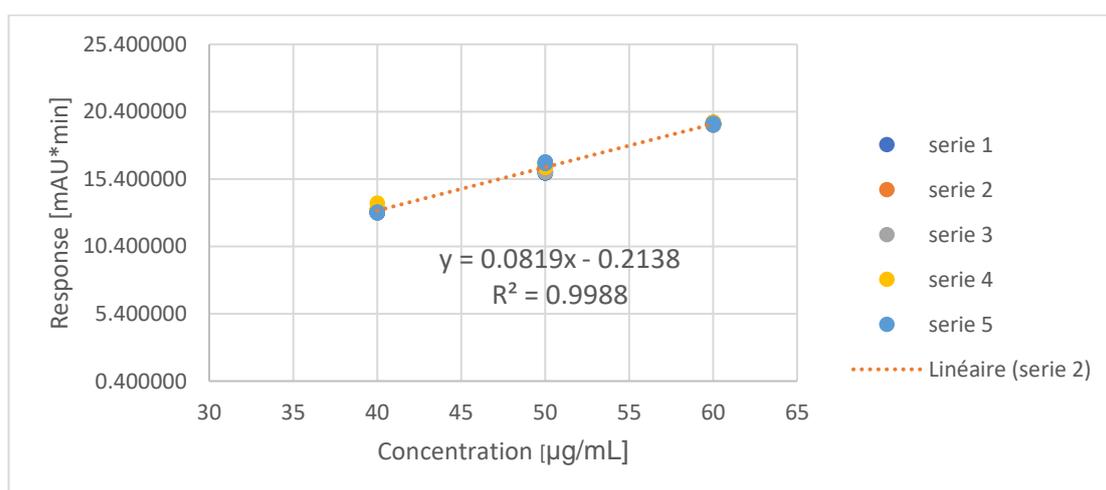


Figure 3 : Droite d'étalonnage des comprimés 3D

3.1.3.1.2 Profil d'exactitude

Le profil d'exactitude est présenté dans la figure ci-contre. Les données sont présentées dans le tableau 15. La limite a été fixée à $\pm 10\%$.

Tableau 15 : Profil d'exactitude relatif des comprimés 3D d'hydrochlorothiazide

Concentration [$\mu\text{g/mL}$]	Justesse	Répétabilité (CVr)	Reproductibilité (CVR)	Intervalle de confiance	Limite inférieure	Limite supérieure
40	103.4%	1.5%	2.9%	6%	97%	109%
50	102.3%	1.3%	2.2%	5%	98%	107%
60	102.1%	0.8%	1.4%	3%	99%	105%

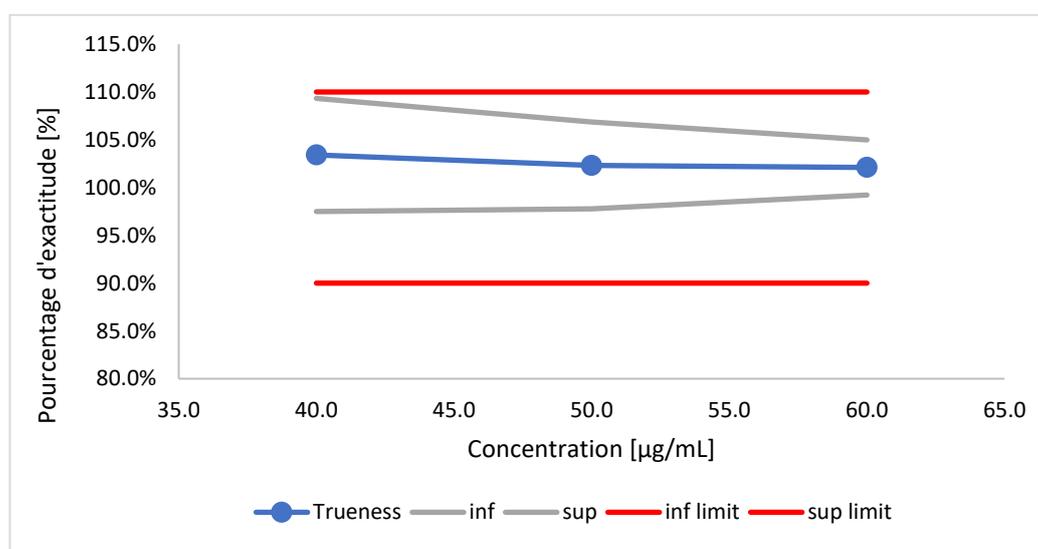


Figure 4 : Profil d'exactitude des comprimés 3D HCT

Les valeurs entrent dans les limites fixées qui sont $\pm 10\%$, la méthode est donc validée.

Bien que la validation analytique des comprimés imprimés en 3D ait été réalisée avec succès, le dosage de ces comprimés n'a pas pu être effectué en raison de contraintes de temps liées à la planification expérimentale. Cette analyse pourra être complétée ultérieurement pour finaliser l'évaluation de cette forme galénique.

3.1.4 Résultats des analyses comparatives des formes galéniques

3.1.4.1 Étude de l'impact de l'agitation de la suspension d'HCT

Pour la suspension, nous avons étudié deux conditions d'administration avec et sans agitation. Le test F a révélé une différence significative entre les variances des deux groupes.

Les variances des dosages dans les deux conditions sont significativement différentes.

Le test t de Welch a montré une différence significative entre les moyennes des deux groupes.

Les résultats sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Résultats des tests statistiques pour la comparaison de la suspension HCT

Test	Statistique	Valeur p	IC (95%)	Moyennes
F-test (variances)	F = 0.011	0.022	[0.00028 ; 0.433]	N/A
Test t de Welch	T = -10.63	0.008	[-0.322 ; -0.139]	Avec agitation : 5.446 mg/mL Sans agitation : 5.667 mg/mL

3.1.4.2 Résultats de l'analyse statistique des gélules

L'analyse statistique ANOVA réalisée pour comparer les trois lots de gélules dosées à 2,5 mg n'a pas révélé de différences significatives entre les lots (F = 0,88, p = 0,428). Ces résultats confirment l'uniformité des lots et la reproductibilité du procédé de fabrication.

Tableau 17 : Résultats de l'analyse ANOVA les trois lots de gélules dosées à 2.5 mg.

Source	Df	Somme des carrés (Sum sq)	Carré moyen (Mean Sq)	F valeur	Pr (>F)
Lot	2	0.01374	0.006870	0.88	0.428
Résidus	24	0.18734	0.007806	-	-

3.1.4.3 Résultats de l'analyse statistiques des gélules vs suspension

Une différence significative a été trouvée entre les trois groupes (Capsules, Suspension Avec agitation, Suspension Sans agitation).

Tableau 18 : Résultats de l'analyse ANOVA des trois groupes (capsules, suspension avec et sans agitation)

Source	Df	Somme des carrés (Sum sq)	Carré moyen (Mean Sq)	F valeur	Pr (>F)
Lot	2	0.476	0.23799	35.38	1.28 ^e -08
Résidus	30	0.2018	0.00673	-	-

3.1.4.4 Comparaison par paires (Tukey HSD)

Les résultats du test de Tukey montrent que le groupe 'Capsule' diffère significativement des groupes 'Avec agitation' (p < 0.001) et 'Sans agitation' (p < 0.001). Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes 'Avec agitation' et 'Sans agitation' (p = 0.21). Les résultats sont présentés dans le tableau 19 ci-dessous.

Tableau 19 : Résultat du test de Tukey

	Comparaison	Diff	IC inférieur	IC supérieur	P ajusté
1	Capsule-avec agitation	-0.247137	-0.370183	-0.124091	7.75 ^e -05
2	Sans agitation-a	0.1153	-0.049783	0.280383	0.2137598
3		0.362437	0.239391	0.485483	1 ^e -07

3.2 Partie 2 : Résultats des uniformités de masse des gélules et comprimés 3D

3.2.1 Uniformité de masse des gélules HCT 2.5 mg

Une uniformité de masse a été effectuée pour chacun des trois lots fabriqués sur 3 jours différents avec le même opérateur.

L'uniformité de masse des gélules 2.5 mg Jour 1 sont présentés et sous forme de graphique ci-dessous :

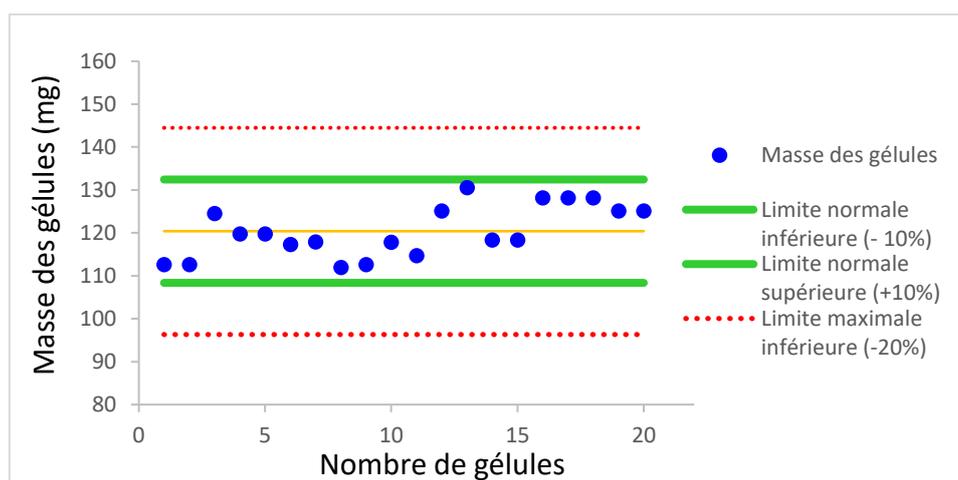


Figure 5 : Uniformité de masse des gélules 2.5 mg (Jour 1)

La masse des gélules est homogène et se situe dans les limites normales définies (-10 % à +10 %), sans dépasser les limites maximales autorisées (+20 % ou -20 %).

L'uniformité de masse des gélules 2.5 mg, jour 2 est présentée dans le tableau et le graphique ci-dessous :

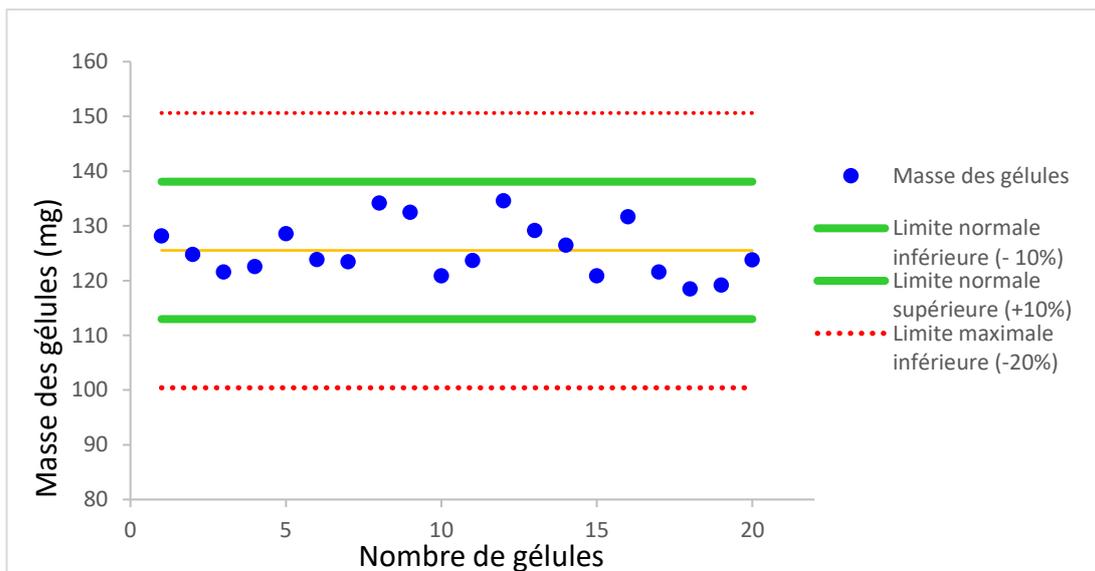


Figure 6 : Uniformité de masse des gélules 2.5 mg (Jour 2)

La masse des gélules est homogène et se situe dans les limites normales définies (-10 % à +10 %), sans dépasser les limites maximales autorisées (+20 % ou -20 %).

L'uniformité de masse des gélules 2.5 mg, jour 3 est présenté dans le graphique ci-dessous :

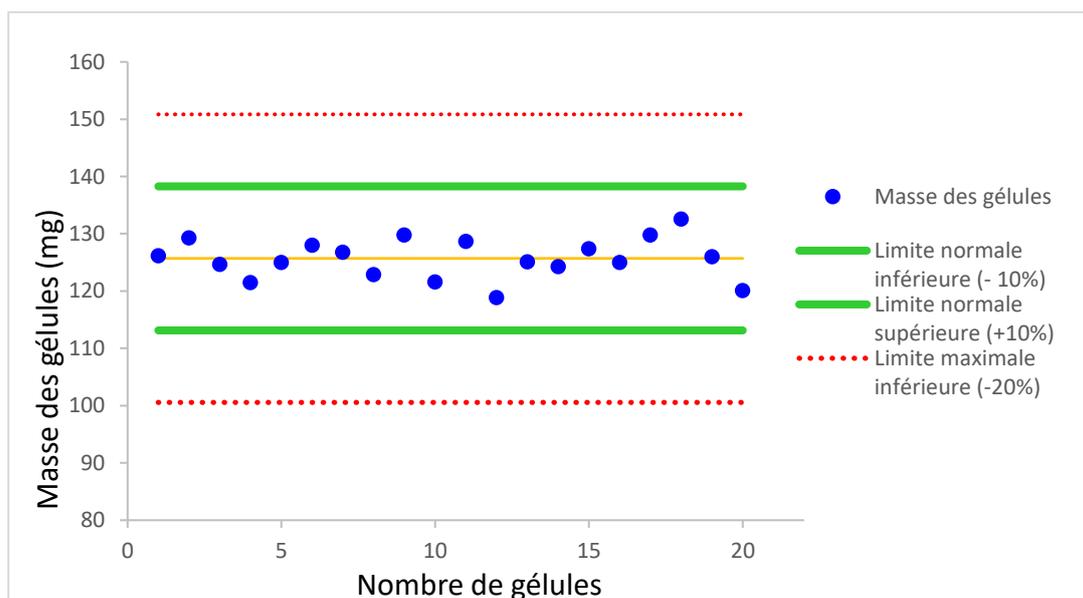


Figure 7 : Uniformité de masse des gélules 2.5 mg (Jour 3)

La masse des gélules est homogène et se situe dans les limites normales définies (-10 % à +10 %), sans dépasser les limites maximales autorisées (+20 % ou -20 %).

3.2.2 Uniformités de masse des comprimés 3D

L'uniformité de masse des comprimés 3D 2.5 mg, jour 1 est présenté par le graphique ci-dessous :

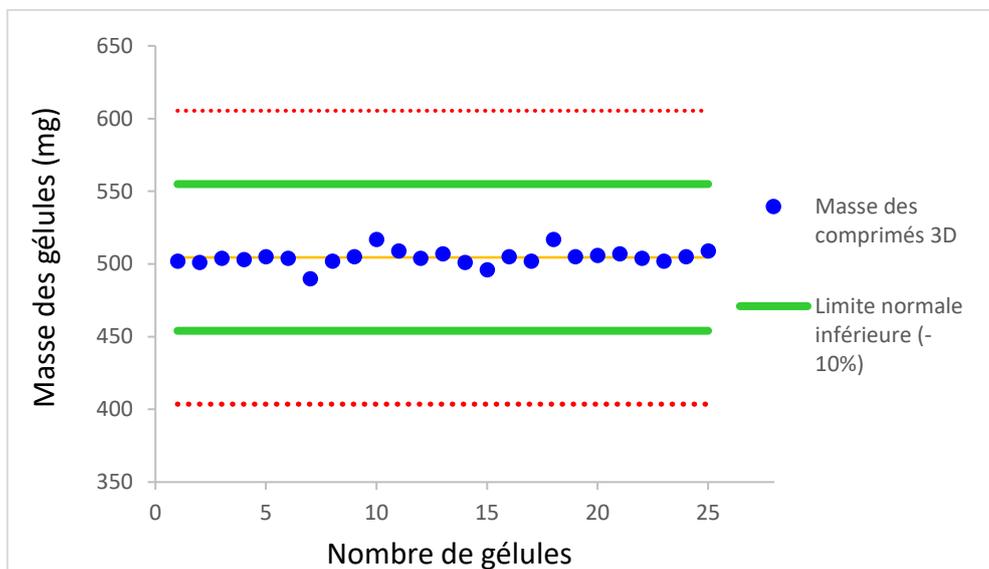


Figure 8 : Uniformité de masse des cpr 3D 2.5 mg (Jour 1)

L'uniformité de masse des comprimés 3D (2.5 mg, jour 3) respecte les limites normales définies (-10 % à +10 %) sans dépasser les limites maximales autorisées (+20 % ou -20 %).

L'uniformité de masse des comprimés 3D 2.5 mg, jour 2 est présenté dans le graphique ci-dessous :

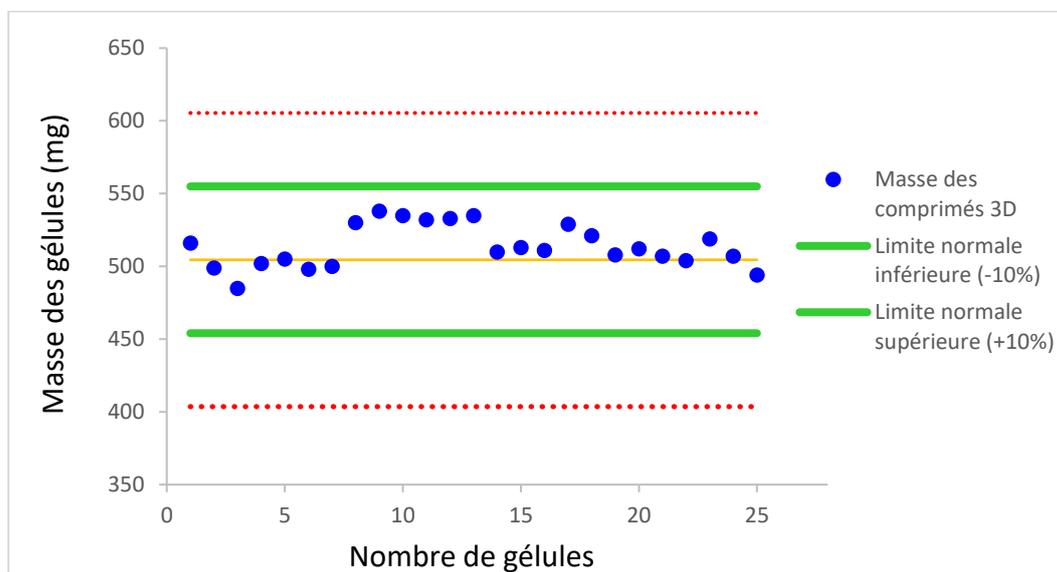


Figure 9 : Uniformité de masse des cpr 3D 2.5 mg (Jour 2)

L'uniformité de masse des comprimés 3D (2.5 mg, jour 3) respecte les limites normales définies (-10 % à +10 %) sans dépasser les limites maximales autorisées (+20 % ou -20 %).

L'uniformité de masse des comprimés 3D 2.5 mg, jour 3 est présenté dans le graphique ci-dessous :

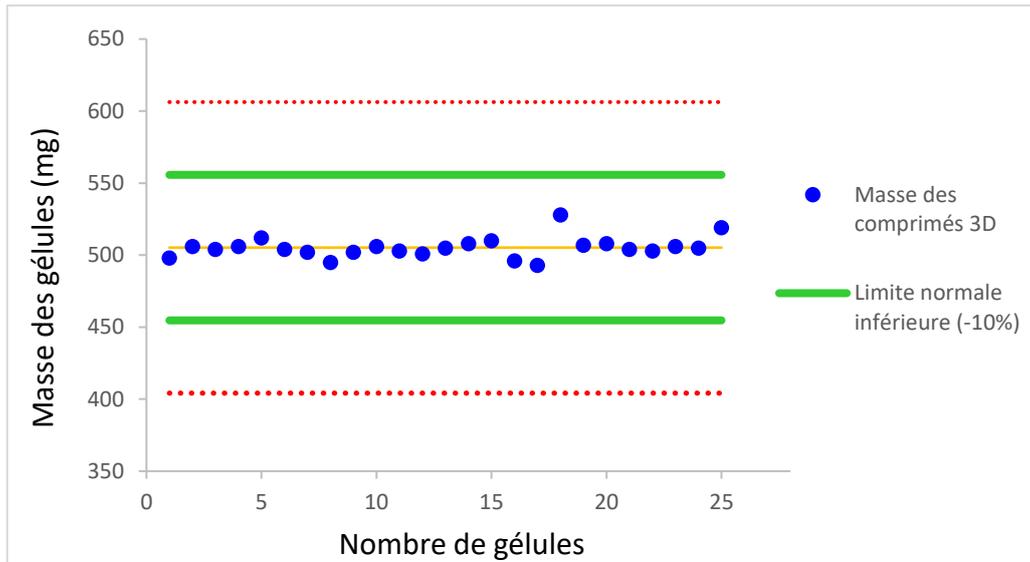


Figure 10 : Uniformité de masse des cpr 3D 2.5 mg (Jour 3)

L'uniformité de masse des comprimés 3D (2.5 mg, jour 3) respecte les limites normales définies (-10 % à +10 %) sans dépasser les limites maximales autorisées (+20 % ou -20 %).

4 Discussion

4.1 Partie 1 : Méthode analytique

4.1.1 Résumé des principaux résultats de validation de la méthode

La validation des méthodes analytiques pour les trois formes galéniques (gélules, suspension, comprimés 3D) a démontré des performances conformes aux critères établis par les directives ICH Q2 (R1). Les courbes d'étalonnage ont montré une linéarité excellente (R^2 proche de 1), tandis que les tests de justesse et de précision ont révélé des coefficients de variation (CV%) inférieurs à 2 %. Les profils d'exactitude étaient dans les tolérances définies (gélules et suspension : ± 5 %, comprimés 3D : ± 10 %), attestant de la robustesse et de la fiabilité des méthodes pour un usage clinique.

4.1.1.1 Gélules

La validation de la méthode analytique pour le dosage des gélules d'hydrochlorothiazide a démontré des performances solides. La linéarité, évaluée à partir des droites d'étalonnage (figure 1) sur cinq séries, a présenté des coefficients de détermination (R^2) proche de 1, confirmant une relation linéaire entre les concentrations et les réponses analytiques. Cette linéarité garantit la fiabilité des mesures sur toute la plage de concentrations étudiée.

La validation a confirmé une excellente reproductibilité avec des CV% inférieurs à 2 %. Les résultats de justesse, exprimés en taux de recouvrement indiquent une correspondance étroite entre les résultats obtenus et les valeurs théoriques attendues, sans biais significatif. La précision a été démontrée par des coefficients de variation inférieurs à 2 %, validant à la fois

la répétabilité et la reproductibilité de la méthode. Par ailleurs, le graphique du profil d'exactitude illustre clairement la stabilité des résultats autour de la valeur théorique, avec des intervalles de confiance restant dans les limites fixées de ± 5 %. Ce profil met en évidence l'absence de valeurs aberrantes, renforçant la robustesse de la méthode.

4.1.1.2 Suspension (méthode transfert)

Les résultats de la méthode transfert présentée en annexe 7 testée sur trois jours consécutifs montrent qu'elle est conforme aux critères analytiques. Les coefficients de variation (CV%) des tests de conformité du système sont inférieurs à 1 % (entre 0,37 % et 0,52 %), attestant d'une excellente répétabilité. Les courbes d'étalonnage présentent des coefficients de détermination ($r^2 > 0,99$) et des RSD% inférieurs à 2 %, confirmant une linéarité et une précision adéquates. Les moyennes des échantillons dosés respectent les limites prédéfinies avec des CV% inférieurs à 0,6 %, et les solutions de contrôle (QC) restent conformes aux exigences.

Ces résultats valident la méthode transfert comme précise, linéaire, et reproductible, adaptée pour le dosage des suspensions d'HCT tout en réduisant le temps d'analyse.

4.1.1.3 Comprimés 3D

La validation de la méthode analytique pour le dosage des comprimés 3D d'hydrochlorothiazide a montré une excellente linéarité, avec des coefficients de détermination (R^2) proches de 1, confirmant une relation fiable entre les concentrations et les réponses analytiques. Les pentes homogènes et les ordonnées à l'origine proches de zéro renforcent l'absence de biais significatif.

Le profil d'exactitude démontre également la robustesse de la méthode, avec des valeurs de justesse comprises entre 102,1 % et 103,4 %, bien que légèrement supérieures à 100 %. La limite de ± 10 % a été fixée pour cette méthode en raison des défis rencontrés aux concentrations extrêmes de la plage de validation, notamment à 40 $\mu\text{g/mL}$. Lors de la validation initiale avec des limites de ± 5 %, des variations ont été observées aux concentrations basses, principalement attribuées à des effets matrices liés aux excipients spécifiques des comprimés 3D. Ces excipients peuvent interagir avec les analyses UV ou affecter légèrement les réponses analytiques, en particulier aux concentrations proches de la limite inférieure.

Ces résultats valident la méthode pour une utilisation dans une plage de concentrations comprise entre 40 et 60 $\mu\text{g/mL}$, tout en garantissant un équilibre entre flexibilité analytique et conformité aux standards hospitaliers. Les comprimés 3D se révèlent donc adaptés à des applications cliniques personnalisées

4.1.1.4 Incertitude de mesures des trois formes galéniques

Les incertitudes de mesure varient selon la complexité des matrices des formes galéniques étudiées.

- **Gélules et suspensions** : Les incertitudes pour ces deux formes sont faibles et liées à des manipulations manuelles limitées, comme le pipetage ou la dilution. Pour les suspensions (OraBlend®), l'homogénéité du mélange liquide réduit significativement les variations. De même, pour les gélules (mannitol), la simplicité de la matrice minimise les interférences analytiques, bien que la préparation des mélanges poudreux puisse introduire une légère variabilité. Une filtration simple est suffisante pour ces deux formes galéniques, garantissant la précision analytique.
- **Comprimés 3D** : Contrairement aux gélules et suspensions, les comprimés 3D présentent des incertitudes plus élevées, principalement en raison de leur matrice complexe. Le CuraBlend®, composé d'au moins x excipients différents, peut générer des effets matrices qui interfèrent avec les analyses UV, notamment aux concentrations extrêmes. Ces interactions, combinées à la variabilité des excipients et à de possibles impuretés, altèrent légèrement la précision des mesures et introduisent des biais dans les dosages. Une **double filtration** des échantillons a été nécessaire pour réduire l'impact des excipients sur les réponses analytiques. En revanche, une filtration simple était suffisante pour les gélules et les suspensions, grâce à la simplicité de leurs matrices. Pour tenir compte de ces défis analytiques, les marges de tolérance ont été élargies à ± 10 % au lieu de ± 5 %. Ce choix, conforme aux standards analytiques, permet de compenser les effets matrices tout en garantissant la fiabilité des dosages. Ces marges offrent un équilibre entre flexibilité et précision pour une matrice aussi complexe.

4.2 Partie 2 : Discussion des résultats du dosage

4.2.1.1 Dosage des gélules HCT 2,5 mg

Les résultats des dosages montrent des moyennes proches de la concentration cible (2,5 mg), avec des coefficients de variation (CV%) inférieurs à 2 %, témoignant de la précision des mesures. Les intervalles de confiance à ± 5 % situés entre 2,25 mg et 2,75 mg sont respectés pour tous les lots analysés, confirmant l'exactitude et la reproductibilité des dosages effectués. Ces données démontrent que la méthode analytique appliquée est adaptée au dosage des gélules et garantit une mesure fiable et précise, essentielle pour évaluer la qualité et la conformité des lots produits.

4.2.1.1.1 Analyse statistique ANOVA des gélules variabilité inter-jour et inter opérateur

Les résultats du test ANOVA présenté à la section 3.1.4.2, tableau 17 montrent une absence de différence statistiquement significative entre les dosages des gélules sur les trois jours de production ($p = 0,428$). La valeur F relativement faible ($F = 0,88$) reflète que la variation observée entre les jours est largement inférieure à la variabilité interne (résiduelle). Ces

résultats indiquent que les différences observées entre le jour 1, jour 2, et jour 3 sont principalement attribuables à des variations aléatoires normales, et non à des différences systémiques dans le procédé de fabrication.

Les coefficients de variation (CV%) inférieurs à 2 % confirment la faible dispersion des résultats au sein des lots, traduisant une excellente précision analytique. Ces données, combinées à l'homogénéité des résultats, valident la constance et la reproductibilité du procédé.

La méthode de fabrication utilisée garantit une uniformité optimale entre les lots, indépendamment des jours de production. Cette homogénéité témoigne d'un contrôle rigoureux des paramètres critiques de production et de l'efficacité des étapes de fabrication, de conditionnement et de contrôle qualité. En pratique, cela assure que chaque gélule dosée à 2,5 mg répond aux standards requis, garantissant une qualité constante et conforme aux exigences pharmaceutiques.

4.2.1.2 Dosage de la suspension agitée vs non agitée

Les résultats obtenus montrent une nette différence entre les dosages de la suspension d'HCT effectués avec et sans agitation. Lorsque la suspension est agitée, tous les paramètres respectent les critères de conformité : le coefficient de variation (CV%) des échantillons est faible (0,072 %), et les intervalles de confiance (IC) se situent dans les limites acceptables. Ces résultats confirment que l'agitation assure une homogénéité optimale de la suspension, garantissant ainsi un dosage précis et reproductible.

En revanche, sans agitation, le dosage présente des écarts importants. Le CV% des échantillons est plus élevé (0,658 %), et les IC dépassent les limites supérieures prédéfinies entraînant une non-conformité. Cela reflète une absence d'homogénéité dans la suspension, avec une répartition inégale du principe actif.

En termes de fabrication, ces résultats soulignent l'importance cruciale de l'agitation pour garantir la qualité et l'uniformité des suspensions pharmaceutiques. Une suspension non homogène peut entraîner des dosages imprécis, augmentant le risque de surdosage ou de sous-dosage, et compromettant ainsi la sécurité et l'efficacité du produit final. Par conséquent, l'agitation doit être considérée comme une étape essentielle dans la préparation et l'utilisation des suspensions, tant au niveau de la fabrication que de l'administration.

4.2.1.2.1 Analyse statistique test F

Pour évaluer l'impact de l'agitation sur le dosage de la suspension, un test F a été réalisé pour comparer les variances des dosages dans les deux conditions (avec et sans agitation). Les résultats du test F ($F=0.011$, $p=0.02194$) montrent que les variances des deux groupes sont significativement différentes ($p<0.05p$). Cette différence indique une variation plus grande dans le dosage pour les échantillons de la suspension non agitée, confirmant que l'agitation est nécessaire pour assurer une répartition uniforme du principe actif dans la suspension.

En raison de cette différence de variances, il était nécessaire d'appliquer un test t de Student adapté pour comparer les moyennes de deux groupes indépendants lors que les variances sont inégales et appelé test t de Welch. Ce test a confirmé la différence significative entre les moyennes des dosages dans les deux conditions ($t=-10.63$, $p=0.008$), avec une moyenne de 5.44645 pour la suspension agitée et 5.67705 pour la suspension non agitée. Ces résultats montrent que, sans agitation, une accumulation du principe actif peut entraîner des dosages plus élevés et non conformes ou un sous-dosage. Ces résultats confirment l'importance de l'agitation dans la préparation des suspensions pour garantir leur homogénéité. Sans agitation, les échantillons montrent une variabilité accrue, une moindre précision et des dosages non conformes. En revanche, l'agitation assure une répartition uniforme du principe actif, permettant d'atteindre des dosages conformes et reproductibles.

Le test F a donc permis de démontrer des différences de variances significatives entre les deux groupes, justifiant l'utilisation du test de Welch pour une analyse robuste des moyennes. Cette approche statistique valide l'impact de l'agitation et souligne la nécessité de l'inclure systématiquement dans les étapes de fabrication et d'utilisation des suspensions.

4.2.2 Comparaison statistique des gélules HCT vs la suspension HCT agitée vs non agitée

Nous avons réalisé une analyse de la variance (ANOVA) pour évaluer les différences significatives entre les types de formulations étudiées (capsules, suspension avec agitation, suspension sans agitation) à dose équivalente, après ajustement des concentrations des suspensions. L'ANOVA a révélé une différence hautement significative entre les groupes ($F = 35.38$, $p < 1.28e-08$), indiquant que la nature de la formulation influence fortement le dosage mesuré.

Afin d'approfondir ces différences et identifier quelles paires de groupes sont spécifiquement distinctes, un test post-hoc de Tukey a été réalisé. Ce test a mis en évidence que :

- Les capsules présentent un dosage significativement plus faible que les suspensions avec agitation ($p = 0.0000775$) et sans agitation ($p = 0.0000001$).
- Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les suspensions avec et sans agitation ($p = 0.2138$) indiquant un impact négligeable de l'agitation après standardisation des concentrations.

En revanche, les capsules, avec leur dose fixe de 2,5 mg, se distinguent significativement des suspensions, qui présentent des concentrations initiales plus élevées.

En conclusion, la forme galénique (capsules vs suspension) est un facteur majeur influençant le dosage mesuré, tandis que l'effet de l'agitation sur la suspension est mineur et pourrait être davantage lié à des considérations techniques qu'à des implications cliniques significatives.

4.3 Interprétation des résultats des uniformités de masse des gélules et comprimés 3D

4.3.1 Analyse des résultats d'UM des gélules d'HCT 2.5 mg

L'uniformité de masse des gélules dosées à 2,5 mg a été évaluée sur trois lots fabriqués lors de trois jours différents, tous produits par le même opérateur (section 3.2.1). Les résultats montrent une homogénéité globale satisfaisante, avec la majorité des gélules restant dans les limites normales définies par la Pharmacopée Européenne ($\pm 10\%$ de la masse moyenne). Ces résultats sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne, qui impose une uniformité de masse rigoureuse pour garantir la précision et la fiabilité des dosages. Les données du jour 1 révèlent une distribution homogène et bien centrée autour de la moyenne, avec seulement quelques gélules approchant les limites inférieures, mais sans dépasser les tolérances normales. Le jour 2 présente une variabilité légèrement plus importante, certaines gélules étant proches de la limite inférieure normale, bien que toutes restent conformes. Enfin, le jour 3 montre une amélioration notable avec une répartition des masses plus stable et centrée, aucune gélule ne s'approchant des limites maximales tolérées. Ces résultats attestent également de l'homogénéité des lots produits et de la capacité de l'opérateur à maintenir une maîtrise technique constante, garantissant ainsi un processus reproductible. Les écarts observés, bien qu'infimes, n'ont probablement pas d'impact significatif sur l'efficacité thérapeutique des gélules, confirmant leur conformité aux standards cliniques.

La légère variation observée le jour 2 dans l'uniformité de masse des gélules pourrait être attribuée à plusieurs facteurs externes. Tout d'abord, des fluctuations environnementales, comme une humidité ou une température plus élevée, pourraient avoir influencé la manipulation des excipients tels que le mannitol, en altérant leur homogénéité pendant le mélange. Ensuite, des différences dans le calibrage des équipements, notamment la balance analytique ou le gélulier, bien qu'inhabituelles, ne peuvent être totalement exclues. Par ailleurs, une dilution géométrique légèrement moins homogène ou un broyage inégal des comprimés d'Esidrex® avant leur incorporation au mélange pourrait également expliquer cette variabilité. Enfin, des facteurs humains, comme une pression légèrement différente appliquée lors du remplissage des gélules ou une potentielle fatigue de l'opérateur, pourraient avoir joué un rôle, bien que minime. Toutefois, ces variations demeurent dans les limites normales requises par la Pharmacopée Européenne et ne représentent donc pas une limitation majeure pour la qualité des gélules. Elles reflètent plutôt les tolérances acceptables inhérentes à tout processus manuel ou semi-automatique, tout en soulignant l'importance de standardiser davantage les conditions opératoires pour réduire ces écarts.

4.3.2 Analyse des résultats de l'UM des comprimés 3D d'HCT 2,5 mg

L'évaluation de l'uniformité de masse des comprimés 3D dosés à 2,5 mg sur trois lots fabriqués sur trois jours montre des résultats globalement stables et conformes aux limites normales ($\pm 10\%$), avec aucun comprimé dépassant les limites maximales ($\pm 20\%$). Le jour 1 révèle une répartition homogène, avec des masses bien centrées autour de la moyenne. Une légère augmentation de la dispersion des masses est observée au jour 2, mais elle reste dans les

limites normales et n'impacte pas la qualité des comprimés. Cette variabilité pourrait être liée à des fluctuations mineures des paramètres techniques ou environnementaux. Enfin, le jour 3 présente une distribution très centrée et des comprimés plus uniformes, confirmant la reproductibilité du procédé.

Les résultats démontrent que la technologie d'impression 3D permet de produire des comprimés avec une uniformité de masse conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne. Cela atteste de la fiabilité de l'imprimante 3D et de sa capacité à garantir une qualité constante dans la production de lots successifs.

Malgré les légères variations observées, la robustesse globale du procédé est confirmée, ces variations restant dans les tolérances normales et n'impactant pas la qualité des comprimés. Ces résultats démontrent que l'impression 3D est un outil prometteur pour produire des formes galéniques solides personnalisées tout en respectant les standards pharmaceutiques.

4.3.3 Comparaison de l'UM de masse des gélules et des comprimés 3D d'HCT 2,5 mg

En comparant les résultats obtenus pour les gélules et les comprimés 3D, il est évident que les comprimés imprimés en 3D présentent une meilleure uniformité de masse. Les graphiques montrent que, même en tenant compte de la légère variabilité observée au jour 2 pour les comprimés 3D, les valeurs sont globalement mieux centrées autour de la masse moyenne et montrent une dispersion nettement plus faible. Cette caractéristique témoigne d'un processus de fabrication plus précis et contrôlé pour les comprimés 3D.

En revanche, les gélules montrent une dispersion légèrement plus importante, avec des masses qui tendent à s'éloigner davantage des limites inférieures et supérieures des tolérances normales. Ce phénomène peut être attribué à la nature manuelle ou semi-automatique du processus de remplissage des gélules, qui repose sur l'homogénéité du mélange poudreux et la régularité de sa répartition. À l'inverse, l'impression 3D offre une standardisation accrue grâce à une extrusion précise et reproductible, permettant d'obtenir des comprimés avec une masse beaucoup plus uniforme.

Ces observations mettent en évidence un avantage majeur de l'impression 3D dans la fabrication de formes galéniques solides : la capacité à produire des comprimés avec une précision et une uniformité élevée, tout en réduisant la variabilité entre les unités. Cela pourrait se traduire par une meilleure assurance de la dose administrée au patient, notamment dans des contextes où des ajustements précis de posologie sont critiques, comme en pédiatrie ou en gériatrie.

4.4 Limitations

Cette étude présente plusieurs limitations. Tout d'abord, le manque de temps n'a pas permis de réaliser le dosage des comprimés 3D, limitant la comparaison directe avec les gélules et les suspensions. La validation analytique des comprimés 3D a également été compliquée par

l'effet matrice lié à l'excipient CuraBlend®, composé de multiples excipients, contrairement au mannitol des gélules, qui simplifie les analyses. La viscosité du CuraBlend® a rendu certaines manipulations, comme les dilutions, moins précises avec une macropipette ; des pipettes jaugées seraient plus adaptées. De plus, l'usure de la colonne chromatographique en fin d'étude pourrait avoir influencé les résultats, soulignant l'importance de la maintenance régulière des équipements.

Enfin, l'utilisation du CuraBlend® offre l'avantage d'une certification BPF qui garantit la conformité réglementaire, mais limite la flexibilité dans la composition des formulations et restreint le choix des principes actifs disponibles à la bibliothèque de Curifylabs. Toute modification de l'encre nécessiterait une nouvelle validation complète, complexifiant le processus.

Malgré ces limites, les ajustements apportés, comme la double filtration et l'élargissement des tolérances analytiques à $\pm 10\%$, ont permis de garantir la fiabilité des résultats. De plus, un travail réalisé à la pharmacie et présenté au GERPAC sur des comprimés 3D contenant de la prednisolone a démontré la robustesse de cette technologie pour d'autres principes actifs (54).

5 Conclusion

Bien que le dosage des comprimés 3D n'ait pas pu être finalisé dans le cadre de ce projet, la validation complète de la méthode analytique dédiée aux comprimés 3D constituent un résultat clé de cette recherche. Elle garantit la fiabilité et la précision des analyses, confirmant que cette étape essentielle est prête pour une mise en application immédiate. De plus, une méthode similaire validée pour un autre principe actif a montré des résultats concluants, renforçant la confiance dans l'applicabilité et l'efficacité de la technologie pour ce projet (54). Les résultats disponibles, notamment sur l'uniformité de masse, permettent déjà de mettre en évidence certains avantages significatifs. Comparés aux gélules, les comprimés 3D présentent une bien meilleure uniformité de masse, avec une dispersion minimale et une reproductibilité accrue entre les lots. Cette caractéristique illustre la précision du processus d'impression 3D, qui surpasse les procédés manuels ou semi-automatiques souvent utilisés pour les gélules.

En outre, les comprimés 3D offrent un potentiel unique en termes de personnalisation des traitements. Contrairement aux gélules ou aux suspensions, ils permettent de produire des unités à dosages variables dans un même lot, en fonction des besoins spécifiques de chaque patient. Cette flexibilité est particulièrement intéressante pour des domaines tels que la pédiatrie, la gériatrie ou les traitements nécessitant un monitoring thérapeutique (TDM). La possibilité de fabriquer rapidement des quantités limitées, voire des unités uniques, confère une souplesse opérationnelle inégalée, particulièrement précieuse en pharmacie hospitalière.

De plus, le processus de fabrication des comprimés 3D réduit le nombre d'étapes opératoires, limitant ainsi les risques d'erreurs humaines et simplifiant la chaîne de production. En comparaison, les suspensions nécessitent souvent des manipulations supplémentaires et des contrôles stricts pour garantir leur homogénéité, tandis que les gélules manquent de flexibilité pour des dosages adaptés aux besoins spécifiques. Cependant, ces avantages, bien que

prometteurs, devront être consolidés par des données supplémentaires, notamment sur les dosages, les performances analytiques et les résultats cliniques, pour pleinement démontrer leur supériorité sur les gélules et les suspensions.

6 Perspectives

À court terme, l'objectif principal est de réaliser le dosage des comprimés imprimés en 3D et de comparer leurs performances avec celles des gélules et suspensions, afin d'évaluer leur précision, leur homogénéité, et leur reproductibilité. Ces analyses rigoureuses, basées sur des méthodes comme l'HPLC, permettront de mieux comprendre les avantages potentiels de l'impression 3D par rapport aux formes galéniques traditionnelles. En parallèle, des tests d'acceptabilité seront menés en utilisant des formulations placebo adaptées aux besoins pédiatriques. Ces tests incluront des variations de taille, de goût et de texture, et s'appuieront sur des questionnaires destinés aux enfants et à leurs parents, afin de recueillir des données sur la facilité de prise et la palatabilité des comprimés. Ces résultats orienteront l'optimisation des formulations pour améliorer l'observance thérapeutique chez les jeunes patients.

À long terme, l'impression 3D ouvre des perspectives importantes pour la personnalisation des traitements. Par exemple, dans le cadre du TDM (Therapeutic Drug Monitoring), il sera possible d'ajuster les dosages d'immunosuppresseurs, comme le tacrolimus, en fonction des concentrations plasmatiques mesurées, garantissant ainsi une précision thérapeutique accrue. De plus, cette technologie offre une solution idéale pour concevoir des schémas de sevrage progressifs, avec des comprimés aux doses dégressives, pour accompagner en douceur le sevrage des opioïdes ou des psychotropes.

La fabrication de polypills représente également une avancée majeure. Ces comprimés multicouches pourraient intégrer plusieurs principes actifs pour simplifier les schémas thérapeutiques complexes, particulièrement en pédiatrie et en gériatrie. Par exemple, des polypills combinant le Bactrim (sulfaméthoxazole + triméthoprime) et d'autres antibiotiques adaptés à des besoins spécifiques pourraient répondre aux fortes demandes en pédiatrie pour des formulations pratiques et adaptées. En complément, l'impression 3D permettra de cibler des populations spécifiques avec des formes galéniques personnalisées : comprimés orodispersibles pour les enfants, comprimés adaptés aux troubles de déglutition pour les personnes âgées, ou encore comprimés avec des marquages tactiles pour les patients malvoyants.

Enfin, l'évolution de cette technologie va au-delà des comprimés. CurifyLabs, la société à l'origine de l'imprimante utilisée, travaille activement au développement d'autres formes galéniques comme les suppositoires, les suspensions orales, et les films buccaux. Quelques formulations sont déjà disponibles, et ces nouvelles options ouvrent la voie à une diversification encore plus grande des traitements personnalisés. Ces formes galéniques offriront des solutions spécifiques à des besoins cliniques variés, qu'il s'agisse de formulations pédiatriques, de traitements gériatriques ou de solutions innovantes pour des pathologies complexes.

Pour soutenir cette avancée, il sera essentiel de collaborer avec les autorités réglementaires, telles que Swissmedic, l'EMA et la FDA, afin d'établir des normes spécifiques et d'assurer l'intégration de ces technologies dans la pratique clinique et hospitalière.

7 Références

1. Médecine personnalisée [Internet]. Interpharma. [cité 3 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.interpharma.ch/themen/a-la-pointe-de-la-recherche-et-developpement/nouvelles-approches-de-recherche-et-de-traitement/medecine-personnalisee/?lang=fr>
2. Hurst EJ. 3D Printing in Healthcare: Emerging Applications. 2 juill 2016;
3. Médecine personnalisée, OFSP 2018
4. Médecine personnalisée [Internet]. MSD Connect. [cité 3 déc 2024]. [Médecine 100% personnalisée : définition, fondements et enjeux | Révolution de la santé](#)
5. Pharmaoffer [Internet]. [cité 3 déc 2024]. Médecine imprimée en 3D : un changement potentiel dans le monde pharmaceutique ? Disponible sur: <https://pharmaoffer.com/fr/blog/3d-printing-a-revolution-in-personalized-medicine/>
6. APL and CurifyLabs partnership to support critically ill patients with 3D printing medicine technology [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://news.curifylabs.com/apl-and-curifylabs-partnership-to-support-critically-ill-patients-with-3d-printing-medicine-technology>
7. Zema L, Melocchi A, Maroni A, Gazzaniga A. Three-Dimensional Printing of Medicinal Products and the Challenge of Personalized Therapy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1 juill 2017;106(7):1697-705.
8. Jamróz W, Szafranec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 11 juill 2018;35(9):176.
9. Berchon M, Luyt B. L'impression 3D. Editions Eyrolles; 2014. 231 p.
10. RepRap - RepRap [Internet]. [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://reprap.org/wiki/RepRap>
11. Technologies S. A Brief History of 3D Printing in Medicine [Internet]. SyBridge Technologies. 2020 [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://sybridge.com/3d-printing-medicine/>
12. Hurst EJ. 3D Printing in Healthcare: Emerging Applications. 2 juill 2016;
13. Kulkarni VR, Saha T, Raj Giri B, Lu A, Das SC, Maniruzzaman M. Recent Advancements in Pharmaceutical 3D Printing Industry. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. oct 2024;100:106072.
14. Prasad LK, Smyth H. 3D Printing technologies for drug delivery: a review. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(7):1019-31.
15. Chua CK, Leong KF, An J. 1 - Introduction to rapid prototyping of biomaterials. In: Narayan R, éditeur. *Rapid Prototyping of Biomaterials (Second Edition)* [Internet]. Woodhead Publishing; 2020 [cité 8 déc 2024]. p. 1-15. (Woodhead Publishing Series in Biomaterials). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081026632000010>
16. Chen X, Wang S, Wu J, Duan S, Wang X, Hong X, et al. The Application and Challenge of Binder Jet 3D Printing Technology in Pharmaceutical Manufacturing. *Pharmaceutics*. 24 nov 2022;14(12):2589.
17. Jiménez M, Romero L, Domínguez IA, Espinosa M del M, Domínguez M. Additive Manufacturing Technologies: An Overview about 3D Printing Methods and Future Prospects. *Complexity*. 2019;2019(1):9656938.
18. Laverne F, Segonds F, Dubois P. Fabrication additive - Principes généraux. Conception et Production [Internet]. févr 2016 [cité 30 nov 2024]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v2/bm7017>
19. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. janv 2017;108:39-50.
20. Jamróz W, Szafranec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges. *Pharm Res*. 11 juill 2018;35(9):176.

21. Basit AW, Basit SJT author AW. The Pharmaceutical Journal. 2022 [cité 30 nov 2024]. 3D printing of pharmaceuticals and the role of pharmacy. Disponible sur: <https://pharmaceutical-journal.com/article/research/3d-printing-of-pharmaceuticals-and-the-role-of-pharmacy>
22. Kulkarni VR, Saha T, Raj Giri B, Lu A, Das SC, Maniruzzaman M. Recent Advancements in Pharmaceutical 3D Printing Industry. Journal of Drug Delivery Science and Technology. oct 2024;100:106072.
23. Les-bases-de-limpression-3d [Internet]. [cité 5 déc 2024]. Disponible sur: <https://sti.ac-versailles.fr/IMG/pdf/les-bases-de-limpression-3d.pdf>
24. Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. Trends in Pharmacological Sciences. mai 2018;39(5):440-51.
25. Mohamed A., Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. Pharm Res. 1 août 2016;33(8):1817-32.
26. Long J, Gholizadeh H, Lu J, Bunt C, Seyfoddin A. Application of Fused Deposition Modelling (FDM) Method of 3D Printing in Drug Delivery. Curr Pharm Des. 2017;23(3):433-9.
27. Dumpa N, Butreddy A, Wang H, Komanduri N, Bandari S, Repka MA. 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. International Journal of Pharmaceutics. mai 2021;600:120501.
28. Wang S, Chen X, Han X, Hong X, Li X, Zhang H, et al. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, Now and Future. Pharmaceutics. 26 janv 2023;15(2):416.
29. Seoane-Viaño I, Januskaite P, Alvarez-Lorenzo C, Basit AW, Goyanes A. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine: Personalised solutions for healthcare challenges. Journal of Controlled Release. avr 2021;332:367-89.
30. Ragelle H, Rahimian S, Guzzi EA, Westenskow PD, Tibbitt MW, Schwach G, et al. Additive manufacturing in drug delivery: Innovative drug product design and opportunities for industrial application. Advanced Drug Delivery Reviews. nov 2021;178:113990.
31. Sen K, Mehta T, Sansare S, Sharifi L, Ma AWK, Chaudhuri B. Pharmaceutical applications of powder-based binder jet 3D printing process – A review. Advanced Drug Delivery Reviews. oct 2021;177:113943.
32. Mostafaei A, Elliott AM, Barnes JE, Li F, Tan W, Cramer CL, et al. Binder jet 3D printing—Process parameters, materials, properties, modeling, and challenges. Progress in Materials Science. 1 juin 2021;119:100707.
33. Kim JH, Kim K, Jin HE. Three-Dimensional Printing for Oral Pharmaceutical Dosage Forms. J Pharm Investig. 1 mai 2022;52(3):293-317.
34. Sultana N, Ali A, Waheed A, Aqil Mohd. 3D Printing in pharmaceutical manufacturing: Current status and future prospects. Materials Today Communications. mars 2024;38:107987.
35. Mancilla-De-la-Cruz J, Rodríguez-Salvador M, An J, Chua CK. Three-Dimensional Printing Technologies for Drug Delivery Applications: Processes, Materials, and Effects. Int J Bioprint. 20 oct 2022;8(4):622.
36. Carou-Senra P, Rodríguez-Pombo L, Awad A, Basit AW, Alvarez-Lorenzo C, Goyanes A. Inkjet Printing of Pharmaceuticals. Advanced Materials. 2024;36(11):2309164.
37. Daly R, Harrington TS, Martin GD, Hutchings IM. Inkjet printing for pharmaceutics – A review of research and manufacturing. International Journal of Pharmaceutics. oct 2015;494(2):554-67.
38. Scoutaris N, Ross S, Douroumis D. Current Trends on Medical and Pharmaceutical Applications of Inkjet Printing Technology. Pharm Res. 1 août 2016;33(8):1799-816.
39. Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, Sangnim T. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. Pharmaceutics. juill 2023;15(7):1877.

40. Tabriz AG, Kuofie H, Scoble J, Boulton S, Douroumis D. Selective Laser Sintering for printing pharmaceutical dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. sept 2023;86:104699.
41. Sadeghipour F. *Préparations pharmaceutiques*. Cours. Université de Genève (UNIGE) ; 2018
42. Le Hir A, Chaumeil J-C, Brossard D, Charrueau C, Crauste-Manciet S. *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 10^e éd. Paris : Elsevier Masson ; 2016.
43. Rehn C, Odouard E, Poncet F, Cochat P, Breant V, Dode X. Facteurs influençant l'acceptabilité des formulations galéniques en pédiatrie – revue de la littérature. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mai 2018;76(3):163-71.
44. Kaguelidou F, Ouédraogo M, Treluyer JM, Le Jeune C, Annereau M, Blanc P, et al. Développement des médicaments en pédiatrie : défis existants et recommandations. *Thérapies*. janv 2023;78(1):95-104.
45. Beer N, Hegger I, Kaae S, De Bruin ML, Genina N, Alves TL, et al. Scenarios for 3D printing of personalized medicines - A case study. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 1 déc 2021;4:100073.
46. Annereau M, Toussaint B, Dufaÿ Wojcicki A, Dufaÿ S, Diaz Salmeron R, Boudy V. Impression 2D-3D dans les pharmacies hospitalières : quels rôles et quels challenges ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. juill 2021;79(4):361-74.
47. Tracy T, Wu L, Liu X, Cheng S, Li X. 3D printing: Innovative solutions for patients and pharmaceutical industry. *International Journal of Pharmaceutics*. janv 2023;631:122480.
48. Tong H, Zhang J, Ma J, Zhang J. Perspectives on 3D printed personalized medicines for pediatrics. *International Journal of Pharmaceutics*. mars 2024;653:123867.
49. Varghese R, Sood P, Salvi S, Karsiya J, Kumar D. 3D printing in the pharmaceutical sector: Advances and evidences. *Sensors International*. 2022;3:100177.
50. Montmartin M, Meyer C, Euvrard E, Pazart L, Weber E, Benassarou M. L'impression 3D à l'hôpital : quelle réglementation en France ? *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. nov 2015;116(5):302-7.
51. Swissmedic 2019 © Copyright. Informations concernant des dispositifs médicaux spécifiques [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medizinprodukte/medical-devices-news/infos-zu-bestimmten-medizinprodukten.html>
52. Guillaume D, Nguyen DTT, Rudaz S, Veuthey JL. Method transfer for fast liquid chromatography in pharmaceutical analysis: Application to short columns packed with small particle. Part II: Gradient experiments. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1 févr 2008;68(2):430-40.
53. Guillaume D, Nguyen D, Rudaz S, Veuthey JL. *HPLC Calculator v3.1* [Internet]. Group of Analytical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva. Available from: <https://farma-unites.unige.ch/en/rudaz-lab/tools/hplc-calculator>. Accessed 10 dec 2024
54. Pierrot A, Zucaro L, Pezzatti J, Carrez L, Sadeghipour F. Développement et validation d'une méthode de production et d'une méthode de dosage de tablettes de prednisolone fabriquées par imprimante 3D. 2024.

8 Table des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des encres et applications pour les technologies d'impression 3D pharmaceutiques.....	- 19 -
Tableau 2 : Liste des équipements, matières premières et récipients requis pour la fabrication	- 28 -
Tableau 3 : Formulations pour la préparation des gélules HCT.....	- 28 -
Tableau 4 : Limites des écarts de masse moyenne des gélules.....	- 29 -
Tableau 5 : Liste des équipements, matières premières et récipients requis pour la fabrication	- 29 -
Tableau 6 : Formulation pour la préparation de la suspension en lot	- 30 -
Tableau 7 : Liste des équipements, matières premières et récipients requis pour la fabrication	- 30 -
Tableau 8 : Formulation pour la préparation des comprimés 3D d'HCT	- 31 -
Tableau 9 : Gradient initial pour le dosage de la suspension	- 34 -
Tableau 10 : Gradient après la méthode de transfert pour toutes les formes galéniques .	- 35 -
Tableau 11 : Préparations des solutions standards	- 35 -
Tableau 12 : Paramètres de régression obtenues des 5 séries de validation	- 38 -
Tableau 13 : Profil d'exactitude relatif des gélules d'hydrochlorothiazide	- 39 -
Tableau 14 : Paramètres de régression obtenue des 5 séries de validation.....	- 40 -
Tableau 15 : Profil d'exactitude relatif des comprimés 3D d'hydrochlorothiazide.....	- 41 -
Tableau 16 : Résultats des tests statistiques pour la comparaison de la suspension HCT-	42 -
Tableau 17 : Résultats de l'analyse ANOVA les trois lots de gélules dosées à 2.5 mg.....	- 42 -
Tableau 18 : Résultats de l'analyse ANOVA des trois groupes (capsules, suspension avec et sans agitation	- 42 -
Tableau 19 : Résultat du test de Tukey	- 43 -
Tableau 20 : Composition du CuraBlend®.....	- 62 -

9 Table des figures

Figure 1 : Droite d'étalonnage des gélules d'hydrochlorothiazide	- 39 -
Figure 2 : Profil d'exactitude de la validation de la méthode analytique des gélules	- 39 -
Figure 3 : Droite d'étalonnage des comprimés 3D	- 40 -
Figure 4 : Profil d'exactitude des comprimés 3D HCT.....	- 41 -
Figure 5 : Uniformité de masse des gélules 2.5 mg (Jour 1).....	- 43 -
Figure 6 : Uniformité de masse des gélules 2.5 mg (Jour 2).....	- 44 -
Figure 7 : Uniformité de masse des gélules 2.5 mg (Jour 3).....	- 44 -
Figure 8 : Uniformité de masse des cpr 3D 2.5 mg (Jour 1).....	- 45 -
Figure 9 : Uniformité de masse des cpr 3D 2.5 mg (Jour 2).....	- 45 -
Figure 10 : Uniformité de masse des cpr 3D 2.5 mg (Jour 3).....	- 46 -

10 Annexes

<i>Annexe 1 : Composition du CuraBlend®</i>	<i>- 62 -</i>
<i>Annexe 2 : Outil HPLC Calculator version 3.1 pour la méthode transfert</i>	<i>- 63 -</i>
<i>Annexe 3 : Protocole de dosage suspension HCT 5 mg/mL (méthode transfert)-</i>	<i>64 -</i>
<i>Annexe 4 : Validation de la méthode analytique des gélules HCT</i>	<i>- 71 -</i>
<i>Annexe 5 : Protocole de dosage des gélules HCT par HPLC</i>	<i>- 77 -</i>
<i>Annexe 6 : Validation de la méthode analytique des comprimés 3D d'HCT..</i>	<i>- 83 -</i>
<i>Annexe 7 : Résultats du dosage de la suspension HCT avec la méthode</i>	
<i>transfert</i>	<i>- 89 -</i>
<i>Annexe 8 : Résultat dosage de la suspension d'HCT avec agitation vs non-</i>	
<i>agitation.....</i>	<i>- 92 -</i>
<i>Annexe 9 : Résultats de la validation de la méthode analytique pour le dosage</i>	
<i>des gélules d'HCT</i>	<i>- 94 -</i>
<i>Annexe 10 : Résultats dosage gélule HCT 2,5 mg</i>	<i>- 98 -</i>
<i>Annexe 11 : Résultat validation analytique des comprimés 3D d'HCT (données</i>	
<i>brutes)</i>	<i>- 101 -</i>

Annexe 1 : Composition du CuraBlend®

Tableau 20 : Composition du CuraBlend®

Ingrédients	Qualité
Eau purifiée	Ph.Eur.
Xylitol	Ph.Eur.
Gélatine (SiMoGel™)	Qualité alimentaire (Complies with EU 853/2004 and EU 2073/2005)
Beurre de cacao	Ph.Eur.
Glycérol 85%	Ph.Eur.
Maltodextrin (Maltrin® M180)	Qualité alimentaire
Dioxyde de silicium	Ph.Eur.
Acide citrique monohydraté	Ph.Eur.
Citrate de sodium	Ph.Eur.
Arôme vanille	Poudre, qualité alimentaire
Sorbate de potassium	Ph.Eur.
Arôme framboise	Poudre, qualité alimentaire
Sucralose	Ph.Eur.

Annexe 2 : Outil HPLC Calculator version 3.1 pour la méthode transfert

Method transfer in gradient mode

Original method (1)

Original column geometry		Original exp. Conditions	
Column length (L_1)	100 mm	Flow-rate (F_1)	1000 $\mu\text{L}/\text{min}$
Column diameter (d_{c1})	4.6 mm	Inj. volume (V_{inj1})	20.0 μL
Particle size (d_p1)	5.0 μm		
Dwell volume (V_{d1})	1.3 mL		

Additional gradient information

Suggested reconditioning step

12 min

Step	time (min)	%A	%B
initial conditions	0.00	90	10
initial hold	13.00	67	33
3	14.00	90	10
4	24.00	90	10
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Transferred method (2)

Transferred column geometry		Transferred exp. Conditions	
Column length (L_2)	50 mm	Flow-rate (F_2)	613 $\mu\text{L}/\text{min}$
Column diameter (d_{c2})	2.1 mm	Inj. volume (V_{inj2})	2.1 μL
Particle size (d_p2)	1.7 μm		
Dwell volume (V_{d2})	0.1 mL		

Additional gradient information

Suggested reconditioning step

2 min

Step	time (min)	%A	%B
initial conditions	0.00	90	10
initial hold	2.27	67	33
3	2.44	90	10
4	4.14	90	10
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Geometric transfer of the gradient profile

Step	time (min)	%A	%B
initial conditions	0.00	90	10
initial hold	2.27	67	33
3	2.44	90	10
4	4.14	90	10
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Optimized transfer gradient profile (non-optimal flow rate)

Flow-rate (F_2)

400 $\mu\text{L}/\text{min}$

Step	time (min)	%A	%B
initial conditions	0.00	90	10
initial hold	3.48	67	33
3	3.74	90	10
4	6.34	90	10
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Performance of transferred method

Flow rate: 613 $\mu\text{L}/\text{min}$		Flow rate: 400 $\mu\text{L}/\text{min}$	
Efficiency	x 1.5	Pressure	x 8.3
Pressure	x 12.7	Analysis time	÷ 3.8
Analysis time	÷ 5.8	Solvent consumption	÷ 9.5
Solvent consumption	÷ 9.5		

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
 Developed by **Davy GUILLARME** [davy.guillarme@unige.ch]
 With contribution of **Dao NGUYEN, Serge RUDAZ, Jean-Luc VEUTHEY**
 Group of analytical sciences, School of Pharmaceutical Sciences,
 University of Geneva, CMU building, Rue Michel Servet 1, 1211 Geneva 4, Switzerland

Annexe 3 : Protocole de dosage suspension HCT 5 mg/mL (méthode transfert)

PHA8 – DOSAGE de l'hydrochlorothiazide par HPLC en suspension

Arborescence :

MQ : [PHA MQ 8000](#)

Processus : [PHA PROC 8008](#)

Procédure : [PHA PRO 8027](#)

1. OBJET

L'objectif de cette méthode est d'identifier et de quantifier l'hydrochlorothiazide dans la formulation suivante :

- Hydrochlorothiazide Ped CHUV suspension 5mg/mL 60 mL

2. COMPOSITION

Principe actif : Hydrochlorothiazidum

Excipients : Ora Blend®

3. PRINCIPE

L'échantillon est dilué et dosé par chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC) couplée à un détecteur DAD avec la méthode d'étalonnage externe.

4. DÉFINITIONS

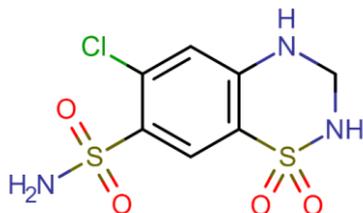
DAD	Diode Array Detector (détecteur à barette de diodes)
ACN	Acétonitrile
C	Concentration
CV	Coefficient de variation
CVr	Coefficient de variation de répétabilité
CV = RSD	Relative standard deviation terme anglais
IC	Intervalle de confiance
H2O	Eau
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
LogP	Coefficient de partage
No	Numéro
NS	Numéro de série
PF	Point de fusion
pKa	Constante de dissociation
SCR	Substance chimique de référence
Std(s)	Standards
QC	Contrôle Qualité

5. NOM CHIMIQUE ET STRUCTURE

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

$C_7H_8ClN_3O_4S_2=297.7$

CAS-58-93-5



Synonymes : **Chlorosulthiadil; Hidroclorotiazida; Hydrochlorothiazidum**

6. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Coefficient de partage : $\text{Log P}(\text{octanol/water}) = -0.1^1$

Constante de dissociation : $\text{pKa} = 7.0, 9.2^1$

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

7. MATÉRIEL

Standards : Hydrochlorothiazide PhEur, Fagron

Appareillage :

- UHPLC Dionex Ultimate 3000 Rs Thermoscientific, équipé :
 - d'une pompe Rs Pump :
 - d'un injecteur Rs Autosampler
 - d'un compartiment à colonne Rs Column compartment
 - d'un détecteur DAD Rs Diode array detector (détecteur UV-visible) :
 - d'un logiciel Chromelion
- Colonne : 1 colonne BEH C18 (Acquity™ Premier VanGuard™ FIT, 1.7 μm , 2.1 mm X 50 mm)
- Une précolonne correspondante (intégrée à la colonne)
- Balance semi- analytique
- Balance analytique
- Micropipettes 100 μL , 200 μL et 1000 μL
- Cylindres gradués
- Filtre CHROMAFIL® Xtra H-PTFE-20/25

Réactifs :

- Acétonitrile qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.00030.2500, ou qualité équivalente.
- Eau qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.15333.2500, ou qualité équivalente.
- ORA-Blend, Fabricant, N°FRN, N° CHUV C36904

8. CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES HPLC

Colonne UHPLC : C18 de chez Waters (Acquity UHPLC BEH C18, 130Å, 1.7 µm, 2.1 mm X 100 mm), N° FRN 186002352.

Détecteur : UV (DAD)

Température de colonne : 25 °C

Phase mobile : La phase mobile est constituée d'une **phase mobile B** et d'une **phase mobile C**

Phase mobile **A**: H₂O/ACN (50%/50%)

Phase mobile **B**: H₂O (100%)

Phase mobile **C** : ACN (100%)

Phase mobile **D** : H₂O/ACN (90%/10%)

Tableau 1 : Gradient utilisé pour l'analyse de l'hydrochlorothiazide en suspension Ora-Blend

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
13	67	33
14	90	10
24	90	10

Tableau 2 : Gradient utilisé après la méthode de transfert

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
2.27	67	33
2.44	90	10
4.14	90	10

Durée totale de l'analyse : 4.14 min

Débit : 0.6 mL/min

Volume d'injection : 20 µl

Température de l'autosampler : 25 °C

Longueur d'onde de détection : 269 nm sur l'UV (DAD).

Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide : 1.0 ± 0.1 minutes

Solution de lavage de l'aiguille (phase mobile D) : ACN/H₂O (10/90), n'est pas utilisé durant l'analyse « NoWash »

- Dans un cylindre gradué de 250mL, verser 225 mL d'eau UHPLC remplir jusqu'à 250 mL avec de l'acétonitrile

Rear Seal Wash: MeOH/H₂O (10/90)

- Dans un cylindre gradué de 250 mL, verser 225 mL d'H₂O et compléter à 250 mL avec du MeOH.

Lavage de la colonne : ACN/ H₂O (60/40)

- Dans un cylindre gradué de 1 litre, verser 600 mL d'acétonitrile UHPLC puis remplir jusqu'à 1000 mL avec de l'eau.

Condition de stockage de la colonne : 100% ACN après lavage de la colonne

9. PRÉPARATION DES SOLUTIONS, CONSERVATION, STABILITÉ

Préparation du diluant :

Mélanger 150 mL de ACN + 350 mL de H₂O dans un flacon de 500 mL. Le mélange peut se conserver à température ambiante pendant 6 mois.

Préparation du blanc et des standards

Blanc : Prélever 0.1 mL d'Ora-Blend et le dissoudre dans 8 mL de diluant (passer aux ultrasons si nécessaire) et compléter à 10.0 mL avec le même solvant. Filtrer sur filtre

Préparation des standards :

Solution mère (**SM**) : Dissoudre **100.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin** dans 80 mL de **diluant** et compléter à 100 mL avec le même solvant (**C = 1 mg/mL**).

Solution fille (**SF**) : Prélever **5.0 mL** de **SM** (pipette en verre) et compléter à **50.0 mL** avec le **diluant (C = 0.1 mg/mL)**.

Tableau 3 : Préparation des solutions standards

Concentration des stds (mg/mL)		Volume de SF à prélever (µL)	Volume du diluant à prélever (µL)	Volume totale (µL)
STD1	0.04	400	600	1000
STD2	0.05	500	500	1000
STD3	0.06	600	400	1000

Solutions à faire à chaque analyse

Préparation de la solution test (CS) :

Effectuer une préparation identique au STD2 selon tableau 3

Préparation de l'échantillon à examiner :

Passer l'échantillon pendant 15 minutes aux ultrasons, à la température de 25°C, agiter énergiquement et prélever **1.0 mL** (pipette Falcon 1 mL), ajouter environ 90 mL de **diluant**, passer de nouveau aux ultrasons pendant 15 minutes, à la température de 25°C et compléter à **100.0 mL** avec le **diluant**. Agiter énergiquement. Filtrer sur filtre PTFE.

La concentration de l'échantillon préparé est **C = 0.05 mg/mL**

Préparation du QC

Dissoudre **50.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin** dans 40 mL de diluant, puis, compléter à **50.0 mL** avec le même solvant (**C = 1mg/mL**) puis prélever **1.0 mL** de cette solution (pipette en verre) et compléter à **20 mL** avec le diluant 50 mL (**C = 0.05 mg/mL**).

10. DÉROULEMENT

- Suivre l'instruction d'utilisation de l'HPLC
- Equilibrer la colonne pendant au moins 15 minutes (phase mobile appropriée et température)
- Données de la courbe d'étalonnage dans la méthode pour les stds exprimées en **mg/mL**
- La séquence analytique est présentée dans le tableau 4 ci-dessous.
- Conditionner le système avec 3 blancs (injection blanche, volume injecté = 0 µL).
- Injecter le blanc 3 fois
- Injecter la solution test (**STD2**) 3 fois pour évaluer la conformité du système (indiqué « CS » dans le tableau 1) :
 - Le temps de rétention relatif de l'hydrochlorothiazide est de 1.8 ± 0.1 minutes
 - Calculer le coefficient de variation, il doit être <1%
- Injecter les standards 3 fois par ordre croissant de concentration pour la droite de calibration.
- Injecter l'échantillon à examiner 3 fois et, finalement, injecter un QC 3 fois en fin de séquence.
- Compléter le logbook « Suivi de colonne »

Tableau 4 : Séquence analytique du dosage de l'hydrochlorothiazide

N°	Injection Name	Position	Type	Level
1	Blank	RA1		
2	Blank	RA1		
3	Blank	RA1		
4	Blanc	RA1		
5	Blanc	RA1		
6	Blanc	RA1		
7	CS	RA2		
8	CS	RA2		
9	CS	RA2		
10	STD 1	RA3	Calibration Standard	1
11	STD 1	RA3	Calibration Standard	1
12	STD 1	RA4	Calibration Standard	1
13	STD 2	RA4	Calibration Standard	2
14	STD 2	RA5	Calibration Standard	2
15	STD 2	RA5	Calibration Standard	2
16	STD 3	RA6	Calibration Standard	3
17	STD 3	RA6	Calibration Standard	3
18	STD 3	RA7	Calibration Standard	3
19	ECH_lotN°_N°échantillon	RB1		
20	ECH_lotN°_N°échantillon	RB2		
21	ECH_lotN°_N°échantillon	RB3		
22	QC	RB4		
23	QC	RB4		
24	QC	RB4		
25	Blank	RA1		

Note : Le temps mort de la colonne est de 1.55 minutes

11. CALCUL ET RENDU DES RÉSULTATS

- L'hydrochlorothiazide est identifiée par son temps de rétention (en minutes).
- Les résultats du dosage sont calculés à partir des aires (surfaces) des pics.
- La quantification de l'hydrochlorothiazide se fait à l'aide du logiciel Chromeleon.
- La courbe de calibration est obtenue par 3 niveaux de standards.
- Les résultats de l'échantillon sont exprimés en mg/mL
- **Données de la droite :**
 - Abscisse : concentration des Stds en (mg/mL)
 - Ordonnée : Aires des pics

12. VALIDATION TECHNIQUE

La courbe de calibration doit être acceptable si : $r^2 > 0.99$.

Le coefficient de variation des facteurs de réponse doit être (CV=RSD de la courbe) $< 2\%$.

Le coefficient de variation de la répétabilité (CV_r) de l'échantillon et du QC doit être $< 2\%$.

L'intervalle de confiance de la concentration réelle de la solution de QC au risque de 5% doit se trouver entre 95 et 105% de la valeur nominale (pesée).

13. RÉFÉRENCES

PHA_IT_6017

Annexe 4 : Validation de la méthode analytique des gélules HCT

PHA8 – Validation de la méthode de dosage de l'hydrochlorothiazide dans des capsules par HPLC-UV

Arborescence :

MQ : [PHA MQ 8000](#)

Processus : [PHA PROC 8008](#)

Procédure : [PHA PRO 8027](#)

1. OBJET

L'objectif de cette méthode est d'identifier et de quantifier l'hydrochlorothiazide dans la formulation suivante :

- Hydrochlorothiazide 1 mg, 2,5 mg et 5 mg caps

2. COMPOSITION

Principe actif : Hydrochlorothiazidum

Excipients : Mannitol Ph.Eur.

3. PRINCIPE

L'échantillon est dilué et dosé par chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC) couplée à un détecteur DAD avec la méthode d'étalonnage externe.

4. DÉFINITIONS

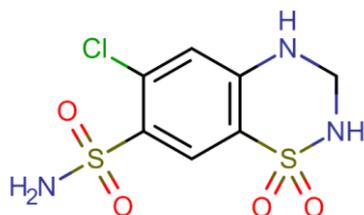
DAD	Diode Array Detector (détecteur à barette de diodes)
ACN	Acétonitrile
C	Concentration
CV	Coefficient de variation
CVr	Coefficient de variation de répétabilité
CV = RSD	Relative standard deviation terme anglais
IC	Intervalle de confiance
H2O	Eau
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
LogP	Coefficient de partage
No	Numéro
NS	Numéro de série
PF	Point de fusion
pKa	Constante de dissociation
SCR	Substance chimique de référence
Std(s)	Standards
QC	Contrôle Qualité

5. NOM CHIMIQUE ET STRUCTURE

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

$C_7H_8ClN_3O_4S_2=297.7$

CAS-58-93-5



Synonymes : **Chlorosulthiadil; Hidroclorotiazida; Hydrochlorothiazidum**

6. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Coefficient de partage : Log P(octanol/water) = -0.1¹

Constante de dissociation : pKa = 7.0, 9.2¹

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

7. MATÉRIEL

Standards :

Hydrochlorothiazide PhEur, ~~Sigma Aldrich Chemie GMBH® (N° FRN 1672257)~~

Appareillage :

- UHPLC Dionex Ultimate 3000 Rs ThermoScientific, équipé :
 - d'une pompe Rs Pump
 - d'un injecteur Rs Autosampler
 - d'un compartiment à colonne Rs Column compartment
 - d'un détecteur DAD Rs Diode array detector (détecteur UV-visible)
 - d'un logiciel Chromelion
- Colonne : 1 colonne BEH C18 (Acquity™ Premier VanGuard™ FIT, 1.7 µm, 2.1 mm X 50 mm)
- Une précolonne correspondante (intégrée à la colonne)
- Balance semi- analytique
- Balance analytique
- Micropipettes 100 µL, 200 µL et 1000 µL
- Cylindres gradués
- Filtre CHROMAFIL® Xtra H-PTFE-20/25

Réactifs :

- Acétonitrile qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.00030.2500, ou qualité équivalente.
- Eau qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.15333.2500, ou qualité équivalente.
- Mannitol qualité Ph.Eur, Hänseler, N°FRN 10579 ou qualité équivalent

8. CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES HPLC

Colonne UHPLC : C18 de chez Waters (Acquity UHPLC BEH C18, 130Å, 1.7 µm, 2.1 mm X 100 mm), N° FRN 186002352

Détecteur : UV (DAD)

Température de colonne : 25 °C

Phase mobile : La phase mobile est constituée d'une **phase mobile B** et d'une **phase mobile C**

Phase mobile **A**: H₂O/ACN (50%/50%)

Phase mobile **B**: H₂O (100%)

Phase mobile **C** : ACN (100%)

Phase mobile **D** : H₂O/ACN (90%/10%)

Tableau 1 : Gradient utilisé après la méthode de transfert

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
2.27	67	33
2.44	90	10
4.14	90	10

Durée totale de l'analyse : 4.14 min

Débit : 0.6 mL/min

Volume d'injection : 20 µl

Température de l'autosampler : 25 °C

Longueur d'onde de détection : 269 nm sur l'UV (DAD).

Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide : 1.0 ± 0.1 minutes

Solution de lavage de l'aiguille (phase mobile D) : ACN/H₂O (10/90), n'est pas utilisé durant l'analyse « NoWash »

- Dans un cylindre gradué de 250mL, verser 225 mL d'eau UHPLC remplir jusqu'à 250 mL avec de l'acétonitrile

Rear Seal Wash : MeOH/H₂O (10/90)

- Dans un cylindre gradué de 250 mL, verser 225 mL d'H₂O et compléter à 250 mL avec du MeOH.

Lavage de la colonne : ACN/ H₂O (60/40)

- Dans un cylindre gradué de 1 litre, verser 600 mL d'acétonitrile UHPLC puis remplir jusqu'à 1000 mL avec de l'eau.

Condition de stockage de la colonne : 100% ACN après lavage de la colonne

9. PRÉPARATION DES SOLUTIONS, CONSERVATION, STABILITÉ

Préparation du diluant :

Diluant : Mélanger 150 mL de ACN + 350 mL de H₂O dans un flacon de 500 mL. Le mélange peut se conserver à température ambiante pendant 6 mois.

Préparation du blanc (de calibration) :

Blanc : Peser 67.5 mg de mannitol et le dissoudre dans 40 mL de diluant (passer aux ultrasons si nécessaire) et compléter à 50.0 mL avec le même solvant.

Préparation des standards de calibration (CS):

Solution mère (**CSM**) : Dissoudre **100.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin** dans 80 mL de **diluant** et compléter à 100 mL avec le même solvant (**C = 1 mg/mL**). Faire 3 séries de chaque.

Tableau 1 : Standards d'étalonnage (ES)

Concentration des stds (mg/mL)	Volume de SM à prélever (mL)	Volume du diluant (mL)	Volume totale (mL)
ES1	0.04	0.4	10
ES2	0.05	0.5	10
ES3	0.06	0.6	10

Puis prélever 1 mL de chaque concentration standard dans un vial en filtrant chaque solution. Faire 3 séries avec 3 triplicatas. (Ex : Série 1, 3 concentrations, 3 triplicatas)

Tableau 2 : exemple ES série 1

Série 1				
ES1	0.04	ES 1.1.1	ES 1.1.2	ES 1.1.3
ES2	0.05	ES 1.2.1	ES 1.2.2	ES 1.2.3
ES3	0.06	ES 1.3.1	ES 1.3.2	ES 1.3.3

Préparation de la solution test (CS) :

Effectuer une préparation identique au STD2 selon tableau 1

10. PRÉPARATION DU LOT TEST HYDROCHLOROTHIAZIDE (VSM)

Gélule la plus concentrée : 5 mg HCT, 0.1014 g mannitol x 5 = 25 mg HCT + 507 mg mannitol

- **Solution mère (VSM)** : dissoudre 25 mg hydrochlorothiazide, 507 mg de mannitol dans 25 mL de diluant (C = 1 mg/mL). Faire 3 séries de chaque.

Tableau 5 : Standards de validation (VS)

Concentration des stds (mg/mL)	Volume de SM à prélever (mL)	Volume du diluant (mL)	Volume totale (mL)
VS1	0.04	0.4	10
VS2	0.05	0.5	10
VS3	0.06	0.6	10

Puis prélever 1 mL de chaque concentration standard dans un vial en filtrant chaque solution. Faire 3 séries avec 3 triplicatas. (ex : Série 1, 3 concentrations, 3 triplicata)

Tableau 6 : exemple VS série 1

Série 1				
VS1	0.04	VS 1.1.1	VS 1.1.2	VS 1.1.3
VS2	0.05	VS 1.2.1	VS 1.2.2	VS 1.2.3
VS3	0.06	VS 1.3.1	VS 1.3.2	VS 1.3.3

Préparation du QC

Dissoudre **50.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin** dans 40 mL de diluant, puis, compléter à **50.0 mL** avec le même solvant (C = **1mg/mL**) puis prélever **1.0 mL** de cette solution (pipette en verre) et compléter à **20 mL** avec le diluant 50 mL (C = **0.05 mg/mL**).

11. DÉROULEMENT

- Suivre l'instruction d'utilisation de l'HPLC
- Equilibrer la colonne pendant au moins 15 minutes (phase mobile appropriée et température)
- Données de la courbe d'étalonnage dans la méthode pour les stds exprimées en **mg/mL**
- La séquence analytique est présentée dans le Tableau X ci-dessous.
- Conditionner le système avec 3 blanks (injection blanche, volume injecté = 0 µL).
- Injecter le blanc 3 fois
- Injecter la solution test (**STD2**) 3 fois pour évaluer la conformité du système (indiqué « CS » dans le tableau 1) :
 - Le temps de rétention relatif de l'hydrochlorothiazide est de **1.8 ± 0.1minutes**
 - Calculer le coefficient de variation, il doit être <1%
- Injecter les standards 3 fois par ordre croissant de concentration pour la droite de calibration.
- Injecter l'échantillon à examiner 3 fois et, finalement, injecter un QC 3 fois en fin de séquence.
- Compléter le logbook « Suivi de colonne »

Tableau 4 : Séquence analytique du dosage de l'hydrochlorothiazide

N°	Injection Name	Position	Type	Level
1	Blank	RA1		
2	Blank	RA1		
3	Blank	RA1		
4	Blanc	RA1		
5	Blanc	RA1		
6	Blanc	RA1		
7	CS	RA2		
8	CS	RA2		
9	CS	RA2		
10	STD 1	RA3	Calibration Standard	1
11	STD 1	RA3	Calibration Standard	1
12	STD 1	RA4	Calibration Standard	1
13	STD 2	RA4	Calibration Standard	2
14	STD 2	RA5	Calibration Standard	2
15	STD 2	RA5	Calibration Standard	2
16	STD 3	RA6	Calibration Standard	3
17	STD 3	RA6	Calibration Standard	3
18	STD 3	RA7	Calibration Standard	3
19	ECH_lotN°_N°échantillon	RB1		
20	ECH_lotN°_N°échantillon	RB2		
21	ECH_lotN°_N°échantillon	RB3		
22	QC	RB4		
23	QC	RB4		
24	QC	RB4		
25	Blank	RA1		

Note : **Le temps mort de la colonne est de 1.55 minutes**

12. CALCUL ET RENDU DES RÉSULTATS

- L'hydrochlorothiazide est identifié par son temps de rétention (en minutes).
- Les résultats du dosage sont calculés à partir des aires (surfaces) des pics.
- La quantification de l'hydrochlorothiazide se fait à l'aide du logiciel Chromeleon.
- La courbe de calibration est obtenue par 3 niveaux de standards.
- Les résultats de l'échantillon sont exprimés en mg/mL
- **Données de la droite :**
 - Abscisse : concentration des Stds en (mg/mL)
 - Ordonnée : Aires des pics

13. VALIDATION TECHNIQUE

La courbe de calibration doit être acceptable si : $r^2 > 0.99$.

Le coefficient de variation des facteurs de réponse doit être (CV=RSD de la courbe) $< 2\%$.

Le coefficient de variation de la répétabilité (CV_r) de l'échantillon et du QC doit être $< 2\%$.

L'intervalle de confiance de la concentration réelle de la solution de QC au risque de 5% doit se trouver entre 95 et 105% de la valeur nominale (pesée).

14. RÉFÉRENCES

PHA_IT_6017

Annexe 5 : Protocole de dosage des gélules HCT par HPLC

PHA8 – DOSAGE de l'hydrochlorothiazide par HPLC en capsules

Arborescence :

MQ : [PHA MQ 8000](#)

Processus : [PHA PROC 8008](#)

Procédure : [PHA PRO 8027](#)

1.1. OBJET

L'objectif de cette méthode est d'identifier et de quantifier l'hydrochlorothiazide dans la formulation suivante : Hydrochlorothiazide 1 mg, 2,5 mg et 5 mg caps

1.2. COMPOSITION

Principe actif : Hydrochlorothiazidum

Excipients : Mannitol Ph.Eur.

1.3. PRINCIPE

L'échantillon est dilué et dosé par chromatographie liquide à ultra haute performance (UHPLC) couplée à un détecteur DAD avec la méthode d'étalonnage externe.

1.4. DÉFINITIONS

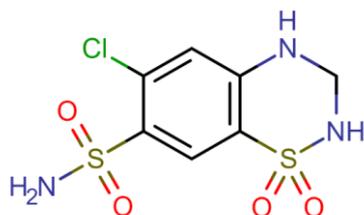
DAD	Diode Array Detector (détecteur à barette de diodes)
ACN	Acétonitrile
C	Concentration
CV	Coefficient de variation
CVr	Coefficient de variation de répétabilité
CV = RSD	Relative standard deviation terme anglais
IC	Intervalle de confiance
H2O	Eau
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
LogP	Coefficient de partage
No	Numéro
NS	Numéro de série
PF	Point de fusion
pKa	Constante de dissociation
SCR	Substance chimique de référence
Std(s)	Standards
QC	Contrôle Qualité

1.5. NOM CHIMIQUE ET STRUCTURE

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

$C_7H_8ClN_3O_4S_2=297.7$

CAS–58-93-5



Synonymes : **Chlorosulthiadil; Hidroclorotiazida; Hydrochlorothiazidum**

1.6. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Coefficient de partage : Log P(octanol/water) = -0.1¹

Constante de dissociation : pKa = 7.0, 9.2¹

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

1.7. MATÉRIEL

Standards :

Hydrochlorothiazide PhEur,

Appareillage :

- UHPLC Dionex Ultimate 3000 Rs Thermoscientific, équipé :
 - d'une pompe Rs Pump
 - d'un injecteur Rs Autosampler
 - d'un compartiment à colonne Rs Column compartment
 - d'un détecteur DAD Rs Diode array detector (détecteur UV-visible)
 - d'un logiciel Chromelion
- Colonne : 1 colonne BEH C18 (Acquity™ Premier VanGuard™ FIT, 1.7 µm, 2.1 mm X 50 mm)
- Une précolonne correspondante (intégrée à la colonne)
- Balance semi- analytique
- Balance analytique
- Micropipettes 100 µL, 200 µL et 1000 µL
- Cylindres gradués
- Filtre CHROMAFIL® Xtra H-PTFE-20/25

Réactifs :

- Acétonitrile qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.00030.2500, ou qualité équivalente.
- Eau qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.15333.2500, ou qualité équivalente.
- Mannitol qualité Ph.Eur, Hänseler, N°FRN 10579, ou qualité équivalent

1.8. CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES HPLC

Colonne UHPLC : C18 de chez Waters (Acquity UHPLC BEH C18, 130Å, 1.7 µm, 2.1 mm X 100 mm), N° FRN 186002352

Détecteur : UV (DAD)

Température de colonne : 25 °C

Phase mobile : La phase mobile est constituée d'une phase mobile B et d'une phase mobile C

Phase mobile **A**: H₂O/ACN (50%/50%)

Phase mobile **B**: H₂O (100%)

Phase mobile **C** : ACN (100%)

Phase mobile **D** : H₂O/ACN (90%/10%)

Tableau 1 : Gradient utilisé après la méthode de transfert

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
2.27	67	33
2.44	90	10
4.14	90	10

Durée totale de l'analyse : 4.14 min

Débit : 0.6 mL/min

Volume d'injection : 20 µl

Température de l'autosampler : 25 °C

Longueur d'onde de détection : 269 nm sur l'UV (DAD).

Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide : 1.0 ± 0.1 minutes

Solution de lavage de l'aiguille (phase mobile D) : ACN/H₂O (10/90), n'est pas utilisé durant l'analyse « NoWash »

- Dans un cylindre gradué de 250mL, verser 225 mL d'eau UHPLC remplir jusqu'à 250 mL avec de l'acétonitrile

Rear Seal Wash : MeOH/H₂O (10/90)

- Dans un cylindre gradué de 250 mL, verser 225 mL d'H₂O et compléter à 250 mL avec du MeOH.

Lavage de la colonne : ACN/ H₂O (60/40)

- Dans un cylindre gradué de 1 litre, verser 600 mL d'acétonitrile UHPLC puis remplir jusqu'à 1000 mL avec de l'eau.

Condition de stockage de la colonne : 100% ACN après lavage de la colonne

1.9. PRÉPARATION DES SOLUTIONS, CONSERVATION, STABILITÉ

Préparation du diluant :

Diluant : Mélanger 150 mL de ACN + 350 mL de H₂O dans un flacon de 500 mL. Le mélange peut se conserver à température ambiante pendant 6 mois.

Préparation du blanc :

Blanc : Peser 67.5 mg de mannitol et le dissoudre dans 40 mL de diluant (passer aux ultrasons si nécessaire) et compléter à 50.0 mL avec le même solvant.

Préparation des standards :

Solution mère (**SM**) : Dissoudre **100.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin** dans 80 mL de **diluant** et compléter à 100 mL avec le même solvant (**C = 1 mg/mL**).

Solution fille (**SF**) : Prélever **5.0 mL** de **SM** (pipette en verre) et compléter à **50.0 mL** avec le **diluant (C = 0.1 mg/mL)**.

Tableau 1 : Préparation des solutions standards

Concentration des stds (mg/mL)	Volume de SF à prélever (µL)	Volume du diluant à prélever (µL)	Volume totale (µL)
STD1	0.04	400	1000
STD2	0.05	500	1000
STD3	0.06	600	1000

Solutions à faire à chaque analyse

Préparation de la solution test (CS) :

Effectuer une préparation identique au STD2 selon tableau 3

Préparation des échantillons à examiner :

- Gélule à 1 mg : Disperser le contenu de la gélule dans 10 mL du diluant et compléter jusqu'à 20 mL avec le même solvant.
- Gélule à 2.5 mg : Disperser le contenu de la gélule dans 30 mL du diluant et compléter jusqu'à 50 mL avec le même solvant.
- Gélule à 5mg : Disperser le contenu de la gélule dans 60 mL du diluant et compléter jusqu'à 100 mL avec le même solvant.

La concentration de chaque échantillon préparé est **C = 0.05 mg/mL**. Filtrer sur filtre PTFE avant d'injecter sur l'appareil LC.

Préparation du QC

Dissoudre **50.0 mg d'hydrochlorothiazide témoin** dans 40 mL de diluant, puis, compléter à **50.0 mL** avec le même solvant (**C = 1mg/mL**) puis prélever **1.0 mL** de cette solution (pipette en verre) et compléter à **20 mL** avec le diluant 50 mL (**C = 0.05 mg/mL**).

1.10. DÉROULEMENT

- Suivre l'instruction d'utilisation de l'HPLC

- Equilibrer la colonne pendant au moins 15 minutes (phase mobile appropriée et température)
- Données de la courbe d'étalonnage dans la méthode pour les stds exprimées en **mg/mL**
- La séquence analytique est présentée dans le Tableau X ci-dessous.
- Conditionner le système avec 3 blanks (injection blanche, volume injecté = 0 µL).
- Injecter le blanc 3 fois
- Injecter la solution test (**STD2**) 3 fois pour évaluer la conformité du système (indiqué « CS » dans le tableau 1) :
 - Le temps de rétention relatif de l'hydrochlorothiazide est de **1.8 ± 0.1minutes**
 - Calculer le coefficient de variation, il doit être <1%
- Injecter les standards 3 fois par ordre croissant de concentration pour la droite de calibration.
- Injecter l'échantillon à examiner 3 fois et, finalement, injecter un QC 3 fois en fin de séquence.
- Compléter le logbook « Suivi de colonne »

Tableau 2 : Séquence analytique du dosage de l'hydrochlorothiazide

N°	Injection Name	Position	Type	Level
1	Blank	RA1		
2	Blank	RA1		
3	Blank	RA1		
4	Blanc	RA1		
5	Blanc	RA1		
6	Blanc	RA1		
7	CS	RA2		
8	CS	RA2		
9	CS	RA2		
10	STD 1	RA3	Calibration Standard	1
11	STD 1	RA3	Calibration Standard	1
12	STD 1	RA4	Calibration Standard	1
13	STD 2	RA4	Calibration Standard	2
14	STD 2	RA5	Calibration Standard	2
15	STD 2	RA5	Calibration Standard	2
16	STD 3	RA6	Calibration Standard	3
17	STD 3	RA6	Calibration Standard	3
18	STD 3	RA7	Calibration Standard	3
19	ECH_lotN°_N°échantillon	RB1		
20	ECH_lotN°_N°échantillon	RB2		
21	ECH_lotN°_N°échantillon	RB3		
22	QC	RB4		
23	QC	RB4		
24	QC	RB4		
25	Blank	RA1		

Note : **Le temps mort de la colonne est de 1.55 minutes**

1.11. CALCUL ET RENDU DES RÉSULTATS

- L'hydrochlorothiazide est identifié par son temps de rétention (en minutes).
- Les résultats du dosage sont calculés à partir des aires (surfaces) des pics.
- La quantification de l'hydrochlorothiazide se fait à l'aide du logiciel Chromeleon.
- La courbe de calibration est obtenue par 3 niveaux de standards.
- Les résultats de l'échantillon sont exprimés en mg/mL

- **Données de la droite :**
 - Abscisse : concentration des Stds en (mg/mL)
 - Ordonnée : Aires des pics

1.12. VALIDATION TECHNIQUE

La courbe de calibration doit être acceptable si : $r^2 > 0.99$.

Le coefficient de variation des facteurs de réponse doit être (CV=RSD de la courbe) $< 2\%$.

Le coefficient de variation de la répétabilité (CV_r) de l'échantillon et du QC doit être $< 2\%$.

L'intervalle de confiance de la concentration réelle de la solution de QC au risque de 5% doit se trouver entre 95 et 105% de la valeur nominale (pesée).

1.13. RÉFÉRENCES

PHA_IT_6017

Annexe 6 : Validation de la méthode analytique des comprimés 3D d'HCT

PHA8 – Validation de la méthode de dosage de l'hydrochlorothiazide dans des comprimés 3D par HPLC-UV

Arborescence :

MQ : [PHA MQ 8000](#)

Processus : [PHA PROC 8008](#)

Procédure : [PHA PRO 8027](#)

1. OBJET

L'objectif de ce protocole est d'identifier et de doser l'hydrochlorothiazide dans des comprimés 3D de CuraBlend® de la formulation suivante :

- Hydrochlorothiazide 0.5% CHUV

Selon le site internet de Pharmaguideline : <https://www.pharmaguideline.com/2014/08/forced-degradation-study-in-pharmaceutical-stability.html>.

2. COMPOSITION

Principe actif : Hydrochlorothiazide

Excipients : CuraBlend®

3. PRINCIPE

L'échantillon est analysé par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à un détecteur UV-Vis type DAD.

4. DÉFINITIONS

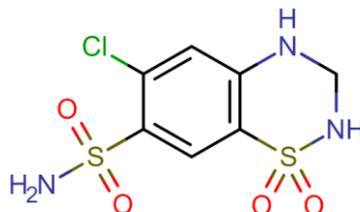
DAD	Diode Array Detector (détecteur à barette de diodes)
ACN	Acétonitrile
C	Concentration
CV	Coefficient de variation
CVr	Coefficient de variation de répétabilité
CV = RSD	Relative standard deviation terme anglais
IC	Intervalle de confiance
H2O	Eau
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
LogP	Coefficient de partage
No	Numéro
NS	Numéro de série
PF	Point de fusion
pKa	Constante de dissociation
SCR	Substance chimique de référence
Std(s)	Standards
QC	Contrôle Qualité

5. NOM CHIMIQUE ET STRUCTURE

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

C₇H₈ClN₃O₄S₂=297.7

CAS–58-93-5



Synonymes : **Chlorosulthiadil; Hidroclorotiazida; Hydrochlorothiazidum**

6. PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Coefficient de partage : Log P(octanol/water) = -0.1¹

Constante de dissociation : pKa = 7.0, 9.2¹

Aspect : Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

7. MATÉRIEL

Standards : Hydrochlorothiazide PhEur,

Appareillage :

- UHPLC Dionex Ultimate 3000 Rs Thermoscientific, équipé :
 - d'une pompe Rs Pump
 - d'un injecteur Rs Autosampler
 - d'un compartiment à colonne Rs Column compartment
 - d'un détecteur DAD Rs Diode array detector (détecteur UV-visible)
 - d'un logiciel Chromelion
- Colonne : 1 colonne BEH C18 (Acquity™ Premier VanGuard™ FIT, 1.7 µm, 2.1 mm X 50 mm)
- Une précolonne correspondante (intégrée à la colonne)
- Balance semi- analytique
- Balance analytique
- Micropipettes 100 µL, 200 µL et 1000 µL
- Cylindres gradués
- Filtre CHROMAFIL® Xtra H-PTFE-20/25

Réactifs :

- Acétonitrile qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.00030.2500, ou qualité équivalente.
- Eau qualité LC/MS, Merck, N° FRN 1.15333.2500, ou qualité équivalente.
- Curablend®
- Polysorbate 80 (PS80)

8. CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES HPLC

Colonne UHPLC : C18 de chez Waters (Acquity UHPLC BEH C18, 130Å, 1.7 µm, 2.1 mm X 100 mm), N° FRN 186002352

Détecteur : UV (DAD)

Température de colonne : 25 °C

Phase mobile : La phase mobile est constituée d'une phase mobile B et d'une phase mobile C

Phase mobile **A**: H₂O/ACN (50%/50%)

Phase mobile **B** : H₂O (100%)

Phase mobile **C** : ACN (100%)

Phase mobile **D** : H₂O/ACN (90%/10%)

Tableau 1 : Gradient utilisé après la méthode de transfert

Temps (min)	% B	%C
0	90	10
2.27	67	33
2.44	90	10
4.14	90	10

Durée totale de l'analyse : 4.4 min

Débit : 0.6 mL/min

Volume d'injection : 20 µL

Temps de rétention de l'hydrochlorothiazide : 0.98 ± 0.1 minutes

Solution de lavage de l'aiguille (phase mobile D) : ACN/H₂O (10/90), n'est pas utilisé durant l'analyse « NoWash »

- Dans un cylindre gradué de 250mL, verser 225 mL d'eau UHPLC remplir jusqu'à 250 mL avec de l'acétonitrile

Rear Seal Wash : MeOH/H₂O (10/90)

- Dans un cylindre gradué de 250 mL, verser 225 mL d'H₂O et compléter à 250 mL avec du MeOH.

Lavage de la colonne : ACN/ H₂O (60/40)

- Dans un cylindre gradué de 1 litre, verser 600 mL d'acétonitrile UHPLC puis remplir jusqu'à 1000 mL avec de l'eau.

Condition de stockage de la colonne : 100% ACN après lavage de la colonne

9. PRÉPARATION DES SOLUTIONS, CONSERVATION, STABILITÉ

Diluant : H₂O/ACN (70/30) - Pour 500 mL : prélever 350 mL d'H₂O et ajouter 150 mL d'ACN dans un duran de 500 mL. Se conserve au maximum 6 mois à température ambiante.

Blanc standard (1) : diluant

Blanc calibration (2) : Curablend® + diluant

Faire chauffer le bain-marie à 50°C

Préparation du blanc calibration :

- Dissoudre un comprimé 3D de 500 mg de Curablend® dans un erlenmeyer (10-20 mL) avec 5 mL d'H₂O HPLC $C_{VSM \text{ hydrochlorothiazide}} = 0.5 \text{ mg/mL}$). Placer la solution au bain-marie à 50°C avec sonication jusqu'à ce que le comprimé soit dissout (environ 5 min). Obtention d'une solution trouble.
Une fois le comprimé dissous, placer la solution au réfrigérateur durant 20 min afin que la solution **redescende à température ambiante**.
- Dans un ballon jaugé de 10 mL, prélever 1 mL de la solution ci-dessus et remplir jusqu'au trait de jauge avec le diluant H₂O/ACN (70/30) ($C_{\text{blanc calibration}} = 10 \text{ ug/mL}$) ($C_{VSM \text{ hydrochlorothiazide}} = 0.05 \text{ ug/mL}$).

Préparation des standards de calibration :

- **Solution mère (SM)** : Dans un ballon jaugé de 100 mL, dissoudre 100 mg d'hydrochlorothiazide micronisée avec du diluant ($C_{SM \text{ hydrochlorothiazide}} = 1 \text{ mg/mL}$), homogénéiser la solution et vortexer. Stocker la solution au réfrigérateur.
- Réaliser les solutions étalons **ES1**, **ES2** et **ES3** dans des ballons jaugés de 10 mL de la manière suivantes :

Tableau 1 : Standards d'étalonnage (ES)

Concentration des stds (mg/mL)		Volume de SM à prélever (mL)	Volume diluant H ₂ O/ACN (70/30) (mL)	Volume final total (mL)
ES1	0.04	0.4	9.6	10
ES2	0.05	0.5	9.5	10
ES3	0.06	0.6	9.4	10

- Remplir, à l'aide d'un filtre 0.2 microns, 3 vials HPLC pour chaque standard d'étalonnage.
- Faire 5 séries. Pour chaque série, faire des triplicatas pour chaque concentration. (ex : Série 1, 3 concentrations, 3 triplicata, ex ES 1.1.1, ES 1.1.2 etc..).

○ PRÉPARATION LOT TEST HYDROCHLOROTHIAZIDE

Comprimé 3D le plus concentré : 2.5 mg HCT (poids total cpr : 500mg) x 20 = 50 mg HCT

- **Solution mère (VSM)** : Dissoudre dans un bécher de 500 mL 20 comprimés 3D de 500 mg Curablend®, 50 mg de l'hydrochlorothiazide et 100 mg de polysorbate puis ajouter environ 200 mL de l'H₂O HPLC. Placer la solution au bain-marie à 50°C avec sonication jusqu'à ce que le comprimé soit dissout (environ 10 min). Obtention d'une solution trouble. Placer la solution au réfrigérateur durant 20 min afin que la solution **redescende à température ambiante**. Transvaser le contenu du bécher dans un ballon jaugé de 500 mL, puis compléter au trait de jauge avec l'H₂O HPLC ($C_{VSM \text{ hydrochlorthiazide}} = 0.1 \text{ g/mL}$).
- **NE PAS PRELEVER A CHAUD**, réaliser les solutions de validation **VS1**, **VS2** et **VS3** dans des ballons jaugés de 10 mL de la manière suivante :

ATTENTION : lors du prélèvement avec les micropipettes des différents volumes de la SF, verser TRES DOUCEMENT le contenu de la micropipette dans le ballon jaugé car beaucoup de micro-gouttelettes restent accrochées sur l'embout. Penser à rincer l'embout avec le solvant de dilution H₂O/ACN (70/30) pour limiter les pertes.

Tableau 2 : Standards de validation (VS)

Concentration des stds (mg/mL)		Volume de VSM à prélever (mL)	Volume diluant H ₂ O/ACN (70/30) (mL)	Volume final total (mL)
VS1	0.04	4	6	10
VS2	0.05	5	5	10
VS3	0.06	6	4	10

- Puis prélever 1 mL de chaque concentration standard dans un vial en filtrant chaque solution. Faire 3 séries avec 3 triplicatas. (Ex : Série 1, 3 concentrations, 3 triplicatas)

○ DÉROULEMENT

- Équilibrer la colonne pendant au moins 15 minutes (phases mobiles et température de colonne appropriées).
- Les données de la courbe d'étalonnage dans la méthode pour les STD sont exprimées en **µg/mL**
- Vérifier et équilibrer la pression de la colonne
- Conditionner le système avec des blancs avant de lancer la séquence de validation.
- Lancer la séquence de validation

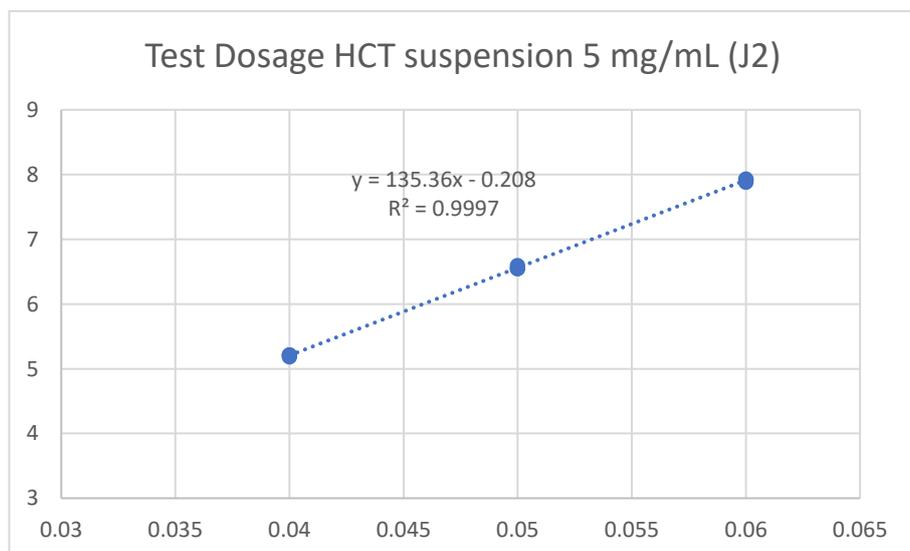
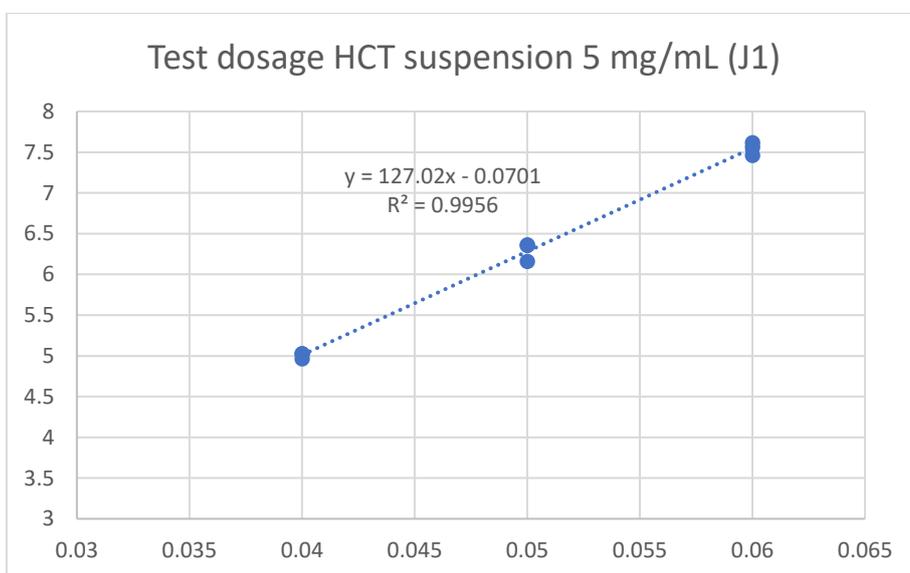
○ RÉFÉRENCES

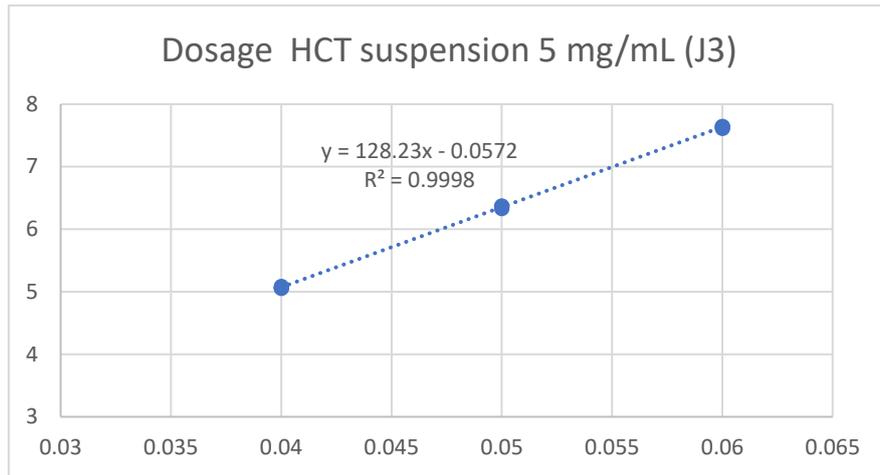
- ICH Topic Q1 A (R2) stability testing of new drugs substances and products. [CPMP/ICH/2736/99](#).
- Site Internet de Pharmaguideline: Forced degradation study in pharmaceutical stability. <https://www.pharmaguideline.com/2014/08/forced-degradation-study-in-pharmaceutical-stability.html>

Annexe 7 : Résultats du dosage de la suspension HCT avec la méthode transfert

Courbes de calibration			
Exigences	Jour 1	Jour 2	Jour 3
RSD% ≤ 2%	1,19%	0,63%	0,28%
	Conforme	Conforme	Conforme
r ² > 0.99	0,9954	0,9988	0,9997
	Conforme	Conforme	Conforme

Test de conformité du système			
Injections	Jour 1 (Surface)	Jour 2 (Surface)	Jour 3 (Surface)
1	6,5458	6,5458	6,3384
2	6,5938	6,5938	6,3648
3	6,5501	6,5501	6,3186
Moy	6,56	6,56	6,34
Écart-type	0,027	0,027	0,023
RSD%	0,40%	0,40%	0,37%
Exigence: CV% ≤ 1%	Conforme	Conforme	Conforme





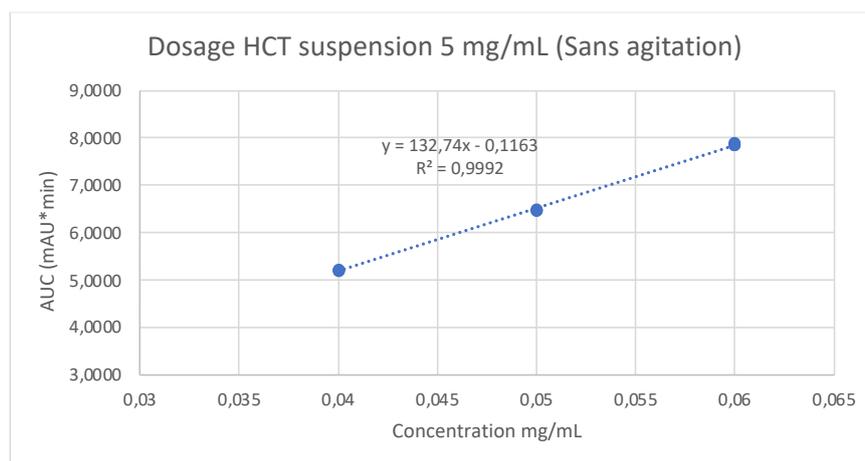
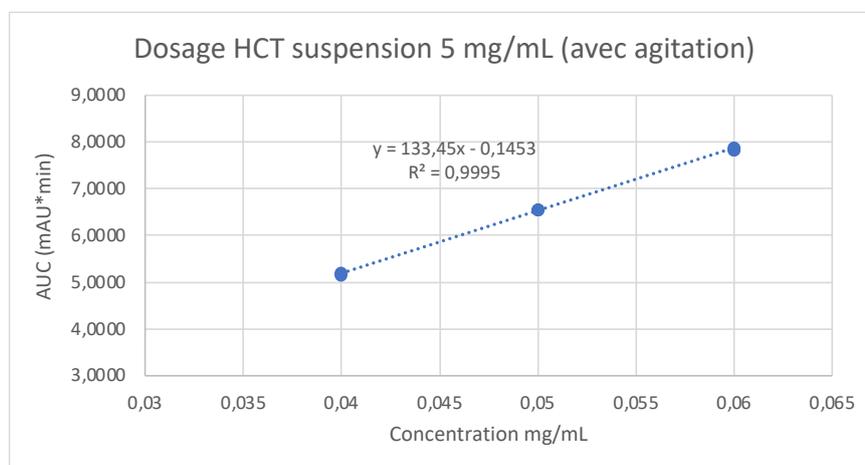
Echantillons			
Paramètre	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Limites d'acceptation	10	10	10
Nombre de répétitions	3	3	3
Résultats (mg/ml)			
1	5,3814	5,1486	5,314
2	5,4074	5,1747	5,336
3	5,437	5,1799	5,296
Moyenne (Moy)	5,4086	5,1677	5,3153
Écart-type	0,0278	0,0168	0,02
CV%	0,514	0,325	0,377
IC inférieur au risque 5%	5,34	5,13	5,27
IC supérieur au risque 5%	5,48	5,21	5,37
α	0,05	0,05	0,05
t student	4,303	4,303	4,303
Exigence:			
4.5 <=moyEch <= 5.5	Conforme	Conforme	Conforme
4.5 <=ICinf <= 5.5			
4.5 <=ICSup <= 5.5			

Solution de contrôle (QC)			
Paramètre	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Intervalle de confiance (%)	5	5	5
Nombre de répétitions	3	3	3
Résultats (mg/ml)			
1	1,01	0,99	0,99
2	1,01	1	0,99
3	1,02	1	0,99
Moyenne (Moy)	1,013	1,001	0,992
Écart-type	0,0064	0,0064	0,0013
CV%	0,634	0,643	0,133
IC inférieur au risque 5%	1	0,98	0,99
IC supérieur au risque 5%	1,02	1,02	0,99
Masse pesée en mg ou [] en mg/ml	1	1	1
Limite inférieure à ±5% de la valeur de la valeur pesée ou [] en mg/ml	0,95	0,95	0,95
Limite supérieure à ±5% de la valeur pesée ou [] en mg/ml	1,05	1,05	1,05
α	0,05	0,05	0,05
t student	4,303	4,303	4,303
Exigence :			
0.94962 <=MoyQC<= 1.04958	Conforme	Conforme	Conforme
0.94962 <=ICinf<= 1.04958			
0.94962 <=ICSup<= 1.04958			

Annexe 8 : Résultat dosage de la suspension d'HCT avec agitation vs non-agitation

Test de conformité du système		
Injections	Susp avec agitation (Surface)	Susp SANS agitation (Surface)
1	6,5668	6,3741
2	6,5049	6,3673
3	6,5031	6,4181
Moy	6,52	6,39
Écart-type	0,036	0,028
RSD%	0,56%	0,43%
Exigence: CV% <=1%	Conforme	Conforme

Courbes de calibration		
Exigences	Susp avec agitation	Susp sans agitation
RSD% ≤ 2%	0,57%	0,23%
	Conforme	Conforme
r² > 0.99	0,9995	0,9991
	Conforme	Conforme



Echantillons		
Paramètre	Susp avec agitation	Susp sans agitation
Limites d'acceptation	10	10
Nombre de répétitions	3	3
Résultats (mg/ml)		
1	5,4481	5,6453
2	5,4419	5,6675
3	5,4492	5,7182
Moyenne (Moy)	5,4464	5,6770
Écart-type	0,0039	0,0374
CV%	0,072	0,658
IC inférieur au risque 5%	5,44	5,58
IC supérieur au risque 5%	5,46	5,77
α	0,05	0,05
t student	4,303	4,303
Exigence:		
4.5 <=moyEch <= 5.5	Conforme	Non conforme
4.5 <= Cinf <= 5.5		
4.5 <= CSup <= 5.5		

Solution de contrôle (QC)		
Paramètre	Susp avec agitation	Susp sans agitation
Intervalle de confiance (%)	5	5
Nombre de répétitions	3	3
Résultats (mg/ml)		
1	1,01	1,03
2	1,01	1,03
3	1,00	1,02
Moyenne (Moy)	1,004	1,03
Écart-type	0,0050	0,0063
CV%	0,497	0,6099
IC inférieur au risque 5%	0,99	1,0115
IC supérieur au risque 5%	1,02	1,0427
Masse pesée en mg ou [] en mg/ml	1	1
Limite inférieure à $\pm 5\%$ de la valeur de la valeur pesée ou [] en mg/ml	0,95	0,95
Limite supérieure à $\pm 5\%$ de la valeur pesée ou [] en mg/ml	1,05	1,05
α	0,05	0,05
t student	4,303	4,303
Exigence :		
0.94962 <=MoyQC<= 1.04958	Conforme	Conforme
0.94962 <= Cinf <= 1.04958		
0.94962 <= CSup <= 1.04958		

RECALCULATED CONCENTRATION							
N°	CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
1	40	39,07	40,59	39,79	40,60	40,32	
2	40	39,02	40,63	39,76	40,51	40,26	
3	40	39,12	40,60	39,90	40,54	40,18	
4	40	39,00	40,53	39,76	40,49	40,19	
5	40	39,02	40,59	39,87	40,54	40,35	
6	40	39,00	40,60	39,71	40,36	40,22	
16	50	49,11	50,98	50,30	50,35	50,30	
17	50	48,96	50,84	50,18	50,19	50,16	
18	50	48,94	50,94	50,25	50,34	50,24	
19	50	48,78	50,86	50,12	50,17	49,93	
20	50	48,89	50,90	50,27	50,39	50,00	
21	50	48,82	50,78	50,12	50,33	50,00	
31	60	59,05	60,27	60,41	60,77	60,10	
32	60	58,65	60,21	60,33	60,50	59,89	
33	60	58,82	60,34	60,44	60,76	60,03	
34	60	58,59	60,01	60,40	60,59	59,76	
35	60	58,93	60,29	60,38	60,69	60,06	
36	60	58,67	60,12	60,32	61,11	59,90	

RECOVERY (%)							
	RECOVERY (%)	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
1	40	98%	101%	99%	102%	101%	
2	40	98%	102%	99%	101%	101%	
3	40	98%	102%	100%	101%	100%	
4	40	98%	101%	99%	101%	100%	
5	40	98%	101%	100%	101%	101%	
6	40	98%	101%	99%	101%	101%	
16	50	98%	102%	101%	101%	101%	
17	50	98%	102%	100%	100%	100%	
18	50	98%	102%	100%	101%	100%	
19	50	98%	102%	100%	100%	100%	
20	50	98%	102%	101%	101%	100%	
21	50	98%	102%	100%	101%	100%	
31	60	98%	100%	101%	101%	100%	
32	60	98%	100%	101%	101%	100%	
33	60	98%	101%	101%	101%	100%	
34	60	98%	100%	101%	101%	100%	
35	60	98%	100%	101%	101%	100%	
36	60	98%	100%	101%	102%	100%	

RELATIVE BIAS (%)							
	RELATIVE BIAS (%)	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
1	40	-2%	1%	-1%	2%	1%	
2	40	-2%	2%	-1%	1%	1%	
3	40	-2%	2%	0%	1%	0%	
4	40	-2%	1%	-1%	1%	0%	
5	40	-2%	1%	0%	1%	1%	
6	40	-2%	1%	-1%	1%	1%	
16	50	-2%	2%	1%	1%	1%	
17	50	-2%	2%	0%	0%	0%	
18	50	-2%	2%	0%	1%	0%	
19	50	-2%	2%	0%	0%	0%	
20	50	-2%	2%	1%	1%	0%	
21	50	-2%	2%	0%	1%	0%	
31	60	-2%	0%	1%	1%	0%	
32	60	-2%	0%	1%	1%	0%	
33	60	-2%	1%	1%	1%	0%	
34	60	-2%	0%	1%	1%	0%	
35	60	-2%	0%	1%	1%	0%	
36	60	-2%	0%	1%	2%	0%	

1st Validation point - based on recovery (%)						
CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
40	97,7%	101,5%	99,5%	101,5%	100,8%	
40	97,5%	101,6%	99,4%	101,3%	100,6%	
40	97,8%	101,5%	99,8%	101,3%	100,5%	
40	97,5%	101,3%	99,4%	101,2%	100,5%	
40	97,5%	101,5%	99,7%	101,4%	100,9%	
40	97,5%	101,5%	99,3%	100,9%	100,6%	
MEAN	97,6%	101,5%	99,5%	101,3%	100,6%	
VARIANCE	1,31E-06	6,54E-07	3,26E-06	4,36E-06	2,85E-06	
N°	6	6	6	6	6	
	s2W	s2B	s2IP			
	2,49E-06	2,54E-04	2,56E-04			
	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility			
40	100,09%	0,16%	1,60E-02			

2nd Validation point - based on recovery (%)						
CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
50	98,2%	102,0%	100,6%	100,7%	100,6%	
50	97,9%	101,7%	100,4%	100,4%	100,3%	
50	97,9%	101,9%	100,5%	100,7%	100,5%	
50	97,6%	101,7%	100,2%	100,3%	99,9%	
50	97,8%	101,8%	100,5%	100,8%	100,0%	
50	97,6%	101,6%	100,2%	100,7%	100,0%	
MEAN	97,8%	101,8%	100,4%	100,6%	100,2%	
VARIANCE	5,52E-06	2,02E-06	2,45E-06	3,32E-06	8,95E-06	
N°	6	6	6	6	6	
	s2W	s2B	s2IP			
	4,45E-06	2,05E-04	2,10E-04			
	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility			
50	100,16%	0,21%	1,45%			

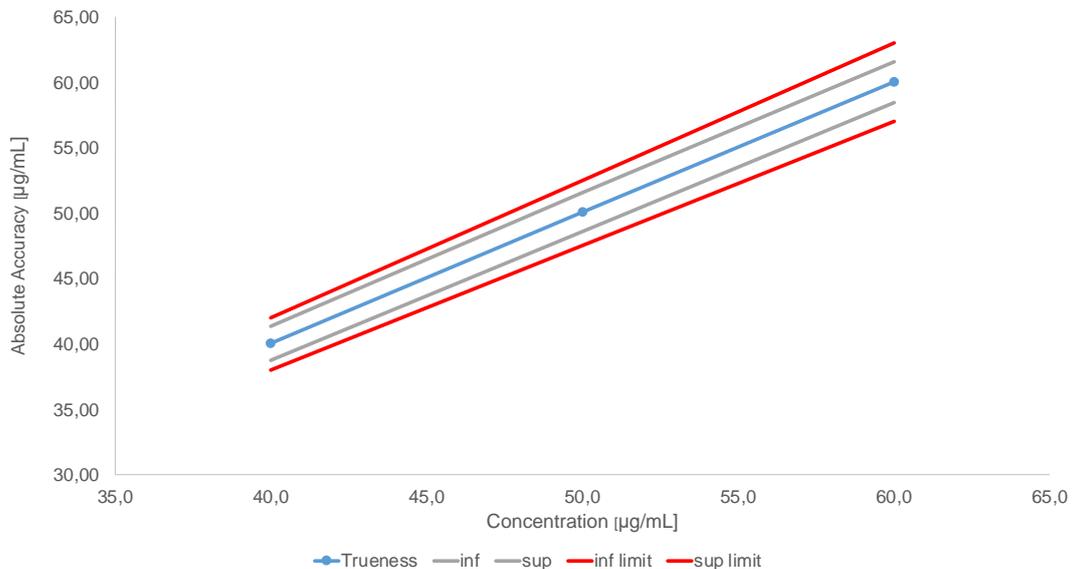
3rd Validation point - based on recovery (%)						
CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
60	98,4%	100,5%	100,7%	101,3%	100,2%	
60	97,8%	100,3%	100,5%	100,8%	99,8%	
60	98,0%	100,6%	100,7%	101,3%	100,0%	
60	97,7%	100,0%	100,7%	101,0%	99,6%	
60	98,2%	100,5%	100,6%	101,1%	100,1%	
60	97,8%	100,2%	100,5%	101,8%	99,8%	
MEAN	98,0%	100,3%	100,6%	101,2%	99,9%	
VARIANCE	9,04E-06	4,26E-06	6,43E-07	1,24E-05	4,65E-06	
N°	6	6	6	6	6	
	s2W	s2B	s2IP			
	6,20E-06	1,52E-04	1,58E-04			
	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility			
60	100,02%	0,25%	1,26%			

Parameters		N (Series x Repetitions)	30
t	2,05	Nb Series	5
df	29	Nb Repetitions	6
Risk α	0,05	Risk β	95%
		limit	5%

Relative Accuracy profile									
VALIDATION	CONCENTRATION	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility	CI	inf	sup	inf limit	sup limit
1st Validation point	40,0	100,1%	0,2%	1,6%	3%	97%	103%	95%	105%
2nd Validation point	50,0	100,2%	0,2%	1,4%	3%	97%	103%	95%	105%
3rd Validation point	60,0	100,0%	0,2%	1,3%	3%	97%	103%	95%	105%
4th Validation point	0,0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	95%	105%
5th Validation point	0,0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	95%	105%
6th Validation point	0,0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	95%	105%

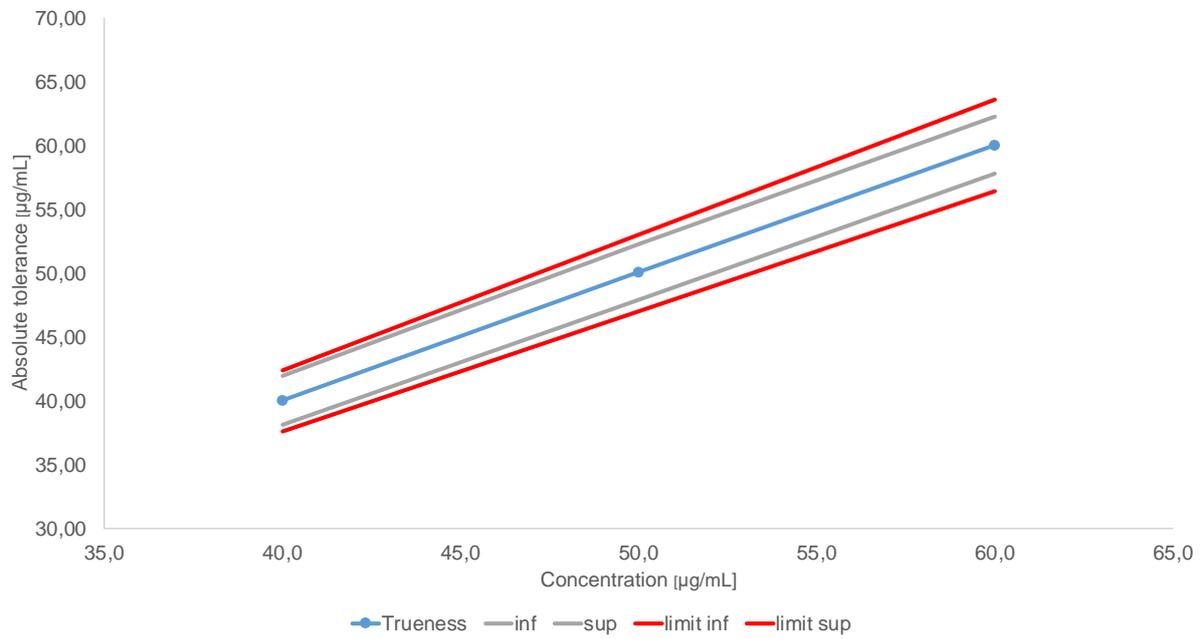
Absolute Accuracy profile									
VALIDATION	CONCENTRATION	Trueness	CI	inf	sup	inf limit	sup limit		
1st Validation point	40,0	40,04	1,31	38,73	41,35	38,00	42,00		
2nd Validation point	50,0	50,08	1,48	48,60	51,56	47,50	52,50		
3rd Validation point	60,0	60,01	1,54	58,47	61,55	57,00	63,00		

Absolute Accuracy profile



Absolute Tolerance profile										
VALIDATION	CONCENTRATION	Trueness	sP	SIT	TI	inf	sup	limit inf	limit sup	
1st Validation point	40,0	40,04	0,64	0,70	1,94	38,10	41,97	37,6	42,4	
2nd Validation point	50,0	50,08	0,72	0,79	2,18	47,93	52,26	45,6	53	
3rd Validation point	60,0	60,01	0,75	0,82	2,24	57,77	62,25	56,4	63,6	

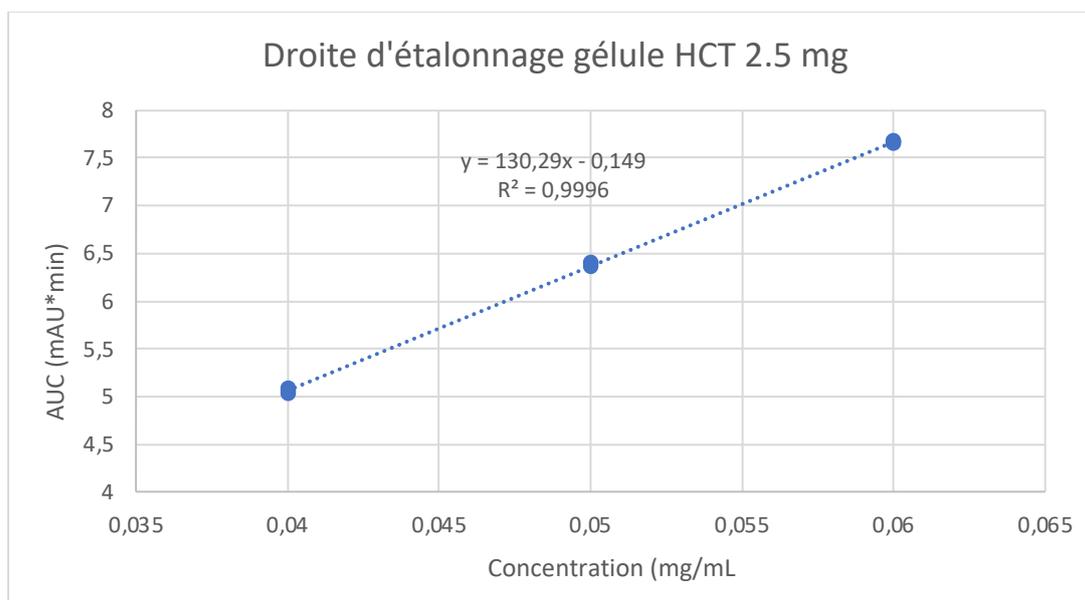
Zoom - Absolute Tolerance profile



Annexe 10 : Résultats dosage gélule HCT 2,5 mg

Test de conformité du système			
Injections	Capsule 1 (Surface)	Capsule 2 (Surface)	Capsule 3 (Surface)
1	6,3741	6,3741	6,3741
2	6,3673	6,3673	6,3673
3	6,4181	6,4181	6,4181
Moy	6,39	6,39	6,39
Écart-type	0,028	0,028	0,028
RSD%	0,43%	0,43%	0,43%
Exigence: CV% <=1%	Conforme	Conforme	Conforme

Courbes de calibration			
Exigences	Capsule 1	Capsule 2	Capsule 3
RSD% ≤ 2%	0,23%	0,23%	0,23%
	Conforme	Conforme	Conforme
r² > 0.99	0,9991	0,9991	0,9991
	Conforme	Conforme	Conforme



Lot 36845			
Echantillons			
Paramètre	Capsule 1	Capsule 2	Capsule 3
Limites d'acceptation	10	10	10
Nombre de répétitions	3	3	3
Résultats (mg/ml)			
1	2,2914	2,5464	2,5714
2	2,2967	2,5475	2,5351
3	2,3076	2,5314	2,5452
Moyenne (Moy)	2,2986	2,5418	2,5506
Écart-type	0,0083	0,0090	0,0187
CV%	0,359	0,354	0,735
IC inférieur au risque 5%	2,28	2,52	2,5
IC supérieur au risque 5%	2,32	2,56	2,6
α	0,05	0,05	0,05
t student	4,303	4,303	4,303
Exigence:			
4.5 <=moyEch <= 5.5	Conforme	Conforme	Conforme
4.5 <=ICinf <= 5.5			
4.5 <=ICSup <= 5.5			

lot 36884			
Echantillons			
Paramètre	Capsule 1	Capsule 2	Capsule 3
Limites d'acceptation	10	10	10
Nombre de répétitions	3	3	3
Résultats (mg/ml)			
1	2,3977	2,5323	2,4642
2	2,3502	2,536	2,4701
3	2,365	2,537	2,459
Moyenne (Moy)	2,3710	2,5351	2,4644
Écart-type	0,0243	0,0025	0,0056
CV%	1,025	0,098	0,225
IC inférieur au risque 5%	2,31	2,53	2,45
IC supérieur au risque 5%	2,43	2,54	2,48
α	0,05	0,05	0,05
t student	4,303	4,303	4,303
Exigence:			
4.5 <=moyEch <= 5.5	Conforme	Conforme	Conforme
4.5 <=ICinf <= 5.5			
4.5 <=ICSup <= 5.5			

lot 36887			
Echantillons			
Paramètre	Capsule 1	Capsule 2	Capsule 3
Limites d'acceptation	10	10	10
Nombre de répétitions	3	3	3
Résultats (mg/ml)			
1	2,5508	2,5487	2,4227
2	2,5114	2,5696	2,4422
3	2,5273	2,5318	2,465
Moyenne (Moy)	2,5298	2,5500	2,4433
Écart-type	0,0198	0,0189	0,0212
CV%	0,784	0,743	0,867
IC inférieur au risque 5%	2,48	2,5	2,39
IC supérieur au risque 5%	2,58	2,6	2,5
α	0,05	0,05	0,05
t student	4,303	4,303	4,303
Exigence:			
4.5 <=moyEch <= 5.5	Conforme	Conforme	Conforme
4.5 <=ICinf <= 5.5			
4.5 <=ICSup <= 5.5			

Solution de contrôle (QC)			
Paramètre	Capsule 1	Capsule 2	Capsule 3
Intervalle de confiance (%)	5	5	5
Nombre de répétitions	3	3	3
Résultats (mg/ml)			
1	1,03	1,03	1,03
2	1,03	1,03	1,03
3	1,02	1,02	1,02
Moyenne (Moy)	1,027	1,03	1,03
Écart-type	0,0063	0,0063	0,0063
CV%	0,61	0,6099	0,6099
IC inférieur au risque 5%	1,01	1,0115	1,0115
IC supérieur au risque 5%	1,04	1,0427	1,0427
Masse pesée en mg ou [] en mg/ml	1	1	1
Limite inférieure à $\pm 5\%$ de la valeur de la valeur pesée ou [] en mg/ml	0,95	0,95	0,95
Limite supérieure à $\pm 5\%$ de la valeur pesée ou [] en mg/ml	1,05	1,05	1,05
α	0,05	0,05	0,05
t student	4,303	4,303	4,303
Exigence :			
0.94962 <=MoyQC<= 1.04958	Conforme	Conforme	Conforme
0.94962 <=ICinf <= 1.04958			
0.94962 <=ICSup <= 1.04958			

Annexe 11 : Résultat validation analytique des comprimés 3D d'HCT (données brutes)

Statistics sheet for analytical method validation						
CALIBRATION						
N°	CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5
1	40	12,924000	13,057800	12,905900	13,613200	12,938900
2	40	12,881700	13,039400	12,940100	13,062800	12,926200
3	40	13,032400	13,093900	12,885000	13,150300	12,934700
4	40	13,018900	13,053000	12,909100	13,105200	12,916700
5	40	13,013400	13,097900	12,874500	13,114700	12,932300
6	40	12,934400	13,032400	12,914100	13,222400	12,905100
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16	50	15,875900	16,273200	15,960200	16,315900	16,670300
17	50	15,954500	16,186900	15,940700	16,266900	16,603000
18	50	15,836600	16,278100	15,971000	16,323100	16,651700
19	50	15,974500	16,257200	15,979700	16,277300	16,592600
20	50	15,868500	16,278600	15,957400	16,295400	16,580900
21	50	15,841400	16,271600	15,900100	16,440800	16,552900
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31	60	19,601400	19,446300	19,439200	19,533600	19,502600
32	60	19,425500	19,456200	19,402400	19,608700	19,437200
33	60	19,396400	19,533600	19,524500	19,453800	19,456900
34	60	19,458400	19,472200	19,433900	19,486600	19,527100
35	60	19,597400	19,536200	19,526200	19,493900	19,482800
36	60	19,490800	19,523500	19,528800	19,517900	19,504500
37						

VALIDATION						
N°	CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5
1	40	13,015000	13,931200	13,473900	13,613200	13,688900
2	40	13,042400	14,113800	13,549000	13,453800	13,576400
3	40	12,730000	13,327700	13,708600	13,738400	13,450700
4	40	12,710300	13,312900	13,803800	13,610400	13,358900
5	40	12,726000	13,834400	13,762700	13,509100	13,258100
6	40	12,746900	13,771500	13,765000	13,432400	13,201700
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16	50	16,019800	17,299920	16,920100	16,913100	16,601600
17	50	16,029000	17,374000	16,869200	16,820600	16,627000
18	50	16,197300	16,574700	16,990200	16,539400	16,652500
19	50	16,211600	16,553100	16,989500	16,513800	16,623700
20	50	16,108700	16,616000	16,855300	16,346000	16,547600
21	50	16,162300	16,646100	16,817200	16,376100	16,543300
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31	60	19,549200	19,875200	20,118700	19,802500	19,808900
32	60	19,605800	19,875300	19,993900	19,849100	19,731500
33	60	19,547000	20,250200	20,020600	19,980000	19,775000
34	60	19,554000	20,093200	20,085800	19,855500	19,857600
35	60	19,713900	20,485000	19,978500	19,856000	19,633300
36	60	19,824800	20,486900	19,878000	19,841900	19,643900
37						

RECALCULATED CONCENTRATION						
N°	CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5
1	40	40,49	42,72	41,97	41,32	41,92
2	40	40,58	43,29	42,20	40,82	41,57
3	40	39,62	40,85	42,69	41,72	41,19
4	40	39,56	40,80	42,98	41,31	40,91
5	40	39,61	42,42	42,85	40,99	40,60
6	40	39,67	42,23	42,86	40,75	40,43
16	50	49,70	53,20	52,46	51,79	50,80
17	50	49,73	53,43	52,31	51,50	50,88
18	50	50,24	50,94	52,68	50,60	50,95
19	50	50,29	50,88	52,67	50,52	50,87
20	50	49,97	51,07	52,27	49,99	50,63
21	50	50,14	51,16	52,15	50,09	50,62
31	60	60,51	61,20	62,20	60,96	60,58
32	60	60,69	61,21	61,82	61,10	60,34
33	60	60,51	62,37	61,90	61,52	60,47
34	60	60,53	61,88	62,10	61,12	60,73
35	60	61,02	63,10	61,77	61,13	60,04
36	60	61,36	63,11	61,47	61,08	60,07

	RECOVERY (%)	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5
1	40	101%	107%	105%	103%	105%
2	40	101%	108%	106%	102%	104%
3	40	99%	102%	107%	104%	103%
4	40	99%	102%	107%	103%	102%
5	40	99%	106%	107%	102%	102%
6	40	99%	106%	107%	102%	101%
16	50	99%	106%	105%	104%	102%
17	50	99%	107%	105%	103%	102%
18	50	100%	102%	105%	101%	102%
19	50	101%	102%	105%	101%	102%
20	50	100%	102%	105%	100%	101%
21	50	100%	102%	104%	100%	101%
31	60	101%	102%	104%	102%	101%
32	60	101%	102%	103%	102%	101%
33	60	101%	104%	103%	103%	101%
34	60	101%	103%	103%	102%	101%
35	60	102%	105%	103%	102%	100%
36	60	102%	105%	102%	102%	100%

RELATIVE BIAS (%)						
	RELATIVE BIAS (%)	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5
1	40	1%	7%	5%	3%	5%
2	40	1%	8%	6%	2%	4%
3	40	-1%	2%	7%	4%	3%
4	40	-1%	2%	7%	3%	2%
5	40	-1%	6%	7%	2%	2%
6	40	-1%	6%	7%	2%	1%
16	50	-1%	6%	5%	4%	2%
17	50	-1%	7%	5%	3%	2%
18	50	0%	2%	5%	1%	2%
19	50	1%	2%	5%	1%	2%
20	50	0%	2%	5%	0%	1%
21	50	0%	2%	4%	0%	1%
31	60	1%	2%	4%	2%	1%
32	60	1%	2%	3%	2%	1%
33	60	1%	4%	3%	3%	1%
34	60	1%	3%	3%	2%	1%
35	60	2%	5%	3%	2%	0%
36	60	2%	5%	2%	2%	0%

1st Validation point - based on recovery (%)						
CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
40	101,2%	106,8%	104,9%	103,3%	104,8%	
40	101,4%	108,2%	105,5%	102,0%	103,9%	
40	99,0%	102,1%	106,7%	104,3%	103,0%	
40	98,9%	102,0%	107,4%	103,3%	102,3%	
40	99,0%	106,1%	107,1%	102,5%	101,5%	
40	99,2%	105,6%	107,2%	101,9%	101,1%	
MEAN	99,8%	105,1%	106,5%	102,9%	102,8%	
VARIANCE	1,42E-04	6,46E-04	1,04E-04	8,47E-05	2,04E-04	
N°	6	6	6	6	6	
	s2W	s2B	s2IP			
	2,36E-04	6,14E-04	8,50E-04			
	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility			
40	103,41%	1,54%	2,92E-02			

2nd Validation point - based on recovery (%)						
CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
50	99,4%	106,4%	104,9%	103,6%	101,6%	
50	99,5%	106,9%	104,6%	103,0%	101,8%	
50	100,5%	101,9%	105,4%	101,2%	101,9%	
50	100,6%	101,8%	105,3%	101,0%	101,7%	
50	99,9%	102,1%	104,5%	100,0%	101,3%	
50	100,3%	102,3%	104,3%	100,2%	101,2%	
MEAN	100,0%	103,6%	104,8%	101,5%	101,6%	
VARIANCE	2,60E-05	5,70E-04	1,93E-05	2,18E-04	7,44E-06	
N°	6	6	6	6	6	
	s2W	s2B	s2IP			
	1,68E-04	3,33E-04	5,01E-04			
50	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility			
	102,30%	1,30%	2,24%			

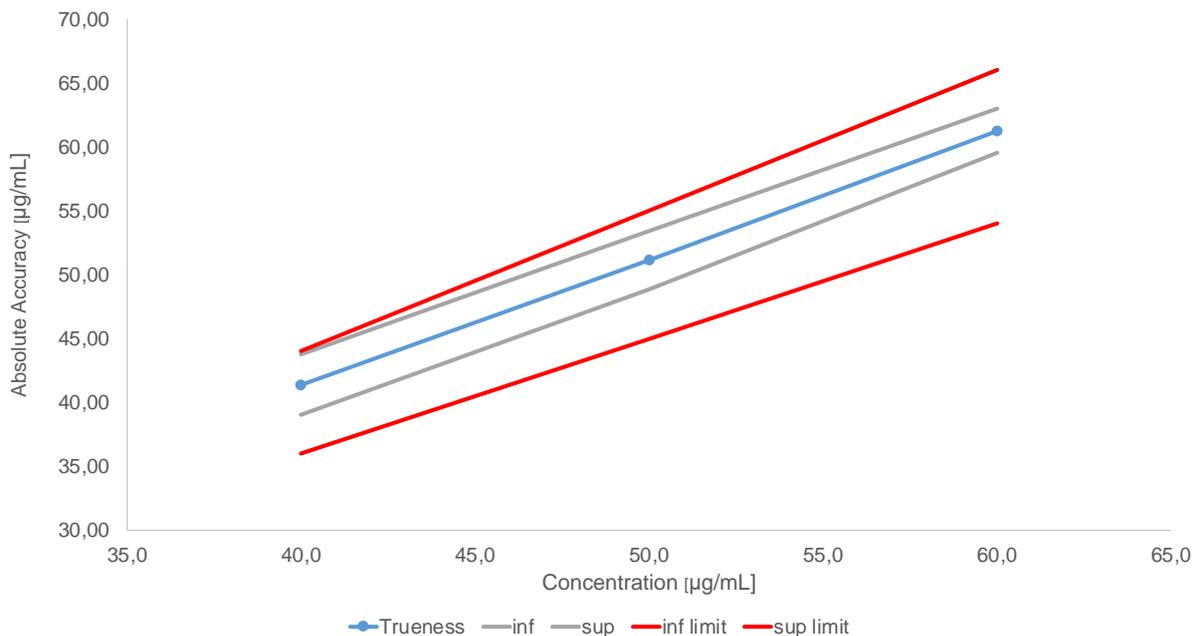
3rd Validation point - based on recovery (%)						
CONCENTRATION	serie 1	serie 2	serie 3	serie 4	serie 5	
60	100,9%	102,0%	103,7%	101,6%	101,0%	
60	101,1%	102,0%	103,0%	101,8%	100,6%	
60	100,8%	104,0%	103,2%	102,5%	100,8%	
60	100,9%	103,1%	103,5%	101,9%	101,2%	
60	101,7%	105,2%	103,0%	101,9%	100,1%	
60	102,3%	105,2%	102,4%	101,8%	100,1%	
MEAN	101,3%	103,6%	103,1%	101,9%	100,6%	
VARIANCE	3,38E-05	2,07E-04	1,87E-05	1,01E-05	2,09E-05	
N°	6	6	6	6	6	
	s2W	s2B	s2IP			
	5,81E-05	1,43E-04	2,02E-04			
60	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility			
	102,10%	0,76%	1,42%			

Parameters		N (Series x Repetitions)	
t	2,03	Nb Series	6
df	35	Nb Repetitions	6
Risk α	0,05	Risk β	95%
		limit	5%

Relative Accuracy profile									
VALIDATION	CONCENTRATION	Trueness	RSDr - Repeatability	RSDR - Reproducibility	CI	inf	sup	inf limit	sup limit
1st Validation point	40,0	103,4%	1,5%	2,2%	6%	97%	105%	90%	110%
2nd Validation point	50,0	102,3%	1,3%	2,2%	5%	98%	107%	90%	110%
3rd Validation point	60,0	102,1%	0,8%	1,4%	3%	99%	105%	90%	110%

Absolute Accuracy profile								
VALIDATION	CONCENTRATION	Trueness	CI	inf	sup	inf limit	sup limit	
1st Validation point	40,0	41,36	2,37	39,00	43,73	36,00	44,00	
2nd Validation point	50,0	51,15	2,27	48,88	53,42	45,00	55,00	
3rd Validation point	60,0	61,26	1,73	59,53	62,99	54,00	66,00	

Absolute Accuracy profile



Absolute Tolerance profile									
VALIDATION	CONCENTRATION	Trueness	sP	SIT	T1	inf	sup	limit inf	limit sup
1st Validation point	40,0	41,38	1,17	1,24	2,84	38,53	44,20	36,0	44
2nd Validation point	50,0	51,15	1,12	1,18	2,86	48,49	53,81	46,0	55
3rd Validation point	60,0	61,28	0,85	0,90	2,06	59,20	63,33	54,0	66

Zoom - Absolute Tolerance profile

