

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33055 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 31/192

(43) Date de publication :
01.02.2012

(21) N° Dépôt :
34108

(22) Date de Dépôt :
22.08.2011

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/IN2009/000071 22.01.2009

(71) Demandeur(s) :
SANOVI, 174 AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS (FR)

(72) Inventeur(s) :
KHULLAR, Praveen ; SHINGTE, Mansing ; PATEL, Shirishbhai ; SUSEENDHARNATH, A. ; RAJU, Krishna ; REDDY, Vanga

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **NOUVELLE COMBINAISON DE PRINCIPES ACTIFS CONTENANT UN ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROÏDIEN ET UN DÉRIVÉ DE COLCHICOSIDE**

(57) Abrégé : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT UNE COMBINAISON D'UN ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN ET D'UN DÉRIVÉ DE COLCHICOSIDE, LES PRINCIPES ACTIFS ÉTANT PRÉSENTS À L'ÉTAT LIBRE OU SOUS LA FORME D'UN SEL.

ABRÉGÉ

NOUVELLE COMBINAISON DE SUBSTANCES ACTIVES CONTENANT UN
MÉDICAMENT ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN ET UN
5 DÉRIVÉ DE COLCHICOSIDE

La présente invention concerne une composition
pharmaceutique contenant une combinaison d'un
médicament anti-inflammatoire non stéroïdien et d'un
10 dérivé de colchicoside, les composants actifs étant
présents sous forme libre ou sous la forme d'un sel.

X

33 055 01 FEB 2012

NOUVELLE COMBINAISON DE SUBSTANCES ACTIVES CONTENANT UN
MÉDICAMENT ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN ET UN
DÉRIVÉ DE COLCHICOSIDE

5

La présente invention concerne une nouvelle combinaison
d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien et
d'un dérivé de colchicoside ; des compositions
pharmaceutiques contenant ceux-ci pour améliorer et/ou
10 traiter des troubles musculo-squelettiques et
articulaires tels que la spondylarthrite ankylosante,
la lombalgie, l'arthrose, et la polyarthrite
rhumatoïde, et des troubles périarticulaires tels que
la bursite et la tendinite, et les spasmes musculaires
15 douloureux ; et leur procédé de fabrication.

Parmi ces troubles, la lombalgie (LBP) est un trouble
musculo-squelettique douloureux très commun qui affecte
pratiquement chaque personne dans une période de leur
20 vie, et a une prévalence à vie dans la plage de 58 % à
84 %. Les problèmes lombaires font partie des premières
raisons de visites aux médecins et sont coûteux en
termes de traitement médical, de perte de productivité,
et de coûts non financiers tels qu'une capacité réduite
25 à effectuer ou prendre du plaisir à des activités
usuelles. En fait, pour les personnes âgées de moins de
45 ans, les problèmes lombaires sont la cause la plus
courante d'incapacité.

30 Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
connus dans l'art antérieur qui peuvent être utilisés
dans la présente invention comprennent le kétoprofène.
Le kétoprofène ou l'acide (RS)-2-(3-
benzoylphényl)propanoïque est un médicament anti-
35 inflammatoire non stéroïdien. Les propriétés anti-
inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques du
kétoprofène ont été mises en évidence dans des systèmes
d'essai classiques chez l'animal et *in vitro*. Dans des
modèles anti-inflammatoires, il a été démontré que le

kétoprofène a des effets inhibiteurs sur la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, a une activité antibradykinine, et a en outre une action de stabilisation de membrane lysosomale. Le kétoprofène
5 peut être synthétisé par des procédés connus dans l'art tels que dans le brevet US 3641127 ou FR2163875.

Les dérivés de colchicoside connus dans l'art antérieur qui peuvent être utilisés dans la présente invention
10 comprennent le thiocolchicoside. Le thiocolchicoside ou N-[1,2-diméthoxy-10-méthylsulfanyl-9-oxo-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]oxy-6,7-dihydro-5H-benzo[d]heptalén-7-yl]acétamide est un extrait
15 glucosidique de graines de *Colchicum autumnale*. Il a des actions myorelaxantes, anti-inflammatoires, analgésiques et anesthésiques avec des effets secondaires minimes. Le thiocolchicoside peut être synthétisé par des procédés connus dans l'art tels que
20 dans le brevet FR1049755.

Les substances actives constituant la combinaison sont présentes sous forme libre ou sous la forme d'un de leurs sels.
25

Ces sels comprennent, par exemple, des sels avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique ; des sels avec des acides
30 organiques tels que l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide tartarique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide oxalique, l'acide succinique, l'acide citrique,
35 l'acide benzoïque, l'acide mandélique, l'acide cinnamique, l'acide lactique, l'acide glycolique, l'acide glucuronique, l'acide ascorbique, l'acide nicotinique, et l'acide salicylique ; ou des sels avec des acides aminés acides tels que l'acide aspartique et

l'acide glutamique. Des sels pharmacologiquement acceptables sont préférés.

5 Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique contenant une combinaison d'un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien et de colchicoside, les deux substances actives étant présentes sous forme libre ou sous la forme de sel.

10 Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique contenant une combinaison de kétoprofène et de thiocolchicoside, les deux substances actives étant présentes sous forme libre ou sous la forme de sel.

15 Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique sous une forme pouvant être administrée par voie orale.

20 Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique sous la forme d'une forme pharmaceutique solide.

25 Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique sous la forme d'un comprimé pelliculé.

30 La présente invention présente l'avantage de produire un produit de combinaison stable présentant des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et myorelaxantes supérieures par rapport à des comprimés de thiocolchicoside seul. Elle produit en outre un produit de combinaison avec des impuretés réduites et contrôlées.

35 La composition pharmaceutique et son procédé de formulation mettent en œuvre l'évitement de l'interaction chimique de thiocolchicoside avec le kétoprofène, en utilisant des excipients

X

pharmaceutiquement acceptables dans la forme pharmaceutique. Le profil de données d'impureté met en évidence que lorsque le kétoprofène et le thiocolchicoside sont mélangés en contact intime l'un
5 avec l'autre en utilisant des excipients pharmaceutiquement acceptables, il se produit une augmentation significative du taux de produits de dégradation par rapport à une situation dans laquelle ils sont séparés dans la forme pharmaceutique. Un objet
10 de l'invention est une composition pharmaceutique contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside, étant présent sous forme libre ou sous la forme d'un sel, et n'étant pas mélangés intimement dans la composition.

15 De plus, le produit de combinaison présente des impuretés améliorées et contrôlées encore plus faibles que des comprimés de thiocolchicoside à la même dose lorsqu'ils sont soumis à des études d'épreuve.

20 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les substances actives de la combinaison sont le kétoprofène et le thiocolchicoside. La dose orale usuelle pour le kétoprofène est de 50 à 100 mg deux fois par jour. La dose orale initiale usuelle pour le
25 thiocolchicoside est de 16 mg par jour.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, les substances actives sont généralement formulées en unités de dose contenant de 50 à 100 mg de
30 kétoprofène et de 4 à 8 mg de thiocolchicoside par dose unitaire.

Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique contenant 50 mg de
35 kétoprofène et 4 mg de thiocolchicoside.

Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique contenant 100 mg de kétoprofène et 8 mg de thiocolchicoside.

Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique contenant 100 mg de kétoprofène et 8 mg de thiocolchicoside et sous la
5 forme d'une forme pharmaceutique solide étant divisible.

La dose et la fréquence d'administration du médicament de la présente invention ne sont pas particulièrement
10 limitées, et elles peuvent être choisies de manière appropriée suivant des conditions telles que le poids corporel ou l'âge d'un patient, la gravité et similaire. Généralement, une dose journalière pour administration orale peut être administrée une fois par
15 jour ou plusieurs fois par jour sous forme de portions divisées, ou une fois pour plusieurs jours.

Selon un autre de ses objets, la présente invention concerne l'utilisation d'une composition comme
20 précédemment décrit, pour la préparation d'un médicament destiné à améliorer et/ou traiter des troubles musculo-squelettiques et articulaires tels que la spondylarthrite ankylosante, la lombalgie, l'arthrose, et la polyarthrite rhumatoïde, et des
25 troubles périarticulaires tels que la bursite et la tendinite, et les spasmes musculaires douloureux.

Un autre objet de la présente invention est un procédé pour traiter/améliorer les pathologies indiquées ci-
30 dessus, qui comprend l'administration à un patient d'une quantité efficace de la composition selon l'invention.

La composition pharmaceutique selon la présente invention peut comprendre en outre d'autres substances
35 actives ayant une activité pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions sont de préférence préparées de manière à être administrées par la voie orale ou parentérale, et plus préférablement par la voie orale.

5 Par exemple, la composition pharmaceutique peut être formulée, par exemple, sous la forme de compositions pharmaceutiques pour l'administration orale telles que des granules, des granules fins, des poudres, des gélules, des capsules molles, des sirops, des
10 émulsions, des suspensions, des solutions et similaire, ou sous une forme pour administration sublinguale ou buccale, ou sous la forme de compositions pharmaceutiques pour administration parentérale telles que des injectables pour administration intraveineuse,
15 intramusculaire ou sous-cutanée, des perfusions goutte à goutte, des préparations transdermiques, des préparations transmuqueuses, des gouttes nasales, des préparations pour inhalation, des suppositoires et similaire. Des injectables ou des perfusions goutte à
20 goutte peuvent être préparés sous la forme de préparations pulvérulentes, par exemple sous la forme de préparations lyophilisées, et peuvent être utilisés par dissolution juste avant utilisation dans un milieu aqueux approprié tel que du soluté physiologique.

25 Des préparations à libération prolongée telles que celles enrobées avec un polymère peuvent être directement administrées par voie intracérébrale. De préférence, la composition pharmaceutique est sous la
30 forme d'un comprimé pelliculé.

Les comprimés peuvent être enrobés avec du saccharose ou d'autres matériaux appropriés ou, en variante, ils peut être traités de sorte qu'ils aient une activité
35 prolongée ou retardée et qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent de façon continue une quantité prédéterminée de substance active.

Une préparation sous la forme de capsules de gélatine est obtenue en mélangeant la substance active avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des capsules molles ou des gélules. Pour la préparation de compositions liquides pour administration orale, un diluant inerte conventionnel tel que l'eau ou une huile végétale peut être utilisé. La composition liquide peut contenir, en plus du diluant inerte, des adjuvants tels que des agents humidifiants, des adjuvants de suspension, des édulcorants, des composés aromatisants, des colorants, et des conservateurs. La composition liquide peut être chargée dans des capsules constituées d'un matériau résorbable tel que la gélatine. Des exemples de solvants ou milieux de suspension utilisés pour la préparation de compositions pour administration parentérale, par exemple des injectables, des suppositoires, comprennent l'eau, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'alcool benzylique, l'oléate d'éthyle, la lécithine et similaire. Des exemples de matériaux de base utilisés pour des suppositoires comprennent, par exemple, le beurre de cacao, le beurre de cacao émulsifié, un lipide laurique, le Witepsol.

Un autre objet de la présente invention est un procédé de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé comprenant les étapes de

- a) mélange de kétoprofène et d'excipients pharmaceutiquement acceptables pour former un matériau mélangé
- 30 b) préparation d'un matériau liant avec des excipients pharmaceutiquement acceptables
- c) ajout du matériau liant à la préparation contenant du kétoprofène
- d) granulation par voie humide du matériau obtenu dans
- 35 c)
- e) criblage par voie humide
- f) séchage
- g) criblage par voie sèche

h) mélange de thiocolchicoside et d'excipients pharmaceutiquement acceptables pour former un matériau mélangé, tous les matériaux impliqués étant tamisés dans un tamis de 1 mm

5 i) mélange des matériaux des étapes g) et h)

j) ajout d'un agent lubrifiant, tous les matériaux impliqués étant tamisés dans un tamis de 1 mm

k) préparation de comprimés pour former une forme pharmaceutique de comprimé.

10

Un autre objet de la présente invention est un procédé de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé pelliculé comprenant les étapes de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé comme précédemment
15 décrit et ensuite l'étape de chauffage et d'enrobage pour former une forme pharmaceutique de comprimé pelliculé. Un autre objet de la présente invention est un procédé de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé contenant du kétoprofène et du
20 thiocolchicoside, dans laquelle ils ne sont pas intimement mélangés.

La présente invention est illustrée dans les exemples ci-dessous qui ne doivent pas être interprétés comme
25 une limitation de l'invention.

Exemple 1 : Procédé de fabrication du comprimé contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside

30 Étape 1 : tamisage du kétoprofène avec des excipients pharmaceutiques et mélange.

Étape 2 : préparation d'une solution de liant et granulation du matériau de l'étape 1 pour obtenir des granules uniformes. Les granules humides sont séchés
35 pour obtenir l'humidité optimale requise pour la compression.

Étape 3 : tamisage des granules séchés et ajout de thiocolchicoside, avec des excipients pharmaceutiques et mélange.

X

Étape 4 : tamisage de stéarate de magnésium et mélange.
 Étape 5 : compression du mélange en comprimés en utilisant un équipement adapté et enrobage en utilisant un matériau d'enrobage.

5

En variante, les comprimés peuvent également être préparés par un procédé de granulation par voie sèche tel que le suivant

10 Étape 1 : tamisage de kétoprofène avec des excipients pharmaceutiques et mélange.

Étape 2 : compactage/compression du produit obtenu et tamisage.

Étape 3 : tamisage de thiocolchicoside et d'autres excipients pharmaceutiques et mélange.

15 Étape 4 : tamisage de stéarate de magnésium et mélange.

Étape 5 : le mélange est compressé en comprimés et enrobé en utilisant un matériau d'enrobage.

20 Exemple 2 : comprimé pelliculé contenant 100 mg de kétoprofène et 8 mg de thiocolchicoside.

N°	COMPOSANTS	QTÉ/ COMP (mg)	QTÉ/ COMP (mg)	QTÉ/ COMP (mg)	QTÉ/ COMP (mg)
1.	Kétoprofène	100,00	100,00	100,00	100,00
2.	Lactose monohydraté	367,60	340,50	321,75	253,00
3.	Croscarmellose sodique (Ac di sol)	1,00	5,00	7,50	21,00
4.	Amidon de maïs	10,00	25,00	34,50	62,50
	SOLUTION DE LIANT				
5.	Povidone K-30	1,00	3,25	4,10	10,50
6.	Eau purifiée	qs	qs	qs	qs
	EXTRAGRANULAIRE				
7.	Croscarmellose sodique (Ac di sol)	1,00	3,50	6,75	20,00
8.	Dioxyde de silicium colloïdal	0,40	0,75	0,90	3,50
9.	Thiocolchicoside	8,00	8,00	8,00	8,00

10.	Stéarate de magnésium	1,00	4,00	6,50	11,50
	Poids de comprimé	490,00	490,00	490,00	490,00
11.	ENROBAGE				
12.	Opadry jaune	qs	qs	qs	qs
13.	Eau purifiée	qs	qs	qs	qs
	Poids de comprimé	500,00	500,00	500,00	500,00

Exemple 3 : comprimé pelliculé contenant 50 mg de kétoprofène et 4 mg de thiocolchicoside

N°	COMPOSANTS	QTÉ/ COMP (mg)	QTÉ/ COMP (mg)	QTÉ/ COMP (mg)	QTÉ/ COMP (mg)
1.	Kétoprofène	50,000	50,000	50,000	50,000
2.	Lactose monohydraté	183,800	170,250	160,875	126,500
3.	Croscarmellose sodique (Ac di sol)	0,5000	2,500	3,750	10,500
4.	Amidon de maïs	5,000	12,500	17,250	31,250
	SOLUTION DE LIANT				
5.	Povidone K-30	0,500	1,625	2,050	5,250
6.	Eau purifiée	qs	qs	qs	qs
	EXTRAGRANULAIRE				
7.	Croscarmellose sodique (Ac di sol)	0,500	1,750	3,375	10,000
8.	Dioxyde de silicium colloïdal	0,200	0,375	0,450	1,750
9.	Thiocolchicoside	4,000	4,000	4,000	4,000
10.	Stéarate de magnésium	0,500	2,000	3,250	5,750
	Poids de comprimé	245,000	245,000	245,000	245,000
11.	ENROBAGE				
12.	Opadry jaune	qs	qs	qs	qs
13.	Eau purifiée	qs	qs	qs	qs
	Poids de comprimé	250,000	250,000	250,000	250,000

5

Exemple 4 : données comparatives de stabilité
(40 °C/taux d'humidité 75 %)

Impuretés	A	B	C	D
	Lot 1 Initial	Lot 2 Initial	Lot 1 40 °C/75 %	Lot 2 40 °C/75 %
Impureté inconnue 1	0,25	ND	0,27	ND
Impureté inconnue 2	0,47	ND	0,26	ND
Impureté inconnue 3	ND	ND	1,17	ND
Impureté inconnue 4	ND	ND	1,14	ND
Inconnue maximale	0,25	0,18	1,17	0,25
Impuretés totales	1,35	0,24	3,92	0,25

- Colonne A : Lot 1 au temps initial contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside préparé par granulation combinée.
- 5 Colonne B : Lot 2 au temps initial contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside préparé par granulation extragranulaire.
- Colonne C : Lot 1 contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside préparé par granulation combinée, après 2 mois à 40 °C/taux d'humidité 75% HR. Les données d'impureté sont tabulées représentant 40 °C/taux d'humidité de 75 % HR à un station 2M.
- 10 Colonne D : Lot 2 contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside préparé par granulation extragranulaire, après 6 mois à 40°C/taux d'humidité 75%, HR. Les données de stabilité montrent que dans le Lot 1 (colonne A comparée à la colonne C), il y a une augmentation significative du taux d'impuretés après 2 mois à 40 °C/taux d'humidité 75 % HR dans un échantillon emballé. Les données de stabilité montrent que dans le Lot 2 (colonne B comparée à la colonne D), il n'y a pas de changement significatif des impuretés même après 6 mois à 40 °C/taux d'humidité 75 % HR dans un échantillon emballé. Il est déduit des données ci-
- 15
- 20
- 25 dessus que lorsque le kétoprofène et le thiocolchicoside ne sont pas intimement mélangés dans la forme pharmaceutique, il n'y a pas d'interaction significative et les impuretés sont à un taux sensiblement faible.

X

Exemple 5 : Sécurité et efficacité de la composition
contenant du kétoprofène et du thiocolchicoside
La composition selon l'invention peut être considérée
5 comme étant sûre et efficace dans la LBP aiguë.

X

Revendications

1. Composition pharmaceutique contenant une
5 combinaison d'un médicament anti-inflammatoire non
stéroïdien et d'un dérivé de colchicoside, les
substances actives étant présentes sous forme libre ou
sous la forme d'un sel.

2. Composition pharmaceutique selon la
10 revendication 1, contenant une combinaison d'un
médicament anti-inflammatoire non stéroïdien et de
thiocolchicoside, les substances actives étant
présentes sous forme libre ou sous la forme d'un sel.

- 15 3. Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, contenant
une combinaison de kétoprofène et de thiocolchicoside,
les substances actives étant présentes sous forme libre
ou sous la forme d'un sel.
20

4. Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, sous une
forme pouvant être administrée par voie orale.

- 25 5. Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, sous la
forme d'une forme pharmaceutique solide.

6. Composition pharmaceutique selon l'une
30 quelconque des revendications précédentes, sous la
forme d'un comprimé pelliculé.

7. Composition pharmaceutique selon l'une
35 quelconque des revendications précédentes, contenant
100 mg de kétoprofène et 8 mg de thiocolchicoside et
sous la forme d'une forme pharmaceutique solide étant
divisible.

X

8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, contenant de 50 à 100 mg de kétoprofène et de 4 à 8 mg de thiocolchicoside.
- 5
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, contenant 100 mg de kétoprofène et 8 mg de thiocolchicoside.
- 10
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, contenant 50 mg de kétoprofène et 4 mg de thiocolchicoside.
- 15
11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour le traitement ou l'amélioration de troubles musculo-squelettiques et articulaires tels que la spondylarthrite ankylosante, la lombalgie, l'arthrose, et la polyarthrite rhumatoïde, et des troubles
- 20
- périarticulaires tels que la bursite et la tendinite, et les spasmes musculaires douloureux.
- 25
12. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné à améliorer et/ou traiter des troubles musculo-squelettiques et articulaires tels que la spondylarthrite ankylosante, la lombalgie, l'arthrose, et la polyarthrite rhumatoïde, et des troubles périarticulaires tels que
- 30
- la bursite et la tendinite, et les spasmes musculaires douloureux.
- 35
13. Procédé de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé comprenant les étapes de
- a) mélange de kétoprofène et d'excipients pharmaceutiquement acceptables pour former un matériau mélangé

X

- b) préparation d'un matériau liant avec des excipients pharmaceutiquement acceptables
 - c) ajout du matériau liant à la préparation contenant du kétoprofène
 - 5 d) granulation par voie humide du matériau obtenu dans c)
 - e) criblage par voie humide
 - f) séchage
 - g) criblage par voie sèche
 - 10 h) mélange de thiocolchicoside et d'excipients pharmaceutiquement acceptables pour former un matériau mélangé, tous les matériaux impliqués étant tamisés dans un tamis de 1 mm
 - i) mélange des matériaux des étapes g) et h)
 - 15 j) ajout d'un agent lubrifiant, tous les matériaux impliqués étant tamisés dans un tamis de 1 mm
 - k) préparation de comprimés pour former une forme pharmaceutique de comprimé.
- 20 14. Procédé de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé pelliculé comprenant les étapes de préparation d'une forme pharmaceutique de comprimé selon la revendication 13 et ensuite l'étape de chauffage et d'enrobage pour former une forme
- 25 pharmaceutique de comprimé pelliculé.