

Fabrication de comprimés et de solutions orales à base de zinc

Directives à l'intention des responsables de programmes et
de l'industrie pharmaceutique



Fabrication de comprimés et de solutions orales à base de zinc

Directives à l'intention des responsables de programmes et
de l'industrie pharmaceutique



Organisation
mondiale de la Santé



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



JOHNS HOPKINS
BLOOMBERG
SCHOOL of PUBLIC HEALTH



Organisation
mondiale de la Santé

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS:

Fabrication de comprimés et de solutions orales à base de zinc : directives à l'intention des responsables de programmes et de l'industrie pharmaceutique.

1.Zinc - normes. 2.Zinc - usage thérapeutique. 3.Diarrhée - chimiothérapie. 4.Enfant. 5.Ligne directrice. I.Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 259494 2

(NLM classification: WS 312)

© **Organisation mondiale de la Santé 2008**

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS - que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale - doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé par le Service de Production des Documents de l'OMS, Genève, Suisse.

Remerciements

Les présentes directives ont été élaborées par le Dr Abdelkrim Smine et le Dr Joyce Primo-Carpenter de l'United States Pharmacopeia Drug Quality and Information Program (USP DQI) et le Dr Olivier Fontaine du Département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent (CAH) de l'Organisation mondiale de la Santé, en collaboration avec la « Zinc Task Force » (ZTF). La ZTF comprenait des représentants du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international (USAID), de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de la John Hopkins Bloomberg School of Public Health, et bénéficiait de l'aide de la Fondation Bill et Melinda Gates.

Nous tenons tout particulièrement à remercier M. P. S. Jakobsen (UNICEF, Copenhague), Mme M. L. Rabouhans (OMS, Genève) et M. M. M. Sesay (UNICEF, Copenhague) pour leur contribution majeure à l'élaboration du présent document et pour leur examen et leurs commentaires des divers projets. Nous souhaitons en outre exprimer notre reconnaissance à l'USP DQI pour l'édition de ce document.

Définitions

Déshydratation	Perte par l'organisme d'eau et de sels dissous, résultant par exemple d'une diarrhée.
Réhydratation	Correction de la déshydratation.
Thérapie par réhydratation orale (TRO)	Administration d'un fluide par la bouche pour prévenir ou compenser la déshydratation résultant d'une diarrhée.
Solution saline pour réhydratation orale (SRO)	En particulier, la nouvelle formule complète OMS/UNICEF.

Table des matières

1. Introduction	1
2. Spécifications communes aux comprimés et aux solutions orales	2
2.1 Ingrédients et procédés	2
2.1.1 Matière de départ	2
2.1.2 Zinc	2
2.1.3 Edulcorants et agents de sapidité	3
2.2 Dosage	3
2.3 Identification	4
2.3.1 Solutions	4
2.3.2 Tests d'identification	4
2.4 Dosage	4
2.4.1 Dosage des comprimés	5
2.4.2 Dosage des solutions orales	5
2.5 Conditionnement et conservation	5
2.6 Etiquetage	5
3. Spécifications additionnelles s'appliquant aux comprimés de zinc	7
3.1 Dispersibilité des comprimés de zinc	7
3.2 Uniformité de la teneur	7
4. Spécifications supplémentaires s'appliquant aux solutions orales de zinc	9
4.1 pH	9
4.2 Masse volumique	9
5. Acceptabilité des comprimés et des solutions orales à base de zinc	10
5.1 Masquage du goût	10
5.2 Evaluation de l'acceptabilité et de l'observance du traitement	10
6. Autres considérations	11
6.1 Formulation et fabrication du produit	11
6.2 Homologation du produit	11
6.3 Inclusion du zinc dans la liste nationale des médicaments essentiels	12
6.4 Surveillance après la mise sur le marché et pharmacovigilance	12
6.4.1 Réactions indésirables au médicament	12
6.4.2 Notification des réactions indésirables	13
6.5 Assurance de la qualité pour l'achat de comprimés et de solutions orales à base de zinc	14

ANNEXE 1 : Spécifications s'appliquant aux produits à base de zinc destinés à la prise en charge de la diarrhée	15
ANNEXE 2 : Monographie USP pour les comprimés à base de sulfate de zinc	16
ANNEXE 3 : Monographie USP pour les solutions orales à base de sulfate de zinc	18
ANNEXE 4 : Désintégration	19
ANNEXE 5 : pH	21
ANNEXE 6 : Masse volumique	24
ANNEXE 7 : Evaluation qualitative du goût par un groupe de goûteurs	25
ANNEXE 8 : Conception de l'étude d'acceptabilité	29

Introduction

L'OMS et l'UNICEF ont publié une révision de leurs recommandations pour la prise en charge intégrée des diarrhées qui vise à réduire fortement le nombre de décès dus à ces affections. Ces nouvelles recommandations prennent en compte deux avancées récentes notables : la démonstration de l'efficacité accrue d'une nouvelle formulation de SRO moins concentrée en glucose et en sel et le succès de la supplémentation par du zinc en appoint de la thérapie par réhydratation orale dans la prise en charge des maladies diarrhéiques.¹

Pour que ces recommandations deviennent effectives, il importe d'encourager l'industrie à fabriquer des formulations à base de zinc dont ce métal soit le seul ingrédient actif. De nombreux produits vitaminés et d'autres compléments nutritionnels contenant du zinc sont disponibles dans le commerce. Cependant, il est rare que ces produits contiennent le dosage de zinc recommandé. C'est pourquoi il est nécessaire de disposer d'un produit ne contenant que du zinc. Ce produit doit être formulé de manière à masquer son fort arrière-goût métallique et à le rendre ainsi plus acceptable pour les enfants. Les formulations de sel de zinc administrables aux enfants pourront être des solutions orales ou des comprimés. Les spécifications des produits à base de zinc destinés à la prise en charge de la diarrhée sont présentées à l'annexe 1.

Toutes les organisations participant à l'achat de comprimés ou de solutions orales à base de zinc devront se procurer ces produits auprès de sources fiables telles que les entreprises présélectionnées pour la fabrication de comprimés de zinc et de solutions orales recensées dans la liste des fournisseurs de l'UNICEF et celles pouvant fournir des preuves de la qualité de leurs produits. Lorsque des organisations émettent un appel d'offres concernant des produits à base de zinc, cet appel doit clairement indiquer les spécifications de qualité imposées à ces produits, telles que mentionnées dans l'annexe 1. En outre, les comprimés de sulfate de zinc et les solutions orales de sulfate de zinc doivent satisfaire les spécifications des monographies de la pharmacopée relatives aux comprimés de sulfate de zinc et/ou aux solutions orales de sulfate de zinc (voir monographies USP en annexes 2 et 3). Des monographies sur les comprimés de sulfate de zinc et les solutions orales de sulfate de zinc sont aussi en cours de développement en vue de leur intégration à la Pharmacopée internationale.

Les présentes directives ont été élaborées pour aider les décideurs et les responsables de programmes dans la sélection et l'achat de produits à base de zinc de qualité (comprimés et solutions orales à base de zinc), destinés à prévenir et à traiter la diarrhée chez les enfants de moins de cinq ans. Ces directives peuvent aussi être employées par l'industrie pharmaceutique pour mettre au point des produits à base de zinc de qualité.

¹ Déclaration commune de l'OMS et de l'UNICEF. Prise en charge clinique de la diarrhée aiguë. WHO/FCH/CAH/04.7, mai 2004. http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/Acute_Diarrhoea.fr.pdf.

2

Spécifications communes aux comprimés et aux solutions orales

Encadré 1 : Aspects relatifs à la sécurité

Nombre de pays en développement sont totalement tributaires des importations de matières de départ pour la production locale de médicaments essentiels et génériques. Ces matières de départ changent parfois de propriétaires un grand nombre de fois avant de parvenir au fabricant ou à l'assembleur du produit final, d'où des possibilités nombreuses, tout au long de la chaîne de distribution et de commercialisation, que ces matières soient réétiquetées. Il est donc possible que les produits chimiques et les matières premières nécessaires à la fabrication du produit pharmaceutique subissent une contamination ou un changement d'identité comme conséquence d'un incident ou d'une négligence, voire parfois d'une fraude.

Les accidents résultant d'une contamination font le plus souvent intervenir du diéthylèneglycol, produit actuellement considéré comme à l'origine de centaines de décès évitables de par le monde.¹ L'ingestion de diéthylèneglycol entraîne souvent la mort par insuffisance rénale. En Haïti, en 1996, près de 100 enfants sont morts après avoir pris un sirop pédiatrique contenant du glycérol contaminé par du diéthylèneglycol. D'autres accidents se sont produits en 1998 à Gurgaon en Inde, ainsi qu'en 2006 au Panama.

¹ Jagvir Singhi, A. K. Dutta, Shashi Khare, N. K. Dubey, A. K. Harit, N. K. Jain, T. C. Wadhwa, S. R. Gupta, A. C. Dhariwal, D. C. Jain, Rajesh Bhatia, Jotna Sokhey. Intoxication par le diéthylèneglycol à Gurgaon (Inde) en 1998. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 2001, 79 : 88-95.

Les comprimés et les solutions orales à base de zinc doivent être fabriqués conformément aux principes reconnus des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et à partir d'ingrédients répondant à des spécifications destinées à garantir la conformité des produits finaux aux monographies tirées du compendium (voir annexes 2 et 3). Pour en savoir plus sur les procédures de fabrication, le lecteur pourra consulter le document « Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles », OMS, Série de Rapports techniques, N° 908, 2003, annexe 4, pp. 37-89 (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf). Il trouvera également des informations sur le stockage dans le document intitulé « Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals », OMS, Série de Rapports techniques, N° 908, 2003, annexe 9, pp. 125-136 (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_908.pdf).

2.1 Ingrédients et procédés

2.1.1 Matières de départ

Les matières de départ sont définies comme les matières participant à la fabrication d'un produit pharmaceutique ou comme celles entrant en contact avec le produit pendant sa fabrication. Il peut s'agir de matières premières, d'ingrédients actifs ou inactifs, d'excipients, d'agents propulseurs ou de matériaux du récipient ou de l'emballage. L'un des principes importants des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les produits pharmaceutiques consiste à s'assurer de la qualité de toutes les matières de départ. La nécessité de mesures analytiques pour contrôler cette qualité est justifiée en détail dans la partie 14 des BPF de l'OMS précédemment mentionnées. Ne pouvoir s'assurer que les matières de départ ont la qualité requise peut avoir des conséquences très graves (voir l'encadré intitulé Aspects relatifs à la sécurité).

2.1.2 Zinc

Le zinc contenu dans les comprimés ou les solutions orales à base de zinc peut être sous forme de sulfate, de gluconate ou d'acétate, tous ces sels de zinc étant solubles dans l'eau. Le plus largement utilisé des trois est le sulfate de zinc, car c'est aussi le moins onéreux. Des essais cliniques visant à évaluer l'efficacité d'une supplémentation en zinc dans la prise en charge de la diarrhée ont été

effectués avec ces trois sels de zinc et n'ont révélé aucune différence d'efficacité entre eux. Ils doivent donc être considérés comme également efficaces. Néanmoins, le sulfate de zinc étant le sel de zinc le plus largement employé, le présent document porte principalement sur les produits à base de zinc sous forme de sulfate.

■ **Sulfate de zinc, monohydraté**

Formule moléculaire	$ZnH_2SO_4 \cdot H_2O$
Masse moléculaire relative	179,46
Nom chimique	sulfate de zinc, monohydraté

La qualité de l'ingrédient actif doit être conforme à la monographie relative à la substance concernée.¹

2.1.3 Edulcorants et agents de sapidité

Pour être plus facilement acceptables, les comprimés et les solutions orales à base de zinc peuvent contenir un ou plusieurs édulcorants ou agents de sapidité. L'étiquetage doit comporter le ou les noms et la ou les quantités de l'ensemble des substances ajoutées. Ces substances ajoutées ne doivent pas :

- être nocives en les quantités utilisées,
- être présentes en des quantités supérieures aux quantités minimales nécessaires pour obtenir l'effet recherché, ou
- nuire à la biodisponibilité, à l'efficacité thérapeutique ou à l'innocuité de la préparation,
- interférer avec les tests et les essais servant à vérifier la conformité du produit aux exigences de la pharmacopée.

2.2 Dosage

Le dosage désigne la quantité prescrite d'ingrédient actif contenue dans un seul comprimé ou dans un volume spécifié de solution orale. Il est possible de contrôler le dosage par l'épreuve décrite ci-après.

Les comprimés peuvent contenir 10 ou 20 mg de zinc et la teneur en zinc des solutions orales peut aller jusqu'à 10 mg/5 ml. On choisit le dosage de manière à faciliter l'observance du traitement par le malade et à prendre en compte d'autres aspects tels que le prix, les conditions de délivrance et la durée de ce traitement (10 ou 14 jours). Dans un pays donné, il est préférable qu'un dosage seulement soit disponible pour les comprimés et les solutions orales afin d'éviter des erreurs de posologie. Si l'on décide d'utiliser des comprimés de zinc dosés à 10 mg, il faudra administrer deux comprimés par jour aux enfants de plus de 6 mois. Si l'on opte pour des comprimés dosés à 20 mg, les enfants plus jeunes devront prendre un demi-comprimé par jour et les comprimés devront donc être sécables pour faciliter leur division.

Dans le cas des solutions orales, en raison de la difficulté pour mesurer avec précision une petite demi-cuillère de solution, il est recommandé d'utiliser une solution orale contenant 10 mg de zinc élémentaire pour 5 ml, c'est-à-dire par petite cuillère de solution. Les enfants de moins de 6 mois recevront donc une petite cuillère de solution orale, tandis que les enfants plus âgés en recevront deux.

Il est très important de préciser le dosage voulu lors de l'achat.

¹ Zinc sulfate. The United States Pharmacopeia USP 26, 2003, pp. 1958-59.

2.3 Identification

Le test d'identification permet de vérifier l'identité de la substance indiquée sur l'étiquette. Conformément aux monographies USP (annexes 2 et 3), l'identité du sulfate de zinc peut être vérifiée par les deux tests décrits dans les parties 2.3.2.1 et 2.3.2.2 ci-après, qui utilisent des réactions colorimétriques simples et rapides.

2.3.1 Solutions

- *Solution de test* – Dissolvez dans de l'eau une certaine quantité de comprimés réduits en poudre ou diluez dans de l'eau une petite quantité de solution orale, de manière à obtenir une solution contenant environ 0,05 g de sulfate de zinc par ml.
- *Solution de glycérine* – Mélangez de la glycérine et de l'eau dans un rapport 85:15.
- *Solution de sulfure de sodium* – Dissolvez 12 g de sulfure de sodium par chauffage dans 45 ml d'un mélange d'eau et de solution de glycérine dans un rapport 10:29, laissez refroidir et diluez à 100 ml avec le même mélange de solvants. La solution obtenue doit être incolore.
- *Solution d'acide chlorhydrique* – Transférez 20 g d'acide chlorhydrique dans une fiole jaugée de 100 ml, diluez au volume de la fiole avec le même solvant et mélangez.
- *Solution de chlorure de baryum* – Placez 61 g de chlorure de baryum dans une fiole jaugée de 1000 ml, dissolvez avec de l'eau, diluez au volume de la fiole avec le même mélange de solvants et mélangez.
- *Solution d'hydroxyde de sodium* – Introduisez 42 g d'hydroxyde de sodium dans une fiole jaugée de 100 ml, diluez au volume de la fiole avec de l'eau et mélangez.
- *Solution de chlorure d'ammonium* – Introduisez 107 g de chlorure d'ammonium dans une fiole jaugée, diluez au volume de la fiole avec de l'eau et mélangez.

2.3.2 Tests d'identification

2.3.2.1 Sulfate

A 5 ml de la *solution de test*, ajoutez 1 ml de *solution d'acide chlorhydrique* et 1 ml de *solution de chlorure de baryum*. Il apparaît un précipité blanc.

2.3.2.2 Zinc

A 5 ml de *solution de test*, ajoutez 0,2 ml de *solution d'hydroxyde de sodium*. Il apparaît un précipité blanc. Ajoutez encore 2 ml de *solution d'hydroxyde de sodium* et ce précipité se dissout. Ajoutez 10 ml de *solution de chlorure d'ammonium*, la solution reste claire. Ajoutez encore 0,1 ml de *solution de sulfure de sodium* et un précipité blanc se forme.

2.4 Dosage

On pratique des dosages pour confirmer la teneur mentionnée par l'étiquetage. Par exemple, si l'étiquetage de l'emballage indique 20 milligrammes (mg) de zinc élémentaire pour les comprimés ou 10 mg de zinc élémentaire/5 ml pour les solutions orales, le dosage doit confirmer que la valeur obtenue n'est pas inférieure à 95 % et pas supérieure à 105 % de la teneur revendiquée pour les comprimés et n'est pas inférieure à 90 % et pas supérieure à 110 % pour les solutions orales.

2.4.1 Dosage des comprimés

Pesez et broyez finement au moins 20 comprimés. Introduisez une partie pesée exactement de la poudre obtenue, équivalente à **90 mg de zinc**, dans une fiole jaugée de 200 ml. Dissolvez cette fraction de la poudre dans 15 ml d'acide acétique dilué et procédez à une sonication pendant 15 minutes. Diluez à 200 ml avec de l'eau et mélangez. Ajoutez à la solution 50 mg d'orangé de xylénol et mélangez. Neutralisez la solution avec 2 g environ de méthénamine jusqu'à ce qu'elle vire au rose violacé. Titrez avec de l'édétate disodique 0,1 M VS (EDTA) **jusqu'à ce que la couleur de la solution passe au jaune**.

Chaque ml d'édétate disodique 0,1 M VS équivaut à 17,946 mg de sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ou à 6,53 mg de zinc élémentaire.

2.4.2 Dosage des solutions orales

Introduisez dans une fiole de 250 ml un volume mesuré exactement de solution orale de zinc, équivalent à environ **99 mg de zinc**. Ajoutez 50 ml d'eau et 10 ml de tampon ammoniac-chlorure d'ammonium TS et 0,3 ml de criochrome noir TS, puis titrez avec de l'édétate disodique 0,05 M VS, jusqu'à ce que la solution vire au vert.

Chaque ml d'édétate disodique 0,05 M équivaut à 8,973 mg de sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ou à 3,27 mg de zinc élémentaire.

2.5 Conditionnement et conservation

Les comprimés de sulfate de zinc et les solutions orales de zinc doivent être conservés dans des récipients hermétiquement clos. Un récipient hermétiquement clos est par définition un récipient capable de protéger son contenu de toute pénétration de matière étrangère et de toute perte de substance lorsqu'il est soumis aux conditions ordinaires ou habituelles de manipulation, d'expédition, de stockage et de distribution.

En raison de la sensibilité à l'eau des comprimés dispersibles, c'est le conditionnement sous plaquette thermoformée qui semble convenir le mieux pour cette formulation. Les comprimés à base de zinc ne doivent pas être conservés dans des bouchons ou autres récipients multidoses similaires, car ils seraient exposés à l'humidité à chaque ouverture du récipient et pourraient commencer à se désagréger. Les comprimés de sulfate de zinc doivent être conservés selon les instructions du fabricant.

Les solutions orales de sulfate de zinc doivent être maintenues dans un récipient hermétiquement clos. Elles doivent en outre être protégées de la lumière et conservées selon les instructions du fabricant.

Les solutions de zinc sont moins stables que les formes galéniques solides et donc plus difficiles qu'elles à conserver correctement dans les pays en développement. Il est donc nécessaire d'étudier la stabilité des solutions orales de zinc à la température des locaux de stockage du pays concerné pour démontrer la possibilité de les entreposer à une telle température.

2.6 Etiquetage

L'étiquetage désigne toutes les étiquettes et autres indications textuelles ou graphiques imprimées sur le contenant d'un article ou sur son emballage ou son emballage. Il doit indiquer le nom et la quantité de l'ingrédient actif, le numéro de lot, la date de péremption, le nom et l'adresse du fabricant, le nombre d'unités par emballage et la forme galénique. La notice jointe et/ou l'emballage

doivent comporter des informations pertinentes telles que les instructions d'utilisation, les teneurs en l'ensemble des ingrédients, les effets indésirables, les contre-indications, les conditions de stockage, etc. Même si l'on ajoute des dessins ou tout autre modèle pour faciliter l'observance du traitement et la prise du médicament, les informations requises par les BPF, telles que date de péremption, numéro de lot, dosage, nombre d'unités et forme galénique, doivent toujours être imprimées clairement sur l'emballage secondaire.

La teneur en zinc mentionnée sur l'étiquetage des comprimés et des solutions orales à base de zinc doit être exprimée en sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ou en zinc élémentaire.

Spécifications additionnelles s'appliquant aux comprimés de zinc

3.1 Dispersibilité des comprimés de zinc

Ce traitement étant destiné aux nourrissons et aux jeunes enfants, les comprimés de zinc doivent être dispersibles. La désagrégation d'un comprimé de zinc dans un petit volume (5 ml) d'eau ou de lait maternel doit s'effectuer **en moins d'une minute**. La désagrégation est totale lorsqu'il ne reste plus aucun fragment solide du comprimé. Les sels de zinc précédemment recommandés étant hautement solubles dans l'eau, on peut considérer que le sel de zinc est complètement dissous une fois que le comprimé est totalement désagrégé. Il faut donc s'assurer que le temps de désagrégation des comprimés de zinc est correct, et les agences chargées de l'approvisionnement doivent contrôler les données de désagrégation figurant dans les certificats d'analyse.

D'après la monographie USP, la désagrégation des comprimés de zinc doit s'achever en moins d'une minute. On peut déterminer le temps de désagrégation en appliquant la méthode d'essai décrite en annexe 4 de la monographie USP, qui comprend aussi les spécifications et un schéma coté de l'appareillage nécessaire à cet essai.

Pour les comprimés non enrobés, l'essai s'effectue comme suit :

- Introduisez une unité posologique dans chacun des six tubes de l'appareil de désagrégation en utilisant de l'eau à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Après une minute, retirez le panier de l'eau et observez les comprimés.
- Les six comprimés doivent s'être tous entièrement désagrégés en l'espace d'une minute.
- Si, au bout d'une minute, un ou deux comprimés ne sont pas totalement dissous, l'essai doit être réitéré sur 12 autres comprimés.
- Les résultats de cet essai sont considérés comme satisfaisants lorsque 16 comprimés au moins sur 18 testés au total se sont entièrement désagrégés en l'espace d'une minute.

3.2 Uniformité de la teneur

Dans le cas des formes galéniques comme les comprimés, il faut évaluer l'uniformité de la teneur, c'est à dire vérifier que la quantité d'ingrédient actif contenue dans chaque comprimé se situe dans des limites acceptables par rapport à la valeur moyenne. L'écart entre le résultat du test de dosage, déterminé sur un échantillon constitué à partir de 20 comprimés (voir partie 2.4), et la teneur revendiquée par l'étiquetage doit rester dans des limites acceptables. Les limites d'uniformité ci-après s'appliquent en revanche à la teneur en zinc d'un seul comprimé par rapport à la teneur moyenne.

Dans le cas de comprimés à base de sulfate de zinc, on évalue l'uniformité de la teneur en mesurant individuellement la teneur de 10 comprimés par la méthode de titrage utilisée dans le test de dosage précédemment décrit. Si, dans ce test de dosage, on réduit en poudre pas moins de 20 comprimés et on utilise seulement une partie de la poudre obtenue pour préparer une solution de sulfate de zinc, dans le test d'uniformité de la teneur, on réduit en poudre chacun des comprimés

et on prépare séparément une solution de sulfate de zinc à partir de la poudre obtenue. On estime ensuite la teneur de chaque comprimé par la méthode utilisant un indicateur coloré (à l'EDTA) décrite dans la partie 2.4.1. La quantité de zinc déterminée par titrage pour chaque comprimé ne doit pas s'écarter de plus de 15 % de la quantité moyenne d'ingrédient actif. Toutefois, si pour un comprimé, la quantité de zinc contenue s'écarter de plus de 15 %, mais de moins de 25 %, de la teneur moyenne en ingrédient actif, on analysera 20 autres comprimés tirés du même échantillon de départ que les 10 premiers comprimés. La préparation testée ne satisfait au test d'uniformité que si le nombre de comprimés pour lesquels la quantité de zinc trouvée s'écarter de plus de 15 % de la teneur moyenne ne dépasse pas un comprimé sur 30. Aucun comprimé ne doit présenter une teneur en zinc s'écarter de plus de 25 % de la teneur moyenne.

Spécifications supplémentaires s'appliquant aux solutions orales de zinc

4.1 pH

Le pH mesure l'acidité ou l'alcalinité d'une solution. Un pH de 7 est considéré comme neutre. Une valeur du pH inférieure à 7 indique que la solution est acide, tandis qu'une valeur supérieure à 7 signifie qu'elle est alcaline. Pour être conforme aux spécifications de la monographie USP, le pH de la solution de sulfate de zinc doit être compris entre 2,5 et 4,5. La méthode de mesure du pH des solutions pharmaceutiques et les instruments nécessaires à cette mesure sont décrits en détail à l'annexe 5. La mesure du pH est une épreuve largement pratiquée dans les laboratoires de contrôle de la qualité des médicaments. On détermine le pH à l'aide d'un potentiomètre adapté et convenablement étalonné (pH-mètre), capable d'indiquer la valeur du pH avec une précision de 0,02 unité de pH, à l'aide d'une électrode indicatrice sensible à l'activité de l'ion hydrogène. Le pH doit être mesuré à une température de $25^{\circ}\text{C} \pm 0,02^{\circ}\text{C}$. Le pH-mètre doit être étalonné au moyen de solutions tampons certifiées du commerce, dont le pH est connu avec une précision de 0,01 unité de pH. Si le pH de la solution de zinc se situe à l'extérieur de la plage indiquée dans la monographie, il est possible que la stabilité ou le goût du produit en soient affectés.

4.2 Masse volumique

La masse volumique est une mesure comparative de la masse d'une substance par rapport à celle du même volume d'eau. Selon la monographie USP, la masse volumique de la solution orale de sulfate de zinc doit être comprise entre 1,18 et 1,24 (voir annexe 3). Sauf mention contraire, la masse volumique d'un liquide désigne le rapport du poids de ce liquide dans l'air à 25°C à celui d'un volume égal d'eau à la même température. On peut effectuer cette mesure en pesant le liquide testé et un volume d'eau identique dans un récipient spécial (ressemblant à un flacon), appelé pycnomètre à température constante.

- Prenez un pycnomètre sec et nettoyé avec grand soin, qui aura été préalablement calibré en déterminant son poids à vide, puis après l'avoir complètement rempli avec de l'eau récemment bouillie, dont la température est maintenue à 25°C . Soustrayez le poids du pycnomètre vide de celui du pycnomètre rempli d'eau pour obtenir le poids d'eau à 25°C (P_e).
- Ajustez la température du liquide à tester à environ 20°C et remplissez complètement le pycnomètre avec ce liquide.
- Ajustez ensuite la température du pycnomètre plein à 25°C , éliminez tout excès éventuel de liquide et pesez le pycnomètre. Soustrayez le poids du pycnomètre vide de celui du pycnomètre plein de liquide testé, afin d'obtenir le poids du liquide testé à 25°C (P_l).
- On détermine la masse volumique en divisant le poids de liquide testé contenu dans le pycnomètre par le poids d'eau contenu dans ce même récipient, ces mesures étant toutes deux effectuées à 25°C .

$$\tilde{n} = P_l/P_e$$

5

Acceptabilité des comprimés et des solutions orales à base de zinc

5.1 Masquage du goût

Les sels de zinc hydrosolubles ont un fort arrière-goût métallique et les enfants refuseront de prendre ce médicament tant que cet arrière-goût ne sera pas complètement masqué.

Cependant, cette propriété organoleptique des médicaments n'est pas une spécification courante des monographies de la pharmacopée, car le goût ne peut être évalué qu'en goûtant le médicament. Le Comité des Produits médicaux à Usage humain de l'Agence européenne du Médicament a publié un guide succinct expliquant comment évaluer le goût d'un médicament (voir annexe 7). Ce guide peut être utile aux fabricants ayant l'intention de développer des produits à base de zinc pour traiter la diarrhée chez l'enfant.

Pendant la procédure d'achat, il convient d'évaluer le masquage de l'arrière-goût des produits à base de zinc (comprimés ou solutions orales) qu'on envisage d'acquérir en faisant goûter ces produits à des mères et à certains enfants pour s'assurer de leur acceptabilité et de l'efficacité du masquage. Pour l'observance du traitement par les enfants, il est très important que les produits soient d'abord acceptés par les mères.

Le masquage du goût s'effectue souvent par adjonction au produit d'arômes de fruits. Les organismes d'achat doivent cependant garder à l'esprit que ce produit est destiné à des enfants qui n'accepteront pas le goût de certains fruits s'ils n'ont pas l'habitude d'en manger. Les agents de sapidité ou les édulcorants ajoutés doivent être d'usage courant dans les zones où le produit sera utilisé.

Les organismes d'achat doivent aussi examiner les résultats de tout essai de goût éventuellement réalisé par le fabricant de comprimés ou de solutions orales à base de zinc.

5.2 Evaluation de l'acceptabilité et de l'observance du traitement

Pour que le zinc soit pleinement efficace dans la prévention et le traitement de la diarrhée, il est essentiel que le schéma thérapeutique soit suivi pendant 10 à 14 jours. Néanmoins, on ne pourra obtenir l'observance de traitement que si les produits à base de zinc préconisés pour la prise en charge des diarrhées sont acceptables pour les nourrissons et les jeunes enfants.

Il est ainsi fortement conseillé d'évaluer par une méthode standard l'acceptabilité de tous les produits à base de zinc que l'on envisage d'utiliser pour la prise en charge de la diarrhée. Une telle méthode (voir annexe 8) devrait permettre une détermination précise de la proportion d'enfants ayant reçu du zinc sur une durée considérée comme satisfaisante. A titre de recommandation générale, on peut considérer un traitement comme bien accepté si 70 % au moins des enfants prennent 80 % du traitement prescrit.

Autres considérations

6.1 Formulation et fabrication du produit

Pour la prise en charge des diarrhées, il est recommandé d'utiliser un produit **ne** contenant **que** du zinc. Il importe tout particulièrement de ne pas employer de formulation à base de zinc contenant aussi du fer, car ce deuxième métal interfère avec l'absorption du premier.

La forme posologique du zinc, qu'elle soit produite localement ou importée, doit être fabriquée conformément aux normes fixées par les Bonnes Pratiques de Fabrication de l'OMS, précédemment mentionnées. Les études de stabilité doivent être réalisées conformément aux directives de l'OMS « Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms, Annex 5 », OMS, Série de Rapports techniques, N° 863, 1996, telles qu'amendées, voir page 12, OMS, Série de Rapports techniques, N° 937, 2006,¹ et leurs résultats doivent être disponibles lors de l'achat du produit.

6.2 Homologation du produit

Les comprimés et les solutions orales à base de zinc doivent être homologués en tant que médicaments délivrés sans ordonnance. Les procédures et les exigences pour obtenir l'homologation diffèrent d'un pays à l'autre. Néanmoins, pour homologuer des comprimés ou des solutions orales à base de zinc, l'autorité de réglementation des médicaments devra exiger au minimum les garanties suivantes :

- un certificat attestant que le produit a été fabriqué dans une installation selon les BPF,
- un certificat d'analyse attestant que le produit est conforme à une monographie de la pharmacopée appropriée,
- l'assurance d'une dispersibilité, d'un dosage, d'un temps de désagrégation et d'un masquage du goût corrects, et
- des informations exhaustives sur le procédé de fabrication, les ingrédients et leur origine, les données de contrôle de la qualité, la stabilité et le conditionnement, ainsi qu'un étiquetage conforme à la norme.

Le lecteur trouvera plus de détails à ce sujet dans le document intitulé « Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée – Directives pour les décideurs et les responsables de programmes »² et sur la page Web de l'OMS intitulée « Medicines Policy and Standards, Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine » à l'adresse : <http://www.who.int/medicines/en>.

¹ Comité d'experts de l'OMS sur les Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques Quarantième rapport - Série de Rapports techniques, N° 937. OMS/Genève, 2006 (ISBN-13 9789241209373).

² Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée - Directives pour les décideurs et les responsables de programmes. Organisation mondiale de la Santé, 2006 (ISBN 92 4 159421 7) http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/ISBN_92_4_159421_7.pdf.

6.3 Inclusion du zinc dans la liste nationale des médicaments essentiels

D'après l'Organisation mondiale de la Santé, les médicaments essentiels sont « ceux permettant de répondre aux besoins de la majorité de la population en matière de soins de santé ». Les comprimés et les solutions orales à base de sulfate de zinc contenant 10 mg de zinc par unité posologique figurent dans la 14^e édition de la liste modèle OMS des médicaments essentiels (LMM) (<http://www.who.int/entity/medicines/services/expertcommittees/essentialmedicines/TRS933SelectionUseEM.pdf>).

Il est important de mettre à jour les listes nationales des médicaments essentiels pour y introduire les produits à base de zinc, car ces listes guident la sélection de médicaments pour les achats au plan national et pour les guides thérapeutiques normalisés (STG). La plupart des pays n'ayant pas adopté automatiquement la nouvelle liste modèle OMS révisée en mars 2005 (voir plus haut), il sera nécessaire de soumettre une demande au Comité sur la liste modèle nationale pour obtenir l'introduction des nouvelles SRO et des produits à base de zinc. Il est inutile de spécifier un sel de zinc particulier dans la liste modèle nationale ; la mention 10 mg ou 20 mg de zinc élémentaire sera suffisante.

6.4 Surveillance après la mise sur le marché et pharmacovigilance³

Comme il se doit lors de l'introduction d'un nouveau médicament dans un pays, des programmes pilotes de surveillance après la mise sur le marché et de pharmacovigilance doivent être mis en place. Ces programmes aideront à contrôler la qualité du nouveau produit mis sur le marché et à prévenir toute manifestation à grande échelle d'une réaction indésirable à ce produit. Un programme de surveillance systématique permet de garantir la collecte aléatoire d'échantillons sur le marché et leur évaluation à intervalles planifiés par le laboratoire de contrôle de la qualité national. Un programme de pharmacovigilance assurera la surveillance de l'innocuité du médicament récemment introduit. Un système de réclamation à propos de la qualité devra aussi être mis en place.

6.4.1 Réactions indésirables au médicament

A ce jour, aucune réaction indésirable grave à une forme quelconque de supplémentation en zinc pour le traitement des diarrhées n'a été signalée. Des études d'efficacité ont été réalisées sur plus de 9100 enfants, qui ont été inclus à la fois dans les branches recevant un placebo et dans celles recevant du zinc, et un essai d'efficacité de grande ampleur a permis d'obtenir près de 12 000 enfants-années d'observation. Les doses de zinc administrées étaient comprises entre 5 et 45 mg par jour et ont été bien tolérées dans les divers contextes. Ces essais n'ont fait apparaître aucune différence en termes de réactions indésirables entre les différents sels de zinc (sulfate, acétate et gluconate) testés comme supplémentation. A ce jour, le seul effet secondaire rapporté pour la supplémentation en zinc est la survenue de vomissements. Parmi les sept essais mentionnant des vomissements, deux seulement ont relevé davantage de réactions de ce type chez les enfants recevant du zinc que chez ceux du groupe placebo. Un essai a rapporté une plus forte incidence des vomissements chez les enfants recevant du zinc que dans le groupe témoin dans un cas où le zinc était administré en association avec plusieurs micronutriments et non seul. Le statut en cuivre a été déterminé dans quatre essais. Trois de ces essais n'ont constaté aucune variation du statut en cuivre après la supplémentation. Le quatrième a relevé une tendance significative à la baisse du

¹ Pharmacovigilance (Adverse Drug Reactions Monitoring). http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/advdugreactions/en/index.html.

taux de cuivre en comparant des enfants recevant une supplémentation en zinc à des enfants n'en recevant pas. Il s'agissait toutefois d'enfants malnutris, présentant une diarrhée persistante au départ. Globalement, on ne dispose d'aucune preuve tangible d'une influence négative de la supplémentation en zinc sur le statut en cuivre. Outre les essais de traitement de la diarrhée, plusieurs études de l'efficacité du zinc dans le traitement de la pneumonie, du paludisme, de la rougeole et du refroidissement courant ont été menées. Les traitements étudiés consistaient habituellement à prendre environ 20 mg par jour de zinc sur la durée de la maladie, qui généralement était inférieure à deux semaines. Aucun effet indésirable grave imputable à la supplémentation en zinc n'a été rapporté dans ces études.

L'homme dispose de mécanismes homéostatiques efficaces pour réguler l'absorption et la rétention du zinc, ce qui limite le risque d'accumulation toxique et d'effet indésirable pour l'organisme. L'ingestion ponctuelle d'une trop grande quantité de zinc peut provoquer des troubles gastriques, ainsi que les signes et symptômes habituels d'une intoxication alimentaire. L'ingestion de fortes doses de zinc sur des durées prolongées peut entraîner une baisse des lipoprotéines plasmatiques et de l'absorption du cuivre, ces phénomènes pouvant néanmoins être corrigés facilement par un réajustement en conséquence des quantités de zinc et de cuivre consommées. Quelques cas seulement d'effets indésirables dus à une ingestion excessive de zinc ont été rapportés. La majorité de ces cas étaient des adultes qui avaient ingéré consciemment plusieurs fois la dose quotidienne normale de zinc sur une longue durée. Même dans les cas les plus extrêmes où des personnes avaient ingéré plus de 1 g de zinc par jour pendant plusieurs mois, on a vu tous les signes et les symptômes de ces personnes, fatigue, malaise gastro-intestinal et anémie notamment, disparaître dès la diminution de la prise de zinc et le retour dans la plage normale du taux sérique de ce métal. Un rapport du centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale d'Uppsala en Suède n'a signalé qu'un seul cas d'enfant pour lequel la relation de cause à effet entre la prise de zinc et l'effet secondaire (épistaxis) avait été établie comme certaine. Quatre rapports seulement évoquaient la possibilité d'une réaction indésirable à l'ingestion de zinc chez des enfants de moins de 10 ans.

6.4.2 Notification des réactions indésirables

Même si la littérature ne mentionne pas d'effet indésirable grave lié à l'utilisation des nouvelles SRO ou du zinc, il faudra, lors de l'élargissement de ces traitements à un plus grand nombre de bénéficiaires, mettre en place des mécanismes permettant une notification active des effets indésirables associés à leur emploi. A cette fin, il est possible d'établir un système de notification courante par le biais des établissements médicaux et/ou d'études spéciales. Le système de surveillance des effets indésirables associés à ces produits doit s'intégrer au système de surveillance des effets indésirables d'autres médicaments. Tous les établissements de santé doivent disposer de formulaires d'enregistrement de ces effets. Une personne doit être désignée à chaque niveau du système de santé pour regrouper les données et un système de retour des informations doit être mis en place au niveau central.

La transmission des données de qualité et d'innocuité à des organismes internationaux (OMS, UNICEF ou autre) permettra à la fois d'aider d'autres pays et de dresser un historique pour ces nouvelles formes posologiques du zinc.

6.5 Assurance de la qualité pour l'achat de comprimés et de solutions orales à base de zinc⁴

Si l'application de bonnes pratiques en matière d'achat constitue la première ligne de défense pour s'assurer de la qualité des médicaments utilisés dans un pays, il faut aussi que le système de santé de celui-ci comprenne à tous les niveaux un dispositif de surveillance de la qualité des produits pour vérifier que la qualité des solutions orales et/ou des comprimés à base de zinc disponibles sur le marché est satisfaisante. Un système d'assurance de la qualité complet doit couvrir l'ensemble des opérations d'homologation, d'achat et de distribution par les secteurs public et privé de la pharmacie. Il doit aussi comprendre un mécanisme de retrait de la chaîne d'approvisionnement de tout produit dont la qualité est constatée comme insuffisante. Les parties 2, 3 et 4 de ce document proposent des spécifications adaptées, à appliquer dans les situations où la qualité des produits à base de zinc doit être contrôlée.

¹ A model quality assurance system for procurement agencies (Recommendations for quality assurance systems focusing on pre-qualification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products). Annex 6, WHO Technical Report Series 937, 2006.

Spécifications s'appliquant aux produits à base de zinc destinés à la prise en charge de la diarrhée

1. Dosage

- Chaque dose individuelle de zinc doit contenir 10 ou 20 mg de zinc élémentaire.
- Dans le cas des solutions orales, la concentration de zinc élémentaire doit être de 10 mg/5 ml ou de 20 mg/5 ml.
- Dans le cas des comprimés, chaque comprimé doit contenir 10 ou 20 mg de zinc élémentaire. Les comprimés renfermant 20 mg de zinc élémentaire doivent être sécables.

2. Type de sel de zinc

Le sel de zinc utilisé pour la préparation des solutions orales ou des comprimés destinés à la prise en charge de la diarrhée doit être soluble dans l'eau. Par conséquent, seuls les sels de zinc suivants doivent être employés :

- sulfate de zinc
- acétate de zinc
- gluconate de zinc.

3. Type de comprimé

Les comprimés à base de zinc devant être administrés à des nourrissons ou à des jeunes enfants, il est donc indispensable qu'ils soient dispersibles. Ceci signifie qu'ils doivent se désagréger complètement en moins de 60 secondes dans 5 ml d'eau du robinet ou de lait maternel.

4. Masquage du goût

Les sels de zinc ont un mauvais goût de type métallique qui a motivé leur utilisation comme vomitifs jusqu'au début du vingtième siècle. Pour obtenir que les nourrissons ou les jeunes enfants prennent des comprimés ou une solution orale à base de zinc régulièrement pendant 10 à 14 jours, il est indispensable que ce mauvais goût soit totalement masqué.

5. Conditionnement

Le conditionnement des comprimés et des solutions orales à base de zinc doit permettre une cure quotidienne complète de 10 à 14 jours (cela signifie que pour, les solutions orales contenant 20 mg de zinc/5 ml, la contenance des flacons doit être de 50 à 75 ml et que, pour les comprimés, une plaquette thermoformée (blister) doit contenir 10 à 14 comprimés).

6. Durée de conservation

La durée de conservation des produits à base de zinc doit être de deux ans au moins.

Monographie USP pour les comprimés à base de sulfate de zinc

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Tous droits réservés.

Les comprimés de sulfate de zinc ne contiennent pas moins de 95,0 % et pas plus de 105,0 % de la quantité de $ZnSO_4 \cdot H_2O$ mentionnée par l'étiquetage. Ils peuvent également renfermer un ou plusieurs agents de sapidité et édulcorants appropriés.

Conditionnement et conservation : conservez le produit dans des récipients hermétiquement clos, que vous entreposerez dans des pièces à température contrôlée.

Etiquetage : l'étiquetage mentionnera la teneur en zinc des comprimés exprimée sous forme de sulfate de zinc ($ZnSO_4 \cdot H_2O$) et de zinc élémentaire.

Identification :

Solution de test

- Dissolvez dans de l'eau une certaine quantité de comprimés réduits en poudre ou diluez dans de l'eau une petite quantité de solution orale de manière à obtenir une solution contenant environ 0,05 g de sulfate de zinc par ml.

Solution de glycérine

- Mélangez de la glycérine et de l'eau dans un rapport 85:15.

Solution de sulfure de sodium

- Dissolvez 12 g de sulfure de sodium par chauffage dans 45 ml d'un mélange d'eau et de solution de glycérine (10:29), laissez refroidir et diluez à 100 ml avec le même mélange de solvants. La solution obtenue doit être incolore.

Solution d'acide chlorhydrique

- Transférez 20 g d'acide chlorhydrique dans une fiole jaugée de 100 ml, diluez au volume de la fiole avec le même solvant et mélangez.

Solution de chlorure de baryum

- Placez 61 g de chlorure de baryum dans une fiole jaugée de 1000 ml, dissolvez avec de l'eau, diluez au volume de la fiole avec le même mélange de solvants et mélangez.

Solution d'hydroxyde de sodium

- Introduisez 42 g d'hydroxyde de sodium dans une fiole jaugée de 100 ml, diluez au volume de la fiole avec de l'eau et mélangez.

Solution de chlorure d'ammonium

- Introduisez 107 g de chlorure d'ammonium dans une fiole jaugée de 100 ml, diluez au volume de la fiole avec de l'eau et mélangez.

A : A 5 ml de la *solution de test*, ajoutez 1 ml de *solution d'acide chlorhydrique* et 1 ml de *solution de chlorure de baryum*. Il se forme un précipité blanc.

B : A 5 ml de *solution de test*, ajoutez 0,2 ml de *solution d'hydroxyde de sodium*. Un précipité blanc se forme. Ajoutez 2 ml supplémentaires de *solution d'hydroxyde de sodium* et ce précipité se dissout. Ajoutez 10 ml de *solution de chlorure d'ammonium* et la solution reste claire. Ajoutez 0,1 ml de *solution de sulfure de sodium* et il se forme un précipité blanc.

Désagrégation : 60 secondes.

Uniformité des unités posologiques : conforme aux exigences.

Présence de solvants résiduels : conforme aux exigences.

Dosage : pesez et réduisez en poudre fine au moins 20 comprimés. Transférez une partie pesée exactement de la poudre, équivalente à environ 90 mg de zinc, dans une fiole jaugée de 200 ml. Dissolvez le tout dans 15 ml d'acide acétique dilué et procédez à une sonication pendant 15 minutes. Diluez avec de l'eau au volume de la fiole et mélangez. Ajoutez 50 mg d'orangé de xylénol et mélangez. Neutralisez la solution obtenue avec 2 g environ de méthénamine jusqu'à ce qu'elle vire au rose violacé. Titrez avec de l'édétate disodique 0,1 M VS (EDTA) jusqu'à ce que la solution devienne jaune. Chaque ml de solution d'édétate disodique 0,1 M VS équivaut à 17,946 mg de $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Monographie USP pour les solutions orales à base de sulfate de zinc

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Tous droits réservés.

Les solutions orales à base de sulfate de zinc ne contiennent pas moins de 90,0 % et pas plus de 110,0 % de la quantité de sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) mentionnée par l'étiquetage. Elles peuvent également renfermer un ou plusieurs agents de sapidité et édulcorants appropriés.

Conditionnement et conservation : conservez les solutions dans des récipients hermétiquement clos et protégés de la lumière, que vous entreposerez dans un endroit frais et sec.

Etiquetage : l'étiquetage mentionne la teneur en zinc de la solution exprimée sous forme de sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) et de zinc élémentaire.

Identification : ces solutions orales donnent des résultats satisfaisants aux épreuves relatives au zinc et au sulfate.

pH : entre 2,5 et 4,5.

Masse volumique : entre 1,18 et 1,24.

Solvants résiduels : teneur conforme aux exigences.

Dosage : Introduisez un volume mesuré exactement de solution orale équivalent à environ 99 mg de $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ dans une fiole de 250 ml. Ajoutez 50 ml d'eau, 10 ml de tampon ammoniacal de chlorure d'ammonium TS, puis 0,3 ml de noir ériochrome TS, et titrez avec de l'édétate disodique 0,05 M VS jusqu'au virage final au vert. Chaque ml d'édétate disodique 0,05 M équivaut à 8,973 mg de sulfate de zinc ($\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

Désintégration

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 30, 2007. Chapitre général
Désintégration < 701 >, p. 276. Tous droits réservés.

Le premier essai est destiné à vérifier que la désintégration du produit s'effectue dans les limites de temps spécifiées par les monographies concernées, sauf dans les cas où l'étiquette indique que les comprimés ou les gélules sont destinés à être sucés ou mâchés ou lorsqu'il s'agit de formes posologiques à libération contrôlée. Déterminez d'après l'étiquette et l'examen visuel le type d'unité posologique testé et appliquez la procédure appropriée à 6 unités posologiques ou plus.

Aux fins de cet essai, la désagrégation n'implique pas la dissolution complète de l'unité posologique ou même de son ingrédient actif. La désagrégation complète est définie comme un état dans lequel tout ce qui reste de l'unité posologique sur le tamis de l'appareillage d'essai, à l'exception de fragments d'enrobage ou d'enveloppe de gélule insolubles, est une masse molle ne présentant aucun noyau solide palpable.

Appareillage

L'appareillage comprend un assemblage de type « panier », un bécher de forme basse de 1000 ml de capacité, de 138 à 155 mm de hauteur et de 97 à 110 mm de diamètre interne, destiné à recevoir le liquide d'immersion, un dispositif thermostatique capable de maintenir le liquide entre 35 et 39°C, et un dispositif destiné à imprimer au panier plongé dans le liquide un mouvement alternatif vertical de fréquence constante, comprise entre 29 et 32 cycles par minute, et d'amplitude comprise entre 5,3 et 5,7 cm. Le volume de liquide dans ce récipient doit être tel que le point le plus haut du tamis métallique soit encore à 1,5 cm au moins au-dessous de la surface du liquide lorsque le panier est en position haute et à 2,5 cm au plus au-dessous du fond du récipient lorsque le panier est en position basse. La durée d'un déplacement vers le haut doit être égale à celle d'un déplacement vers le bas et le changement de direction doit se faire sans à-coup. Le panier doit se déplacer verticalement le long de son axe. Cet axe ne doit pas s'écarter de manière appréciable de la verticale.

Assemblage de type « panier » – Le « panier » comprend six tubes transparents ouverts à leur extrémité, dont chacun présente une longueur de $77,5 \pm 2,5$ mm, un diamètre interne de 20,7 à 23 mm et une épaisseur de 1,0 à 2,8 mm. Ces tubes sont maintenus en position verticale par deux plaques en matière plastique, dont chacune a un diamètre de 8,8 à 9,2 cm et une épaisseur de 5 à 8,5 mm et comporte six trous, mesurant entre 22 et 26 mm de diamètre chacun, équidistants du centre de la plaque et régulièrement espacés les uns des autres. Sous la plaque inférieure est fixée une toile en fil d'acier inoxydable de 0,57 à 0,66 mm de diamètre, à maille carrée simple de 1,8 à 2,2 mm. Les parties de l'appareillage sont assemblées et maintenues en place de manière rigide par trois boulons traversant les deux plaques en matière plastique. Un moyen approprié est à prévoir pour suspendre le panier au dispositif de déplacement de haut en bas en un point de son axe de déplacement.

La conception du panier peut être quelque peu modifiée, sous réserve que les spécifications relatives aux tubes en verre et à la maille du tamis soient respectées.

Disques – L'emploi de disques n'est autorisé que si la monographie le spécifie ou le prévoit. Si la monographie du produit prévoit cette possibilité, chaque tube est équipé d'un disque cylindrique de $9,5 \pm 0,15$ mm d'épaisseur et de $20,7 \pm 0,15$ mm de diamètre. Ce disque est constitué d'une matière plastique transparente appropriée, présentant une masse volumique comprise entre 1,18 et 1,20. Cinq trous alignés de $2 \pm 0,2$ mm de diamètre sont disposés entre les extrémités du disque. L'un de ces trous est centré sur l'axe du cylindre. Les autres trous sont disposés à $6 \pm 0,2$ mm de l'axe et centrés sur des lignes imaginaires perpendiculaires à l'axe et parallèles entre elles. La paroi latérale du disque cylindrique comporte quatre découpes identiques de forme trapézoïdale, qui sont quasi perpendiculaires aux faces du disque. La découpe trapézoïdale est symétrique, c'est-à-dire que ses côtés parallèles coïncident avec les bords du disque et sont parallèles à une ligne imaginaire reliant les centres de deux trous adjacents à 6 mm de l'axe du cylindre. Le côté parallèle du trapézoïde situé au niveau du fond du disque cylindrique présente une longueur de $1,6 \pm 0,1$ mm et les bords du fond se situent à $1,6 \pm 0,1$ mm au-dessous de la circonférence du disque cylindrique. L'un des côtés parallèles du trapézoïde situé au sommet du disque cylindrique mesure $9,4 \pm 0,2$ mm de long et son centre se trouve à $2,6 \pm 0,1$ mm au-dessous de la circonférence du disque cylindrique. Toutes les surfaces du disque sont lisses. Si la monographie prévoit l'utilisation de disques, ajoutez un disque à chaque tube et faites fonctionner l'appareillage selon les instructions du paragraphe *Procédure* ci-après.

Procédure

Comprimés non enrobés – Introduisez une unité posologique dans chacun des six tubes du panier et, si la monographie le prévoit, ajoutez par-dessus un disque. Faites fonctionner l'appareillage en utilisant comme liquide d'immersion de l'eau maintenue à $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Une fois le temps spécifié dans la monographie écoulé, retirez le panier du liquide et observez les comprimés : tous doivent s'être désagrégés totalement. Si 1 ou 2 comprimés ne sont pas parvenus à une désagrégation complète, renouvelez l'essai sur 12 comprimés supplémentaires. Les exigences sont remplies lorsque, sur les 18 comprimés testés, 16 au moins se sont totalement désagrégés.

pH

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. USP 30, 2007. Chapitre général
pH < 791 >, pp. 328-329. Tous droits réservés

Aux fins du compendium des monographies USP, le pH est défini comme la valeur fournie par un potentiomètre approprié et convenablement étalonné (pH-mètre), capable d'indiquer la valeur du pH avec une précision de 0,02 unité de pH, à l'aide d'une électrode indicatrice sensible à l'activité de l'ion hydrogène, l'électrode en verre, et d'une électrode de référence appropriée. Cet appareil doit être en mesure de capter la différence de potentiel entre les deux électrodes et, à des fins d'étalonnage, d'appliquer un potentiel réglable au circuit lorsqu'on ajuste les réglages « étalonnage », « zéro », « asymétrie » ou « calibration », et de contrôler les variations en millivolts par unité de variation de la lecture du pH lorsqu'on ajuste les réglages « température » et/ou « pente ». Les mesures sont effectuées à $25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ sauf mention contraire dans la monographie concernée ou dans ce document.

L'échelle de pH est définie par l'équation :

$$\text{pH} = \text{pH}_s + (E - E_s)/k_a$$

dans laquelle E et E_s désignent les potentiels mesurés respectivement lorsque la cellule galvanique renferme la solution testée à laquelle correspond la valeur pH et la *solution tampon pour étalonnage* à laquelle correspond la valeur pH_s . La lettre k désigne la valeur de la variation de potentiel par unité de variation de pH et vaut théoriquement $[0,05916 + 0,000198 (t - 25^\circ\text{C})]$ volt, quelle que soit la température t.

Il convient de souligner que les définitions du pH, de l'échelle de pH et des valeurs affectées à la *solution tampon pour étalonnage* ont été fixées en vue d'établir un système pratique et opérationnel de comparaison des résultats de mesure entre laboratoires. Les valeurs du pH ainsi mesurées ne correspondent pas exactement à celles obtenues en appliquant la définition $\text{pH} = -\text{Log } a_{\text{H}^+}$. Tant que la solution dont le pH doit être mesuré a une composition suffisamment proche de celle de la solution tampon pour étalonnage, le pH déterminé par l'appareil correspond assez étroitement au pH théorique. Même si aucune revendication n'est émise dans ce document quant à l'aptitude du système à mesurer l'activité ou la concentration de l'ion hydrogène, les valeurs obtenues sont étroitement liées à l'activité de cet ion en solution aqueuse.

Lorsqu'on étalonne un pH-mètre avec un tampon aqueux et qu'on l'utilise ensuite pour mesurer le « pH » d'une solution ou d'une suspension non aqueuse, l'ensemble des paramètres, constante d'ionisation de l'acide ou de la base, constante diélectrique du milieu et potentiel de jonction liquide, ainsi que la réponse à l'ion hydrogène de l'électrode en verre sont modifiés (ce qui peut donner lieu à des erreurs d'environ une unité de pH). C'est pourquoi les mesures obtenues avec ce système pour des solutions partiellement aqueuses ne peuvent être considérées que comme des valeurs apparentes du pH.

Solutions tampons pour l'étalonnage du pH-mètre

Les *solutions tampons pour étalonnage* doivent être préparées selon les instructions figurant dans le tableau ci-joint.¹ Des sels tampons ayant la pureté requise peuvent être obtenus auprès du National Institute of Standards and Technology. Les solutions tampons peuvent être stockées dans des bouteilles en verre dur ou en polyéthylène fermées hermétiquement ou équipées d'un tube absorbant le dioxyde de carbone (chaux sodée). A intervalles de 3 mois au maximum, il faudra préparer des solutions fraîches en utilisant de l'eau exempte de dioxyde de carbone. Le tableau indique le pH des solutions tampons en fonction de la température. Les instructions présentées ci-après concernent la préparation de solutions ayant les concentrations molaires (M) indiquées. Pour des raisons pratiques et pour faciliter cette préparation, les instructions sont données ici en supposant une dilution à 1000 ml, plutôt que l'utilisation de 1000 g de solvant, principe à la base de l'obtention d'une concentration molaire. Les quantités indiquées ne peuvent être calculées directement sans données supplémentaires.

Valeurs du pH des solutions tampons pour étalonnage

Température °C	Tétraoxalate de potassium 0,05 m	Biphthalate de potassium 0,05 m	Phosphate équimolaire 0,05 m	Tétraborate de sodium 0,01 m	Hydroxyde de calcium Saturé à 25°C
10	1.67	4.00	6.92	9.33	13.00
15	1.67	4.00	6.90	9.28	12.81
20	1.68	4.00	6.88	9.23	12.63
25	1.68	4.01	6.86	9.18	12.45
30	1.68	4.02	6.85	9.14	12.29
35	1.69	4.02	6.84	9.10	12.13
40	1.69	4.04	6.84	9.07	11.98
45	1.70	4.05	6.83	9.04	11.84
50	1.71	4.06	6.83	9.01	11.71
55	1.72	4.08	6.83	8.99	11.57
60	1.72	4.09	6.84	8.96	11.45

Tétraoxalate de potassium, 0,05 M – Dissolvez 12,61 g de $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans de l'eau de manière à amener le volume à 1000 ml.

Biphthalate de potassium, 0,05 M – Dissolvez 10,12 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, préalablement séchés à 110°C pendant une heure, dans de l'eau, de manière à amener le volume à 1000 ml.

Phosphate équimolaire, 0,05 M – Dissolvez 3,53 g de Na_2HPO_4 et 3,39 g de KH_2PO_4 , préalablement séchés à 120°C pendant deux heures, dans de l'eau pour amener le volume à 1000 ml.

¹ Pour l'étalonnage des pH-mètres, on peut utiliser des solutions tampons disponibles dans le commerce, étalonnées par des méthodes élaborées par le National Institute of Standards and Technology (NIST) et comportant sur leur étiquette la valeur du pH avec une précision de 0,01 unité de pH. On peut utiliser des solutions préparées à partir de réactifs de qualité ACS ou d'autres matières appropriées, dans les quantités indiquées, sous réserve que le pH de la solution résultante soit identique à celui de la solution préparée à partir de la matière certifiée par le NIST.

Tétraborate de sodium, 0,01 M – Dissolvez 3,80 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ dans de l'eau pour amener le volume à 1000 ml. Protégez la solution obtenue de l'absorption de dioxyde de carbone.

Hydroxyde de calcium, saturé à 25°C – Secouez de l'hydroxyde de calcium en excès par rapport à la quantité soluble dans de l'eau et faites décanter à 25°C avant usage. Protégez de l'absorption de dioxyde de carbone.

En raison de la diversité des types et des modes de fonctionnement des pH-mètres, il n'est pas possible de donner des instructions universellement applicables pour les déterminations potentiométriques du pH. Les principes généraux à suivre dans l'application des instructions fournies pour chaque instrument par le fabricant sont présentés dans les paragraphes suivants. Examinez les électrodes et, s'il y en a un, le pont de sel avant utilisation. Si nécessaire, refaites le plein de solution dans le pont de sel et respectez les précautions figurant sur l'instrument ou mentionnées par le fabricant de l'électrode.

Pour étalonner le pH-mètre, sélectionnez deux *solutions tampons pour étalonnage* dont les pH différent de moins de 4 unités et encadrent le pH de la matière soumise à la mesure. Remplissez la cellule avec une des *solutions tampons pour étalonnage* à la température à laquelle on doit effectuer la mesure. Ajustez le réglage « température » à la température de la solution et le réglage de calibration de manière à ce que la valeur du pH observée soit identique à la valeur fournie par le tableau. Rincez les électrodes et la cellule avec plusieurs parties de la seconde *solution tampon pour étalonnage*, puis remplissez la cellule avec cette solution à la même température que la matière faisant l'objet de la mesure. Le pH de la *solution tampon pour étalonnage* est égal à la valeur du tableau $\pm 0,07$ unité de pH. Si vous constatez un écart plus important, examinez les électrodes et, si elles sont défectueuses, remplacez-les. Ajustez le réglage « pente » et « température » de manière à ce que la valeur de pH observée soit identique à celle du tableau. Répétez l'opération d'étalonnage jusqu'à ce que les valeurs de pH obtenues pour les deux *solutions tampons pour étalonnage* se situent à $\pm 0,02$ unité de pH de la valeur du tableau, sans ajustement supplémentaire des réglages. Lorsque le système fonctionne de manière satisfaisante, rincez plusieurs fois les électrodes et la cellule avec quelques parties de la matière faisant l'objet de la mesure, remplissez la cellule avec cette matière, puis lisez la valeur du pH. Dans la détermination d'un pH, utilisez de l'eau exempte de dioxyde de carbone pour mettre en solution ou diluer la matière testée. Pour toutes les mesures de pH, prévoyez un temps de stabilisation suffisant.

Lorsqu'on a seulement besoin de mesures approximatives du pH, il peut être plus approprié d'utiliser du papier indicateur ou du papier réactif.

Masse volumique

© 2006 The United States Pharmacopeial Convention, Inc. *USP 30*, 2006. Chapitre général
Masse volumique < 841 >, pp. 365-366. Tous droits réservés.

Sauf mention contraire dans la monographie pertinente, la détermination de la masse volumique ne concerne que les liquides et, sauf mention contraire également, s'obtient en prenant le rapport du poids du liquide dans l'air à 25°C à celui d'un volume égal d'eau à la même température. Lorsqu'une température est spécifiée dans la monographie concernée, la masse volumique est égale au rapport du poids du liquide dans l'air à la température spécifiée au poids d'un volume égal d'eau à la même température. Lorsque la matière est solide à 25°C, déterminez la masse volumique à la température spécifiée par la monographie concernée, puis rapportez-la à une eau à 25°C.

Méthode 1

Procédure – Prenez un pycnomètre sec et nettoyé avec grand soin, qui aura été préalablement calibré en déterminant son poids et le poids d'eau récemment bouillie qu'il contient à 25°C. Ajustez la température du liquide à tester à environ 20°C et remplissez complètement le pycnomètre avec ce liquide. Ajustez ensuite la température du pycnomètre plein à 25°C, éliminez tout excès éventuel de liquide et pesez le pycnomètre. Soustrayez le poids du pycnomètre vide (tare) du poids de celui du pycnomètre plein. Si la monographie spécifie une température différente de 25°C, amenez le pycnomètre rempli à la température de la balance avant de le peser. Soustrayez le poids du pycnomètre vide (tare) à celui du pycnomètre plein.

On détermine la masse volumique du liquide en divisant le poids du liquide contenu dans le pycnomètre par le poids d'eau contenu dans ce même récipient, les déterminations de ces poids étant toutes deux effectuées à 25°C, sauf instruction contraire dans la monographie concernée.

Evaluation qualitative du goût par un groupe de goûteurs¹

Les consommateurs sont reconnus comme la meilleure population cible pour évaluer un produit sous l'aspect gustatif. Ils sont considérés comme des individus présélectionnés pour être des utilisateurs réels du produit testé principalement sous l'angle de la qualité. En accord avec cette définition et compte tenu des différences de perception sensorielle entre adultes et enfants, il est évident que les enfants doivent être considérés comme la population cible la plus appropriée pour tester le goût des formulations pédiatriques.

1. Evolution quantitative du goût à partir de méthodes analytiques

La méthode analytique utilisée est très similaire à celle servant à la détermination des rejets médicamenteux et repose principalement sur la détection de substances médicamenteuses dans un milieu aqueux (salive artificielle, par exemple) en un court laps de temps. Elle est considérée comme une méthode indirecte pour évaluer le masquage du goût métallique, car elle ne contribue pas à l'évaluation de la saveur et du goût sucré du produit. Elle est d'usage courant pour les formulations pour mesurer l'efficacité de l'enrobage et de la complexation. On considère que le goût est masqué lorsqu'après 1 à 2 minutes, la substance médicamenteuse n'est toujours pas détectée ou la quantité détectée reste en deçà du seuil d'identification d'un mauvais goût.

2. Evaluation quantitative du goût à l'aide d'un capteur gustatif

Un capteur gustatif (langue électronique ou e-langue) est capable de détecter un goût de façon similaire à la perception gustative humaine. Les substances gustatives provoquent des modifications de la densité de charges électriques à la surface de la membrane en polymère lipidique du capteur et/ou de la distribution des ions à proximité de cette surface. La charge électrique totale est indiquée par l'instrument sous forme de potentiel électrique de réponse membranaire pour la substance testée. Le potentiel électrique de réponse varie pour chaque membrane en fonction des qualités gustatives des substances et également lorsqu'on change de membrane. Ainsi, l'information gustative est acquise sous la forme d'un ensemble de potentiels de membrane (1). En sortie d'une langue électronique, on obtient la qualité gustative des formulations testées et son intensité par rapport à des normes établies (évaluation de l'amertume à l'aide d'une solution d'hydrochlorure de quinine ou de caféine à différentes concentrations, par exemple) ou à d'autres étalons (formulations contenant le composant actif à tester sans aucun agent de masquage, par exemple). Cette méthode est applicable à de nombreuses formes posologiques pédiatriques (2, 3). Elle est comparativement peu coûteuse et facile à appliquer. Outre l'évaluation du goût pendant le développement du médicament, les capteurs gustatifs pourraient aider à la sélection de nouvelles substances en fonction de leur amertume et au suivi de la stabilité du goût au cours du temps.

¹ Document de réflexion : Formulation of choice for the paediatric formulation. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/19481005en.pdf>.

© AEME 2006. La reproduction et/ou la distribution de ce document sont autorisées à des fins non commerciales, sous réserve d'en avertir l'AEME.

3. Evaluation qualitative du goût par un groupe de goûteurs

Les consommateurs sont reconnus comme la meilleure population cible pour évaluer un produit sous l'aspect gustatif. Ils sont considérés comme des individus présélectionnés pour être des utilisateurs réels du produit, testé principalement sous l'angle de la qualité. En accord avec cette définition et compte tenu des différences de perception sensorielle entre enfants et adultes, il est évident que les enfants doivent être considérés comme la population cible la plus appropriée pour tester le goût des formulations pédiatriques.

3.1 Recommandations pour la pratique des tests de goût chez l'enfant

Pour concevoir une étude de sapidité chez l'enfant, il faut tenir compte des aspects clés suivants :

- Brièveté du test en rapport avec la fenêtre attentionnelle étroite des enfants.
- Nécessité d'un test intrinsèquement motivant et « amusant » à faire, compte tenu de la facilité avec laquelle les enfants peuvent être distraits.
- Simplification au maximum de la procédure de test pour qu'elle soit compréhensible même des très jeunes enfants (d'âge préscolaire, par exemple).
- Limitation du nombre des variables testées à quatre au maximum pour s'assurer de la fiabilité de l'évaluation en prévenant la confusion et la fatigue gustative.

Les études de sapidité ne sont décrites dans aucun guide de la réglementation, mais doivent être considérées comme des études cliniques à réaliser par du personnel qualifié, avec l'approbation du Comité d'éthique et le consentement éclairé des parents ou des responsables de l'enfant, et avec l'accord de celui-ci également, le cas échéant. On peut rencontrer des difficultés éthiques dans la conception d'études sans risque et appropriées auxquelles les enfants puissent facilement participer.

3.2 Participation et résultats du test

En général, les enfants sont considérés comme aptes à participer à des tests de goût à partir de 4 ans. Les enfants plus jeunes sont souvent timides et réticents. En outre, leur capacité à comprendre et à suivre les instructions est parfois limitée ; il leur arrive aussi de se désintéresser du test ou d'avoir des difficultés de concentration pendant toute la durée de l'épreuve. Leur taux d'échec au test peut aller jusqu'à 50 % selon la conception et la durée de celui-ci. Il est aussi fréquent qu'ils soient incapables de communiquer leurs sentiments et leurs préférences (4, 5). Pour obtenir une meilleure compréhension et une plus grande motivation de la part des enfants, il est recommandé de débiter avec des concentrations élevées de l'agent à évaluer (agent de sapidité ou édulcorant) ou avec des composés connus (arômes fréquemment utilisés, par exemple), puis de poursuivre le test avec des goûts plus spécifiques et moins courants (fraise ou cerise, puis fruit de la passion, par exemple). Débiter le test par de fortes concentrations de l'agent à tester, un édulcorant par exemple, n'est parfois pas une bonne solution en raison du goût sucré déplaisant ou de l'arrière-goût amer de cet édulcorant. Pour éliminer le goût précédent, il peut être nécessaire pour les enfants de se rincer plusieurs fois la bouche, de manger des biscuits salés et d'attendre un moment suffisamment long avant de goûter un autre produit.

3.3 Evaluation organoleptique : test affectif et analytique et classement

Dans l'évaluation organoleptique, le point le plus important est probablement la définition de l'objectif, à savoir ce que cette étude doit déterminer exactement. De cet objectif dépendront le type et l'âge des sujets, ainsi que les méthodes de conception, de réalisation et d'exploitation de l'étude et de ses résultats (6).

-
- Le test affectif comprend des sous-tests d'acceptation et de préférence. Les questions habituellement posées sont « quel échantillon préfères-tu ? » et « à quel point l'aimes-tu ? » et « qu'est-ce que tu n'aimes pas ? ».
 - Le test analytique suppose la mise en oeuvre de méthodologies sensorielles objectives, visant à déterminer les caractéristiques ou les propriétés de l'agent testé, sans définition de mesures de l'acceptation ou de la préférence. Le test analytique permet de répondre à des questions comme « quel échantillon est le plus amer ? » ou « quel échantillon diffère des autres ? ». Les méthodes analytiques aident à définir les propriétés organoleptiques de la préparation médicinale et à établir des différences entre les variantes, mais ne permettent pas directement de prédire dans quelles mesures ces variantes seront appréciées. Elles sont souvent employées comme outil technique d'aide au développement ou à l'optimisation.
 - Le classement est une méthode très simple, utilisable pour obtenir une évaluation analytique ou en termes de préférences (« classe, s'il te plaît, les échantillons par ordre de préférence personnelle » ou « classe, s'il te plaît, les échantillons par ordre d'amertume »). L'avantage de cette méthode réside dans la simplicité de la procédure. Cependant, les résultats de ce type d'évaluation peuvent être biaisés par l'incapacité de l'examineur à maintenir l'effort de mémoire ou d'attention sur toute la durée du test. Cette incapacité peut être plus ou moins prononcée selon l'âge des sujets participant à l'étude.

3.4 Principes d'évaluation

Dans la plupart des cas, on prendra en compte l'odeur, la texture, le goût, l'arrière-goût et parfois l'aspect (en cas de coloration, par exemple). Le questionnaire doit être rédigé dans une langue simple, intelligible et compréhensible pour tous les participants, quels que soient leur âge, leurs compétences sociales et leur stade de développement. Il est recommandé d'utiliser des termes d'usage courant et adaptés à l'âge des participants pour décrire les propriétés des produits :

- sucré, salé, aigre et amer pour caractériser le goût,
- mince, épais, visqueux et graveleux pour désigner la texture,
- sucré, salé, aigre et amer, mais aussi amer, unami ou frais, pour qualifier l'arrière-goût.

L'évaluation du goût par des enfants dans le cadre d'une étude de sapidité repose sur le jugement verbal émis et sur l'utilisation de l'échelle d'expressions faciales (7).

- Faire suivre le jugement verbal d'une évaluation sur une échelle de 1 à 5 par exemple (1 correspondant à un goût très bon et 5 à un goût très mauvais) facilite ensuite l'évaluation sur le plan statistique des données obtenues (8).
- L'utilisation de l'échelle d'expressions faciales permet l'expression des préférences sur une échelle picturale.

En dessous de 5-6 ans, l'enfant n'est pas considéré comme apte à exprimer des différences de perception du goût par la méthode des préférences. Pour cette tranche d'âge particulière (<5 ans), on pourrait obtenir une estimation fiable des différences de perception à partir des jugements verbaux exprimés spontanément en réponse à une question type. Il est impossible d'utiliser uniquement l'échelle d'expressions faciales pour différencier les goûts perçus lors du test des formulations par les plus jeunes. L'expression faciale des jeunes enfants peut être liée à d'autres choses que le goût (un visage heureux peut signifier je ne vais pas rester plus longtemps dans cet hôpital, un visage triste refléter la douleur ou la gêne, par exemple). Les expressions faciales et le comportement du sujet lui-même (grimace, haussement d'épaules, vomissement ou rejet en crachant de la formulation) peuvent aussi refléter le degré d'acceptation de la formulation testée (4, 5).

Pour s'assurer de la fiabilité des résultats d'une étude de sapidité menée chez des jeunes enfants, il est suggéré de faire participer leurs parents, leurs responsables ou leurs soignants, et de les interroger à propos de la gêne ou autre manifestation qu'ils observent en rapport avec l'acceptation du médicament étudié. Les enfants plus âgés, dont le jugement est plus critique, sont en mesure de différencier les formulations à la fois par des jugements verbaux et par une cotation sur l'échelle d'expressions faciales.

Quels que soient l'âge des enfants et le mode d'évaluation choisi, il est suggéré d'introduire dans le test des questions portant sur l'évaluation globale du goût de la formulation, telles que : « quelle était la meilleure formulation ? » ou « quelle était la plus mauvaise ? ». Des approches similaires sont applicables pour l'évaluation des arômes : « quel arôme parmi ceux que tu as goûtés as-tu le plus aimé ? » ou « quel arôme as-tu trouvé le plus mauvais ? ».

Références

1. Uchida T, Miyanaga Y, Tanaka H, Wada K, Kurosaki S, Ohki T, Yoshida M, Matsuyama K. Quantitative evaluation of the bitterness of commercial medicines using a taste sensor. *Chem Pharm Bull* 2000; 48 (11): 1843-1845.
2. Yajima T, Fukushima Y, Itai S, Kawashima Y. Method of evaluation of the bitterness of clarithromycin dry syrup. *Chem Pharm Bull* 2002; 50 (2): 147-152.
3. Takagi S, Toko K, Wada K, Ohki T. Quantification of suppression of bitterness using an electronic tongue. *J Pharm Sci* 2001; 90 (12): 2042-2048.
4. Samulak KM, El-Chaar GM, Rubin LG. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: I. a study of taste in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 14-17.
5. Bagger-Sjöbäck D, Bondesson G. Taste Evaluation and compliance of two pediatric formulations of phenoxymethylpenicillin in children. *Scan J Prim Health Care* 1989; 7: 87-92.
6. Gillette M. Sensory evaluation: analytical and affective testing. *Perfumer & Flavorist* 1990; 15: 33-40.
7. Sjövall J, Fogh A, Huitfeldt B, Karlsson G, Nylen O. Methods for evaluating the taste of paediatric formulations in children: a comparison between the facial hedonic method and the patients own spontaneous verbal judgement. *Eur J Ped* 1984; 141: 243-247.
8. Steele RW, Thomas MP, Begue RE. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspensions for children. *Pediatr. Infect Dis J* 2001; 20: 1-5.

Conception de l'étude d'acceptabilité

Les tests d'acceptabilité doivent être considérés comme des études cliniques et doivent donc être réalisés par du personnel qualifié, avec l'autorisation du Comité d'éthique et le consentement informé des parents ou des responsables des enfants.

Ces tests d'acceptabilité doivent être menés dans les communautés concernées, chez des enfants atteints de diarrhée aiguë auxquels ont été prescrits des comprimés de zinc dispersibles (un comprimé de 20 mg par jour pendant 10 jours). Des plaquettes thermoformées contenant les comprimés de zinc (blisters) seront fournies à des vendeurs de médicaments et à des prestataires de soins de santé sélectionnés dans la communauté. Une visite au domicile des enfants auxquels ont été prescrits les comprimés dispersibles à base de zinc sera organisée 2 semaines après pour évaluer l'acceptabilité du traitement et l'observance des instructions thérapeutiques.

La population étudiée comprendra des enfants de 3 à 59 mois présentant un épisode de diarrhée aiguë et dont les responsables ont sollicité l'assistance d'un des vendeurs de médicaments ou des prestataires de soins de santé sélectionnés et ont reçu une plaquette de comprimés de zinc.

Taille de l'échantillon

Afin d'identifier une différence minimale de $\pm 7,5\%$ dans l'acceptabilité par des enfants de 18 mois et plus, pour une acceptabilité attendue de 70 % (p) et un niveau de confiance de 95 % ($z = 1,95$), on estime la taille de l'échantillon nécessaire à 140 enfants par groupe. Afin de tenir compte des abandons éventuels, il faut ajouter 10 enfants dans chaque groupe pour obtenir une taille finale visée de 300 enfants (150 enfants dans chaque groupe d'âge).

Mesures

L'acceptabilité et l'observance sont définies comme suit :

- | | |
|----------------------|--|
| Acceptabilité | On mesure l'acceptabilité d'après les observations rapportées par le responsable de l'enfant à propos du comportement de celui-ci lors de l'administration du médicament. Il est demandé aux responsables d'indiquer leur perception du goût des comprimés à base de zinc donnés à leur enfant par comparaison avec d'autres médicaments. Les possibilités de réponse sont : meilleur, même ou plus mauvais goût (que les autres médicaments). |
| Observance | L'observance est fonction de la dose administrée, de la fréquence de la prise au cours d'une journée, de la durée du traitement et du mode de préparation des comprimés (dispersion). |

Pour plus d'informations, prendre contact avec :

**Département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent (CAH)
Organisation mondiale de la Santé**

20 avenue Appia
1211 Genève 27
Suisse

Télécopie : +41 22 791 48 53
Courriel : cah@who.int
Site Internet : <http://www.who.int/child-adolescent-health/>

ISBN 978 92 4 259494 2



9 789242 594942