

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

**UNIVERSITE BLIDA I**

**Faculté de Technologie**

Département de Génie des Procédés



**MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES DE MASTER PROFESSIONNEL**

en Génie des Procédés

Spécialité : **Pharmacie Industrielle**

Thème

**Étude de la cinétique de dissolution in vitro d'un principe  
actif (Diclofénac sodique) à partir d'une forme sèche à  
libération prolongée : étude comparative entre princeps et  
génériques**

Présenté par : **Mahamat Lol Boukar**

Devant les jurés :

M. HADJ-SADOK A. Maitre de conférences, U. Blida	Président
Mme CHIKH R. Maitre assistante, U. Blida	Examinatrice
M. CHANANE K. Maitre assistant, U. Blida	Examineur
Mme AYACHI N. Maitre assistante, U. Blida	Encadreur

Promotion 2017

# REMERCIEMENTS

Ce mémoire représente pour moi l'aboutissement d'un voyage qui a commencé il y a 5 ans, à l'université SAAD DAHLAB de BLIDA, au département de chimie industrielle. Tout au long du chemin parcouru, j'ai effectué de nombreuses rencontres qui ont fait de ce voyage une expérience riche et chargée en souvenirs inoubliables. Je voudrai à travers ce mémoire remercier toutes ces personnes, cependant leur nombre étant considérable, je ne pourrais les citer toutes sans commettre d'oubli ou d'injustice.

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu pour la force et la patience qu'Il m'a donné pour surmonter toutes les épreuves (bonheurs et malheurs) vécues au cours de ce mémoire. J'accorde une pensée particulière aux membres de ma famille qui, par leurs sacrifices, leur amour et leurs encouragements, ont été à l'origine de la réussite de mon projet. Vous m'avez toujours soutenu dans tous mes objectifs.

J'accorde cependant une pensée particulière à Madame AYACHI N., envers qui j'exprime toute ma reconnaissance pour son soutien, sa générosité et sa présence si rassurante tout au long de mon parcours. J'exprime également mes remerciements aux professeurs qui ont cru en moi depuis ma première année, sans oublier le personnel du service de scolarité de notre département.

J'exprime aussi mes remerciements aux membres du jury qui ont accepté de juger mon travail.

Je suis également très reconnaissant envers le personnel de l'entreprise SAIDAL pour leur précieuse contribution à la réalisation de ce travail.

Sans oublier toutes les personnes avec qui j'ai partagé des moments d'amitié inoubliables, à mes chers camarades de promotion, merci beaucoup.

## RESUMÉ

Durant mon stage pratique effectué au sein du groupe SAIDAL, à l'unité Antibiotical de Médéa, j'ai suivi l'étude de la cinétique de dissolution dans différents milieu de dissolution (acide, alcalin) de deux médicaments générique à libération prolongée, fabriqués en Algérie, et le princeps. La comparaison statistique entre les profils m'a permis de donner un jugement précis et crédible sur l'équivalence thérapeutique du médicament générique au princeps et, par voie de conséquence, la possibilité de l'interchangeabilité entre ces médicaments.

Au terme de notre travail, nous avons pu mettre en évidence l'équivalence biopharmaceutique entre les deux médicaments génériques (Biophenac® gélules LP et Voltum® Cp LP) fabriqués localement en Algérie, qui substituent le médicament princeps, Voltarène® Cp LP, puisqu'il est interdit à l'importation.

Cette étude nous a permis d'apprécier la bioéquivalence in-vitro à différents milieux, acide pH 1,2 et alcalin pH 6,8, de tracer les profils de libération du principe actif à partir des différentes spécialités, de calculer les facteurs de similarité et de différence, f1 et f2, et de conclure sur l'interchangeabilité entre les génériques et le princeps.

## ملخص

إجريت هذه الدراسة في مجموعة مصانع صيدال للمضادات الحيوية بالمدينة، للمقارنة بين نوعين من العقاقير؛ المقلد في الجزائر ويشمل نوعين من العقاقير مقارنة مع الاصل؛ بعد تزويبهما في وسطين مختلفين (حامض؛ قاعدي)؛ المقارنة الإحصائية بين هذه العقاقير المختلفة أعطت حكما واضحا و ذو مصداقية على التكافؤ العلاجي بين العقار الاصلى و التقليد و بالتالي إمكانية تبادل الأدوار بين هذه الأدوية.

في نهاية عملنا تمكنا من تسليط الضوء على التكافؤ الصيدلانية البيولوجية بين العامة (كبسولات LP Biophenac® و LP Voltum®) المصنعة محليا في الجزائر، والتي تحل محل الدواء الاصلى فولتارين® LP بعد حظره من الاستيراد.

هذه الدراسة أوضحت الفروق الحيوية في وسطين مختلفين من الرقم الهيدروجيني (pH) 1,2 و 6,8 للماده الفعالة من حيث التخصصية في التشابه و الاختلاف f1 و f2 و لخصت إمكانية التبادل بين العقاقير الاصلية و التقليدية.

## Summary

During my practical internship with the SAIDAL group, the Antibiotic factory in Médéa, I studied the dissolution kinetics in various dissolution media (acid, alkaline) of two generic sustained-release drugs manufactured in Algeria and the princeps. The statistical comparison between the profiles allowed me to give a precise and credible judgment on the therapeutic equivalence of the generic drug to the princeps and consequently the possibility of the interchangeability between these drugs.

At the end of our work, we were able to demonstrate the biopharmaceutical equivalence between the two generic medicines (Biophenac<sup>®</sup> LP capsules and Voltum<sup>®</sup> Cp LP) manufactured locally in Algeria and which substitute the medicinal product princeps Voltarène<sup>®</sup> Cp LP since it is prohibited on importation.

This study allowed us to evaluate the in vitro bioequivalence at different pH media, acid pH 1,2 and alkaline pH 6,8, to plot the release profiles of the active ingredient from the different specialties, to calculate the similarity and difference factors f1 and f2, and finally conclude on the interchangeability between generics and the princeps.

# SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GÉNÉRALE ..... **Erreur ! Signet non défini.**1

## Étude Bibliographique

Chapitre I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS..... 12

I.1. Définition d'un médicaments ..... 12

I.2. Composition des médicaments..... 12

I.3. Types de médicaments.....12

I.4. Bioéquivalence et Biodisponibilité des médicaments. .... 14

Chapitre II : LES FORMES PHARMACEUTIQUES SÈCHES DÉSTINÉES À LA VOIE ORALE  
.....17

II.1. Introduction.....17

II.2. Rappels galéniques..... 17

Chapitre III : CINÉTIQUE DE DISSOLUTION ..... 23

III.1. Introduction.....23

III.2. Mécanisme de la dissolution.....24

III.3. Facteurs intervenant dans la dissolution.....25

III.4. Comparaison des profils de dissolution.....33

III.5. Conclusion ..... 36

Chapitre IV : INTERCHANGEABILITE ENTRE LES MÉDICAMENTS APPARTENANT À DES  
FORMES PHARMACEUTIQUES DIFFÉRENTES.....37

IV.1. Définition du générique..... **Erreur ! Signet non défini.**

IV.2. Place du marché du générique dans le marché mondial du médicament ..... 37

IV.3. Politique du médicaments en Algérie.....	43
--	----

### Partie Expérimentale

Chapitre V : MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	46
V.1. Présentation de l'entreprise lieu de stage : Groupe SAIDAL.....	46
V.2. Objectifs et problématique.....	48
V.3. Test de dissolution .....	49
V.4. Présentation du diclofénac sodique .....	51
V.5. Matières premières et spécialités pharmaceutiques .....	52
V.6. Appareillage et équipements.....	53
V.7. Méthodes.....	54
Chapitre VI : RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS .....	59
VI.1. Introduction.....	59
VI.2. Test de dissolution dans le milieu pH 1,2 .....	59
VI.3. Test de dissolution dans le milieu pH 6,8 .....	63
Conclusion Générale.....	73

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## Liste des abréviations

**ADPIC** : Accord sur les droits de la propriété intellectuelle liés au commerce

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdien

**AMM** : Autorisation de la mise sur le marché

**ANDA** : Abbreviated New Drug Application.

**ANSM** : Agence national de sécurité du médicament

**BCS** : système de classification biopharmaceutique

**C<sub>v</sub>** : Coefficient de Variance

**DCI** : Dénomination commune internationale

**DO** : Densité Optique

**FDA** : Food and Drug Administration

**INAPI** : L'Institut National Algérien de la Propriété Industrielle

**IVIVC** : corrélation in vitro in vivo

**LP** : Libération prolongée

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PA** : Principe actif

**PEG** : Polyéthylène glycol

**Ph. Eur** : pharmacopée Européenne

**TAP** : Taxe sur la valeur ajoutée

**USP** : United States Pharmacopeia

**UV** : Ultra-Violet

## Liste des figures

<b>Figure II.1</b> : Classification des formes orales sèches.....	22
<b>Figure III.1</b> : 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).....	24
<b>Figure III.2</b> : Processus de dissolution du principe actif.....	25
<b>Figure III.3</b> : Processus de dissolution du principe actif.....	29
<b>Figure V.1</b> : Structure chimique du diclofénac sodique .....	42
<b>Figure VI.1</b> : Profil de libération de Biofenac®, Voltum® et Voltarène® .....	62
<b>Figure VI.2</b> : Cinétique de dissolution du princeps .....	68
<b>Figure VI.3</b> : Cinétique de dissolution du générique Biofenac®.....	69
<b>Figure VI.4</b> : Cinétique de dissolution du générique Voltum®.....	70
<b>Figure VI.5</b> : Profils de libération de Voltarène®, Biofenac® et Voltum®.....	71



## Liste des tableaux

<b>Tableau III.1</b> : Taux de dissolution du sulfathiazol et du phénobarbital sous forme acide et leurs sels.....	26
<b>Tableau III.2</b> : Système de classification biopharmaceutique (BCS) .....	34
<b>Tableau IV.1</b> : Taux de substitution.....	39
<b>Tableau V.1</b> : Renseignements sur les médicaments utilisés contenant du diclofénac .....	52
<b>Tableau V.2</b> : Réactifs utilisés.....	53
<b>Tableau V.3</b> : Appareillages utilisés dans l'étude.....	54
<b>Tableau V.4</b> : Milieux de dissolution utilisés et milieu gastrique simulé .....	55
<b>Tableau VI.1</b> : Poids moyens des comprimés et gélules.....	59
<b>Tableaux VI.2</b> : Conditions spectroscopiques UV.....	60
<b>Tableau VI.3</b> : Absorbance au bout de 2 h du point de prélèvement en milieu acide pH 1,2 .....	60
<b>Tableau VI.4</b> : Résultats du test de dissolution au bout de 2 h (%).....	61
<b>Tableau VI.5</b> : Cinétique de dissolution du princeps Voltarène® .....	61
<b>Tableau VI.6</b> : Facteurs de similarité et de différence.....	62
<b>Tableau VI.7</b> : Poids unitaire des comprimés des trois spécialités.....	63
<b>Tableau VI.8</b> : Conditions de l'analyse spectroscopique UV.....	64
<b>Tableau VI.9</b> : Absorbance des différents prélèvements du Biofenac® .....	65
<b>Tableau VI.10</b> : Absorbance des différents prélèvements du Voltum® .....	65
<b>Tableau VI.11</b> : Absorbance des différents prélèvements du Voltarène® .....	66
<b>Tableau VI.12</b> : Résultat du test de dissolution des comprimés du princeps (Voltarène) (%).....	66

<b>Tableau VI.13</b> : Résultats du test de dissolution des comprimés du générique Biofenac <sup>®</sup> 5%)	67
<b>Tableau VI.14</b> : Résultat du test de dissolution des gélules du générique par spectrophotométrie UV pour le Voltum <sup>®</sup>	67
<b>Tableau VI.15</b> : Cinétique de dissolution des comprimés du princeps (Voltarène <sup>®</sup> )	68
<b>Tableau VI.16</b> : Cinétique de dissolution du générique Biofenac <sup>®</sup>	69
<b>Tableau VI.17</b> : Cinétique de dissolution du générique Voltum <sup>®</sup>	70
<b>Tableau VI.18</b> : Facteurs de similarité et de différence.	71

## **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

L'absorption des médicaments à partir d'une forme galénique, après administration par voie orale dépend de la libération du principe actif du produit pharmaceutique, la dissolution du principe actif dans les conditions physiologiques, et la perméabilité du site d'absorption située dans le tractus gastro-intestinal. En raison du caractère critique des deux premières étapes, la dissolution *in vitro* est pertinente pour la prédiction de la performance *in vivo* [1].

Au cours de ces dernières années, l'essai de dissolution a attiré plus d'attention par l'industrie pharmaceutique et par les autorités de réglementation [2]. Il est une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation des produits. Ces tests ont subi beaucoup d'améliorations, et ils sont utilisés comme un outil critique pour le contrôle qualité afin de garantir la performance des lots de production, la sélection de la formulation au cours du développement, et ils permettent aussi de former une idée sur la biodisponibilité d'un médicament [3].

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la cinétique de dissolution d'un principe actif à partir d'une forme galénique comprimée à libération prolongée appartenant à deux produits génériques fabriqués en Algérie et de comparer les paramètres des profils de dissolution  $f_1$  et  $f_2$  (facteur de similarité et facteur de différence), obtenus à une spécialité de référence, et ce à différents milieux, pH acide 1,2 et milieu tampon phosphate pH 6,8. Ce qui va nous permettre de statuer sur l'équivalence thérapeutique des deux génériques au princeps et argumenter le droit de substitution des génériques.

Ce travail est réparti en deux parties, une théorique qui traite brièvement en quatre chapitres : des généralités sur les médicaments, des formes pharmaceutiques sèches destinées à la voie orales, de la cinétique de dissolution et enfin de l'interchangeabilité entre les médicaments appartenant à des formes pharmaceutiques différentes ; et une partie pratique, réalisée au sein du laboratoire pharmaceutique SAIDAL de MEDEA, qui décrit les méthodes utilisées pour réaliser la cinétique de dissolution de diclofénac LP 100 mg ainsi que les résultats et leurs discussions.

# **Étude Bibliographique**

**Chapitre I : GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS****I.1. 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 [4].

**I.2. 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.

**I.2.1. 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 des conditions physiologiques du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

**I.2.2. 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.

**I.3. Types de médicaments**

Il existe deux types de médicaments : princeps et les génériques

**I.3.1. 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 ».

**I.3.2. Médicament générique****I.3.2.1. 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. [5]

**I.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.

**I.3.2.3. 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.
- ✓ 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.

**I.3.2.4. 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.

**I.4. Bioéquivalence et Biodisponibilité des médicaments.****I.4.1. 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 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. [6].

#### **I.4.2. 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 [7]

##### **Définition européenne**

Deux médicaments sont dits bio équivalents 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 [7].

#### **I.4.3. Biodisponibilité**

##### **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. [7].



**Etapas conditionnant la biodisponibilité**

La désintégration de la forme pharmaceutique et surtout la dissolution du principe actif sont les deux paramètres qui conditionnent la résorption des médicaments. Il convient en outre de tenir compte des rapports des vitesses de résorption et de dissolution. Si cette dernière est plus grande que la vitesse de résorption, elle n'interviendra pas dans la biodisponibilité. Par contre si la vitesse de dissolution est plus faible que la vitesse de résorption, elle sera le facteur limitant la résorption et, ainsi, le premier facteur déterminant la biodisponibilité. La vitesse de dissolution est donc un paramètre essentiel dont la mesure par des tests in vitro est nécessaire. Parmi les tests de dissolution qui ont été proposés, le plus utilisé est celui de la mesure du temps nécessaire de dissolution dans des conditions standardisées. [8]. La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

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

**Chapitre II : LES FORMES PHARMACEUTIQUES SÈCHES DESTINÉES À LA VOIE ORALE**

**II.1. Introduction**

Les formes orales sèches sont des formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale. On distingue parmi les formes orales sèches : les comprimés, les capsules, les granulés et les poudres orales.

**II.2. Rappels de galénique**

**II.2.1. Les comprimés**

Les comprimés sont des formes pharmaceutiques sèches contenant une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) [9]. Les comprimés sont généralement destinés à la voie orale. On distingue plusieurs catégories de comprimés : Les comprimés nus ou non enrobés, les comprimés enrobés, les comprimés effervescents, les comprimés solubles, les comprimés dispersibles, les comprimés orodispersibles, les comprimés gastro-résistants, les comprimés à libération modifiée, les comprimés à utiliser dans la cavité buccale et les lyophilisats oraux.

Les comprimés peuvent être classés en deux catégories, selon le type de libération : Les comprimés à libération conventionnelle et les comprimés à libération modifiée

**II.2.1.1. Comprimés à libération conventionnelle**

Les formes à libération conventionnelle (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques.

**A/ Les comprimés nus ou non enrobés**

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement [9]. Les premiers résultent d'une seule compression, les autres de compressions successives. Ils peuvent être de formes très diverses, sécables ou non. Ils se désagrègent rapidement.

**B/ Les comprimés enrobés**

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives [9].

Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé. Un comprimé dragéifié, quant à lui, est enrobé avec du sucre. L'enrobage permet : de masquer un goût (amertume) ou une odeur désagréable de certains principes actifs et ainsi faciliter leur administration et améliorer l'observance ; de protéger certains principes actifs sensibles de la lumière, de l'air ou de l'humidité, de prévenir certaines incompatibilités.

Le temps de désagrégation est plus long que celui des comprimés nus, et dépend du type d'enrobage : inférieur à 30 minutes pour les comprimés pelliculés et inférieur à 60 minutes pour les comprimés dragéifiés.

**II.2.1.2. Comprimés à libération modifiée**

Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s) [9].

Ce sont des préparations dont la vitesse de libération du (ou des) principe(s) actif(s) est inférieure ou supérieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie.

**A/ Les comprimés à libération prolongée (forme LP)**

La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial : inclusion des particules de principe actif dans un excipient

## **Chapitre II: Les formes Pharmaceutiques sèches destinées à la voie orale**

insoluble dans les liquides de l'organisme, enrobage de chaque particule d'un film plus ou moins perméable. Des particules différemment enrobées peuvent être séparées dans des comprimés multicouches. Ces comprimés sont très nombreux et sont classés principalement en deux catégories : les comprimés à libération séquentielle : la dose unitaire totale de principe actif est ainsi divisée en fractions libérant la substance active à des temps différents (exemple : comprimés à double noyau, comprimés multicouches, etc.) ; les formes à libération continue : la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération (exemple : comprimé matriciel, comprimé osmotique...).

Il s'agit de préparations dont la vitesse de libération de la substance active est inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La dose de principe actif total y est toujours plus élevée que dans une forme à libération conventionnelle. La vitesse de libération plus lente, a pour but d'obtenir une concentration en principe actif la plus constante possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administration. La difficulté est grande car cette concentration en principe actif doit toujours être comprise entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité.

### **B/ Les comprimés à libération retardée**

Les comprimés à libération retardée sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie.

C'est le cas notamment des comprimés gastro résistants. Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ces comprimés sont généralement obtenus en les recouvrant d'un enrobage gastro résistant (acétophtalate de cellulose en solution à 15% dans l'acétone, alcool éthylique ou isopropylique). Ils sont généralement utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac ou pour protéger certains principes actifs sensibles à l'acidité des sucs digestifs.

### **C/ Les comprimés à libération accélérée**

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle destinée à la même voie d'administration. Elles sont généralement administrées après mise en solution.

✓ **Les comprimés effervescents**

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration, en donnant une boisson gazeuse [9]. Le but de ces comprimés est de faciliter la prise ou l'absorption. Ils sont utilisés pour administrer des principes actifs dont on souhaite une action rapide.

✓ **Les comprimés solubles**

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration [9]. La solution peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

✓ **Les comprimés dispersibles**

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène [9].

✓ **Les comprimés orodispersibles**

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés [9].

✓ **Les lyophilisats oraux**

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration [9].

**II.2.1.3. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale**

Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont le plus souvent des comprimés non enrobés. Leur formule est établie de façon à permettre une libération lente et une action locale de la ou des substances actives, ou la libération et l'absorption de la (ou des) substance(s) active(s) dans une partie définie de la cavité buccale [9].

**II.2.2. Les capsules**

Les capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de substance active [9]. Les capsules sont généralement destinées à l'administration par voie orale. L'enveloppe est à base de gélatine ou d'autres substances dont la consistance peut être adaptée par addition, par exemple, de glycérol ou de sorbitol. Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse. Plusieurs catégories de capsules peuvent être distinguées : les capsules à enveloppe dure ou gélules, les capsules à enveloppe molle, les capsules à libération modifiée, les capsules gastro résistantes.

**II.2.2.1. Capsule à enveloppe dure ou gélule**

Les capsules à enveloppe dure ou gélules comportent une enveloppe préfabriquée constituée de deux parties cylindriques ouvertes à une extrémité et dont le fond est hémisphérique [9]. Le principe actif, généralement sous forme solide (poudre ou granulés), est introduit dans l'une des deux parties, puis la seconde est emboîtée sur la première.

**II.2.2.2. Capsule à enveloppe molle**

Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celles des capsules à enveloppe dure. L'enveloppe ne comporte qu'une partie et présente des formes variées [9].

**II.2.2.3. Capsule à libération modifiée**

Les capsules à libération modifiée sont des capsules à enveloppe dure ou molle, dont le contenu ou l'enveloppe sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la (ou des) substance(s) active(s) [9]. Les capsules à libération modifiée comprennent les capsules à libération prolongée et à libération retardée.

**II.2.2.4. Capsule gastro résistante**

Les capsules gastro résistantes sont des capsules à libération retardée destinées à résister au suc gastrique et à libérer la (ou les) substance(s) active(s) dans le suc intestinal. Elles sont généralement préparées en remplissant des capsules avec des granulés ou des

## Chapitre II: Les formes Pharmaceutiques sèches destinées à la voie orale

particules déjà recouverts d'un enrobage gastro résistant, ou dans certains cas en recouvrant des capsules dures ou molles d'une enveloppe gastro résistante (capsules entériques) [9].

Les différentes formes orales sèches précédemment décrites sont regroupées dans l'organigramme.

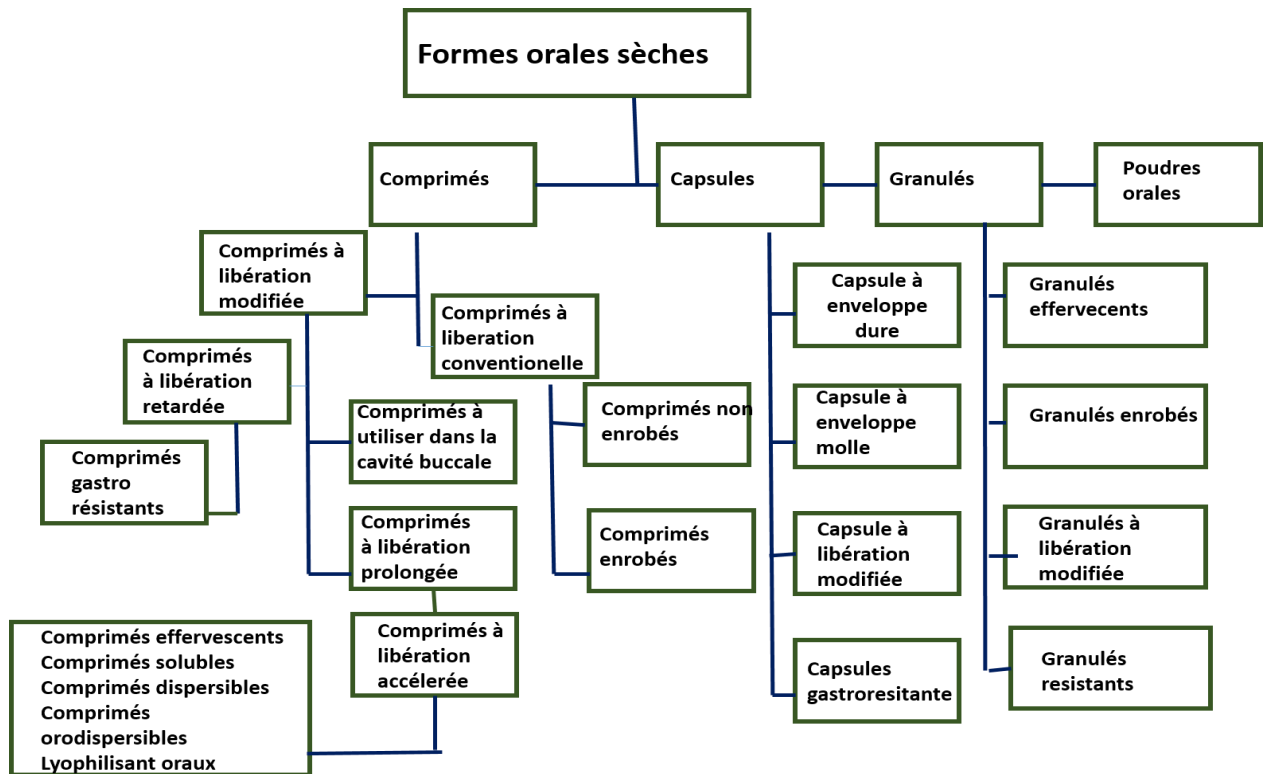


Figure II.1 : Classification des formes orales sèches [9]

**Chapitre III : CINÉTIQUE DE DISSOLUTION****III.1. Introduction**

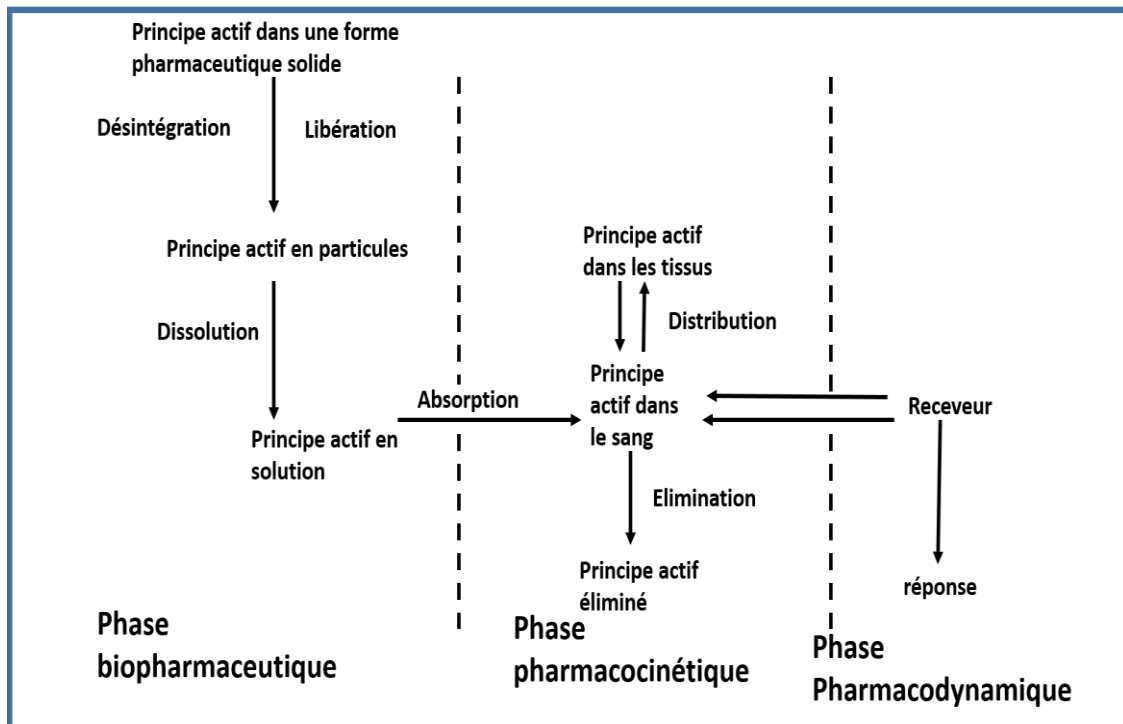
Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Le principe actif doit franchir plusieurs étapes entre le moment de son administration et celui de l'obtention de l'effet. Ces étapes sont groupées en trois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

La dissolution tient un très grand rôle dans la préparation de nombreuses formes pharmaceutiques, et est d'une importance primordiale pour la biodisponibilité des médicaments quelle que soit la voie d'administration dans l'organisme. La dissolution consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Le résultat de l'opération est appelé solution (phase unique homogène) qui est donc constituée par le soluté (ensemble des substances dissoutes) et par le solvant [13].

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle qualité [16-17].

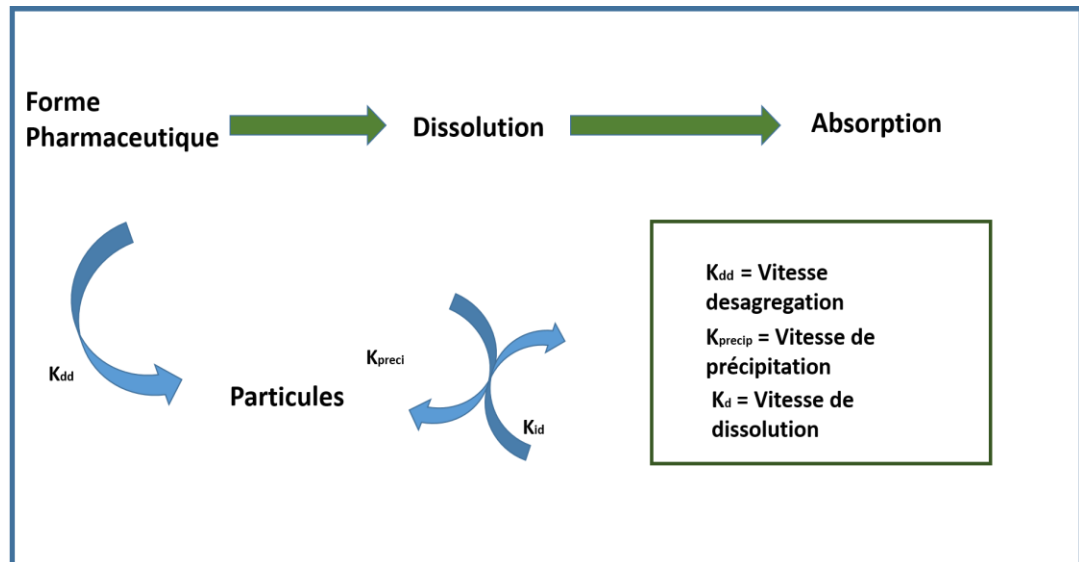




**Figure III.1 :** Représentation schématique des divers aspects de la mise à disposition (phase biopharmaceutique), du devenir d'un principe actif dans l'organisme (phase pharmacocinétique) et de la réponse pharmacologique (phase pharmacodynamique).[13]

### III.2. Mécanisme de la dissolution

Le test de dissolution détermine la quantité cumulée du principe actif dissout en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives. Premièrement la libération du principe actif de la forme galénique (désintégration), suivie par la dissolution (solubilisation des particules libérées dans le milieu de dissolution) comme il est montré dans la figure III.2 [20].



**Figure III.2 :** Processus de dissolution du principe actif [20]

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

Lors de la deuxième étape de dissolution les propriétés physico-chimiques du principe actif, comme sa forme chimique (par exemple : sel, acide libre ou base libre) et la forme physique (par exemple : amorphe ou cristalline) jouent un rôle important lors de la solubilisation des particules [20].

### **III.3. Facteurs intervenant dans la dissolution**

#### **III.3.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule**

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

**III.3.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité****A/ Nature chimique de la molécule**

La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre), les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyl éther, acétate d'éthyle) [13].

**B/ pH du milieu de dissolution**

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est 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 hydrogènes 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, comme l'illustre l'exemple du sulfathiazole et du phénobarbital dans le tableau III.1 [21].

**Tableau III.1** : Taux de dissolution du sulfathiazol et du phénobarbital sous forme acide et leurs sels [21].

Molécule sous forme acide et son sel	pKa	Taux de dissolution (mg/100min/cm <sup>2</sup> )	
		pH 1,2	pH 9,0
Sulfathiazole	7,3	< 0,1	8,5
Sodium sulfathiazole	7,3	550	1300
Phénobarbital	7,4	0,24	22
Phénobarbital sodium	7,4	200	1430

**C/ Température**

Selon l'équation 1 de Stokes le coefficient de diffusion D d'une molécule en solution, dépend de la température T [23] :

$$D = \frac{kT}{6\mu\pi r} \quad (1)$$

Avec K est la constante de Boltzman ( $k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$ ),  $\eta$  (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et  $(6\eta\pi r)$  est la force de Stokes d'une molécule sphérique.

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 [13-23].

**D/ Polymorphisme**

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide d'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 celle présentée par la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCl 0,1N) à  $25^\circ\text{C}$ , la forme amorphe de la novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme  $\beta$ -polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes [22-23].

**III.3.1.2. Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution**

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution [24]. 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 [13].

La vitesse de dissolution peut être donnée par la formule de Noyes et Whitney telle qu'illustrée par l'équation 2 [13-16-22-24] :

$$\frac{dC}{dt} = KS (C_s - C_t) \quad (2)$$

Avec  $dC/dt$  est la vitesse de dissolution,  $S$  est la surface de contact solide liquide,  $C_s$  est la concentration de 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 les conditions Sink.

#### **A/ Taille des particules et surface de contact**

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [22].

#### **B/ Vitesse d'agitation**

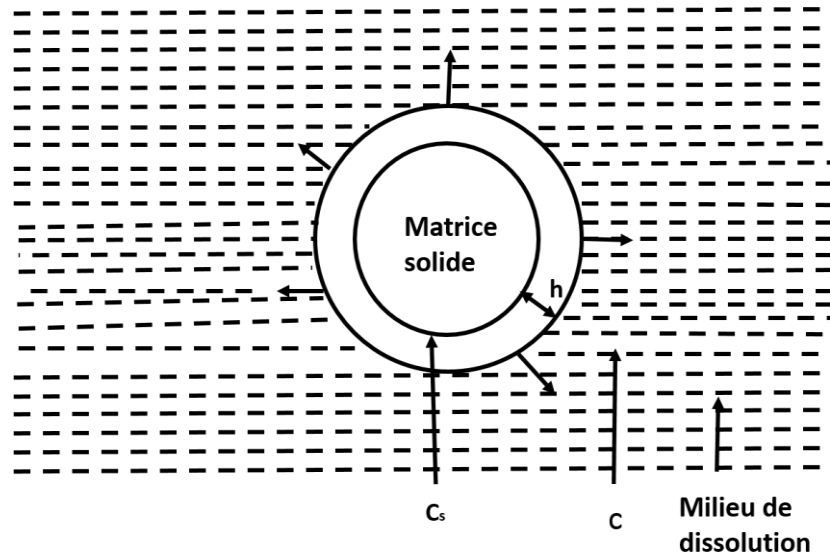
L'épaisseur de la couche de diffusion du milieu de dissolution à l'intérieur de la substance solide est inversement proportionnelle à la vitesse d'agitation. L'agitation accélère la dissolution en renouvelant le liquide à l'interface [23].

#### **C/ Viscosité du milieu de dissolution**

Selon la loi de Fick, représentée par l'équation [23]:

$$K = \frac{D}{hV} \quad (3)$$

Avec  $D$  est le coefficient de diffusion,  $h$  est l'épaisseur de la couche de diffusion comme l'illustre la figure III.3,  $V$  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 [13].



**Figure III.3** : Processus de dissolution du principe actif [13]

#### D/ Tension superficielle

Les agents de surface ou tensioactifs ont un effet significatif sur la vitesse de dissolution des formes solides. Les surfactants abaissent l'angle de contact entre la forme solide et le milieu de dissolution, et par conséquent ils améliorent la pénétration du solvant [22-23].

#### E/ Conditions Sink

La modification de l'équation (2) en incluant la loi de diffusion (loi de Fick), avec  $D$  le coefficient de diffusion, ( $h$ ) est l'épaisseur de la couche de diffusion et ( $V$ ) le volume du milieu de dissolution donne l'équation suivante [22] :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_2DS}{Vh} (C_S - Ct) \quad (4)$$

$K_2$  est la constante de la vitesse de dissolution, elle caractérise chaque composé chimique. A partir de l'équation 4, il est clair que la vitesse de dissolution est directement proportionnelle au gradient de concentration. Le gradient de concentration peut être augmenté en réduisant la concentration du principe actif dans le milieu de dissolution. In vivo le principe actif est absorbé instantanément au moment de sa libération de la forme solide de telle manière à maintenir le gradient de concentration cette condition est appelé condition Sink [22].

Supposant qu'on travaille sous condition Sink, le  $C_S \gg C$ , l'équation (4) devient [22]:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{K_2DS}{Vh} C_S \quad (5)$$

Comme  $C_S$  et  $D$  de l'équation (5) sont constants donc l'équation (5) devient :

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2DS}{Vh} \quad (6)$$

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 obtenus par :

- L'augmentation du volume du milieu de dissolution.
- L'augmentation de la solubilité du principe actif.

- Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale.
- L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout [22].

### **III.3.2. 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 [25].

#### **A/ 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 [25].

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 [22].

#### **B/ Délitants ou désintégrants**

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 [25].

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 [22-23].

#### **C/ 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), la gélatine, etc.) [25].



Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [22].

#### **D/ 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) [25].

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution [22].

### **III.3.3. Facteurs liés aux processus de fabrication**

#### **A/ La méthode de granulation**

La vitesse de dissolution des substances peu soluble augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité de 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 [22].

#### **B/ 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 [22].

**III.4. Comparaison des profils de dissolution in vitro**

Les études de bioéquivalence in vivo sont des essais qui évaluent l'équivalence entre une formulation d'essai et une formulation de référence, basés sur le taux et l'étendue de l'absorption du médicament chez l'homme sans réellement effectuer des essais cliniques pour garantir l'efficacité similaire et la sécurité. L'hypothèse fondamentale de la bioéquivalence implique que les formulations soient thérapeutiquement équivalentes. Après que le médicament ait été approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps [26].

Pour prédire la probabilité de parvenir à un succès dans la corrélation in vitro in vivo (IVIVC), la FDA a développé un système de classification biopharmaceutique (BCS) qui se base sur la solubilité du principe actif (haute ou basse), sa perméabilité intestinale (haute ou basse) ainsi que sa dissolution comme il est montré dans le tableau III.2 [19-21-23-24-25-26-27].

Les 4 classes basées sur la BCS sont les suivantes :

Classe I : solubilité élevée- perméabilité élevée

Classe II : faible solubilité- perméabilité élevée

Classe III : solubilité élevée-faible perméabilité

Classe IV : solubilité faible-faible perméabilité

Tableau III.2 : Système de classification biopharmaceutique (BCS) [19]

Conditions	Commentaire
Solubilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute solubilité si la plus grande dose est soluble dans 250 mL d'un milieu aqueux, et dans un intervalle de pH de 1 à 8.
Dissolution	Un médicament à libération rapide est considéré comme à dissolution rapide quand la quantité dissoute pendant 30 min n'est pas inférieure à 85% avec l'appareil I de l'USP à 100 tr/min (ou l'appareil II à 50 tr/min) dans un volume de 900 mL.
Perméabilité	Une substance médicamenteuse est considérée à haute perméabilité quand l'absorption de la dose administrée chez l'homme est supérieure à 90%.
Les milieux inclus : milieu acide 0,1 N ou tampon à pH 4,5 : simulation du fluide gastrique avec enzymes selon USP (United States Pharmacopeia). tampon pH 6,8 : simulation du fluide intestinal avec enzymes selon USP.	

#### III.4.1. Méthodes de comparaison

Voici quelques méthodes pour la comparaison des profils de dissolution :

- Approches statistiques,
- Méthode modèle dépendant,
- Méthode modèle indépendant

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évalue l'hypothèse que les deux profils sont statistiquement semblables. La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération dans différentes conditions expérimentales. La méthode modèle dépendant

peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique, tandis que la méthode modèle indépendant qui nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles de deux profils. Ces deux facteurs sont, le facteur de différence  $f_1$  et le facteur de similarité  $f_2$ , ont été adoptées par les organismes de réglementation, et ont été inclus dans les lignes directrices pour le contrôle qualité des essais de dissolution [28].

Le facteur de différence  $f_1$  mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le  $f_1$  peut être déterminé par l'équation 8[28] :

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \quad (8)$$

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

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

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

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

La fourchette acceptable du  $f_1$  est [0-15] et du  $f_2$  est [50-100]. Du point de vue technique, les recommandations suivantes sont indiquées dans les lignes directrices de la FDA pour le calcul de  $f_1$  et  $f_2$  [28] :

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

**III.5. Conclusion**

Les industries pharmaceutiques et les organisations réglementaires ont fait tous les efforts dans le développement des tests de dissolution qui réunissent au moins deux objectifs : un outil de contrôle qualité pour assurer de façon continue la conformité des lots ; et l'établissement de la corrélation in vitro in vivo qui est bénéfique pour prédire la biodisponibilité des produits, réduire ainsi les études nécessaires sur l'homme et donc d'accélérer le développement des médicaments [29].

Afin d'évaluer et de prévoir la dissolution d'un comprimé in vivo, les essais de dissolution in vitro devrait imiter autant que possible les conditions physiologiques. Récemment, l'attention a été accordée au développement des modèles simulant la dissolution dans le tractus gastro-intestinal supérieur, tels que la vidange gastrique, et la composition du milieu de dissolution.

De plus, des tests de dissolution qui simulent l'écoulement du système gastro-intestinal et les conditions in vivo ont été développées à fin de mieux prévoir la dissolution in vivo. Malgré ces efforts et certains progrès, des difficultés et des défis énormes restent encore à prélever pour prédire véritablement la dissolution dans les conditions physiologiques selon les comportements de la dissolution in vitro [30].

## **Chapitre IV : INTERCHANGEABILITE ENTRE LES MÉDICAMENTS APPARTENANT À DES FORMES PHARMACEUTIQUES DIFFÉRENTES**

### **IV.1. Définition du générique**

La première définition du générique a été rédigée par la Commission de la concurrence, il s'agit de la décision du 21 mai 1981. À l'époque celle-ci était encore assez vague et le médicament générique était considéré comme une copie.

« On entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabriquant ».

### **IV.2. Place du marché du générique dans le marché mondial du médicament**

Concernant le marché du générique, il est très difficile d'estimer et d'évaluer le marché mondial car, il n'est pas possible de comparer directement le développement des génériques entre les différents pays. En effet, chaque pays possède sa propre définition du générique, même à l'intérieur de l'Union Européenne, il existe des variations nationales de cette définition.

Pour exemple, en France, un médicament générique est une copie d'un médicament princeps inscrit au répertoire des groupes génériques. En Allemagne, les médicaments génériques correspondent à l'ensemble des médicaments dont le brevet a expiré, ce qui inclut les copies des princeps comme les princeps eux-mêmes.

Il est cependant possible de définir les principaux marchés mondiaux que sont : Les

États-Unis, l'Allemagne, la France, la Grande-Bretagne, le Canada, l'Italie, l'Espagne et le Japon. À eux 8, ils représentent 84 % des ventes mondiales.

Afin de comparer la consommation des génériques dans les différents pays, IMS Health adopte une définition plus large du générique que celle admise en France en intégrant tous les médicaments non protégés par un brevet (« off patent »), définition retenue en Allemagne.

#### **IV.2.1. Règlementation selon la FDA ; les États-Unis, premier de la classe**

Les États-Unis pèsent pour près de 40% du marché du médicament mondial, et constituent également le premier marché mondial du générique (en valeur comme en volume) avec 42 % des ventes.

La raison de cette croissance du marché du générique aux États-Unis est liée, en partie, au fait qu'il s'agit d'un marché mature. Il s'est développé très tôt, et dans un environnement extrêmement concurrentiel.

En effet, le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens dès 1978, soit près de 20 ans avant la France. Ces derniers bénéficient également d'une incitation financière à la délivrance des génériques.

Aux États-Unis, les pharmaciens ne sont pas les seuls acteurs du système, les assureurs privés incitent également les médecins à prescrire en DCI, favorisant la délivrance des génériques. Ainsi, en 2011, 75% des prescriptions comportaient des génériques. Aujourd'hui ce chiffre avoisine même les 80%.

En 1984, l'adoption du « Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 », article de loi définissant les règles de concurrence entre princeps et génériques, a grandement contribué au développement de ces derniers.

Cette loi (toujours en vigueur) autorise un laboratoire générique à déposer la demande d'enregistrement avant la date d'expiration du brevet du princeps afin d'être présent sur le marché dès le jour de la perte du brevet.

De plus, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché envoyé à la Food and Drug Administration (FDA équivalent de l'EMA) est allégé et ne comporte que des études de bioéquivalence, cette procédure est appelé "ANDA" signifiant « Abbreviated New Drug Application ».

À noter toutefois que dans certains états, la substitution générique n'est possible que sur autorisation du prescripteur. Ce dernier peut refuser la substitution s'il estime qu'il existe des différences entre le générique et le médicament de marque (ce que l'on retrouve en France avec la mention « NS »). et, dans certains états, le pharmacien doit recueillir le consentement du patient pour pouvoir substituer le générique.

Concernant le prix des médicaments, il est intéressant de noter que celui des génériques est en moyenne 80 % à 85 % moins cher que celui de leur médicament de référence.

Au final, ces règles sont relativement proches de celles que l'on trouve dans le marché des médicaments génériques en Europe.

**IV.2.2. La réglementation Européenne : l'Europe en ordre dispersé**

La généralisation du TPCG et l'augmentation des objectifs de substitution

Jusqu'en 2008, les objectifs de substitution ont été atteints tous les ans (tableau IV.1). Puis, le taux de substitution a connu une forte baisse, perdant dix points entre 2008 et 2010. À la suite du constat de cet essoufflement, l'Assurance Maladie a relancé et généralisé le dispositif « Tiers Payant Contre Génériques » à l'ensemble du territoire français.

L'accord conventionnel conclu en avril 2012 entre l'Assurance Maladie et les représentants des pharmaciens d'officines pour redynamiser la substitution des génériques, a permis, en six mois, d'enregistrer un bond de près de 12 points du taux de substitution générique. Celui-ci était de 71,7 % en avril 2012, il a atteint les 83,6 % fin 2012.

**Tableau IV.1 : Taux de substitution**

<b>Année</b>	<b>Objectifs de substitution (%)</b>	<b>Taux atteint (%)</b>
2006	70	70,0
2007	80,0	81,7
2008	82,9	82,0
2009	82,0	77,2
2010	80,0	78,9
2011	80,0	76,3
2012	85,0	83,7



**IV.2.3. La substitution : le droit et les règles selon L'ANSM en Europe**

Afin de favoriser le développement des génériques, le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens.

Ainsi, depuis 1999, chaque pharmacien « peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention express portée sur la prescription » [21].

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

Le médecin est encouragé à prescrire au sein du répertoire des génériques. Pour autant, le médecin connaît son patient et sa pathologie. Il peut juger que pour des raisons particulières tenant à un patient donné, la substitution par un générique doit être évitée (par exemple en cas d'allergie connue à un excipient particulier ou de traitement délicat à équilibrer).

Le pharmacien est le principal acteur de la diffusion des génériques. Il est autorisé à substituer selon les règles précises fixées par le législateur : la spécialité délivrée par substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite ; le médecin ne doit pas s'être opposé à la substitution par l'apposition de la mention « Non substituable » sur l'ordonnance ; la substitution ne doit pas entraîner de dépense supplémentaire pour l'Assurance maladie.

Le pharmacien doit indiquer sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué. Ceci pour limiter le risque de confusion par le patient. Bien que fortement incité à délivrer des médicaments génériques, le pharmacien peut choisir de ne pas effectuer de substitution s'il estime que le changement peut influencer sur la qualité des soins délivrés au patient (par exemple chez un patient âgé et poly-médicamenté).

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

Les règles de la substitution figurent dans le préambule du répertoire des génériques [22].

Les exigences en matière de qualité, sécurité et efficacité sont contenues dans le dossier d'AMM du médicament générique.

Comme pour toute spécialité pharmaceutique, l'ANSM est chargée de l'évaluation des spécialités génériques.

Et, comme pour toute spécialité pharmaceutique, une spécialité générique doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par le Directeur général de l'Agence.

L'AMM des médicaments génériques repose sur la même méthode d'évaluation que celle appliquée à l'ensemble des médicaments. En conséquence, la demande d'AMM des médicaments génériques doit être documentée par toutes les données qui permettent d'évaluer et de garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité d'emploi.

Ainsi, la demande d'AMM pour un médicament générique comprend :

- un dossier pharmaceutique qui comporte toutes les données apportant la preuve de la qualité du médicament ;
- un dossier biopharmaceutique qui comporte toutes les données apportant la preuve de la bioéquivalence du générique par rapport à la spécialité de référence.

#### **IV.2.4. Dossier pharmaceutique**

Les médicaments génériques contiennent des substances actives connues ou existantes. L'évaluation du dossier pharmaceutique est toutefois basée sur les mêmes principes et exigences en vigueur que ceux appliqués aux principes actifs nouveaux et aux spécialités de référence. Elle a pour objectif de s'assurer que le demandeur d'AMM est capable de fabriquer un produit de qualité constante répondant à l'état actuel de l'art.

L'évaluation du dossier pharmaceutique s'appuie sur des référentiels qui sont les recommandations des lignes directrices de l'Agence Européenne des Médicaments et sur les monographies de la Pharmacopée Européenne.

Les exigences de ces référentiels sont les mêmes pour les spécialités de référence et les spécialités génériques.

Tout écart doit être dûment justifié par le demandeur.

En plus de la démonstration de la qualité même du médicament générique, la similarité entre le produit générique et le produit de référence doit aussi être documentée dans le dossier pharmaceutique du produit générique. Quelques aspects essentiels sont présentés ci-dessous.

Le médicament générique doit répondre à la même composition qualitative et quantitative en substance active que le produit de référence. En particulier, pour les substances actives de structure complexe, la similarité de la structure avec celle du produit de référence doit être démontrée par des tests physicochimiques appropriés. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité.

Les caractéristiques physico-chimiques des substances actives pouvant affecter la biodisponibilité du produit, comme le polymorphisme et la granulométrie, doivent être discutées. Des contrôles adaptés de ces caractéristiques doivent être proposés lorsqu'elles sont critiques et les spécifications adéquates pour le contrôle doivent être définies.

Des études de similarité avec la spécialité de référence sont requises sur le produit générique, notamment sur les aspects pouvant affecter la libération ou la mise à disposition de la substance active.

Ainsi, à titre d'exemple, pour les formes solides orales, en complément des études de bioéquivalence, la similarité des profils de dissolution in-vitro du produit générique et de la spécialité de référence doit être démontrée dans des milieux de dissolution appropriés simulant les milieux physiologiques. De plus, des normes adéquates de dissolution in-vitro sont fixées pour le contrôle qualité du produit dans un milieu de dissolution discriminant.

Pour les solutions, les suspensions et les émulsions, les caractéristiques physico-chimiques pouvant impacter la biodisponibilité sont comparées (composition excipiendaire, pH, viscosité, distribution granulométrique, propriétés de surface, etc.).

Pour les préparations semi-solides pour application cutanée, la composition excipiendaire de la référence et du générique sont comparées ainsi que les caractéristiques physico-chimiques, pharmaceutiques et rhéologiques. Toute différence doit être argumentée en termes d'impact sur la sécurité et l'efficacité. Des études comparatives in vivo de diffusion du principe actif sont également exigées.

De même que pour un nouveau produit, le développement d'un produit générique doit être optimisé de manière à réduire les impuretés à des taux les plus bas possibles. Dans tous

les cas, le demandeur d'AMM du médicament générique doit démontrer que son produit présente un profil d'impuretés qualitativement et quantitativement similaire à celui du produit de référence. Si une nouvelle impureté est présente dans le produit générique ou si le taux d'une impureté est significativement supérieur à celui observé dans le produit de référence, ces différences doivent être justifiées par le demandeur de l'AMM. Il doit ainsi démontrer que le profil d'impuretés de son produit est qualifié sur un plan toxicologique et que la sécurité d'utilisation n'est pas affectée.

En résumé, le dossier pharmaceutique doit réunir tous les éléments permettant de justifier de la qualité du médicament (origine et spécifications des matières premières, méthodes de fabrication et de contrôle du produit fini), la reproductibilité de cette qualité d'un lot à l'autre (validation des méthodes de fabrication et de contrôle) et le maintien de cette qualité (études de stabilité). En outre, le développement pharmaceutique du médicament générique doit justifier de la similarité du médicament générique à la spécialité de référence. Aussi, les dossiers pharmaceutiques des spécialités génériques sont-ils soumis aux mêmes degrés d'exigence et de précisions que ceux des spécialités de référence.

### **IV.3. Politique du médicaments en Algérie**

#### **IV.3.1. Le droit de substitution : selon la réglementation Algérienne**

La promotion des médicaments génériques dépend aussi des droits du pharmacien à substituer le générique au médicament prescrit. Le droit de substitution est le droit donné au pharmacien de dispenser au patient un générique à la place d'un médicament « princeps » prescrit par le médecin. La plupart des pays, dont l'Algérie, accordent ce droit de substitution. En Algérie, le pharmacien d'officine jouit d'un droit de substitution, que lui confère la législation. En effet, en 1992, le décret 92-276 portant le code de déontologie algérien, stipule dans son article 145 que "Le pharmacien a le droit de substituer une spécialité pharmaceutique par une autre "essentiellement similaire" et sous réserve des dispositions de l'article 14411, il ne peut en changer ni la forme ni le dosage". Ce droit est mis en vigueur en Algérie à partir de 2006.

Par ailleurs, la promotion du générique en Algérie souffre d'un dysfonctionnement du système de marges. Les marges en pourcentage n'encourage pas le pharmacien à substituer les princeps par les génériques. L'Etat devrait faire du pharmacien un vrai partenaire avec un rapport gagnant-gagnant. Le système de marge devrait favoriser les médicaments les moins

chers tout en préservant l'intérêt économique du pharmacien en augmentant par exemple la marge des médicaments génériques à faible prix. Toutefois, des mesures d'encouragement à la prescription et à la vente des médicaments génériques, notamment ceux fabriqués localement, ont été prises par l'état algérien. Dans ce sens, le partenariat est encouragé avec les médecins. Ils bénéficient d'une majoration de 20% quand il s'agit du médicament générique et d'une majoration de 50% pour les médicaments de la production nationale.

Également, le versement des majorations et autres incitations financières aux officines pharmaceutiques au titre de la dispensation du médicament générique et des produits fabriqués en Algérie ;

- 15 DA pour chaque médicament générique délivré par le pharmacien à la place du princeps ;
- 10% de majoration du montant de l'ordonnance en faveur du pharmacien qui délivre pour tous les médicaments prescrits des produits génériques ;
- 20% de majoration du montant de l'ordonnance en faveur du pharmacien qui délivre pour tous les médicaments prescrits des produits fabriqués localement.

De même, le régime fiscal algérien en faveur du pharmacien d'officine prévoit une réfaction de 50% sur le chiffre d'affaires relatif aux ventes des médicaments dont la marge brute est comprise entre 10% et 30%. Le chiffre d'affaires relatif aux médicaments dont la marge bénéficiaire est inférieure ou égale à 10% est exonéré de la TAP (Taxe sur la Valeur Ajoutée) c'est le cas des médicaments destinés aux maladies chroniques.

#### **IV.3.2. Les enjeux de l'accès de l'Algérie à l'OMC sur l'industrie locale des génériques**

Le développement de l'industrie pharmaceutique par la promotion de la production nationale est tributaire d'une nouvelle législation, notamment en termes de protection des brevets pharmaceutiques. Face à une législation adoptée par l'Algérie, inspirée des dispositions de l'accord sur les droits de la propriété intellectuelle liés au commerce (ADPIC de l'OMC) en prévision de son adhésion à l'OMC, les entreprises pharmaceutiques algériennes ont besoin de bien mesurer ces implications potentielles sur leur activité quotidienne et sur leurs perspectives de croissance et avoir une perception claire de son impact sur les capacités de l'industrie nationale, l'accès de la population au médicament, le coût de celui-ci et la facture de l'importation . En effet, notre pays, à l'instar de tous les pays en développement, ne

produit pas de brevets pharmaceutiques. Il est cependant consommateur des inventions réalisées à l'étranger. Donc la protection conférée par la loi au brevet pharmaceutique est une forme de monopole donné à son titulaire qui peut l'exploiter à sa guise sur le marché national. C'est pourquoi, tous les pays émergents ont pris des mesures légales et pratiques pour préserver les intérêts de leur industrie pharmaceutique et pour protéger ainsi leur politique de santé publique. Plusieurs pistes sont exploitables pour contourner les obstacles de la protection des brevets ; l'épuisement international des droits et importations parallèles, l'utilisation des systèmes des licences obligatoires et la mise en place des mécanismes stricts pour les conditions de brevetabilité.

En effet, dans le cadre du processus d'adhésion à l'OMC, l'Algérie a entrepris la mise en conformité de sa législation sur les brevets avec les dispositions des accords ADPIC par la promulgation de l'ordonnance du 19 Juillet 2003, qui a abrogé le décret 93/17 du 7 Décembre 1993. L'Institut National Algérien de la Propriété Industrielle (INAPI), crée par le décret exécutif n 68/98 du 21 Février 1998, a en charge la mise en œuvre de ces dispositions. Dans la législation algérienne, la définition et la durée du brevet (20ans) sont identiques à celles prévues dans le dispositif ADPIC. Le dispositif algérien prévoit, les mêmes droits exclusifs conférés au brevet et organise les mêmes exclusions à la brevetabilité. Les exceptions aux droits conférés prévues dans le texte algérien s'inscrivent dans le cadre des dispositions de l'article 30 de l'accord sur les ADPIC ; l'article 12 stipule que les droits conférés par un brevet ne s'étendent qu'aux actes accomplis à des fins industrielles et commerciales et ne s'étendent pas aux actes accomplis aux seules fins de recherche scientifique et aux actes concernant le produit breveté après qu'il a été licitement mis sur le marché, c'est le principe de l'épuisement des droits et le recours aux importations parallèles. La législation algérienne a également incorporé les clauses de sauvegarde de la santé publique prévues dans l'accord sur les ADPIC. Il s'agit notamment des licences obligatoires pour défaut ou insuffisance d'exploitation et la licence obligatoire pour motif d'intérêt public. Les autres titres de protection non exigés par l'accord sur les ADPIC, le modèle d'utilité et le certificat complémentaire de protection, ne sont pas prévus dans la législation algérienne.

## **Partie Expérimentale**

**Chapitre V : MATÉRIELS ET MÉTHODES****V.1. Présentation de l'entreprise lieu de stage : Groupe SAÏDAL**

Saidal est une société par action, au capital de 2.500.000.000 DA. Elle dispose d'un centre de recherche et de développement d'un centre de distribution, d'une direction de marketing et informations médicales et de trois filiales de production .La principale mission de Saidal est de développer, produire et commercialiser des produits pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire.

Sa vision réside dans sa capacité de se projeter dans le futur et assurer la position d'un laboratoire leader au niveau national et régional tout en perçant le marché international, son chiffre d'affaire avoisine de nos jours 6,4 milliards de dinars.

En plus de son activité de production des produits pharmaceutiques, le groupe Saidal active par tradition à améliorer son image civique à travers la recherche permanente du bien-être de la population dont les besoins, les exigences et les aspirations n'ont jamais été aussi importants qu'en ce début de troisième millénaire, avec les avancées de nouvelles technologies de l'information et de la communication.

Ainsi, le rôle social de Saidal est primordial et fondamental, pour cela, il soutient le développement national par la mise à disposition de ses investissements, ses compétences, son savoir-faire à la communauté scientifique (chercheurs, enseignants, étudiants, etc.)

Le groupe contribue également à combattre les maladies avec notamment, la mise à disposition de médicaments à visés thérapeutiques orientés vers les maladies de grande prévalences, telles que les maladies infectieuses, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies rhumatismales, les carences d'apports vitaminiques et le stress.

**Filiales du groupe SAÏDAL****▪ Antibiotical**

Le complexe Antibiotical de Médéa dispose de :



- deux bâtiments de production de produits finis, l'un pénicillinique et l'autre non pénicillinique.
- d'un bâtiment de production de matière première en vrac.
- d'une unité de production d'articles de conditionnement (imprimeries).

Le complexe, dont la production démarra en 1988, produit les formes galéniques suivantes : injectables, gélules, pommade, sirops et comprimés.

- **Pharmal**

Pharmal, dont le siège est à Dar-El-Beida, dispose de 3 unités de production,

- Dar-El-Beïda
- Constantine
- Annaba

Elle réalise les formes galéniques suivantes :

Comprimés, gélules, pommades, sirops, gouttes, solutions, poudres et dentifrices.

- **Biotic**

Biotic dont le siège est situé à El-Harrach dispose de trois unités de production :

- ✓ Gué de Constantine.
- ✓ El-Harrach.
- ✓ Cherchell

Elle réalise les formes galéniques suivantes solutés massifs en poches « clearfilex » et flacons en verre, suppositoires, sirops, comprimés, ampoules buvables et solutions.

- **Unité Commerciale Centre (UCC)**

Unité créée en 1996, pour commercialiser les produits de SAÏDAL à partir d'un centre unique et assurer un meilleur accueil aux clients. Elle emploie 70 personnes et possède une équipe dynamique spécialisée dans la vente et la livraison des clients.

**V.2 Objectifs et problématique**

L'essai de dissolution des formes sèches (comprimés, gélules, etc.) est une exigence réglementaire qui doit être menée dans des conditions strictement définies pour montrer une équivalence des profils de dissolution au médicament princeps. 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 Pharmacopée européenne 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 milieux de dissolution ne sont pas standardisés et influent directement sur le pouvoir discriminant du test. Il est donc facile de diminuer la discriminante d'un test de dissolution pour montrer 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.

L'efficacité des médicaments génériques peut être démontrées par des tests de bioéquivalence in-vivo chez l'animal : ce sont les tests précliniques, ou chez l'homme, on parle dans ce cas des études de bioéquivalence chez l'homme ; néanmoins, l'absence des centres de bioéquivalence en Algérie mais aussi dans bon nombre de pays émergents rend la comparaison du point de vue efficacité, entre le princeps et le générique, peu crédible.

A cet effet l'étude de la cinétique de dissolution dans différents milieu de dissolution (acide, alcalin) et la comparaison statistique entre les profils peut donner un jugement précis et crédible sur l'équivalence thérapeutique du médicament générique au princeps et, par voie de conséquence, la possibilité de l'interchangeabilité entres ces médicaments.

L'objectif de ce travail est d'étudier la cinétique de dissolution d'un principe actif à partir d'une forme galénique comprimé à libération prolongée à partir de deux médicaments génériques fabriqués localement en Algérie et le médicament princeps fabriqué en Europe et ce pour calculer les facteurs de similarité.

**V.3. Test de dissolution****V.3.1. Définition et principe du test de dissolution vu par la FDA**

L'équipement de dissolution permet de faire la mesure de la quantité de médicament dissous dans un volume connu de milieu liquide à un temps prédéterminé, en utilisant un appareil conçu pour contrôler avec soin les paramètres du test de dissolution (vitesse, système d'agitation, milieu, température).

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

**V.3.2. 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

Le choix d'un appareillage est fonction de la forme galénique, de la solubilité du principe actif et du type de libération.

**V.3.3. 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.

**V.3.4. 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.

**V.3.5. 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 rpm et en tout cas ne doit pas être supérieure à 150 rpm/min.

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

**V.3.6. Choix de la méthode de dosage**

La méthode de dosage doit fournir une sensibilité suffisante pour déterminer avec précision la quantité du principe actif libéré dans le milieu de dissolution. Cependant, les méthodes de dosage spectrophotométrie 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 [6].

**V.3.7. Choix des temps et du nombre de prélèvements**

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 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.

**V.3.8. Choix des autres paramètres****➤ 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.

Il est à noter 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 (comprimés et gélules) commercialisées sur le marché national.

**V.4. Présentation du diclofénac sodique**

Le diclofénac sodique dont la formule est présentée dans la figure V.1, est un puissant anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), possédant des propriétés analgésiques et antipyrétiques. Il est largement utilisé dans le traitement à long terme des maladies articulaires dégénératives comme l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante. Néanmoins, il produit un nombre relativement élevé d'effets secondaires gastro-intestinaux. En raison de ces effets indésirables, et sa courte demi-vie biologique, le diclofénac sodique est présenté sous forme de comprimés à libération prolongée. La solubilité du diclofénac sodique dépend du pH du milieu. Il est peu soluble en milieu aqueux, très peu soluble dans un tampon phosphate à pH 6,8 et pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique à pH 1,1. Selon le Système de la Classification Biopharmaceutique (BCS), le diclofénac sodique appartient à la classe II, c'est à dire il possède une faible solubilité et une perméabilité élevée.

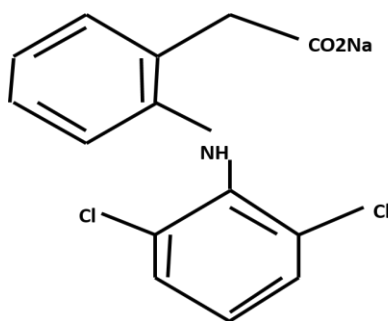


Figure V.1 : Structure chimique du diclofénac sodique

## V.5. Matières premières et spécialités pharmaceutiques

### V.5.1. Spécialités pharmaceutiques

Les spécialités pharmaceutiques ont été prises sur le marché national. Nous avons utilisé en tout trois spécialités : un princeps et deux génériques (comprimés et gélules), qui ont fait l'objet de notre étude. Elles sont sous forme de comprimés et gélules étiquetées, contenant 100 mg de diclofénac (voir tableau V.1)

Afin de pouvoir mettre au point nos tests nous avons pris deux médicaments sous forme de comprimés et un médicament sous forme de gélules qui contiennent la substance active diclofénac sodique.

Tableau V.1 : Renseignements sur les médicaments utilisés contenant du diclofénac sodique

Médicaments échantillons	Caractéristiques
<b>Voltarène</b> <sup>®</sup> (comprimés) (princeps)	Laboratoire Novartis
	Dosage 100 mg
	Lot 0415
<b>Biofenac</b> <sup>®</sup> (comprimés) (générique)	Laboratoire Biopharm
	Dosage 100 mg
	Lot 009
<b>Voltum</b> <sup>®</sup> (gélules) (générique)	Laboratoire Pharmalliance
	Dosage 100 mg
	Lot 002-16

**V.5.2. Le principe actif : le diclofénac sodique**

Nous avons utilisé dans cette étude le diclofénac sodique comme principe actif, avec une pureté égale à 99,36%, de 0,17% de teneur en eau, de numéro de lot 16, BP 123, de 08/16 à 08/17.

**V.5.3. Réactifs**

Dans ce travail, les réactifs utilisés sont résumés dans le tableau V.2.

**Tableau V.2 : Réactifs utilisés**

Réactifs	Formules chimiques	Rôle
L'acide chlorhydrique	HCl (37%)	Milieu acide
Sodium phosphate dibasique	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Milieu tampon alcalin
Potassium phosphate dibasique	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Milieu tampon alcalin
Hydroxyde de sodium	NaOH	Milieu alcalin
L'eau distillée	H <sub>2</sub> O	Solvant aqueux

**V.6. Appareillages et équipements**


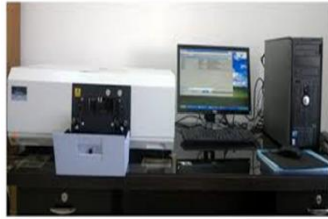
Les essais de dissolution ont été réalisés grâce à un dissolvest à préleveur, de marque SOTAX. L'appareil est équipé de :

- 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.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par un spectrophotomètre UV-Visible, de marque Perkin Elmer, avec des cuves en quartz silice de 1 cm de largeur.

Le tableau ci- dessous illustre parfaitement la marque des appareillages et équipements et leurs photos respectives.

**Tableau V.3 : Appareillages utilisés dans l'étude**

Appareillage	Marque	Photo
Dissolu-test	SOTAX	
Uv-visible	Perkin Elmer	
Agitateur	IKA-COMBIMAG RCL	//
Balance de précision	Sartorius	//
pH mètre	SWISS MADE +	//

Nous avons également utilisé :

- Logiciel Lambda 35.
- Deux Erlenmeyers de 3 litres pour la préparation des différents milieux.
- différents types de verreries telles que des fioles de 100, 50, 20,10 mL des bécher, etc.

## **V.7. Méthodes**

### **V.7.1. Essais de dissolution**

Au cours de notre travail nous avons utilisés deux milieux différents pour effectuer nos tests de dissolution du diclofénac sodique. Un milieu acide pour simuler le milieu gastrique et un milieu alcalin pour simuler le milieu intestinal ; la composition des milieux est décrite dans le tableau ci-après



**Tableau V.4** : Milieux de dissolution utilisés et milieu gastrique simulé

pH du milieu	Milieu simulé	Composition du milieu de dissolution
pH 1,2	Estomac	Acide chlorhydrique
pH 6,8	Intestin grêle	Tampon phosphate

La préparation des milieux a été effectuée comme suit :

✚ Préparation des tampons

❖ Milieu Tampon pH=1,2

Mettre 8,45 mL de (HCl 37%) dans 1000 mL d'eau distillée.

Vérifier le pH à l'aide d'un pH-mètre

❖ Milieu Tampon pH=6.8

Dissoudre 6,80 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  dans 1000 mL et ajuster avec NaOH jusqu'à pH =6,8.

✚ Protocole et conditions de réalisation du test de dissolution

Nous avons réalisé des essais de dissolution avec l'appareil à palette, dans 900 mL de milieu de dissolution (tampon pH=1,2 ; et tampon pH=6,8) et avec une vitesse de rotation des palettes de 50 rpm. Chaque test de dissolution est réalisé sur 12 comprimés. Les comprimés ont été soumis à la dissolution dans le milieu chauffé à  $37 \pm 0,5$  °C. Des échantillons de 5 mL ont été prélevés manuellement au milieu acide après 2h du temps et à des intervalles de temps réguliers en : 30 min, 1 h, 2 h ,3 h, 4 h, 5 h et 6 h au milieu alcalin.

✚ Préparation des solutions standards

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 (0,111 mg/mL) préparée dans le milieu de dissolution.

✚ Préparation de l'étalon

Peser 11 mg de (PA) du diclofénac sodique dans une fiole de 100 mL solution étalon.

Faire une dilution de 1/100 de cette solution.

**V.7.2 Analyses par spectrophotométrie UV-Visible**

Les solutions obtenues du diclofénac sodique (essais et standard) sont analysées par spectrophotométrie UV-Visible, à une longueur d'onde de 276 nm, contre un blanc constitué par le milieu de dissolution

**V.7.3 Calcul**

Les DO (densité optique) sont donnés directement par le spectrophotomètre UV-Vis. A partir de la loi de Loi de Beer-Lambert :

$$A = \text{Log} (I_0/I) = \epsilon l C \quad (10)$$

avec:

A : Absorbance ou densité optique

$I_0$  : Intensité du rayonnement incident

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

$\epsilon$  : Coefficient d'absorption à une longueur d'onde

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

C : Concentration de la solution à analyser.

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

❖ Calcul des pourcentages de dissolution

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

$$T\% = \frac{D_{O_{echan}}}{D_{O_{et}}} \times \frac{C_{echan}}{P_{comp}} \times Volume \times P_{moy} \times \frac{Titre}{D_o} \quad (11)$$

avec :

$D_{O_{échant}}$  : Absorbance par UV de l'échantillon.

$D_{O_{ét}}$  : Absorbance par UV de l'étalon.

$C_{ech}$  : concentration de l'échantillon.

$P_{comp}$  : poids du comprimé en mg.

Volume : volume de dilution d'essai des cuves.

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

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

Do : dosage théoriques du médicament.

❖ Calculs des paramètres statistiques

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

Puis on 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 :

$$C_V = \frac{\text{écart type}}{\text{moyenne}} \times 100 \quad (12)$$

La moyenne de l'échantillon  $x$  est donnée par :

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \quad (13)$$

L'écart-type de l'échantillon,  $s$ , est donné par l'équation :

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}} \quad (14)$$

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  $f_2$ , à l'aide de deux relations suivantes :

Le Facteur de similarité :

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \quad (15)$$

Le Facteur de différence :

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad (16)$$

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.

## Chapitre VI: RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS

### VI.1. Introduction

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 de la formulation et le procédé de fabrication des génériques.

### VI.2. Test de dissolution dans le milieu pH 1,2

#### VI.2.1. Conduite de l'essai

Les tableaux qui suivent représentent le poids des comprimés des génériques (des comprimés et gélules) ainsi que celui du princeps (Voltarène®) et leurs caractéristiques respectives lors de l'analyse dans le milieu (pH=1,2).

**Tableau VI.1 : Poids moyens des comprimés et gélules**

	<b>Biofenac® 100 mg</b>	<b>Voltum®100 mg</b>	<b>Voltarène® 100 mg</b>
<b>Cp 1</b>	265	248	302,5
<b>Cp 2</b>	263	237	291,3
<b>Cp 3</b>	269	244	300,7
<b>Cp 4</b>	267	237	296,6
<b>Cp 5</b>	264	243	296,4
<b>Cp 6</b>	269	237	293,3

Tableau VI.2 : Conditions spectroscopiques UV

Caractéristiques	Biofenac <sup>®</sup>	Voltum <sup>®</sup>	Voltaire <sup>®</sup>
	100 mg	100 mg	100 mg
Longueur d'onde (nm)	276	276	276
Titre du PA (MP)	99,36	99,36	99,36
Poids moyen (mg)	266,17	241	296,8
Absorbance étalon	0,1427	0,1427	0,1427
Concentration étalon (mg/mL)	0,111	0,111	0,111
Volume de la cuve de dissolution (mL)	900	900	900

## Mode Opérateur du test

- remplir les 6 cuves du dissolutest avec le milieu pH 1.2
- mettre en marche la température à 37 °C.
- introduire les comprimés en même temps dans le dissolu-test,
- faire les prélèvements

Le tableau ci-dessous représente l'absorbance de ces différents échantillons prélevés, données par le spectrophotomètre UV :

Tableaux VI.3 : Absorbance au bout de 2 h du point de prélèvement en milieu acide pH 1,2

<b>Biofenac<sup>®</sup></b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>t (2 h)</b>	0,0149	0,0186	0,0172	0,0213	0,0222	0,0344
<b>Vomtum<sup>®</sup></b>	<b>Gel 1</b>	<b>Gel 2</b>	<b>Gel 3</b>	<b>Gel 4</b>	<b>Gel 5</b>	<b>Gel 6</b>
<b>t (2 h)</b>	0,0716	0,0660	0,0589	0,0590	0,0600	0,0549
<b>Voltaire<sup>®</sup></b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>t (2 h)</b>	0,065	0,026	0,014	0,016	0,017	0,016

Les résultats de l'application des conditions de dissolution de la FDA et la méthode de dosage par spectrophotomètre UV à 276 nm sont calculés à l'aide de l'application de la relation (11) et d'une feuille Excel, on aura le pourcentage de dissolution dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau VI.4** : Résultats du test de dissolution au bout de 2 h (%)

<b>Biofenac<sup>®</sup></b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>T (%)</b>	10,4099	13,0937	11,8381	14,7698	15,5688	23,6762
<b>Voltum<sup>®</sup></b>	<b>Gel 1</b>	<b>Gel 2</b>	<b>Gel 3</b>	<b>Gel 4</b>	<b>Gel 5</b>	<b>Gel 6</b>
<b>T (%)</b>	48,3984	46,6837	40,4664	41,7324	41,3918	38,8323
<b>Voltaire<sup>®</sup></b>	<b>Cp 1</b>	<b>Cp 2</b>	<b>Cp 3</b>	<b>Cp 4</b>	<b>Cp 5</b>	<b>Cp 6</b>
<b>T (%)</b>	12,857	18,4267	9,6119	11,1369	11,8409	11,2622

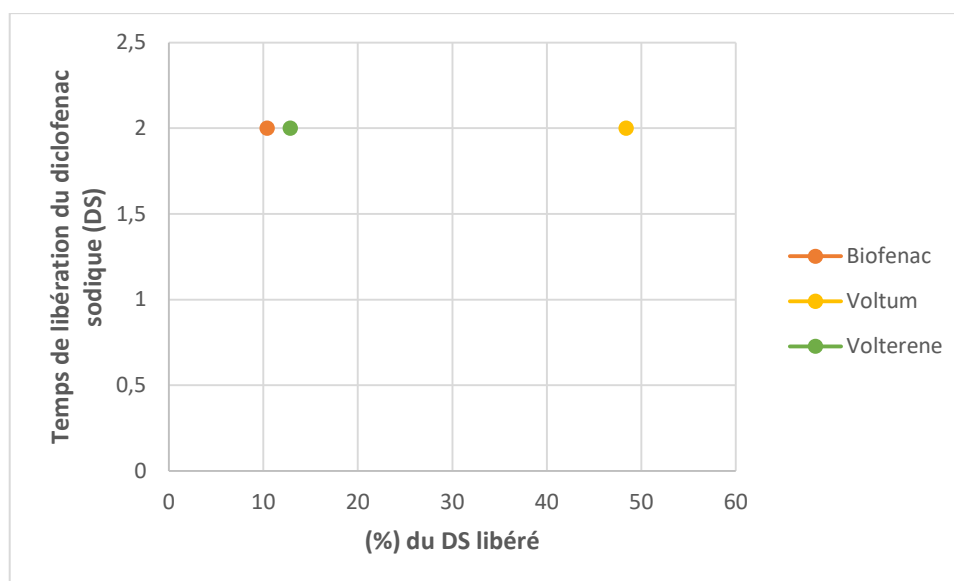
**VI.2.2. Cinétique de dissolution dans le milieu acide**

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution en milieu acide, pH=1,2, au bout de 2h, du Voltarène princeps selon la méthode de l'USP :

**Tableau VI.5** : Cinétique de dissolution du princeps Voltarène<sup>®</sup>

	BIOFENAC <sup>®</sup>	VOLTUM <sup>®</sup>	VOLTARENE <sup>®</sup>
<b>Moyenne</b>	14,8927	42,9175	12,5226
<b>Ecart type</b>	7,44638	21,4587	6,2613
<b>Cv</b>	50	50	50

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. En milieu acide, nous avons un seul point de prélèvement par conséquent le coefficient de variation varie avec plus de 20 % ; D'abord le coefficient de variation se calcul au minimum entre les deux points de prélèvement ceci n'est pas le cas dans le milieu acide.



**Figure VI.1 :** Profil de libération de Biofenac<sup>®</sup>, Voltum<sup>®</sup> et Voltarène<sup>®</sup> à pH 1,2

Des résultats de dissolution en milieu acide des deux produits génériques, on constate une différence importante entre le Voltarène<sup>®</sup> (princeps) et les deux médicaments génériques. Le Voltarène<sup>®</sup> enregistre un pourcentage de dissolution de 12,5226 % au bout de 2 heures proche de celui du Biofenac<sup>®</sup> qui présente un pourcentage de 14,8927 %, alors que le Voltum<sup>®</sup> a enregistré un pourcentage important de 42,9175 %.

En milieu acide, la libération du diclofénac sodique doit être faible à partir du comprimé en raison de l'agressivité du PA en vers la muqueuse gastrique, un taux de dissolution important n'est pas accepté.

### **VI.2.3. Facteurs de similarité et de différence des génériques en milieu acide pH 1,2**

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 VI.6 :** Facteurs de similarité et de différence

	Biofenac générique	Voltum générique
<b>Facteur de différence (f<sub>1</sub>)</b>	0,162	1,41
<b>Facteur de similarité (f<sub>2</sub>)</b>	92,081	77,55



Normes de facteur de similarité et de différence

Le facteur de similarité  $f_2$  doit être compris entre 50 et 100% pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

Le facteur de différence  $f_1$  doit être compris entre 0 et 15% pour démontrer l'équivalence entre deux produits.

#### **VI.2.4. Discussion**

Au vu des résultats obtenus des facteurs de différences et de similarité, on remarque pour les deux génériques Biofenac<sup>®</sup> et Voltum<sup>®</sup> des résultats conformes aux recommandations de la FDA avec une meilleure rapprochement du produit Biofenac<sup>®</sup> que le produit Voltum<sup>®</sup>.

Ceci traduit la même allure de libération en milieu acide du PA à partir des médicaments génériques quelques soit leurs formes, minigranules (Biofenac<sup>®</sup>) ou comprimés (Voltum<sup>®</sup>).

### **VI.3. Test de dissolution dans le milieu pH 6,8**

#### **VI.3.1. Conduite de l'essai**

Les tableaux qui suivent représentent le poids unitaire des génériques (Biofenac<sup>®</sup> et Voltum<sup>®</sup> comprimés et gélules) ainsi que celui du princeps (Voltarène<sup>®</sup>) et leurs caractéristiques spectroscopique UV-VIS, respectives lors de l'analyse dans le milieu (pH=6,8).

**Tableau VI.7 : Poids unitaire des comprimés des trois spécialités**

<b>Poids (mg)</b>	<b>Biofenac<sup>®</sup> LP 100 mg</b>	<b>Voltum<sup>®</sup> LP 100 mg</b>	<b>Voltarène<sup>®</sup> LP100 mg</b>
<b>Cp 1</b>	265	247	304 ,1
<b>Cp 2</b>	267	237	304,1
<b>Cp 3</b>	266	247	304,8
<b>Cp 4</b>	261	254	304,1
<b>Cp 5</b>	264	244	296,5
<b>Cp 6</b>	268	237	296,5

<b>Cp 7</b>	266	244	294,5
<b>Cp 8</b>	261	238	297,6
<b>Cp 9</b>	265	237	300,7
<b>Cp 10</b>	262	255	296,6
<b>Cp 11</b>	266	247	293,3
<b>Cp 12</b>	263	253	296,4

Tableau VI.8 : Conditions de l'analyse spectroscopique UV

Caractéristiques	Biofenac <sup>®</sup> 100 mg	Voltum <sup>®</sup> 100 mg	Voltaire <sup>®</sup> 100 mg
Longueur d'onde (nm)	276	276	276
Titre(MP)	99,36	99,36	99,36
Poids moyen	264,5	247,63	299,1
Absorbance étalon	0,528	0,528	0,528
Concentration étalon (mg)	0,111	0,111	0,111
Volume de la cuve (mL)	900	900	900

## Mode Opérateur du test

- remplir les 6 cuves du dissolu test avec le milieu pH 6.8
- mettre en marche le chauffage et régler la température à 37 °C.
- introduire les comprimés en même temps dans le dissolutest,
- faire les prélèvements à différents temps

Le tableau ci-dessous représente l'absorbance de ces différents échantillons prélevés données par le spectrophotomètre UV :

Tableau VI.9 : Absorbance des différents prélèvements du Biofenac®

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Cp 1</b>	0	0,0571	0,0699	0,0852	0,1119	0,1266	0,1458	0,1599
<b>Cp 2</b>	0	0,0568	0,0766	0,0878	0,1165	0,1286	0,1395	0,1588
<b>Cp 3</b>	0	0,0575	0,0774	0,0841	0,1172	0,1266	0,1421	0,1590
<b>Cp 4</b>	0	0,0592	0,0785	0,0905	0,1144	0,1277	0,1399	0,1589
<b>Cp 5</b>	0	0,0577	0,0764	0,0851	0,1132	0,1239	0,1389	0,1599
<b>Cp 6</b>	0	0,0589	0,0794	0,0909	0,1117	0,1246	0,1372	0,1589
<b>Cp 7</b>	0	0,0567	0,0774	0,0908	0,1183	0,1487	0,1400	0,1597
<b>Cp 8</b>	0	0,0578	0,0764	0,0912	0,1184	0,1366	0,1377	0,1590
<b>Cp 9</b>	0	0,0577	0,0765	0,0912	0,1117	0,1327	0,1421	0,1570
<b>Cp 10</b>	0	0,0588	0,0791	0,0927	0,1127	0,1325	0,1420	0,1594
<b>Cp 11</b>	0	0,0578	0,0766	0,0901	0,1155	0,1347	0,1311	0,1580
<b>Cp 12</b>	0	0,0593	0,0771	0,0906	0,1102	0,1258	0,1413	0,1587

Tableau VI.10 : Absorbance des différents prélèvements du Voltum®

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Gel 1</b>	0	0,0590	0,0760	0,0986	0,1126	0,1286	0,1461	0,1597
<b>Gel 2</b>	0	0,0587	0,0756	0,0985	0,1123	0,1268	0,1463	0,1589
<b>Gel 3</b>	0	0,0538	0,0763	0,0977	0,1125	0,1299	0,1465	0,1591
<b>Gel 4</b>	0	0,0596	0,0799	0,0987	0,1197	0,1281	0,1495	0,1589
<b>Gel 5</b>	0	0,0591	0,0759	0,0991	0,1150	0,1291	0,1499	0,1598
<b>Gel 6</b>	0	0,0551	0,0762	0,0980	0,1170	0,1261	0,1478	0,1590
<b>Gel 7</b>	0	0,0563	0,0756	0,0977	0,1093	0,1268	0,1469	0,1595
<b>Gel 8</b>	0	0,0591	0,0751	0,0900	0,1097	0,1260	0,1476	0,1592
<b>Gel 9</b>	0	0,0563	0,0761	0,0982	0,1100	0,1276	0,1492	0,1599
<b>Gel 10</b>	0	0,0573	0,0716	0,0986	0,1112	0,1279	0,1478	0,1598
<b>Gel 11</b>	0	0,0572	0,0736	0,0904	0,1101	0,1277	0,1432	0,1597
<b>Gel 12</b>	0	0,0571	0,0743	0,0996	0,1105	0,1274	0,1494	0,1590

Tableau VI.11 : Absorbance des différents prélèvements du Voltarène®

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Cp 1</b>	0	0,0596	0,0717	0,0956	0,1184	0,1359	0,1483	0,1610
<b>Cp 2</b>	0	0,0596	0,0755	0,1008	0,1228	0,1372	0,1498	0,1646
<b>Cp 3</b>	0	0,0574	0,0778	0,1037	0,1223	0,1393	0,1530	0,1601
<b>Cp 4</b>	0	0,0569	0,0762	0,1018	0,1204	0,1352	0,1491	0,1632
<b>Cp 5</b>	0	0,0578	0,0769	0,1010	0,1208	0,1378	0,1503	0,1641
<b>Cp 6</b>	0	0,0588	0,0772	0,1011	0,1233	0,1377	0,1523	0,1608
<b>Cp 7</b>	0	0,0523	0,0779	0,0998	0,1204	0,1369	0,1527	0,1670
<b>Cp 8</b>	0	0,0598	0,0773	0,1020	0,1208	0,1347	0,1505	0,1632
<b>Cp 9</b>	0	0,0575	0,0762	0,1034	0,1233	0,1404	0,1505	0,1661
<b>Cp 10</b>	0	0,0561	0,0744	0,0997	0,1205	0,1371	0,1483	0,1690
<b>Cp 11</b>	0	0,0575	0,0750	0,1021	0,1215	0,1352	0,1462	0,1611
<b>Cp 12</b>	0	0,0570	0,0749	0,1029	0,1219	0,1370	0,1560	0,1667

Les résultats de l'application des conditions de dissolution de la FDA et la méthode de dosage par spectrophotomètre UV à 276 nm sont calculés à l'aide de l'application de la relation (11) et d'une feuille Excel, on aura le pourcentage de dissolution dans les tableaux ci-dessous :

Tableau VI.12 : Résultat du test de dissolution des comprimés du princeps (Voltarène®) (%)

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Cp 1</b>	0	11,0201	13,2575	17,6766	21,9664	25,1282	27,4210	29,7693
<b>Cp 2</b>	0	11,0201	14,3299	19,9694	22,7060	25,3686	27,6984	30,4349
<b>Cp 3</b>	0	10,5890	14,3523	19,1303	22,5616	25,6977	28,2251	29,5349
<b>Cp 4</b>	0	10,5209	14,0895	18,8230	22,2622	24,9988	27,5689	30,1761
<b>Cp 5</b>	0	10,9613	14,5834	19,1538	22,9087	26,1326	28,5032	31,1202
<b>Cp 6</b>	0	11,1509	14,6403	19,1728	23,3828	26,1137	28,8824	30,4944
<b>Cp 7</b>	0	9,98564	14,8734	19,0548	22,9879	26,1383	29,1550	31,8853
<b>Cp 8</b>	0	11,2986	14,6051	19,2720	22,8240	25,4503	28,4356	30,8352

<b>Cp 9</b>	0	10,7521	14,2488	19,3351	23,0562	26,2538	28,1424	31,0595
<b>Cp 10</b>	0	12,5311	14,1046	18,9009	22,8441	25,9911	28,1144	32,0387
<b>Cp 11</b>	0	11,0233	14,3783	19,5737	23,2929	25,9193	28,0281	30,8846
<b>Cp 12</b>	0	10,8132	14,2089	19,5207	23,1251	25,9897	29,5941	31,6240

**Tableau VI.13** : Résultat du test de dissolution des comprimés du générique Biofenac® (%)

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Cp 1</b>	0	10,5579	12,9246	15,7537	20,6906	23,4086	26,9588	29,0851
<b>Cp 2</b>	0	10,5024	14,1635	16,2344	21,5411	23,7784	25,7939	29,3070
<b>Cp 3</b>	0	10,6074	14,2785	15,5146	21,6208	23,3549	26,2143	29,0183
<b>Cp 4</b>	0	10,9462	14,5518	16,7336	21,1528	23,6120	25,8678	29,1961
<b>Cp 5</b>	0	10,9423	14,4886	16,1385	21,4674	23,4966	26,3412	29,7927
<b>Cp 6</b>	0	11,1699	15,0575	17,2384	21,1830	23,6294	26,0189	29,8876
<b>Cp 7</b>	0	10,8257	14,7779	17,3364	22,5870	28,3912	26,7302	29,9951
<b>Cp 8</b>	0	10,9208	14,4351	17,2314	21,1047	25,8093	26,0172	29,7582
<b>Cp 9</b>	0	10,7895	14,3049	17,0537	20,8871	24,8140	26,5717	29,3953
<b>Cp 10</b>	0	11,1471	14,9956	17,5738	21,3654	25,1191	26,9201	29,7258
<b>Cp 11</b>	0	11,0809	14,6850	17,2731	22,1426	25,8234	25,1333	30,0028
<b>Cp 12</b>	0	11,2495	14,6263	17,1873	20,9056	23,8650	26,8054	29,6890

**Tableau VI.14** : Résultat du test de dissolution des gélules du générique Voltum® (%)

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Gel 1</b>	0	10,9092	14,0526	18,2314	20,8200	23,7784	27,0142	29,5289
<b>Gel 2</b>	0	10,8537	13,9786	18,2129	20,7645	23,4456	27,0512	29,3810
<b>Gel 3</b>	0	9,92491	14,0756	18,0235	20,7537	23,9636	27,0260	29,3504
<b>Gel 4</b>	0	11,0201	14,4039	18,2498	22,1328	23,6860	27,6429	29,5474
<b>Gel 5</b>	0	11,2078	14,3938	18,7935	21,8088	24,4828	28,4273	30,3048

<b>Gel 6</b>	0	10,4492	14,4507	18,5849	22,1881	23,9138	28,0291	30,1531
<b>Gel 7</b>	0	10,7493	14,4343	18,6538	20,8686	24,2099	28,0476	30,4533
<b>Gel 8</b>	0	11,1664	14,1894	17,0047	20,7268	23,8065	27,8877	30,0794
<b>Gel 9</b>	0	10,5277	14,2301	18,3627	20,5692	23,8603	27,8994	29,9002
<b>Gel 10</b>	0	10,8628	13,5737	18,6924	20,8725	24,2470	28,0196	30,2945
<b>Gel 11</b>	0	10,9658	14,1099	17,3306	21,1074	24,4815	27,4530	30,6162
<b>Gel 12</b>	0	10,8322	14,0951	18,8947	20,9625	24,1685	28,3420	30,2960

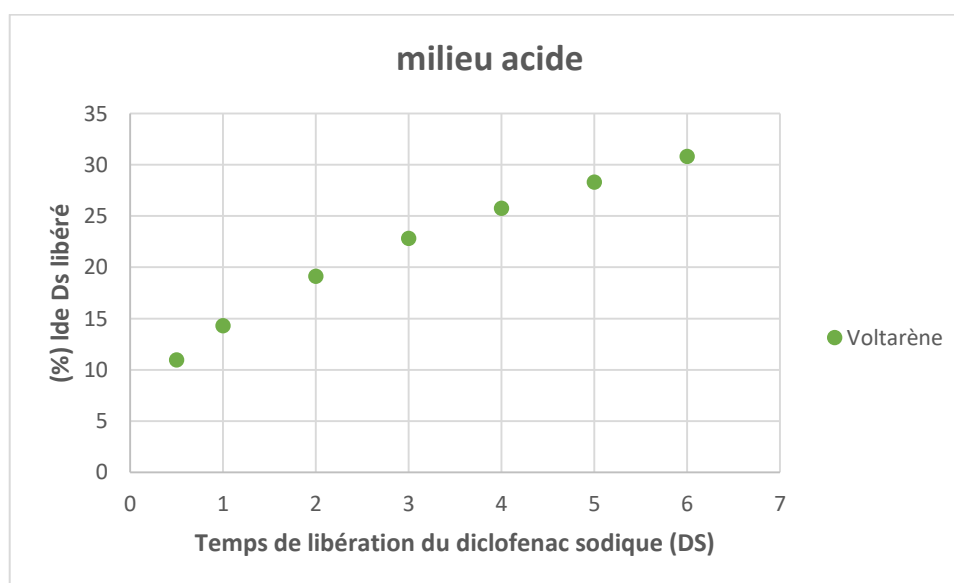
### VI.3.2. Cinétique de dissolution dans le milieu pH 6,8

#### ❖ Princeps

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

**Tableau VI.15** : Cinétique de dissolution des comprimés du princeps (Voltarène®)

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Moyenne</b>	0	10,9722	14,3060	19,1319	22,8265	25,7652	28,3141	30,8214
<b>Ecartype</b>	0	5,48611	1,6669	2,4129	1,8472	1,4693	1,2744	1,2536
<b>Cv</b>	0	50	11,6517	12,6121	8,0927	5,7027	4,5010	4,0675



**Figure VI.2** : Cinétique de dissolution du princeps (Voltarène)

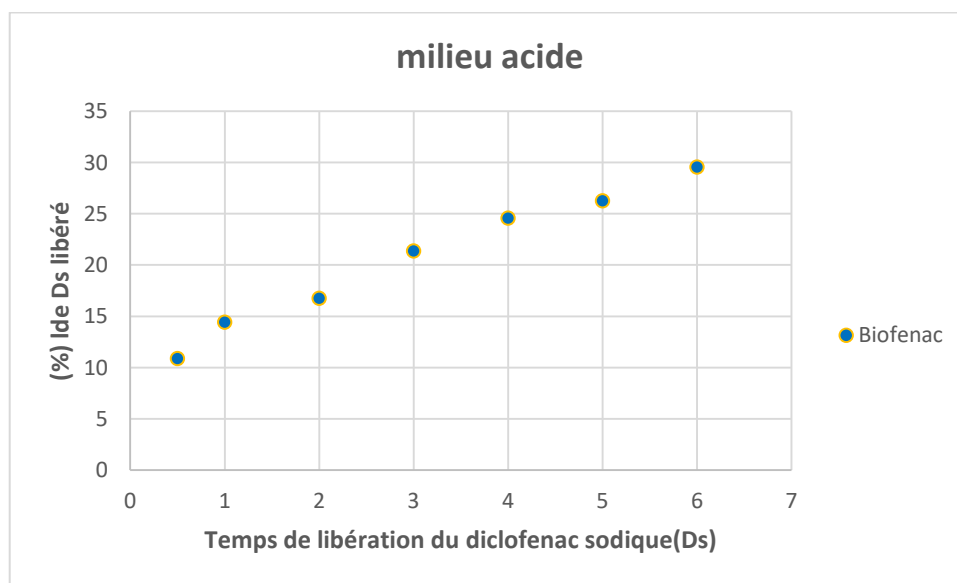
Le profil de dissolution du médicament princeps Voltarène<sup>®</sup>, est typique d'une forme à libération prolongée, avec un taux de libération de 30% au bout de 6 h.

❖ Générique Biofenac<sup>®</sup>

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution du Biofenac<sup>®</sup> générique selon la méthode d'USP dans le milieu pH 6,8 :

**Tableau VI.16** : Cinétique de dissolution du générique Biofenac<sup>®</sup>

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Moyenne</b>	0	10,8950	14,4408	16,7724	21,3873	24,5918	26,2811	29,5711
<b>Ecartype</b>	0	5,4475	1,7729	1,1658	2,30745	1,60225	0,84465	1,645
<b>Cv</b>	0	50	12,27702	6,9507	10,78887	6,5153	3,2139	5,5628



**Figure VI.3** : Cinétique de dissolution du générique Biofenac<sup>®</sup>

Le profil de libération en milieu tamponné, pH 6,8, du générique Biofenac<sup>®</sup> présente aussi une allure typique d'une forme à libération prolongée comparable à celle du princeps.

❖ Générique Voltum<sup>®</sup>

Le tableau suivant présente les résultats de la dissolution du Voltum<sup>®</sup> générique selon la méthode d'USP dans le milieu pH 6,8 :

Tableau VI.17 : Cinétique de dissolution du générique Voltum®

	0	30 min	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
<b>Moyenne</b>	0	10,7891	14,1656	18,2529	21,1312	24,0037	27,7367	29,9921
<b>Ecartype</b>	0	5,39455	1,68825	2,04365	1,43915	1,43625	1,8665	1,1277
<b>Cv</b>	0	50	11,9179	11,1963	6,8105	5,9834	6,7293	3,7599

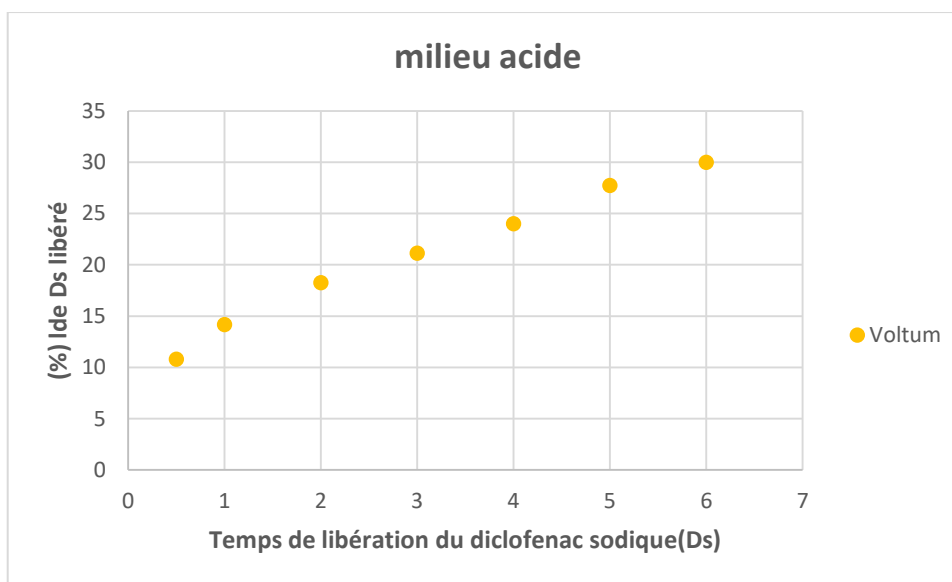
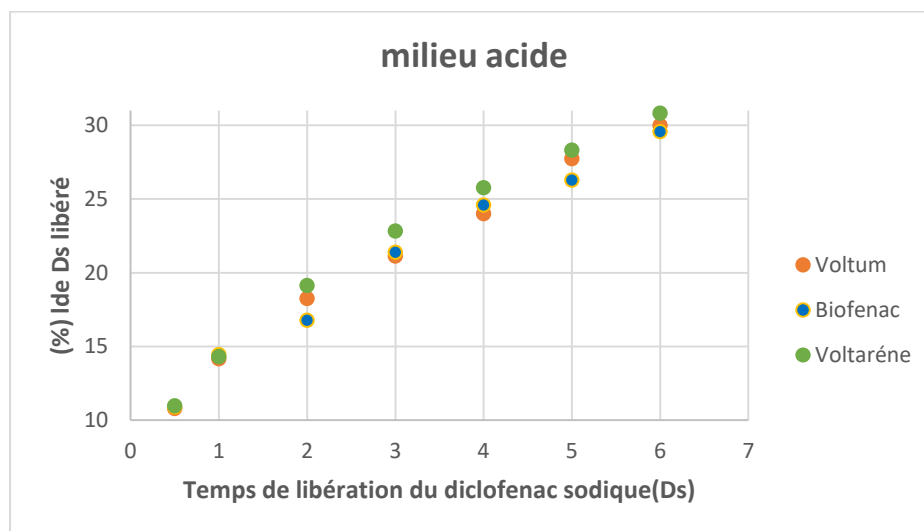


Figure VI.4 : Cinétique de dissolution du générique Voltum®

Le profil du médicament Voltum® est aussi caractéristique d'une forme à libération prolongée avec un taux de 30% au bout de 6 h



La figure ci-dessous représente les profils de libération de Voltarène<sup>®</sup>, Biofenac<sup>®</sup> et Voltum<sup>®</sup>



**Figure VI.5 :** Profils de libération de Voltarène<sup>®</sup>, Biofenac<sup>®</sup>, et Voltum<sup>®</sup>

### VI.3.3. Facteurs de similarité et de différence

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

**Tableau VI.18 :** Facteurs de similarité et de différence

Facteur	Biofenac	Voltum
Facteur de différence ( $f_1$ )	6,95%	5,24%
Facteur de différence ( $f_2$ )	60	63,75

Normes de facteur de similarité et de différence

Le facteur de similarité  $f_2$  doit être compris entre 50 et 100 % pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

Le facteur de différence  $f_1$  doit être compris entre 0 et 15 % pour démontrer l'équivalence entre deux cuves.

**VI.3.4. Discussion**

Le calcul des facteurs de similarité et de différence des deux produits génériques, montre des valeurs conformes aux normes décrites par la FDA, c'est-à-dire entre 50 et 100 % pour le  $f_2$  (Biofenac<sup>®</sup> 60% et Voltum<sup>®</sup> 63,75%) et inférieur à 20% pour le  $f_1$  (Biofenac<sup>®</sup> 6,95% et Voltum<sup>®</sup> 5,24%). Ceci traduit le rapprochement des profils de libération entre ces deux génériques pris comme échantillon et le princeps à différents temps en milieu alcalin tamponné.

Cette analyse nous permet de statuer sur la possibilité de l'interchangeabilité du princeps avec les deux produits génériques existant sur le marché algérien et ce en l'absence d'études de bioéquivalence in-vivo.

L'étude des profils de libération à différents milieux et le calcul des facteurs de similarité et de différence peut constituer un outil de vérification in-vitro de grande importance en l'absence des études de bioéquivalence.

## **Conclusion Générale**

Dans tous les pays du monde, les autorités pharmaceutiques activent depuis plusieurs années pour réglementer les études de bioéquivalence. Elles ne sont d'évidences pas systématiquement nécessaires, mais l'apparition relativement récente sur le marché de très nombreux médicaments génériques augmente la confusion. L'accès aux soins pour les populations les plus défavorisées étant directement subordonné au prix du médicament, l'exonération des études de biodisponibilité est un facteur favorable. Mais cette exonération doit être parfaitement maîtrisée pour ne pas prendre le risque d'administrer aux patients des produits non équivalents. Notre principal travail a consisté à faire un état des lieux réglementaire, et à proposer une attitude à adopter lorsque les législations divergent.

Au terme de notre travail nous avons pu mettre en évidence l'équivalence biopharmaceutique entre les deux médicaments génériques (Biophenac<sup>®</sup> gélules LP et Voltum<sup>®</sup>CpLP) fabriqués localement en Algérie et qui substituent le médicament princeps Voltarène<sup>®</sup>Cp LP puisqu'il est interdit à l'importation.

Notre étude nous a permis d'apprécier la bioéquivalence in-vitro à différents milieux : acide, pH 1,2, et alcalin, pH 6,8, de tracer les profils de libération du principe actif à partir des différentes spécialités, de calculer les facteurs de similarité et de différence  $f_1$  et  $f_2$  et de conclure sur l'interchangeabilité entre les génériques et le princeps.

Les facteurs calculés ont démontré une conformité par rapport aux recommandations de la FDA, puisque le  $f_1$  pour Biophénac<sup>®</sup> est de 6,95% et il est de 5,24% pour Voltum<sup>®</sup> ; de même, le  $f_2$  pour Biophénac<sup>®</sup> est de 60 % et il est de 63,75 % pour Voltum<sup>®</sup> .

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

## Références Bibliographiques

- [1]: C. Rossi, L. Dias, M. Donato, A. Martins, M. Bergold, and E. Froehlich. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. International Journal of Pharmaceutics 2007.
- [2]: J.Menegola, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Dissolution test for citalopram in tablets and comparison of in vitro dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2007.
- [3]: V.Garcia, S.Paim, M.Steppe, Elfrides E.S.Schapoval. Development and validation of a dissolution test for rabeprazole sodium in coated tablets. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2006.
- [4] : Article (Code de la santé publique) par L’OMS.
- [5] : Code de la santé publique publié par L’OMS.
- [6] : Cours de pharmacologie générale : Pharmacopée Européenne.
- [7] : Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9ème édition 2009.
- [8] : article sur le paracétamol tiré d’une thèse de doctorat de l’Université de pharmacie Canadienne (2010).
- [9] : Pharmacopée Européenne édition 8.0
- [10] : A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments", 8ème édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.
- [11] : Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2ème édition, Masson, Paris, (1995). pp.172.

- [12] : R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008), pp.233.
- [13] : A. M. Sautter, "Administration de médicaments par sonde", pharmacie HUG, (2003).
- [14] : R.C. Rowe, P.J. Sheskey et P.J. Weller, "Handbook of Pharmaceutical Excipients ", 4<sup>ème</sup> édition. Pharmaceutical Press (London, UK) and American Pharmaceutical Association (Washington, USA), (2003), pp.776.
- [15] : R. Mohrle, "Effervescent Tablet", Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, New York (USA): Marcel Dekker, (1980), 1 pp.490.
- [16] : Pharmacopée Européenne 5ème édition, "Conseil de l'Europe", Strasbourg, (2005).
- [17]: A.H. De Boer, G.K. Bolhuis et C.F. Lerk, "Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate", Powder Technol., (1978), 20 pp.75-82.
- [18] : T. Allen, "Granulométrie", Tech. de l'Ingénieur, (1988), 1040 pp.1-26.).
- [19] : James swarbrick. Encyclopedia of pharmaceutical technology 3ème edition. 2007.
- [20] : Cynthia K. Brown, Hitesh P.Chokshi, Beverly Nickerson, Robert A. Reed, Brian R. Rohrs, and Pankaj A. Shah. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compound, Pharmaceutical Technology 2004.
- [21] : Han van de Waterbeemd, Hans Iennernas, Per Artursson. Drug bioavailability Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability 1ère édition 2003.
- [22] : A. R. Paradkar. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics 3ème édition 2008
- [23] : David B. Troy. Remington The science and practice of pharmacy 21ème édition 2005.
- [24] : Anne collignon, robert farinotti, martine beljean-leymarie,christian doutremepuich. Medicaments. 3ème édition. 2007.
- [25] : Olivier Allo, Pascale Blanc, Marie-Ange Dalmasso. Pharmacie galénique BP. 2ème édition 2005.

[26] : Shein-Chung Chow, JEN-PEI LIU. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies 3<sup>ème</sup> édition 2008.

[27] : 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 Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2000.

[28] : Panos Macheras, Athanassios Iliadis. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics Homogeneous and heterogeneous approaches 1<sup>ère</sup> édition. 2006.

[29] : Rong Liu. Water-Insoluble Drug Formulation 2<sup>ème</sup> édition 2008.

[30] : Hua Zhang, Lawrence X. Yu. Dissolution Testing for Solid Oral Drug Products: Theoretical Considerations Pharmaceuticals LP, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drugs. American Pharmaceutical Review. 2004.