

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

UNIVERSITE BLIDA 1
Faculté Des Sciences Technologiques

Département de Chimie industrielle
MEMOIRE DE MASTER PROFESSIONNEL
En Génie Des Procédés
Spécialité : Pharmacie Industrielle



Etude de la cinétique de dissolution d'un médicament formes sèche

Par : IHADDADENE ABDELKADER ET PETER KIMULISA

Devant le jury :

DR LAZHAR
Mme DJEDRI
Mme ATHMANI
DR BENAIZ

Université de Blida
Université de Blida
Université de Blida
Université de Blida

Président
Examinatrice
Examineur
Directeur de mémoire

2015/2016

Remerciements :

On remercie énormément *Madame Hadj Ziane* responsable du master Pharmacie industrielle pour nous avoir donné l'occasion et la chance de s'inscrire au master, et pour son aide précieuse. Egalement, on remercie tous nos Enseignants pour leur fructueux enseignement.

Notamment à notre professeur encadrant *Dr. Benaziz* qui a veillé sur la réalisation de ce travail du début jusqu'à la fin, plus que cela, elle nous a donné carte blanche pour la manipulation est nous a permis d'accéder aux différents départements.

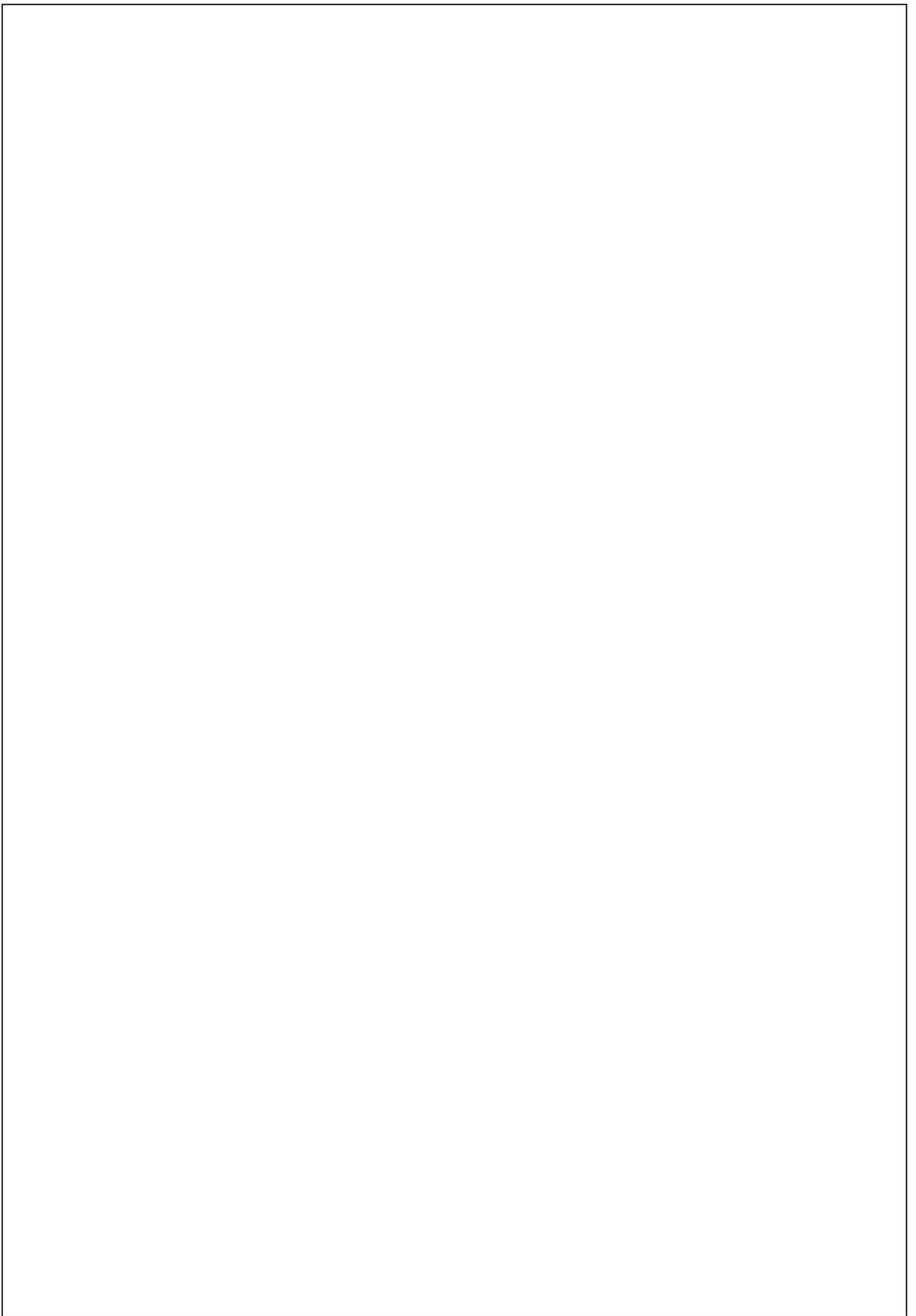
Ça ne sera pas suffisant d'exprimer toute notre grande reconnaissance pour la confiance et du grand soutien et de la disponibilité qu'elle nous a accordée pour faire avancer ce travail, soit au niveau scientifique ou matériel.

On exprime nos sincères remerciements à *Madame Hadji* et au personnels du laboratoire de galénique qui ont été très disponibles et bien vaillants .

On envoie également nos remerciements les plus dévoués aux membres de jurys.

On profite aussi pour remercier tout le personnel (du lieu de stage) qui n'ont cessé de nous fournir leurs précieux conseils et leurs encouragements pour aboutir à achever ce travail, ainsi que toute l'équipe administrative pour leur travail et leur perpétuelle bonne humeur.

Enfin, nous adressons les plus sincères remerciements à mes familles : mes parents, et tout nos proches amis, qui nous ont accompagné, aidé soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce mémoire.



ملخص :

الأدوية المنشئ ، و الشكل يتم تعريف الأدوية الجنيصة كتخصص له نفس التركيب النوعي و الكمي لل العنصر النشط من الصيدلاني نفسه، و الذي يتضح من دراسات التكافؤ الحيوي التوافر البيولوجي مع المنتج الطبية المرجعية.

في الصناعة الصيدلانية، و اختبار حل هو عنصر هام لمراقبة الجودة وتقييم الأداء من المنتجات الدوائية. وسوف نركز على أهمية و دور انحلال الاختبارات في صناعة الأدوية الجنيصة اثناء عملنا أجرينا على النحو الموصى به من قبل دستور الأدوية الأمريكي (USP) و ادارة الاغذية (الغذاء والدواء) دراسة مقارنة ل Princeps لمحات حل (تايلينول) قرص يحتوي على 1000 ملغ الباراسيتامول ، وال (paralgan) و ذلك باستخدام " مناسباً عامل " الأسلوب. حساب معاملات التباين (CV1 % 20 و CV2 < 10) ، وبكل هذه العوامل نحن قادرين على استنتاج ما إذا كانت هذه عمومية قد تكون مشابهة أو لا.

Summary:

Generic drug is defined as a medical product with the same qualitative and quantitative composition of the active pharmaceutical ingredient (API) as that of the princeps, the same pharmaceutical form and whose bioequivalence in comparison with the reference product is determined by bioavailability studies.

In the pharmaceutical industry, the dissolution test is an important element for quality control and the evaluation of the performances of the medicinal products.

The method application is due to the fact that a medicament before drug is absorbed and available in the general circulation; it must be liberated first of all from his galenic form.

We are going to show the importance and role of the tests of dissolution in the generic medicina industry.

In our project, we performed according to recommendations of the American pharmacopeia (USP) and FDA (Food and Drug Administration) a comparative study of the dissolution profiles of Princeps (DOLIPRANE) dosed in 1000mg of Paracétamol, and a Generic (paralgan), ' by using the « fit factor » method.

The calculation of the coefficients of variations (CV1 < 20 % and CV2 < 10 %), the comparison of the dissolution profiles as well as the calculation of the factors of difference and similarity (F1 < 15 and F2 > 50) allowed us to deduct if these generic can be similar or not.

Resumé

Le médicament générique est défini comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif que celle du princeps, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par les études de biodisponibilité.

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 générale, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique.

Nous allons démontrer l'importance et le rôle des tests des dissolutions dans l'industrie des médicaments génériques.

Dans notre travail, 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 (DOLIPRANE) comprimé dosé à 1000mg de Paracétamol, et un Générique (paralgan) en utilisant la méthode du « fit factor ».

Le calcul des coefficients de variation ($CV1 < 20\%$ et $CV2 < 10\%$), la comparaison des profils de dissolution ainsi que le calcul des facteurs de différence et de similarité ($F1 < 15$ & $F2 > 50$), nous ont permis de déduire si ces génériques peuvent être similaires ou non

Sommaire

Résumé

LISTE DES ABREVIATIONS

Table des figure

Table des tableaux

CHAPITRE 1

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS

INTRODUCTION GENERALE.....	1-2
I. Définition d'un médicament.....	3
II. Composition des médicaments	3
1. Principe actif.....	3
2. Excipient.....	3
III. Types de médicaments	
1. Médicament princeps.....	4
2. Médicament Générique.....	4
2.1. Définition	4
2.2. Types de génériques	4
➤ Copie-copie.....	4
➤ Médicament essentiellement similaires.....	4
➤ Médicament assimilables.....	4
2.3. Intérêts d'un médicament générique.....	5
2.4. Qualité d'un médicament générique.....	5
3. Bioéquivalence et Biodisponibilité des médicaments.	
3.1. Introduction.....	5
3.2. Bioéquivalence.....	5
3.2.1. Définition européenne.....	6
3.3 Biodisponibilité.....	6
3.3.1. Définition européenne.....	6
3.4 .Etapas conditionnant la biodisponibilité.....	7

CHAPITRE 2

LE TEST DE DISSOLUTION

II.1. INTRODUCTION	8
--------------------------	---

II.2. La Dissolution.....	9
II.2.1. Définition au sens large	9
II.2.2. Définition du test de dissolution.....	9
II.3. INTERET	
▪ En pré-formulation.....	10
▪ En développement.....	10
▪ En contrôle de routine.....	10
II.4. FACTEURS INFLUENÇANT LE TEST DE DISSOLUTION	
II.4.1 Facteurs intervenant dans la dissolution.	
II.4.1.1 Facteurs liés aux propriétés physicochimiques.....	11
II.4.1.1.1 Facteurs qui influencent la solubilité.....	11
➤ pH du milieu de dissolution.....	11
➤ Température.....	11
➤ Polymorphisme.....	12
II.4.1.1.2 Facteurs influençant la vitesse de dissolution	
➤ Vitesse d'agitation.....	12
➤ Viscosité du milieu de	
dissolution.....	13
➤ Condition Sink.....	13
II.4.2. Facteurs liés à la formulation	
➤ Diluants.....	14
➤ Délitant ou désintégrant.....	15
➤ Liants ou agglutinants.....	15
➤ Lubrifiants.....	15
II.4.3. Facteurs liés aux processus de fabrication	
➤ La méthode de granulation.....	16
➤ La compression.....	16
II.5 .COMPARAISON DES PROFILS DE DISSOLUTION.....	16
II.6. REGLEMENTATION.....	17
II.6.1. Exigences des essais de dissolution dans les différentes Pharmacopées	17
II.6.1.1.Appareils de dissolution	18
II.6.3.1. Système de Classification Biopharmaceutique BCS.....	21
Détermination de la Solubilité.....	23
Détermination de la perméabilité	24

CHAPITRE 3
DÉVELOPPEMENT
DES ESSAIS DE DISSOLUTION

III.1. INTRODUCTION.....	26
III.1.1 Définition du test de dissolution Vu par la FDA en 1970.....	26
III.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	26
III.3. CHOIX DE L'APPAREILLAGE	27
III.3.1 PRINCIPE.....	27-28
III.4. CHOIX DU MILIEU DE DISSOLUTION	29-30
III.5. CHOIX DU VOLUME DU MILIEU	30
III.6. CHOIX DE LA VITESSE DE ROTATION	30

III.7. CHOIX DE LA METHODE DE DOSAGE.....	30
III.8. CHOIX DES TEMPS ET DU NOMBRE DE PRELEVEMENTS	31
III.9. CHOIX DES AUTRES PARAMETRES	32

PARTIE EXPERIMENTALE

I-MATERIEL ET METHODES

I.1- Matériel

I.1.1Matières premières et spécialités pharmaceutiques

I.1.1.1.Spécialité pharmaceutique

A/ Paracétamol.....33

I.1.2. Réactifs.....34

I.2- Appareillage et équipements.....34

II.1-

Méthodes.....35

II.1.1. Essais de dissolution.....35

- Préparation des tampons36

- Préparation des solutions pour les essais de dissolution (PARACETAMOL).....36

- Préparation des solutions standards (étalons).....36

Préparation de l'étalon (PARACETAMOL)36

4. Analyses par spectrophotométrie UV-Visible.....37

5. Calcul37

Calcul des facteurs de différence et de similarité38

III. RESULTATS ET INTERPRETATION POUR LA MOLECULE DE PARACETAMOL.

III.1. Etude de la cinétique dans le milieu pH 1,2.....39

III.1.1. Méthode par spectrophotométrie UV.....40

III.1.2.Résultats et discussion43

III.1.3. Conclusion.....45

III.2. Etude de la cinétique dans le milieu 4,5.....46

III.2.1. Méthode par spectrophotométrie UV.....46

III.2.2. Résultats et discussion.....50

III.2.3. Conclusion.....50

III.3. Etude de la cinétique dans le milieu 6,8.....53

III.3.1. Méthode par spectrophotométrie UV.....53

III.3.2.Résultats et discussion.....57

III.3.3.conclusion.....57

References

Annexe

Conclusion

Les résultats obtenus dans ce travail, nous ont permis de mettre en évidence l'intérêt des tests de dissolution dans le contrôle qualité des médicaments génériques.

La détermination du pourcentage de dissolution du princeps et du génériques à base de Paracétamol nous a permis de tracer les profile et cinétique de dissolution de chacun pour les trois milieux a pH différents.

Dans les résultats obtenus, les profils des génériques, sont superposables aux profils du princeps.

Donc on peut conclure que le générique étudié est similaire au princeps et cela est vérifier dans notre étude pour la molécule de Paracétamol.

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

Pour une approche réelle de la biodisponibilité, 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 recontrôler.

Néanmoins, une bonne corrélation entre les tests in vivo et in vitro va nous permettre une meilleure approche en ce qui concerne la bioéquivalence des spécialités étudiées permettant ainsi une vision plus claire sur l'ensemble des facteurs pouvant entrainer une différence significative entre le princeps et ses génériques.

Table des tableaux

Tableau01 : caractéristiques des médicaments utilisés contenant du paracétamol.....	33
Tableau 02 : <i>différents milieux de dissolution utilisés et le milieu gastrique simulé</i>	35
Tableau03 : poids des comprimés princeps et générique	39
Tableau 04 : condition chromatographique pour le princeps et générique.....	39
Tableaux 05 : l'absorbance des différents points de prélèvements du doliprane.....	40
Tableau 06 : l'absorbance des différents points de prélèvements du Paralgan.....	41
Tableau 07 : Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du princeps par spectrophotométrie UV pour le Doliprane	42.
Tableau 8 : Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du générique par spectrophotométrie UV pour le Paralgan.....	42
Tableau 9 : Cinétique de dissolution du paracétamol princeps selon la méthode USP.....	43
Tableau 10 : <i>Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP</i>	44
Tableau 11 : facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP.....	45
Tableau 12 : les poids des comprimés princeps et générique.....	46
Tableau 13 : condition chromatographique pour le princeps et générique.....	46
Tableau 14 :l'absorbance des différents prélèvements du doliprane.....	47
Tableau 15 : l'absorbance des différents prélèvements du Paralgan.....	48
Tableau 16 : Résultat pourcentage de la dissolution des comprimés du princeps Doliprane par spectrophotométrie (ph 4.5).....	49
Tableau17 : Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du générique Paralgan par spectrophotométrie UV (ph 4.5).....	49
Tableau 18 : Cinétique de dissolution de paracétamol princeps selon la méthode USP.....	50
Tableau 19 : Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP.....	51
Tableau 20 : <i>Facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP</i>	52
Tableau 21 : poids des comprimés princeps et générique.....	53

Tableau 22 : condition chromatographique pour le princeps et générique.....	53
Tableau 23 : l'absorbance des différents prélèvements du doliprane	54
Tableau 24 : l'absorbance des différents prélèvements du Paralgan.....	55
Tableau 25 : Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du princeps (Doliprane) par spectrophotométrie UV.....	56
Tableau 26 : Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du générique (paralgan) par spectrophotométrie UV.....	57
Tableau 27 : Cinétique de dissolution de paracétamol princeps selon la méthode USP.....	57
Tableau 28 : Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP.....	58
Tableau 29 : facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP.....	60

Table des Figure

Figure 01: représentation schématique des divers aspects de la mise à disposition (phase biopharmaceutique), du devenir d'un principe actif dans l'organisme (phase pharmacocinétique) et de la réponse pharmacologique (phase pharmacodynamique).....	8
Figure 02 : processus de dissolution.....	13
Figure 03 : appareil à panier (basket apparatus).....	19
Figure 04: appareil à palettes (paddle apparatus).....	20
Figure 05 : appareil à piston (Reciprocating cylinder).....	20
Figure 06 : cellule à flux continue (Flow- through cell).....	21
Figure 7: événement d'administration d'une forme posologique.....	22
Figure 8 : système de classification biopharmaceutique.....	22
Figure 9 : Appareil a flux continu	28
Figure 10: Appareil a palette tournante et panier tournant	29
Figure 11: Appareil de dissolution marque SOTAX.....	34
Figure 12: spectrophotometrie UV –visible marque perkin Elmer	35
Figure 13: variation du pourcentage de dissolution en fonction du temps Pour le Doliprane (ph1.2).....annexe	
Figure 14: variation du pourcentage de dissolution en fonction du temps du paralgan (p1.2)..... annexe	
Figure 15: représentant moyennes de dissolution En fonction du temps pour le Doliprane...43	
Figure 16: moyenne de dissolution en fonction du temps pour le PARALGAN.....44	
Figure 17 : variation du pourcentage de dissolution en fonction Du temps Pour le Doliprane (ph4.5).....Ann exe	
Figure 18: de variation du pourcentage de dissolution en fonction Du temps du paralgan (ph 4.5).....A nnexe	
Figure 19 : moyenne de dissolution en fonction du temps pour le Doliprane.....50	
Figure 20: moyenne de dissolution en fonction du Temps pour le PARALGAN.....51	

Figure 21 : *variation du pourcentage de dissolution en fonction Du temps Pour le Doliprane (ph6.8).....Annexe*

Figure 22 : *de variation du pourcentage de dissolution en fonction du temps du paralgan (ph 6.8).....Annexe*

Figure 23 : *moyennes de dissolution en fonction du temps pour le Doliprane58*

Figure 24: *moyenne de dissolution en Fonction du temps pour le PARALGAN.....59*

LIST DES ABREVIATIONS

EMA-European Medicines Agency

OMS-Organisation Mondiale de la santé

FDA-Food and Drug Administration

USP-United States Pharmacopeia

Ph. EUR- Pharmacopeia Européenne

JP-Japanese Pharmacopeia

ICH-International Conference on Harmonisation

BCS-Biopharmaceutics Classification System

BPF-Bon Pratiques de Fabrication

NF-National Formulary

RPM-Rotation Per Minute

TPM-Tours Par Minute

CV-Coefficient de Variance

PA-Principe Actif

Ph-Potential of Hydrogen

HCL-Acide Chlorhydrique

PEG-Polyéthylène glycol

HPLC-Haute Performance Liquid Chromatography

UV-Ultra Violet

INTRODUCTION GENERALE

L'organisation mondiale de la santé préconise l'utilisation des médicaments génériques afin d'atteindre son objectif de santé pour tous en matière de médicament.

L'utilisation des génériques reste le seul moyen de rendre les médicaments accessibles à une large part de la population des pays du tiers monde.

Cependant, le contrôle de la qualité des médicaments génériques est une préoccupation majeure des responsables d'industrie pharmaceutique.

Les tests pharmaco-techniques occupent une place importante dans le contrôle de qualité des médicaments, ils s'assurent avec les tests physico-chimiques et biologiques, la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations.

Dans l'industrie pharmaceutique, le test de dissolution est un élément primordial dans le contrôle qualité ainsi que 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 générale, il doit tout d'abord être libéré de sa forme galénique.

Par conséquent, les tests de dissolution in vitro traitent non seulement des questions de contrôle de la qualité des formes pharmaceutiques, mais en plus jouent un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont utilisés aujourd'hui dans une grande variété d'applications pour aider à identifier les formulations qui produiront les meilleurs résultats dans les études cliniques, pour évaluer la reproductibilité de la formulation et pour aider à déterminer la bioéquivalence et la biodisponibilité plus in vitro qu'in vivo, de plus, avec les développements récents de la réglementation, tel que le Système de Classification Biopharmaceutique (BCS), les tests peuvent dans certains cas être conçus pour déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non.

Pour effectuer une comparaison entre un princeps et ses génériques, il est nécessaire de connaître la vitesse de dissolution, ainsi que le taux de principe actif PA dissous dans un temps et vitesse de rotation des palettes ou paniers donné.

Les médicaments génériques existent en Algérie depuis la fin des années 90, mais leur pénétration est restée limitée jusqu'à une période récente. Aujourd'hui ils font l'objet de nombreux débats, souvent passionnels, concernant leur qualité.

Cependant la question reste à savoir si les génériques fabriqués sont conformes aux médicaments de référence ?

La réponse à cette question est l'objectif de ce modeste travail qui consiste à faire une étude comparative des profils et cinétique de dissolution des différents principes actifs entre le générique et le princeps en utilisant une méthode de référence qui est celle de l'USP.

Tenant compte des réglementations sur les médicaments et le circuit pharmaceutique, nous prouverons si les génériques fabriqués en Algérie peuvent répondre ou non aux normes établies par les pharmacopées de référence.

Pour cela nous avons procédé à une étude comparative des cinétiques de dissolution du Paracétamol comprimé dosé à 1000 mg « princeps et générique ».

avec la méthode de Fit Factor (modèle indépendant) par le calcul des facteurs de différence f_1 et de similarité f_2 respective en vue d'apprécier leur disponibilité in vitro et par conséquent évaluer la qualité et l'efficacité des médicaments génériques avec le médicament de référence.

Pour cet objectif, nous avons adopté le schéma suivant : nous commencerons tout d'abord par une introduction générale, une partie théorique qui comporte quatre chapitres :

- Généralités sur les médicaments
- Le test de dissolution
- Développement des essais de dissolution

Ensuite une partie expérimentale répartie en deux paragraphes :

- Matériels et méthodes
- Résultats et interprétations.

Et enfin la conclusion.

I. Définition d'un médicament

Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il est administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique [1].

II. Composition des médicaments

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain c'est le principe actif et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients.

1. Principe actif

C'est une substance pharmacologiquement active au niveau de l'organisme, établie à l'origine des indications thérapeutiques. Son dosage est établi en fonction de la puissance du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

2. Excipient

C'est une substance auxiliaire inerte au plan thérapeutique, permettant la préparation du médicament. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer la substance active vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme.

III. Types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : princeps et les génériques

1. Médicament princeps

Un médicament « princeps » ou médicament d'origine, est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du Brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce « princeps ».

Fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé « générique ».

2. Médicament Générique

2.1. Définition :

Selon le Code de la Santé Publique un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique. [3]

2.2. Types de génériques

➤ Copie-copie

Ce type de médicament est conforme au médicament original présentant la même molécule, la même quantité, la même forme galénique et les mêmes excipients. Il est souvent produit par le même laboratoire pharmaceutique.

➤ Médicament essentiellement similaires

Pour ce médicament, l'excipient change sans affecter ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique. Ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

➤ Médicament assimilables

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et 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.

2.3. Intérêts d'un médicament générique

- ✓ *Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie.*
- ✓ *Accessibilité financière pour la population.*
- ✓ *Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.*
- ✓ *L'impératif de sécurité d'approvisionnement pour que l'Algérie soit indépendante de l'étranger vis-à-vis du médicament.*
- ✓ *Produit de rechange en cas de rupture des médicaments équivalents.*
- ✓ *Permet de casser les situations de monopole détenu par certains laboratoires.*
- ✓ *Création de postes de travail.*

2.4. Qualité d'un médicament générique

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 se rapporte indirectement à la notion de l'efficacité, c'est l'équivalence des biodisponibilités.

3. Bioéquivalence et Biodisponibilité des médicaments.

3.1. Introduction

Pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être proposées :

- * *Etude de biodisponibilité comparative (bioéquivalence).*
 - * *Chez l'homme consistant à doser le PA ou un à plusieurs métabolites dans les liquides biologiques accessibles comme le plasma, le sang ou l'urine.*
 - * *Etudes pharmacodynamiques comparatives chez l'homme.*
 - * *Essais cliniques comparatifs.*
 - * *Epreuves de dissolution in vitro.*
- L'OMS a établi des recommandations permettant la dispense d'études d'équivalence, ou au contraire leur obligation. [9].*

3.2. Bioéquivalence

Il existe plusieurs définitions relatives à la bioéquivalence. Malgré une tendance croissante à l'harmonisation internationale, il existe des différences entre le point de vue de la communauté européenne et la FDA [15]

3.2.1. Définition européenne

Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils sont des équivalents ou des alternatives pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités respectives (vitesse et intensité d'absorption), après administration à la même dose molaire, sont comparables à un degré tel que leurs effets, aussi bien en terme d'efficacité que de sécurité, sont essentiellement similaires [15].

3.3. Biodisponibilité

3.3.1. Définition européenne

La biodisponibilité qualifie la vitesse et l'intensité à laquelle la substance active ou l'entité thérapeutique est absorbée à partir d'une forme pharmaceutique et devient disponible au niveau du site d'action. Dans la majorité des cas, les principes actifs ont pour vocation de produire un effet thérapeutique systémique. Une définition plus pratique peut être alors donnée, prenant en compte le fait que le principe actif dans la circulation générale est en échange avec le principe actif au niveau du site d'action : la biodisponibilité doit être identifiée comme la vitesse et l'intensité à laquelle le principe actif ou l'entité thérapeutique est délivré à partir d'une forme pharmaceutique dans la circulation générale. [16,15].

3.4 .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. [24].

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. [10].

La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

- Au médicament*
- A la voie d'administration utilisée*
- Au sujet*

II.1. INTRODUCTION

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Le principe actif doit franchir plusieurs étapes entre le moment de son administration et celui de l'obtention de l'effet. Ces étapes sont groupées en trois phases (figure 1) :

- 1. La phase biopharmaceutique qui comporte les étapes de la mise à disposition de l'organisme des principes actifs.*
- 2. La phase pharmacocinétique qui correspond au devenir in vivo du principe actif.*
- 3. La phase pharmacodynamique qui correspond à la réponse pharmacodynamique résultant de l'interaction d'un principe actif et d'un récepteur. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché.*

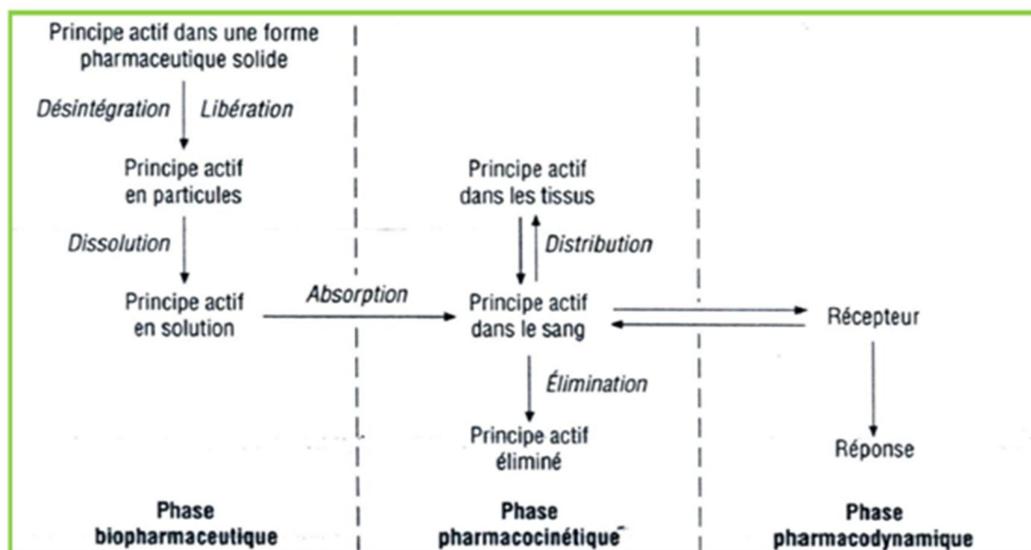


Figure 01: représentation schématique des divers aspects de la mise a disposition (phase biopharmaceutique), du devenir d'un principe actif dans l'organisme (phase pharmacocinétique) et de la réponse pharmacologique (phase pharmacodynamique)

La phase biopharmaceutique, qui peut être résumée par la libération à partir de la forme galénique puis la dissolution du principe actif, est primordiale car elle précède l'absorption et peut la limiter si elle est insuffisante. Cette phase contrôle la biodisponibilité et donc l'efficacité du médicament puisque seule la partie dissoute atteint l'organe cible et est

pharmacologiquement active. La détermination de la dissolution in vitro est donc un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques.

La première référence concernant la dissolution provient d'un article de Noyes et Withney en 1897 décrivant « la vitesse de dissolution des substances solides dans leur propre solution ». De nombreux travaux ont été réalisés depuis, permettant de relier et /ou corrélérer dissolution et vitesse d'absorption. Ainsi, l'étude de la dissolution in vitro est devenue un paramètre clé pour le contrôle qualité des formes pharmaceutiques. Les autorités d'enregistrement réclament des essais de dissolution pour contrôler les formes pharmaceutiques, et des directives spécifiques ont été établies.

II.2. La Dissolution

II.2.1. Définition au sens large :

Le transfert de molécules ou d'ions d'un état solide dans la solution est connu comme la dissolution. Dissolution et diffusion est un prérequis pour l'absorption du médicament. Physicochimique, " La dissolution est le processus par lequel une substance solide entre dans la phase solvant pour obtenir une solution ". Dissolution (libération du médicament à partir de la forme posologique) est de première importance pour tous les solides, les formes posologiques orales classiquement construites en général, et à libération modifiée formes posologiques en particulier, et peut être l'étape de limitation de vitesse pour l'absorption des médicaments administrés oralement.

II.2.2. Définition du test de dissolution

L'essai de dissolution est un test pharmaco technique 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.

Les formes pharmaceutiques concernées par les essais de dissolution sont les formes orales solides (libération immédiate ou modifiée), les dispositifs transdermiques, les microparticules injectables, les capsules molles, suppositoires et ovules. [14]

II.3. INTERET

L'essai de dissolution peut intervenir à plusieurs stades de l'élaboration.

- **En pré-formulation**

Plusieurs propriétés fondamentales sont étudiées en pré-formulation comme la solubilité, la constante d'ionisation, le coefficient de partage, la vitesse de dissolution, la stabilité, et le polymorphisme. Il est important de connaître la vitesse de dissolution d'un principe actif dans le cas des principes actifs très faiblement solubles pour envisager des solutions permettant de la modifier.

- **En développement**

Au stade de la formulation galénique, des études comparatives de dissolution de plusieurs formes permettent d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération du principe actif est complète à partir de la forme galénique.

L'établissement des profils de dissolution est indispensable comme guide de la formulation des formes orales solides et pour la mise en évidence du degré de pertinence de l'essai de dissolution.

Un grand nombre de paramètres de fabrication peuvent intervenir sur la dissolution d'une forme pharmaceutique solide par voie orale tels que le procédé de fabrication (compression directe ou granulation humide), la force de compression, la distribution granulométrique... La nature, les propriétés physiques et les pourcentages d'excipients peuvent jouer un rôle important sur la libération du principe actif surtout s'ils ont été sélectionnés pour en modifier la vitesse.

- **En contrôle de routine**

Il sert à démontrer la reproductibilité du procédé de fabrication et la conformité du produit fini avec les lots précédents. Après fixation de normes de dissolution strictes, il permet d'assurer la reproductibilité inter lot. Ce contrôle de qualité prend un intérêt prédictif supplémentaire lorsque des corrélations in vitro /in vivo ont été établies, c'est-à-dire lorsque les variations de dissolution ont une répercussion définie sur la biodisponibilité.

II.4. FACTEURS INFLUENÇANT LE TEST DE DISSOLUTION

II.4.1 Facteurs intervenant dans la dissolution. [2]

II.4.1.1 Facteurs liés aux propriétés physicochimiques

Il faut distinguer les facteurs qui interviennent sur la solubilité et ceux qui modifient la vitesse de dissolution.

II.4.1.1.1 Facteurs qui influencent la solubilité

➤ 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. [2].

➤ Température

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

$$\mathbf{D} = \frac{\mathbf{KT}}{6\eta\pi\mathbf{r}} \quad (1)$$

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 $(6\eta\pi\mathbf{r})$ est la force de Stokes d'une molécule sphérique.

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. [2].

➤ Polymorphisme

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute. 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 a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. [2].

II.4.1.1.2 Facteurs influençant la vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés qui sont plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans le cas des produits cristallisés une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide ; et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le milieu 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. Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et la condition sink.

➤ 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.

➤ *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 comme l'illustre la figure 2, **V** est le volume du milieu de dissolution, 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.

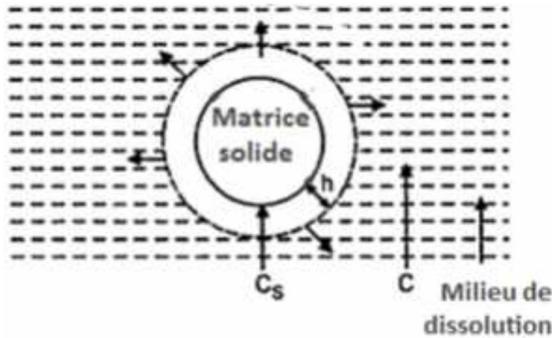


Figure 02 : processus de dissolution

➤ *Condition 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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 D S}{V h} (C_s - C_t) \quad (4)$$

K₂ 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 sa libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration. Cette condition est appelée condition sink.

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K2DS}{Vh} C_s \quad (5)$$

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K2DS}{Vh} \quad (6)$$

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. In vitro les conditions sink peuvent être obtenues 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 dissous.

II.4.2. Facteurs liés à la formulation

Les excipients ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus ils doivent garantir la libération du principe actif.

➤ Diluants

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux. 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. [2]

➤ *Délitant ou désintégrant*

Leur but est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans le tube digestif par exemple la cellulose, la gomme, et l'amidon. Les délitants se gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des granulés. 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.

➤ *Liants ou agglutinants*

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommes amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol (PEG), et la gélatine...). 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 ralentit la vitesse de dissolution. [2].

➤ *Lubrifiants*

Les lubrifiants jouent un triple rôle :

- Améliorer la fluidité du granulé pour un meilleur remplissage de la chambre de compression, avec une meilleure régularité du poids;
- Faciliter l'absorption du comprimé ;
- Donner un bel aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium).

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 ralentissent la vitesse de dissolution.

II.4.3. 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.

➤ La compression

La compression influence la densité apparente, la porosité, la dureté, et le temps de désintégration. 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.

II.5 .COMPARAISON DES PROFILS DE DISSOLUTION.

Les résultats des tests de dissolution ont essentiellement une valeur relative et/ou comparative. Les méthodes de comparaison sont nombreuses et peuvent être classées comme suit :

- a. Les méthodes statistiques qui utilisent une analyse de variance.
- b. Les méthodes modèles dépendantes qui comparent les paramètres (i.e. constante de vitesse) issus des modélisations.
- c. Les méthodes modèles indépendantes. (Méthodes des facteurs de similarité)

Le test de comparaison le plus utilisé est un test de comparaison mathématique modèle indépendant, le test de comparaison f_1 et f_2 qui a été adopté par la FDA (Food and Drug Administration) et l'Agence Européenne du Médicaments (EMA) comme critère pour mettre en évidence la similarité entre deux profils in vitro.

Ce test nécessite le calcul de deux fonctions f_1 et f_2 .

f_1 est la fonction de relative différence qui est la différence de pourcentage entre deux courbes à chaque point, c'est-à-dire une mesure de l'erreur relative entre deux courbes étudiées. La fonction de similarité f_2 permet de comparer l'allure des profils :

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i}$$

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

Avec :

n, nombre de points de prélèvement ;

R_t, dissolution au temps *t* de la référence ;

T_t, dissolution au temps *t* de la forme à tester.

La valeur de f₁ doit être proche de zéro et la valeur f₂ proche de 100% pour que deux profils puissent être considérés comme équivalents. En générale des valeurs de f₁ inférieures à 15 et f₂ supérieures à 50 sont les limites fixées pour conclure à l'équivalence entre deux profils.

Remarque :

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.

II.6. REGLEMENTATION**II.6.1. Exigences des essais de dissolution dans les différentes Pharmacopées**

La *Pharmacopée Américaine* (USP) a joué un rôle pionnier dans le développement et l'évolution des essais de dissolution. La reconnaissance d'une nécessité de contrôler la performance de la dissolution in vitro des produits à administration par voies orales a été perçue en 1967 par la formation d'une commission USP-NF sur la biodisponibilité. En 1970, L'USP et le NF ont séparément introduit des procédures de dissolution pour certains produits médicamenteux. En 1980, le nombre de monographies contenant un test de dissolution est passé à 72 monographies. Depuis, l'USP n'a cessé de concevoir et de contribuer à l'élaboration de procédures officielles au début pour les formes orales solides à libération immédiate puis aux formes à libération modifiée. En 2004, L'USP compte 185 monographies de capsules dont 121 exigent un test de dissolution et parmi 527 monographies de comprimés, 346 demandent un essai de dissolution.

Avec la même approche, la *Pharmacopée Britannique* (BP) a élaboré, en 1973, des normes officielles pour la dissolution des comprimés et des gélules contenant des substances actives peu solubles. La mise en œuvre des essais de dissolution a été effectuée selon un processus à plusieurs étapes semblable à celui employé par l'USP. En 1980, les essais de dissolution ont été inclus dans 14 monographies de comprimés et 4 monographies de gélules.

Pour la *Pharmacopée Japonaise* (JP), un premier test de dissolution a été décrit en 1981. L'augmentation des spécifications pour la dissolution des formes orales est en croissance mais moins remarquable par rapport à l'USP et BP.

La *Pharmacopée Européenne* (Ph. EUR.) a édité, en 1991, un premier chapitre sur l'essai de dissolution des formes pharmaceutiques orales solides qui a été réactualisé en 2004. Mais, elle n'a pas de monographies pour les produits finis et par conséquent ne fournit aucune méthode spécifique pour les essais de dissolution.

Bien que les différences régionales entre les spécifications individuelles pour les centaines de formes orales continuent dans l'avenir, l'harmonisation globale de l'essai de dissolution a atteint un degré assez élevée.

Les discussions périodiques entre USP, Ph. Eur. Et JP, avec l'OMS comme observateur, facilitent l'harmonisation. Cette association connue comme le groupe de discussion de la pharmacopée (PDG) a priorisé l'harmonisation des chapitres généraux basés sur les spécifications identifiées dans les lignes directrices Q6A de l'ICH. Les domaines concernés par l'harmonisation sont les appareils, les procédures et les critères d'acceptation.

II.6.1.1. Appareils de dissolution

Compte tenu de la diversité des formes pharmaceutiques orales solides et des propriétés physico-chimiques des principes actifs, il n'est pas possible de concevoir un appareil unique utilisable pour toutes les formes. Il existe un grand nombre d'appareils décrits dans la littérature dont certains sont dédiés à une seule et unique forme pharmaceutique. Compte tenu de la nécessité de disposer d'un contrôle qualité fiable et reproductible, les autorités d'enregistrement ont standardisé quatre appareils pour les pharmacopées (américaine, européenne et japonaise) pour les essais de dissolution des formes orales solides :

Appareil 1 : appareil à panier (basket apparatus) ; (figure 3)

Appareil 2 : appareil à palettes (paddle apparatus) ; (figure 4)

Appareil 3 : appareil à piston (Reciprocating cylinder); (figure 5)

Appareil 4 : cellule à flux continue (Flow- through cell). (figure 6)

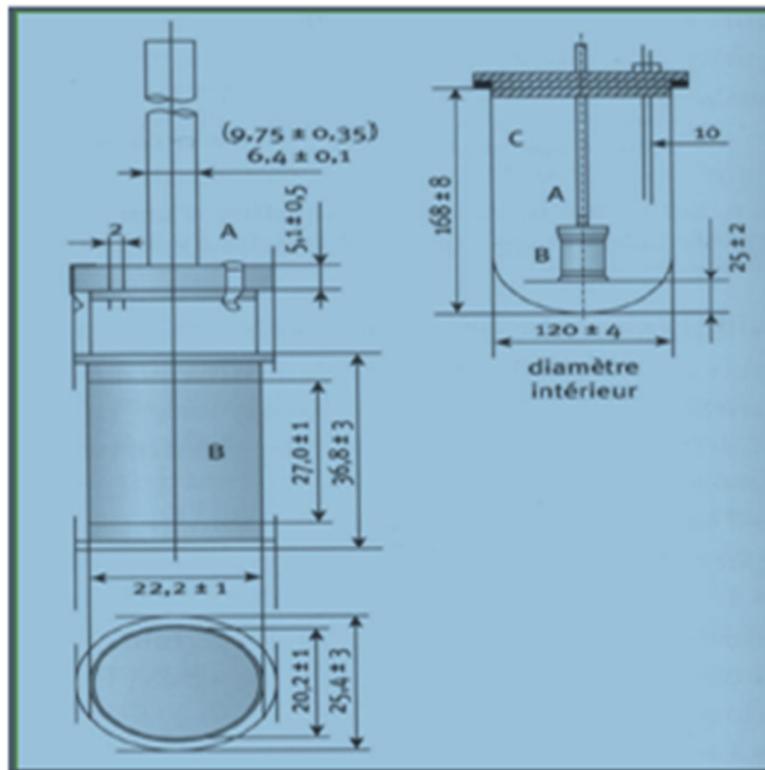


Figure 03 : appareil à panier (basket apparatus) ;

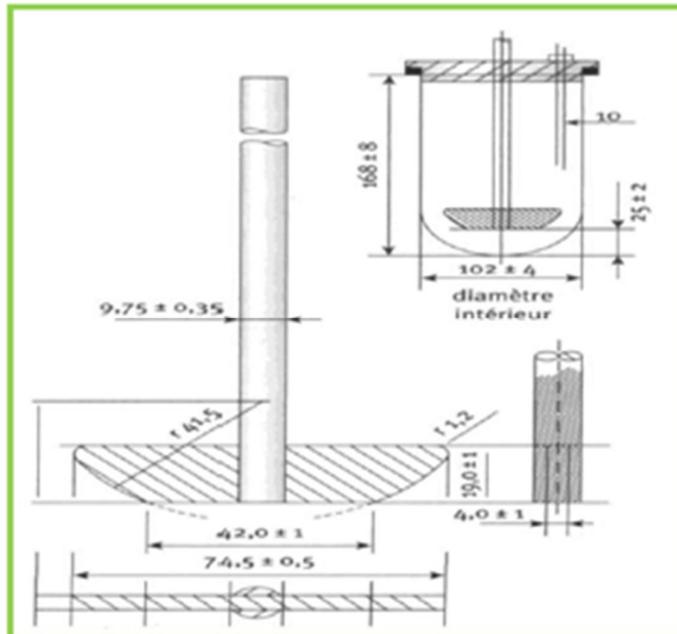


Figure 04: appareil à palettes (paddle apparatus)

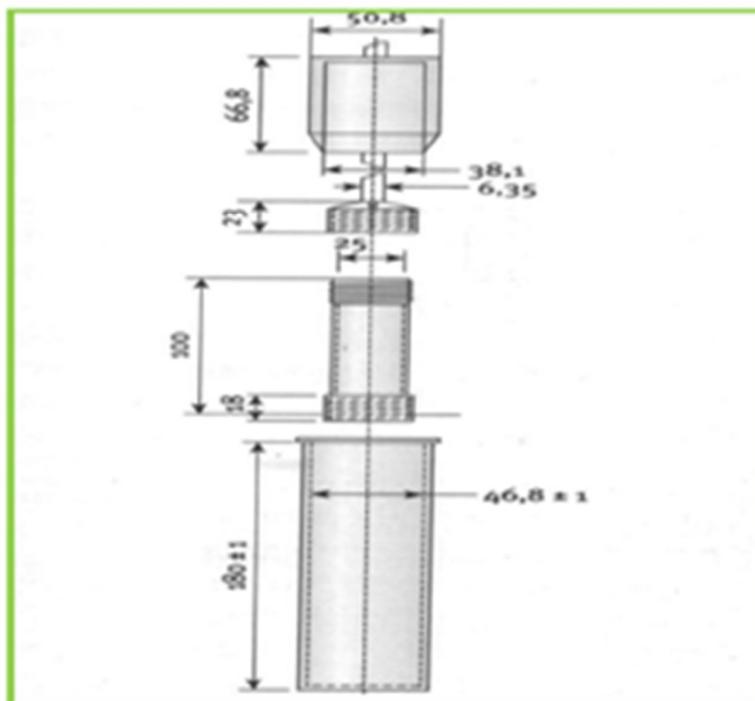


Figure 05 : appareil à piston (Reciprocating cylinder)

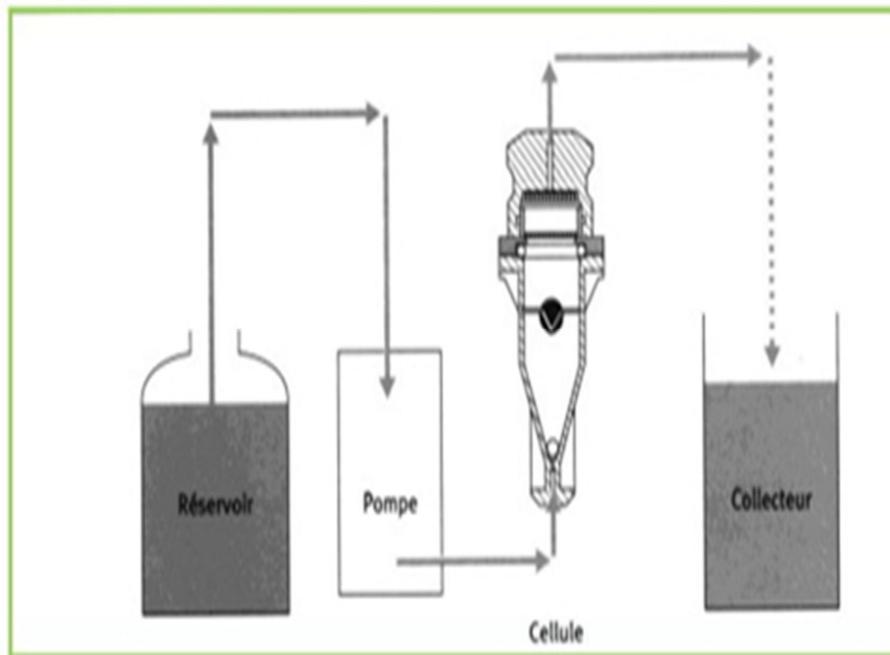


Figure 06 : cellule à flux continue (Flow- through cell)

II.6.3.1. Système de Classification Biopharmaceutique BCS

En se basant sur les substances caractéristiques du médicament, ce dernier est réparti en quatre classes et le système qui le classifie est appelé Système de classification biopharmaceutique. Le système de classification biopharmaceutique agit comme un outil d'orientation pour le développement de diverses technologies d'administration de médicaments par voie orale.

La voie d'administration orale de médicaments est la voie de choix pour les formulateurs et continue à dominer le domaine des technologies de délivrance de médicaments. Toutefois, bien que populaire, cette voie n'est pas exempte de limites de l'absorption et la biodisponibilité dans le milieu du tractus gastro-intestinal. Ces limitations sont encore plus importantes avec l'avènement de protéines et de médicaments peptidiques et les composés émergents à la suite de la chimie combinatoire et de la technique de criblage à haut débit.

*Chaque fois qu'une forme posologique est administrée par voie orale, les événements qui suivent sont représentés dans la **figure 7**.*

Le médicament sous forme posologique est libérée et se dissout dans le liquide environnant gastro-intestinal pour former une solution. Ce processus est limité par la solubilité. Une fois

que le médicament est sous forme de solution, il passe à travers les membranes des cellules tapissant le tractus gastro-intestinal. Ce processus est limité par la perméabilité. En bref, l'absorption par voie orale et par conséquent la biodisponibilité du médicament est déterminée par la mesure de la solubilité et la perméabilité des médicaments.

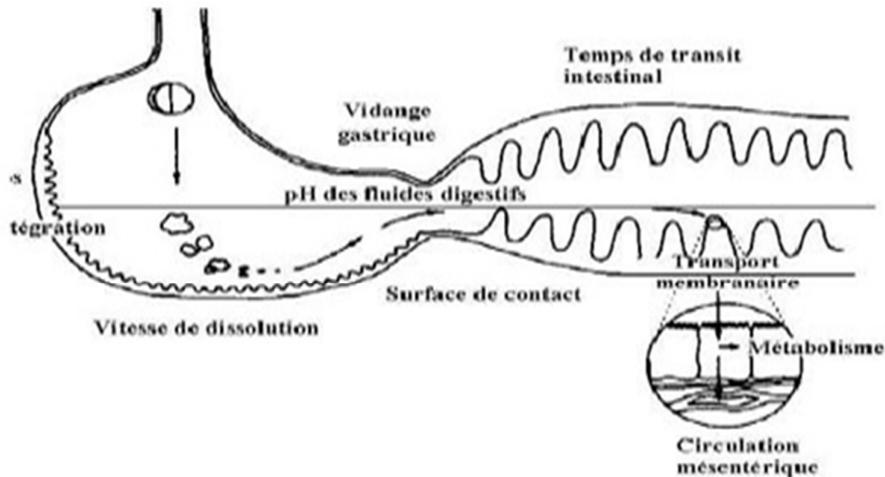


Figure 7: événement d'administration d'une forme posologique

Le système de classification biopharmaceutique a été proposé en 1995, par Amidon et al. Il s'agit d'un cadre scientifique qui classe les substances actives en fonction de leur Solubilité et leur perméabilité intestinale. Les quatre classes possibles pour un principe actif dans le BCS sont :

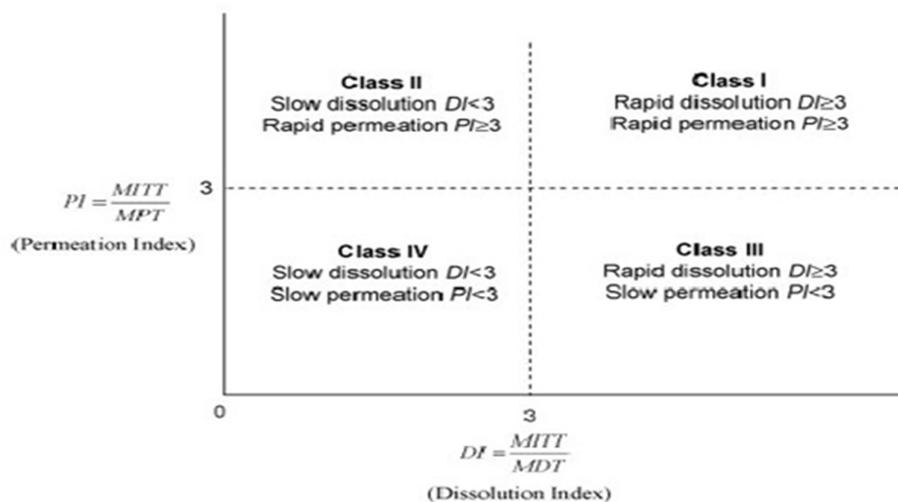


Figure 8 : système de classification biopharmaceutique

DI : indice de dissolution
 PI: indice de perméabilité
 MITT: mean intestinal transit time
 MDT: mean dissolution time
 (MPT) mean GI wall permeation time

La FDA a mis des spécifications concernant la solubilité et la perméabilité aux frontières des classes utilisées.

✓ **Détermination de la Solubilité**

La solubilité d'une substance est la somme des substances qui ont passé dans la solution lorsque l'équilibre est atteint entre la solution et l'excès, c'est à dire la substance non dissoute, à une température et pression données.

Un médicament est considéré hautement soluble quand la dose la plus élevée est soluble dans 250 ml des milieux aqueux dont le pH varie entre 1-7.5. L'estimation du volume de 250 ml dérive du volume typique de l'eau consommée lors de l'administration orale de la forme posologique, ce qui représente environ un verre d'eau. . Cette valeur limite est une réfection du volume minimal de liquide prévu dans l'estomac au moment de l'administration du médicament le profil de pH-solubilité du médicament est déterminé à 37 ± 1 °C en milieu aqueux dont le pH est de l'ordre de 1-7.5

Un nombre suffisant de conditions de pH doit être évalué pour définir précisément le profil de pH-solubilité.

Le nombre de conditions de pH pour déterminer la solubilité dépend des caractéristiques du test d'ionisation du médicament. En minimum trois analyses répétées de la solubilité dans chaque condition de pH doivent être effectuées.

Les solutions tampons standards décrites dans les pharmacopées sont appropriées pour l'utilisation dans les études de solubilité. Si elles ne sont pas adaptées pour des raisons physiques ou chimiques, d'autres solutions tampons peuvent être également utilisées à condition que leur pH soit vérifié. La concentration du médicament dans les tampons sélectionnés ou les conditions de pH doit être déterminée par un test validé de solubilité ce qui permettra la distinction entre le médicament et ses produits de dégradation. La dégradation de la drogue doit être prise en considération, si elle est observée en fonction de la composition du tampon et / ou le pH.

✓ **Détermination de la perméabilité**

Les méthodes et les techniques utilisées pour déterminer la perméabilité d'un médicament donné sont limitées par la nature de la perméabilité gastro-intestinale.

Les méthodes couramment utilisées pour la détermination de la perméabilité comprennent:

- a. Etudes in vivo (sur l'homme)*
- b. Etudes in vivo ou in situ : perfusion intestinale dans un modèle animal approprié*
- c. Etudes in vitro : la perméabilité intestinale des tissus excisés.*

Combiné avec la dissolution, le BCS prend en compte les trois principaux facteurs régissant la biodisponibilité, à savoir : la dissolution, la solubilité et la perméabilité.

Cette classification est associée à la dissolution de drogue et le modèle d'absorption, qui identifie les paramètres clés contrôlant l'absorption du médicament. Le nombre d'absorption est défini comme le rapport entre le temps de séjour moyen et temps moyen d'absorption. Le nombre de dissolution est défini comme le rapport du temps de séjour moyen et le temps moyen de dissolution.

II.6.3.2. Les critères d'exemption pour les études in vivo

❖ **FDA**

La directive sur les études de biodisponibilité et de bioéquivalence [29] prévoit des dispositions pour les dérogations aux études de biodisponibilité des formes à libération immédiate ainsi que les formes à libération modifiée.

Les produits pharmaceutiques qui peuvent bénéficier de cette dérogation

Doivent contenir un principe actif classe I du BCS ;

*Ils Doivent avoir une **dissolution rapide**, c'est-à-dire qu'au moins 85% de la quantité de principe actif indiqué sur l'étiquette se dissout en 30 minutes dans trois milieux différents (pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8) en utilisant l'appareil à panier (à 100 tr/min) ou l'appareil à palette (à 50 tr/minutes) et dans un volume de 900 ml.*

Ne doivent pas contenir des excipients qui pourraient influencer l'absorption du principe actif.

Ne doit pas contenir un principe actif avec un index thérapeutique étroit.

Ne doivent pas être conçus pour être absorbé dans la cavité buccale.

❖ EMEA

La directive européenne sur la bio-équivalence a aussi prévu des dispositions d'exemption pour les études in vivo. La dérogation basée sur le BCS est applicable aux formes solides à libération immédiate administrées par voie orale et à action systémique ayant la même forme pharmaceutique que le princeps. Toutefois, elle n'est pas appliquée aux comprimés sublinguaux et les formes à libération modifiée. Pour les formulations orodispersibles, l'approche de dérogation basée sur BCS peut être appliquée si l'absorption dans la cavité buccale est exclue.

Les dérogations basées sur le BCS sont applicables pour un médicament à libération immédiate, si :

*La substance médicamenteuse présente une grande solubilité et une absorption complète (classe I BCS) ; et la **similarité des profils** de dissolution est démontrée entre le produit 'test' et le princeps dans chacun des 3 milieux de pH compris entre 1 et 8 à 37°C (de préférence pH 1.2, 4.5, 6.8). Dans le cas où plus de 85% du principe actif sont dissous en 15 minutes, la similarité des profils de dissolution peut être acceptée comme démonstration de l'équivalence. La dissolution in vitro est très rapide (> 85% en 15 min) ou rapide (> 85% en 30 min) ; et l'excipient qui pourrait affecter la biodisponibilité quantitativement et qualitativement doit être exclu.*

III.1. INTRODUCTION

Un essai de dissolution doit être mené normalement dans des conditions strictement définies pour montrer une équivalence des profils de dissolution. Les pharmacopées USP et BP n'abordent pas toutes de la même façon le test de dissolution à part l'appareillage et les critères d'acceptation qui ont été harmonisés. La Ph EUR. Se contente d'édicter des recommandations générales, la BP décrit des modes opératoires pour quelques produits ; l'USP est mieux documentée en matière d'essai de dissolution mais les milieux de dissolution, le temps de prélèvement et les conditions de mesure varient. Les milieu de dissolution ne sont pas standardisés, et influent directement sur le pouvoir discriminant du test. Il est donc facile de diminuer la discriminance d'un test de dissolution pour monter l'équivalence des cinétiques de dissolution entre deux produits. Au contraire, un milieu très discriminant peut montrer des différences significatives entre deux échantillons, alors qu'in vivo ces variations ne sont pas forcément mises en évidence.

III.1.1 Définition du test de dissolution vu par la FDA en 1970

Dans les essais de dissolution in vitro tel qu'il est appliqué à des formes médicamenteuses solides dosées mesure la quantité de médicament dissous dans un volume connu de milieu liquide à un instant prédéterminé , en utilisant un appareil conçu pour contrôler avec soin les paramètres de test de dissolution .

III.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La première étape dans le développement d'une méthode de dissolution est de déterminer les propriétés physico-chimiques de la substance médicamenteuse. La connaissance de ces propriétés facilite le choix de la nature et du volume du milieu de dissolution.

Les propriétés physico-chimiques du principe actif qui influencent la dissolution sont :

La constante d'ionisation pKa

La solubilité en fonction du pH

La stabilité en fonction du pH

La taille des particules

La forme des cristaux

Les forces ioniques et l'effet tampon

Parmi ces propriétés deux sont importantes à déterminer à savoir la solubilité et la stabilité du principe actif en fonction du pH. La solubilité de la substance médicamenteuse ne doit pas être un facteur limitant la dissolution de la forme pharmaceutique. Par conséquent, le taux de dissolution doit dépendre de la libération du principe actif de la forme galénique et non de sa solubilité dans le milieu de dissolution. Pour ce faire, il est nécessaire de se trouver dans les conditions Sink. La stabilité du principe actif doit également être considérée puisque la stabilité de la molécule active dans les différents milieux de dissolution peut limiter la gamme de pH à utiliser pour réaliser le test.

Une fois ces propriétés sont définies, il est important de prendre en compte les caractéristiques de la forme pharmaceutique tel que le mode d'administration, la forme galénique (comprimés, gélules), le mode de libération (immédiate, retardé ou contrôlé). La détermination des caractéristiques de la forme pharmaceutique oriente le choix de l'appareillage.

III.3. CHOIX DE L'APPAREILLAGE

*Il est fonction de la forme galénique, de la solubilité du principe actif et du type de libération. L'appareil à panier (appareil 1) est couramment utilisé pour les formes orales solides telles que les capsules et les comprimés. L'appareil à palette (appareil 2) est aussi fréquemment employé pour les formes solides orales avec en premier lieu les comprimés. L'appareil à piston (appareil 3) est jugé particulièrement utile pour les formes galéniques à libération modifiée de type billes. La cellule à flux continu (appareil 4) est plus particulièrement destinée à étudier les formes à libération modifiée et les formes multi-particulaires, elle permet de simuler les différents milieux du tractus et le renouvellement permanent du solvant assure le respect des conditions **Sink** pour les principes actifs très peu solubles.*

Pour les formes telles que les capsules qui flottent dans le milieu, un dispositif de lestage (fil d'acier inoxydable, fil de platine enroulé autour de la formulation) est utilisé pour maintenir la forme en place.

III.3.1 PRINCIPE

L'Essai de dissolution détermine la quantité cumulée de médicament qui passe en solution en fonction du temps étape qui implique la libération du soluté ou de médicament à partir de la

matrice de formulation (décomposition) dissolution du médicament (solubilisation des particules de médicament) dans le milieu liquide, Le taux global de dissolution dépend de la plus lente de ces deux étapes.

Selon la pharmacopée européenne il y a trois façons de mesurer la dissolution. Chaque méthode se fait sur un comprimé d'un même lot les conditions opératoires doivent être précisées régies par les différent instance officielle, (conditions analytiques). Il est possible de mesurer la dissolution avec un appareil à palette tournante. Il s'agit de déposer le comprimé au fond d'un bécher en verre borosilicaté à fond hémisphérique et de faire tourner une palette de forme et de grandeur définie dans le récipient. Une autre méthode consiste à remplacer la palette par un panier de forme cylindrique grillagé contenant le comprimé. Il s'agit de l'appareil à panier tournant. Cette méthode est moins reproductible que l'appareil à palette tournante (1). Appareil à palette tournante et panier tournant (1) Plus rarement, il est possible d'utiliser un appareil à flux continu.

Le comprimé est déposé dans une cellule. Une pompe permet de former une pression assez forte pour pouvoir faire traverser le liquide de dissolution de bas en haut à un débit horaire entre 0.3 et 3 litres.



Figure 9 : Appareil a flux continu (1)

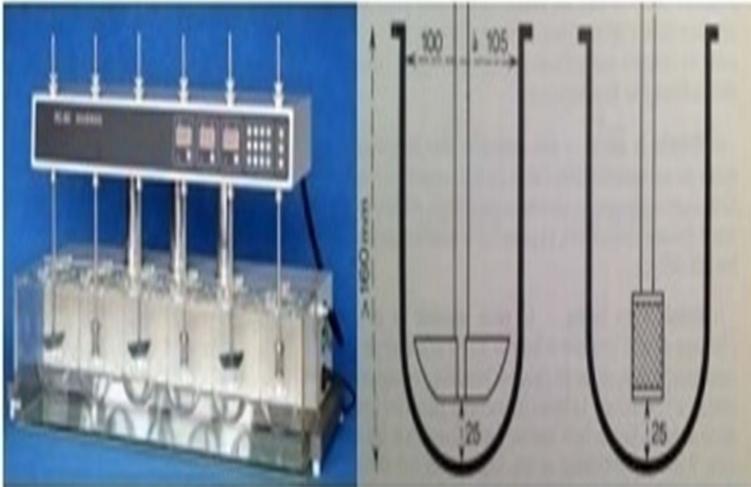


Figure 10: Appareil a palette tournante et panier tournant (1)

III.4. CHOIX DU MILIEU DE DISSOLUTION

Il doit permettre la dissolution du principe actif et le maintien des conditions adéquates. Ces conditions sont définies par la Ph. Eur. Comme les conditions d'immersion telles que le produit déjà passé en solution n'entraîne pas de modification significative de la vitesse de dissolution du produit restant. Ces conditions sont normalement réalisées lorsque le volume du milieu de dissolution représente 3 à 10 fois au moins le volume de saturation.

En règle générale, on utilise un milieu de dissolution aqueux. La composition du milieu est choisie en fonction des caractéristiques physico-chimiques du ou (des) principe(s) actif(s) et excipient(s), en restant dans les limites des conditions auxquelles un médicament ou une forme pharmaceutique sont susceptibles d'être exposés après leur administration. Ceci s'applique notamment au pH et à la force ionique du milieu de dissolution. Le pH du milieu de dissolution est habituellement compris entre 1 et 8.

Le choix du milieu est généralement fonction de la visée thérapeutique et /ou du mode d'absorption du principe actif (milieu gastrique ou intestinal). IL dépend bien évidemment de la solubilité du principe actif [38].

*Si le principe actif est **soluble** en milieu aqueux, les milieux testés peuvent être :*

-L'eau purifiée,

-Les milieux aqueux acide ou neutre (pH 1,2-4,5-6,8 le plus souvent),

-Des milieux aqueux avec une variation de pH : 1,2-6,8, où le changement de pH est réalisé par ajout direct de phosphate/soude dans les bols selon un protocole standardisé.

L'eau peut en effet être utilisée comme milieu de dissolution si la solubilisation du principe actif n'entraîne pas d'importantes variations de pH et s'il a été démontré que la solubilisation du principe actif n'était pas sensible aux variations du pH.

Dans tous les cas, il convient de vérifier qu'il n'y a pas de variation de pH au cours du test de dissolution ; par exemple :

Pour une forme à libération immédiate : soit pH gastrique, soit pH 1,2 ou plus jusqu'à 5,

Pour une forme à libération prolongée : soit pH 1,2 pendant 1h puis 6,8 jusqu'à la fin de l'essai, soit pH 6,8 directement.

Si le principe actif est **insoluble** dans un milieu de dissolution classique, on peut utiliser la démarche suivante :

1. Milieu classique additionné de tensioactif à faible concentration (laurylsulfate de sodium, Tween 80) ;

III.5. CHOIX DU VOLUME DU MILIEU

Le volume du milieu de dissolution recommandé est compris entre 500 ml et 1000 ml, 900 ml est le volume le plus couramment utilisé pour l'appareil à panier et à palette.

III.6. CHOIX DE LA VITESSE DE ROTATION

En général, avec l'appareil à palette et à panier, la vitesse de rotation est comprise entre 50 et 100 rotations par minute (rpm), et en tout cas ne doit pas être supérieure à 150 tr/min.

Pour l'appareil à flux continu, le débit est normalement ajusté à une valeur comprise entre 4 ml/min et 50 ml/min.

III.7. CHOIX DE LA METHODE DE DOSAGE

La méthode du dosage doit fournir une sensibilité suffisante pour déterminer avec précision la quantité du principe actif libéré dans le milieu de dissolution. Quand les formulations sont susceptibles de changer au cours du développement du produit, il est généralement avantageux d'utiliser la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) comme méthode de dosage. Cependant, les méthodes de dosage spectrophotométrique UV

sont plus souhaitables pour un contrôle de routine de la qualité en raison de la facilité et la rapidité de l'analyse.

La filtration des échantillons de la dissolution est habituellement nécessaire avant toute analyse [2].

III.8. CHOIX DES TEMPS ET DU NOMBRE DE PRELEVEMENTS

Ces paramètres doivent être établis en fonction de la classification biopharmaceutique et de la rapidité de la dissolution.

Les résultats du test sont évalués et interprétés en fonction de la destination de l'essai. Si le test est utilisé pour le contrôle de qualité inter lots (reproductibilité des fabrications), les résultats doivent être évalués en fonction des limites et des spécifications fixées. Si par contre le test est utilisé comme test de caractérisation (évaluation biopharmaceutique, études de développement de formulation), les résultats sont habituellement évalués par des comparaisons de profils.

Pour les formes à **libération immédiate**, le test de dissolution dure généralement 30 à 60 min. Dans la plupart des cas, un seul temps de prélèvement est suffisant pour le contrôle de routine des lots. Les spécifications typiques pour la quantité de principe actif dissous, exprimées en pourcentage par rapport à la teneur en étiquette, sont supérieures ou égales à 80%. Lorsque le test est utilisé comme outil de caractérisation (évaluation biopharmaceutique, études de développement de formulation...) la comparaison des profils est nécessaire. Dans ce cas, plusieurs points allant de 10 à 60 min sont collectés de façon à caractériser les parties ascendantes et le plateau de la courbe de dissolution.

Pour les formes à **libération prolongée**, au moins trois points pour caractériser le profil de libération in vitro dans le contrôle de routine. D'autres points d'échantillonnage peuvent être nécessaires aux études de développement de la formulation. Un premier point est choisi pour éviter une libération trop rapide de la substance active « dose dumping » ; le temps choisi correspond en générale à un taux de dissolution de 20 % à 30 %. Un point intermédiaire est choisi pour définir le profil de dissolution de la forme et correspond par conséquent à un taux de libération d'environ 50 %. Un dernier point est choisi pour vérifier qu'il y a libération complète de la substance active, c'est-à-dire, selon l'acceptation la plus courante, supérieure à 80%.

Pour les formes à **libération retardée**, les spécifications de dissolution sont à établir au cas par cas. Selon leur formulation, ces formes peuvent libérer la substance active de façon

fractionnée ou en totalité lorsqu'elles sont contrôlées dans des milieux de dissolution différents (par exemple dans des conditions de pH croissantes).

Pour les produits contenant plus d'un principe actif, l'évaluation du taux de libération d'un médicament doit être déterminée pour chaque principe actif.

Les spécifications sont abordées dans les différentes pharmacopées (USP, Ph. Eur, JP) dans le cadre du chapitre général et dans les lignes directrices de la FDA et EMEA.

III.9. CHOIX DES AUTRES PARAMETRES

Température

Pour les formes orales, La température doit être maintenue à 37,5°C dans chaque vase avant le lancement du test.

Désaération

La présence de gaz dissous dans le milieu de dissolution peut affecter les résultats de l'essai, en particulier dans le cas de l'appareil à flux continu, où une désaération du milieu est nécessaire pour éviter la formation de bulles dans la cellule. La méthode de désaération décrite dans la Ph. Eur. Dans le cadre du chapitre générale sur la dissolution peut être utilisée. Cette méthode nécessite le chauffage du milieu à environ 41°C, en agitant doucement, puis la filtration immédiatement sous vide sur un filtre de porosité inférieure ou égale à 0,45 µm. D'autres techniques de désaération peuvent également être utilisées pour l'élimination des gaz dissous comme la sonication dans un bain à ultrason ou le barbotage à l'hélium.

Il est a noté que :

Une fois les conditions de dissolution sont établies, la méthode doit être validée. L'objectif de l'étude de validation est de démontrer que tous les paramètres sont maîtrisés, et que leur influence sur le résultat est acceptable au regard des spécifications définies pour le produits à analyser. La validation concerne à la fois les paramètres de l'essai de dissolution et la méthode du dosage qui lui est associée.

Dans ce chapitre nous allons faire une étude comparative des profils de dissolution de deux spécialités (princeps et génériques) commercialisées sur le marché national.

Ce chapitre comprend deux parties :

I-MATERIEL ET METHODES

I.1- Matériel

I.1.1 Matières premières et spécialités pharmaceutiques

I.1.1.1. Spécialité pharmaceutique

Les spécialités pharmaceutiques ont été offertes par l'organisme d'accueil.

En tout deux spécialités: un princeps et un générique, ont fait l'objet de notre étude. Elles sont toutes sous forme de comprimés et étiquetées contenant 1000 mg de paracétamol

A/ Paracétamol

Nous avons utilisé dans cette étude le paracétamol comme principe actif avec une pureté égale à 100,14 % et de teneur en eau de 0,2% numéro de lot P015/14.

Afin de pouvoir mettre au point nos tests nous avons pris deux médicaments en forme de comprimés qui contiennent la substance active paracétamol :

Tableau01 : caractéristiques des médicaments utilisés contenant du paracétamol

Médicament comprimé	Caractéristiques
Doliprane (princeps)	Laboratoire Sanofi
	Dosage 1000mg
	Lot 0015/10
Paralgan (générique)	Laboratoire Sidal
	Dosage 1000mg
	Lot 0016/01

I.1.2. Réactifs

Dans ce travail, les réactifs utilisés sont :

- ✓ L'acide chlorhydrique HCl (37%) de marque SIGMA-ALDRICH.*
- ✓ Sodium phosphate dibasique Na_2HPO_4 de marque Panreac.*
- ✓ Potassium phosphate dibasique KH_2PO_4 de marque Scharlu.*
- ✓ Hydroxyde de sodium NaOH de marque SIGMA-ALDRICH.*
- ✓ L'eau distillée.*

I.2- Appareillage et équipements

Les essais de dissolution ont été réalisés grâce à un dissolutest à préleveur automatique de marque SOTAX (Fig19.) Pour notre étude nous avons effectué les prélèvements manuellement car il y avait un problème technique. L'appareil est équipé de récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicaté, munis de plusieurs orifices permettant l'introduction d'un thermomètre .Un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée à une palette. Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution.

La photo qui suit si dessous illustre parfaitement le dissolu-test de marque SOTAX utilisé:



Figure 11: Appareil de dissolution marque SOTAX.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par :

- Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer (Fig. 14) avec des cuves en quartz silice de 1 cm de largeur.

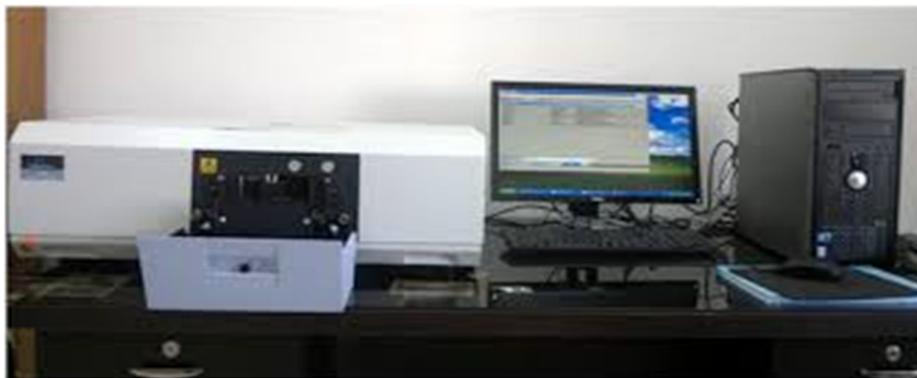


Figure 12: Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer.

Nous avons également utilisé :

- Une balance électronique de précision de marque MITLER TOLIDO AG20.
- Un pH mètre de marque SCHETT 3000.
- Logiciel Lambda 35.
- Un ballon de 20 et 10 litre pour la préparation des différents milieux.
- différents types de verreries telles que des fioles de 100, 50, 20,10 ml des béccher ex.....

II .1- Méthodes

II.1.1. Essais de dissolution

❖ Renseignement sur le milieu utilisé :

Tableau 02 : différents milieux de dissolution utilisés et le milieu gastrique simulé

pH du milieu	Milieu simulé	Composition du milieu de dissolution
pH 1.2	estomac	Acide chlorhydrique ou chlorure de potassium
pH 4.5	Intestin	Tampon phosphate ou acétate
pH 6.8	Intestin grêlée	Tampon phosphate

Au cours de notre travail nous avons utilisés 3 milieux différents pour effectuer nos tests de dissolution pour le PARACETAMOL voici comment on a procédé à leur préparation :

• **Préparation des tampons :**

Tampon pH=1,2 :

Mettre 8,33ml de (**KCl**) dans 1000ml d'eau distillée.

Tampon pH 4.5 :

Dissoudre 0,95g de di sodium hydrogène Phosphate (**Na₂HPO₄**) et 8,25g de dihydrogène Phosphate de Potassium (**KH₂PO₄**) et compléter à 1000ml avec l'eau distillée.

Tampon pH=6.8 :

Dissoudre 6,80 g de **KH₂PO₄** et 1,87g de **NaOH** dans 1000ml d'eau distillée.

• **Préparation des solutions pour les essais de dissolution (PARACETAMOL):**

Nous avons réalisé des essais de dissolution avec l'appareil à palette, dans 900 ml de milieu de dissolution (tampon pH=1,2 ; tampon pH=4,5 et tampon pH=6,8) et avec une vitesse de rotation des palettes de 50 rpm. Les comprimés ont été soumis à la dissolution dans le milieu chauffé à 37±0,5 °C. Des échantillons de 5ml ont été prélevés manuellement à des intervalles de temps réguliers en : 5,10, 20,25, 30 et 45 min.

• **Préparation des solutions standards (étalons)**

Pour calculer le pourcentage de principe actif libéré, nous avons utilisé une solution de référence dont la concentration est identique à celle de la solution à examiner (0,01mg/ml) préparée dans le milieu de dissolution.

❖ **Préparation de l'étalon (PARACETAMOL) :**

Peser 1.116 mg de (PA) du paracétamol dans une fiole de 100 ml solution étalon

Faire une dilution de 1/100 de cette solution.

4. Analyses par spectrophotométrie UV-Visible

Les solutions obtenues du PARACETAMOL (essais et standard) sont analysées par spectrophotométrie UV-Visible, à une longueur d'onde de 243 nm

5. Calcul :

A partir de la loi de **Loi de beer-Lambert** :

$$A = \text{Log} (I_0/I) = \varepsilon l C$$

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 (l'épaisseur de la cuve)

C : Concentration de la solution à analyser.

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

A partir des densités optiques mesurées avec la Spectrophotomètre UV-Visible, nous avons calculé les pourcentages dissous de paracétamol selon la formule suivante :

$$T\% = \frac{D_{oEchan}}{D_{oEth}} * \frac{C_{ech}}{P_{comp}} * Volum * P_{moy} * \frac{Titre}{D_{os\ theo\ x}} \quad (1)$$

Avec:

D_{o Echant} : Absorbance par UV de l'échantion.

D_{o Eth} : Absorbance par UV de l'étalon.

C_{ech}: concentration de l'étalon.

P_{comp}: poids du comprimé en mg.

V_{olum}: volume de dilution d'essai des cuves.

P_{moy} : poids moyen des comprimés en mg.

Titre: titre de la substance de référence, pureté en %.

D_{os theo}: dosage théoriques du médicament.

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

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

Ensuite on a procédé au calcul du **coefficient de variation**.

Avec :

$$\text{Coef de variation} = \frac{\text{écart type}}{\text{moyenne}} * 100 \quad (2)$$

Remarque :

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.

Calcul des facteurs de différence et de similarité :

Pour effectuer Le test de comparaison on a aussi utilisé le test de comparaison mathématique modèle indépendant, Ce test nécessite le calcul de deux fonctions f_1 et f_2 .

A l'aide de deux relations suivantes :

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \quad (3)$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (4)$$

Avec :

n , nombre de points de prélèvement.

R_i : dissolution au temps de la référence.

T_i : dissolution au temps de la forme à tester.

La valeur de f_1 doit être proche de zéro et la valeur f_2 proche de 100% pour que deux profils puissent être considérés comme équivalents. En générale des valeurs de f_1 inférieures à 15 et f_2 supérieures à 50 sont les limites fixées pour conclure à l'équivalence entre deux profils.

III. RESULTATS ET INTERPRETATION POUR LA MOLECULE DE PARACETAMOL.

Il est important dans le cadre du développement de produits génériques que les profils de dissolution entre le princeps et son générique soient comparables afin d'éviter toute ambiguïté. L'étude comparative des profils de dissolution des génériques permet l'évaluation, la formulation et le procédé de fabrication des génériques.

III.1. Etude de la cinétique dans le milieu pH 1,2

III.1.1. Méthode par spectrophotométrie UV

Les tableaux qui suivent représentent le poids des comprimés du doliprane et du paralgan et leurs caractéristiques chromatographiques respectives lors de l'analyse dans le milieu (pH=1,2).

Tableau 03: poids des comprimés princeps et générique :

	Doliprane 1000mg	Paralgan 1000mg
cp1	1102	1095
cp2	1099	1105
cp3	1110	1079
cp4	1099	1081
cp5	1115	1068
cp6	1102	1068
cp7	1109	1106
cp8	1110	1050
cp9	1107	1122
cp10	1125	1111
cp11	1118	1106
cp12	1121	1084

Tableau 04: condition chromatographique pour le princeps et générique

Caractéristiques	doliprane	Paralgan
Longueur d'onde	243	243
Titre (Matière première)	100.14	100.14
Poids moyen (comprimé)	1104.333	1082.666
Absorbance étalon	0.675	0.727
Concentration étalon	1.116	1.112
Volume de la cuve	900	900

Mode Opératoire du test :

- remplir les 6 cuves du dissolu test avec le milieu **pH 1.2**
- Mettre en marche la température atteigne les 37 °C.
- introduire les comprimés en même temps dans le dissolu-test,
- faire les prélèvements
- dilué 1 ml de la solution prélevée dans une fiole de 100 ml
- Faire l'analyse des 169 échantillons à l'aide d'un spectrophotomètre UV.

Le tableau qui suit représente l'absorbance de ces différents échantillons prélevés données par le spectrophotomètre UV :

Tableaux 05: l'absorbance des différents points de prélèvements du doliprane

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	0,426	0,493	0,534	0,542	0,621	0,654	0,671
Cp2	0	0,435	0,493	0,524	0,542	0,629	0,642	0,644
Cp3	0	0,404	0,436	0,442	0,532	0,625	0,651	0,645
Cp4	0	0,429	0,408	0,539	0,534	0,638	0,637	0,636
Cp6	0	0,418	0,437	0,531	0,554	0,628	0,648	0,669
Cp7	0	0,42	0,469	0,568	0,594	0,631	0,645	0,643
Cp8	0	0,419	0,446	0,557	0,599	0,661	0,638	0,656
Cp9	0	0,441	0,444	0,559	0,597	0,645	0,654	0,646
Cp10	0	0,431	0,435	0,495	0,44	0,661	0,635	0,649
Cp11	0	0,427	0,433	0,546	0,562	0,644	0,664	0,634
Cp12	0	0,438	0,437	0,571	0,594	0,658	0,628	0,669

Tableau 06: l'absorbance des différents points de prélèvements du Paralgan

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	0,422	0,428	0,458	0,599	0,666	0,676	0,709
Cp2	0	0,495	0,461	0,476	0,577	0,648	0,717	0,711
Cp3	0	0,435	0,442	0,469	0,587	0,694	0,711	0,769
Cp4	0	0,418	0,443	0,43	0,506	0,611	0,742	0,726
Cp5	0	0,477	0,492	0,432	0,579	0,627	0,745	0,682
Cp6	0	0,463	0,447	0,479	0,568	0,697	0,707	0,707
Cp7	0	0,463	0,471	0,478	0,518	0,665	0,762	0,728
Cp8	0	0,447	0,477	0,459	0,562	0,661	0,775	0,699
Cp9	0	0,47	0,458	0,471	0,592	0,681	0,779	0,739
Cp10	0	0,436	0,491	0,412	0,571	0,665	0,689	0,726
Cp11	0	0,423	0,485	0,411	0,57	0,687	0,731	0,727
Cp12	0	0,412	0,471	0,489	0,549	0,686	0,7	0,713

Les résultats de l'application des conditions FDA de dissolution et la méthode de dosage par spectrophotomètre UV à 243nm sont présentés dans le Tableau qui suit :

A l'aide de l'application de la relation (1) et d'une feuille Excel on aura le pourcentage de dissolution dans les tableaux ci-dessous :

$$T\% = \frac{DoEchan}{DoEth} * \frac{Cech}{Pcomp} * Volum * Pmoy * \frac{Titre}{Dos theox} \quad (1)$$

Tableau 07: Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du princeps par spectrophotométrie UV pour le Doliprane :

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	60,7449319	78,7533851	89,7734834	91,9237464	91,6549635	92,4613122	91,239635
Cp2	0	71,4869451	79,0402827	91,7190994	92,2586235	88,7517167	86,3238582	90,100527
Cp3	0	70,4472675	81,6547874	91,2612329	88,5927758	89,393313	85,657473	92,0617701
Cp4	0	72,4999642	83,0111114	91,3661259	91,6356425	91,0966093	90,8270927	90,5575761
Cp5	0	78,3664824	81,8199206	96,9619189	90,0550425	90,5863407	88,726797	95,8993225
Cp6	0	80,0972995	90,579832	99,7184501	89,7734834	93,5364437	100,309051	99,1808843
Cp7	0	80,8998282	99,5067887	99,2371226	111,641763	89,2594771	93,0348024	92,4954702
Cp8	0	85,9459854	93,2204104	96,1840651	107,499837	97,2617577	91,0650252	95,914642
Cp9	0	92,1222738	92,9327337	96,9850331	91,0416606	94,5536535	95,6342666	93,4730403
Cp10	0	98,6232427	93,040795	107,661491	99,4207352	93,3066259	93,040795	92,7749642
Cp11	0	100,845712	88,2734351	95,2283118	96,8332833	92,0183687	97,3682738	90,9483877
Cp11	0	86,436523	100,309051	99,1808843	90,4382138	92,3056696	96,5741398	87,7704199
Cp12	0	86,436523	100,309051	99,1808843	90,4382138	92,3056696	96,5741398	87,7704199

Tableau 8: Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du générique par spectrophotométrie UV pour le Paralgan

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	61,4449007	81,034268	91,3194343	97,009551	92,4297009	98,6071293	98,3973843
Cp2	0	70,8287893	77,1528585	92,9685068	93,1060342	102,870478	100,138157	97,781965
Cp3	0	75,35009	91,8285209	94,2228228	96,757966	97,743855	104,31089	108,306952
Cp4	0	72,8208097	90,3933989	90,3933989	99,2499839	99,9528875	104,584548	102,061598
Cp5	0	82,1024276	84,2368061	89,9284822	96,6162016	103,446213	100,600375	97,0430773
Cp6	0	80,1103409	92,0628607	96,6162016	95,0509907	99,1774558	98,6071293	100,600375
Cp7	0	50,5145869	73,3366042	94,3495591	86,0000406	92,5404967	92,1230208	101,307491
Cp8	0	69,9188679	84,5769115	96,5965073	97,0362486	96,8896681	98,9417942	102,459725
Cp9	0	61,3168695	72,4279801	92,0438914	94,9245497	93,4156334	93,141285	101,371737
Cp10	0	49,8716515	81,8726278	84,7818075	92,955217	93,5093465	92,6781523	100,574497
Cp11	0	58,8641054	81,4078054	85,0259301	93,2362899	96,9935733	101,724967	101,168333
Cp12	0	86,8935315	81,0722328	100,600375	102,085701	97,4002657	99,3880262	101,233804

III.1.2. Résultats et discussion :

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution milieu pH 1.2 du paracétamol princeps selon la méthode d'USP :

Tableau 9 : Cinétique de dissolution du paracétamol princeps selon la méthode USP

	0	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
Moy	0	70,1697476	84,2835729	92,4039097	95,3357312	97,1974645	96,7106447	101,025578
Ecartype	0	12,4332941	8,37247241	4,61147487	3,96221442	3,76034355	6,57387412	2,86173131
Cv	0	17,7188811	9,93369422	4,9905625	4,15606444	3,86876712	6,79746696	2,83267996

Discussions :

Le tableau nous montre la cinétique de dissolution du princeps qui commence dès les premières minutes. La libération du principe actif débute avec un pourcentage de 70,16 à 5 min pour ensuite atteindre 96,7 à 30 min.

Les normes établies par l'USP exigeaient qu'au moins 80% de principe actif soient libérés dans les 30 min.

Le coefficient de variation est de 17,7 dans le premier point de prélèvement et de 9,9 dans le second point.

Les normes établies par l'USP exigeaient que le coefficient de variation soit inférieur à 20 pour le premier prélèvement (17,7) et inférieur à 10 pour le second (9.9).

Donc les résultats obtenus répondent aux normes

Le Graphe ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction du temps:

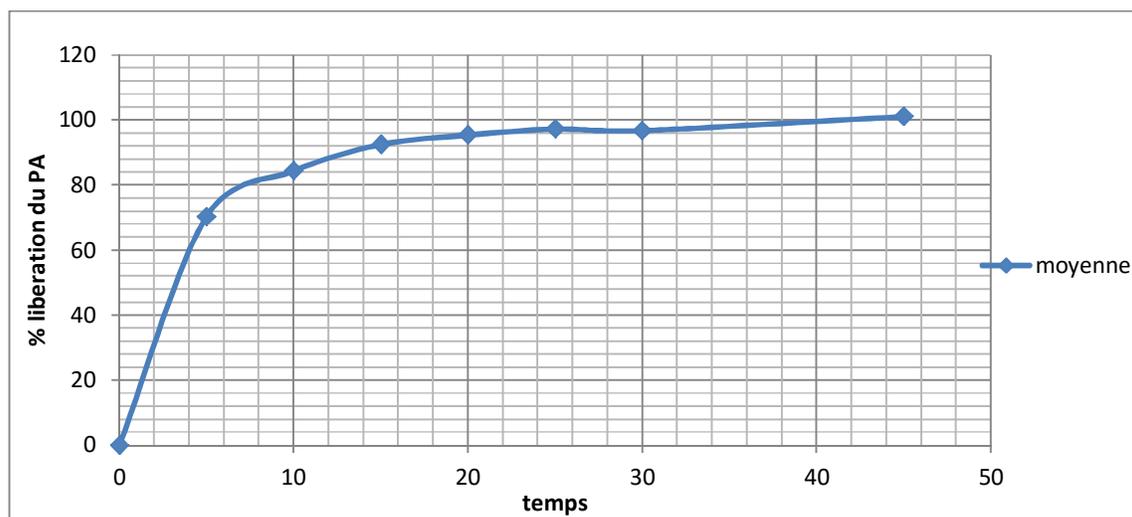


Figure 15: moyennes de dissolution En fonction du temps pour le Doliprane

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la dissolution milieu pH 1.2 de paracétamol générique selon la méthode d'USP.

Tableau 10 : Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP

	0	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
Moy	0	81,543038	88,5118778	96,2731016	95,0929006	91,9770783	92,5852406	92,7359973
Ecartype	0	11,9497163	7,58958437	4,98241005	7,46867276	2,45232472	4,42776497	3,06618695
Cv	0	14,6544899	8,57465073	5,17528777	7,85408028	2,66623464	4,78236589	3,30636111

Discussion :

Le tableau nous montre la cinétique de dissolution du générique qui commence dès les premiers minutes. La libération du principe actif débute avec un pourcentage de 81.54 à 5 min pour ensuite atteindre 92,5 à 30 min.

Les normes établies par l'USP exigeaient qu'au moins 80% de principe actif soient libérés dans les 30 min.

Le coefficient de variation est de 14,65 dans le premier point de prélèvement et de 8,57 dans le second point.

Les normes établies par l'USP exigeaient que le coefficient de variation soit inférieur à 20 pour le premier prélèvement (14,65) et inférieur à 10 pour le second (8,57).

Donc les résultats obtenus sont dans les normes.

Le Graphe ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction du temps:

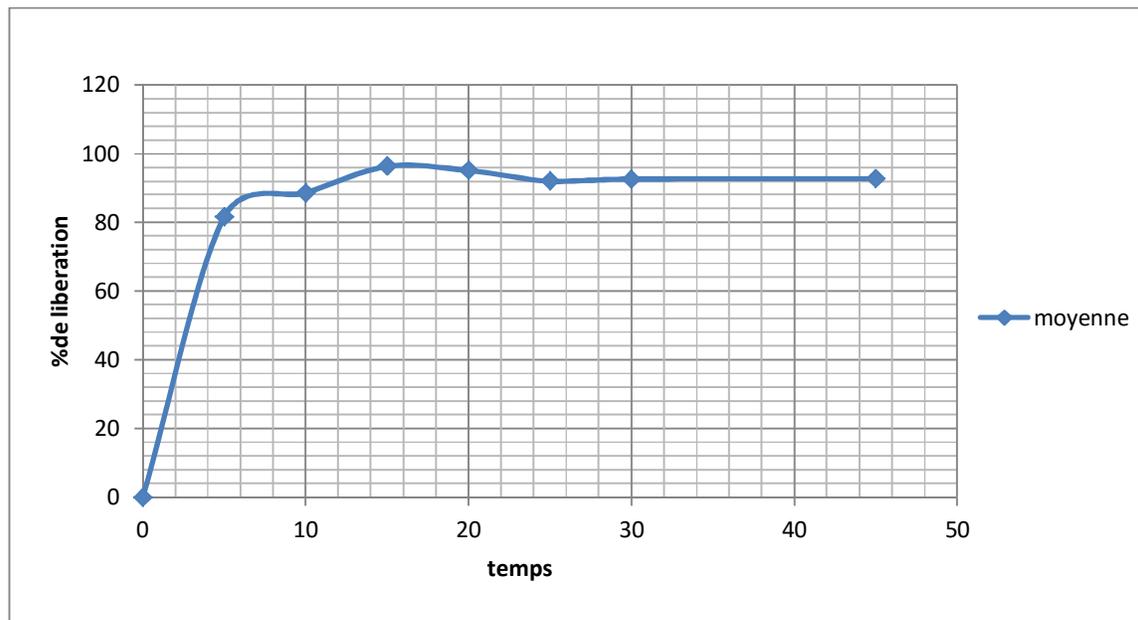


Figure 16: moyenne de dissolution en fonction du temps pour le PARALGAN

Le tableau suivant présente les valeurs du facteur de similarité et de différence calculées à partir des résultats obtenus et en utilisant une feuille de calcul Excel :

Tableau 11 : facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP :

Facteur de similarité et de différence	Paracétamol générique
Facteurs de différence (f1)	12,25
Facteur de similarité (f2)	75,36

Normes de facteur de similarité et de différence :

Le facteur de similarité f2 doit être compris entre 50 et 100 pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

Le facteur de différence f1 doit être compris entre 0 et 15 pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

III.1.3. Conclusion

La comparaison des différents profils représentés dans les tableaux et graphes précédents reflète ces résultats et confirme presque l'égalité des pourcentages de libération de PA entre le princeps et le générique, les deux avec un pourcentage supérieur à 80% pour 30 min exigées par la méthode de référence (USP) bien qu'avec une petite différence en pourcentage de libération le calcul de facteur de similarité (f2) vient appuyer ces résultats avec des valeurs supérieures à 50% (75,36%), tandis que le facteur de différence (f1) est inférieur à 15%, (12,25) comme l'exigent les normes .

Ceci nous amène à déduire qu'il y a une similarité entre le princeps et le générique étudié dans le milieu pH 1,2.

III.2. Etude de la cinétique dans le milieu 4,5

III.2.1. Méthode par spectrophotométrie UV

Les tableaux qui suivent représentent le poids des comprimés du doliprane et du paralgan et leur caractéristique chromatographique respective lors de l'analyse dans le milieu (pH 4,5).

Tableau 12: les poids des comprimés princeps et générique :

	Doliprane 1000mg	Paralgan 1000mg
cp1	1118	1100
cp2	1106	1109
cp3	1104	1088
cp4	1086	1096
cp5	1119	1082
cp6	1105	1089
cp7	1092	1090
cp8	1113	1125
cp9	1112	1101
cp10	1115	1067
cp11	1114	1080
cp12	1122	1102

Tableau 13: condition chromatographique pour le princeps et générique

<i>Caractéristiques</i>	doliprane	Paralgan
Longueur d'onde	243	243
Titre (Matière première)	100.14	100.14
Poids moyen (comprimé)	1094	1117.5
Absorbance étalon	0.738	0.705
Concentration étalon	1.114	1.114
Volume dès la cuve	900	900

Mode Opérateur :

- remplir les 6 cuves du dissolu test avec le milieu **pH 4,5**
- Mettre en marche la température atteigne les 37 °C.
- introduire les comprimés en même temps dans le dissolu-test,
- faire les prélèvements
- dilué 1 ml de la solution prélevée dans une fiole de 100 ml
- Faire l'analyse des 169 échantillons à l'aide d'un spectrophotomètre UV.

Le tableau qui suit représente l'absorbance de ces différents échantillons prélevés données par le spectrophotomètre UV :

Tableau 14: l'absorbance des différents prélèvements du doliprane :

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	0,558	0,69	0,706	0,696	0,696	0,701	0,667
Cp2	0	0,578	0,744	0,699	0,685	0,616	0,699	0,591
Cp3	0	0,576	0,677	0,725	0,67	0,556	0,664	0,663
Cp4	0	0,559	0,654	0,687	0,681	0,651	0,656	0,664
Cp5	0	0,659	0,692	0,749	0,694	0,665	0,677	0,67
Cp6	0	0,629	0,682	0,723	0,665	0,699	0,664	0,662
Cp7	0	0,652	0,649	0,7	0,618	0,674	0,671	0,675
Cp8	0	0,549	0,639	0,653	0,675	0,681	0,673	0,666
Cp9	0	0,568	0,646	0,632	0,662	0,667	0,673	0,663
Cp10	0	0,578	0,664	0,702	0,704	0,648	0,667	0,669
Cp11	0	0,589	0,668	0,664	0,696	0,681	0,683	0,674
Cp12	0	0,6	0,698	0,692	0,698	0,709	0,683	0,735

Tableau 15: l'absorbance des différents prélèvements du Paralgan :

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	0,614	0,645	0,672	0,68	0,688	0,703	0,713
Cp2	0	0,648	0,653	0,684	0,684	0,693	0,707	0,713
Cp3	0	0,663	0,651	0,646	0,671	0,673	0,669	0,701
Cp4	0	0,58	0,653	0,668	0,669	0,697	0,7	0,717
Cp5	0	0,577	0,582	0,654	0,682	0,679	0,667	0,694
Cp6	0	0,595	0,612	0,675	0,697	0,665	0,693	0,694
Cp7	0	0,514	0,642	0,672	0,7	0,714	0,718	0,691
Cp8	0	0,613	0,727	0,722	0,738	0,769	0,771	0,736
Cp9	0	0,471	0,63	0,662	0,717	0,756	0,742	0,736
Cp10	0	0,448	0,581	0,66	0,691	0,721	0,721	0,698
Cp11	0	0,628	0,623	0,637	0,741	0,753	0,747	0,717
Cp12	0	0,493	0,576	0,691	0,734	0,724	0,75	0,742

Les résultats de l'application des conditions FDA de dissolution et la méthode de dosage par spectrophotomètre UV à 243nm sont présentés dans le Tableau qui suit :

à l'aide de l'application de la relation (1) et d'une feuille Excel on aura le pourcentage de dissolution dans les tableaux ci-dessous :

$$T\% = \frac{DoEchan}{DoEth} * \frac{Cech}{Pcomp} * Volum * Pmoy * \frac{Titre}{Dos theox} \quad (1)$$

Tableau 16: Résultat pourcentage de la dissolution des comprimés du princeps Doliprane par spectrophotométrie (ph 4.5)

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	74,939286	92,666859	94,8156557	93,4726578	93,4726578	94,1441567	89,5779637
Cp2	0	83,1699449	107,056123	100,580954	98,5664572	88,6378651	100,580954	85,0405492
Cp3	0	83,0323084	97,5917931	104,511152	96,5827199	80,1492422	95,7178	95,5736467
Cp4	0	81,9173104	95,8388569	100,674763	99,795507	95,3992291	96,1319421	97,3042829
Cp5	0	93,7236148	98,4169065	106,523501	98,7013485	94,5769405	96,2835921	95,2880453
Cp6	0	90,5903775	98,223589	104,128526	95,7752004	100,671978	95,6311776	95,3431318
Cp7	0	94,4964446	94,061645	101,453238	89,5687159	97,6849749	97,2501753	97,8299081
Cp8	0	78,0670361	90,8649109	92,8556914	95,9840608	96,8372524	95,6996636	94,7042733
Cp9	0	80,3357329	91,3677526	89,3876465	93,630731	94,3379117	95,1865286	93,7721671
Cp10	0	82,0433683	94,2505131	99,6443677	99,9282548	91,9794164	94,6763437	94,9602308
Cp11	0	83,6047473	94,8182873	94,2505131	98,7927065	96,6635533	96,9474404	95,6699485
Cp12	0	85,242577	99,1655313	95,3431318	99,1655313	100,728312	97,0344668	104,422157

Tableau17: Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du générique Paralgan par spectrophotométrie UV (ph 4.5)

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	83,0753029	87,2696586	90,9228071	92,0052215	93,0876358	95,1171628	96,4701807
Cp2	0	86,96404	87,6350588	91,7953756	91,7953756	93,0032095	94,8820622	95,6872848
Cp3	0	90,6944853	89,0529562	88,3689857	91,7888381	92,0624263	91,5152499	95,8926609
Cp4	0	78,7614471	88,6745258	90,7114598	90,8472554	94,6495321	95,0569189	97,3654441
Cp5	0	79,3678836	80,0556469	89,9594383	93,8109127	93,3982547	91,7476229	95,4615446
Cp6	0	81,3177462	83,6411104	92,2512247	95,2579313	90,8845399	77,8042453	94,8479259
Cp7	0	70,1938441	87,6740231	91,7709401	95,5947293	97,5066239	98,0528795	94,3656542
Cp8	0	81,1092448	96,1931826	95,5316064	97,6486503	101,750423	102,015053	97,3840198
Cp9	0	63,6789647	85,1756852	89,5020692	96,9380417	102,210822	100,318029	99,5068323
Cp10	0	62,4994219	81,0539377	92,0750412	96,3997779	100,585007	100,585007	97,3763314
Cp11	0	86,5562223	85,8670804	87,7966778	102,130829	103,78477	102,957799	98,8229481
Cp12	0	66,5928697	77,8042453	94,8479259	99,146382	97,7956139	101,307611	100,226997

III.2.2. Résultats et discussion

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution milieu pH 4.5 du paracétamol princeps selon la méthode d'USP :

Tableau 18: Cinétique de dissolution de paracétamol princeps selon la méthode USP

	0	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
Moy	0	84,2635624	96,1935639	98,6807617	96,6636576	94,2616111	96,5682162	94,957192
Ecartype	0	5,95084886	4,3932329	5,28618648	3,16239564	5,60072606	1,82875078	4,60471604
Cv	0	7,06218524	4,56707571	5,35685618	3,2715456	5,94168294	1,89373983	4,84925464

Discussion :

Le tableau nous montre que la cinétique de dissolution du princeps qui commence dès les premières minutes. La libération du principe actif débute avec un pourcentage de 84.26 à 5 min pour ensuite atteindre 96,5 à 30min.

Les normes établies par l'USP exigent qu'au moins 80% de principe actif soient libérés dans 30min.

Le coefficient de variation est de 7,06 dans le premier point de prélèvement et de 4,56 dans le second point.

Les normes établies par l'USP exigent que le coefficient de variation soit inférieur à 20 pour le premier prélèvement (7,06) et inférieur à 10 pour le second (4,56).

Donc nos résultats sont dans les normes.

Le Graphe ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction du temps:

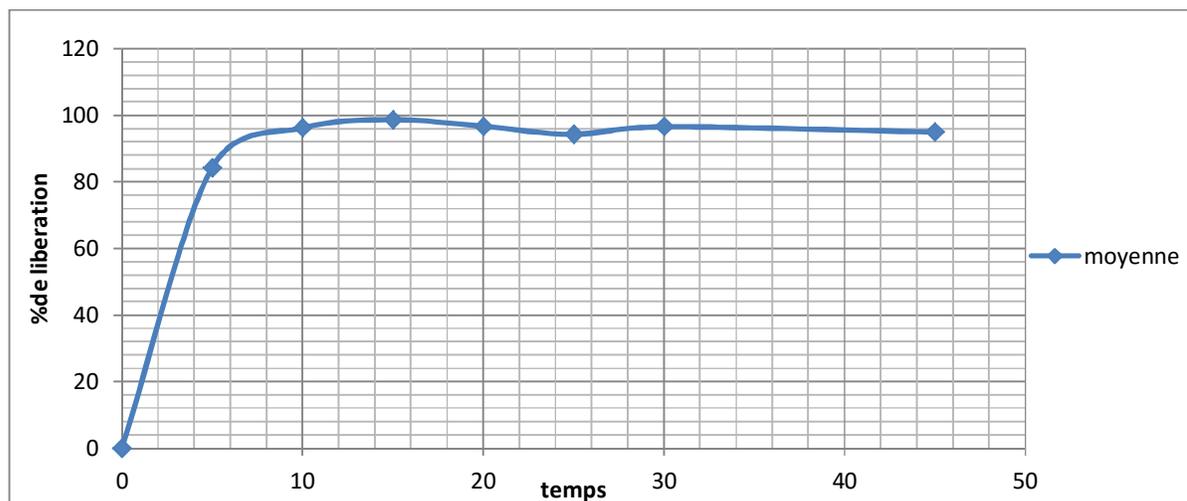


Figure 19 : représentant la moyenne de dissolution en fonction du temps pour le Doliprane

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution milieu pH 4.5 de paracétamol générique selon la méthode d'USP :

Tableau 19: Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP

	0	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
Moy	0	77,5676227	85,8414259	91,2944626	95,2803288	96,7265715	95,9466368	96,950652
Ecartype	0	9,52400139	4,86538272	2,3129876	3,4173123	4,47369846	6,93351647	1,84840111
Cv	0	12,2783206	5,66787267	2,53354643	3,58658743	4,62509773	7,22642993	1,90653809

Discussion :

Le tableau nous montre la cinétique de dissolution du générique qui commence dès les premières minutes. La libération du principe actif atteint un pourcentage de 77,56 à 5 min pour ensuite arriver jusqu'à 95,9 à 30 min.

Les normes établies par l'USP exigeaient qu'au moins 80% de principe actif soient libérés dans 30min.

Le coefficient de variation est de 12,27 dans le premier point de prélèvement et de 5,66 dans le second point.

Les normes établies par l'USP exigeaient que le coefficient de variation soit inférieur à 20 pour le premier prélèvement (12,27) et inférieur à 10 pour le second (5,66).

Donc nos résultats sont dans les normes.

Le Graphe ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction du temps:

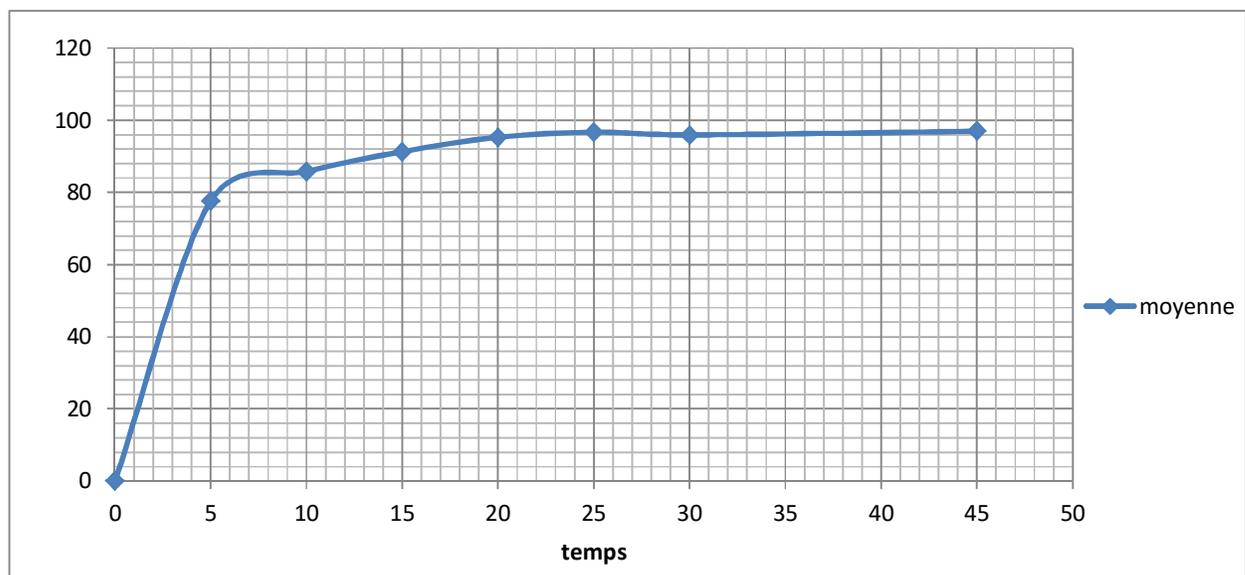


Figure 20: moyenne de dissolution en fonction du Temps pour le PARALGAN

Le tableau suivant présente les valeurs du facteur de similarité et de différence calculés à partir des résultats obtenus :

Tableau 20: Facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP

Facteur de similarité et de différence	Paracétamol générique
Facteurs de différence (f1)	10.08
Facteur de similarité (f2)	70.22

Normes de facteur de similarité et de différence :

Le facteur de similarité f2 doit être compris entre 50 et 100 pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

Le facteur de différence f1 doit être compris entre 0 et 15 pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

III.2.3. Conclusion

La comparaison des différents profils représentés dans les tableaux et graphes précédents reflètent ces résultats et confirment presque l'égalité des pourcentages de libération de PA entre le princeps et le générique, les deux avec un pourcentage supérieur à 80% pour 30 min exigées par la méthode de référence (USP) bien qu'avec une petite différence en pourcentage de libération le calcul de facteur de similarité (f2) vient appuyer ces résultats avec des valeurs supérieures à 50% (70,22%), tandis que le facteur de différence (f1) est inférieur à 15%, (10,08) comme l'exigent les normes .

Ceci nous amène à déduire qu'il y a une similarité entre le princeps et le générique étudié dans le milieu ph14.5.

III.3. Etude de la cinétique dans le milieu 6,8

III.3.1. Méthode par spectrophotométrie UV

Les tableaux qui suivent représentent le poids des comprimés du doliprane et du paralgan et leur caractéristique chromatographique respective lors de l'analyse dans le milieu (pH 6,8).

Tableau 21 : poids des comprimés princeps et générique

	Doliprane 1000mg	Paralgan 1000mg
cp1	1108	1075
cp2	1106	1102
cp3	1090	1110
cp4	1088	1132
cp5	1088	1117
cp6	1128	1072
cp7	1106	1118
cp8	1101	1110
cp9	1105	1076
cp10	1084	1111
cp11	1111	1117
cp12	1076	1064

Tableau 22 : condition chromatographique pour le princeps et générique

Caractéristiques	Doliprane	paralgan
Longueur d'onde	243	234
Titre (Matière première)	100.14	100.14
Poids moyen (comprimé)	1101.33	1099.333
Absorbance étalon	0.621	0.721
Concentration étalon	1.114	1.114
Volume dès la cuve	900	900

Mode Opérateur :

- remplir les 6 cuves du dissolu test avec le milieu **pH 6,8**
 - Mettre en marche la température atteigne les 37 °C.
 - introduire les comprimés en même temps dans le dissolu-test,
 - faire les prélèvements
 - dilué 1 ml de la solution prélevée dans une fiole de 100 ml
 - Faire l'analyse des 169 échantillons à l'aide d'un spectrophotomètre UV.
- Le tableau qui suit représente l'absorbance de ces différents échantillons prélevés données par le spectrophotomètre UV :

Tableau 23: l'absorbance des différents prélèvements du doliprane :

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	0,529	0,667	0,712	0,735	0,734	0,719	0,676
Cp2	0	0,622	0,701	0,723	0,748	0,699	0,763	0,667
Cp3	0	0,637	0,727	0,742	0,723	0,688	0,694	0,656
Cp4	0	0,657	0,74	0,755	0,743	0,713	0,607	0,689
Cp5	0	0,559	0,701	0,7551	0,73	0,705	0,701	0,677
Cp6	0	0,651	0,715	0,714	0,805	0,704	0,725	0,646
Cp7	0	0,543	0,684	0,68	0,696	0,764	0,708	0,71
Cp8	0	0,603	0,698	0,665	0,607	0,712	0,711	0,74
Cp9	0	0,614	0,675	0,697	0,652	0,701	0,701	0,704
Cp10	0	0,499	0,66	0,706	0,638	0,713	0,678	0,715
Cp11	0	0,623	0,679	0,69	0,736	0,713	0,726	0,717
Cp12	0	0.616	0.666	0.677	0.701	0.7	0.758	0.704

Tableau 24: l'absorbance des différents prélèvements du Paralgan

Cp t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0	0,618	0,682	0,705	0,673	0,669	0,665	0,667
Cp2	0	0,582	0,686	0,676	0,696	0,696	0,68	0,699
Cp3	0	0,584	0,677	0,691	0,705	0,703	0,692	0,713
Cp4	0	0,583	0,677	0,721	0,709	0,721	0,703	0,732
Cp5	0	0,56	0,682	0,698	0,73	0,69	0,713	0,702
Cp6	0	0,608	0,661	0,683	0,696	0,705	0,718	0,722
Cp7	0	0,593	0,68	0,729	0,7	0,729	0,705	0,713
Cp8	0	0,573	0,672	0,705	0,725	0,713	0,771	0,76
Cp9	0	0,58	0,65	0,705	0,751	0,683	0,689	0,704
Cp10	0	0,584	0,687	0,712	0,703	0,665	0,695	0,749
Cp11	0	0,621	0,677	0,71	0,672	0,719	0,721	0,717
Cp12	0	0,559	0,661	0,724	0,678	0,676	0,708	0,693

Les résultats de l'application des conditions FDA de dissolution et la méthode de dosage par spectrophotomètre UV à 243nm sont présentés dans le Tableau qui suit :

A l'aide de l'application de la relation (1) et d'une feuille Excel on aura le pourcentage de dissolution dans les tableaux ci-dessous :

$$T\% = \frac{DoEchan}{DoEth} * \frac{Cech}{Pcomp} * Volum * Pmoy * \frac{Titre}{Dos theox} \quad (1)$$

Tableau 25 : Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du princeps (Doliprane) par spectrophotométrie UV

Cp	t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0		85,0116377	106,976159	114,4202	118,116359	117,955656	115,545118	108,634909
Cp2	0		100,137727	112,939794	116,398033	120,422861	112,534198	122,837758	107,382418
Cp3	0		104,057983	116,704721	121,210398	118,106628	112,389156	113,369294	107,161754
Cp4	0		107,522399	121,092914	123,560748	121,596868	116,68717	99,3395679	112,759411
Cp5	0		91,4840502	111,923234	123,577113	119,469332	115,377917	114,72329	110,795531
Cp6	0		102,762429	117,87184	112,70718	127,07182	111,128648	109,79391	101,973163
Cp7	0		87,0885369	109,702687	109,061151	111,627296	108,394941	100,449762	100,733518
Cp8	0		97,1507785	112,456457	107,139747	97,7952281	101,476027	101,333504	105,466657
Cp9	0		98,5649226	108,357203	111,888845	104,665032	99,5466203	99,5466203	99,9726401
Cp10	0		81,6558973	108,001788	115,529185	104,401728	103,212198	98,1456807	103,501713
Cp11	0		99,4695789	108,410665	110,166949	117,511413	100,703891	102,540007	101,26885
Cp12	0		101,551124	109,79391	101,973163	115,56386	102,083734	105,875416	102,66707

Tableau 26: Résultat du pourcentage de la dissolution des comprimés du générique (paralgan) par spectrophotométrie UV

Cp	t (min)	0	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min	45 min
Cp1	0		88,1655289	97,2959397	98,2603625	96,0119757	95,441325	94,8706744	95,1559997
Cp2	0		80,9953706	95,4687701	91,9100095	96,8604431	96,8604431	94,6337663	97,2779451
Cp3	0		80,6879487	93,5372282	93,2723197	97,4058285	97,1294999	95,6096927	98,5111429
Cp4	0		78,9843293	91,7193669	95,4303567	96,0546989	97,6804484	95,2418241	99,1707187
Cp5	0		76,8871318	93,6375427	93,6267523	100,227868	94,7359303	97,8937946	96,3835117
Cp6	0		86,9816417	94,563923	95,4604831	99,5710899	100,858647	95,1019125	103,2907
Cp7	0		81,1974348	93,1100432	99,8194434	95,8485739	99,8194434	96,5332066	97,6286189
Cp8	0		79,0243737	92,6777995	97,2289414	99,9872093	98,3322486	106,331225	104,814178
Cp9	0		82,5173251	92,4763126	100,301231	106,845709	97,1712639	98,0248914	100,15896
Cp10	0		80,4689265	94,66122	98,1059514	96,8658481	91,6298563	95,763534	103,204154
Cp11	0		85,1075025	92,7822531	97,304874	92,0970075	98,5383161	98,8124143	98,2642179
Cp12	0		80,4265796	95,1019125	103,2907	97,5478013	97,2600497	101,864076	99,7059385

III.3.2. Résultats et discussion

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution de paracétamol princeps selon la méthode d'USP dans le milieu pH 6,8 :

Tableau 27 : Cinétique de dissolution de paracétamol princeps selon la méthode USP

	0	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
Moy	0	96,371422	98,019281	101,969393	108,695702	111,457513	106,958327	105,193136
Ecartype	0	8,17954202	6,4502568	5,60780445	4,474673	6,75178232	5,0941108	4,17107264
Cv	0	8,48751825	6,5850657	5,4995184	4,1126138	6,0565275	4,7629833	3,96515665

Discussion :

Le tableau nous montre la cinétique de dissolution du princeps qui commence dès les premières minutes. La libération du principe actif commence avec un pourcentage de 96.37 à 5 min pour ensuite atteindre 106.95 à 30 min.

Les normes établies par l'USP exigeaient qu'au moins 80% de principe actif soient libérés dans 30min.

Le coefficient de variation est de 8.48 dans le premier point de prélèvement et de 6.58 dans le second point.

Les normes établies par l'USP exigeaient que le coefficient de variation soit inférieur à 20 pour le premier prélèvement (8.48) et inférieur à 10 pour le second (6.58).

Donc nos résultats sont dans les normes.

Le Graphe ci-dessous représente la moyenne de dissolution en fonction du temps:

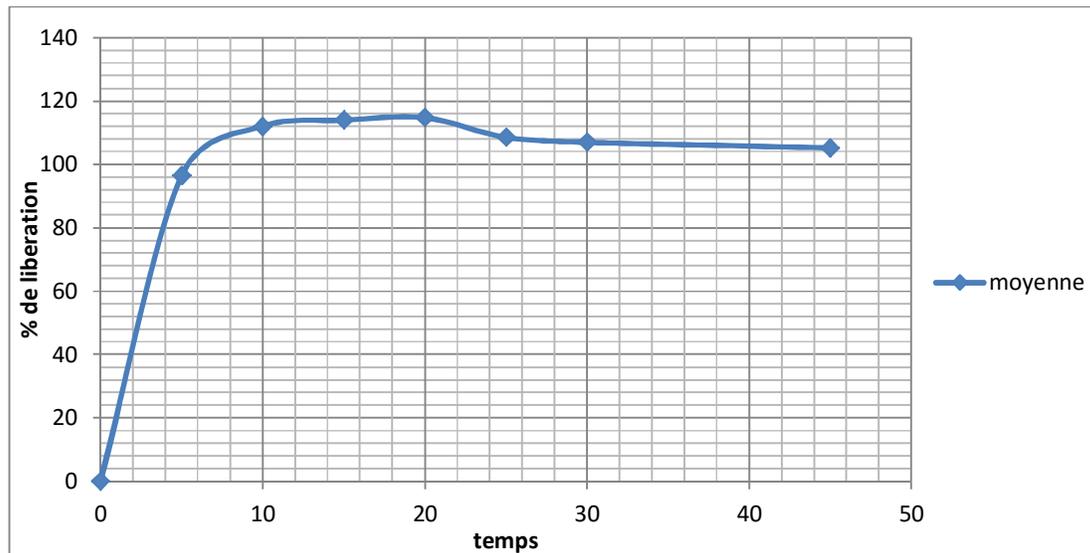


Figure 23 : graphe représentant les moyennes de dissolution en fonction du temps pour le Doliprane

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution de paracétamol générique selon la méthode d'USP dans le milieu pH 6,8 :

Tableau 28 : Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP

	0	5min	10min	15min	20min	25min	30min	45min
Moy	0	81,7870078	93,9193593	97,0009521	97,9436711	97,121456	97,556751	99,4638404
Ecartype	0	3,36418383	1,56098714	3,26682471	3,56679149	2,40818374	3,47264848	2,96076544
Cv	0	4,11334749	1,66205046	3,36782747	3,64167633	2,47955894	3,55961883	2,97672544

Discussion :

Le tableau nous montre que la cinétique de dissolution du générique qui commence dès les premières minutes. La libération du principe actif atteint un pourcentage de 81.7 à 5 min pour ensuite atteindre 97.55 à 30min.

Les normes établies par l'USP exigeaient qu'au moins 80% de principe actif soient libérés dans 30min.

Le coefficient de variation est de 4.11 dans le premier point de prélèvement et de 1.66 dans le second point.

Les normes établies par l'USP exigeaient que le coefficient de variation soit inférieur à 20 pour le premier prélèvement (4.11) et inférieur à 10 pour le second (1.66).

Donc nos résultats sont dans les normes.

Graphes représentant la moyenne de dissolution en fonction du temps:

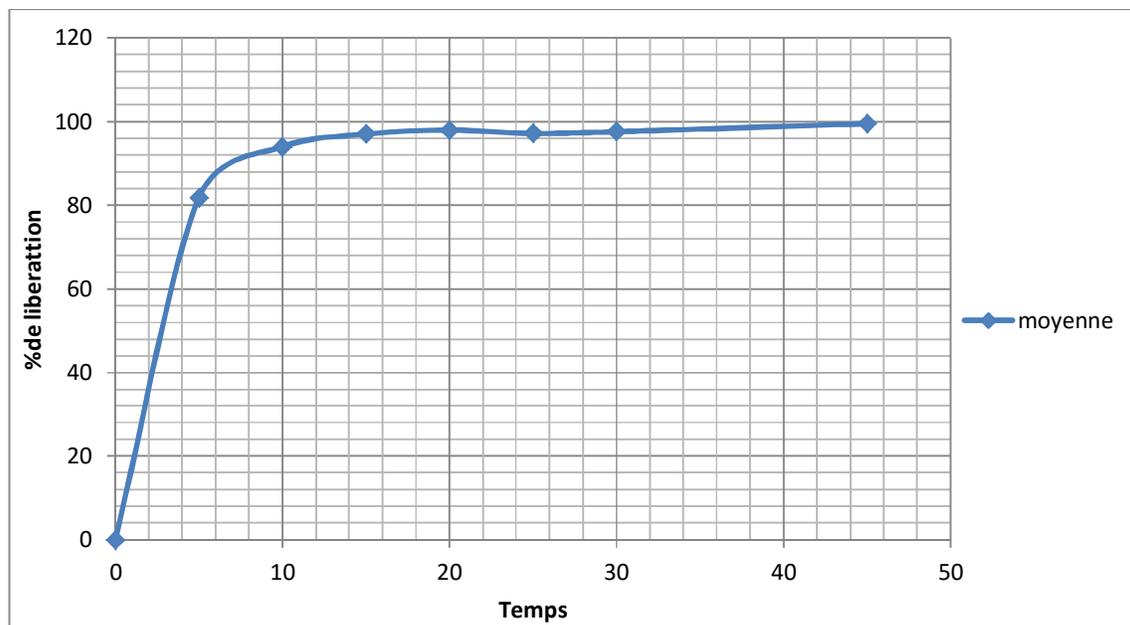


Figure 24 : la moyenne de dissolution en Fonction du temps pour le PARALGAN

Le tableau suivant présente les valeurs du facteur de similarité et de différence calculées à partir des résultats obtenus :

Tableau 29 : facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP :

Facteur de similarité et de différence	Paracétamol générique
Facteur de différence (f1)	11.36
Facteur de similarité (f2)	69.20

Normes de facteur de similarité et de différence :

Le facteur de similarité f2 doit être compris entre 50 et 100 pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

Le facteur de différence f1 doit être compris entre 0 et 15 pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

III.3.3.conclusion

La comparaison des différents profils représentés dans les tableaux et graphes précédents confirment presque l'égalité des pourcentages de libération de PA entre le princeps et le générique, les deux avec un pourcentage supérieur à 80% pour 30 min exigées par la méthode de référence (USP) bien qu'avec une petite différence en pourcentage de libération le calcul de facteur de similarité (f2) vient appuyer ces résultats avec des valeurs supérieures à 50% (69.2%), tandis que le facteur de différence (f1) est inférieur à 15%, (11,36) comme l'exigent les normes .

Ceci nous amène à déduire qu'il y a une similarité entre le princeps et le générique étudié dans les trois milieux respectifs.

Référence :

[1] : Article (*Code de la santé publique*).

[2] : cours de PHARMACOLOGIE GENERALE

[3] : Code de la santé publique. (*Code de la santé publique*)

Équivalence pharmaceutique de médicaments génériques STP pharma 11 2001

[4]: Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition 2009.

[5]: article sur le paracétamol tiré d'une thèse de doctorat de l'Université de pharmacie canadienne (2010).

[6]: Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration. August 2000.

[7]: Shah, V.P., Tsong, Y., Sathe, P.,(1998) in vitro dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . Pharm.

[8]: A. V. Gothoskar , S. M. Khangaonkar Biopharmaceutical Classification Of Drugs By - 02/12/2005 in Latest Reviews Vol. 3 Issue 1 2005

[9]: Anand O. Dissolution testing: an FDA perspective; AAPS workshop, physical pharmacy and biopharmaceutics. May 13, 2009 Baltimore, In: http://mediaserver.aapspharmaceutic.com/meetings/09_PP/B/Wed/Track_I/Om_Anand.pdf. Accessed 26 September 2010.

[10]: Food and Drug Administration. Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; August 2009.

[11]: Orange book.

[12]: Food and Drug Administration. Guidance for industry: nonsterile semisolid dosage forms: scale-up and post-approval changes. Rockville: US Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research; 2007.

[13]: Zhang H, Yu LX. Dissolution testing for solid oral drug products: theoretical considerations, Rev. 2004.

[14]: Moore, J. W. and H. H. Flanner, 1999, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles," *Pharmaceutical Technology*, 64-74

[15]: *United States Pharmacopeia* (USP), U.S. Pharmacopeial Convention.

CARACTERISTIQUES DES PRINCIPES ACTIFS TESTER

A. Paracétamol [6]

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire. [6].

1. Structure et propriétés physico-chimiques

Le paracétamol ou le N-acétyl-paranitrophénol ou chimiquement l'hydroxy-1-acétamido-4-benzène, est une molécule appartenant au groupe des anilides, possédant un noyau commun à plusieurs composés à propriétés antipyrétiques et analgésiques (Fig. 1).

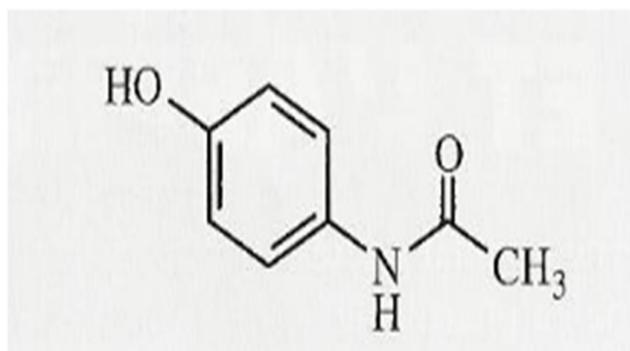


Figure 1 : Structure chimique du paracétamol.

La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique, le doublet libre de l'atome d'azote et l'orbitale p du carbone du carbonyle forment un système conjugué (possibilité de mésomérie). Cette conjugaison réduit la basicité des oxygènes et de l'azote et rend le groupement hydroxyle plus acide (comme les phénols) car la délocalisation des charges s'effectue sur un ion phénate.

La présence de deux groupements actifs rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant ortho et para directeurs. Toutes les positions du cycle

sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile. [6].

2. Synthèse

Le paracétamol fut synthétisé pour la première fois en 1878 par Harmon Northrop Morse. La première étape est la réduction du para-nitrophénol en para-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le para-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol. Vignolo simplifia cette synthèse en utilisant le para-aminophénol comme produit de départ. Une seule étape d'acylation est nécessaire pour obtenir le produit désiré, ce qui raccourcit la synthèse. Plus tard, Friedlander modifia la synthèse en faisant l'acylation du para-aminophénol à partir de para-nitrophénol avec de l'anhydride acétique au lieu de l'acide acétique, ce qui donne un meilleur rendement.

Équation de la synthèse :

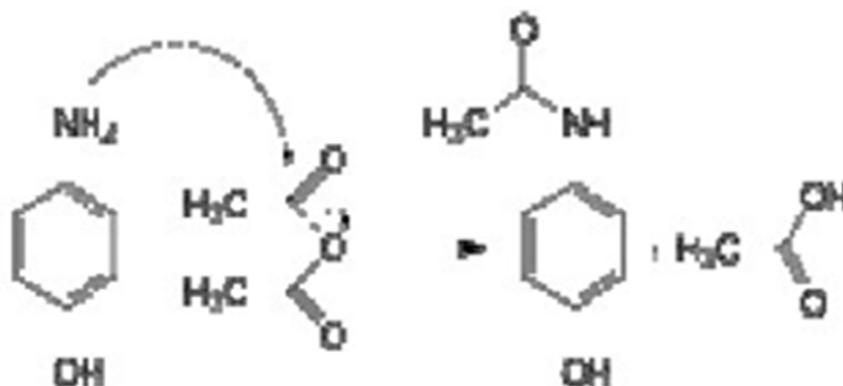


Figure 02 : synthèse Paracétamol

3. Pharmacocinétique

3.1. Absorption

• Voie orale

Le paracétamol est administré, sous forme ionisée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Ainsi, le paracétamol est rapidement et presque totalement résorbé au niveau de l'intestin grêle, par

transport passif. Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes à 2 heures selon les formulations. Il existe un effet de premier passage hépatique peu marqué et sa biodisponibilité absolue par voie orale est voisine de 80 %. Un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption à ce propos, il a été démontré en 1972, que la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil, la position allongée lors de l'administration peuvent ralentir sa cinétique d'absorption. L'âge ne semble pas plus influencer sur sa vitesse d'absorption.

La forme soluble (solution, comprimés effervescents) est absorbée plus rapidement que la forme solide. [6].

• Voie intraveineuse

Le paracétamol peut s'administrer en perfusion intraveineuse de 15 minutes soit sous forme d'une pro-drogue : le propacétamol, soit sous forme de paracétamol. Le propacétamol, sous l'effet d'estérases plasmatiques, libère du paracétamol à raison de 500 mg de paracétamol pour 1 g de propacétamol. Les concentrations maximales de paracétamol sont environ 2 fois supérieures à celles obtenues après la prise de la même dose sous forme de comprimés.

Au-delà de la première heure, les formes orale et intraveineuse fournissent des concentrations plasmatiques identiques, et leurs demi-vies d'élimination sont similaires.

La concentration plasmatique maximale est atteinte dès la fin d'une perfusion sur 15 minutes. [6].

3.2 Solubilité

Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

3.3. La distribution tissulaire et plasmatique

Le paracétamol se répartit relativement uniformément dans les tissus (excepté dans les graisses du fait de sa faible liposolubilité), et avec une concentration au niveau du foie et des reins (le volume apparent de distribution chez l'homme est de 0,9 l/kg) .

Il est diffusé rapidement à travers la barrière hémato-encéphalique et ses concentrations dans le liquide céphalo-rachidien sont proches des concentrations plasmatiques.

3.4. La biotransformation

Le paracétamol est activement métabolisé au niveau du foie sous l'influence du système enzymatique microsomial, Les deux voies hépatiques majeures du catabolisme du paracétamol sont :

- la glycuco-conjugaison qui représente 50% à deux tiers du métabolisme du paracétamol.*

- la sulfo-conjugaison (sulfatation) qui représente 20-40% du métabolisme du paracétamol, est la voie prédominante chez le nouveau-né et le jeune enfant. [6].

3.5. L'élimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée et sulfoconjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

4. Mode d'action et effets thérapeutiques

Le paracétamol est un antalgique et un antipyrétique efficace. L'origine de ces effets est quasiment superposable à celui de l'aspirine et des AINS. En effet, le paracétamol bloque de façon réversible la cyclo-oxygénase et empêche donc la production des prostaglandines responsables de la fièvre (effet antipyrétique central) et de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques (effet antalgique périphérique). Cependant, de façon inattendue, le paracétamol n'est que faiblement anti-inflammatoire (il ne l'est qu'à très fortes doses chez L'animal). La raison de cette inefficacité n'est pas encore totalement élucidée.

Figure 13: variation du pourcentage de dissolution en fonction Du temps Pour le Doliprane (ph1.2)

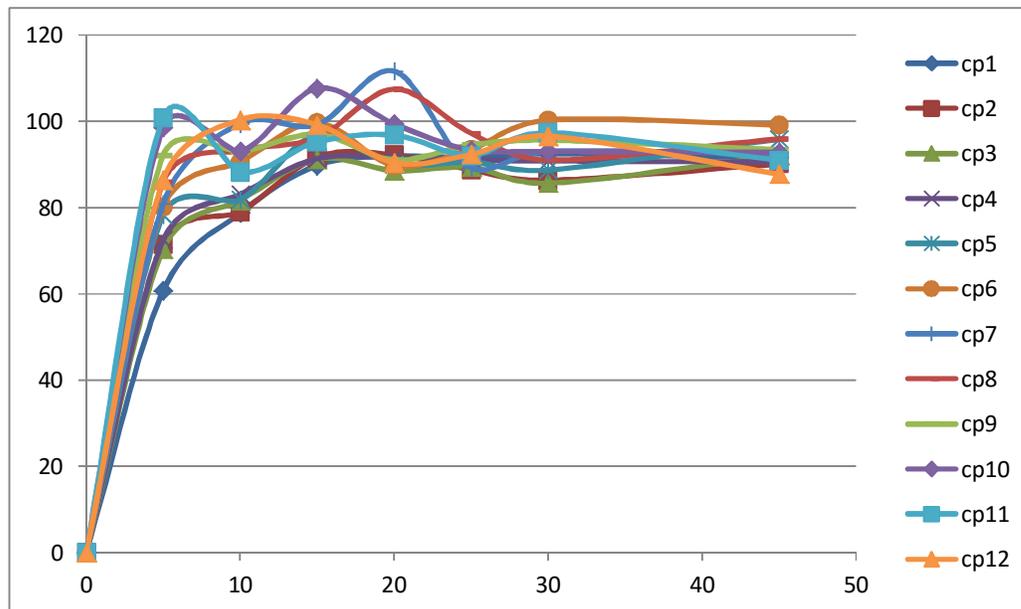


Figure 22 : variation du pourcentage de dissolution en fonction
Du temps du paralgan (ph 6.8)

