

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Comparaison des profils de dissolution de
deux médicaments: Princeps et génériques
(Cas de Métronidazole Cp dosé à 250mg)**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Septembre 2018

Présentée par:

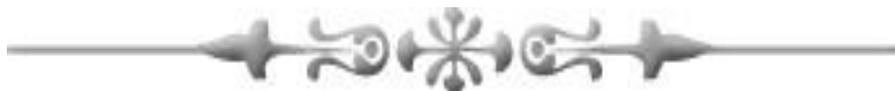
- ❖ TAKDENTI Soumia
- ❖ OULD GHERRAF Amel

Devant le Jury :

- | | | |
|-----------------|--|---------------------|
| ❖ Dr. KHADER | Maitre-assistante en biophysique | Présidente |
| ❖ Dr. IMOUDACHE | Maitre-assistant en chimie minérale | Examineur |
| ❖ Dr. BENAIZ | Maitre-assistante en pharmacie galénique | Examinatrice |
| ❖ Dr. AYACHI | Maitre-assistante en pharmacie galénique | Promotrice |

2017/2018

REMERCIEMENTS



En premier lieu, nous remercions le bon Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage, la force, la volonté et la patience de réaliser ce modeste travail.

En second lieu et avec pleine de gratitude, nous tenons à remercier vivement tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier à :

Notre promotrice :

Dr. AYACHI Nabila, maitre assistante en pharmacie galénique, Pour son aide efficace, ses conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de cette thèse.

Les membres du jury :

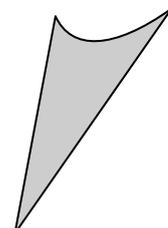
Dr. KHADER, maitre assistante en pharmacologie, pour avoir accepté la présidence de ce jury et la direction de cette thèse

Dr. IMOUDACHE, maitre assistant en chimie minérale, pour avoir accepté d'être l'examineur de notre thèse

Dr. BENAZIZ, maitre assistance en pharmacie galénique, pour avoir accepté d'être l'examinatrice de notre thèse

Nos remerciements vont également à l'ensemble du personnel du groupe SAIDAL Médéa et à tous nos enseignants qui nous ont transmis leur savoir durant notre cursus universitaire.

Amel & Soumia



DEDICACES



C'est avec une profonde gratitude et de sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'études à :

*Mes très chers parents (**TAKDENTI Hassen** et **MAMI Anissa**) pour m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études, Aucune dédicace ne peut exprimer ce que je ressens en pensant à tous les sacrifices et l'affection, dont vous m'avez entouré, j'espère qu'un jour je pourrais vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi. Que Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie car vous êtes la lumière qui éclaire mon chemin et la flamme de mon cœur.*

*Mes chères sœurs : **Nassiba** et **Sarah**, les mots ne suffisant guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, vous êtes mes fidèles accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Je vous souhaite une vie heureuse, pleine de bonheur et de réussite.*

*Je le dédie également à toute ma famille sans exception, à mes amies et surtout à celle qui ma accompagné dans la réalisation de cette thèse et à qui j'ai le plaisir de travailler avec elle : ma binôme et ma chère amie **Amel**, sans oublié celles et ceux qui nous ont aidés d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, je les remercie du fond du cœur.*

Soumia



DEDICACES



Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Mes grands-parents, vous avez toujours été présents pour les bons conseils, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours tout au long de mes études.

Mon cher oncle « Mohamed », Mon conseiller, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

Mes adorables sœurs « Zineb, Meriem et Sirine » ; Mes chers frères « Ibrahim, Anes et Mouad » ; En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Mes chères tantes « Nadja, Hodda , Hayet, Asmaa et Meriem » ; Les mots me manquent pour apprécier à leurs justes valeurs l'éducation et les conseils que vous m'aviez donnés. Vos conseils ont beaucoup servi à la réalisation de mon être. Que Dieu vous accueille dans son Miséricorde.

Ma chère binôme « Soumia », d'avoir eu le courage d'achever ce travail.

Tous **mes amies**, et à tous ceux qui m'ont aidé à faire ce projets dans les meilleurs conditions, trouveront ici l'expression de mon profond respect

Amel

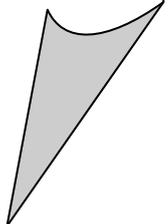


TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

DEDICACES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1: Définitions et généralités.....4

1. Médicament :	4
1.1. Définition du médicament	4
1.2. Composition d'un médicament	4
1.2.1. Principe actif (PA).....	4
1.2.2. Excipients et adjuvants	4
1.2.3. Conditionnements	5
1.3. Classification des médicaments	6
2. Formes pharmaceutiques et voies d'administration des médicaments	6
2.1. La forme pharmaceutique	6
2.2. La voie d'administration	7
2.2.1. Définition	7
2.2.2. Critères de choix de la voie d'administration	7

3. Absorption des médicaments	8
4. Notion de médicament princeps et médicament générique	8
4.1. Le médicament princeps	9
4.2. Notion de médicament générique	9
4.2.1. Définition	9
4.2.2. Types de médicament génériques	11
4.2.3. Intérêt des médicaments génériques	11
4.2.4. Qualité d'un médicament générique	12
4.3. Différence et similarité entre les médicaments génériques et originaux	12
5. Cycle de vie administratif des médicaments	13
6. Aspect réglementaire des médicaments	14
6.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)	14
6.2. Le format CTD (Common Technical Document)	14
6.3. La procédure d'enregistrement des médicaments en Algérie	17
Chapitre 2 : Notion d'équivalence, de biodisponibilité, de bioéquivalence et de droit de substitution.	20
1. Notion d'équivalence thérapeutique	20
2. Notion d'équivalence pharmaceutique	20
3. Notion de biodisponibilité	20
3.1. Définitions	20
3.1.1. Définition européenne	20
3.1.2. Définition américaine	20
3.2. Les caractéristiques de biodisponibilité	21
3.3. Biodisponibilité absolue et biodisponibilité relative	21
3.3.1. La biodisponibilité absolue	21
3.3.2. La biodisponibilité relative	22
3.4. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité	22
3.5. Etapes conditionnant la biodisponibilité	23

4. Notion de bioéquivalence	24
5. La notion de droit de substitution	25
5.1. Définition	25
5.2. Substitution, professionnels de santé et patient	25
5.3. Recommandations	26
5.4. La substitution en Algérie	26
5.4.1. Introduction	26
5.4.2. Le droit de substitution	Erreur ! Signet non défini.
5.4.3. Incitations financières à la substitution	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 3 : Test de dissolution	29
1. Définition	29
2. Intérêt du test de dissolution	29
3. Les formes pharmaceutiques pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé.....	29
4. Mécanisme de la dissolution	30
5. Facteurs intervenant dans la dissolution	31
5.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule	31
5.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité	31
5.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution	32
5.2. Facteurs liés à la formulation	34
5.3. Facteurs liés aux processus de fabrication	35
6. Méthode de comparaison des profils de dissolution in vitro	35
7. Système de classification biopharmaceutique(BCS)	37
7.1. Définition	37
7.2. Paramètres de classification biopharmaceutique	38
7.3. La classification biopharmaceutique	38
7.4. Classification biopharmaceutique et attente IVIVC (In Vivo In Vitro Correlation) des médicaments	40

PARTIE PRATIQUE

1. Introduction	43
2. Objectif	43
3. Lieu de stage	43
3.1. Présentation du Groupe SAIDAL	43
3.2. Missions.....	44
3.3. Filiales du groupe SAIDAL	44
4- Présentation du principe actif étudié (Métronidazole)	46
4.1. Définition	46
4.2. Classification biopharmaceutique du Métronidazole	46
4.3. Propriétés physicochimiques du Métronidazole	46
4.4. Propriétés pharmacocinétiques	47
4.5. Propriétés pharmacodynamiques	48
4.6. Indications thérapeutiques	49
4.7. Toxicité	49
5. Matériels et méthodes	42
5.1. Matériels.....	50
5.1.1. Matière première (le principe actif).....	51
5.1.2. Spécialités pharmaceutiques	51
5.1.3. Réactifs	54
5.1.4. Appareillages et équipements	55
5.2. Méthodes	56
5.2.1. Caractérisation pharmacotechnique des produits	56
5.2.1.1. Test de friabilité	56
5.2.1.2. Test de dureté (test de la résistance à la rupture des comprimés).....	57

5.2.1.3. Test de désagrégation des formes orales solides (Temps de délitement)	57
5.2.2. Caractérisation biopharmaceutique des produits « essai de dissolution »	57
5.2.3. Critères d'acceptations	62
6. Résultats et discussion.....	63
6.1. Caractérisation pharmacotechnique des spécialités étudiées.....	64
6.2. Caractérisation biopharmaceutique des spécialités étudiées.....	65
6.2.1. Les résultats obtenus en milieu acide pH=1,2.....	65
6.2.2. Comparaison des profils de dissolution des deux médicaments génériques testés (METROGYL® et IMUZOLE®) avec le médicament de référence (FLAGYL®) obtenus à pH=1,2.....	71
6.2.3. Interprétation des résultats obtenus en milieu acide pH=1,2.....	72
6.2.4. Les résultats obtenus en milieu tampon acétate pH=4,5.....	72
6.2.5. Comparaison des profils de dissolution des deux médicaments génériques testés (METROGYL® et IMUZOLE®) avec le médicament de référence (FLAGYL®) obtenus à pH=4,5.....	79
6.2.6. Interprétation des résultats obtenus en milieu tampon acétate pH=4,5.....	80
6.2.7. Les résultats obtenus en milieu tampon phosphate pH=6,8.....	81
6.2.8. Comparaison des profils de dissolution des deux médicaments génériques testés (METROGYL® et IMUZOLE®) avec le médicament de référence (FLAGYL®) obtenus à pH=6,8.....	88
6.2.9. Interprétation des résultats obtenus en milieu tampon phosphate pH=6,8.....	89
CONCLUSION.....	91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	94
ANNEXES	
Résumé	

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Formes galéniques et voies d'administration des médicaments	8
Tableau 2: Composition du dossier d'AMM	17
Tableau 3: Facteurs de biodisponibilité liés au sujet	22
Tableau 4: Facteurs de biodisponibilité liés au médicament	23
Tableau 5: Taux de dissolution du sulfathiazole et du phénobarbital sous forme acide et leurs sels	32
Tableau 6: Classification biopharmaceutique et attente IVIVC des médicaments	41
Tableau 7: Les propriétés physicochimique du Métronidazole	47
Tableau 8: Information générale sur la spécialité de référence (Flagyl®)	51
Tableau 9: Informations générales sur le premier produit générique (Métrogyl®).....	52
Tableau 10: Informations générales sur le deuxième produit générique (Imuzole®)	53
Tableau 11: Les composants utilisés dans la fabrication de FLAGYL®	53
Tableau 12: Les composants utilisés dans la fabrication de METROGYL®	54
Tableau 13: Les composants utilisés dans la fabrication d'IMUZOLE®	54
Tableau 14: Les différents réactifs utilisés dans la préparation des milieux	55
Tableau 15: Les différents appareils utilisés dans la caractérisation pharmacotechnique et biopharmaceutique des produits étudiés.....	56
Tableau 16: Les normes d'acceptations des différents paramètres étudiés.....	62
Tableau 17: Résultats de la spécialité de référence FLAGYL® 250mg.....	64
Tableau 18: Résultats du premier générique METROGYL® 250mg	64
Tableau 19: Résultats du deuxième générique IMUZOLE® 250 mg	64
Tableau 20: Absorbance du standard (étalon) en milieu acide pH=1,2.....	65
Tableau 21: Taux de dissolution de 12 Cp du produit de référence FLAGYL® à chaque intervalle du temps dans le milieu acide pH=1,2	66
Tableau 22: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (1) METROGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu acide pH=1,2	68
Tableau 23: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® à chaque intervalle de temps dans le milieu acide pH=1,2	70
Tableau 24: Valeurs des facteurs de différence et de similarité ($f1$ et $f2$) obtenues à pH=1,2	72
Tableau 25: Absorbance du standard (étalon) obtenus en milieu tampon acétate pH=4,5	73
Tableau 26: Taux de dissolution de 12 Cp du produit de référence FLAGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon acétate pH=4,5	74

Tableau 27: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (1) METROGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu acétate pH=4,5	76
Tableau 28: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon acétate pH=4,5	78
Tableau 29: Valeurs des facteurs de différence et de similarité (<i>f1</i> et <i>f2</i>) obtenues à pH=4,5	80
Tableau 30: Absorbance du standard (étalon) en milieu tampon phosphate pH=6,8	81
Tableau 31: Taux de dissolution de 12 Cp du produit de référence FLAGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon phosphate pH=6,8.....	82
Tableau 32: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (1) METROGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon phosphate pH=6,8.....	84
Tableau 33: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon phosphate pH=6,8.....	86
Tableau 34: Les valeurs des facteurs de différence (<i>f1</i>) et de similarité (<i>f2</i>) obtenues à pH=6,8	88

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Cycle de vie administratif de médicament princeps et médicament générique.....	13
Figure 2: The CTD triangle.....	16
Figure 3: Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie	19
Figure 4: Courbe des variations de la concentration plasmatique d'une substance active en fonction du temps	21
Figure 5: les étapes conditionnant la biodisponibilité.....	24
Figure 6: Concept de la bioéquivalence	25
Figure 7: Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé	30
Figure 8: Processus de dissolution du principe actif.....	30
Figure 9: Classification biopharmaceutique des médicaments destinés à la voie orale en fonction de la perméabilité et la solubilité SCB.....	40
Figure 10: La structure de l'azomycine et des 5-N-imidazoles.	46
Figure 11: Profils de dissolution de 12 Cp du princeps FLAGYL® dans le milieu acide pH=1,2 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007).....	67
Figure 12: profils de dissolution de 12 Cp du Générique (1) METROGYL® dans le milieu acide pH=1,2 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)	69
Figure 13: Profils de dissolution de 12 Cp du générique (2) IMUZOLE® dans le milieu acide pH=1,2 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007).....	71
Figure 14: Profils de dissolution du princeps (FLAGYL®), du premier générique testé (METROGYL®) et du deuxième générique testé (IMUZOLE®) dans le milieu acide pH=1,2	72
Figure 15: Profils de dissolution de 12 comprimés du princeps FLAGYL® dans le milieu tampon acétate pH=4,5 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007).....	75
Figure 16: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique (1) METROGYL® dans le milieu tampon acétate pH=4,5 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)	77
Figure 17: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique (2) IMUZOLE® dans le milieu tampon acétate pH=4,5 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)	79
Figure 18: Profils de dissolution du princeps (FLAGYL), du premier générique testé (METROGYL) et du deuxième générique testé (IMUZOLE) dans le milieu tampon acétate pH=4.5.....	80
Figure 19: Profils de de dissolution de 12 comprimés du princeps FLAGYL® dans le milieu tampon phosphate pH=6,8 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)	83

Figure 20: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique 1 METROGYL® dans le milieu tampon phosphate pH=6,8 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007) 85

Figure 21: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique 2 IMUZOLE® dans le milieu tampon phosphate pH=6,8 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007) .. 87

Figure 22: Profils de dissolution du princeps (FLAGYL®), du premier générique testé (METROGYL) et du deuxième générique testé (IMUZOLE®) dans le milieu phosphate pH=6,8 :..... 88

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

Art: Article

ASC : Aire Sous la Courbe

AUC: Area Under the Curve

BCS: Biopharmaceutical Classification Système

CLV: certificat de libre vente

Cp : Comprimé

CSP: Code de la santé publique

CTD: Common Technical Document

CV : Coefficient de variation

DCI : Dénomination Commune Internationale

DE: Décision d'enregistrement

DO: Densité optique

DP : Dossier pharmaceutique

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

FINALEP : Financière Algéro- Européenne de Participations

ICH: International Conference on Harmonisation

IM: Intra-musculaire

I.U.P.A.C: International Union of Pure and Applied Chemistry

IV : Intra-veineux

IVIVC: In-vitro in-vivo correlation

JORADP: Journal officiel de la République algérienne démocratique et populaire

LNCPP : Laboratoire nationale de contrôle des produits pharmaceutiques

MSPRH: Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière

OMS : Organisation Mondiale de la santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

PA : Principe actif

PVP : Polyvinylpyrrolidone ou povidone

SC : Sous-cutané

SPA: société par action

STD : Standard

USP: United State Pharmacopeia

UV: Ultra Violet

WHO: World Health Organisation

INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique est dans le monde entier un élément important dans le système de la santé, son activité et ses produits sont soumis aux lois, et aux règlements qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, et au contrôle qualité. (1)

Dans l'industrie pharmaceutique, le test de dissolution est un élément important pour le contrôle qualité et l'évaluation des performances des produits médicamenteux. Son importance réside dans le fait qu'un médicament avant qu'il soit absorbé et disponible dans la circulation systématique, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique. (2)

L'absorption des médicaments à partir d'une forme galénique, après administration par voie orale dépend de la libération du principe actif du produit pharmaceutique, la dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et la perméabilité du site d'absorption située dans le tractus gastro-intestinal. En raison du caractère critique des deux premières étapes, la dissolution *in vitro* est pertinente pour la prédiction de la performance *in vivo*. (3)

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la cinétique de dissolution d'un principe actif à partir d'une forme galénique comprimé à libération conventionnelle immédiate Métronidazole comprimé dosé à 250mg, appartenant à deux produits génériques fabriqués en Algérie. Puis comparer les paramètres des profils de dissolution f_1 et f_2 (facteur de différence et facteur de similarité) obtenus à une spécialité de référence, et cela à différents milieux: acide $\text{pH}=1.2$, intermédiaire $\text{pH}=4.5$ et un milieu tampon phosphate $\text{pH}=6.8$. Ce qui va nous permettre de statuer sur l'équivalence thérapeutique des deux génériques au princeps et argumenter le droit de substitution des génériques. Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire pharmaceutique Saidal de MEDEA.

Notre document est subdivisé en deux parties :

- **Une Partie théorique** : qui traite brièvement trois chapitres :
 - Le premier chapitre porte sur des généralités sur le médicament, il comprend quelques rappels et quelques définitions sur le médicament princeps, le médicament générique, les principales formes galéniques et les différentes voies d'administration des médicaments, ainsi que l'enregistrement des médicaments en Algérie.
 - Le deuxième chapitre s'intéresse à la notion d'équivalence thérapeutique et pharmaceutique, la biodisponibilité et la bioéquivalence.

- Le troisième chapitre est consacré à l'étude de la cinétique de la dissolution des médicaments ainsi que le système de la classification biopharmaceutique des médicaments.
- **Une Partie pratique** : organisée en deux parties : une partie matériels et méthodes dans laquelle nous exposons le matériel et les méthodes d'étude, et une partie résultats et discussion dans laquelle nous présentons les résultats obtenus et la comparaison des profils de libération du principe actif à partir des différents produits génériques et princeps. Enfin nous terminons par une conclusion.

Partie théorique



Chapitre 1: Définitions et généralités :

1. Médicament :

1.1. Définition du médicament:

La loi n° 08-13 du 17 Radjab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 du code algérien de la santé modifiant et complétant la loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, définit le médicament comme suit :

« Article 4 - médicament : Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ,et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer ,corriger et modifier ses fonctions organiques... ». (4)

1.2. Composition d'un médicament :

La formulation ou bien la composition d'un médicament est constituée d'un ou plusieurs principes actifs d'origine divers et d'excipients nécessaires à la fabrication du produit.

1.2.1. Principe actif (PA):

Tout composant d'un médicament qu'est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. (5)

Il existe deux catégories de principes actifs :

- ✓ Les substances obtenues par synthèse dont les caractéristiques chimiques sont bien définies (ex : acide acétylsalicylique, caféine, digitaline).
- ✓ Les substances extraites à partir des produits naturels : végétal, minéral, biologique. (5)

1.2.2. Excipients et adjuvants :

1.2.2.1. Définition : Tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. (6)

D'autre façon, les excipients sont des substances dites auxiliaires, inactives par elles mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. (7)

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule «dans les préparations liquides » ou base «dans les préparations solides et semi-solides ») au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer

dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication. (8)

-Une seule propriété est commune à tous les excipients : l'**inertie** ; ils doivent être inertes vis-à-vis du principe actif ; du matériau de conditionnement et de l'organisme. (8)

1.2.2.2. Le rôle des excipients :

Au même titre que les P.A., les excipients jouent un rôle capital dans le médicament à plusieurs niveaux :

- Conception;
- Fabrication;
- Conservation;
- Administration du médicament.

Dont les fonctions principales sont les suivantes :

- ✓ **Les diluants** : jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants ;
- ✓ **Les liants** : susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons interarticulaires et permettent de diminuer la force de compression ;
- ✓ **Les lubrifiants** : jouent un triple rôle. Ils permettent l'amélioration de la fluidité de la poudre et par conséquent le remplissage régulier de la chambre de compression, la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice, la réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression. En excès ils diminuent la cohésion des comprimés.
- ✓ **Les désintégrants** : permettent la libération du principe actif dans l'organisme ou dans l'eau en détruisant la structure stable de la forme pharmaceutique par réaction chimique et/ou physique. Le rôle de cette catégorie d'excipient est essentiellement d'ordre biopharmaceutique. (9)

1.2.3. Conditionnements : (7) (10)

Destiné à contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur. Il en existe deux (2) types :

- **Conditionnements primaires :** C'est l'élément indispensable du médicament car il joue un rôle de protection c'est-à-dire isole et conserve le médicament dans le temps. Il peut avoir un rôle fonctionnel en facilitant l'emploi du médicament.
- **Conditionnements secondaires :** Il permet la manipulation et le transport du médicament (carton), ainsi qu'un rôle d'identification et d'information pour le malade.

1.3. Classification des médicaments :

Les médicaments sont classés selon :

- ✓ **Leur P.A :** Est-il d'origine naturelle ou synthétique ? Il existe des P.A. qui peuvent induire des réactions naturelles ou bien synthétiques.
- ✓ **Leur nom chimique :** Cette dénomination chimique est élaborée à l'aide de règles de nomenclatures très strictes édictées par l'U.P.A.C, elle est la traduction littérale de la formule développée.
- ✓ **La DCI :** Cette DCI est attribuée par l'OMS, c'est-à-dire un organisme international, indépendante des firmes pharmaceutiques, selon des directives générales permettant d'exclure toute influence commerciale pour le choix du nom, et permettant de regrouper, selon des assonances voisines, des produits appartenant à la même classe pharmacologique. (11)

2. Formes pharmaceutiques et voies d'administration des médicaments :

2.1. La forme pharmaceutique :

Appelée aussi forme galénique est la forme sous laquelle sont associés principes actifs et excipients pour constituer un médicament. (6)

D'autre façon, la forme galénique correspond à la forme sous laquelle le médicament est présenté c'est-à-dire, liquide, solide ou sous forme de pâte, et peut être administré aux patients selon différentes voies. (23)

-Parmi les formes galéniques les plus répandues, on cite :

- ✓ **Les comprimés:** Ce sont des préparations de consistance solide, des formes diverses (ovales, ronds,...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- ✓ **Les gélules:** Ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.

- ✓ **Les sirops:** Ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- ✓ **Les suspensions:** Ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- ✓ **Les pommades:** Ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- ✓ **les collyres:** Ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- ✓ **les préparations injectables:** Ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire). **(13)**

2.2. La voie d'administration :

2.2.1. Définition :

La voie d'administration est le chemin qu'emprunte le médicament pour pénétrer dans l'organisme et atteindre la circulation sanguine du corps et le site d'action ou bien pour agir localement. (14)

2.2.2. Critères de choix de la voie d'administration :

Il existe différentes voies d'administration dont le choix dépend principalement :

- de la biodisponibilité du principe actif ;
- de la vitesse d'action désirée, de la durée du traitement et du nombre de prises par jour ;
- du type de malade, c'est-à-dire de son âge (nourrisson, enfant, adulte, vieillard) et aussi de sa situation (debout ou alité, à domicile ou hospitalisé, traitement ambulatoire ou non).

(6)

Les principales formes et voies d'administration des médicaments sont données dans le tableau ci-après :

Tableau 1: Formes galéniques et voies d'administration des médicaments (15)

Voies	Formes principales
Voie orale	Solides : comprimés– gélules– granules– poudres Liquides : sirops– ampoules– suspensions et solutions buvables– huiles.
Voie parentérale (IV,IM,SC)	Solutions et suspensions injectables : en ampoules– en flacons Implants.
Voie rectale	Suppositoires, capsules rectales, pommades rectales, lavements.
Voie vaginale	Ovules, capsules vaginales, comprimés vaginaux, solutés, crèmes et gelées vaginales.
Voie ophtalmique	Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires et solutés d'irrigation.
Voie ORL (nasale, buccopharyngée, auriculaire)	Bains de bouche, collutoires, Pommades Aérosols Gouttes nasales.
Voie respiratoire	Inhalations Aérosols
Voie cutanée	Pommades, crèmes, lotions Liniments
Voie transdermique	Patchs transdermiques.

3. Absorption des médicaments :

L'absorption est le processus par lequel toute substance amenée de l'extérieur pénètre dans le sang ou la lymphe :

- elle est **directe** quand le médicament pénètre directement dans l'organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) ;
- elle est **indirecte** quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau). **(15)**

4. Notion de médicament princeps et médicament générique :

Lorsqu'une entreprise pharmaceutique met au point un nouveau médicament, elle reçoit pour ce médicament d'origine un brevet. Celui-ci lui permet d'être la seule à pouvoir mettre ce médicament sur le marché. **(16)**

Après l'expiration du brevet du médicament original, d'autres firmes peuvent produire une copie de ce médicament, en lui donnant un autre nom souvent basé sur le nom scientifique de sa substance active. C'est alors un médicament générique. **(16)**

Donc il existe deux types de médicaments : princeps et génériques.

4.1. Le médicament princeps :

Aussi nommé médicament d'origine, de marque, princeps, novateur ou de référence, se définit comme un produit breveté et innovateur par sa formulation ou sa classe thérapeutique. **(17)**

4.2. Notion de médicament générique :

4.2.1. Définition:

L'approche du générique, d'après l'Union Européenne (UE) et les États-Unis d'Amérique (USA), repose sur trois volets : scientifique, législatif et économique.

4.2.1.1. Définition scientifique :

« Les génériques sont des copies de médicaments princeps tombés dans le domaine public, contenant la même quantité de principe actif et présentés sous la même forme pharmaceutique. Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils doivent en outre présenter un avantage économique ». **(18)**

-Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence et démontrer la bioéquivalence avec cette dernière, c'est-à-dire la même biodisponibilité dans l'organisme et en conséquence la même efficacité. **(8)**

Il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique identique. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme. **(8)**

4.2.1.2. Définitions Législatives :

	Définition législatif du médicament générique
Selon l'EMA (European Medicines Agency)	Un médicament générique est un médicament développé pour être identique à un médicament déjà autorisé. Son autorisation est basée sur des données d'efficacité et de sécurité issues d'études sur le médicament autorisé. (19)
Selon la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA)	un médicament générique est un médicament identique ou bioéquivalent à un médicament de marque (princeps) en ce qui concerne les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. (20) Les génériques sont considérés (par la FDA) comme identiques au princeps en matières de : dose, force, voie d'administration, sécurité, efficacité, et utilisation prévue. (20)
-En Algérie, selon le Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 (JORADP) – Article 4	« le médicament générique se définit comme toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique déjà commercialisé sur le territoire national, dont au moins un dosage de la même forme a été enregistré conformément aux dispositions du présent décret, et qu'il n'est pas rapport au médicament de référence.. » (21)
Selon le code de la santé publique (CSP) français- Article L. 5121-5°	Précise qu'une « <i>spécialité générique d'une spécialité de référence, a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées</i> ». (8) Précise également que « les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.». (8) Ceci implique donc qu'un comprimé, à condition qu'il libère le principe actif immédiatement et non de façon prolongée sur plusieurs heures, comme les comprimés gastro-résistants ou à libération prolongée, peut donc être générique d'une gélule, et inversement. (8) -En 2004, la définition du médicament générique a été élargie, un médicament générique peut contenir une forme différente (sels, isomères, esters...) du principe actif du médicament de référence, à condition que les deux formes présentent des profils de sécurité et d'efficacité similaires. (8)

4.2.1.3. Définition économique :

Les médicaments génériques sont considérés équivalents au plan thérapeutique aux médicaments princeps, ils peuvent être commercialisés après l'expiration du brevet du produit de référence, et ils ont l'avantage d'être moins dispendieux. (17)

4.2.2. Types de médicament génériques : (22)

On distingue trois types de génériques:

- **La copie-copie** : C'est la copie conforme du médicament original (même molécule, même quantité, même forme galénique, même excipients) souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique.
- **Les médicaments essentiellement similaires** : L'excipient change mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ; ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original. Toutefois, si le principe actif est rigoureusement le même, les excipients contenus peuvent modifier les effets, par exemple en modifiant la vitesse du passage du principe actif dans l'organisme. Cependant les laboratoires doivent donc produire une étude de bioéquivalence de préférence réalisée chez l'Homme et non in vitro comme cela se fait dans certains pays. Cette étude doit montrer que les nouveaux excipients ne modifient ni la quantité de molécules qui passe dans le sang, ni la vitesse à laquelle le principe actif atteint l'organe cible.
- **Les médicaments assimilables** : La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple) : ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

4.2.3. Intérêt des médicaments génériques : (23) (24) (25)

Les médicaments génériques présentent plusieurs avantages aussi bien pour les patients que pour les professionnels de la santé, mais aussi pour l'État ;

- La retombée des molécules dans le domaine public a permis la baisse du prix de vente des médicaments génériques, vu que le coût du développement des génériques, n'incluant pas les frais de recherche initiale, est donc très inférieur à celui des médicaments princeps, parce qu'il bénéficie de l'expertise des princeps.
- Pour l'État, l'acceptation des médicaments génériques par les patients contribue à réduire les dépenses de santé attribuées aux médicaments.
- Il permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires et d'ouvrir la concurrence entre les laboratoires.
- C'est un Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.

- Il est parmi les meilleurs outils qui permettent la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base encourus dans notre pays, aussi en encourageant la fabrication des médicaments génériques on va pouvoir créer des postes de travail.

Il faut noter que le principal problème rencontré par les médicaments génériques est sans doute le refus des patients. C'est par exemple le cas des personnes âgées qui refusent de changer leurs habitudes de santé ou encore des habitants des zones rurales qui accordent foi aux idées reçues par manque d'informations. L'absence de continuité de médicaments génériques constitue également un handicap majeur pour les professionnels de santé. (25)

4.2.4. Qualité d'un médicament générique : (26)

La qualité d'un médicament générique est déterminée par trois critères :

- La qualité de la matière première.
- La stabilité du produit.
- La bioéquivalence.

Les deux premiers critères sont mis en évidence par des contrôles physicochimiques, donc faciles à mettre en évidence.

La bioéquivalence est le troisième critère de qualité au sens large du terme mais qui, selon les recommandations ICH (International Conference on Harmonization), se rapporte indirectement à la notion d'efficacité.

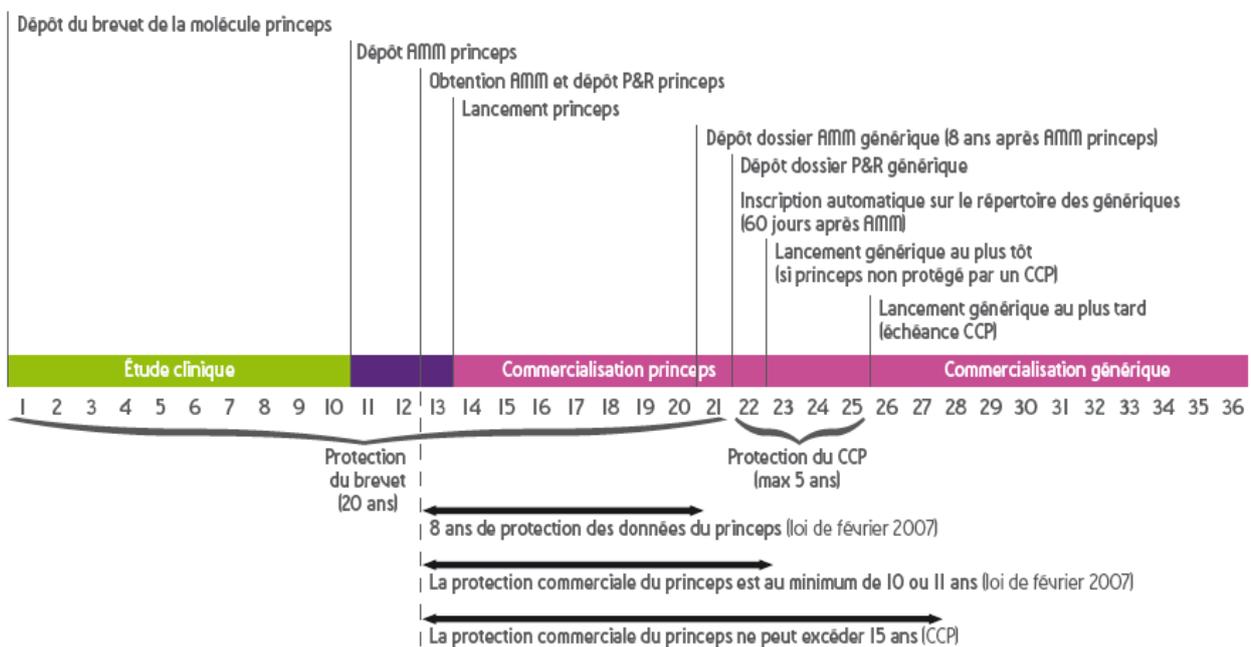
4.3. Différence et similarité entre les médicaments génériques et originaux :

- Concernant **le nom**, ils ont la même Dénomination Commune Internationale (DCI), même nom chimique et le nom commercial est différent.
- Concernant **la composition**, ils ont même ingrédient actif (formule chimique et structure moléculaire). Toutefois, le processus de synthèse peut varier selon le fabricant), et les ingrédients inactifs sont différents (mais pourraient être identiques si le médicament est « pseudo-générique »).
- Les médicaments innovateurs doivent démontrer leur efficacité clinique et leur innocuité alors que les médicaments génériques sont considérés comme thérapeutiquement équivalents sur la base de tests de bioéquivalence simples. (20)
- La principale différence qui existe entre les médicaments génériques et les princeps est d'ordre budgétaire, le médicament générique est généralement trois fois plus économique. En moyenne, le prix de vente d'un générique est de 30 % inférieur à celui de l'original. Cette différence de prix peut aller jusqu'à 40 à 50 % pour les

médicaments génériques les plus récents. Elle s'explique par les coûts, très élevés, de la recherche et du développement qui précèdent la commercialisation d'un nouveau médicament, et que les laboratoires répercutent sur les prix de vente des médicaments originaux. Ces coûts n'existent pas pour les fabricants de génériques, car après 10 à 15 ans d'exploitation du principe par un laboratoire, le brevet devient public, ce qui leur permet de produire les mêmes principes à un prix réduit. (27) (28)

5. Cycle de vie administratif des médicaments :

De la recherche jusqu'au consommateur, la vie d'un médicament suit un cycle précis. Ce dernier peut être divisé en trois principales étapes. La première étape « préparation » concerne la recherche et le développement. La deuxième étape « autorisation » englobe les procédures administratives pour la commercialisation du médicament. Enfin, la dernière étape « utilisation » est la commercialisation et la pharmacovigilance (figure 1) (8)



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : prix et remboursement / Source : Mutualité française, observatoire du médicament, 2008

Figure 1: Cycle de vie administratif de médicament principe et médicament générique (8)

6. Aspect réglementaire des médicaments :

6.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Tout médicament doit faire l'objet avant sa mise sur le marché d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalable, qui évalue son rapport bénéfices/risques. (29)

-Le dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché doit garantir :



Le **dossier d'AMM** comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités :

(30) (31)

- La partie **Qualité** renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.
- La partie **Sécurité** compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement *in vivo* dans l'organisme non humain du médicament : pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.
- La partie **Efficacité** correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'homme sain et/ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le **rapport bénéfice / risque** qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale. (30)

Ces trois parties techniques sont accompagnées d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament par les médecins et les patients que sont le **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)**, la **notice patient** et les informations d'**étiquetage**. (30)

6.2. Le format CTD (Common Technical Document) : (32)

Le CTD offre un format harmonisé par l'ICH au niveau des régions (Europe, USA et Japon), qui a permis les soumissions de demandes d'AMM sous le même format, qu'importe l'autorité réglementaire à laquelle s'adresse le demandeur.

Tout au long du document technique commun, l'affichage de l'information devrait être transparente et sans ambiguïté.

Organisation du document technique commun : Le document technique commun est organisé en cinq modules :

Le module 1 (administratif) varie selon la région,

Tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs pour toutes les régions.

Module 1. *Informations administratives et informations de prescription*

Ce module ne fait pas vraiment partie du CTD car il devrait contenir des documents spécifiques à chaque région; par exemple, formulaires de demande ou l'étiquette proposée pour utilisation dans la région. Le contenu et le format de ce module peut être spécifié par les autorités de régulation concernées.

Module 2. *Résumés des documents techniques communs* (regroupe les résumés des modules 3,4 et 5).

Ce module devrait commencer par une introduction générale au produit pharmaceutique, y compris sa classe pharmacologique, son mode d'action et son utilisation clinique proposée.

L'organisation de ces résumés est décrite dans les Directives pour M4Q, M4S et M4E.

Module 3. *Qualité*

Les informations sur la qualité doivent être présentées dans le format structuré

Ligne directrice M4Q (Qualité). On y trouve le procédé de fabrication de la substance active en 3.2.S et le procédé de fabrication du produit fini (le médicament) en 3.2.P.

Module 4. *Rapports d'études non cliniques*

Les rapports d'étude non cliniques (précliniques), c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal. Ces rapports doivent être présentés dans l'ordre décrit dans Ligne directrice M4S (Safety).

Module 5. Rapports d'études cliniques

Les rapports d'étude humaine et les informations connexes doivent être présentés dans l'ordre décrit dans la ligne directrice M4E (Efficacy).

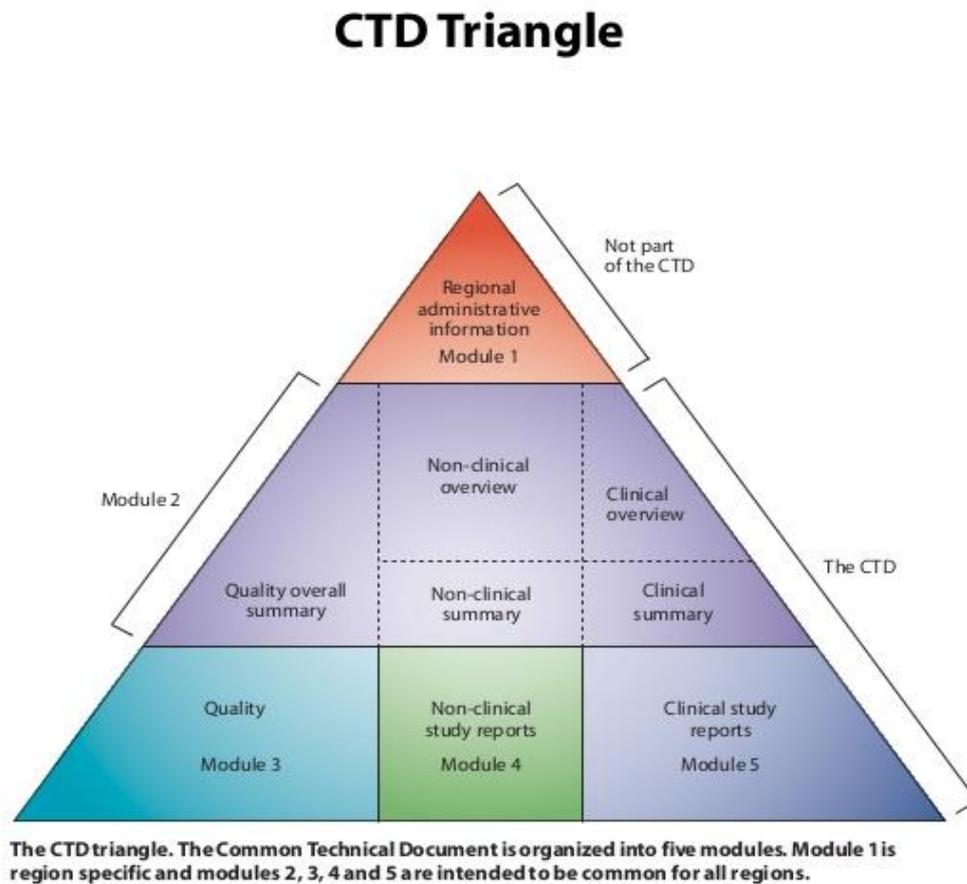


Figure 2: The CTD triangle (33)

On résume la composition du dossier d'AMM dans le tableau suivant:

Tableau 2: Composition du dossier d'AMM (30)

Dossier de demande d'AMM	En résumé	Médicament de référence	Médicament générique
Module 1 : renseignements administratifs	Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit.	Oui	Oui
Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5	Synthèse des données qualité, précliniques et cliniques.	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3 : Qualité (procédé de fabrication)	Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.	Oui	Oui
Module 4 : Sécurité (études non cliniques)	Données non cliniques.	Oui	Non requis
Module 5 : Efficacité (études cliniques chez l'homme)	Données cliniques d'efficacité et de sécurité	Oui	Etude de bioéquivalence

6.3. La procédure d'enregistrement des médicaments en Algérie:

La demande d'enregistrement d'un médicament en Algérie est adressée à **la direction des produits pharmaceutiques du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.**

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par le **ministre chargé de la santé** après avis de **la commission nationale de nomenclature.**

En Algérie on parle de « **DE** » : **Décision d'enregistrement.** Selon l'article 10 de la loi n° 08-13 du 17 Radjab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n° 85-

05 du 16 Février 1985 relative à la protection et la promotion de la santé : - Les dispositions de l'article 175 de la loi n°85-05 du 16 Février 1985, susvisée, sont modifiées comme suit : « Art175._ Tout médicament à usage de la médecine humaine prêt à l'emploi, fabriqué industriellement, importé ou exporté doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, d'une décision d'enregistrement accordée par l'agence national des produits pharmaceutique à usage de la médecine humaine prévue à l'article 173-1ci-dessus après avis de la commission d'enregistrement des médicaments, créée auprès de cette agence...». **(34)**

La décision d'enregistrement est délivrée pour une période de cinq ans, renouvelable par période quinquennale. **(35)**

La décision d'enregistrement ne peut être accordée que lorsque le fabricant où l'importateur justifie :

- Qu'il a fait procéder à la vérification de la sécurité du produit dans les conditions normales d'emploi, de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative.
- Qu'il dispose effectivement de locaux, installations et procédés de fabrication et contrôle de nature à assurer la qualité du produit au stage de la fabrication industrielle, conformément aux règles de bonne pratiques de fabrication, conditionnement, stockage et contrôle telles que définies par le décret n°92-285 du 6 juillet 1992 susvisé relatif à l'autorisation d'exploitation des établissements pharmaceutiques. **(36)**
- Les produits, dont les demandes sont prises en considération, sont soumis à l'expertise sur la base d'un dossier scientifique et technique, ce dossier comprend :
 - Les données relatives à la fabrication et au conditionnement ainsi qu'au contrôle physico-chimique, et le cas échéant biologique,
- Les données microbiologiques, le cas échéant,
 - Les données pharmacologiques et toxicologiques, les données cliniques. **(37)**

Un arrêté de ministre chargé de la santé précise les éléments constitutifs du dossier scientifique et technique. **(37)**

Les produits pharmaceutiques génériques sont dispensés des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques prévus ci-dessus. Pour cette catégorie de produits, les essais physico-chimiques, le cas échéant, microbiologiques ou biologiques ainsi que les tests d'innocuité obligatoires dans tous les cas. **(38)**

Cependant, pour les produits à index thérapeutique étroit, ou posant problèmes de biodisponibilité ou possédant des caractéristiques pharmacocinétiques particulières, la commission nationale de nomenclature peut demander à ce que soit démontrée la bioéquivalence in vivo de la spécialité, objet de la demande d'enregistrement avec celle présente sur le marché. (38)

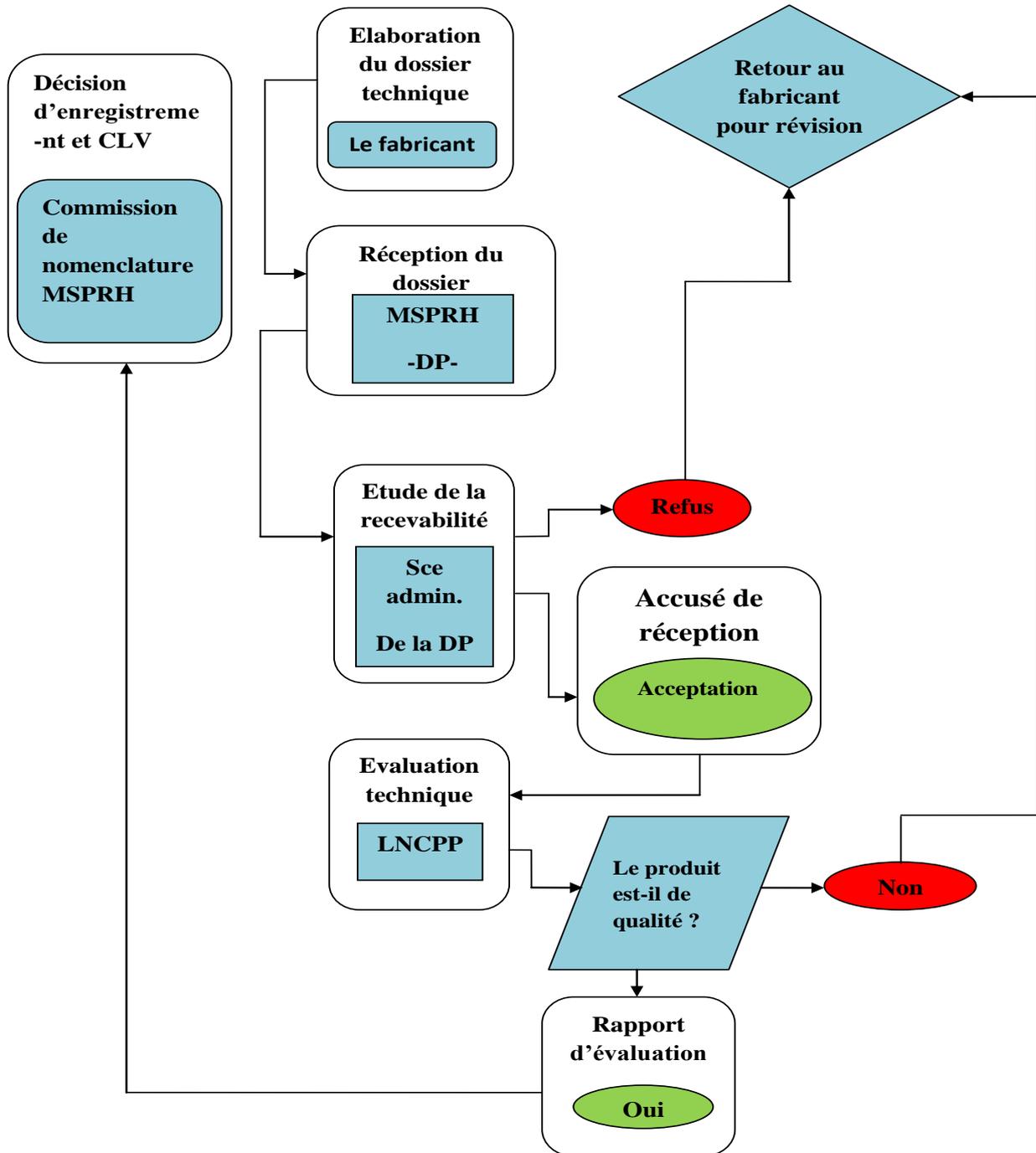


Figure 3: Processus d'enregistrement d'un médicament en Algérie (30)

Chapitre 2 : Notion d'équivalence, de biodisponibilité, de bioéquivalence et de droit de substitution.

1. Notion d'équivalence thérapeutique : (39)

Deux produits pharmaceutiques sont thérapeutiquement équivalents / substituables s'ils sont pharmaceutiquement équivalents et si, après l'administration de la même dose molaire, leurs effets en ce qui concerne à la fois l'efficacité et l'innocuité sont essentiellement les mêmes, lorsqu'ils sont administrés à des patients par la même voie dans les conditions spécifiées dans l'étiquetage. Cela peut être démontré par des études de bioéquivalence appropriées, tels que des études sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, des études cliniques ou in vitro.

2. Notion d'équivalence pharmaceutique : (40)

Des équivalents pharmaceutiques sont des produits sous la même forme galénique, destinés à être administrés par la même voie, et qui renferment des quantités égales du même principe actif, le même sel ou ester de la même entité thérapeutique, mais ils ne sont pas obligatoirement constitués des mêmes éléments inactifs et présentent des propriétés similaires d'identité, de concentration, de qualité, de pureté, d'efficacité et, si besoin, d'uniformité du contenu, du temps de désintégration et/ou de vitesse de dissolution.

3. Notion de biodisponibilité :

3.1. Définitions:

3.1.1. Définition européenne :

La biodisponibilité se définit comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance active ou sa fraction active est absorbée à partir de sa formulation pharmaceutique et devient disponible au site d'action. Étant donné que le site d'action n'est généralement pas identifié, la biodisponibilité est redéfinie comme étant la vitesse et l'étendue avec lesquelles la substance ou sa fraction active gagne la circulation générale. **(41)**

3.1.2. Définition américaine :

La biodisponibilité correspond à la vitesse et à l'intensité à laquelle l'élément actif ou l'entité thérapeutique est absorbé à partir d'un médicament et devient disponible au niveau du site d'action.

Pour les produits non destinés à être absorbés, la biodisponibilité peut être évaluée par des mesures ayant pour but de refléter la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité active devient disponible au niveau du site d'action. **(42)**

3.2. Les caractéristiques de biodisponibilité :

Des dosages sériques en série de la substance, effectués le plus souvent après l'administration d'une dose unique à jeun, permettent de calculer trois paramètres pharmacocinétiques selon la concentration plasmatique de l'ingrédient actif :

1. l'aire (ou surface) sous la courbe (ASC) : Area under the curve (AUC),
2. la concentration maximale (C_{\max}), et
3. le temps nécessaire qu'il faudra pour atteindre la concentration maximale (T_{\max}).

L'AUC et la C_{\max} sont les paramètres qui serviront à déterminer la bioéquivalence entre deux produits (17) (figure 1).

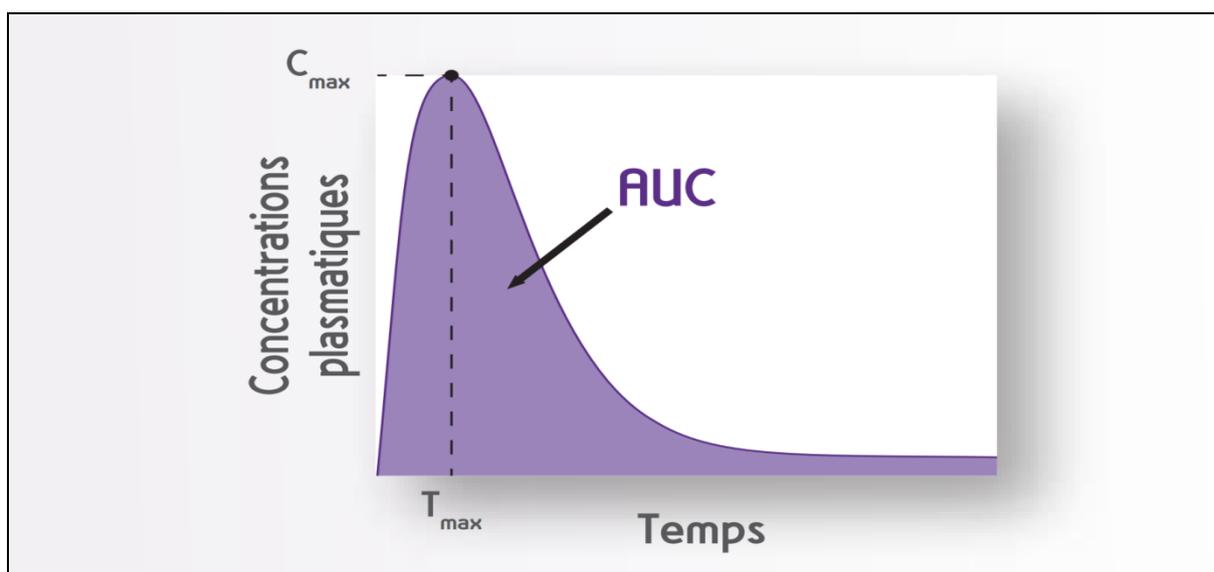


Figure 4: Courbe des variations de la concentration plasmatique d'une substance active en fonction du temps (8)

Cette courbe représente la concentration, autrement dit la proportion de la substance active dans le sang. Juste après administration, la concentration du médicament est faible, puis elle va augmenter pour atteindre la concentration maximale C_{\max} au temps dit T_{\max} . Enfin, la concentration va diminuer jusqu'à ce que la substance active disparaisse de l'organisme. (43)

3.3. Biodisponibilité absolue et biodisponibilité relative :

3.3.1. La biodisponibilité absolue :

Est le pourcentage de la dose administrée (de 0 à 100%), qui atteint la circulation générale. Son estimation implique la comparaison de l'exposition après une administration

extravasculaire (EV) avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse (IV) qui sert de référence (car présumée être de 100% ce qui est généralement le cas). (41)

3.3.2. La biodisponibilité relative :

Implique la comparaison de 2 formulations (ou de 2 voies d'administration pour la même formulation) sans faire référence à la voie IV. Le but d'une biodisponibilité relative est de comparer, relativement, 2 biodisponibilités en vue par exemple, de choisir la meilleure modalité d'administration (à jeun ou dans la nourriture par exemple). On doit garder à l'esprit que l'interprétation d'une biodisponibilité relative peut être sujette à caution si on ignore l'ordre de grandeur de la biodisponibilité absolue; c'est ainsi que de doubler une biodisponibilité grâce à un nouvel excipient n'a pas le même sens si on passe de 3 à 6% ou de 45 à 90%. Dans le premier cas, les 2 biodisponibilités sont faibles et insatisfaisantes alors que dans le second cas, le galéniste a réellement optimisé la formulation. (41)

3.4. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité : (44) (45) (46)

La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

a. Au sujet : Certains de ces facteurs sont énumérés au tableau 1:

Tableau 3: Facteurs de biodisponibilité liés au sujet (45)

Facteurs physiologiques	Interactions avec d'autres substances
<ul style="list-style-type: none">• Variations de la puissance d'absorption le long des voies gastro-intestinales• Variations du pH des fluides gastro-intestinaux• Taux de vidange gastrique• Motilité intestinale• Perfusion du tractus gastro-intestinal• Âge, sexe, poids• États pathologiques	<ul style="list-style-type: none">• Aliments• Volume de fluide• D'autres drogues

b. Au médicament : Certains de ces facteurs sont énumérés au tableau 1 :

Tableau 4: Facteurs de biodisponibilité liés au médicament (45)

Propriétés physico-chimiques	Formulation et fabrication
<ul style="list-style-type: none">• La taille des particules• Structure cristalline• Degré d'hydratation• Forme de sel ou d'ester	<ul style="list-style-type: none">• Quantité de désintégrant• Quantité de lubrifiant• Nature du diluant• Force de compression

c. A la voie d'administration utilisée :

Le médicament est d'abord au contact du milieu biologique du site d'administration. Celui-ci est extrêmement variable d'un site à un autre : d'une part, par son volume (par exemple : voies orale/rectale) qui influence les vitesses de libération et de dissolution, et d'autre part par ses propriétés physicochimiques (pH ; enzymes, ...) qui influencent la stabilité du principe actif. Le principe actif est ensuite confronté à une barrière biologique qu'il faut franchir. La présence ou l'absence dans cette barrière de transporteurs spécifiques détermine le type de transfert (passif ou actif) et sa vitesse. La surface de la barrière joue un rôle majeur dans la vitesse d'absorption. Le flux sanguin irriguant la barrière modifie, dans certains cas, la vitesse d'absorption. La durée du séjour du médicament au niveau du site d'administration peut influencer l'intensité d'absorption. La présence d'un organe d'élimination entre le sang irriguant et la barrière de la circulation générale peut enfin constituer un facteur essentiel de réduction de la dose disponible, c'est le cas du foie après administration par voie orale.

3.5. Etapes conditionnant la biodisponibilité :

La désintégration de la forme pharmaceutique et surtout la dissolution du principe actif sont les deux paramètres qui conditionnent la résorption des médicaments. Il convient en outre de tenir compte des rapports des vitesses de résorption et de dissolution. Si cette dernière est plus grande que la vitesse de résorption, elle n'interviendra pas dans la biodisponibilité. Par contre si la vitesse de dissolution est plus faible que la vitesse de résorption, elle sera le facteur limitant la résorption et, ainsi, le premier facteur déterminant la biodisponibilité.

La vitesse de dissolution est donc un paramètre essentiel dont la mesure par des tests in vitro est nécessaire. Parmi les tests de dissolution qui ont été proposés, le plus utilisé est celui de la mesure du temps nécessaire de dissolution dans des conditions standardisées. [46] (Figure 5)

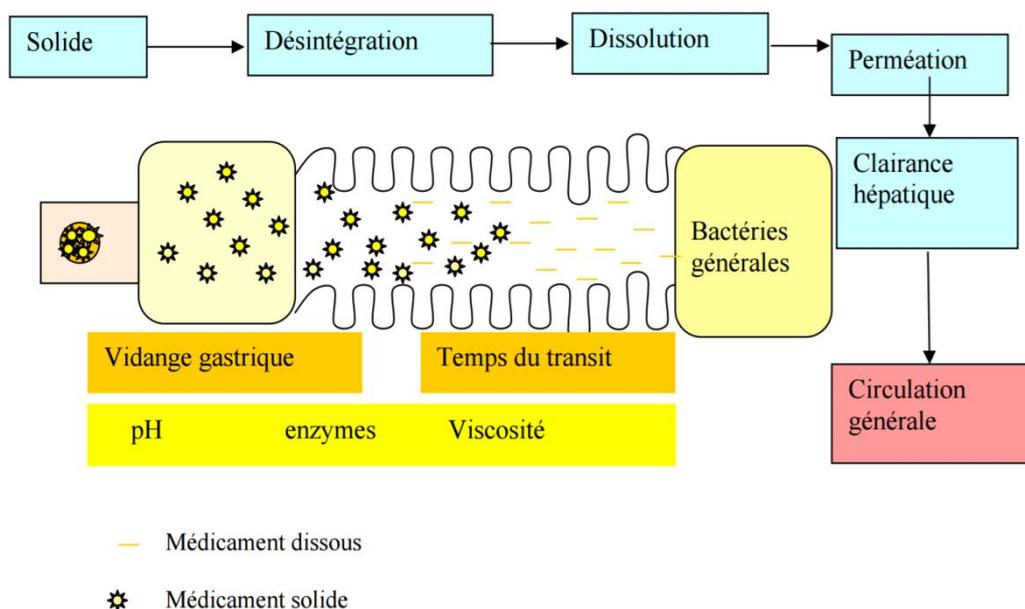


Figure 5: les étapes conditionnant la biodisponibilité (46)

4. Notion de bioéquivalence :

La bioéquivalence entre deux médicaments correspond à l'équivalence de la biodisponibilité des produits comparés. Elle ne préjuge pas de l'action pharmacologique. L'établissement de la bioéquivalence est donc basé sur la comparaison à un médicament de référence. Le générique, dans l'établissement de sa bioéquivalence, est ainsi comparé à un princeps. Ce point est essentiel. Le générique n'est pas testé pour son efficacité chez des malades mais comparé à un médicament dont l'efficacité thérapeutique a été prouvée chez des malades. (47) Si la bioéquivalence par rapport au médicament de référence est démontrée alors l'exposition à la substance active sera identique entre le médicament générique et le médicament de référence. Si l'exposition est équivalente alors l'efficacité du médicament générique (l'effet pharmacodynamique) sera identique à celle du médicament de référence). (43) (Figure 6)

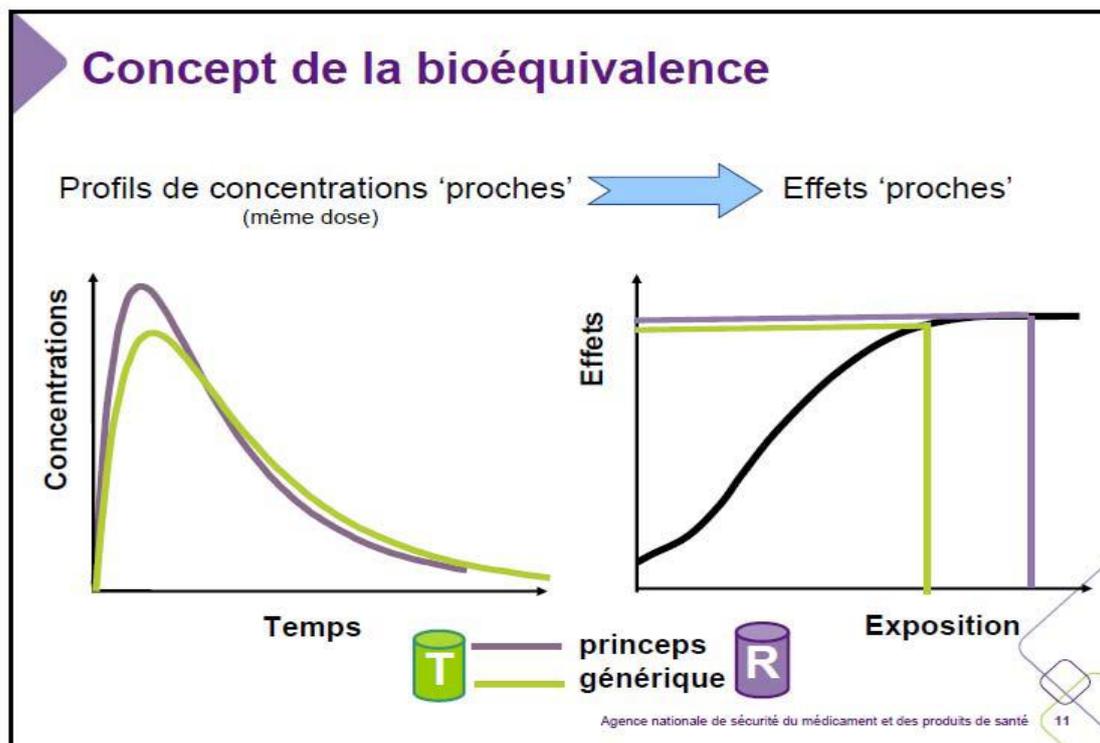


Figure 6: Concept de la bioéquivalence (43)

5. La notion de droit de substitution:

5.1. Définition:

L'émergence du concept de médicament générique s'est accompagnée de l'octroi, au pharmacien d'officine, d'un droit de substitution qui est le droit de dispenser au patient un générique à la place d'un médicament « princeps » prescrit par le médecin. (48) (49)

5.2. Substitution, professionnels de santé et patient: (8)

Médecins et pharmaciens jouent un rôle déterminant dans le bon usage des génériques et leur essor.

- **Le médecin** est encouragé à prescrire au sein du répertoire des génériques. Pour autant, le médecin connaît son patient et sa pathologie. Il peut juger que pour des raisons particulières tenant à un patient donné, la substitution par un générique doit être évitée (par exemple en cas d'allergie connue à un excipient particulier ou de traitement délicat à équilibrer).
- **Le pharmacien** est le principal acteur de la diffusion des génériques. Il est autorisé à substituer selon les règles précises fixées par le législateur : la spécialité délivrée par

substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite ; le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention « Non substituable » sur l'ordonnance ; la substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie. Le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué. Ceci pour limiter le risque de confusion par le patient. Bien que fortement incité à délivrer des médicaments génériques, le pharmacien peut choisir de ne pas effectuer de substitution s'il estime que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient (par exemple chez un patient âgé et poly-médicamenté).

- De même, **le patient** est incité à accepter les médicaments génériques selon le dispositif « tiers payant contre génériques ». Toutefois, il peut refuser la substitution, mais, dans ce cas, il doit faire l'avance des frais des médicaments. **(8)**

5.3. Recommandations : (50)

Quelques recommandations peuvent être proposées pour la substitution par les génériques :

- Privilégier la substitution par des médicaments génériques de composition et de présentation identiques à celles du médicament princeps, ainsi que les génériques dépourvus d'excipients à effet notoire,
- Éviter la substitution lors des traitements chroniques, au risque de les déséquilibrer,
- Éviter la substitution dans certaines catégories de population, notamment chez les personnes âgées ou les personnes allergiques,
- Éviter la substitution avec les médicaments à marge thérapeutique étroite,
- Éviter la substitution entre génériques,
- Notifier au centre de pharmacovigilance tout problème lié aux médicaments génériques et apparentés, en spécifiant bien qu'il s'agit d'un générique. **(50)**

5.4. La substitution en Algérie :

5.4.1. Introduction :

Malgré la mise en place d'une politique d'encouragement et de promotion de la consommation des médicaments génériques en Algérie, le médicament générique reste peu et faiblement consommé par les algériens.

De 2004 à 2011, la consommation de médicaments génériques a connu une croissance en passant de 34,49% en 2004 à 38,72% en 2011. Cette croissance est due principalement à la w

Chapitre 3 : Test de dissolution

1. Définition :

La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide (6). La dissolution est due à la solvation des molécules individuelles par le liquide. À l'issue de la dissolution, une phase unique homogène appelée solution est créée (54). Le résultat de l'opération est appelé *solution* (phase unique homogène) qui est donc constituée par le *soluté* (ensemble des substances dissoutes) et par le *solvant*. (6)

L'essai de dissolution est un test pharmacotechnique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents. (55)

2. Intérêt du test de dissolution : (56)

- **En préformulation** : Connaitre la solubilité du principe actif.
- **En développement** : Aide à l'optimisation de la formule et du process de fabrication.
- **En contrôle de routine** : Assure la qualité et les performances des produits pharmaceutiques (reproductibilité inter lot).
- **Etude d'équivalence in vitro** : Comparaison des profils de dissolution entre princeps et générique.

3. Les formes pharmaceutiques pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé:

L'essai de dissolution vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides aux exigences de la dissolution. Selon la forme galénique, la vitesse de libération et de dissolution du principe actif est différente. (Figure7) (57)

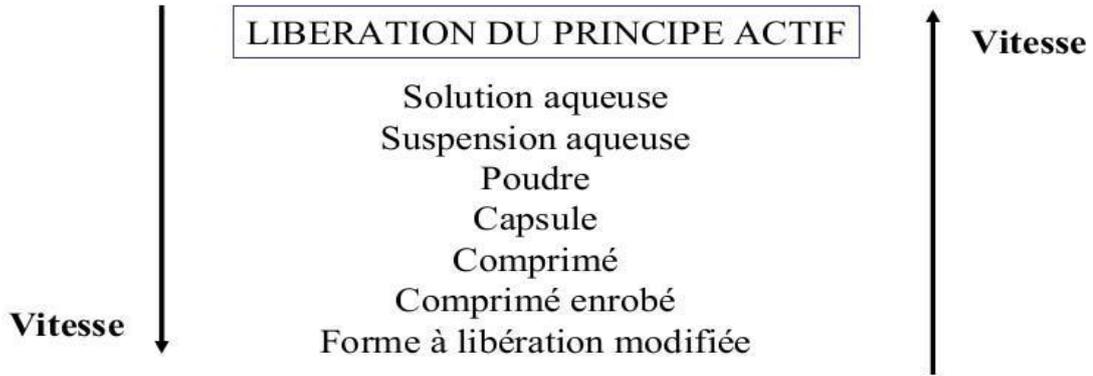


Figure 7: Les formes pour lesquelles l'essai de dissolution est exigé (57)

Les formes pharmaceutiques qui sont concernées par cet essai sont principalement les formes orales solides représentées par: les comprimés, les capsules, les poudres et les micro-granulés.

Cependant, l'essai de dissolution peut aussi être recommandé pour des formes autres que celles destinées à la voie orale telles que : les suppositoires, les formes semi solides (pommades, gels), les implants et les dispositifs transdermiques. (58)

4. Mécanisme de la dissolution : (59)

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la **Figure8**:

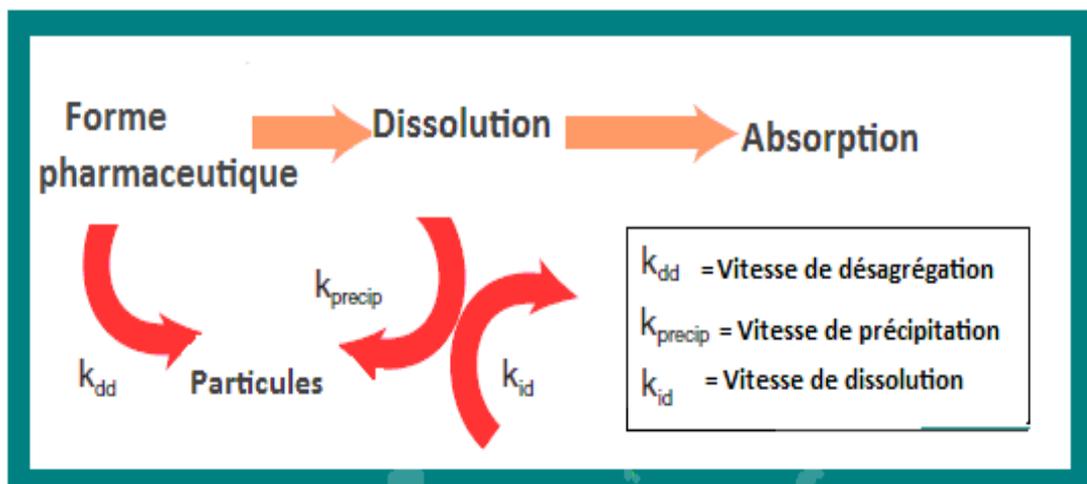


Figure 8: Processus de dissolution du principe actif (59)

La vitesse globale de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes. Les propriétés de cohésion des particules d'une forme pharmaceutique solide évaluées lors de la formulation (par exemple : les profils de libération des granulés pré-comprimés, l'impact de la force de compression, la porosité et la lubrification) jouent un rôle clé dans la première étape de dissolution.

Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple: sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules.

5. Facteurs intervenant dans la dissolution :

5.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule :

5.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité :

- **Nature chimique de la molécule :**

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre).les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyl éther, acétate d'éthyle). (6)

- **PH du milieu de dissolution :**

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique (60), comme l'illustre l'exemple du sulfathiazole et du phénobarbital dans le **tableau 5. (61)**

Tableau 5: Taux de dissolution du sulfathiazole et du phénobarbital sous forme acide et leurs sels (61)

Molécule sous forme acide et son sel	pka	Taux de dissolution (mg /100 min /cm ²)	
		pH 1.2	pH 9.0
Sulfathiazole	7.3	<0.1	8.5
Sodium Sulfathiazole	7.3	550	1300
Phénobarbital	7.4	0.24	22
Phénobarbital sodium	7.4	200	1430

- **Température :**

Selon l'équation 1 de Stokes le coefficient de diffusion **D** d'une molécule en solution, dépend de la température **T**:

$$D = \frac{KT}{6\eta\pi r} \quad [1]$$

Avec **K** est la constante de Boltzman ($k = 1,38.10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), **η** en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, **r** est le rayon de la molécule, et $(6\eta\pi r)$ est la force de Stokes d'une molécule sphérique. (6)

En conséquence la solubilité d'une molécule augmente avec la température. En général, une température de $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ est toujours maintenue au cours de la dissolution des médicaments. (6) (62)

- **Le polymorphisme :**

Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCL 0.1N) à 25°C la forme amorphe de la novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme β-polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes. (61)

5.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution :

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation 2 :

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C_t) \quad [2]$$

Avec dc/dt est la vitesse de dissolution, S est la surface de contact solide liquide, C_s est la concentration à saturation du produit à dissoudre, C_t est la concentration de la solution à l'instant t , K est la constante de dissolution, et $(C_s - C_t)$ est le gradient de concentration. (61)

- **Taille des particules et la surface de contact :**

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution. (61)

- **Vitesse d'agitation :**

L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface. (62)

- **Viscosité du milieu de dissolution :**

Selon la loi de Fick, représentée par l'équation 3 :

$$K = \frac{D}{hV} \quad [3]$$

Avec D est le coefficient de diffusion, h est l'épaisseur de la couche de diffusion V est le volume du liquide, et K est la constante de la vitesse de dissolution.

Et sachant que dans l'équation 1, le coefficient de diffusion est directement proportionnel à la température et inversement proportionnel à la viscosité. En conséquence la viscosité diminue la vitesse de dissolution en réduisant la diffusion. (6)

- **Tension superficielle:**

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant. (62)

- **Conditions Sink:**

La modification de l'équation 2 en incluant la loi de diffusion (loi de Fick), avec D le coefficient de diffusion, h est l'épaisseur de la couche de diffusion et V le volume du milieu de dissolution donne l'équation 4:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 DS}{Vh(C_s - C)} \quad [4]$$

K_2 est la constante de la vitesse de dissolution, elle caractérise chaque composé chimique. A partir de l'équation 4, il est clair que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle au gradient de concentration. Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. In vivo le principe actif est absorbé instantanément au moment de son libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration cette condition est appelé condition Sink.

Supposant qu'on travaille sous condition Sink, le $C_s \gg C$, l'équation 4 devient 5 :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 DS}{Vh} C_s \quad [5]$$

Comme C_s et D de l'équation 5 sont constants donc l'équation 5 devient 6 :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_3 S}{Vh} \quad [6]$$

Si (S) et (V) sont maintenus constants pendant le test de dissolution, l'équation 6 devient 7:

$$\frac{dc}{dt} = K \quad [7]$$

L'équation 7 représente un processus cinétique d'ordre zéro, donc sous condition Sink la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps. **(61)**

In vitro les conditions Sink peuvent être obtenus par:

- L'augmentation du volume du milieu de dissolution.
- L'augmentation de la solubilité du principe actif.
- Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale.
- L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout. **(61)**

5.2. Facteurs liés à la formulation :

- **Diluants :**

La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés. **(61)**

- **Délitants ou désintégrants :**

La désintégration du comprimé est une étape essentielle avant la dissolution. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution. (61)

- **Liants ou agglutinants :**

Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution. (61)

- **Lubrifiants :**

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution. (61)

5.3. Facteurs liés aux processus de fabrication :

- **La méthode de granulation :**

La vitesse de dissolution des substances peu solubles augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même. (62)

- **La compression :**

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration (60). La compression joue un double rôle, elle augmente la vitesse de dissolution en augmentant la surface de contact grâce à l'effet d'écrasement, et diminue à la fois la vitesse de dissolution par l'augmentation de la force de cohésion des particules ce qui provoque une augmentation de la densité et de la dureté. (62)

6. Méthode de comparaison des profils de dissolution in vitro : (63)

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes.

Après que le médicament est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent

la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence.

L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps.

- **Méthodes de comparaison : (64) (65)**

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Les méthodes statistiques qui utilisent une analyse de variance ou un test de *student*;
- Méthode modèle dépendant ;
- Méthode modèle indépendant.

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables.

La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendant qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils.

Le premier facteur, connu comme le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation 8:

$$f_1 = 100 \times \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \quad [8]$$

Avec, n est le nombre de point dans le temps, R_i est le pourcentage dissout de la référence au temps i , et T_i est le pourcentage dissout de la forme d'essai au temps i .

Le deuxième facteur, appelé facteur de similarité f_2 mesure la similitude du pourcentage dissout entre les deux courbes. Il peut être déterminé par l'équation 9:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\} \quad [9]$$

Avec, **n** est le nombre de point dans le temps, **R_i** est le pourcentage dissout de la forme de référence au temps **i**, **T_i** est le pourcentage dissout de l'essai au temps **i**.

Ces deux facteurs ont été adoptés par les organismes de réglementation comme critère pour mettre en évidence la similarité entre deux profils in vitro, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution.

La fourchette acceptable du *f*1 est [0-15] et du *f*2 est [50-100]. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées pour le calcul de *f*1 et *f*2:

- Un minimum de trois points dans le temps (zéro exclu) ;
- 12 valeurs individuelles pour chaque point dans le temps pour chaque formulation.

7. Système de classification biopharmaceutique(BCS) :

Le taux et l'étendue de l'absorption des médicaments du tractus gastro-intestinal (GI) sont très complexes et affectés par de nombreux facteurs. Ceux-ci incluent des facteurs physicochimiques (par exemple, pKa, solubilité, stabilité, diffusivité, lipophilie, surface polaire-non polaire, présence de fonctionnalités de liaison hydrogène, taille de particule et forme cristalline), facteurs physiologiques (p. Ex. vidange, temps de transit de l'intestin grêle, temps de transit du côlon et mécanismes d'absorption) et facteurs liés à la forme posologique (p. ex. comprimé, capsule, solution, suspension, émulsion et gel) . Malgré cette complexité, le travail d'Amidon et ses collègues ont révélé que les événements fondamentaux contrôlant l'absorption orale du médicament sont **la dissolution, la solubilité aqueuse et perméabilité** du médicament à travers la membrane gastro-intestinale. (66) (67)

7.1. Définition: (66) (67)

En 1995, Amidon et ses collègues ont introduit le système de classification biopharmaceutique (BCS) pour réduire la nécessité des études de bioéquivalence in vivo, et utiliser le test de dissolution in vitro comme une alternative.

Il s'agit d'un cadre scientifique qui classe les substances actives en fonction de leur solubilité et leur perméabilité intestinale. Les 4 classes basées sur la BCS sont les suivantes :

- **Classe I** : solubilité élevée- perméabilité élevée
- **Classe II** : faible solubilité- perméabilité élevée
- **Classe III** : solubilité élevée-faible perméabilité

- **Classe IV:** solubilité faible-faible perméabilité

7.2. Paramètres de classification biopharmaceutique :

- ✓ **Solubilité :** Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans **250ml** d'un milieu aqueux, et dans une gamme de pH variant de **1 à 7.5 à 37 ° C**. L'estimation du volume de 250 ml provient du protocole typique d'étude de bioéquivalence qui prescrit l'administration d'un médicament à des volontaires humains à jeun avec un verre d'eau. **(68)**
- ✓ **Perméabilité :** Une substance médicamenteuse est considérée comme hautement perméable lorsque l'étendue de l'absorption chez les humains est supérieure à 90% d'une dose administrée, d'après un bilan de masse ou par rapport à une dose de référence administré par voie intraveineuse. **(68)**
- ✓ **La dissolution :** Un produit pharmaceutique est considéré à dissolution rapide lorsque 85% ou plus de la quantité marquée de la substance médicamenteuse se dissout dans 30 minutes en utilisant le dispositif de dissolution dans un volume de 900 ml ou moins de solutions tampons. **(68)**

7.3. Classification biopharmaceutique: **(66) (68)**

Cette classification est associée à la dissolution du médicament et le modèle d'absorption qui identifie les paramètres clés contrôlant l'absorption du médicament comme une série de nombres sans dimension:

➤ **Nombre d'absorption :**

C'est le rapport de la perméabilité (P) et le rayon de l'intestin (R) multiplié par le temps de séjour (t) dans l'intestin grêle, qui peut être écrit comme le rapport du temps de séjour et le temps d'absorption (t).

$$A_n = \frac{P_{\text{eff}} \times t_{\text{res}}}{R} \quad [10]$$

➤ **Nombre de dissolution :**

C'est le rapport entre le temps de séjour moyen (T) le temps de dissolution (t_{Diss}), qui comprend la solubilité, la diffusivité, la densité et le rayon de particule initiale.

$$D_n = \frac{t_{\text{res}}}{t_{\text{Diss}}} \quad [11]$$

➤ **Nombre de dose :**

Définie comme étant la masse divisée par le produit du volume d'absorption (250 ml) et la solubilité des médicaments.

$$D_0 = \frac{M_0}{C_s V_0} \quad [12]$$

Où :

M_0 : est la dose de médicament administré,

C_s : est la solubilité de saturation,

V_0 : est le volume gastrique initial (≈ 250 ml),

t_{res} : est le temps de séjour moyen (≈ 180 min),

t_{Diss} : est le temps nécessaire pour la dissolution d'une particule,

P_{eff} : est la perméabilité effective,

R : est le rayon du segment intestinal.

❖ Selon le BCS, les substances médicamenteuses sont classées comme suit:

a. Classe I :

Haute perméabilité, Haute solubilité, exemples : Métoprolol, le diltiazem, le vérapamil, le propranolol. Les médicaments de cette classe présentent un nombre d'absorption élevée et un nombre de dissolution élevée. Ces composés sont généralement très bien absorbés. Pour ces composés la vitesse de dissolution est généralement supérieure à la vidange gastrique. Par conséquent, on peut s'attendre à ce qu'au moins 85% du produit se dissout dans les 30 minutes de test de dissolution in vitro dans toute une gamme de valeurs de pH. Par conséquent, les données de bioéquivalence in vivo ne sont pas nécessaires pour assurer la comparabilité des produits.

b. Classe II :

Haute perméabilité, faible solubilité, exemples : Phénytoïne, le danazol, le kétoconazole, l'acide méfénamique, Nifedipine. Les médicaments de cette classe ont un certain nombre d'absorption élevé, mais un certain nombre faible dissolution. La dissolution in vivo est donc une étape limitante pour l'absorption, sauf pour un certain nombre de doses très fortes. L'absorption des médicaments de la classe II est généralement plus lente que pour la classe I et se produit sur une période de temps plus longue. La biodisponibilité de ces produits est limitée par leurs taux de dissolution. Pour cette raison, une corrélation entre la biodisponibilité in vivo et la vitesse de dissolution in vitro (un IVIVC) peuvent être observées.

c. Classe III :

Faible perméabilité, Haute solubilité, exemples : La cimétidine, l'aciclovir, la néomycine B, Captopril. La perméabilité des médicaments est le facteur limitant pour l'absorption du

médicament, mais la dissolution du médicament est très rapide. Ces médicaments présentent une grande variation dans le taux et l'étendue de l'absorption du médicament.

d. Classe IV :

Faible perméabilité, Faible solubilité, exemples : le taxol, hydrochlorothiazide, furosémide. Ces composés ont une faible biodisponibilité. Habituellement, ils ne sont pas bien absorbés par la muqueuse intestinale, et une grande variabilité est attendue. Heureusement, des exemples extrêmes de composés de la classe IV sont l'exception plutôt que la règle, et ceux-ci sont rarement développés et commercialisés. Néanmoins, plusieurs médicaments de cette catégorie existent. (figure9)

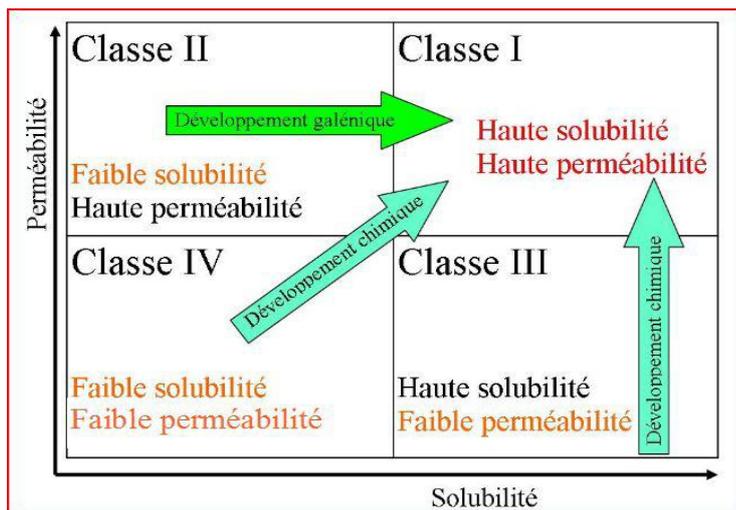


Figure 9: Classification biopharmaceutique des médicaments destinés à la voie orale en fonction de la perméabilité et de la solubilité SCB (69)

7.4. Classification biopharmaceutique et attente IVIVC (In Vivo In Vitro Correlation) des médicaments :

Selon le BCS et les attentes de corrélation in vivo/in vitro les substances médicamenteuses à action immédiate sont classées comme suit: (70)

Tableau 6: Classification biopharmaceutique et attente IVIVC des médicaments (70)

CLASSE	SOLUBILITE	PERMEABILITE	ATTENTE IVIVC
I	Haute	Haute	IVIVC si le taux de dissolution est plus lent que le taux de vidange gastrique, sinon limité ou pas de corrélation.
II	Faible	Haute	IVIVC attendu si Le taux de dissolution in vitro est similaire au taux de dissolution in vivo, à moins que la dose soit très élevée.
III	Haute	Faible	L'absorption (perméabilité) est déterminante de la vitesse et limitée ou pas IVIVC
IV	Faible	Faible	IVIVC non attendu ou limité

Partie pratique



1. Introduction :

La dissolution est une réaction hétérogène qui consiste en un transfert de matières d'un solide vers une phase liquide. L'essai de dissolution des principes actifs solides est réalisé à l'aide d'un dissolutes associé à un spectrophotomètre UV-visible. Il consiste dans la majorité des pharmacopées à mesurer avec précision, dans des conditions standardisées en fonction du temps, la quantité de substance active libérée par la forme médicamenteuse, passant en solution après immersion dans un milieu liquide approprié.

L'ensemble des valeurs obtenues dans cet essai conduit à l'établissement d'une courbe de dissolution en portant en ordonnées les pourcentages dissous et en abscisse le temps.

Cet essai, qui a subi beaucoup d'améliorations, est d'autant plus intéressant dans le cadre d'une étude comparative entre plusieurs médicaments génériques, car il permet de former une idée sur la biodisponibilité d'un médicament.

2. Objectif:

Dans ce travail, nous avons effectué une étude comparative des profils de dissolution du Métronidazole comprimés dosés à 250 mg « princeps et deux génériques » selon les recommandations de la pharmacopée américaine l'USP, tout en respectant les normes et les exigences réglementaires dans différents milieux (milieu acide à pH=1,2 milieu tampon acétate à pH=4.5 et un milieu tampon phosphate à pH=6,8) avec la méthode de *Fit Factor* par le calcul des facteurs de différence **f1** et de similarité **f2** en vue d'apprécier leur biodisponibilité in vitro et par conséquent justifier l'interchangeabilité des deux médicaments.

3. Lieu de stage : (71)

Nous avons réalisé notre stage au niveau du laboratoire de contrôle qualité de l'usine de Médéa du groupe SAIDAL.

3.1. Présentation du Groupe SAIDAL :

SAIDAL est une Société par actions(SPA), au capital de 2 500 000 000 dinars algériens.

Organisé en Groupe industriel, SAIDAL a pour mission de développer, de produire et de commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain.

Le Groupe SAIDAL a pour objectif stratégique de consolider sa position de leader dans la production de médicaments génériques et de contribuer, ce faisant, à la concrétisation de la politique nationale du médicament mise en œuvre par les pouvoirs publics.

3.2. Missions:

En tant que premier producteur de médicaments génériques en Algérie, la mission première de SAIDAL consiste à mettre, à disposition des patients, une gamme riche et diversifiée de médicaments de qualité et de contribuer à l'amélioration de l'accessibilité des patients aux traitements par l'adoption d'une politique tarifaire favorisant de larges couches de la société.

Sa position d'entreprise publique lui confère également la mission d'accompagner la politique de santé publique dans le développement de l'industrie pharmaceutique par le choix d'investissements orientés vers la satisfaction des besoins de la population.

3.3. Filiales du groupe SAIDAL:

Antibiotical :

Cette filiale située à Médéa, est dotée de toutes les installations nécessaires à la production d'antibiotiques pénicilliniques et non pénicilliniques.

Elle dispose de deux unités de semi- synthèse pour les produits oraux et injectables, d'une entité pour les spécialités pharmaceutiques et de deux bâtiments : l'un consacré aux produits pénicilliniques, l'autre aux non pénicilliniques.

Pharmal :

Pharmal dispose de trois usines de production et d'un laboratoire de contrôle de la qualité qui assure des prestations pour ces unités ainsi que pour des clients externes.

•**Usine Dar El Beida :** Cette usine produit une large gamme de médicaments sous plusieurs formes galéniques.

•**Usine Constantine :** Elle dispose de deux ateliers spécialisés dans la production de sirops.

•**Unité d'Insuline Constantine:** Cette unité est spécialisée dans la production d'insuline humaine à trois types d'action : rapide (Rapid), lente (Basal) et intermédiaire (Comb 25).

•**Usine Annaba :** Cette usine est spécialisée dans la fabrication des formes sèches.

BIOTIC : Elle dispose de quatre (04) usines de production :

•**Usine Gué de Constantine:**

Elle se compose de deux parties distinctes : l'une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de la qualité.

•**Usine El Harrach :**

Elle dispose de quatre ateliers de production : sirops, solutions, comprimés et dragées, pommades.

•**Usine Cherchell :**

Elle dispose de trois ateliers de production : sirops, formes sèches (comprimés, poudre en sachets, gélules) et concentré d'hémodialyse.

•**Usine Batna :**

Elle est consacrée à la production des suppositoires.

SOMEDIAL :

Située dans la zone industrielle d'Oued Smar, SOMEDIAL est le résultat d'un partenariat entre le Groupe SAIDAL, le Groupe Pharmaceutique Européen (GPE) et FINALEP.

SOMEDIAL dispose de trois départements :

- Un département spécifique pour la fabrication des produits hormonaux,
- Un département pour la fabrication des liquides (sirops et solutions buvables),
- Un département pour la fabrication des formes sèches (gélules et comprimés).

IBERAL :

IBERAL est une société par actions issue d'un partenariat public /privé :

- Groupe SAIDAL : 60%
- Flash Algérie, spécialiste dans l'agro-alimentaire :40%

IBERAL Spa a pour missions principales de réaliser et d'exploiter un projet industriel de production de spécialités pharmaceutiques à usage de médecine humaine.

Le projet industriel IBERAL Spa vise les objectifs suivants :

- Fabrication de médicaments génériques (injectables et formes sèches),
- Conditionnement de médicaments (formes solides),
- Prestation de conditionnement et contrôle qualité sur demande des producteurs nationaux.

4. Présentation du principe actif étudié (Métronidazole) :

4.1. Définition :

Le Métronidazole est un antibiotique antibactérien et antiparasitaire de la famille des 5-Nitro-Imidazolés. (72)

Les 5-Nitro Imidazolés sont des dérivés semi-synthétiques provenant de la modification d'un 2-Nitro-imidazole, l'Azomycine, produite par *Sterptomyces*. (73)

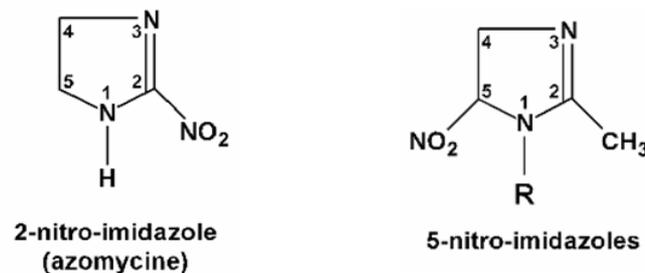


Figure 10: La structure de l'Azomycine et des 5-Nitro-Imidazoles. (73)

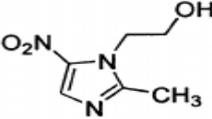
4.2. Classification biopharmaceutique du Métronidazole : (74) (75) (76)

Classe I : Solubilité : très soluble

Perméabilité : hautement perméable.

4.3. Propriétés physicochimiques du Métronidazole: Le tableau ci après résume les différentes propriétés physicochimique du Métronidazole :

Tableau 7: Les propriétés physicochimique du Métronidazole (77)

Formule brute	C ₆ H ₉ N ₃ O ₃
Nomenclature d'IUNPAC	2-(2-Méthyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl) éthanol.
Structure chimique	
DCI	Métronidazole
L'aspect	Poudre cristalline blanche ou jaunâtre.
Masse molaire	171.15 g /mol
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> • Peu Soluble dans l'eau. • Peu soluble dans l'acétone, alcool, le chlorure de méthylène. • Soluble dans les solutions acides.
Point de fusion	159°C à 163°C
Classe thérapeutique	Antibiotique antibactérien antiparasitaire
Famille	Nitro-5-Imidazolés
Conservation	A l'abri de la lumière
Perte à la dessiccation	0.5 % déterminée à l'étuve de 105°C pendant 3h sur 1g de Métronidazole
PKa	2,6
PH	5,8 (solution saturée)

4.4. Propriétés pharmacocinétiques : (72) (75) (78)

✓ Absorption :

Après administration orale, le Métronidazole est rapidement absorbé, 80 % au moins en une heure, les pics sériques obtenus après administration orale sont similaires à ceux obtenus après administration intraveineuse de doses équivalentes.

La biodisponibilité par voie orale est de 100% elle n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée de nourriture.

✓ **Distribution :**

Environ 1heur après la prise unique de 500mg, la concentration sérique maximale atteinte est en moyenne de 10 microgramme/ml. Après 3heures, la concentration sérique moyenne est de 13.5microgramme/ml.

La demi-vie plasmatique est de 8à10 heures.

La liaison aux protéines sériques est faible : inférieure à 20 %.

La diffusion est rapide et importante, avec des concentrations proches des taux sériques dans les poumons, les reins, le foie, la peau, la bile, la salive, le liquide séminal et les sécrétions vaginales..

✓ **Biotransformation :**

Le métabolisme est essentiellement hépatique par oxydation, deux principaux métabolites sont formés :

*le métabolite alcool « métabolite principal, ayant une activité bactéricide.

*le métabolite acide « faible quantité ».

✓ **Excrétion :**

La voie principale de l'élimination du Métronidazole et de ses métabolites est la voie urinaire (forte concentration hépatique et biliaire, faible concentration colique), dans laquelle 60 à 80% de la dose est excrétée (6% –18% sous forme inchangée). L'excrétion fécale ne représente que 6% à 15% de la dose administrée.

4.5. Propriétés pharmacodynamiques : (72)

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : $S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$.

▪ **Espèces sensibles :**

-Germes aérobies à Gram négatif : Helicobacter pylori ;

-Germes anaérobies : Bacteroides fragilis, Bifidobactérium, Bilophila, Clostridium perfringens, Eubactetium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotelle, Porphyromonas, Veillonella

▪ **Espèces résistantes :**

Germes aérobies à Gram positif : Actinomyces ;

Germes anaérobies : Pobiluncus, Propionibacterium acnes.

▪ **Activité antiparasitaire:**

Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis.

4.6. Indications thérapeutiques: (72)

Le Métronidazole est utilisé dans la prise en charge des acnées rosacées, amibiases hépatiques, amibiases intestinales, giardiasis, infections à germes anaérobies, trichomonases urogénitales, vaginites.

En usage dentaire, le Métronidazole est utilisé dans la prise en charge des antisepties des canaux radiculaires avant obturation et parodontites.

4.7. Toxicité : (75)

Le Métronidazole est en général très bien toléré, a un index thérapeutique large. Les effets indésirables les plus fréquents et qui se produisent dans le tractus gastro-intestinal (GI) sont les nausées, anorexies, diarrhée, détresse épigastrique, constipation et crampes abdominales. Des effets indésirables moins fréquents : un goût métallique désagréable et vomissements. Occasionnellement, dysurie, cystite sèche bouche, vulve sèche et vagin, sensation de pression pelvienne, brûlure vaginale, éruption cutanée.

Des effets neurotoxiques : vertiges, convulsion et ataxie qui sont rares et qui justifient l'arrêt du Métronidazole.

Une neutropénie temporaire peut survenir, et l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques, l'hépatite cholestatique, et l'ictère ont été occasionnellement rapportés.

Matériels & Méthodes



5.1. Matériels :

5.1.1. Matière première (le principe actif):

Nous avons utilisé dans notre étude le **Métronidazole** comme principe actif avec une pureté égale à **99,36%**, de provenance SAIDAL

5.1.2. Spécialités pharmaceutiques :

Trois spécialités ont fait l'objet de notre étude dont deux génériques commercialisés sur le marché algérien et un princeps interdit à l'importation fabriqué en France et commercialisé en Tunisie.

Elles sont toutes sous forme de Cp contenant 250 mg de métronidazole.

5.1.2.1. Présentation des spécialités pharmaceutiques :

Les caractéristiques des spécialités étudiées sont résumées dans les tableaux ci-dessous :

✓ **Spécialité de référence : FLAGYL® Cp dosés à 250mg (79)**

Les caractéristiques de la spécialité de référence sont citées dans le tableau ci-après :

Tableau 8: Information générale sur la spécialité de référence (FLAGYL®)

Nom commercial	FLAGYL®
D.C.I	Métronidazole
Dose unitaire	250mg
Forme galénique	Comprimés pelliculés
Laboratoire	Sanofi-Aventis
Présentation	Boîte de 20 comprimés
N° de lot	259
Date de fabrication	03/2018
Date de péremption	02/2021
Photo	

✓ **Premier générique : METROGYL® Cp dosés à 250mg (80)**

Les caractéristiques du premier générique sont citées dans le tableau ci-après :

Tableau 9: Informations générales sur le premier produit générique (METROGYL®)

Nom commercial	METROGYL®
D.C.I	Métronidazole
Dose unitaire	250mg
Forme galénique	Comprimés
Laboratoire	SAIDAL
Présentation	Boite de 20 comprimés
N° de lot	007
Date de fabrication	02/2018
Date de péremption	02/2021
Photo	

✓ **Deuxième générique : IMUZOLE® Cp dosés à 250mg (81)**

Les caractéristiques du deuxième générique sont citées dans le tableau ci-après :

Tableau 10: Informations générales sur le deuxième produit générique (IMUZOLE®)

Nom commercial	IMUZOLE®
D.C.I	Métronidazole
Dose unitaire	250mg
Forme galénique	Comprimés pelliculés
Laboratoire	Pharmalliance
Présentation	Boîte de 20 comprimés
N° de lot	029/17
Date de fabrication	12/2017
Date de péremption	12/2020
Photo	

5.1.2.2. Composition des spécialités pharmaceutiques :

Les compositions des produits étudiés sont présentées dans les tableaux ci-après :

✓ **Spécialité de référence : FLAGYL®**

Tableau 11: Les composants utilisés dans la fabrication de FLAGYL®

	Composant	Rôle	Référence
Noyau	Métronidazole	Principe actif	Pharmacopée Européenne 6 ^{ème} Ed
	Amidon de blé	Diluant	Hand book of Pharmaceutical Excipients Ed 2006
	Polyvidone	Désintégrant	
	Stéarate de magnésium	Lubrifiant	
Pelliculage	Hypromellose		
	Macrogol 20000		

✓ **Premier générique : METROGYL®**

Tableau 12: Les composants utilisés dans la fabrication de METROGYL®

Composants	Rôles	Références
Métronidazole	Principe actif	Pharmacopée Européenne 6 ^{ème} Ed
Amidon de maïs	Lubrifiant	Hand book of Pharmaceutical Excipients Ed 2006
Povidone K30	Désintégrant	
Stéarate de magnésium	Lubrifiant	
Eau purifiée	Solvant	

✓ **Deuxième générique : IMUZOLE®**

Tableau 13: Les composants utilisés dans la fabrication d'IMUZOLE®

Composant	Rôle	Référence
Métronidazole	Principe actif	Pharmacopée Européenne 6 ^{ème} Ed
Noyau	Amidon de maïs	Hand book of Pharmaceutical Excipients Ed 2006
	Lactose	
	PVP K30	
	Crospovidone	
	Stéarate de magnésium	
Pelliculage	Opadry blanc	

5.1.3. Réactifs :

Dans ce travail, nous avons utilisé les réactifs présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 14: Les différents réactifs utilisés dans la préparation des milieux

Réactif	Formule chimique	Rôle
L'acide chlorhydrique	HCl (37%)	milieu acide
Chlorure de potassium	KCl	Milieu acide
Potassium phosphate dibasique	KH ₂ PO ₄	Milieu tampon alcalin
Hydroxyde de sodium	NaOH	Milieu tampon alcalin
Acétate de sodium anhydre	C ₂ H ₃ NaO ₂	Milieu intermédiaire
Acide acétique	CH ₃ COOH	Milieu intermédiaire
L'Eau distillée	<u>H₂O</u>	Solvant aqueux

5.1.4. Appareillages et équipements :

Les pharmacopées (Européenne et Américaine) préconisent 4 types d'appareils pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides :

- ✓ l'appareil à palette tournante ;
- ✓ l'appareil à panier tournant ;
- ✓ l'appareil à cylindres réciproques ;
- ✓ l'appareil à flux continu (77) (82) (83)

Nous avons utilisé dans notre étude l'appareil à palette tournante car c'est le plus adapté pour réaliser le test de dissolution in vitro des formes pharmaceutiques orales solides à libération immédiate.

L'appareil à palette tournante est décrit dans l'**annexe 3d**.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par un spectrophotomètre UV-visible avec des cuves en quartz silice de 1 cm de largeur.

Les équipements ayant servi à notre étude sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 15: Les différents appareils utilisés dans la caractérisation pharmacotechnique et biopharmaceutique des produits étudiés

Appareil	Marque d'appareillage
Dissolu-test	SOTAX AT7 SMART
Spectrophotmètre UV-VIS	LAMBDA 25 PERKIN ELMER
Agitateur magnétique	IKA-COMBIMAG RCL
Balance analytique	METLER TOLEDO MS2045
pH mètre	METROHM 632
Friabilimètre	ERWEKA
Duromètre	SOTAX
Appareil de désagrégation	ERWEKA
Hotte chimique	EXOSAFE

- les photos de ces appareils sont présentées en annexes.

❖ **Nous avons également utilisé :**

- ✓ Logiciel Lambda 25 ;
- ✓ Différents types de verreries :

Béchers, entonnoirs, fioles jaugées à : 25ml, 50ml et 100ml, erlenmeyers à 250ml, 1000ml, 3000ml et 5000ml, des pipettes graduées : 10ml, 2ml et 1ml, des tubes à essai à 10ml, éprouvettes graduées à 1000ml et 100ml ;

- ✓ Des seringues à 10ml et filtres seringues (0,45µm) ;
- ✓ papier buvard, spatule métallique, parafilm, barreaux magnétiques, une poire pour pipeter, pissette et portoir pour tubes à essai. (**Annexe 9**)

5.2. Méthodes :

5.2.1. Caractérisation pharmacotechnique des produits :

5.2.1.1. Test de friabilité :

Principe : Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, C'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition. (**77**)

5.2.1.2. Test de dureté (test de la résistance à la rupture des comprimés):

Principe: Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement. La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement, pour cela il doit être contrôlé à intervalle de temps régulier au cours de la compression pour ajuster la force de la compression si nécessaire. (77)

5.2.1.3. Test de délitement (test de désagrégation des formes orales solides) :

Principe : Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des Cp ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies. La désagrégation est complète lorsqu'il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles et s'il reste un résidu il ne doit pas contenir un noyau palpable. (77)

5.2.2. Caractérisation biopharmaceutique des produits « essai de dissolution » :

Selon **FDA**, un test d'équivalence in vitro est un test de dissolution qui comprend la comparaison des profils de dissolution entre les produits génériques et le produit de référence (Princeps) en trois milieux tampon : pH=1,2, pH =4,5 et pH=6,8.

5.2.2.1. Préparation des milieux:

Différents milieux de dissolution (pH=6.8; pH=4.5 et pH=1.2) ont été préparés suivant des **recommandations internes** comme suit:

- **Tampon PH=1.2 :**

On dissout 14.91g de KCl (Chlorure de potassium) dans 1000 ml d'eau distillée ; on prend 250ml de cette solution et on l'ajoute à 425ml d'une solution de HCl 0,2N, après on complète à 1000 ml par l'eau distillée.

- **Tampon PH=4,5 :**

On mélange 63 g de $C_2H_3NaO_2$ (Acétate de sodium anhydre) avec 90 ml de $CH_3 COOH$ (Acide acétique) et on complète à 1000 ml par l'eau distillée.

- **Tampon PH=6,8 :**

On dissout 27.21g de KH_2PO_4 (Phosphate monopotassique) dans 1000 ml d'eau distillée ; on prend 250ml de cette solution et on l'ajoute à 112ml d'une solution de NaOH (Hydroxyde de sodium) 0,2 N, après on complète à 1000 ml par l'eau distillée.

5.2.2.2. Préparation des standards (Solutions témoins de référence) :

- Peser 11 mg de standard de référence Métronidazole dans une fiole jaugée de 100ml ;
- Ajouter le tampon (PH =6.8 ; 4.5 et 1.2) et agiter puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le même tampon ;
- Prélever 1ml de la solution précédente dans une fiole jaugée de 10ml puis compléter jusqu'au trait de jauge avec le tampon.

5.2.2.3. Conditions opératoires : (Selon l'USP et méthode interne SAIDAL)

- Durée de l'essai : 60 minutes
- Milieux de dissolution: acide pH 1.2 ; tampon acétate pH 4.5 et tampon phosphate pH 6.8
- Temps de prélèvement : 5min, 10min, 20min, 30min, 40min, 50min et 60min
- Température de milieu de dissolution : $37 \pm 0,5^{\circ}$
- Appareil de dissolution : appareil à palette
- Volume du milieu de dissolution : 900 ml
- Vitesse de rotation : 75 rotations/min
- Longueur d'onde d'absorbance : 278 nm
- Nombre d'unité : 12 unités pour chaque milieu tampon aussi bien pour les produits tests que pour le produit de référence.

5.2.2.4. Mode opératoire: (Selon l'USP et méthode interne SAIDAL)

L'essai de dissolution est réalisé dans un dissolustest à godets de 900 ml muni d'un système d'agitation dans lequel est introduite la solution du milieu tampon, maintenu à une température de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, et à une agitation de 75 tr/min en utilisant l'appareil à palette.

L'essai de dissolution s'effectue comme suit :

- Introduire 900 ml du milieu de dissolution dans chaque vase de dissolustest et l'équilibrer à une température de $37 \pm 0,5^{\circ}$;
- Placer les unités à examiner dans l'appareil tout en plaçant une unité du produit dans chaque vase ;
- Après chaque temps d'agitation (5min, 10min 20min, 30min, 40min, 50min, 60min) prélever manuellement à l'aide d'une pipette en verre un volume de 10 ml du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut de la palette à 10mm au moins de la paroi du récipient, et après chaque prélèvement compenser le volume prélevé (10ml) par le milieu ;

- Filtrer les échantillons prélevés à l'aide d'un filtre seringue inerte, de 0,45µm de porosité afin de retenir les particules non dissoutes.
- Effectuer la dilution des échantillons : Prélever 2ml de chaque échantillon dans une fiole jaugée de 50 ml et compléter jusqu'au trait de jauge avec le milieu de dissolution (le milieu tampon utilisé).
- Doser par spectrophotométrie UV-Visible.

5.2.2.5. Analyses par spectrophotométrie UV-Visible :

- **Principe : (84)**

Le principe de la spectroscopie UV-Visible repose sur la transition d'un état fondamentale vers un état excité d'un électron d'une molécule par excitation par une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme dans ce cas de photon.

Une lumière d'intensité I_0 passe à travers une solution, une partie de celle-ci est absorbée par le(s) soluté(s). L'intensité I de la lumière transmise est donc inférieure à I_0 .

- **Mode opératoire : (85) (86)**

Les solutions obtenues (essais et standards) sont analysées par spectrophotométrie UV-Visible à une longueur d'onde de 278nm, contre un blanc constitué par le milieu de dissolution.

La technique de spectrophotométrie permet de réaliser des dosages grâce à *la loi de Beer-Lambert* qui montre une relation de proportionnalité entre l'absorbance et la concentration :

$$A = \text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon l C \quad [13]$$

Avec:

A : Absorbance ou densité optique

I_0 : Intensité du rayonnement incident

I : Intensité du rayonnement après la traversée de l'échantillon

ϵ : Coefficient d'absorption à une longueur d'onde

l : longueur du trajet optique dans la cuve (l'épaisseur de la cuve)

C : Concentration de la solution à analyser.

NB : Cette loi ne s'applique qu'aux solutions diluées.

5.2.2.6. Formules de calculs :

▪ **Calculs des pourcentages de dissolution :**

A partir des densités optiques mesurées par spectrophotométrie UV-Visible à 278 nm, nous avons calculé les taux de dissolution du Métronidazole à chaque intervalle de temps en appliquant la formule suivante :

$$\%dissous = \frac{DO(ech)}{DO(std)} \times C(std) \times \frac{900}{250} \times \frac{50}{2} \times \text{puiss}(std) \quad [14]$$

Avec :

DO (ech) : Densité optique du principe actif ;

DO (ech) : Densité optique d'échantillon;

C (std) : concentration du standard de référence en mg;

Puiss(std) : puissance du standard de référence en%.

▪ **Calculs des paramètres statistiques :**

Après avoir calculé le pourcentage de dissolution on a déterminé la moyenne de chaque pourcentage pour les différents intervalles de temps.

Puis on a calculé l'écart type des 12 comprimés par rapport aux différents intervalles de temps.

Ensuite on a procédé au calcul du coefficient de variation :

❖ **Ecart type σ :**

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x_i - m)^2}{N - 1}} \quad [15]$$

❖ **Coefficient de variation (CV%) :**

$$CV(\%) = \frac{\sigma}{m} \times 100 \quad [16]$$

Avec :

m : moyenne.

▪ **Calculs des facteurs de différence et de similarité :**

Si les données propres aux produits soumis à l'essai et aux produits de référence montrent une dissolution de plus de 85% en 15 minutes, les profils sont considérés similaires (aucun calcul n'est nécessaire). **(87) a voir**

Si non, on doit comparer les deux profils de dissolution par une méthode mathématique en calculant le facteur de différence f_1 et le facteur de similarité f_2 :

❖ **Le facteur de différence f_1 :** qui est déterminé par l'équation :

$$f_1 = 100 \times \frac{\sum^n |R_t - T_t|}{\sum_t^n R_t} \quad [8]$$

Avec :

n: nombre de point de prélèvement dans le temps

R_t : Le taux de dissolution pour le produit de référence au temps t

T_t : Le taux de dissolution pour le produit générique à tester au temps t .

❖ **Le facteur de similarité f_2 :** qui est déterminé par l'équation :

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_t^n |R_t - T_t|^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\} \quad [9]$$

Avec :

n : nombre de points de prélèvement dans le temps

R_t : Le taux de dissolution pour le produit de référence au temps t

T_t : Le taux de dissolution pour le produit générique à tester au temps t .

5.2.3. Critères d'acceptations : Les critères d'acceptations des paramètres étudiés sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 16: Les normes d'acceptations des différents paramètres étudiés

Paramètres	Normes	Références
Test de friabilité	$\leq 1\%$	USP 38
Test de dureté	≥ 70 Newtons	Méthode interne
Test de délitement	≤ 30 minutes	USP 38
Coefficient de variation	Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% pour les premiers points de la cinétique et 10% pour les autres points.	FDA
Taux de dissolution	$\geq 85\%$ en 60 minutes	Méthode interne
Facteur de différence f1	La fourchette acceptable est [0-15]	FDA
Facteur de similarité f2	La fourchette acceptable est [50-100]	FDA

Résultats & Discussion



6.1. Caractérisation pharmacotechnique des spécialités étudiées : Les caractéristiques pharmacotechniques des spécialités étudiées sont présentées dans les tableaux ci après :

Tableau 17: Résultats de la spécialité de référence FLAGYL® 250mg

Paramètres	Résultats	Normes	Qualité	Réf.
Dureté (Newtons)	91,3 N	>70 N	Conforme	Méthode interne
Temps de délitement (min)	5min et 41 secondes	≤30 min	Conforme	USP 38

Tableau 18: Résultats du premier générique METROGYL® 250mg

Paramètres	Résultats	Normes	Qualité	Réf.
Dureté (Newtons)	90,6 N	>70 N	Conforme	Méthode interne
Friabilité (%)	0,52%	<1%	Conforme	USP 38
Temps de délitement (min)	7min et 3 secondes	≤30 min	Conforme	USP 38

Tableau 19: Résultats du deuxième générique IMUZOLE® 250 mg

Paramètres	Résultats	Normes	Qualité	Réf.
Dureté (Newtons)	90,2 N	>70 N	Conforme	Méthode interne
Temps de délitement (min)	4min et 15 secondes	≤30 min	Conforme	USP 38

NB : Selon l'USP le test de friabilité n'est exigé que pour les comprimés non enrobés.

Discussion : Au vue des résultats pharmacotechniques obtenus nous remarquons que tous ces paramètres sont conformes à l'USP 38 Ed et aux méthodes internes spécifiées.

6.2. Caractérisation biopharmaceutique des spécialités étudiées :

Nous avons réalisé le test de dissolution des trois spécialités étudiées suivant les recommandations de la FDA et les conditions décrites dans la monographie de l'USP (USP 30).

6.2.1. Les résultats obtenus en milieu acide pH=1,2 :

A. Le standard (étalon):

Les densités optiques du standard à 0,011 g/l obtenues en milieu acide pH=1,2 sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 20: Absorbance du standard (étalon) en milieu acide pH=1,2

	Lecture 1	Lecture 2	Lecture 3	Moyenne	CV(%)
DO	0,4089	0,4112	0,4075	0,4092	0,46%

B. Résultats des spécialités étudiées obtenus en milieu acide pH=1,2 :

Les résultats de l'absorbance des échantillons prélevés des 3 spécialités étudiées donnés par le spectrophotomètre UV-visible à 278nm sont présentés en **annexe 10**.

A l'aide de l'application de **la relation [14]** et d'une feuille Excel on aura le taux de dissolution à chaque intervalle de temps des trois spécialités étudiées :

✓ **Résultats du produit de référence (Princeps) FLAGYL ®:**

Les taux de dissolution du produit de référence sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 21: Taux de dissolution de 12 Cp du produit de référence FLAGYL® à chaque intervalle du temps dans le milieu acide pH=1,2

Taux de dissolution (%)	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	69,73	70,14	79,06	86,19	87,88	93,67	100,09
Cp2	66,75	68,21	78,76	84,82	89,78	97,32	101,1
Cp3	71,03	71,17	78,81	86,43	90,16	97,92	99,41
Cp4	62,35	66,80	78,60	88,65	86,87	96,82	100,78
Cp5	69,32	71,63	79,75	82,25	90,42	96,91	99,25
Cp6	71,24	69,25	79,54	81,51	86,58	95,97	99,17
Cp7	68,29	71,77	80,09	81,59	88,17	91,07	100,76
Cp8	73,09	74,25	79,92	86,29	83,69	97,76	100,98
Cp9	63,02	71,05	79,99	85,18	86,29	98,11	100,14
Cp10	62,04	69 ,28	73,86	79,63	85,42	95,33	100,47
Cp11	67,54	70,11	80,43	85,76	88,45	95,66	101,15
Cp12	71,29	70,86	79,03	86,99	88,98	90,04	97,95
Moyennes	67,97	70,38	78,99	84,61	87,72	95,55	100,10
Ecart type	3,76	1,90	1,72	2,72	2,03	2,66	0,98
CV(%)	5,53	2,71	2,18	3,22	2,32	2,78	0,98

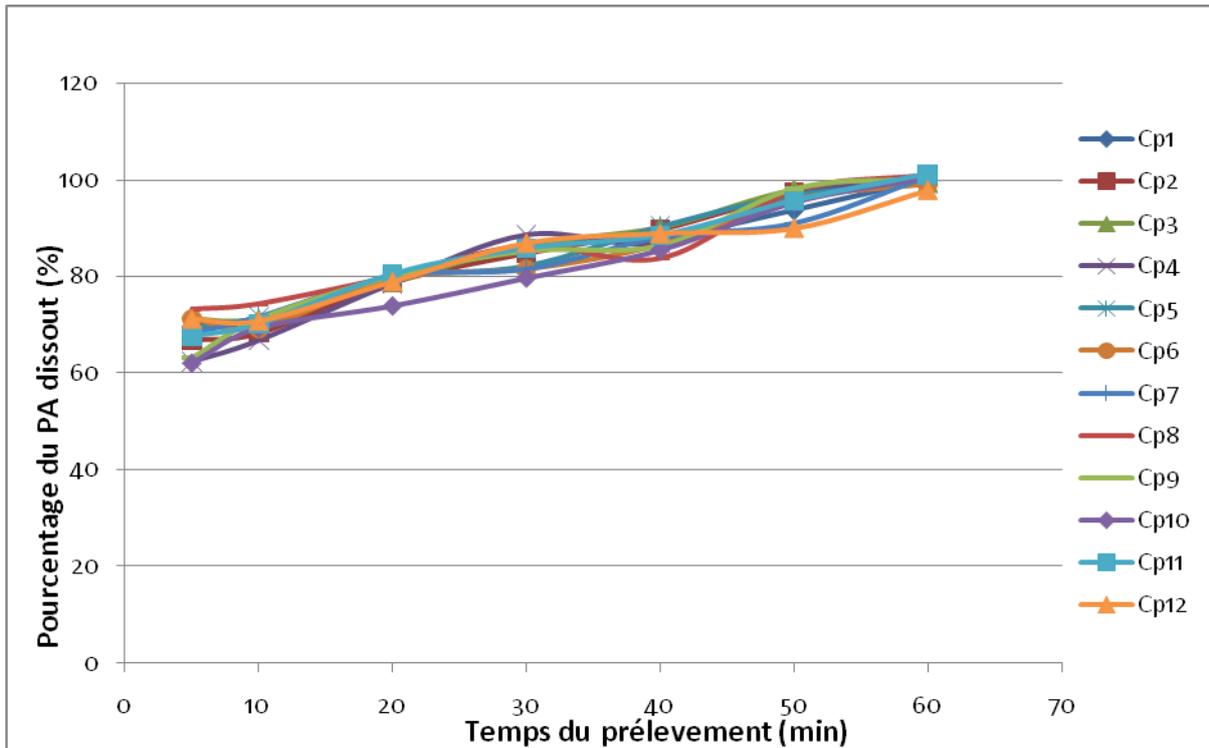


Figure 11: Profils de dissolution de 12 Cp du princeps FLAGYL® dans le milieu acide pH=1,2 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

✓ Résultats du produit générique (1) METROGYL® :

Les taux de dissolution du premier générique METROGYL® sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 22: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (1) METROGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu acide pH=1,2

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	61,27	63,60	74,13	81,34	85,93	92,49	101,55
Cp2	63,7	69,25	81,24	87,54	91,05	92,83	94,17
Cp3	60,16	69,61	80,50	88,38	93,12	92,95	98,36
Cp4	65,4	66,63	82,73	85,55	93,56	95,93	101,02
Cp5	64,44	69,99	83,12	88,96	92,80	97,66	102,42
Cp6	61,37	69,73	82,23	87,11	87,49	97,03	101,82
Cp7	64	69,32	78,69	84,46	86,39	93,62	101,22
Cp8	65,16	68,72	80,81	85,62	86,82	94,90	100,52
Cp9	61,08	68,48	82,54	82,83	86,36	95,81	100,02
Cp10	62,58	68,17	79 ,08	83,62	85,57	96,24	99,17
Cp11	63,24	69,85	76,29	83,09	86,10	91,84	102,20
Cp12	65,93	69,49	78,98	82,68	91,27	91,48	101,17
Moyennes	63,19	68,57	80,03	85,10	88,87	94,40	100,30
Ecart type	1,90	1,82	2,74	2,48	3,19	2,12	2,27
CV(%)	3,01	2,66	3,43	2,92	3,59	2,25	2,67

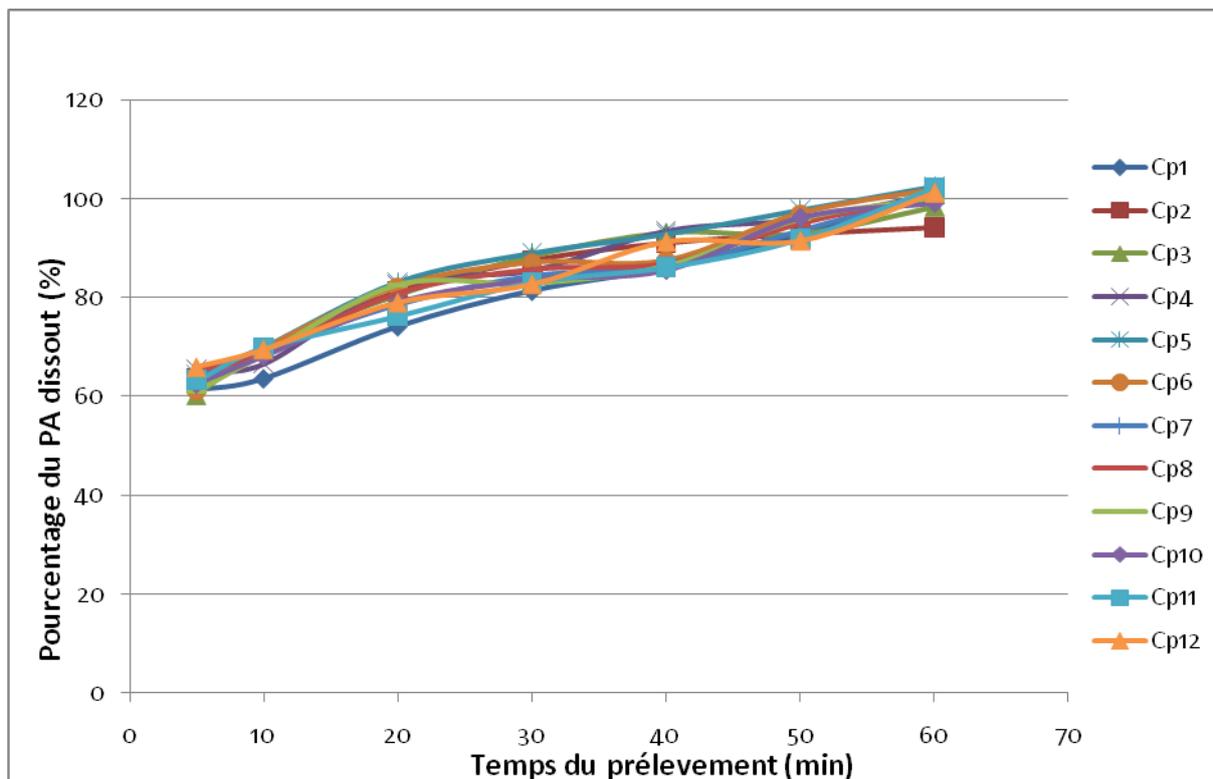


Figure 12: profils de dissolution de 12 Cp du Générique (1) METROGYL® dans le milieu acide pH=1,2 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

✓ Résultats du produit générique (2) IMUZOLE® :

Les taux de dissolution du produit générique (2) IMUZOLE® sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 23: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® à chaque intervalle de temps dans le milieu acide pH=1,2

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	63,36	66,36	78,91	88,04	93,09	94,44	100,76
Cp2	60,72	65,04	78,69	87,01	88,48	95,28	99,41
Cp3	59,80	63,79	76,70	85,14	92,52	100,21	100,28
Cp4	60,52	65,96	79,37	89,05	94,56	95,78	97,06
Cp5	62,73	65,84	76,46	83,60	92,37	98,45	99,82
Cp6	60,86	64,44	69,14	87,64	88,14	92,76	98,33
Cp7	59,85	65,60	70,36	84,94	90,18	98,02	100,04
Cp8	60,91	64,30	77,88	89,51	95,28	99,10	100,42
Cp9	62,52	65,33	76,77	83,33	86,72	98,52	100,86
Cp10	59,99	69,41	74,42	85,38	89,63	100,04	100,54
Cp11	61,05	65,16	75,62	88,24	95,28	99,32	101,07
Cp12	60,60	62,59	78,40	89,29	95,54	99,70	99,61
Moyennes	61,08	65,32	76,06	86,76	91,82	97,62	99,85
Ecart type	1,17	1,66	3,29	2,20	3,10	2,45	1,16
CV(%)	1,92	2,54	4,33	2,54	3,38	2,51	1,16

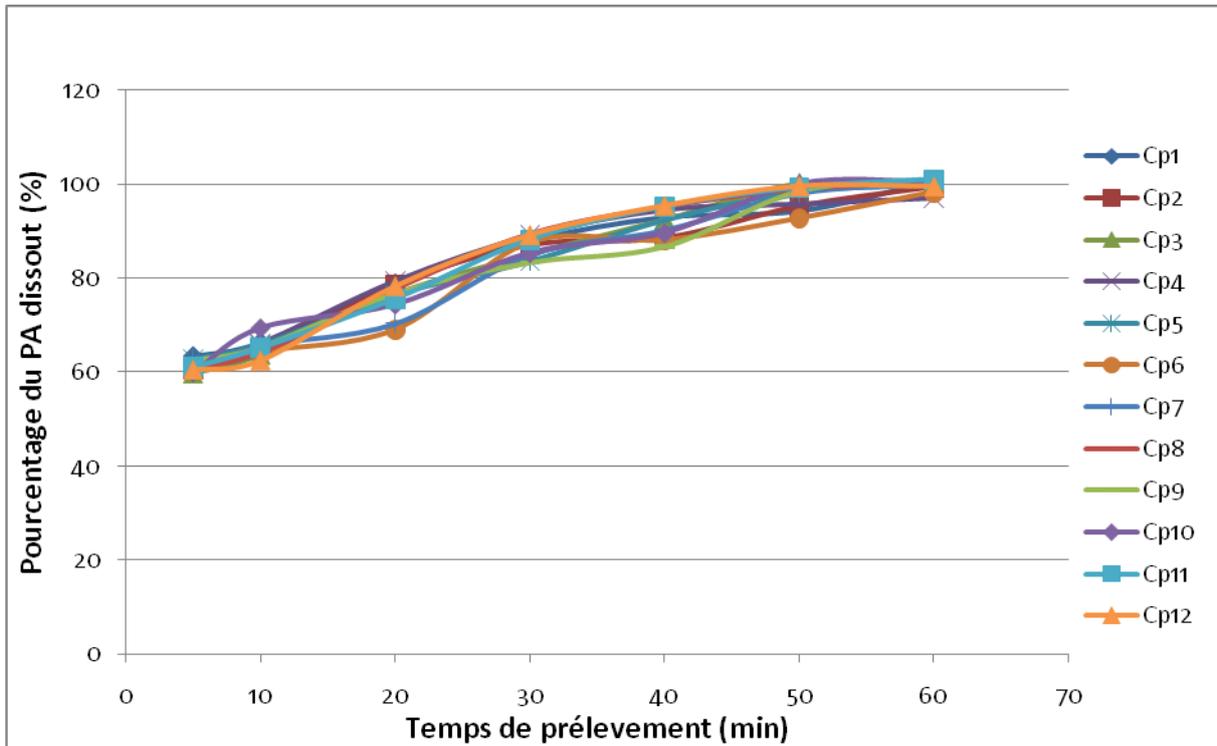


Figure 13: Profils de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® dans le milieu acide pH=1,2 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

6.2.2. Comparaison des profils de dissolution des deux médicaments génériques testés (METROGYL® et IMUZOLE®) avec le médicament de référence (FLAGYL®) à pH=1,2:

La figure ci dessous représente les profils de dissolution de ces trois produits étudiés :

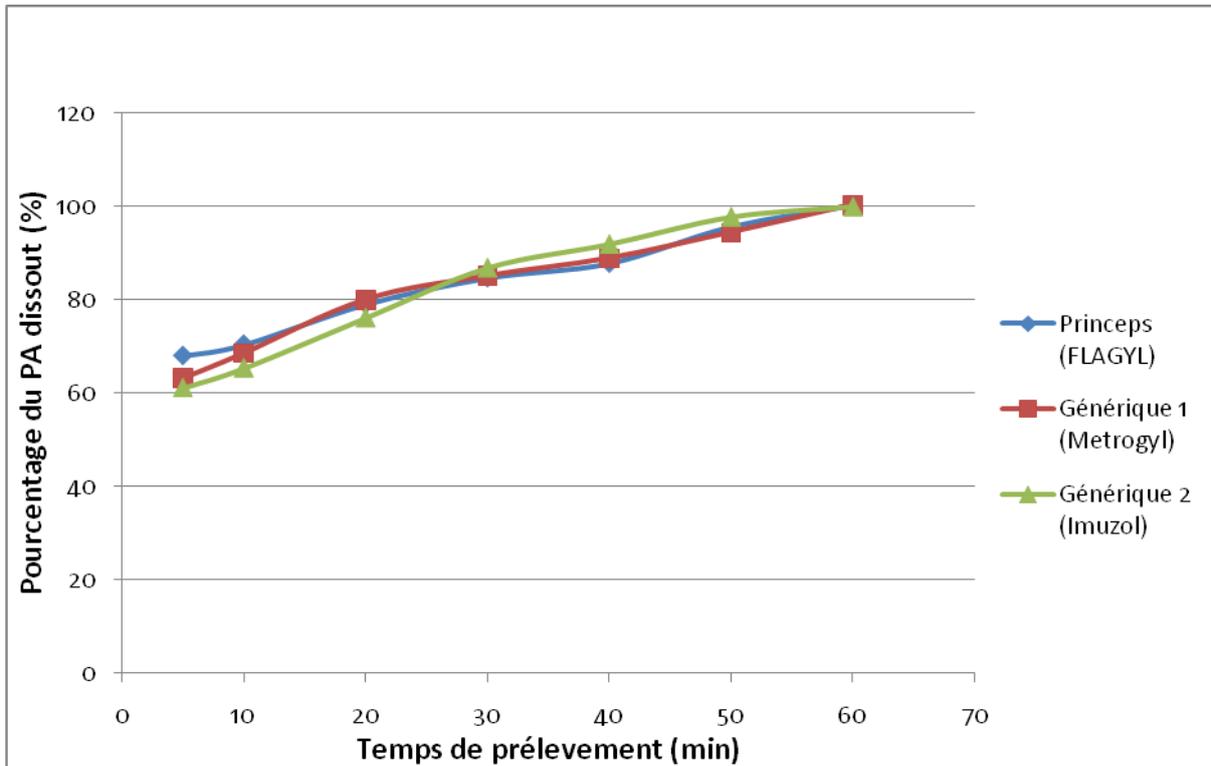


Figure 14: Profils de dissolution du principeps (FLAGYL®), du premier générique testé (METROGYL®) et du deuxième générique testé (IMUZOLE®) dans le milieu acide pH=1,2

- Au regard des profils de dissolution des médicaments génériques et princeps on remarque que ces dernier sont superposables et suivent la même allure.

▪ **Calculs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) :**

Le tableau suivant présente les valeurs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) calculés à partir des résultats obtenus et en appliquant respectivement les équations 8 et 9 (déjà citées dans la partie matériels et méthodes) :

Tableau 24: Valeurs des facteurs de différence et de similarité ($f1$ et $f2$) obtenues à pH=1,2

Facteurs de différence et de similarité ($f1$ et $f2$)	Générique 1 METROGYL® 250mg	Générique 2 IMUZOLE® 250mg
Facteur de différence $f1$	1,81%	4,01%
Facteur de similarité $f2$	69,17%	52,47%

6.2.3. Interprétation des résultats obtenus en milieu acide pH=1,2

- ✓ Les coefficients de variation CV aux 1ers temps (5, 10, 20 min) sont inférieurs à 20% et les CV aux 2ème temps (30, 40, 50 et 60 min) sont inférieurs à 10% pour les trois produits étudiés, et donc ils sont conformes aux recommandations de la **FDA**.
- ✓ Les profils de dissolution des trois produits étudiés dans un milieu acide pH=1,2 sont caractéristiques d'une forme à libération immédiate. Ils montrent un taux de dissolution de 80% atteint au bout de 30 min pour l'ensemble de ces produits, il varie de 20 min pour METROGYL® et 30 min pour IMUZOLE® et FLAGYL®.
- ✓ Le calcul des facteurs de similarité et de différence des deux produits génériques montre des valeurs conformes aux normes décrites par la **FDA** ($50 \leq f2 \leq 100$, et $0 \leq f1 \leq 15$) :

Pour *f1* le METROGYL® a présenté une valeur de 1,81% et de 4,01% pour IMUZOLE® ;

Pour *f2* le METROGYL® a présenté une valeur de 69,17% et de 52,47% pour IMUZOLE® ;

(On constate que *f1* et *f2* sont plus intéressants pour le METROGYL®).

Ce ci nous amène à déduire qu'il y a une similarité entre le princeps et les deux génériques dans le milieu acide pH=1,2.

6.2.5. Les résultats obtenus en milieu tampon acétate pH=4,5 :

- A. **Le standard (étalon)** : les densités optiques du standard à 0,011 g/l obtenues en milieu tampon acétate pH=4,5 sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 25: Absorbance du standard (étalon) obtenus en milieu tampon acétate pH=4,5

	Lecture 1	Lecture 2	Lecture 3	Moyenne	CV(%)
DO	0,1660	0,1639	0,1636	0,1645	0,79%

B. Résultats des spécialités étudiées obtenus en milieu tampon acétate pH=4,5 :

Les résultats de l'absorbance des échantillons prélevés des 3 spécialités étudiées donnés par le spectrophotomètre UV-visible à 278nm sont présentés en **annexe 11**.

A l'aide de l'application de **la relation [14]** et d'une feuille Excel on aura le taux de dissolution à chaque intervalle de temps des trois spécialités étudiées :

✓ **Résultats du produit de référence (Princeps) FLAGYL® :**

Les taux de dissolution du produit de référence sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 26: Taux de dissolution de 12 Cp du produit de référence FLAGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon acétate pH=4,5

Taux de dissolution (%)	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	66,7	71,20	75,32	86,60	86,90	92,64	99,27
Cp2	70,51	73,21	78,54	81,58	91,09	96,68	102,14
Cp3	67,07	71,13	77,76	84,52	87,28	97,51	100,06
Cp4	69,16	71,98	78,68	85,93	86,27	94,90	99,69
Cp5	69,96	70,57	76,59	86,36	86,94	96,37	101,78
Cp6	68,36	72,72	78,25	83,09	87,86	97,04	99,32
Cp7	67,32	72,42	76,72	82,73	85,22	95,63	99,75
Cp8	69,53	71,31	76,04	83,41	90,78	96,75	98,64
Cp9	68,85	71,86	79,42	86,05	86,57	97,06	100,85
Cp10	67,93	70,76	77,45	83,84	88,01	95,30	100,36
Cp11	66,83	70,39	76,26	85,62	88,88	96,55	99,56
Cp12	66,15	70,88	75,18	84,95	87,53	97,05	98,83
Moyennes	68,20	71,54	77,18	84,56	87,78	96,12	100,02
Ecart type	1,42	0,90	1,38	1,62	1,74	1,35	1,09
CV(%)	2,07	1,26	1,78	1,92	1,98	1,40	1,09

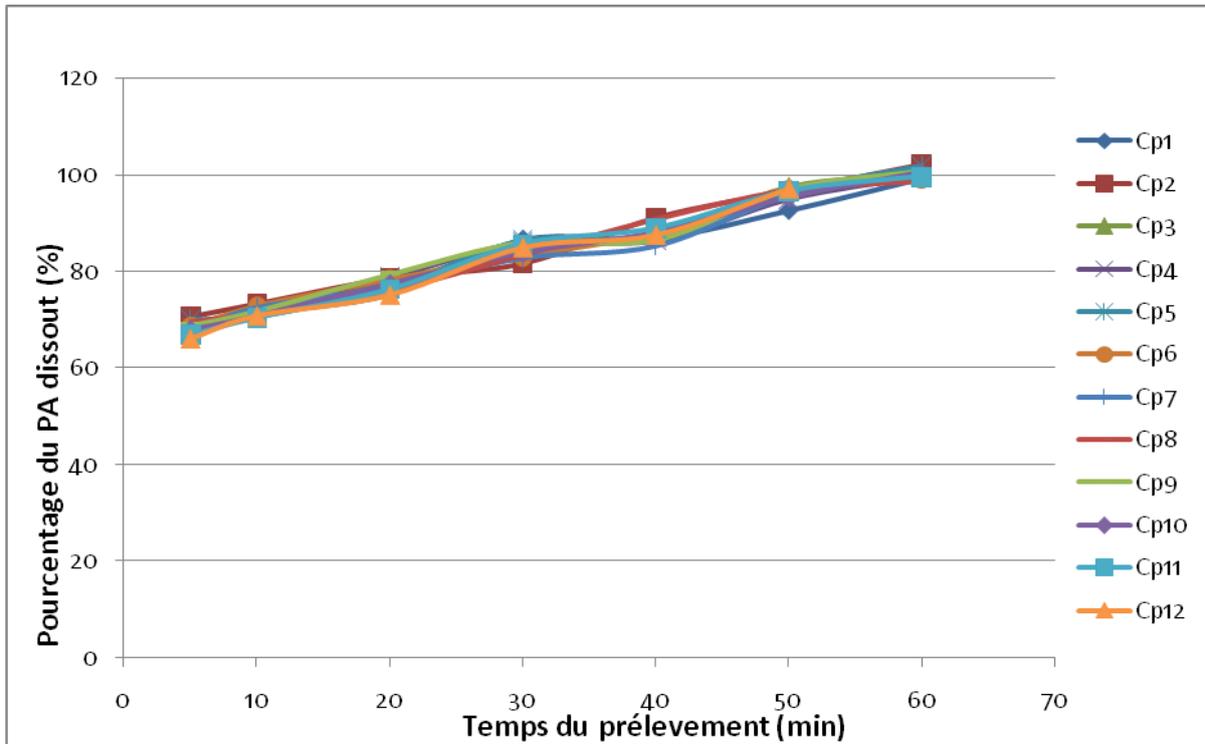


Figure 15: Profils de dissolution de 12 comprimés du princeps FLAGYL® dans le milieu tampon acétate pH=4,5 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

✓ Résultats du produit générique (1) METROGYL® Cp dosé à 250mg :

Les taux de dissolution du premier générique METROGYL® sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 27: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (1) METROGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu acétate pH=4,5

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	67,50	73,40	77,82	81,99	86 ,91	94 ,63	103,19
Cp2	69,71	70,26	75 ,49	84,81	85,42	92,35	99,32
Cp3	70,45	74,14	77,02	81,69	88,75	95,49	101,53
Cp4	68,78	69,71	78,87	83,96	87,37	92,26	103
Cp5	67,20	69,35	75,06	81,02	84,66	91,40	101,65
Cp6	67,63	70,11	80,34	84,03	89,74	95,53	97,29
Cp7	69,16	71,62	80,52	86,11	88,63	93,82	97,54
Cp8	70,07	72,97	76,72	83,41	87,16	96,43	100,61
Cp9	67,38	70,64	81,02	80,09	88,07	93,27	101,78
Cp10	67,87	71,68	76,22	79,79	89,86	97,09	97,72
Cp11	70,56	73,77	75,46	84,82	86,65	94,86	99,07
Cp12	66,22	67,84	81,02	85,44	87,53	95,08	103,13
Moyennes	68,54	71,29	77,96	83,10	87,56	94,35	100,49
Ecart type	1,44	1,97	2,30	2,13	1,58	1,76	2,23
CV(%)	2,10	2,77	2,95	2,56	1 ,80	1,86	2,22

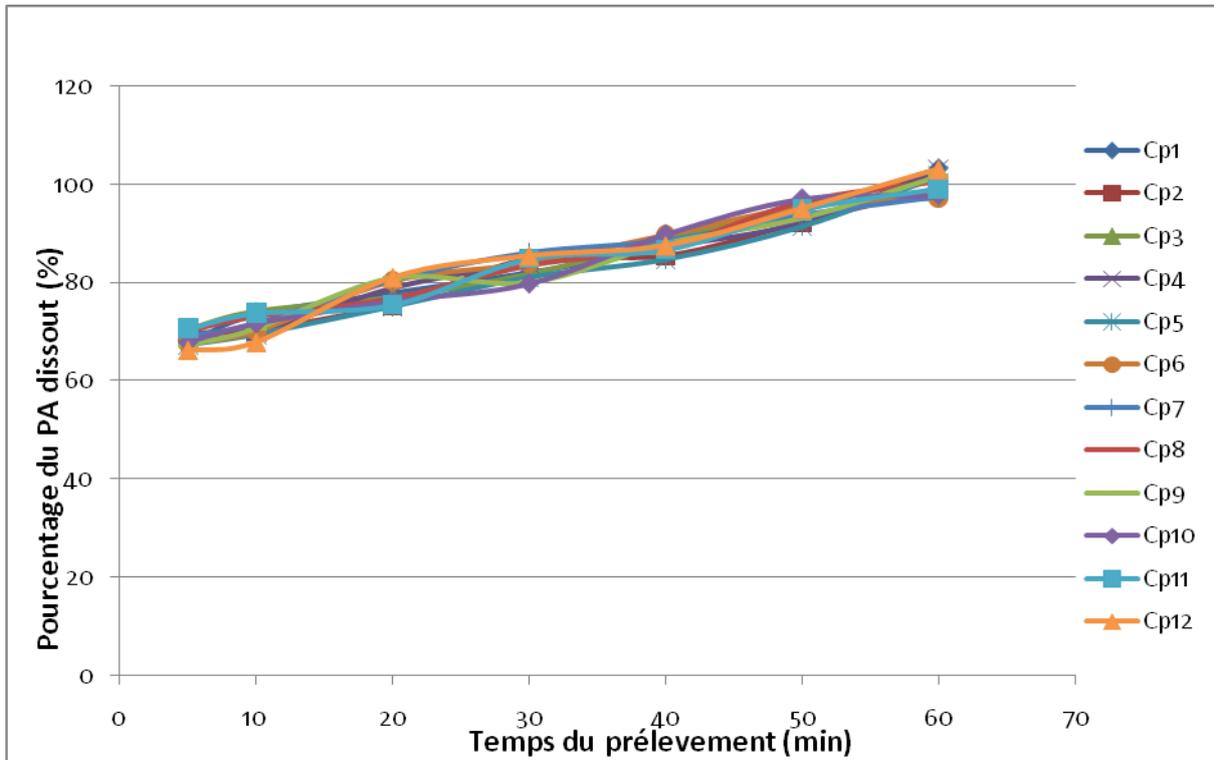


Figure 16: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique (1) METROGYL® dans le milieu tampon acétate pH=4,5 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

✓ Résultats du produit générique (2) IMUZOLE® :

Les taux de dissolution du deuxième générique IMUZOLE® sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 28: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon acétate pH=4,5

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	69,89	70,08	77,70	82 ,13	85,68	93,48	97,62
Cp2	67,62	68,55	75,73	80,89	88,39	92,07	101,94
Cp3	68,52	71,56	76,22	83,10	84,76	94,34	101,16
Cp4	70,62	72,51	73,77	82,24	84,95	92,38	97,15
Cp5	66,33	73,18	74,38	79,79	83,78	91,09	99,13
Cp6	65,74	72,11	77,88	85,19	85,68	89,74	98,25
Cp7	69 ,04	70,37	72,91	84,11	86,29	93,55	102,27
Cp8	68,89	76,10	76,65	79,54	86,79	90,72	101,51
Cp9	66,03	69,42	78,56	81,94	87,71	92,56	100,24
Cp10	65,46	70,70	75,89	79,23	85,19	89 ,98	96,74
Cp11	68,38	72,04	76,05	83,84	87,10	90,66	100,55
Cp12	66,85	73,89	75,24	79,45	82,92	95,76	100,49
Moyennes	67,78	71,71	75,92	81,79	85,77	92,19	99,75
Ecart type	1,70	2,08	1,68	2 ,02	1,59	1,85	1,92
CV(%)	2,51	2,91	2,22	2,48	1,85	2,00	1,93

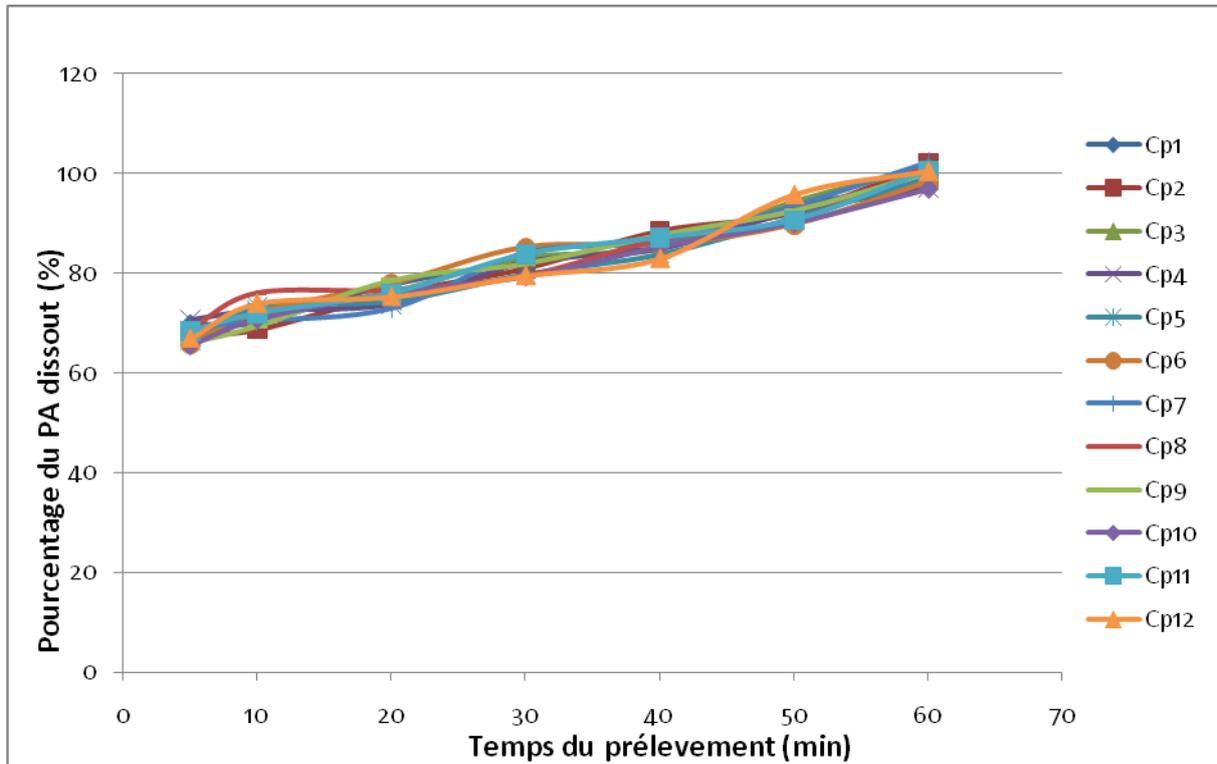


Figure 17: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique (2) IMUZOLE® dans le milieu tampon acétate pH=4,5 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

6.2.5. Comparaison des profils de dissolution des deux médicaments génériques testés (METROGYL® et IMUZOLE®) avec le médicament de référence (FLAGYL®) à pH=4,5:

La figure ci dessous représente les profils de dissolution de ces trois produits étudiés :

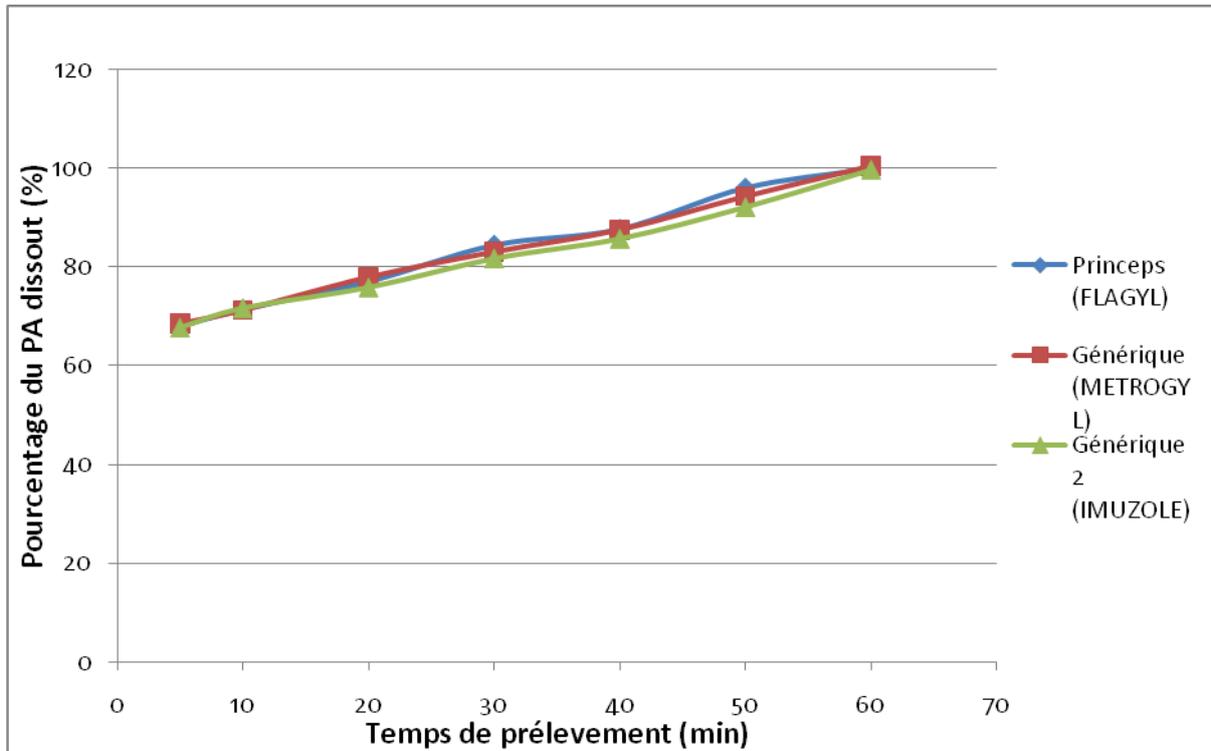


Figure 18: Profils de dissolution du princeps (FLAGYL®), du premier générique testé (METROGYL®) et du deuxième générique testé (IMUZOLE®) dans le milieu tampon acétate pH=4.5

- Au regard des profils de dissolution des médicaments génériques et princeps on remarque que ces derniers sont superposables et suivent la même allure.

▪ **Calculs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) :**

Le tableau suivant présente les valeurs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) calculés à partir des résultats obtenus et en appliquant respectivement les équations 8 et 9 (déjà citées dans la partie matériel et méthodes) :

Tableau 29: Valeurs des facteurs de différence et de similarité ($f1$ et $f2$) obtenues à pH=4,5

Facteur de différence et de similarité ($f1$ et $f2$)	Générique 1 METROGYL® 250mg	Générique 2 IMUZOLE® 250mg
Facteur de différence $f1$	0,90%	1,85%
Facteur de similarité $f2$	82,53%	68,73%

6.2.6. Interprétation des résultats obtenus pour le milieu acétate pH=4,5 :

- ✓ Les coefficients de variation CV aux 1ers temps (5, 10, 20 min) sont inférieurs à 20% et les CV aux 2èmes temps (30, 40, 50 et 60 min) sont inférieurs à 10% pour les trois produits étudiés, et donc ils sont conformes aux recommandations de la **FDA**.
- ✓ Les profils de dissolution des trois produits étudiés dans un milieu acétate pH=4,5 sont caractéristiques d'une forme à libération immédiate.
- ✓ La comparaison des tableaux **26**, **27** et **28** ainsi que les profils de dissolution des trois produits étudiés (fig.18) montrent une évolution presque égale du pourcentage de libération du PA entre le princeps et les deux génériques, avec un pourcentage supérieur à 80% pour 60 min exigé par **la méthode interne**, il est de 84,56% pour FLAGYL, 83,1% pour METROGYL et 81,78% pour IMUZOLE à 30min.
- ✓ le calcul de facteur de similarité (**f2**) vient appuyer ces résultats avec des valeurs supérieures à 50% (82,53% pour METROGYL® et 68,73% pour IMUZOLE® à 30min), tandis que le facteur de différence (**f1**) est inférieur à 15%, (0,9% pour METROGYL® et 1,85% pour IMUZOLE® à 30 min) comme l'exigent les normes.

(On constate que **f1** et **f2** sont plus intéressants pour le METROGYL®).

Ces résultats nous permettent de conclure qu'il y'a une similarité entre la cinétique de dissolution du princeps et celles des deux génériques testés dans le milieu tampon pH=4,5.

6.2.7. Les résultats obtenus en milieu tampon phosphate pH=6,8 :

A. Le standard : les densités optiques du standard à 0,011 g/l obtenues en milieu tampon phosphate pH=6,8 sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 30: Absorbance du standard (étalon) en milieu tampon phosphate pH=6,8

	Lecture 1	Lecture 2	Lecture 3	Moyenne	CV(%)
DO	0,1680	0,1661	0,1687	0,1676	0,80

B. Résultats des spécialités étudiées obtenus en milieu tampon phosphate pH=6,8:

Les résultats de l'absorbance des échantillons prélevés des 3 spécialités étudiés donnés par le spectrophotomètre UV-visible à 278nm sont présentés en **annexe 12**.

A l'aide de l'application de **la relation [14]** et d'une feuille Excel on aura le taux de dissolution à chaque intervalle de temps des trois spécialités étudiées :

✓ **Résultats du produit de référence (Princeps) FLAGYL®:**

Les taux de dissolution du produit de référence sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 31: Taux de dissolution de 12 Cp du produit de référence FLAGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon phosphate pH=6,8

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	67,63	72,31	73,25	75,21	89,88	95,18	98,59
Cp2	67,94	73,23	73,01	76,18	85,94	91,35	96,52
Cp3	69,46	70,37	73,86	77,52	87,46	92,26	97,13
Cp4	68,42	70,06	72,10	77,34	88,53	94,57	99,74
Cp5	68,24	71,10	75,08	76,06	86,45	93,97	101,45
Cp6	70,06	69,27	71,98	78,67	83,53	89,47	100,90
Cp7	69,27	70,98	74,10	79,89	86,24	90,19	102,24
Cp8	69,09	68,91	73,07	77,64	85,51	94,33	101,08
Cp9	69,74	71,12	73,44	77,27	85,16	93,48	103,21
Cp10	68,06	71,95	74,53	80,01	92,62	99,74	99,68
Cp11	67,27	72,19	72,14	75,88	84,38	93,60	99,50
Cp12	70,06	70,98	73,25	77,27	91,53	100,22	100,39
Moyennes	68,79	71,04	73,32	77,41	87,27	94,03	100,04
Ecart type	0,98	1,27	0,97	1,51	2,84	3,29	1,96
CV(%)	1,43	1,78	1,32	1,95	3,25	3,50	1,96

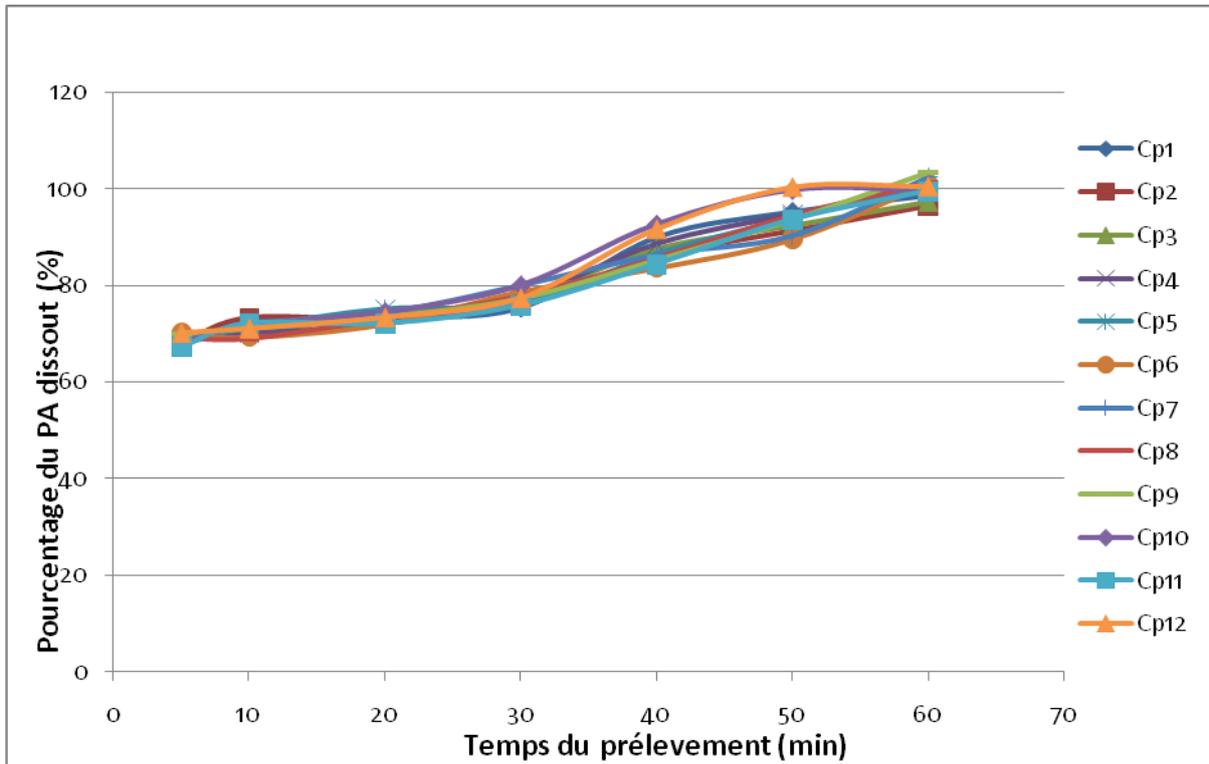


Figure 19: Profils de dissolution de 12 comprimés du princeps FLAGYL® dans le milieu tampon phosphate pH=6,8 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

✓ Résultats du produit générique (1) METROGYL® :

Les taux de dissolution du premier générique METROGYL® sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 32: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (1) METROGYL® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon phosphate pH=6,8

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	71,87	71,34	76,02	81,01	86,24	93,33	102,05
Cp2	69,72	68,60	72,01	77,18	84,36	94,24	97,13
Cp3	68,66	69,15	75,83	78,52	83,02	90,92	104,31
Cp4	68,56	70,85	75,41	78,34	83,93	92,38	96,82
Cp5	71,10	71,28	72,86	77,06	83,99	95,32	102,66
Cp6	69,65	70,37	74,28	79,67	84,42	90,57	96,16
Cp7	70,12	73,10	77,56	80,89	84,96	89,22	95,75
Cp8	70,55	70,37	71,52	78,64	85,57	93,70	100,87
Cp9	72,37	70,74	73,29	78,25	84,30	92,71	98,28
Cp10	70,42	72,19	74,23	76,21	81,32	86,06	100,51
Cp11	67,75	72,68	72,44	76,88	84,36	86,79	99,25
Cp12	70,06	69,46	73,50	78,27	81,44	90,17	101,82
Moyennes	70,07	70,86	74,08	78,41	83,99	91,28	99,63
Ecart type	1,34	1,38	1,83	1,51	1,47	1,89	2,82
CV(%)	1,92	1,95	2,47	1,93	1,75	3,16	2,83

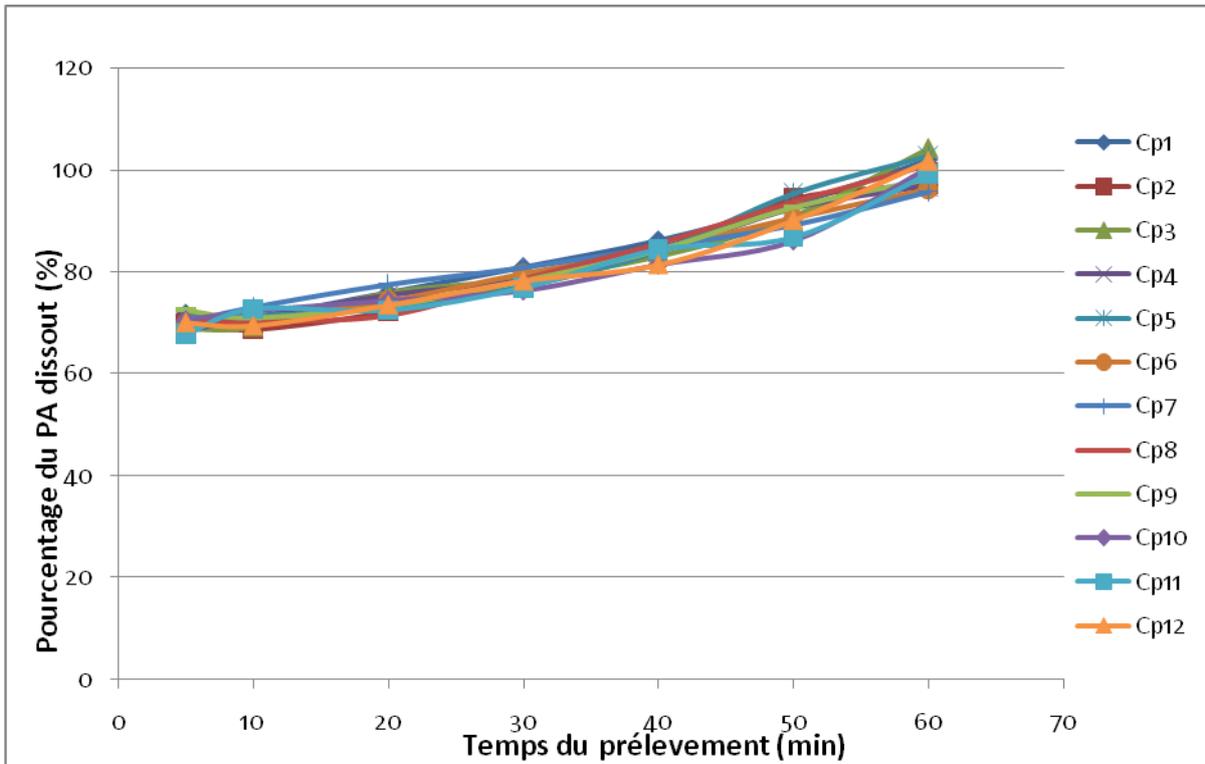


Figure 20: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique (1) METROGYL® dans le milieu tampon phosphate pH=6,8 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

✓ **Résultats du produit générique (2) IMUZOLE® :**

Les taux de dissolution du deuxième générique IMUZOLE® sont présentés dans le tableau ci-après :

Tableau 33: Taux de dissolution de 12 Cp du produit générique (2) IMUZOLE® à chaque intervalle de temps dans le milieu tampon phosphate pH=6,8

Taux de dissolution (%)	T1-5min	T2-10min	T3-20min	T4-30min	T5-40min	T6-50min	T7-60min
Cp1	65,87	71,04	74,14	76,34	89,07	89,22	100,23
Cp2	65,66	72,07	71,37	74,61	84,42	86,06	94,38
Cp3	65,27	67,34	71,58	75,90	83,21	86,97	96,43
Cp4	64,33	67,63	72,23	76,21	84,91	91,17	97,56
Cp5	65,93	71,83	70,39	74,81	86,21	92,57	98,14
Cp6	65,68	70,32	73,17	75,30	84,96	95,30	100,72
Cp7	66,06	69,16	73,65	77,67	82,53	93,42	97,08
Cp8	64,03	67,54	71,46	74,33	87,03	94,70	101,97
Cp9	67,39	69,12	72,19	76,57	85,25	87,77	95,09
Cp10	67,12	68,79	71,10	74,26	87,95	95,24	96 ,81
Cp11	69,94	69,82	70,13	73,77	86,61	90,92	97,01
Cp12	69,06	70,19	72,07	74,29	82,21	95,24	101,89
Moyennes	66,36	69,57	71,96	75,34	85,36	91,55	98,11
Ecart type	1,76	1 ,61	1 ,22	1,19	2,13	3,40	2,53
CV(%)	2,65	2,31	1,70	1,58	2,48	3,71	2,58

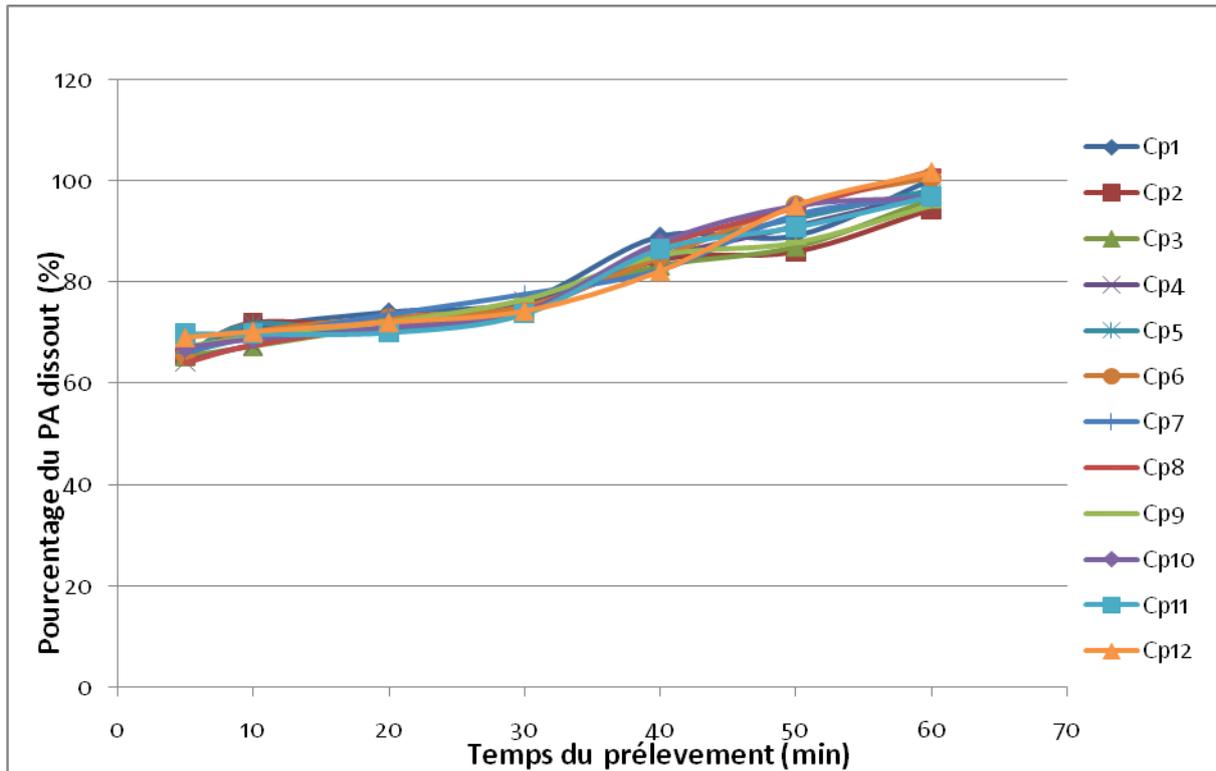


Figure 21: Profils de dissolution de 12 comprimés du Générique (2) IMUZOLE® dans le milieu tampon phosphate pH=6,8 (Figure réalisée par le logiciel Microsoft Excel 2007)

6.2.8. Comparaison des profils de dissolution des deux médicaments génériques testés (METROGYL® et IMUZOLE®) avec le médicament de référence (FLAGYL®) à pH=6,8:

La figure ci-dessous représente les profils de dissolution de ces trois produits étudiés :

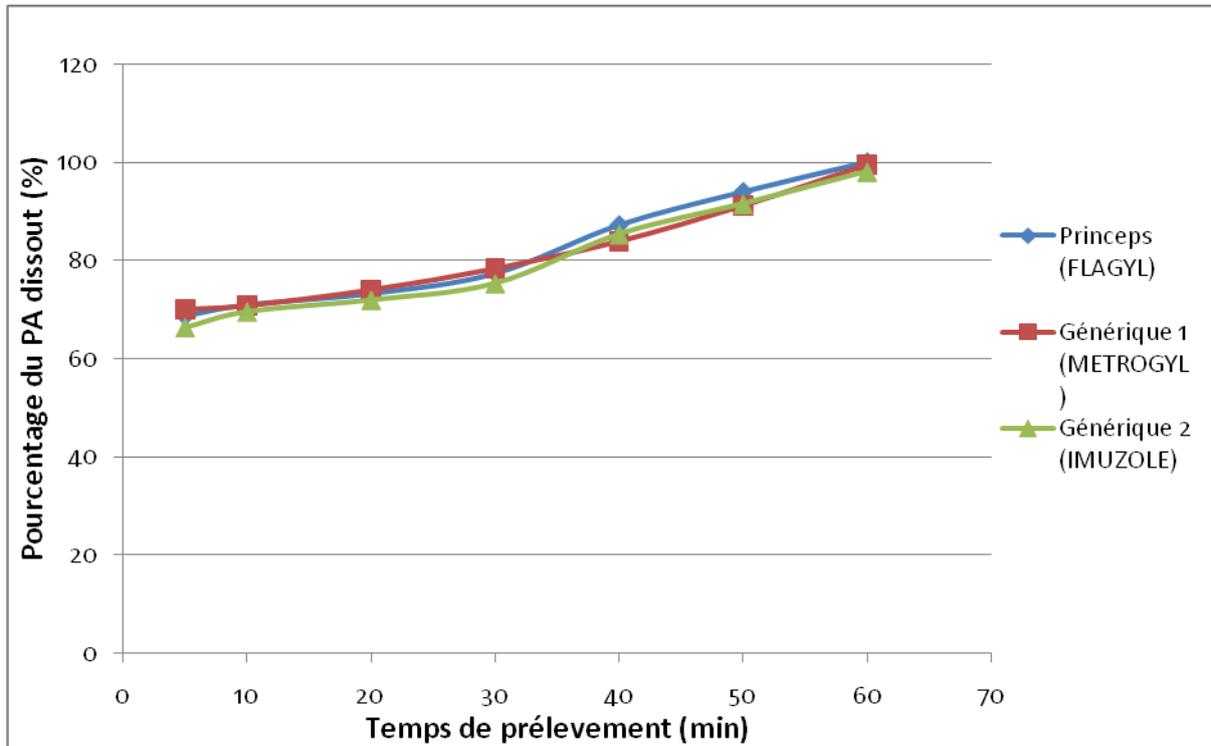


Figure 22: Profils de dissolution du princeps (FLAGYL®), du premier générique testé (METROGYL) et du deuxième générique testé (IMUZOLE®) dans le milieu phosphate pH=6,8

○ Au regard des profils de dissolution des médicaments génériques et princeps on remarque que ces derniers sont superposables et suivent la même allure.

▪ **Calculs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) :**

Le tableau suivant présente les valeurs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) calculés à partir des résultats obtenus et en appliquant respectivement les équations 8 et 9 (déjà citées dans la partie matériel et méthodes) :

Tableau 34: Les valeurs des facteurs de différence ($f1$) et de similarité ($f2$) obtenues à pH=6,8

Facteur de différence et de similarité ($f1$ et $f2$)	Générique 1 METROGYL® 250mg	Générique 2 IMUZOLE® 250mg
Facteur de différence ($f1$)	1,69%	2,39%
Facteur de similarité ($f2$)	71,09%	63,97%

6.2.9. Interprétation des résultats obtenus pour le milieu tampon phosphate pH=6,8 :

- ✓ Les coefficients de variation CV aux 1ers temps (5, 10, 20 min) sont inférieurs à 20% et les CV aux 2ème temps (30, 40, 50 et 60 min) sont inférieurs à 10% pour les trois produits étudiés, et donc ils sont conformes aux recommandations de la **FDA**.

- ✓ Les profils de dissolution des trois produits étudiés dans un milieu phosphate pH=6,8 sont caractéristiques d'une forme à libération immédiate.

- ✓ Dans ce milieu, on constate que la libération se fait à raison de 85% au bout de 40 min pour les trois spécialités.

- ✓ Les résultats indiqués dans les tableaux 31, 32 et 33 confirment presque l'égalité des pourcentages dissous de PA entre le princeps et les deux génériques ; bien qu'une petite différence en pourcentage de libération est constatée.

- ✓ Les facteurs de différence et de similitude des deux génériques selon la méthode du « fit factor » sont bien vérifiés ($f1 \leq 15\%$ et $f2 \geq 50\%$) :

Pour $f1$ le METROGYL® a présenté une valeur de 1,69% et de 2,39% pour IMUZOLE® ;

Pour $f2$ le METROGYL® a présenté une valeur de 71,09% et de 63,97% pour IMUZOLE®

(On constate que $f1$ et $f2$ sont plus intéressants pour METROGYL®).

Donc d'après ces résultats, on peut conclure que ces génériques sont similaires au princeps dans le milieu phosphate pH=6,8.

Conclusion



Dans l'industrie pharmaceutique, le test de la dissolution est un élément très important et un essai incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée sur le comportement du produit in vivo à savoir la libération du principe actif à partir de sa forme galénique.

Sachant que pour une approche réelle de la biodisponibilité biologique, c'est seulement l'étude in vivo qui permet de conclure que les deux produits sont « bioéquivalents ». Toutefois, les tests in vitro ont l'avantage d'être répétés aisément pour affiner les résultats ou pour les reconstruire, particulièrement pour les formes orales solides dont le succès galénique est délicatement acquis et ne peut être affirmé qu'à la suite des essais de dissolution. C'est par ces tests d'ailleurs que le génériqueur peut s'assurer de la qualité physico-chimique de la forme galénique qu'il a développé.

Au terme de notre travail nous avons pu mettre en évidence l'équivalence biopharmaceutique entre les deux médicaments génériques (METROGYL® et IMUZOLE®) sous forme de comprimés dosés à 250mg, fabriqués localement en Algérie et qui substituent le médicament princeps (FLAGYL®) fabriqué en France puisqu'il est interdit à l'importation.

Notre étude nous a permis d'apprécier la bioéquivalence in vitro à différents milieux (acide pH=1,2 tampon acétate pH=4,5 et tampon phosphate pH=6,8), de tracer les profils de libération de PA à partir des différentes spécialités et de calculer les facteurs de similarité et de différence f_1 et f_2 tout en respectant les recommandations de la **FDA** et de la **pharmacopée Américaine (USP)**, et bien sûr elle nous a permis de conclure sur l'interchangeabilité entre les génériques et le princeps :

- ✓ Dans les résultats obtenus, les profils des génériques, sont superposables au profil du princeps quelque soit le milieu testé.
- ✓ Les facteurs calculés ont démontré une conformité par rapport aux recommandations de la FDA ($50 \leq f_2 \leq 100$, et $0 \leq f_1 \leq 15$) quelque soit le milieu testé.

Donc on peut conclure que les deux génériques étudiés sont similaires au princeps et ceci peut justifier et appuyer le droit de substitution et par conséquent permettre l'interchangeabilité entre ces médicaments.

Par ailleurs, bien que les biodisponibilités in vitro soient proches, ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence in vivo des deux produits. On peut simplement affirmer qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique et ceci par rapport aux conditions de dissolution utilisées.

Conclusion

Ces études de cinétique de dissolution ne remplacent pas de façon définitive les études de bioéquivalence in vivo mais néanmoins permettent de donner une idée claire sur la similarité des profils de libération au médicament princeps en absence des centres des études de bioéquivalence cliniques en ALGERIE.

Références bibliographiques



- (1) Stellman J.M. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. 3e édition. Genève. 2002.
- (2) Hoener B, Benet LZ. Factors influencing drug absorption and drug availability. In: Banker GS, Rhodes CT, Modern Pharmaceutics. New York: Marcel Dekker. 2002.
- (3) Rossi C, Dias L, Donato M, Martins A, Bergold M. et Froehlich E. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. International Journal of Pharmaceutics. 2007. pp 26-299.
- (4) Journal Officiel de la République Algérienne n°44, loi n° 08-13 du 17 radjab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n0 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, l'article 4.
- (5) Aiache J.M, Beyssac E, Cardot J.M, Hoffart V. et Renoux R. Initiation à la connaissance des médicaments. 5e édition. Paris: Masson, septembre 2008. pp.28-306.
- (6) le Hir A, Brossard D, Chaumeil J.C. Pharmacie galénique-Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9e édition. s.l. : Masson, 2009.
- (7) Aiache J.M, Aiache S, et Renoux R. Initiation à la connaissance des Médicaments. 2e édition. Paris : Masson. 1996. p 24.
- (8) Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les médicaments génériques : des médicaments à part entière. Décembre 2012.
- (9) Allo O, Blanc P, Dalmaso M.A. Pharmacie galénique BP. 3e édition 2013. p 39.
- (10) Le Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie disponible sur le site : <http://www.acadpharm.org> . Consulté le 21/03/2018.
- (11) Bayle Isabelle. Classement des médicaments. 2009. p.108.
- (12) Cohen Y.et Jacquot C. Pharmacologie. 6e édition. Elsevier Masson. 2008.
- (13) Pharmaciens Sans Frontières Comité - International Unité Pharmaceutique. Avril 2004 Disponible sur le site : <https://fr.scribd.com> . Consulté le : 13/07/2018.
- (14) Stora D. Pharmacologie B.P. 4e édition. France : Porphyre. 2010.
- (15) Yvan Toutou. Pharmacologie et thérapeutiques. Elsevier Masson. 2013.

(16) Guide pratique des médicaments génériques ; Brochure offert par la Caisse Auxiliaire d'Assurance Maladie- Invalidité (CAAMI). Belgique, édition 2008.

(17) Jacinthe Leclerc, Claudia Blais, Line Guénette, et Paul Poirier. Pharmacovigilance Médicaments génériques et médicaments originaux. 2016. Vol 13 n°5. p 40.

(18) Le médicament générique : procédures scientifiques et techniques de développement ; Acte de du séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques ; Alger 18, 19,20 février 2000 Groupe Sidal.p21.

(19) EMA. Glossary (terms and abbreviations). EMA/635046/2010. 09 Décembre 2010. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099907.pdf

(20) Rajinder K, Jalali and Deepa Rasaily. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. Chapitre 20: Generic drug and bioequivalence studies. Elsevier. 2018. p 327.

(21) Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201. Titre I : Objet-Définition : Article-4.

(22) Organisation Sanitaire Tananarivienne Inter Entreprise (OSTIE). Médicament générique. Publié en decembre 2012. Disponible sur : www.ostie.mg. Consulté le 4 février 2018.

(23) Stahl J.P. et all. Médecine et maladies infectieuses: Commentaires sur les antibiotiques génériques. Vol 43. Elsevier. 2016.

(24) Dr Bouzbib H. Les médicaments génériques au Maroc. Disponible sur le site : <http://www.pharmaciefes.com> consulté le 14 janvier 2018.

(25) L'Équipe d'Économie Solidaire. Avantages et inconvénients des médicaments génériques. Disponible sur : <http://www.economiesolidaire.com>. Publié le 1 juin 2011. Consulté le 16 janvier 2018.

(26) Abelli C, Andriollo O, Machuron L, Videau J.Y, Vennat B, Pouget M.P. Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. Vol 11 n°2. 2001. pp 89-101.

(27) Daniel Benamouzig, Virginie Gimbert. Les médicaments et leurs prix: comment les prix sont-ils déterminés ? octobre 2014.

- (28) Différence entre médicament générique et princeps. Disponible sur : <http://www.medisite.fr> publié le 17 Février 2015. Consulté le 1 mars 2018.
- (29) Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain. Septembre 2014.
- (30) Dr Hedibel M. Dossier d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) publié le 25/02/2016. Disponible sur: <http://univ.ency-education.com> . Consulté 3 février 2018.
- (31) Philippe Lechat (Directeur de l'Evaluation des Médicaments et des produits biologiques AFSSAPS). Procédures d'AMM : Autorisations de mise sur le marché.
- (32) ICH M4 (R4). HARMONISED GUIDELINE. ORGANISATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE M4. International Conference On Harmonization, M4 guideline. June 15, 2016. Disponible sur : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R4_Organisation/M4_R4__Granularity_Document.pdf
- (33) The CTD Triangle- ICH. Disponible sur: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/CTD_triangle.pdf. Consulté le : 26/02/2018.
- (34) Journal Officiel de la République Algérienne n°44, loi n° 08-13 du 17 radjab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n0 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, l'article 10.
- (35) Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201. Titre II : DE la décision d'enregistrement de produit : Article-8.
- (36) Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201. Titre II : DE la décision d'enregistrement de produit : Article-7.
- (37) Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201. Titre III : Instruction de la demande : Article 10-11.
- (38) Décret exécutif n° 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, p. 1201. Titre III : Instruction de la demande : Article 13.

- (39) Direction de la pharmacie et du médicament ; Lignes directrices sur la biodisponibilité /bioéquivalence septembre 2015.
- (40) US FDA, Code of Federal Regulations (CFR). Title 21, volume 5, Part 314, Section 314.3.Définitions.Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.3>
Consulté le : 29/06/2018.
- (41) Toutain P. L. et Bousquet-Melou A. La biodisponibilité et son évaluation. Journal de la pharmacologie vétérinaire et de la thérapeutique. Vol 27 n°6.Décembre 2004. pp 455-466.
- (42) Chen M.L, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, Mehta M, Malinowski H, Lazor J, Huang S.M, Hare D, Lesko L, Sporn D, and Williams R. Bioavailability and Bioequivalence: An FDA Regulatory Overview .Pharmaceutical Research. Vol 18 n°12. Décembre 2001.pp 1645-50.
- (43) Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Qu'est-ce que la biodisponibilité et la bioéquivalence? . Juin 2016.
- (44) Sampath Kumar K.P, Debjit bhowmik , preethi J, Duraiavel S, Rajnesh kumar Singh .Bioavailability- A New Era of New Drug Design and Development. THE PHARMA INNOVATION – JOURNAL. Vol 2 n° 5. 2013. pp 68-76.
- (45) Rasma Chereson, Reviewer: Umesh Banakar. Chapter8 :Bioavailability, Bioequivalence, and Drug Selection . Basic Pharmacokinetics. 1996.
- (46) Gozzi H, Sahnoun Z, Hammami S, Hakim A, Ben Mahmoud L, Zenazen A, Zeghal K.M. Les essais de Bioéquivalence: concepts et paramètres d'évaluation. Journal de l'Information Médicale de Sfax. N° 19/20. Juin / décembre 10. pp 8-19.
- (47) Lamarque V, Merle L, Demarez J.P. Évaluation du médicament génériques et modalités de substituabilité : propositions de méthodes pour évaluer l'équivalence, la traçabilité et le relevé de pharmacovigilance. Thérapie. Vol 63 n° 4. Juillet-Août2008. pp 301-309.
- (48) Dominique Bégué. Médicaments génériques. Médicament et santé publique. N° 27. juin 1999. p 26.
- (49) Ziani F, Pr. Brahmia B. La consommation de médicaments en Algérie entre croissance, financement et maîtrise. Les cahiers du MECAS. N° 13. Décembre 2016.
- (50) Laroche M.L, Crepin S, Merle L. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. La Lettre du Pharmacologue. Vol 19 n° 3. 2005. pp 87-94.

- (51) Ziani L, Ziani Z. Le rôle de la sécurité sociale dans le financement de la santé en Algérie. Faculté des sciences économiques, des sciences commerciales et des sciences de gestion, Université Abderrahmane MIRA Bejaïa. 3-4 décembre 2012.
- (52) Snoussi Z. Marché des médicaments génériques en Algérie : Quelle régulation pour quelle promotion ? Revue nouvelle économie. N° 07. Septembre 2012.
- (53) Snoussi Z. La politique publique du médicament en Algérie : Ouverture versus protectionnisme.
- (54) Krimer J, Grady L.T, Gajendran J. Historical Development of Dissolution Testing. In: Dressman J, Krämer J, éd. Pharmaceutical Dissolution Testing. Taylor & Francis Group. 2005. pp 1-38.
- (55) Beyssac E, Billon-Chbaud A, Gautier H. Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine. 2007: 71-106.
- (56) Les contrôles pharmacotechniques. Incpp/cecomed 2010 sur le site : www.sante.dz/Incpp/Incpp-formation/pharmacotechnie.
- (57) George Lukas, (1996) All rights reserved. Copyright Ó Drug Information Association Inc: Critical manufacturing parameters influencing dissolution. PHD George Lukas Associates, Inc., Summit, New Jersey, Drug Information Journal , Printed in the USA. Vol 30. p 1091–1104.
- (58) Venkatramana M. Rao, Ritesh Sanghvi and Haijian (Jim) Zhu, (2009). Developing solid oral dosage forms “pharmaceutical theory and practice”. First edition.
- (59) Cynthia K. Brown, Hitesh P. Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound. Pharmaceutical Technology. 2004.
- (60) Han van de Waterbeemd, Hans Lennernas, Per Artursson. Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability. 2003.
- (61) Paradkar A.R. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 3^{ème} édition. 2008.
- (62) David B. Troy. Remington The science and practice of pharmacy. 21^{ème} édition. 2005.
- (63) Shein-Chung Chow, Jen-pei L. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. 3^{ème} édition. 2008.
- (64) Costa P, Sousa Lobo J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 13 n°2. 2001. pp 123–133.

- (65) Panos Macheras, Athanassios Iliadis. Modeling in biopharmaceutics pharmacokinetics, and pharmacodynamics Homogeneous and heterogeneous approaches. 2^e édition. 2015.
- (66) Arik Dahan, Jonathan M. Miller, and Gordon L. Amidon. Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drugs. The AAPS Journal. Vol 11 n°4. Décembre 2009.pp 740–746.Published online 30 october 2009.
- (67) Amidon G.L, Lennernas H, Shah V.P, and Crison J.R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability, Pharm Res 12, 413–420, 1995—Backstory of BCS. Published in The AAPS Journal. Vol 16 n° 5. September 2014.
- (68) Basanta Kumar Reddy¹ B, and Karunakar A. Biopharmaceutics Classification System: A Regulatory Approach. Dissolution Technologies.p 31-37. February 2011.
- (69) Pouton C.W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. European journal of pharmaceutical sciences. Vol 29 n°3-4. November 2006. pp 278–287.
- (70) Löbenberg R, and Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol 50 n°1. July 2000. pp 3–12.
- (71) Site officiel de saidal .Disponible sur :<https://www.saidalgroup.dz/fr/> .
Consulté le : 25/07/2018.
- (72) Vidal 2013.
- (73) Disponible sur : <http://www.123bio.net> site Biologie et Recherche © 123bio.net.
Consulté le : 23/08/2018.
- (74) Nallagundla H. S. Reddy, Srinivas Patnala, Raimar Löbenberg, and Isadore Kanfer. In Vitro Dissolution of Generic Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing BCS Class I Drugs: Comparative Assessment of Metronidazole, Zidovudine, and Amoxicillin Versus Relevant Comparator Pharmaceutical Products in South Africa and India. In: American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS). Vol 15 n° 5. Publié le 22 mai 2014.

(75) Rediguieri C.F, Porta V, Nunes D.S.G, Nunes T.M, Junginger H.E, Kopp S, Midha K.K, Shah V.P, Stavchansky S, Dressman J.B, Barends D.M. Biowaiver monographs for immediate releases oral dosage forms: Metronidazole. Journal of pharmaceutical sciences. Vol 100 n° 5. may 2011. pp 1618–1627.

(76) Fatima S, Jamil S, Gauhar S, Maboos M. and Iftekhar Q. ***In-Vitro* dissolution testing for therapeutic equivalence of metronidazole** immediate release tablets available in Karachi, Pakistan. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. Vol.8 n°7. pp 3133-3137. Publié le 1 juin 2017.

(77) Pharmacopée Européenne 6e édition, 2010.

(78) Redondo A, Tessier C, Branger C, Rey A. (1993). Pharmacocinétique comparé d'antibiotique dans le sang, le L.C.R, et le cerveau :antibiotics the cerbrospinal fluid and the brain. Neuro-chirurgie. Issn 0028-3770N°9. Vol 36 n°6. pp380_384.

(79) « FLAGYL », notice SANOFI. Mai 2016.

(80) « METROGYL », notice SAIDAL. Avril 2014.

(81) « IMUZOLE », notice Pharmalliance. Avril 2015.

(82) Pharmacopée américaine 2007 (USP30-NF25)

(83) Wehrlé P. Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Maloine, 2007. p : 96-105.

(84) Teissier Thomas, Madet Nicolas. Université de Créteil-Paris. Spectrophotometrie:UV-visible. 2003/2004.

(85) Centre de Biophysique Moleculaire CBM-UPR 4301. Disponible sur : <http://cbm.cnrs-orleans.fr> . Consulter le 26/08/2018

(86) Sciences en ligne.Disponible sur :http://www.sciences-en-ligne.com/DIST/Data/Ressources/lic2/chimie/chi_gen/spectro/beer_lambert.htm .Consulté le : 29/07/2018 ;

(87) OMS: who expert commitee on spécifications for pharmaceutical preparations 937 Annex 7.

ANNEXES



ANNEXES :

Annexe 1 : Photos des équipements utilisés pour le contrôle pharmacotechnique des produits testés :

Annexe 1a : Friabilimètre



Annexe 1b : Duromètre



Annexe 1c : Appareil de délitement



Annexe 2 : Les conditions et les modes opératoires des tests pharmacotechniques réalisés

Annexe 2a : Condition et mode opératoire suivi pour la mesure de la friabilité

a. Conditions opératoires :

- Vitesse : 25tr /mn
- Durée : 4mn
- Nombre de comprimés à tester : 10

b. Mode opératoire:

- Peser les dix comprimés(P_0) ;
- Introduire les dix comprimés pesés (P_0) dans l'appareil ;
- Mettre en marche l'appareil ;
- Le temps d'essai écoulé reprendre les dix comprimés pour une deuxième pesée (P_1).

c. Formule de calcul :

$$FR = \frac{P_0 - P_1}{P_1} \times 100$$

Avec :

FR : friabilité (%)

P₀ : Pesée initial (g)

P₁ : Pesée final (g)

Annexe 2b : Condition et mode opératoire suivi pour la mesure de la dureté

- Nombre des comprimés à tester : dix comprimés ;
- Placer à tour de rôle les dix comprimés dans la partie de l'écrasement du duromètre ;
- Mettre en marche l'appareil ;
- Effectuer la mesure en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination ;
- Relever la mesure obtenue de chaque comprimé et imprimer.

Annexe 2c : Condition et mode opératoire suivi pour la mesure du temps de délitement

a. Conditions opératoires :

- Volume : 600 ml d'eau distillée
- Température : 37± 2°C
- Nombre de gélules à tester : 6 gélules

b. Mode opératoire:

- Introduire le volume indiqué du milieu de l'eau distillée dans la vase ;
- Equilibrer le milieu de dissolution à 37± 0.5°C et retirer le thermomètre;
- Introduire un comprimé dans chacun des six tubes en verre ;
- Placer chaque disque dans chacun des six tubes en verre ;
- Mettre en marche l'appareil ;
- Dès que les comprimés sont complètement désagrégés stopper l'appareil et noter le temps de délitement.

Annexe 3 : Photos du Dissolu-test ses different composants

Annexe 3a : Dissolu-test (Vue de face photographiée)



Annexe 3b : Agitateur à palette



Annexe 3c : Les récipients cylindriques à fond hémisphérique du dissolutest



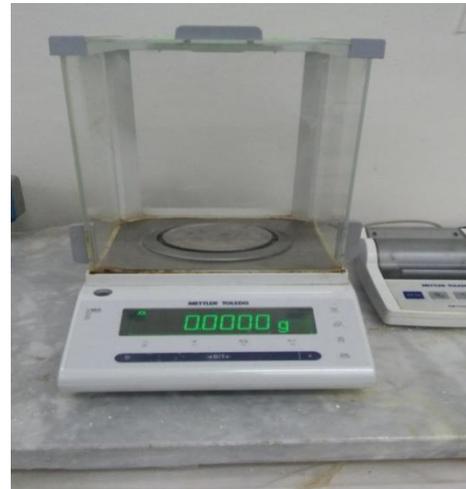
Annexe 4 : Spectrophotomètre UV-Visible



Annexe 5: Agitateur magnétique



Annexe 6: Balance de précision



Annexe 7: pH mètre



Annexe 8 : Différents verreries et autres matériels utilisés

Annexe 8a : Becher à 250ml



Annexe 8b : Entonnoirs



Annexe 8d : Erlenmeyers



Annexe 8c : Fioles jaugées à 25ml, 50ml et 100ml



Annexe 8f : Poires pour pipettes



Annexe 8e : Pipettes graduées



Annexe 8g : Eprouvettes graduées



Annexe 8h : Tubes à essai de 10 ml



Annexe 8i: Seringue de 10ml



Annexe 8j: Filtres seringues (0,45µm)



**Annexe 8k :
Parafilm**



**Annexe 8l :
Pissette**



**Annexe 8m :
Spatules
métalliques**



**Annexe 8n :
Barreaux
magnétiques**



Annexe 9 : Poids unitaire de 12 Cp de chaque spécialité étudiée dans les différents milieux pH (pH 1,2 pH 4,5 et pH 6,8)

Annexe 9a : Poids unitaire de 12 Cp de chaque spécialité étudiée dans le milieu acide pH=1,2

Poids (mg)	Poids unitaire des Cp de FLAGYL® (mg)	Poids unitaire des Cp de METROGYL® (mg)	Poids unitaire des Cp d'IMUZOLE® (mg)
Cp1	356,1	336,1	634,3
Cp2	348,4	331,8	664,5
Cp3	357,1	328,1	625,4
Cp4	353,7	330,2	663,2
Cp5	355,5	335,2	642
Cp6	339,4	333,8	644,4
Cp7	354,2	333,4	659
Cp8	356,6	332,3	666,8
Cp9	348,3	330,8	650,9
Cp10	355,1	336,6	661,8
Cp11	359,3	329,3	657,2
Cp12	357	327,4	662,6
Moyennes	353,39	332,08	654,17
Ecart type	5,51	3,04	14,83
CV(%)	1,56	0,92	2,27

Annexe 9b : Poids unitaire de 12 Cp de chaque spécialité étudiée dans le milieu tampon acétate pH=4,5

Poids (mg)	Poids unitaire des Cp de FLAGYL® (mg)	Poids unitaire des Cp de METROGYL® (mg)	Poids unitaire des Cp d'IMUZOLE® (mg)
Cp1	354,4	326,2	624
Cp2	358,2	337,1	639,5
Cp3	357,4	333,5	660
Cp4	352,2	329	652,7
Cp5	354,9	331,3	651,3
Cp6	337,6	338,0	664
Cp7	356,3	338,3	688,1
Cp8	351,4	334,8	646,8
Cp9	338,2	330,6	660,6
Cp10	358,9	332,5	660,7
Cp11	354,6	335,1	661,5
Cp12	346,5	338,8	663,7
Moyennes	351,72	333,77	656,08
Ecart type	7,27	3,99	15,54
CV(%)	2,07	1,97	2,37

Annexe 9c : Poids unitaire de 12 Cp de chaque spécialité étudiée dans le milieu tampon phosphate pH=6,8

Poids (mg)	Poids unitaire des Cp de FLAGYL® (mg)	Poids unitaire des Cp de METROGYL® (mg)	Poids unitaire des Cp d'IMUZOLE® (mg)
Cp1	356,8	330,5	653,4
Cp2	349,9	327,9	654
Cp3	351,5	331,1	658,4
Cp4	357,7	339,5	654,4
Cp5	359,4	334,5	661,2
Cp6	339,2	335,5	642
Cp7	354,4	330,6	675,3
Cp8	357,8	331,5	622,7
Cp9	355,2	336,2	642,3
Cp10	351,7	334,2	636,6
Cp11	350,9	327	653
Cp12	356,9	336,5	680,1
Moyennes	353,45	332,92	652,78
Ecart type	5,46	3,75	15,82
CV(%)	1,55	1,13	2,42

Annexe 10 : Résultats des mesures des DO de 12 Cp à pH=1,2 des trois spécialités étudiées, obtenus par l'analyse spectrophotométrie UV-visible

Annexe 10 a : Résultats des mesures de DO des Cp de FLAGYL®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,2901	0,2918	0,3289	0,3586	0,3656	0,3897	0,4164
Cp2	0,2777	0,2838	0,3277	0,3529	0,3735	0,4049	0,4206
Cp3	0,2955	0,2961	0,3279	0,3596	0,3751	0,4074	0,4136
Cp4	0,2594	0,2779	0,327	0,3688	0,3614	0,4028	0,4193
Cp5	0,2884	0,298	0,3318	0,3422	0,3762	0,4032	0,4129
Cp6	0,2964	0,2881	0,3309	0,3391	0,3602	0,3993	0,4126
Cp7	0,2841	0,2986	0,3332	0,3394	0,3668	0,3789	0,4192
Cp8	0,3041	0,3089	0,3325	0,3589	0,3482	0,4067	0,4201
Cp9	0,2622	0,2956	0,3328	0,3544	0,3589	0,4082	0,4166
Cp10	0,2581	0,2882	0,3073	0,3313	0,3554	0,3966	0,4179
Cp11	0,2809	0,2917	0,3346	0,3568	0,3679	0,3979	0,4208
Cp12	0,2966	0,2948	0,3288	0,3619	0,3702	0,3746	0,4075
Moyennes	0,2828	0,2928	0,3286	0,3520	0,3650	0,3975	0,4164
Ecart type	0,016	0,0079	0,0071	0,011	0,0084	0,011	0,004
CV(%)	5,53	2,71	2,18	3,21	2,32	2,78	0,98

Annexe 10 b : Résultats des mesures de DO des Cp de METROGYL®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,2549	0,2646	0,3084	0,3384	0,3575	0,3848	0,4225
Cp2	0,265	0,2881	0,3379	0,3642	0,3788	0,3862	0,3918
Cp3	0,2503	0,2896	0,3349	0,3677	0,3874	0,3867	0,4092
Cp4	0,2721	0,2772	0,3442	0,3559	0,3892	0,3991	0,4203
Cp5	0,2681	0,2912	0,3458	0,3701	0,3861	0,4063	0,4261
Cp6	0,2553	0,2901	0,3421	0,3624	0,3639	0,4037	0,4236
Cp7	0,2663	0,2884	0,3274	0,3514	0,3594	0,3895	0,4211
Cp8	0,2711	0,2859	0,3362	0,3562	0,3612	0,3948	0,4182
Cp9	0,2541	0,2849	0,3434	0,3446	0,3593	0,3986	0,4161
Cp10	0,2604	0,2836	0,329	0,3479	0,356	0,4004	0,4126
Cp11	0,2631	0,2906	0,3174	0,3457	0,3582	0,3821	0,4252
Cp12	0,2743	0,2891	0,3286	0,3439	0,3797	0,3806	0,4209
Moyennes	0,2629	0,2853	0,3329	0,354	0,3697	0,3927	0,4173
Ecart type	0,0079	0,0076	0,0114	0,0103	0,0132	0,0088	0,0094
CV(%)	3,01	2,66	3,43	2,92	3,59	2,24	2,26

Annexe 10 c : Résultats des mesures de DO des Cp de IMUZOLE®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,2636	0,2761	0,3283	0,3663	0,3873	0,3929	0,4192
Cp2	0,2526	0,2706	0,3274	0,3619	0,3681	0,3964	0,4136
Cp3	0,2488	0,2654	0,3191	0,3542	0,3849	0,4169	0,4172
Cp4	0,2518	0,2744	0,3302	0,3705	0,3934	0,3985	0,4038
Cp5	0,2609	0,2739	0,3181	0,3478	0,3843	0,4096	0,4153
Cp6	0,2532	0,2681	0,2876	0,3646	0,3667	0,3859	0,4091
Cp7	0,2489	0,2729	0,2927	0,3534	0,3752	0,4078	0,4162
Cp8	0,2534	0,2675	0,324	0,3724	0,3964	0,4123	0,4178
Cp9	0,2601	0,2718	0,3194	0,3467	0,3608	0,4099	0,4196
Cp10	0,2496	0,2888	0,3096	0,3552	0,3729	0,4162	0,4183
Cp11	0,2539	0,2711	0,3146	0,3671	0,3964	0,4132	0,4205
Cp12	0,2521	0,2604	0,3262	0,3715	0,3975	0,4148	0,4144
Moyennes	0,2541	0,2718	0,3164	0,3609	0,3819	0,4062	0,4154
Ecart type	0,005	0,0069	0,014	0,0091	0,013	0,01	0,0048
CV(%)	1,92	2,54	4,33	2,54	3,38	2,51	1,16

Annexe 11 : Résultats des mesures des DO de 12 Cp à pH=4,5 des trois spécialités étudiées, obtenus par l'analyse spectrophotométrie UV-visible

Annexe 11 a : Résultats des mesures de DO des Cp de FLAGYL®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,1086	0,1159	0,1226	0,1409	0,1415	0,1508	0,1616
Cp2	0,1148	0,1192	0,1279	0,1328	0,1483	0,1574	0,1663
Cp3	0,1092	0,1158	0,1266	0,1376	0,1421	0,1588	0,1629
Cp4	0,1126	0,1172	0,1281	0,1399	0,1405	0,1545	0,1623
Cp5	0,1139	0,1149	0,1247	0,1406	0,1415	0,1569	0,1657
Cp6	0,1113	0,1184	0,1274	0,1353	0,143	0,1579	0,1617
Cp7	0,1096	0,1179	0,1249	0,1347	0,1387	0,1557	0,1624
Cp8	0,1132	0,1161	0,1238	0,1358	0,1478	0,1575	0,1606
Cp9	0,1121	0,1169	0,1293	0,1401	0,1409	0,158	0,1642
Cp10	0,1106	0,1152	0,1261	0,1365	0,1433	0,1552	0,1634
Cp11	0,1088	0,1146	0,1242	0,1394	0,1447	0,1572	0,1621
Cp12	0,1077	0,1154	0,1224	0,1383	0,1425	0,158	0,1609
Moyennes	0,111	0,1165	0,1257	0,1377	0,1429	0,1565	0,1628
Ecart type	0,002	0,001	0,0022	0,0026	0,0028	0,0022	0,0018
CV(%)	2,07	1,26	1,78	1,91	1,98	1,40	1,09

Annexe 11 b : Résultats des mesures de DO des Cp de METROGYL®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,1099	0,1195	0,1267	0,13349	0,1415	0,1547	0,168
Cp2	0,1135	0,1144	0,1229	0,1381	0,1391	0,1504	0,1617
Cp3	0,1147	0,1207	0,1254	0,1329	0,1445	0,1555	0,1653
Cp4	0,1119	0,1135	0,1284	0,1367	0,1422	0,1502	0,1677
Cp5	0,1094	0,1129	0,1222	0,1319	0,1378	0,1488	0,1655
Cp6	0,1101	0,1141	0,1308	0,1368	0,1461	0,1555	0,1584
Cp7	0,1126	0,1166	0,1311	0,1402	0,1442	0,1527	0,1588
Cp8	0,1141	0,1188	0,1249	0,1358	0,1419	0,1569	0,1638
Cp9	0,1097	0,115	0,1319	0,1304	0,1434	0,1519	0,1657
Cp10	0,1105	0,1167	0,1241	0,1299	0,1463	0,1581	0,1591
Cp11	0,1149	0,1201	0,1229	0,1381	0,1411	0,1544	0,1613
Cp12	0,1078	0,1104	0,1319	0,1391	0,1425	0,1548	0,1679
Moyennes	0,1116	0,1161	0,1269	0,1353	0,1426	0,1537	0,1636
Ecart type	0,0023	0,0032	0,0037	0,0035	0,0026	0,0037	0,0036
CV(%)	2,10	2,78	2,94	2,56	1,8	2,94	2,22

Annexe 11 c : Résultats des mesures de DO des Cp de IMUZOLE®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,1138	0,1141	0,1265	0,1337	0,1395	0,1522	0,1589
Cp2	0,1101	0,1116	0,1233	0,1317	0,1439	0,1499	0,1659
Cp3	0,1116	0,1165	0,1241	0,1353	0,1379	0,1536	0,1647
Cp4	0,1149	0,1181	0,1201	0,1339	0,1383	0,1504	0,1582
Cp5	0,1079	0,1191	0,1211	0,1299	0,1364	0,1483	0,1614
Cp6	0,107	0,1174	0,1268	0,1387	0,1395	0,1461	0,1599
Cp7	0,1124	0,1146	0,1187	0,1369	0,1405	0,1523	0,1665
Cp8	0,1122	0,1239	0,1248	0,1295	0,1413	0,1477	0,1653
Cp9	0,1075	0,113	0,1279	0,1334	0,1428	0,1507	0,1632
Cp10	0,1066	0,1151	0,1236	0,1289	0,1387	0,1465	0,1575
Cp11	0,1113	0,1173	0,1238	0,1365	0,1418	0,1476	0,1637
Cp12	0,1088	0,1203	0,1225	0,1294	0,135	0,1559	0,1636
Moyennes	0,1103	0,1168	0,1236	0,1332	0,1396	0,1501	0,1624
Ecart type	0,0028	0,0034	0,0027	0,0033	0,0026	0,0030	0,0031
CV(%)	2,51	2,91	2,22	2,48	1,86	2,01	1,93

Annexe 12 : Résultats des mesures des DO de 12 Cp à pH=6,8 des trois spécialités étudiées, obtenus par l'analyse spectrophotométrie UV-visible

Annexe 12a : Résultats des mesures de DO des Cp de FLAGYL ®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,1112	0,1189	0,1204	0,1237	0,1478	0,1565	0,1621
Cp2	0,1117	0,1204	0,1201	0,1252	0,1413	0,1502	0,1587
Cp3	0,1142	0,1157	0,1214	0,1275	0,1438	0,1517	0,1597
Cp4	0,1125	0,1152	0,1185	0,1272	0,1456	0,1555	0,164
Cp5	0,1122	0,1169	0,1235	0,1251	0,1421	0,1545	0,1668
Cp6	0,1152	0,1139	0,1184	0,1293	0,1373	0,1471	0,1659
Cp7	0,1139	0,1167	0,1218	0,1314	0,1418	0,1483	0,1681
Cp8	0,1136	0,1133	0,1201	0,1276	0,1406	0,1551	0,1662
Cp9	0,115	0,1169	0,1207	0,127	0,14	0,1537	0,1697
Cp10	0,1119	0,1183	0,1226	0,1316	0,1523	0,164	0,1639
Cp11	0,1106	0,1187	0,1186	0,1247	0,1387	0,1539	0,1636
Cp12	0,1152	0,1167	0,1204	0,127	0,1505	0,1648	0,165
Moyennes	0,1131	0,1168	0,1205	0,1273	0,1309	0,1546	0,1645
Ecart type	0,0016	0,0021	0,0016	0,0025	0,0043	0,0054	0,0032
CV(%)	1,43	1,78	1,33	1,96	3,31	3,5	1,96

Annexe 12 b : Résultats des mesures de DO des Cp de METROGYL®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,1182	0,1173	0,125	0,1332	0,1418	0,1535	0,1678
Cp2	0,1146	0,1128	0,1184	0,1269	0,1387	0,1549	0,1597
Cp3	0,1129	0,1137	0,1247	0,1291	0,1365	0,1495	0,1715
Cp4	0,1127	0,1165	0,1239	0,1288	0,1379	0,1519	0,1592
Cp5	0,1169	0,1172	0,1198	0,1267	0,1381	0,1567	0,1688
Cp6	0,1145	0,1157	0,1221	0,1309	0,1388	0,1489	0,1581
Cp7	0,1153	0,1202	0,1275	0,133	0,1397	0,1467	0,1574
Cp8	0,1159	0,1157	0,1176	0,1293	0,1407	0,1541	0,1659
Cp9	0,1189	0,1166	0,1205	0,1287	0,1386	0,1524	0,1616
Cp10	0,1158	0,1187	0,1221	0,1253	0,1337	0,1415	0,1653
Cp11	0,1114	0,1195	0,1191	0,1264	0,1387	0,1427	0,1632
Cp12	0,1152	0,1142	0,1208	0,1287	0,1339	0,1483	0,1674
Moyennes	0,1152	0,1165	0,1218	0,1289	0,1381	0,1501	0,1638
Ecart type	0,0022	0,0023	0,0030	0,0025	0,0024	0,0047	0,0046
CV(%)	1,91	1,95	2,46	1,92	1,75	3,16	2,83

Annexe 12 c : Résultats des mesures de DO des Cp de IMUZOLE®250mg

DO	T1- 5min	T2- 10min	T3- 20min	T4- 30min	T5- 40min	T6- 50min	T7- 60min
Cp1	0,1083	0,1168	0,1219	0,1255	0,1465	0,1467	0,1648
Cp2	0,1079	0,1185	0,1173	0,1227	0,1388	0,1415	0,1552
Cp3	0,1073	0,1107	0,1177	0,1248	0,1369	0,1429	0,1586
Cp4	0,1058	0,1112	0,1188	0,1253	0,1396	0,1499	0,1604
Cp5	0,1084	0,1181	0,1157	0,123	0,1417	0,1522	0,1614
Cp6	0,1079	0,1156	0,1203	0,1238	0,1397	0,1567	0,1656
Cp7	0,1086	0,1137	0,1211	0,1277	0,1357	0,1536	0,1596
Cp8	0,1053	0,1111	0,1175	0,1222	0,1431	0,1557	0,1677
Cp9	0,1108	0,1136	0,1187	0,1259	0,1402	0,1443	0,1563
Cp10	0,1104	0,1131	0,1169	0,1221	0,1446	0,1566	0,1592
Cp11	0,1149	0,1148	0,1153	0,1213	0,1424	0,1495	0,1595
Cp12	0,1135	0,1154	0,1185	0,1221	0,1352	0,1566	0,1675
Moyennes	0,1091	0,1144	0,1183	0,1239	0,1404	0,1505	0,1613
Ecart type	0,0029	0,0026	0,0020	0,0019	0,0035	0,0056	0,0042
CV(%)	2,63	2,30	1,71	1,58	2,48	3,72	2,58

Résumé :

Les tests de dissolution *in vitro* traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais aussi joue un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. De plus, ces tests peuvent dans certains cas être conçus pour déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non.

Durant notre stage pratique, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée Américaine (USP) et de la FDA (Food & Drug Administration) une étude comparative des profils de dissolution du Princeps (FLAGYL) comprimé dosé à 250mg de Métronidazole, et de ses génériques, en utilisant la méthode du « fit factor ». Le calcul des CV aux 1ers temps et au 2èmes temps ($CV_1 < 20\%$ et $CV_2 < 15\%$), la comparaison des profils de dissolution, le calcul des facteurs de différence et de similarité (f_1 et f_2), nous ont permis de conclure que ces génériques sont similaires aux princeps. Néanmoins on ne peut statuer sur la bioéquivalence de ces médicaments génériques sans passer par les études cliniques.

Mots clés : dissolution, générique, princeps, métronidazole, bioéquivalence, biodisponibilité.

Abstract :

In vitro dissolution test not only addresses the questions of quality control of dosage forms, but also plays an important role in guiding the development of new products. In addition, these tests may in some cases be designed to determine whether a generic version of a drug is approved or not.

During our internship, we performed as recommended by the US Pharmacopeia (USP) and FDA (Food & Drug Administration) a comparative study of dissolution profiles of Princeps (FLAGYL) tablet containing 250mg of Metronidazole and its Generics, using the method of "fit factor". The calculation of CV 1st time and CV 2nd time ($CV_1 < 20\%$ and $CV_2 < 15\%$), comparing the dissolution profiles, the calculation of the factors of difference and similarity (f_1 and f_2), we have concluded that these generics are similar. But now, we cannot discuss the bioequivalence of the generic drugs without going through clinical studies.

Key words: dissolution, generic, princeps, metronidazole, bioequivalence, bioavailability

ملخص

إن اختبار الانحلال في المختبر لا يعالج فقط قضايا ضبط الجودة لأشكال الصيدلانية، بل يلعب أيضاً دوراً مهماً في تطوير منتجات جديدة، بالإضافة إلى ذلك قد يتم إجراء هذه الاختبار في بعض الحالات لتحديد ما إذا كان إنتاج صيغ جنيسة من الدواء الأصلي قد تمت الموافقة عليه أم لا.

أثناء تدريبنا العملي، أجرينا على النحو الموصى به من قبل دستور الأدوية الأمريكي (USP) وإدارة الاغذية والعقاقير (الغذاء والدواء) دراسة لمقارنة حركية انحلال الدواء الأصلي فلاجيل " قرص يحتوي على 250 ملغ من الميترونيدازول" مع الأدوية الجنيسة، وذلك باستخدام طريقة "الفيت الفاكور". حساب معامل الاختلاف في الوقت الأول و في الوقت الثاني ($CV1 < 20\%$ et $CV2 < 10$)، المقارنة بين حركية الانحلال، وحساب عوامل الفرق و التشابه ($f1$ و $f2$)، قادنا إلى الاستنتاج أن هذه الأدوية الجنيسة مشابهة للدواء الأصلي، ومع ذلك لا يمكن للمرء أن يحكم على التكافؤ الحيوي لهذه الأدوية الجنيسة دون المرور عبر الدراسات السريرية.

الكلمات المفتاحية: انحلال، أصلي، جنيس، ميترونيدازول، التكافؤ الحيوي، التوافر البيولوجي.