

Année Universitaire : 2009-2010

Master Sciences et Techniques : CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**ETUDE COMPARATIVE DU PROFIL DE DISSOLUTION DU
MEDICAMENT PRINCEPS ET GENERIQUE SELON LES DIFFERENTES
CLASSES (BCS)**

Présenté par:

M'RABET Imane

Encadré par:

- **M.ELKARBANE (LNCM- RABAT)**
- **A.BOULAHNA (FST-FES)**
- **M.ELASRI (FST-FES)**

Soutenu Le 24 Juin 2010 devant le jury composé de:

- **Mr : A.OULMEKKI (FST-FES)**
- **Mr : J.ASSOUIK (FST-FES)**
- **Mr : M.ELKARBANE (LNCM-RABAT)**
- **Mr : M.ELASRI (FST-FES)**
- **Mr : A.BOULAHNA (FST-FES)**

Stage effectué au Laboratoire National de Contrôle de Médicaments

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

M'RABET Imane

Année Universitaire : 2009/2010

Titre: Etude comparative du profil de dissolution du médicament princeps et générique selon les différentes classes (BCS)

Résumé

Pour satisfaire les besoins des patients qui attendent des médicaments qui leur sont prescrits qu'ils soient efficaces sans danger, fiables, et autant que cela soit prévisible dépourvus d'effets secondaire nocifs ou d'autres conséquences indésirables, il faut s'assurer que ces médicaments remplissent certains critères.

Le laboratoire National de Contrôle des Médicament (LNCM) étant le seul organisme qui s'occupe de la qualité du médicament au Maroc, assure et met à la disposition du malade un médicament sûr et fiable.

Notre travail au sein du LNCM consiste à faire une étude comparative entre le profils cinétique de dissolution d'un médicament princeps et son générique et cela pour les différentes classes du principe actif selon le BCS(biopharmaceutical classification system). La dissolution sera faite selon deux méthodes : la première est la méthode de l'USP : la méthode référence qui est la méthode la plus proche des conditions à l'intérieur du corps humain et la deuxième c'est la méthode de générique.

L'étude susmentionnée nous a amené à montrer l'importance accordée à la cinétique de dissolution afin d'établir une similarité entre le princeps et le générique, condition requise pour s'assurer de la qualité du générique avant d'accorder l'autorisation de la mise sur marché (AMM) au fabriquant.

Mots clés:

Médicament princeps, générique, dissolution, système de classification pharmaceutique, principe actif,

A mes parents,

En reconnaissance des sacrifices qu'ils ont toujours consentis pour moi, de leurs encouragements, leur soutien, et de leur aide morale et matérielle permanente. Que ce modeste travail soit pour eux un témoignage de mon infini respect et mon profond amour.

A mon mari

Qui m'a toujours encouragée, soutenue et supportée toute la période de mes études.

A mes frères et ma sœur,

Avec tout l'amour que je leur porte en témoignage de l'affection que je leur ai toujours réservée, j'espère qu'ils trouvent à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

A WIAME

Ma chère cousine qui m'a aidée, encouragée, et soutenue.

A ma famille,

Aucune dédicace ne saurait vous exprimer mon grand attachement, vous trouverez ici la reconnaissance pour tous les services que vous avez pu me rendre.

A ma fille LINA

A l'âme de Monsieur ELHAWZI MOHAMMED ingénieur d'informatique au laboratoire

A tous ceux qui me sont chers.



REMERCIEMENTS



Monsieur ELOUAZANI FOUAD responsable de master Chimie des Molécules Bioactives

Pour m'avoir donné l'occasion de m'inscrire au master, et pour son aide précieuse tout au long de mes études.

Monsieur BOULAHNA et Monsieur ELASRI Professeurs à la faculté des sciences et techniques Fès

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Vous m'avez guidée et orientée avec sympathie et bienveillance malgré vos préoccupations et vos responsabilités.

Permettez-moi de vous exprimer ma haute Considération, mon respect et mes vifs remerciements

Monsieur MILOUS ELKARBAN docteur en chimie au laboratoire national de contrôle des médicaments

Mon encadrant de stage pour ses grandes qualités professionnelles et humaines. Pour vos encouragements, votre aide et vos conseils tout au long de ma formation.

En témoignage de mon grand respect et ma profonde considération.

Monsieur YOUSEF KHAYAT I responsable de service assurance qualité au laboratoire national de contrôle Des médicaments Et monsieur ZALIM responsable de division de la pharmacie

Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements pour votre aide d'avoir mes échantillons de travail

Tout le staff du personnel du service physico-chimique

Mr YOUSEF, Mr NOURDINE, Mr BENFILALI, Mr RADI, Mr YOUNESS, Mr ABD ELKADER, Mr ELBEKKAYE, Mr TALBI, Mr KHALID, Mr HMAMMOCH,
et a Mr MOHAMMED ELYAMANI docteur stagiaire au laboratoire

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

SOMMAIRE

Introduction générale.....	12
Chapitre I.....	14

Présentation de Laboratoire	14
National du Contrôle	14
de Médicaments.....	14
I. Présentation de la direction du médicament et de la pharmacie. (DMP)	14
2. Division du Laboratoire National de contrôle des Médicaments	15
2.1 Identité juridique	15
2.2 Présentation des activités du LNCM	15
2.3 Structure de la division.....	16
2.3.1 Service Physico-chimie.....	17
Mission.....	17
Activités	17
Organigramme	18
II. Circuit du médicament au sein du LNCM	18
Chapitre II.....	20
Rappel Bibliographique.....	20
I. GENERALITES SUR LE MEDICAMENT	20
1. Définition de Médicament.....	20
2. Composition d'un médicament.....	21
2.1. Principe actif.....	21
2.2. Excipient.....	21
3. Médicament princeps.....	21
4. Médicament générique	22
4.1 Définition.....	22
4.2. Types de génériques	22
4.3. Intérêts d'un médicament générique.....	23
4.4. Qualité d'un médicament générique.....	23
5. Bioéquivalence	23
6. Dissolution.....	25
6.1. Principe.....	25
6.2. Rôle de dissolution	26

6.3. Appareillage	26
II.PRINCIPES ACTIFS ⁽⁹⁾	27
1. Paracétamol	27
1.1.Caractère.....	28
1.2. Synthèse.....	28
2.1. Caractères	29
2.2 Classification	29
2.3.Mécanismes d'action.....	30
2.4. Synthèse.....	30
3. Ranitidine	30
3.1. Caractères	30
3.2. Mécanisme d'action	31
3.3. Synthèse.....	31
4.Amoxicilline.....	31
4.1. Caractères.	32
III. METHODE D'ANALYSE.....	32
1 .Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible	32
1.1. Identification par UV visible	32
1.2. Dosage par l'UV	33
2. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC).....	33
2.1 Principe.....	34
2.2 Appareillage	34
IV. SYSTEME DE CLASSIFICATION BIOPHARMASEUTIQUE (BCS)	36
1. Détermination de la Solubilité.....	37
2. Détermination de la perméabilité	37
4 Classification	38
Chapitre III	40
Etude comparative entre le profil de dissolution du médicament princeps et générique.....	40
de différents classes.....	40
I. Echantillonnage.....	41

II. Calcul et Statistique d'analyse	41
III. Méthodes et résultats	42
1. Application des méthodes.....	42
2. Dissolution de paracétamol (Class I) ⁽¹³⁾	43
2.2 Conditions de Dissolution	43
a. Préparation des tampons	43
b. préparation de standard	43
2.3. Détermination du pourcentage de libération du paracétamol	43
2.4 Résultats et discussion.....	44
2.5. DISCUSSION.....	46
3. Dissolution de diclofénac Classe II ⁽¹⁵⁾	47
3.1 Condition de Dissolution	47
3.2 Résultats et discussion.....	48
3.3 Discussion.....	51
4.1 Conditions de dissolution	52
Pour le Ranitidine la méthode de la dissolution était réalisée selon les conditions suivantes :	52
4.2. Résultats et discussion.....	52
4.3 Discussion.....	55
5. Dissolution de l'amoxicilline Classe III ⁽¹⁸⁾	56
5.1 Conditions de Dissolution	56
5.2 Résultats	56
5.3.Discussion.....	58
Partie expérimentale	59
1. Réactifs Chimique	60
2. Equipement.....	60
3. Détermination du pourcentage de libération du principe actif ⁽⁹⁾	60
3.1 Diclofenac.....	60
a. Conditions Chromatographiques	61
b .Préparation du standard	61
3 .2 Ranitidine	61

<i>a. Conditions chromatographiques</i>	61
<i>b. Préparation du standard</i>	62
3.3 Amoxicilline	62
<i>a. Conditions chromatographiques</i>	62
<i>b. Préparation du standard</i>	62
Conclusion générale	63

Liste des Abréviations

ADSP : Autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de la mise sur marché

AUC : Aire sous la courbe

BCS : Système de classification biopharmaceutique

DMP : Direction de médicaments et de la Pharmacie

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

IVIVC : In vitro-in vivo de corrélation

LNCM: laboratoire National de contrôle des médicaments

MP : Matière première

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe actif

Ph Eu : Pharmacopée européenne

RGO :Reflux gastro-œsophagien

USP : United State Pharmacopeia

UV/VIS : Ultraviolet/visible



Introduction générale



L'organisation mondiale de la santé préconise l'utilisation des médicaments génériques afin d'atteindre son objectif de santé pour tous en matière de médicament. Car Le coût plus élevé des médicaments d'origine (princeps) peut avoir un impact négatif sur la santé des patients en contraignant des personnes aux ressources limitées à devoir faire un choix entre l'achat de ces médicaments et d'autres nécessités comme la nourriture ou l'habillement.

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

Cependant, le contrôle de la qualité des médicaments génériques essentiels est une préoccupation majeure des responsables de la chaîne du médicament en Afrique et des entreprises du médicament. Les pays africains se fournissent aujourd'hui sur le marché international du médicament générique pour répondre aux besoins de leurs populations, en général à partir d'une liste de fournisseurs audités par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Des contrôles peuvent cependant être nécessaires lors des appels d'offre pour s'assurer de la qualité des produits génériques, parmi eux l'étude de la bioéquivalence. Ainsi, la technique qui nous permet de déterminer in vitro cette bioéquivalence est la dissolution. Dans notre pays, les génériques existent depuis les années 70; cependant la question reste à savoir si les génériques fabriqués au Maroc sont conformes aux normes de l'OMS ?

La réponse à cette question est l'objectif de ce modeste travail qui consiste à faire une étude comparative des profils cinétiques des dissolutions des 4 différentes classes de principes actifs entre le générique et le princeps en utilisant deux méthodes : La méthode de l'USP méthode référence et la méthode de générique.

Tenant compte des réglementations sur les médicaments et le circuit pharmaceutique au Maroc, nous pensons que les génériques fabriqués peuvent répondre aux normes établies par les pharmacopées de référence.

L'intérêt de notre travail est de s'assurer de la qualité des génériques fabriqués dans notre pays comme l'exige la pharmacopée de référence.


Le présent travail est présenté comme suit :

- une brève présentation de LNCM
- un rappel bibliographique sur les médicaments
- une étude comparative du profil de dissolution du médicament princeps et leur générique selon les différentes classes.



Chapitre I

Présentation de Laboratoire National du Contrôle de Médicaments



I .Présentation de la direction du médicament et de la pharmacie. (DMP)

La DMP comprend deux divisions :

- ✓ La Division de la Pharmacie

- ✓ La Division du LNCM

1. Division de la Pharmacie

Missions :

- ❑ Fixer le cadre des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques.
- ❑ Assurer le contrôle technique de qualité dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur en se basant sur les résultats des contrôles analytiques et documentaires fournis par le LNCM.
- ❑ Établir et mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de qualité.
- ❑ Coordonner, animer, encadrer et évaluer l'activité.
- ❑ Veiller à la formation continue des cadres et agents de la division.
- ❑ Assurer le suivi des relations de la division avec les autres entités (internes ou externes) du Ministère de la Santé et, en particulier, suivre le traitement du courrier de la division.

2. Division du Laboratoire National de contrôle des Médicaments

2.1 Identité juridique :

Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) du Ministère de la Santé est une division du Médicament et de la Pharmacie, créée en 1969. Il est régi par le Décret 2/72/374 du 24 Avril 1974.

2.2 Présentation des activités du LNCM :

« Les déterminations analytiques et les essais que nécessite le contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, objets de pansements et tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine, et contribuer à l'enseignement médico-pharmaceutique. »

→ Le contrôle du médicament s'effectue selon les modalités suivantes :

- **Le contrôle de visa** : Effectué sur les spécialités sollicitant l'Autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques (ADSP).
- **Le contrôle d'inspection** : Etant sous la responsabilité d'inspecteurs pharmaciens qui sont chargés de visiter les laboratoires pharmaceutiques et les officines, à un rythme biennuel, d'où ils prélèvent des échantillons afin de les contrôler au sein du laboratoire.
- **Le contrôle de livraison** : S'applique à tous les médicaments livrés aux hôpitaux à partir de l'unité d'approvisionnement.
- **Le contrôle de produits d'homologation** : Il est réalisé sur des produits qui demandent une autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques sur le marché national (dispositifs médicaux et articles de puériculture destinés à l'enfant de 1^{er} âge).
- **Le contrôle de produits de réclamation** : Ce contrôle se fait systématiquement en cas de réclamation des utilisateurs (médecins, citoyens...).

→ Le LNCM est chargé également d'étudier conformément aux circulaires ministérielles :

- La documentation pharmaceutique, clinique et pharmaco toxicologique.
- Les bulletins d'analyses des produits finis importés.
- Les bulletins d'analyses des matières premières actives.
- Les dossiers des vaccins et sérums en vue de l'octroi d'un certificat de libération de lot.
- Les validations des procédés de fabrication et validations analytiques.

En collaboration avec la Direction de la Normalisation et de la Promotion de la Qualité (Ministère du Commerce et de l'Industrie) le LNCM procède à l'élaboration des normes marocaines relatives aux contrôles des dispositifs médicaux et des articles de puériculture destinés à l'enfant de premier âge.

→Le LNCM est aussi :

- Inscrit sur la liste des laboratoires officiels de l'OMS.
- Laboratoire de référence de la ligue arabe.
- Membre observateur de la Pharmacopée Européenne.
- Membre du réseau des laboratoires nationaux européens du contrôle des médicaments.

2.3 Structure de la division :

L'organigramme de cette division se présente comme suit :

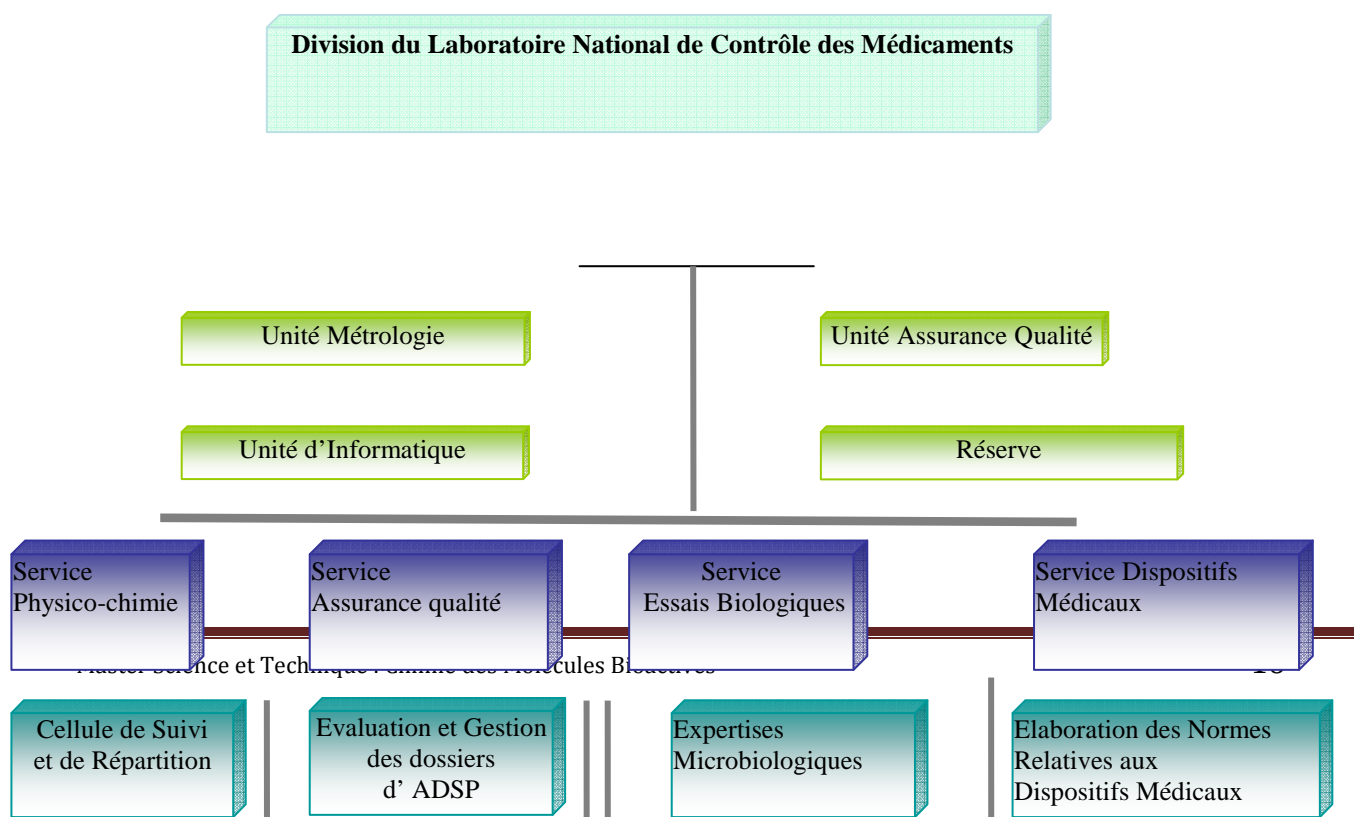


Figure 1 : Organigramme de la direction des médicaments et de la pharmacie

2.3.1 Service Physico-chimie

Mission

Contrôle analytique et documentaire des spécialités pharmaceutiques (matières premières, produits finis et conditionnement).

Activités

- Exécution des essais physico-chimiques et des tests galéniques et contrôle par rapport aux normes de qualité avec l'objectif de fournir une base scientifique à toute décision d'ordre technique, administratif ou juridique ;
- Formulation des résultats des tests dans des procès verbaux, analyse des anomalies constatées et formulation des recommandations concernant les suites à donner ;
- Constitution et gestion d'une banque de données sur le médicament à l'échelon national et international.

Organigramme

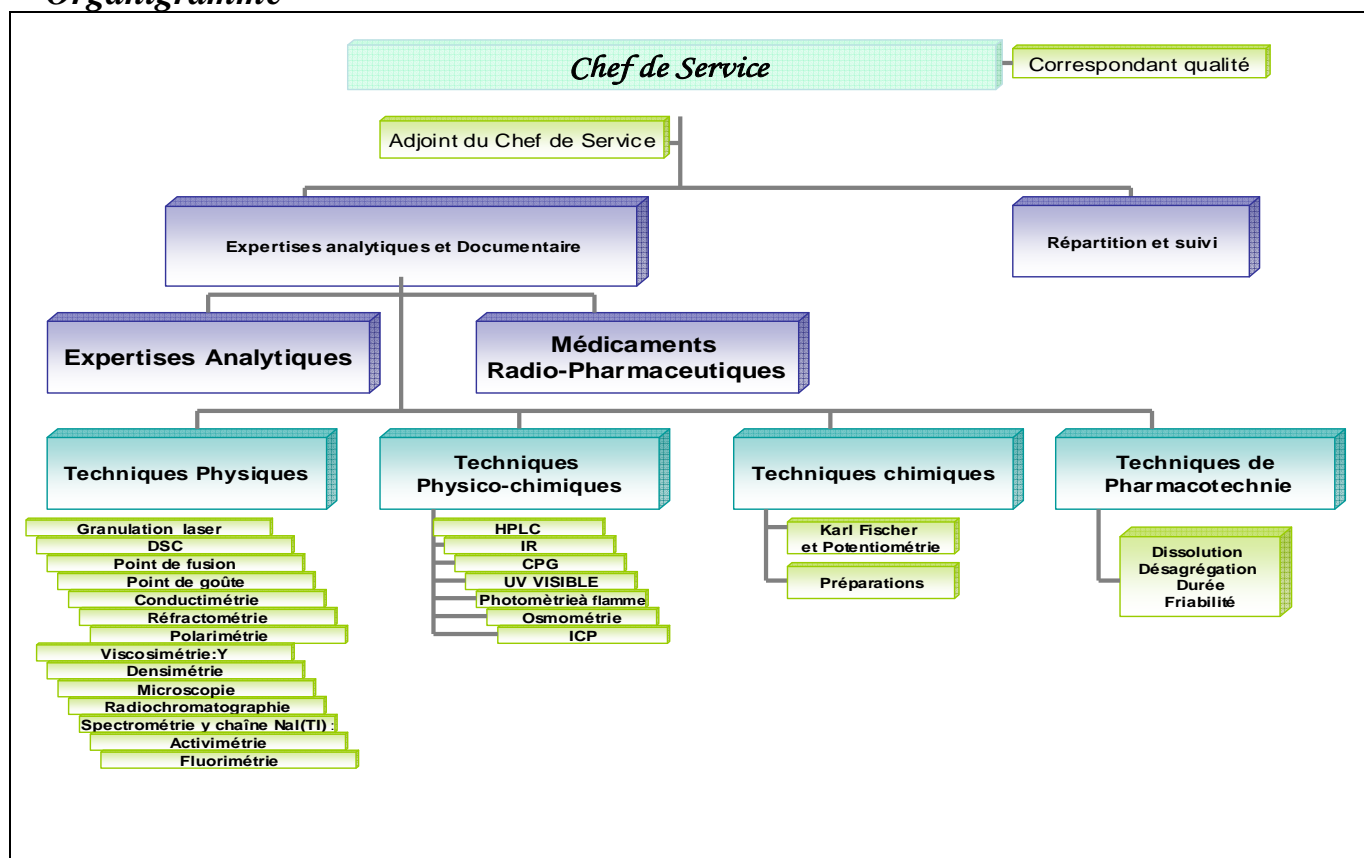


Figure 2 : organigramme du service physico-chimique

II. Circuit du médicament au sein du LNCM

L'organigramme ci-dessous représente le circuit pris par le médicament depuis son entrée à la direction pour une raison quelconque jusqu'à l'obtention du résultat de conformité.

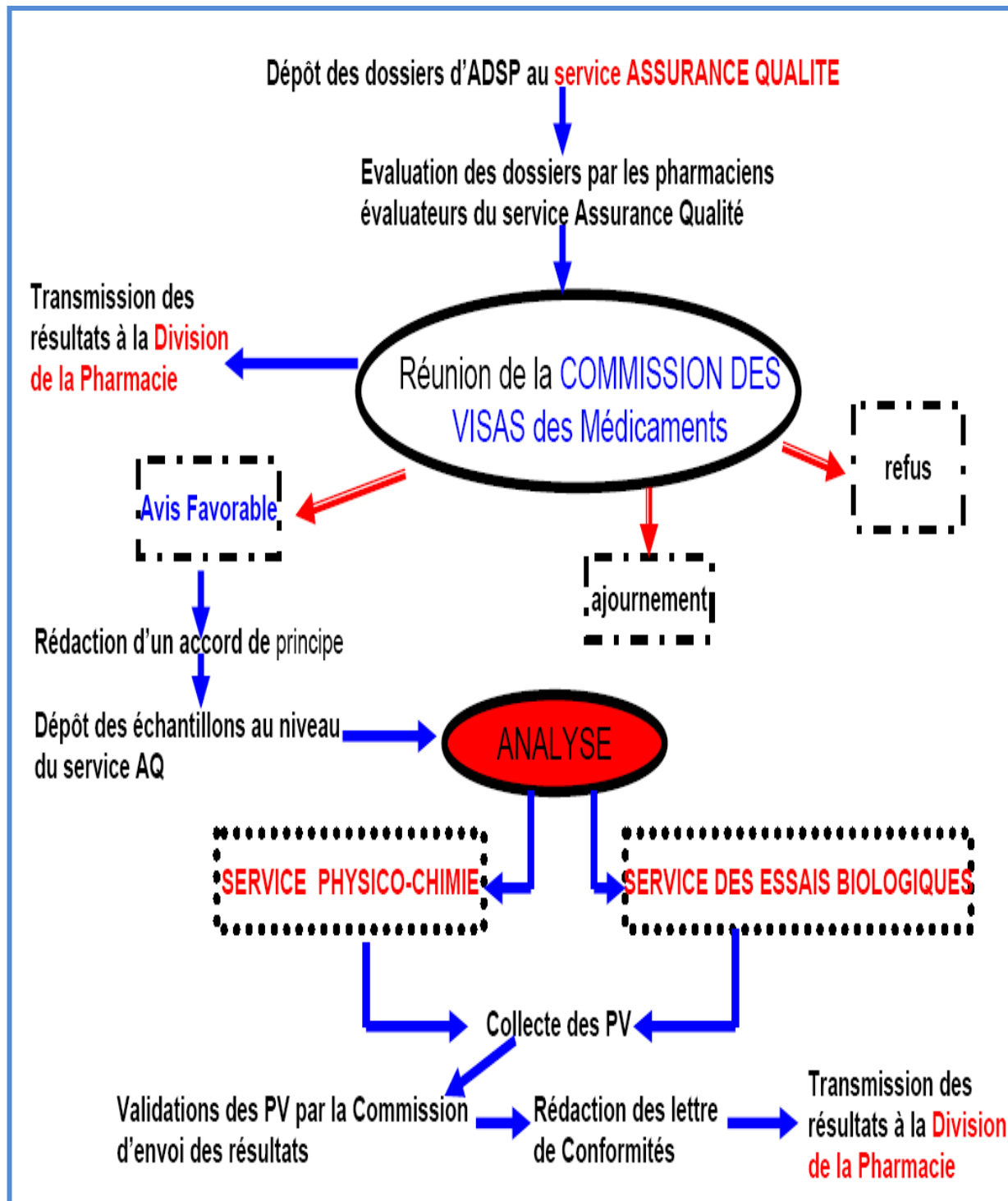
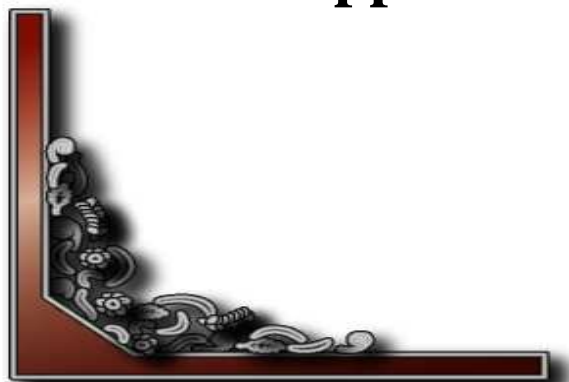


Figure 3 : circuit du médicament au sein de LNCM



Chapitre II

Rappel Bibliographique



I.GENERALITES SUR LE MEDICAMENT

1. Définition de Médicament

Le médicament dérive du mot latin « Medicamentum » qui veut dire « remède ».

Le Dahir portant loi n°1-76-432 de février 1977, B.o n°3369, ainsi que l'article L511 du code de la santé publique définissent le médicament comme suit :

« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

2. Composition d'un médicament

Un médicament est constitué de Principe actif et d'excipient.

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 de la puissance du patient (enfant, adulte) la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

2.2. Excipient

C'est une substance 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. L'excipient devrait être bien toléré. Les excipients les plus courants sont l'amidon, le sucre, la gélatine, les graisses, l'eau, l'alcool ...

L'ensemble principe (s) actif (s) et excipients, formulés et préparés à l'avance selon des normes internationales strictes « les bonnes pratiques de fabrication » constituent une spécialité dotée d'une dénomination commerciale appartenant au laboratoire fabricant.

3. Médicament princeps

Un médicament original ou princeps est un médicament découvert par un laboratoire qui en garde l'exclusivité.

Après plusieurs années, d'autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce princeps : fabriqué avec la même molécule, ce médicament est appelé générique.

4. Médicament générique

4.1 Définition

Définition marocaine (article 2.6 code du médicament et de la pharmacie Décembre 2006) :

« La spécialité générique d'une spécialité de référence qui est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont générique(s) constituent un groupe générique.»

Selon l'OMS les médicaments génériques sont « des produits dont l'exploitation ne fait l'objet d'aucun brevet soit qu'ils soient tombés dans le domaine public soit qu'aucun brevet n'a jamais été déposé ».

Le "médicament générique" est défini comme la copie d'un médicament innovant dont la production et la commercialisation ont été rendues possibles par l'expiration de son brevet de propriété industrielle.

Celui-ci assure l'exclusivité de la commercialisation du «princeps» pendant 20 ans et permet au laboratoire « inventeur » d'une nouvelle molécule d'amortir les coûts de recherche et de développement.

Ces médicaments doivent être des équivalents thérapeutiques aux produits princeps et sont de ce fait interchangeables. Ils présentent en outre un avantage économique.

Le générique coûte moins cher, non parce qu'il est de moindre qualité, mais parce qu'il n'a pas à supporter les frais de recherche et développement. Car la structure de la molécule est déjà connue, son efficacité et sa toxicité sont déjà prouvées par des études cliniques réalisées sur l'innovateur.

4.2. Types de génériques

On distingue trois types de génériques :

- **La copie-copie** : C'est la copie conforme du médicament original (même molécule, même quantité, même forme galénique, mêmes excipients) souvent produite par le même laboratoire pharmaceutique ;
- **Les médicaments essentiellement similaires** : L'excipient change mais ni le principe actif, ni sa quantité, ni la forme galénique ; ces génériques doivent uniquement prouver leur bioéquivalence avec le médicament original ; car même si le principe actif est rigoureusement le même, les excipients contenus peuvent toutefois modifier les effets, par exemple en modifiant la vitesse du passage du principe actif dans l'organisme d'où la nécessité de produire une étude de bioéquivalence chez l'homme. Cette étude doit montrer que les nouveaux excipients ne modifient ni la quantité de molécules qui passe dans le sang, ni la vitesse à laquelle le principe actif atteint l'organe cible.

- **Les médicaments assimilables** : La forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base, par exemple) ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

4.3. Intérêts d'un médicament générique

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

4.4. 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. On entend par cette dernière « la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ». ⁽¹⁾

5. Bioéquivalence

Deux médicaments sont dits bioéquivalents s'ils présentent une biodisponibilité identique. La biodisponibilité est la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. La biodisponibilité est quantifiée par l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration (plasmatique) en fonction du temps. La quantité de médicament atteignant la circulation générale est fonction de la dose administrée, de la quantité absorbée

et des processus d'élimination (dégradation dans la lumière intestinale, métabolisme au niveau des anthérocytes et surtout du 1^{er} passage hépatique). Donc, plus la biodisponibilité est faible, plus ses variations ont des conséquences sur la dose reçue par le patient. Un générique est considéré comme bioéquivalent au princeps si les valeurs exprimant la quantité et la vitesse de passage du PA au niveau systémique (AUC, Cmax, Tmax) ne diffèrent pas plus de 20 à 25 % ($0,8 < \text{AUC Gé}/\text{AUC princeps} < 1,25$)

L'importance de la variation de la biodisponibilité dépend de la nature et des paramètres cinétiques du principe actif. Il faut souligner que la comparaison se fait toujours avec le princeps ; elle n'a jamais lieu entre génériques. Par ailleurs, les sujets chez lesquels sont effectuées les comparaisons cinétiques sont des volontaires jeunes (18-55 ans habituellement), de sexe masculin, bien portants, ne prenant aucun médicament. Le médicament est évalué chez quelques dizaines de volontaires, en général sous la forme d'une administration unique. On se retrouve donc dans une situation d'évaluation d'un médicament chez des sujets auxquels il n'est pas destiné. Ces malades, des deux sexes, seront souvent plus âgés que les volontaires, recevront le médicament de manière répétée, prendront d'autres médicaments et auront par définition des conditions pathologiques qui modifieront la cinétique et la dynamique du médicament. On peut raisonnablement penser que la variabilité de la cinétique des génériques sera plus importante dans la population malade que dans la petite population des volontaires sains. Les conséquences de cette variabilité seront évidemment plus marquées avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. Il est donc essentiel qu'il fasse l'objet d'une surveillance correcte, tant en termes d'efficacité que de sécurité d'emploi.

Quoi qu'il en soit, pour que des médicaments pharmaceutiquement équivalents puissent être considérés comme interchangeables il faut prouver qu'ils sont équivalents du point de vue thérapeutique. Différentes méthodes peuvent être proposées.

- Etude de biodisponibilité comparative (bioéquivalence).
- Chez l'homme consistant à doser le PA ou un ou 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.⁽²⁾

Critères de dispense

Ils concernent essentiellement les médicaments destinés à être administrés par voie parentérale (IV, IM, SC, etc.) en solution aqueuse, les médicaments en solution pour administration par voie orale, les médicaments en poudre destinés à être reconstitués en solution, les gaz médicaux.

Pour les comprimés et les capsules, l'équivalence peut être démontrée dans certains cas par une épreuve de dissolution *in vitro*. Cette possibilité peut concerner :

- les médicaments dont la cinétique de dissolution est très rapide,
- les médicaments de différents dosages d'une même formulation produite par le même fabricant.

Critères d'obligation

Sauf dans les cas précédemment décrits, il est recommandé aux autorités d'homologation d'exiger une preuve d'équivalence, consistant à comparer le produit faisant l'objet de la demande au médicament de référence. Cette recommandation concerne plus particulièrement :

- les produits à libération immédiate administrés par voie orale dotés d'une action systémique, lorsqu' un ou plusieurs des critères suivants s'appliquent :
- médicaments indiqués pour un état grave nécessitant une efficacité thérapeutique garantie.
- plage thérapeutique étroite.
- pharmacocinétique compliquée par une absorption incomplète, une élimination ou un métabolisme élevé lors du premier passage.
- propriétés physicochimiques défavorables.
- problèmes de biodisponibilité connus.
- proportion élevée des excipients par rapport au principe actif.
- les produits à action systémique destinés à être administrés par une autre voie que la voie orale.
- les produits à libération modifiée.
- les associations en proportions fixes ayant une action systémique.
- les produits à action non systémique ne se présentant pas sous forme de solution.

Ces recommandations de l'OMS ont pour but de fixer les limites qu'il ne faut pas franchir en matière d'études de bioéquivalence. ⁽³⁾

6. Dissolution

Les comprimés font l'objet de différents tests tels que l'uniformité de masse, la friabilité, la dureté et la désintégration, tests que le fabricant fait au cours de la production pour assurer la qualité lot par lot. Comme l'efficacité des médicaments dépendent, entre autre, du contenu en principe(s) actif(s), le dosage du principe actif est recommandé dans les différentes pharmacopées. Le test qui, in vitro, reflète le plus le devenir du médicament in vivo, est le test de dissolution ⁽⁴⁾

6.1. Principe

Le principe de la dissolution est de déterminer le temps que met un comprimé, une gélule ou toute autre forme galénique pour passer de sa forme compactée à l'état en solution. Sauf exception justifiée et autorisation, la pharmacopée exige l'utilisation de l'appareil à palette ou à panier. La vitesse de rotation, le temps et le milieu de dissolution sont des paramètres très importants dans la détermination de la vitesse de dissolution et ils doivent être précisés dans le dossier technique; toutes les parties de l'appareil qui peuvent être en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de

dissolution sont chimiquement inertes et n'absorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement .

Donc toutes les parties métalliques en contact avec le milieu doivent être en acier inoxydable, de plus, aucun élément de l'appareil n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui d'élément de rotation. ⁽⁵⁾

6.2. Rôle de dissolution

Le test de dissolution est d'importance capitale pour s'assurer de la qualité des médicaments chaque fois qu'il y a changement dans le processus de fabrication, tels que l'usage de nouveaux excipients, la révision des machines, le changement de site de production... Dans les pays en voie de développement où les ressources nécessaires pour mener à bien les études de biodisponibilité (in vivo) sont limitées, les tests de dissolution impliquant la comparaison des courbes de dissolution entre la référence et le générique peuvent suffire pour s'assurer de la qualité de cette dernière. ⁽⁶⁾ Selon la nature du principe actif, la directive européenne prévoit que, dans certaines circonstances, une étude *in vitro* par un test de dissolution peut suffire et remplacer l'étude de bioéquivalence à condition qu'une bonne corrélation des données in vitro/in vivo soit établie. ⁽⁷⁾

6.3. Appareillage

- Des récipients cylindriques à fond hémisphérique, d'une capacité normale de 1000 ml en verre borosilicaté, munis de couvercles évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et le prélèvement.
- Un agitateur constitué par une tige verticale dont la partie inférieure est fixée soit à un panier cylindrique, soit à une palette.
- Un bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température constante du milieu de dissolution.

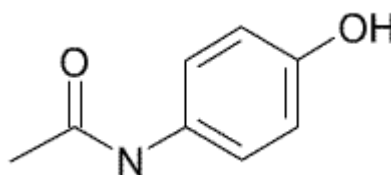


Figure 4 :_Appareil de dissolution

La quantité du principe actif dissout dans un temps prescrit est exprimée en pourcentage de la teneur indiquée sur l'étiquette. Généralement on utilise soit la spectroscopie UV-visible ou la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pour la détermination des quantités dissoutes. ⁽⁸⁾

II.PRINCIPES ACTIFS ⁽⁹⁾

1. Paracétamol



Structure chimique du principe actif *paracétamol*: *N*-(4-hydroxyphényl) acétamide

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs.

1.1. Caractère

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

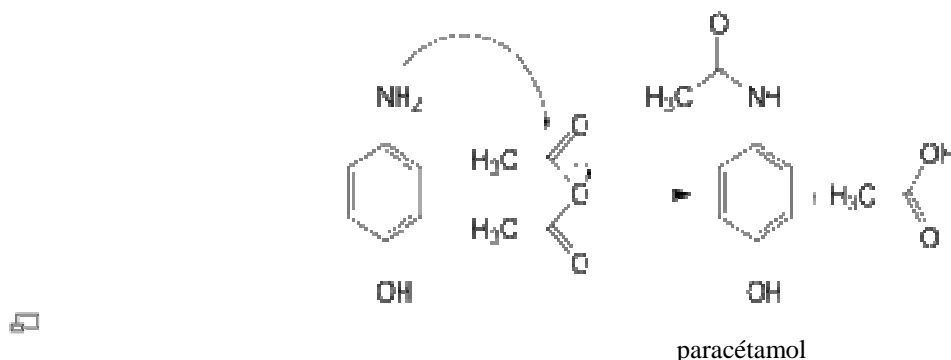
Aspect : le paracétamol est une poudre cristalline, blanche avec un léger goût.

Solubilité

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

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

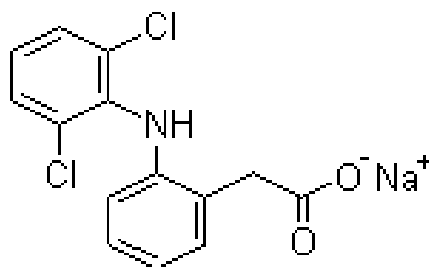
1.2. Synthèse



Synthèse du paracétamol : l'acylation du *para*-aminophénol avec l'anhydride acétique donne du paracétamol et de l'acide acétique.

. La première étape de synthèse est la réduction du *para*-nitrophénol en *para*-aminophénol en présence d'étain dans de l'acide acétique glacial. Le *para*-aminophénol obtenu est ensuite acylé par l'acide acétique pour obtenir du paracétamol.

2. Diclofénac



Structure chimique de Diclofénac : 2-(2,6-dichlorophényl) amino phényle acétate de sodium

Formule chimique : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

2.1. Caractères

Aspect : poudre cristalline blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

Solubilité

Assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96%, peu soluble dans l'acétone.

Point de fusion : $280C^{\circ}$

2.2 Classification

Le diclofénac appartient à la classe des médicaments *anti-inflammatoires non stéroïdiens* (AINS). Dérivé de l'[acide phénylacétique](#) du groupe des acides arylcarboxyliques. Il possède les propriétés suivantes :

- activité [antalgique](#).
- activité [antipyrétique](#).
- activité anti-inflammatoire.
- inhibition de courte durée des fonctions [plaquettaires](#).

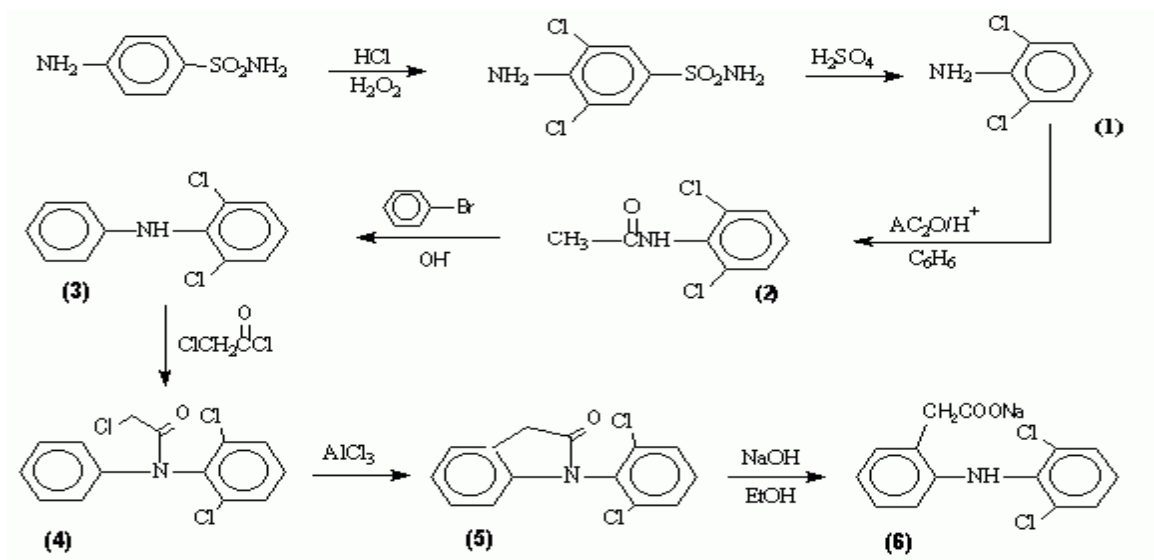
L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des [prostaglandines](#)

Il réduit la douleur, l'enflure et l'inflammation.

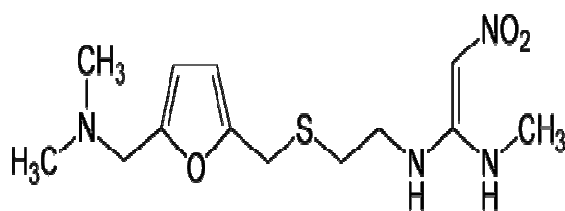
2.3. Mécanismes d'action

Les différentes propriétés sont probablement la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau de la cyclo-oxygénase. Inhibition de la lipoxigénase avec diminution de la production des leucotriènes par les leucocytes et les cellules synoviales, en stimulant la réincorporation d'acide libre arachidonique en triglycérides:

2.4. Synthèse



3. Ranitidine



Structure chimique de ranitidine : chlorhydrate de N-[2-[[[5-[(diméthylamino) méthyl]furan-2-ylméthyl] sulfanyl]éthyl]-N'-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine

Formule chimique : $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$

3.1. Caractères

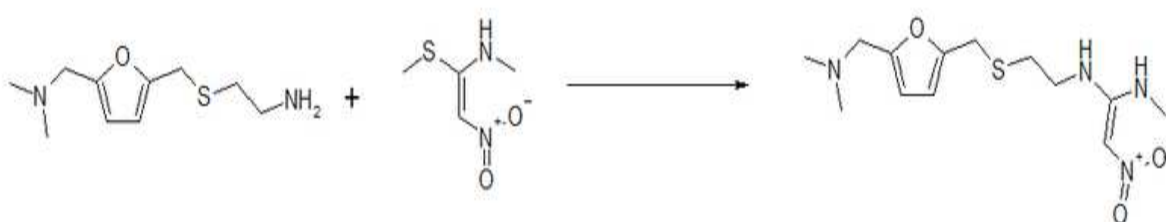
Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pale

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans le chlorure de méthylène

3.2. Mécanisme d'action

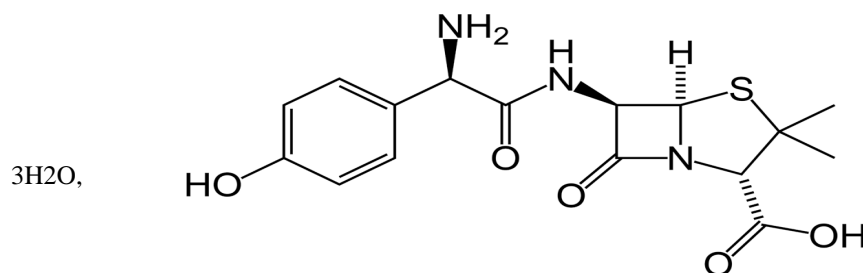
La ranitidine est utilisée pour réduire la quantité d'acide sécrétée par l'estomac afin de réduire la douleur de l'ulcère et les brûlures d'estomac et/ou de contribuer à guérir l'ulcère et les lésions provoquées par le reflux gastro-œsophagien (RGO).

3.3. Synthèse



Ranitidine

4. Amoxicilline



Structure chimique d'Amoxicilline: Acide (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acetyl]amino]-3,3diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2]heptanes-2-carboxylique trihydraté

Formule chimique $C_{16}H_{19}N_3O_5S, 3H_2O$

Produit semi –synthétique dérivé d'un produit de fermentation.

4.1. Caractères.

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96%, pratiquement insoluble dans les huiles grasses, l'amoxicilline tri hydraté se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

III. METHODE D'ANALYSE

1 .Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible

Certaines molécules organiques ont la propriété d'absorber les radiations de courte longueur d'onde (200-800 nm) et peuvent être caractérisées grâce à cette propriété.

Le domaine du visible et de l'UV a été abondamment étudié et ce depuis longtemps. Mais s'il est indispensable pour une approche expérimentale de la nature de la liaison, il est pauvre en information structurale. Son emploi est de plus en plus réservé à l'analyse quantitative via la loi de Beer-Lambert.

Les méthodes utilisées dérivent de l'optique classique, dans le visible : lampes à filaments de tungstène, éléments optiques en verre. Dans l'ultraviolet, les lampes sont à décharge sous une pression moyenne d'hydrogène ou de deutérium et des éléments optiques en quartz (SiO_2). Les appareils sont généralement à doubles faisceaux (1 pour l'échantillon, 1 pour la référence). Les monochromateurs sont des réseaux plans (ou concaves) 1200 traits par mm.

Le détecteur est un tube photomultiplicateur qui convertit la lumière reçue en courant. Ils sont de plus en plus remplacés par des photodiodes plus sensibles. Les cellules de mesures sont des tubes parallélépipédiques en silice de 1x1 cm de côté et de 4 à 5 cm de hauteur car le quartz est transparent aux UV. Le verre sera réservé aux mesures dans le domaine du visible. Il est nécessaire de faire attention aux solvants car ceux-ci peuvent s'absorber fortement dans le domaine de l'ultra-violet

1.1. Identification par UV visible

L'identification, dans le domaine de l'ultraviolet visible, nécessite l'emploi d'une substance de référence. On enregistre d'abord le spectre de référence puis dans les mêmes conditions celui de la substance à identifier et /ou à doser.

1.2. Dosage par l'UV

Le dosage spectrophotométrique comporte en général une comparaison entre la densité optique d'une solution contenant la substance à examiner et celle d'une solution contenant la substance de référence. Il existe une relation entre la quantité de la lumière absorbée et la concentration de la substance en solution appelée la loi de Beer-Lambert:

$$A = \text{Log} (I_0/I) = \epsilon IC$$

A : Absorbance ou densité optique

I_0 : Intensité du rayonnement incident

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

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

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

C : Concentration de la solution à analyser.

NB : Cette loi ne s'applique qu'aux solutions diluées et avec des radiations monochromatiques.



Figure 5 : Appareil de Spectroscopie UV

2. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie est une technique analytique, à la fois quantitative et qualitative, qui permet la séparation d'un ou de plusieurs composés d'un mélange même très complexe pour leur identification et leur quantification.

2.1 Principe

C'est une méthode physico-chimique basée sur des différences d'interactions. Les molécules à séparer (**solutés**) sont mises en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (**éluant**). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire contenue dans un tube appelé **colonne** chromatographique. Ces interactions provoquent des échanges qui aboutissent à la séparation désirée.

Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme.

Dans des conditions chromatographiques données, le "temps de rétention" (temps au bout duquel un composé est élué de la colonne et détecté), caractérise qualitativement une substance. L'amplitude de ces pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.

2.2 Appareillage

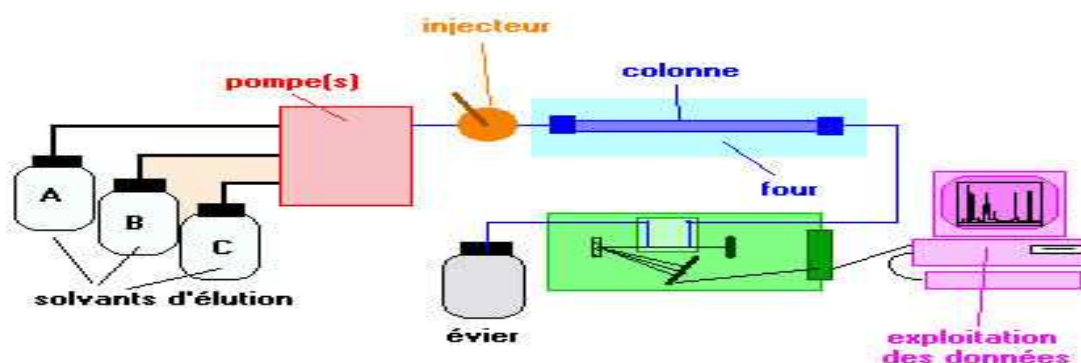


Figure 6 : Schéma illustrant l'appareillage de « HPLC »

D'après le schéma de l'appareillage les principaux composants de l'appareil de HPLC sont :

- * **Un ou plusieurs réservoirs :**

Ce réservoir est rempli de la phase mobile qui est un solvant ou un mélange de solvants qui doit être de pureté analytique et filtré pour éliminer les particules solides qui risqueraient d'endommager la pompe ou de bloquer la colonne.

- * **Pompe :**

Le rôle de la pompe en HPLC est de pousser l'éluant à travers la colonne à une pression élevée et à un débit constant. Elle doit être inerte à la corrosion des solvants utilisés, offrir un bon choix de débits et être conçue pour réduire les pulsations au minimum. Les pompes utilisées en HPLC sont des pompes à piston.

* **Injecteur :**

Comme la pression dans le circuit pompe-colonne est très élevée, on utilise un moyen indirect pour introduire l'échantillon à l'entrée de la colonne. Celui-ci est d'abord introduit à l'aide d'une seringue dans un injecteur à **boucle** externe. En tournant la valve en position **INJECT**, seul le contenu de la boucle est dirigé en tête de colonne. Cette méthode d'injection a l'avantage de donner des résultats très reproductibles, d'une injection à l'autre.

* **Colonne :**

La colonne est la partie la plus importante du système, puisque c'est à cet endroit que se fait la séparation des composés. Les colonnes sont en acier inoxydable, de longueur variant de 5 à 25 cm avec un diamètre interne de 4 à 4,6 mm. Ces colonnes sont remplies de la phase stationnaire, dont le diamètre des particules varie de 3 à 10 μm .

* **Détecteur :**

Il détecte le passage des composés dans une cellule de mesure et délivre un signal électrique proportionnel à leur concentration. En HPLC, plusieurs modes de détection sont utilisés selon la nature et les propriétés des solutés (le détecteur à absorption dans l'UV et le visible, le détecteur à fluorescence, le détecteur à conductivité thermique, le détecteur électrochimique...).

Quelque soit le détecteur utilisé il doit répondre à certaines exigences :

- bruit de fond réduit. Celui-ci est mesuré en l'absence de la phase mobile.
- stabilité de la ligne de base.
- sensibilité importante.
- linéarité : le signal électrique du détecteur doit être linéaire avec la concentration.

* **Enregistreur :**

Il répond aux trois principales fonctions :

- ✓ **L'enregistrement** : l'enregistreur permet de garder une trace écrite sous forme de chromatogramme.
- ✓ **L'intégration** : l'intégrateur calcule les surfaces et les hauteurs de chaque pic et indique leur temps de rétention.



Figure 7 : Appareil HPLC

IV. SYSTEME DE CLASSIFICATION BIOPHARMASEUTIQUE (BCS)

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

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

Chaque fois qu'une forme posologique est administrée par voie orale, les événements qui suivent sont représentés dans la figure 8. La drogue sous forme posologique est libérée et se dissout dans le liquide environnant gastro-intestinal pour former une solution. Ce processus est limité par la solubilité. Une fois que le médicament est sous forme de solution, il passe à travers les membranes des cellules tapissant le tractus gastro-intestinal. Ce processus est limité par la perméabilité. En bref, l'absorption par voie orale et par conséquent la biodisponibilité du médicament est déterminée par la mesure de la solubilité et la perméabilité des médicaments⁽¹⁰⁾

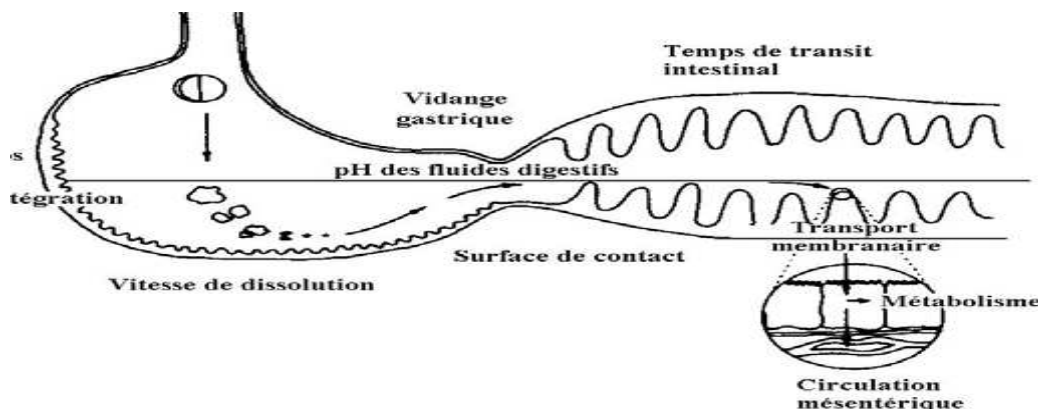


Figure 8 : événement d'administration d'une forme posologique

1. Détermination de la Solubilité

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

Un médicament est considéré hautement soluble quand la dose la plus élevée est soluble dans 250 ml des milieux aqueux dont le pH varie entre 1-7.5. L'estimation du volume de 250 ml dérive du volume typique de l'eau consommée lors de l'administration orale de la forme posologique, ce qui représente environ un verre d'eau. Cette valeur limite est une réflexion du volume minimal de liquide prévu dans l'estomac au moment de l'administration du médicament. Le profil de pH-solubilité du médicament est déterminé à 37 ± 1 °C en milieu aqueux dont le pH est de l'ordre de 1-7.5. Un nombre suffisant de conditions de pH doit être évalués pour définir précisément le profil de pH-solubilité. Le nombre de conditions de pH pour déterminer la solubilité dépend des caractéristiques du test d'ionisation du médicament. En minimum trois analyses répétées de la solubilité dans chaque condition de pH doivent être effectuées. Les solutions tampons standard décrites dans les pharmacopées sont appropriées pour l'utilisation dans les études de solubilité. Si elles ne sont pas adaptées pour des raisons physiques ou chimiques, d'autres solutions tampons peuvent être également utilisées à condition que leur pH soit vérifié. La concentration du médicament dans les tampons sélectionnés ou les conditions de pH doit être déterminée par un test validé de solubilité ce qui permettra la distinction entre le médicament et ses produits de dégradation. La dégradation de la drogue doit être prise en considération, si elle est observée en fonction de la composition du tampon et / ou le pH. ⁽¹¹⁾

2. Détermination de la perméabilité

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

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

- a. Etudes in vivo (sur l'homme)
- b. Etudes in vivo ou in situ : perfusion intestinale dans un modèle animal approprié
- c. Etudes in vitro : la perméabilité intestinale des tissus excisés.⁽¹¹⁾

3. Système de classification dans le secteur biopharmaceutique

Le système de classification biopharmaceutique a été développé principalement dans le contexte de la libération immédiate (IR) des formes posologiques orales solides. Il s'agit du cadre scientifique pour la classification des substances médicamenteuses en fonction de leur solubilité dans l'eau et la perméabilité intestinale. C'est un outil de développement de médicaments qui permet d'estimer la contribution des trois principaux facteurs : la dissolution, la solubilité et la perméabilité intestinale qui affectent l'absorption du médicament par voie orale à libération immédiate de formes posologiques orales solides. L'intérêt de ce système de classification réside en grande partie dans l'importance de son application dans le développement précoce de médicaments et dans la gestion du changement produit dans son cycle de vie. Il a été introduit dans la réglementation du processus décisionnel dans le document d'orientation sur diffusion immédiate des formes posologiques orale solide⁽¹²⁾.

4 Classification

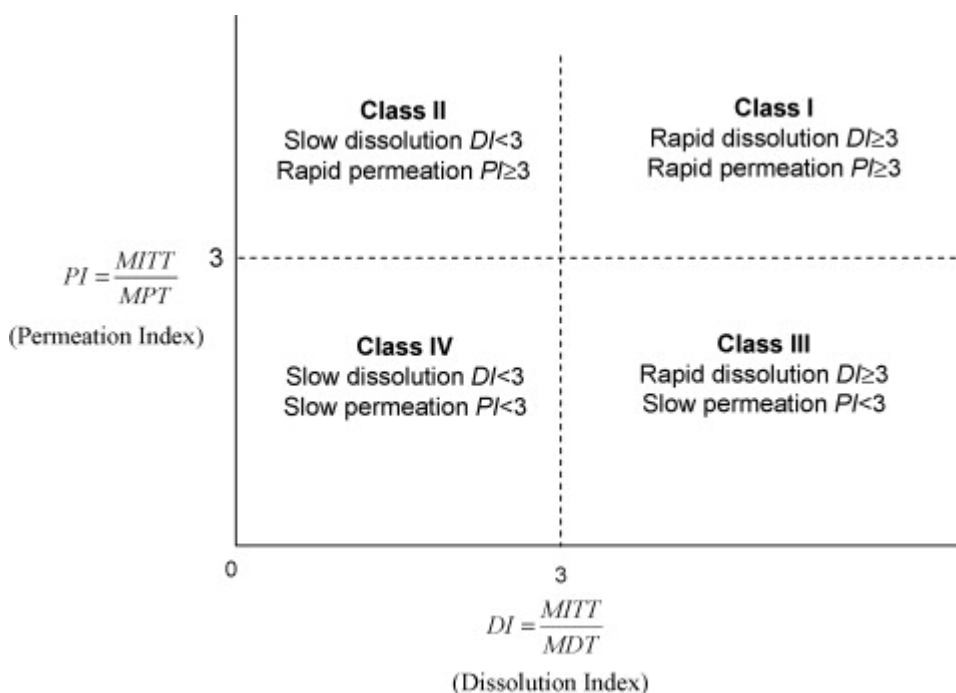


Figure 9 : système de classification biopharmaceutique

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

Selon BCS, les substances médicamenteuses sont classées comme indiqué sur la figure (Figure 9):

Classe I: solubilité élevée – Haute perméabilité

Classe II: faible solubilité - haute perméabilité

Classe III: solubilité élevée - faible perméabilité

Classe IV: faible solubilité - faible perméabilité

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

Cette classification est associée à la dissolution de drogue et le modèle d'absorption, qui identifie les paramètres clés contrôlant l'absorption du médicament.

Le nombre d'absorption est défini comme le rapport entre le temps de séjour moyen et temps moyen d'absorption. Le nombre de dissolution est défini comme le rapport du temps de séjour moyen et le temps moyen de dissolution. Le nombre de doses est défini comme la masse divisée par le produit du volume de consommation (250 ml) et la solubilité des médicaments.

Classe I des médicaments présente un certain nombre d'absorption élevée et un nombre élevé de dissolution. L'étape limitante est la dissolution de drogue, si la dissolution est très rapide alors le taux de vidange gastrique devient l'étape déterminante, par exemple Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, Propranolol.

Les médicaments de la **classe II** ont un certain nombre d'absorption élevé, mais un certain nombre dissolution faible. La dissolution de ces médicaments in vivo est donc une étape limitante pour l'absorption, sauf lorsque les doses sont très élevées. L'absorption de drogues de classe II est généralement plus lente que la classe I et se produit sur une plus longue période de temps. In vitro-in vivo de corrélation (IVIVC) est généralement à l'exception des classes I et II médicaments, tels que la phénytoïne, danazol, le kétoconazole, l'acide méfénamique, Nifedipine.

Pour les médicaments de la **classe III**, la perméabilité est facteur limitant pour l'absorption du médicament. Ces médicaments présentent une grande variation dans le taux et l'étendue de l'absorption du médicament. Depuis que la dissolution est rapide, la variation est attribuable à la modification de la physiologie et la perméabilité de la membrane plutôt que les facteurs de forme posologique tels que : Cimetidine, Acyclovir, Neomycin B, Captopril. Par exemple la cimétidine, l'acyclovir, B Néomycine, Captopril. Ranitidine.

Chapitre III

Etude comparative entre le profil de dissolution du médicament princeps et générique de différents classes

Dans le cadre du projet de fin d'étude, j'ai effectué un stage de quatre mois au Service Physico-chimie du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments. Cela m'a permis d'améliorer et appliquer mes connaissances

acquises durant ma formation en Master « chimie des molécules bioactives » dans un domaine d'importance primordiale dans la santé publique, puisqu'il traite la qualité des médicaments.

Mon travail au sein du LNCM consiste à faire une étude comparative entre le profil cinétique de dissolution d'un médicament princeps et son générique pour les différentes classes du principe actif selon le BCS (biopharmaceutical classification system). La dissolution sera faite selon deux méthodes : la première est la méthode de l'USP : la méthode de référence la plus proche des conditions à l'intérieur du corps humaine et la deuxième est celle du générique.

I. Echantillonnage

Les échantillons étaient achetés dans les pharmacies du Maroc, et avaient une garantie d'utilisation de deux ans au moins selon la date d'expiration mentionnée sur les emballages.

Classes	Médicaments	Dose
Class I	Paracétamol Comprimés princeps	500mg
	Paracétamol comprimés générique	500mg
Class II	Diclofenac Sodique comprimés princeps	50mg
	Diclofenac sodique comprimés générique	50mg
Class III	Ranitidine Comprimés princeps	150mg
	Ranitidine comprimés générique	150mg
Class IV	Amoxicilline Comprimés princeps	500mg
	Amoxicilline comprimés générique	500mg

Tableau 1: Collection des Echantillons

II. Calcul et Statistique d'analyse

Nos résultats sont obtenus à partir des calculs faits sur logiciel Excel en tenant compte de la loi de Beer-Lambert qui régit le spectrophotomètre UV/visible et les aires des résultats indiqués sur les chromatogrammes HPLC le pourcentage de libération des principes actifs sont donnés selon la formule suivante :

$$T\% = \frac{\text{Aire Essai}}{\text{Aire STD}} \times \frac{m_{\text{STD}}}{V_{\text{STD}}} \times \frac{V_{\text{E}}}{m_{\text{E}}} \times \frac{T_{\text{STD}}}{100} \times 100 / (100 - T_{\text{eau}})$$

Aire : Absorbance par UV ou Aire par HPLC

m_{STD} : masse de la substance de référence (STD) en mg

V_{STD} : volume de dilution de standard

V_E : volume de dilution d'essai

m_E : masse d'essai en mg

T_{STD} : Titre de la substance de référence

T_{eau}: Teneur en eau du Standard

Pour le facteur de similarité, il a été calculé entre le générique et son princeps pour chaque classe en utilisant la formule suivante :

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t]\} \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100\}$$

- f_2 : facteur de similarité
- f_1 : facteur de différence
- R_t : pourcentage de libération du médicament princeps avec le temps
- T_t : pourcentage de libération des médicaments génériques avec le temps
- n : nombre de prise des essais

III. Méthodes et résultats

1. Application des méthodes

Nous avons réalisé la dissolution du médicament principe par la méthode de l'USP (méthode de référence). En ce qui concerne le générique, la dissolution était réalisée selon les deux méthodes : méthode de l'USP et méthode du générique.

2. Dissolution de paracétamol (Class I)⁽¹³⁾

2.2 Conditions de Dissolution

Pour le paracétamol, la méthode de la dissolution était réalisée selon les conditions suivantes :

Paramètre de Dissolution	Méthode USP	Méthode Générique
Agitation	Palette	Palette
La vitesse de rotation (tpm)	50	50
le milieu et volume de dissolution	Tampon phosphate pH 5.8 - 900 ml	Tampon pH 5,8 900ml
Température (°C)	37(±0.5)	37(±0.5)
Méthode de dosage	UV 243 nm	UV 249 nm

Tableau2 : Conditions de dissolution du principe actif selon la méthode USP⁽¹⁴⁾ et la méthode de générique

a. Préparation des tampons

Tampon phosphate pH 5,8 : (méthode de l'USP)

- Dissoudre 1,19g de phosphate disodique dihydraté ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) et 8,25g de phosphate mono potassique (KH_2PO_4) dans de l'eau et compléter à 1000ml avec le même solvant .

Tampon pH 5,8 : (méthode de générique)

.- Dissoudre 27,22 g de phosphate mono potassique (KH_2PO_4) dans un 1000 ml d'eau et ajuster le pH 5,8 par NaOH (0,1N).

b. préparation de standard

Dissoudre 100 mg de paracétamol dans 100 ml d'eau, prélever 1 ml de cette solution, le mettre dans une fiole de 100 ml et compléter à 100 ml par la solution tampon.

2.3. Détermination du pourcentage de libération du paracétamol

A un intervalle de 10 min et pendant 45 min une prise d'essai de 1 ml était prélevée, filtrée par un filtre Nylon $0.45\mu\text{m}$, diluée et analysée par spectrophotométrie UV/VIS à une longueur d'onde de 243 nm pour la méthode de l'USP et de 249 nm pour la méthode de générique.(réf USP)

2.4 Résultats et discussion

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

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.
Moyenne de % de libération	76.00	93.77	97.40	101.79
Ecarte type	7.06	3.21	4.15	3.13
RSD %	9.29	3.43	4.26	3.08

Tableau 3 : Cinétique de dissolution de paracétamol princeps selon la méthode USP

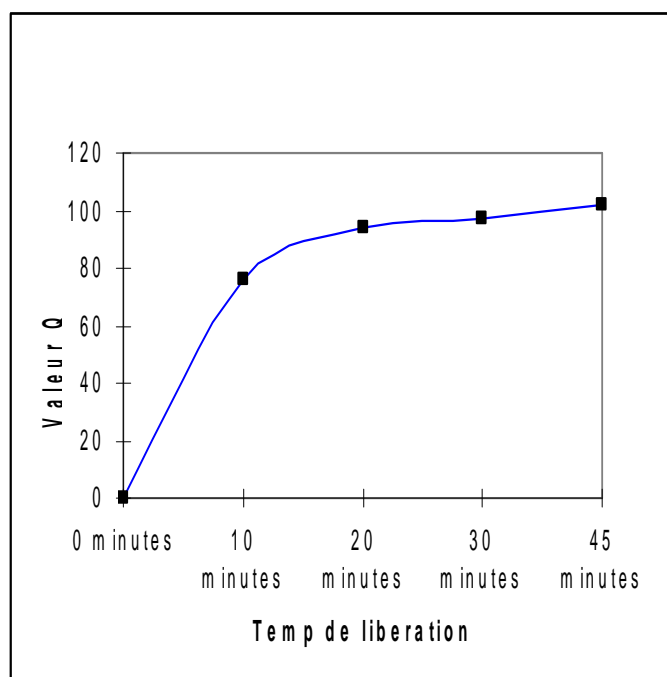


Figure 10: Profil de dissolution de paracétamol princeps selon la méthode USP

Le tableau 3 nous montre la cinétique de dissolution du princeps qui commençait à 10 min. La libération du principe actif avec un pourcentage de 76, pour atteindre 97,4 à 30min .

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

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

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.
Moyenne	74.16	91.19	93.32	95.36
Ecarte type	11.25	1.17	6.94	3.1.12
RSD %	1.29	7.44	7.44	1.18

Tableau 4 : Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP

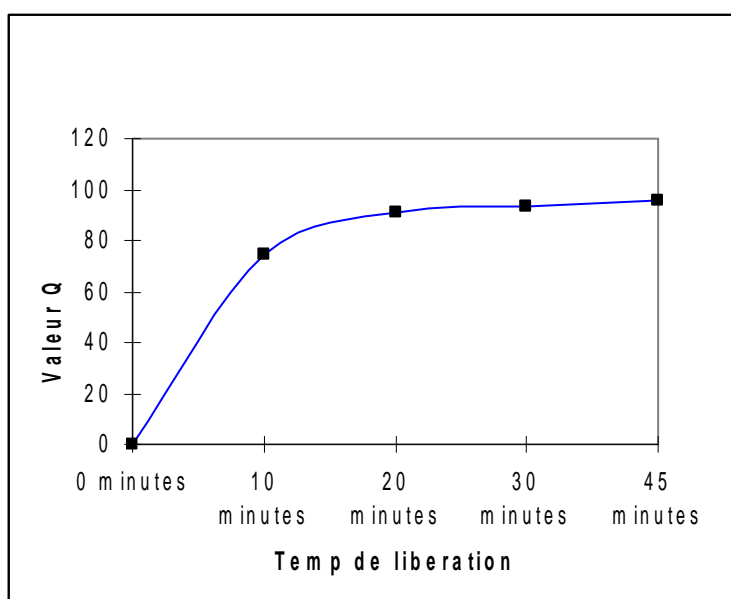


Figure 11 : Profil de dissolution de paracétamol générique selon la méthode USP

Nous constatons avec le tableau 4 que la libération du principe actif avec cette méthode commençait à 10min avec un pourcentage de 74,16 pour atteindre 93,32 à 30min. Le résultat était jugé dans les normes selon la pharmacopée.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de la dissolution de paracétamol générique selon la méthode du générique.

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.
Moyenne	91.57	93.03	95.96	99.24
Ecarte type	4.30	2.89	2.01	3.64
RSD %	4.70	3.11	2.09	3.67

Tableau 5: Cinétique de dissolution de paracétamol générique selon la méthode de générique

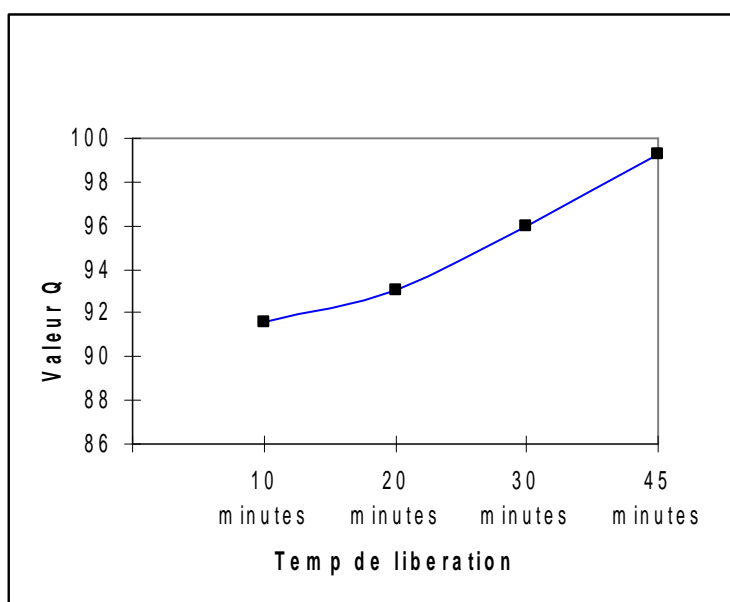


Figure 12 : Profil de dissolution de paracétamol générique selon la méthode du générique

Le tableau 5 fait apparaître la cinétique de dissolution qui commence à 10min avec un pourcentage de 91,57 qui évolue à 93,03 à 20 min puis 95,96 à 30 min. Le résultat est dans les normes.

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

Facteurs de similarité et de différence	paracétamol générique
Facteurs de différence (f_1)	10,19
Facteurs de similarité (f_2)	70,88

Tableau 6 : facteurs de similarité et de différence entre le générique et le princeps selon USP :

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.

La lecture de ce tableau nous montre qu'avec un pourcentage de $f_1=20,91$ et $f_2=74,67$.il y a une similarité entre le princeps et son générique.

2.5. DISCUSSION

La comparaison du tableau 3 avec le tableau 4 reflète l'évolution de la libération de principe actif entre le princeps et le générique.

Ces résultats confirment presque l'égalité des pourcentages de libération de PA entre le princeps et le générique, les deux avec un pourcentage supérieur à 80% pour 30min exigées par la méthode de référence (USP) bien qu'avec une petite différence en pourcentage de libération.

le calcul de facteur de similarité (f_2) vient appuyer ces résultats avec des valeurs supérieures à 50% (74%), tandis que le facteur de différence (f_1) est inférieur à 15%, (10,19) comme l'exigent les normes .

Ce ci nous amène à déduire qu'il y a une similarité entre le princeps et le générique.

Concernant les deux méthodes (méthode de générique et méthode de l'USP), il convient de signaler qu'elles sont proches d'autant plus qu'elles travaillent dans les mêmes conditions (agitation, pH du milieu de dissolution) et donnent presque les mêmes résultats.

3. Dissolution de diclofénac Classe II⁽¹⁵⁾

3.1 Condition de Dissolution

Pour le Diclofenac sodique, la méthode de la dissolution était réalisée selon les conditions suivantes :

Paramètre de Dissolution	Méthode USP	Méthode Générique
Agitation	Palette	Palette
vitesse de rotation(tpm)	50	92
milieu et volume de dissolution	Tampon phosphate pH 6.8 - 900 ml	Tampon pH 8 500 ml
Température (°C)	37(±0.5)	37(±0.5)
Méthode de dosage	HPLC	HPLC

Tableau 7 : Conditions de dissolution du Diclofenac sodique selon la méthode USP⁽¹⁴⁾ et la méthode de générique

Préparation de Tampon phosphate pH 6,8 : (méthode de l'USP)

on dissolvait 76g de phosphate trisodique dans 1000 ml d'eau et on prend 250ml de cette solution et on l'ajoute à 750ml d'une solution de HCl 0,1N , après on ajuste le pH à 6,8 par HCl (2 N).

Préparation de Tampon pH 8 : (méthode de générique)

on mélange 250ml de phosphate monopotassique 0,2M avec 234 ml de hydroxyde de sodium après on ajuste le pH à 8 par l'acide phosphorique et on complète à 1000 ml par l'eau.

L'étude cinétique a été faite sur un intervalle de 10 min et pendant 60 min. Une prise d'essai de 1 ml était prélevée et filtrée.

3.2 Résultats et discussion

Les chromatogrammes du standard et l'essai de diclofenac sont représentés comme suite :

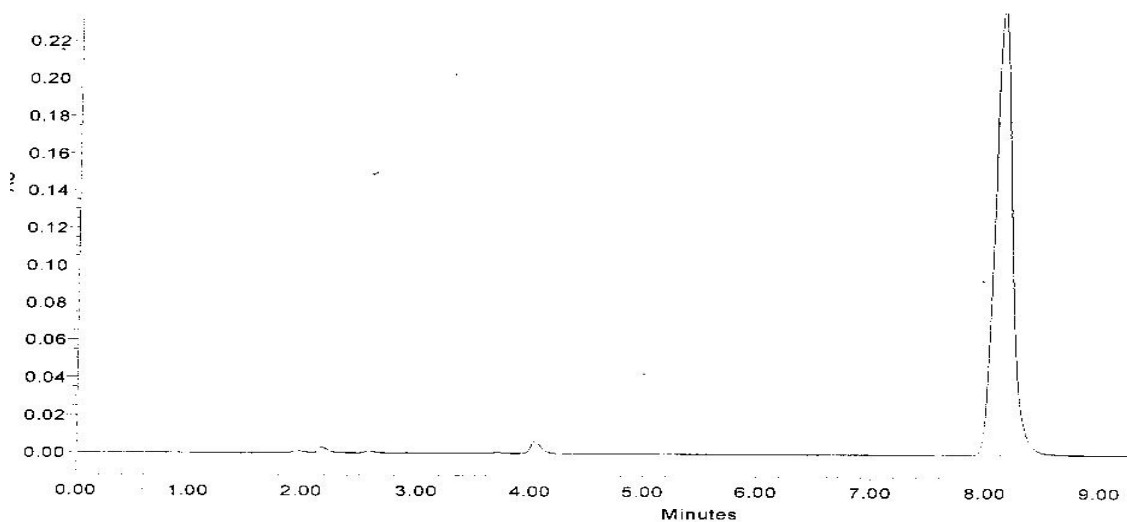


Figure13 : chromatogramme du standard de diclofenac

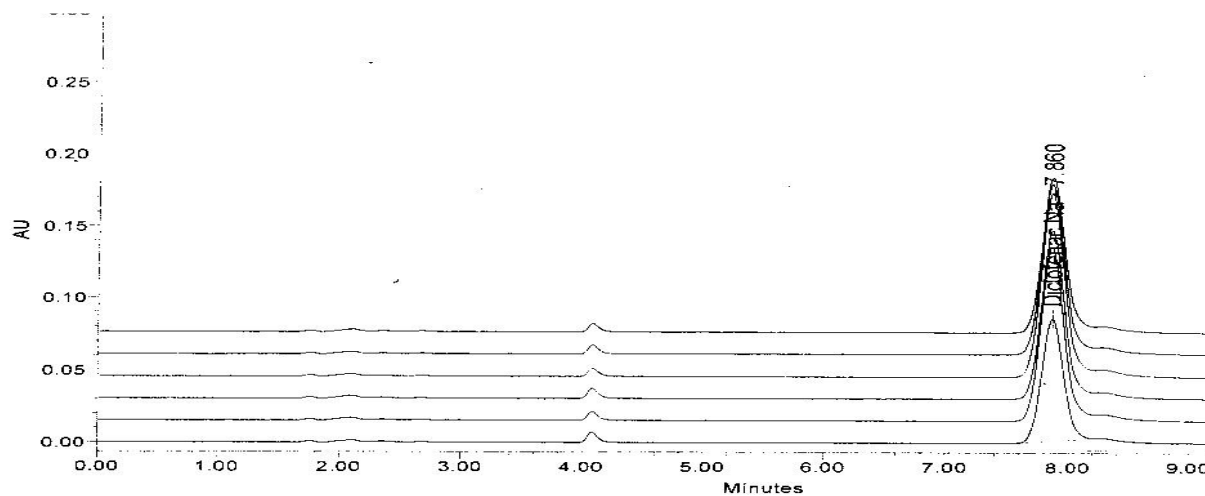


Figure14 : chromatogramme des essais de diclofenac générique
Selon la méthode de l'USP

Le tableau suivant présente les résultats de dissolution de Diclofenac sodique selon la méthode d'USP :

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Moyenne	13.94	68.30	94.42	101.17	102.41
Ecarte type	3.83	9.53	5.01	1.34	0.83
RSD %	27.47	13.96	5.31	1.32	0.81

Tableau 8: Cinétique de dissolution de Diclofenac sodique princeps selon la méthode USP

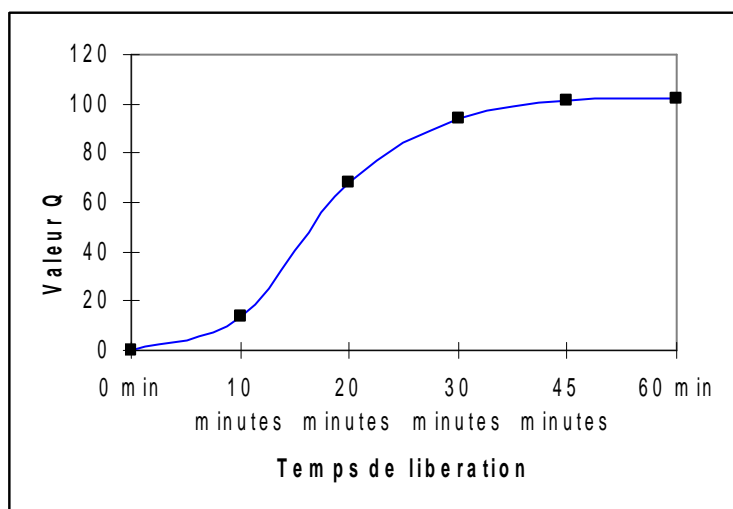


Figure 15 : Profils de dissolution de Diclofenac sodique princeps selon la méthode USP

Normes selon USP :

Dans la classe II le temps nécessaire pour évaluer le Diclofenac selon USP est fixé à 45 min, et le pourcentage de libération est fixé au moins à 75 %.

Le tableau 8 montre une évolution progressive de libération en principe actif variant de 13,94 à 10 min, jusqu'à 101,17 à 45min. Ce résultat est dans les normes selon USP.

Le tableau suivant présente les résultats de dissolution de Diclofenac sodique générique selon la méthode d'USP :

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Moyenne	0.12	4.35	22.02	55.97	75.81
Ecarte type	0.03	3.09	7.88	7.88	4.10
RSD %	25.18	71.02	35.78	14.57	5.41

Tableau 9: Cinétique de dissolution du diclofenac sodique générique par la méthode d'USP

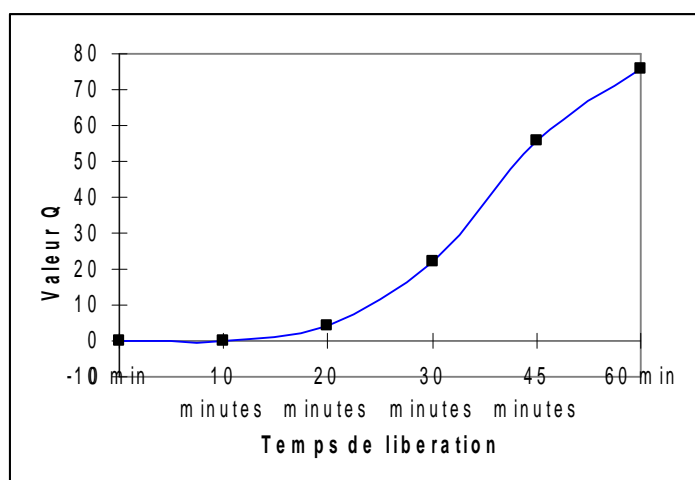


Figure 16 : Profil de dissolution de diclofenac sodique générique selon la méthode d'USP

Selon le tableau 9 on remarque une faible libération du principe actif qui débute avec 0,12% à 10 min et atteint 55,97% à 45 min. Donc au bout de 45min, la libération du principe actif n'a pas atteint le pourcentage exigé (75%). Pour être dans les normes : l'échantillon est déclaré non conforme selon USP.

Le tableau suivant présente les résultats de dissolution de Diclofenac sodique générique selon la méthode du générique.

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Moyenne	0.33	16.70	51.16	89.03	96.54
Ecarte type	0.33	5.74	6.35	5.65	1.74
RSD %	0	34.40	12.41	6.35	1.80

Tableau 10 : Cinétique de dissolution de diclofenac sodique générique selon la méthode du générique

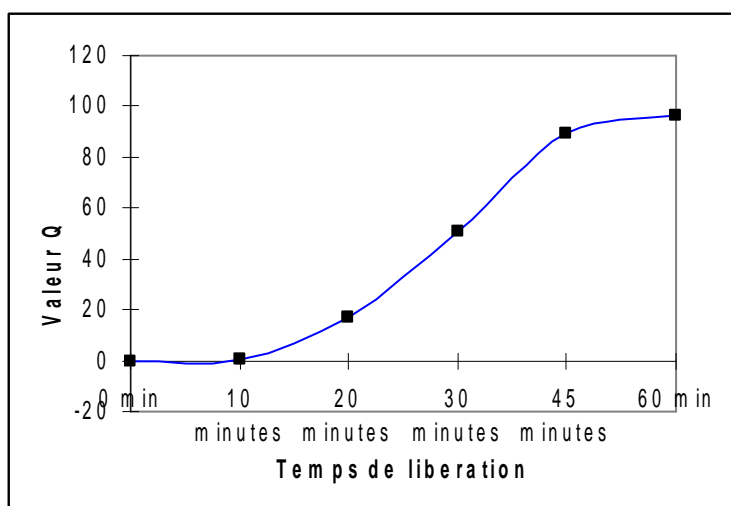


Figure 17 : Profil de dissolution de diclofenac sodique générique selon la méthode du générique

En ce qui concerne le diclofenac sodique, nous constatons que la libération se fait en raison de 0,33% à 10min, pour arriver à 89,03% à 45min. ces résultats, selon le laboratoire du fabricant, sont dans les normes (car à 45min le principe actif est libéré à 89,03%)

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

Facteurs de similarité et de différence	diclofenac sodique générique
Facteurs de différence f_1)	15,87
Facteurs de similarité f_2)	13,52

Tableau 11 : Facteur de similarité entre le princeps du diclofenac sodique et son générique

En se basant sur les normes établies concernant les facteurs de similarité f_2 et facteur de différence f_1 , les résultats de ce tableau permettent de conclure qu'il n'y a pas de similarité entre la cinétique de dissolution du princeps et celle du générique.

3.3 Discussion

L'étude du tableau 8 et 9 nous donnent deux résultats contradictoires pour le même produit travaillé avec deux méthodes différentes (méthode de générique, méthode de l' USP). Avec la méthode du générique les pourcentages de libération est dans les normes (supérieur à 85% au bout de 45min) tandis que la méthode de l'USP déclare les résultats hors normes avec un pourcentage de 55,97 % au lieu de 80% exigés au bout de 45min.

Cette contradiction pourrait s'expliquer du fait que la méthode du générique utilise un nombre d'agitations plus élevées (92 tpm) et le milieu de dissolution à un pH basique (pH 8) ce qui pourra faciliter la libération de PA dans les excipients, alors que la méthode de l'USP utilise 50 tpm pour l'agitation et un milieu de dissolution de pH 6,8 .

En outre, la composition du générique pourrait être à la base de cette différence dans la mesure où les excipients utilisés sont différents à ceux du princeps (excipients d'enrobage) ce qui serait à la base du changement de libération du PA (cas de générique essentiellement similaire)

Si le problème ne provient pas des excipients, nous pensons qu'il serait mieux de revoir la qualité de la matière première source des produits finis .

L'étude de similarité de princeps avec le générique (voir tableau 11) prouve cette discordance avec des valeurs pour f_2) < 50% (16,86%) et f_1) > 15% (36,47%) .

Il est difficile pour nous de trancher sur les deux méthodes par manque de certitude sur une étude de biodisponibilité de ce générique in vivo, mais seulement il est important de signaler qu'il n'y a pas de similarité entre le princeps et le générique.

4. Dissolution de ranitidine classe III^(16,17)

4.1 Conditions de dissolution

Pour le Ranitidine la méthode de la dissolution était réalisée selon les conditions suivantes :

Paramètre de Dissolution	Méthode USP	Méthode Générique
Agitation	Palette	Palette
La vitesse de rotation(tpm)	50	150
le milieu de dissolution	L'eau 900 ml	l'acide chloridrique 0,1N 900 ml
Température (°C)	37(±0.5)	37(±0.5)
Essai	HPLC	HPLC

Tableau 12 : Conditions de dissolution du Ranitidine selon la méthode USP⁽¹⁴⁾ et la méthode de générique

L'étude cinétique était faite sur un intervalle de 10min et pendant 75 min .Une prise d'essai de 2 ml était prélevée, diluée et filtrée.

4.2. Résultats et discussion

Les chromatogrammes du standard et l'essai de ranitidine sont représentés comme suite :

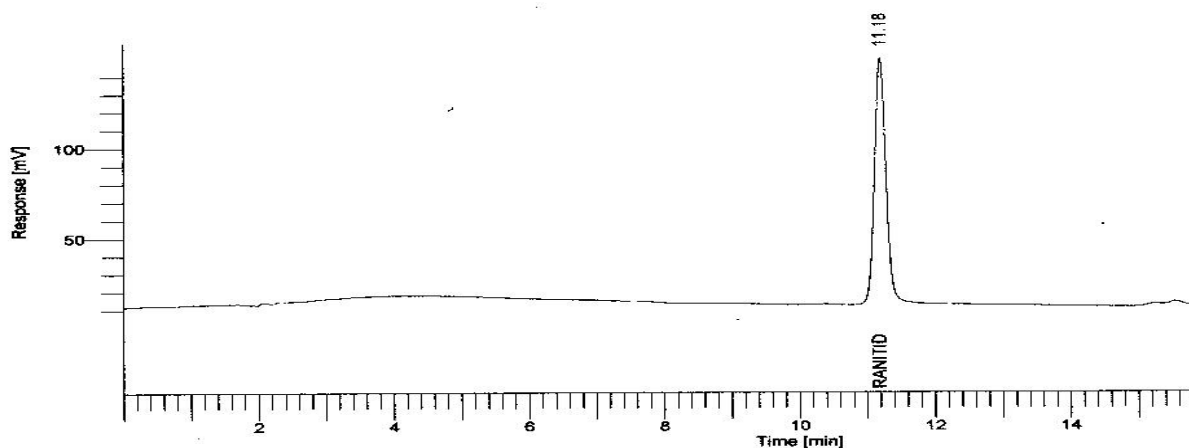


Figure18 : chromatogramme du standard de ranitidine

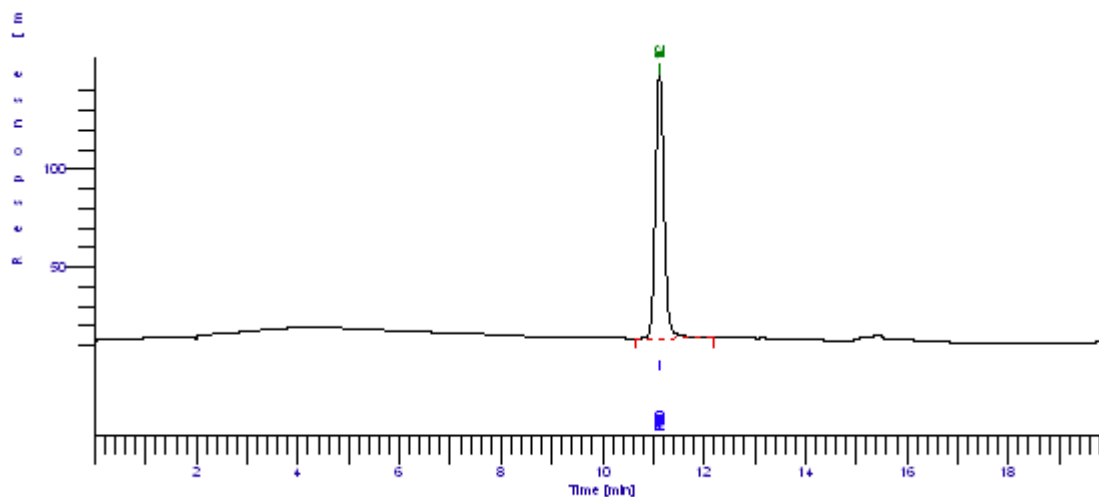


Figure19 : chromatogramme de l’essai de ranitidine princeps

Selon la méthode de l’USP

Le tableau suivant présente les résultats de dissolution de ranitidine selon l’USP :

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Moyenne	22.33	50.70	78.49	98.56	103.29
Ecarte type	6.06	10.16	10.71	11.24	9.43
RSD %	27.14	20.04	13.64	11.41	9.13

Tableau 13 : Cinétique de dissolution de ranitidine princeps selon la méthode de l’USP

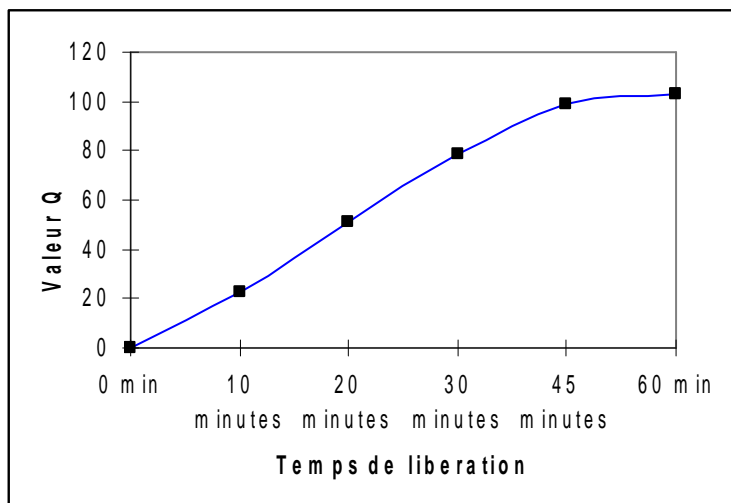


Figure 20 : Profil de dissolution de ranitidine princeps selon la méthode du générique.

Normes selon USP :

Ne peuvent être considérées dans les normes que si le pourcentage de libération du principe actif atteint au moins 80% à 45min.

La cinétique de la dissolution pour ce princeps débute avec une libération de principe actif à un pourcentage de 22,33% à 10 min pour atteindre 98,56 % à 45 min. Donc les résultats sont dans les normes.

Le tableau suivant présente les résultats de dissolution de ranitidine générique selon l'USP :

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Moyenne	22.65	53.26	76.88	97.58	98.82
Ecarte type	2.07	9.81	23.27	2.59	1.91
RSD %	9.14	18.42	30.27	2.65	1.94

Tableau 14 : Cinétique de dissolution de ranitidine générique selon la méthode de l'USP

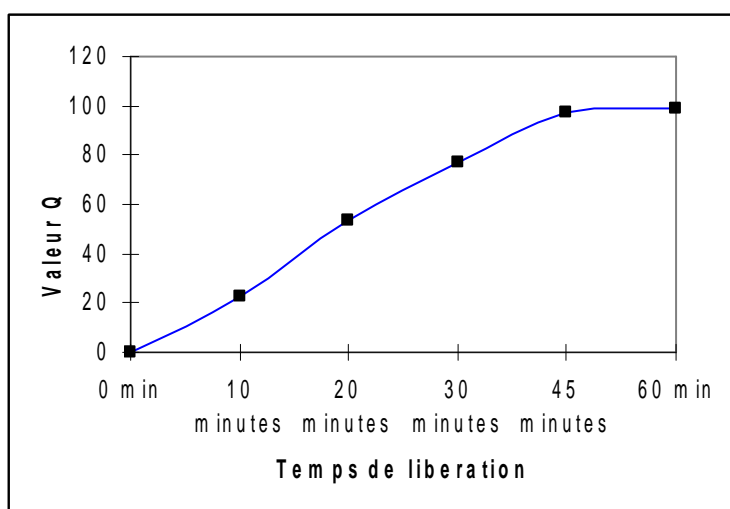


Figure 21: Profil de dissolution du ranitidine générique selon la méthode de l'USP.

D'après la lecture de ces résultats nous constatons qu'on a un pourcentage de libération de 22,65% à 10 min, 53,26% à 20 min, 76,88% à 30 min et enfin 97,58% à 45min. Ces résultats se retrouvent dans les normes d'après la méthode de l'USP.

Le tableau 15 présente les résultats de dissolution de ranitidine générique selon la méthode du générique.

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.	60 min.
Moyenne	35.08	75.61	99.87	100.43	101.02
Ecarte type	3.20	9.53	3.07	3.25	1.93
RSD %	9.12	12.60	3.08	3.24	1.91

Tableau 15 : Cinétique de dissolution de ranitidine générique selon la méthode du générique

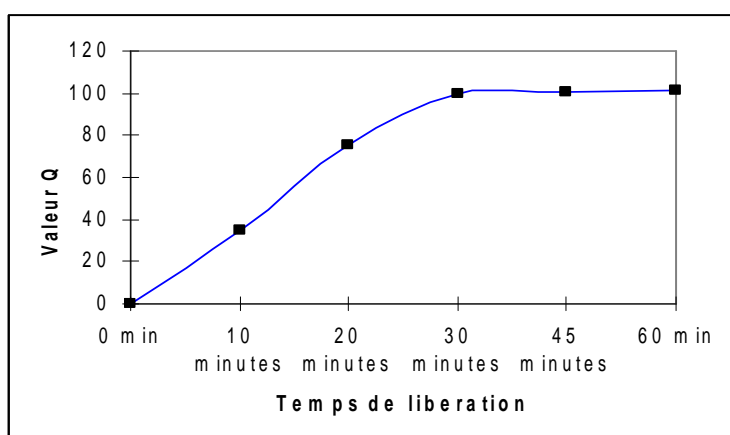


Figure 22: profile de dissolution du ranitidine générique selon la méthode du générique

Les normes selon la méthode du générique :

Dans cette méthode les normes sont fixées pour une libération du principe actif atteignant 85% à 45min.

Les valeurs indiquant le pourcentage de libération du principe actif, qui figure dans le tableau, nous montre une évolution croissante de la manière suivante : 35,08% à 10min, 75,61% à 20min, 99,87% à 30min et 100,43% à 45min. Ces résultats sont dans les normes

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

Facteurs de similarité et de différence	ranitidine générique
Facteurs de différence (f_1)	15,04
Facteurs de similarité (f_2)	87,92

Tableau 16 : Facteur de similarité entre le princeps du ranitidine et son générique

D'après les résultats du tableau 15 et en se basant sur les normes établies concernant les facteurs de similarité f_2 et facteur de différence f_1 on peut conclure qu'il y a une similarité entre la cinétique de dissolution du princeps et celle du générique.

4.3 Discussion

La comparaison du tableau 13 et tableau 14 montre une évolution presque égale de pourcentage de libération du PA entre le princeps et le générique. Les deux avec un pourcentage supérieur à 80% pour 45 min exigées par la méthode de référence (USP).

Les résultats trouvés par le calcul de facteur de similarité f_2 et facteur de différence f_1 révélés par le tableau 16 montrent une similarité entre le princeps et le générique.

5. Dissolution de l'amoxicilline Classe III⁽¹⁸⁾

5.1 Conditions de Dissolution

Le tableau suivant présente les conditions de dissolution de l'amoxicilline selon la méthode de l'USP et la méthode du générique.

Paramètre de Dissolution	Méthode USP	Méthode Générique
Agitation	Palette	Palette
La vitesse de rotation(tpm)	50	50
le milieu de dissolution	L'eau 900 ml	L'eau 900 ml
Température (°C)	37(±0.5)	37(±0.5)
Essai	HPLC	HPLC

Tableau 17 : Conditions de dissolution de l'Amoxicilline

L'étude cinétique était faite sur un intervalle de 10 min et pendant 45 min. Une prise d'essai de 2 ml était prélevée, diluée et filtrée⁽¹⁴⁾.

5.2 Résultats

Les chromatogrammes du standard et l'essai de l'amoxicilline sont représentés comme suite :

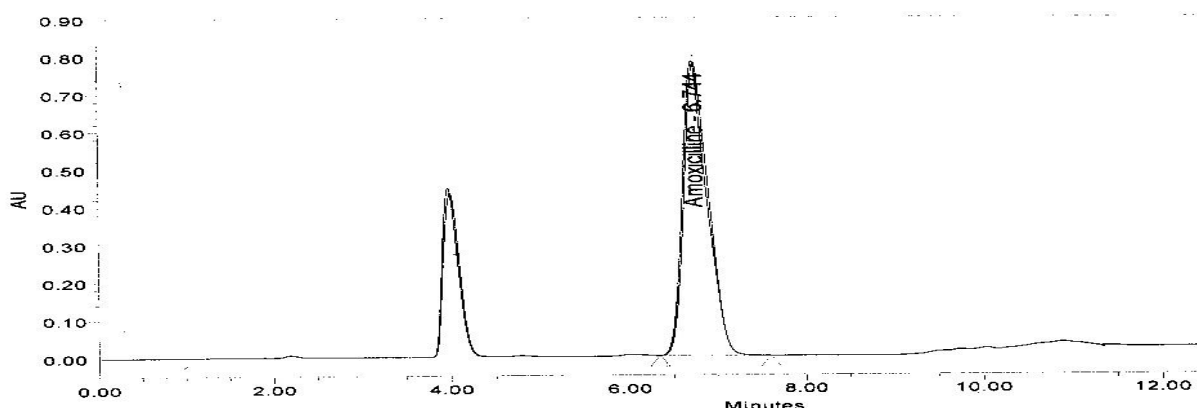


Figure23 : chromatogramme du standard de l'amoxicilline

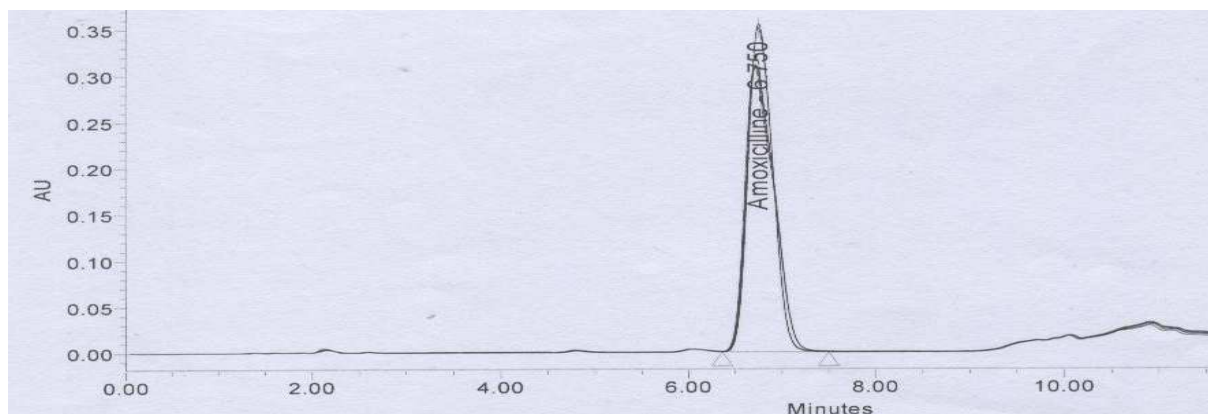


Figure24 : chromatogramme de l’essai de l’amoxicilline princeps
Selon la méthode de l’USP

Le tableau suivant présente les résultats de l’Amoxicilline princeps selon la méthode de l’USP.

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.
Moyenne	99.64	100.45	101.76	101.61
Ecarte type	2.21	1.88	1.15	1.17
RSD %	2.21	1.187	1.13	1.15

Tableau 18 : Cinétique de dissolution de l’amoxicilline princeps selon la méthode de l’USP

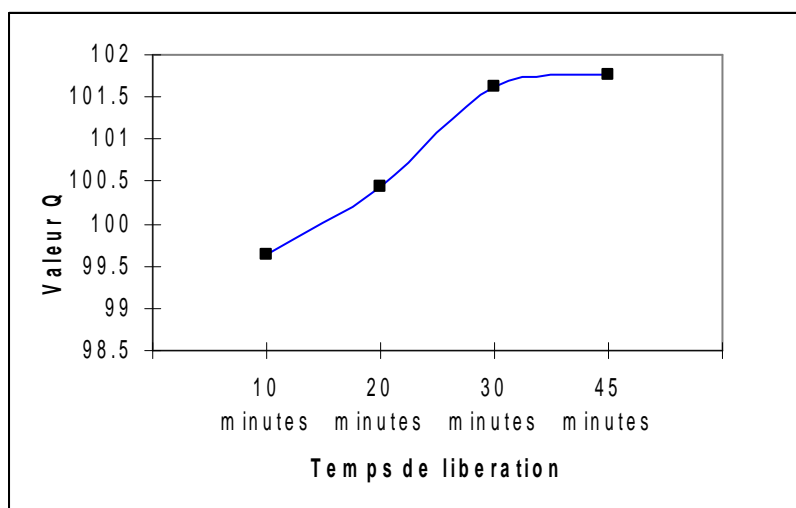


Figure 25 : Profil de dissolution de l’Amoxicilline princeps selon la méthode de l’USP

Normes selon l’USP :

La libération du principe actif doit être au moins 80% à 30 min.

Ce tableau nous indique qu’il y a une libération de 100% du principe actif à 30min donc l’échantillon est dans les normes.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de dissolution de l'Amoxicilline selon la méthode de l'USP. Nous n'avons pas pu faire le prélèvement d'essai à 20 min à cause d'un problème extérieur.

Statistique d'analyse	10 min.	20 min.	30 min.	45 min.
Moyenne	67.09		80.96	88.48
Ecarte type	1.47		0.64	1.67
RSD %	2.19		0.80	1.89

Tableau 19 : Cinétique de la dissolution du générique

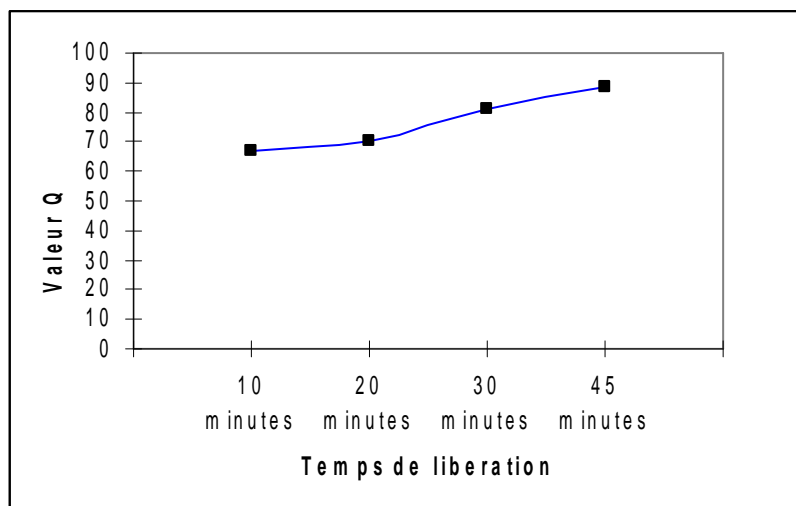


Figure 26 : profil de dissolution de l'Amoxicilline générique selon la méthode du générique

Concernant le générique nous constatons qu'il y a une libération progressive de principe actif qui arrive à 80,96% à 30min déclaré dans les normes par la pharmacopée.

Cependant, il est important de signaler que dans cette classe, le laboratoire de fabrication utilise pour la dissolution la méthode selon USP. Raison pour la quelle nous n'avons pas fait une autre méthode de dissolution pour le générique.

Facteurs de similarité et de différence	Amoxiciline générique
Facteurs de différence ($f1$)	14
Facteurs de similarité ($f2$)	51,05

Tableau 20 : Facteur de similarité entre le princeps du ranitidine et son générique

Les résultats présentés par le tableau 20 nous montrent une similarité entre le princeps et son générique.

5.3.Discussion

La particularité remarquable pour cette spécialité est que le fabriquant adopte la méthode de l'USP. les résultats trouvés par l'étude de similarité révélés par le tableau 18 déclare que le générique est similaire au princeps car le ($f2$)>50% (51,05) et ($f1$) <15% (14)

6. Classe IV

Nous avons trouvé des difficultés d'avoir un exemple de principe actif qui appartient à cette classe. La majorité de principe actif trouvé de la classe IV leurs étalons de travail ne sont pas disponibles au laboratoire. C'est pour cela qu'on n'a pas pu effectuer les tests de dissolution sur cette classe.



Partie expérimentale



1. Réactifs Chimique

- Phosphate disodique di hydraté ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) - FLUKA Aldrich chimie GmbH , (Germany).
- Phosphate monopotassique (KH_2PO_4) - FLUKA Aldrich.
- Tribasique sodium phosphate Riedel- de Haen
- Soduim phosphate monobasique NaH_2PO_4 de Riedel – de Haeri
- Acide chlorhydrique HCl et Acide phosphorique de Merck
- Méthanol de Schariabsl .
- Hydroxyde de sodium NaOH de Merck
- Acétonitrile de Sigma- Alorich chemie GmbH.

2. Equipement

Les tests de dissolution étaient faits à l'aide d'un appareil Hanon SR8-plus USA. Les prises d'essais étaient faites manuellement et analysées sur un spectrophotomètre UV/VIS spectromètre Lambda 35 (Perkin Elmer, USA) logé par un logiciel (Winlab). Et sur un chromatographe liquide haute performance (HPLC) (WATERS USA) consistant en une pompe quaternaire WATERS e 2695 un passeur échantillon automatique ; poste colonne thermostaté , un détecteur photodiode à barrette diode WATERS 2998 tous est logé par un logiciel Empower Pro

3. Détermination du pourcentage de libération du principe actif ⁽⁹⁾

3.1 Diclofenac

a. Conditions Chromatographiques

⇒ Colonne : YMC C18 5µm 250 /4,6

⇒ **Phase mobile** : Mélanger 66 volumes de méthanol et 34volumes d'une solution tampon pH 2,5

Préparation de tampon : 0,5g/l d'acide phosphorique et 0,8g/l de phosphate monosodique ajusté le pH 2,5 avec l'acide phosphorique (0,1 N).

⇒ Débit : 1ml / min

⇒ Détection : spectrophotomètre à 254nm

⇒ Injection : 20µl

b .Préparation du standard

dissoudre 55 mg de diclofénac sodique dans la phase mobile et compléter à 100 ml avec la phase mobile. Prélever 5 ml de cette solution et compléter à 50 ml avec la phase mobile. (13)

3 .2 Ranitidine

a.Conditions chromatographiques

⇒ Colonne : polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé l=0,1 ,diamètre =4

⇒ **Phase mobile** : pour le ranitidine on a une mode de séparation graduelle c.à.d. la quantité de la phase mobile change au cours du temps.

Phase mobile A : mélange de 2 volumes de l'acétonitrile avec 98volume d'une solution tampon

Phase mobile B : mélange de 22 volumes de l'acétonitrile avec 78volume de la solution tampon

Préparation de la solution tampon : on dissoudre 6,8 g de phosphate monopotassique dans 1000 ml d'eau ensuite on ajuste le pH 7,1 par l'hydroxyde de sodium (0,1N)

Intervalle	Phase mobile A	Phase mobile B
0-10	100-→0	0→100
10-15	0	100
15-16	0→100	100→0
16-20	100	0

- ⇒ Débit : 1,5ml / min
- ⇒ Détection : spectrophotomètre à 230nm
- ⇒ Injection : 10 μ l

b. Préparation du standard

dissoudre 24mg de Ranitidine dans 200ml d'eau . Prélever 2ml de cette solution et compléter à 10ml par le milieu de dissolution

3.3 Amoxicilline

a . Conditions chromatographiques

- ⇒ Colonne : Gel de silice octadécylsilylé l =0,3m diamètre = 3,9 mm
- ⇒ **Phase mobile** : Constitué de 3900 ml d'une solution tampon et 100 ml de l'acétonitrile
- ⇒ Préparation du tampon : on dissout 9g de phosphate monopotassique dans un litre d'eau et ensuite on ajuste le pH à 5 par hydroxyde de potassium.
- ⇒ Débit : 0,7ml / min
- ⇒ Détection : spectrophotomètre à 230 nm
- ⇒ Injection : 10 μ l(16)

b .Préparation du standard

dissoudre 150 mg de l'amoxicilline dans 100 ml du tampon . Prélever 2 ml de cette solution et compléter à 10 ml par le milieu de dissolution.

Conclusion générale

L'étude menée au laboratoire national de contrôle de médicament nous a amené à montrer l'importance accordée au cinétique de dissolution afin d'établir une similarité entre le princeps et le générique, condition requise pour s'assurer de la qualité du générique avant d'accorder l'autorisation de la mise sur marché (AMM) au fabriquant.

Dans l'étude des quatre classes de principe actif pour le générique et le princeps nos résultats, en général, se sont avérés vers les normes avec comme méthode de préférence l'USP car elle reflète mieux les conditions proches de celles de l'organisme humain, l'exception pour la classe II qui n'a pas donné les résultats attendus par rapport à cette méthode. En somme, les résultats de notre étude viennent confirmer notre position concernant le générique fabriqué au Maroc et donnent l'idée de respect des règlements pour l'obtention de l'autorisation de la mise sur marché des génériques de notre pays.

Cependant, nous semble t- il nécessaire de formuler quelques recommandations :

1-aux industries pharmaceutiques :

- l'utilisation de l'USP comme méthode de référence pour le test de dissolution.
- augmenter la production et réduire le prix des produits génériques pour faciliter l'accès à toute la population.

2-ministère de la santé au Maroc :

Renforcer le contrôle de qualité des médicaments génériques après l'AMM

3- la population :

Encourager la consommation des produits génériques au Maroc.

References

1. . équivalence pharmaceutique de médicament essentielles générique STP pharma 11 2001
2. M. Bogaert, P. Chevalier. Equivalence clinique des génériques. minerva ; vol 8 ~ numéro 5 2009.
3. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration. August 2000.
4. Saeed A. Qureshi. Developing Discriminatory Drug Dissolution Tests and Profiles: Some Thoughts for Consideration on the Concept and Its Interpretation. Dissolution Technologies ; NOVEMBER 2006
5. Shah, V.P., Tsong, Y., Sathe, P., (1998) In vitro dissolution profile comparison - statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . Pharm. Research 15(6).

6. Even-Adin, D., De Muyllder, J.A., Sternon, J., (2002) Les génériques: essentiellement similaire bioéquivalents mais non identiques. Journal de Pharmacie de Belgique 57
7. Guidance for Industry Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms .center for drug evaluation and research august 1997
8. Saeed A. Qureshi Iain J. McGilveray Typical variability in drug dissolution testing: study with USP and FDACalibrator tablets and a marketed drug (glibenclamide) product accepted 29 May 1998
9. Pharmacopie Européen – European Directorate for the Quality Medicines – Council of Europe COE 2008 .
10. BCS Classification System 2008 TSRL Inc. Enhancing oral absorption of drug candidates.
11. A. V. Gothoskar , S. M. Khangaonkar Biopharmaceutical Classification Of Drugs By - 02/12/2005 in Latest Reviews Vol. 3 Issue 1 2005
12. Vasiliki Papadopoulou , Georgia Valsamia, Aristides Dokoumetzidis and Panos Macheras, Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): Theoretical basis and practical examples . Available on line 28 May 2008.
13. Specification for pharmaceutical preparations WHO technical report series -937
14. Unite State Pharmacopieias – United Stae Pharmacopieial Convention – USP 30 2007
15. Paola Bertocchi , Eleonora Antoniella, Luisa Valvo, Stefano Alimonti, Adriana Memoli. Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets—a comparative study on the dissolution profiles accepted 16 November 2004
16. Henning H. Blume, Barbara S. Schug. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs — better candidates for BA/BE waiver? European Journal of Pharmaceutical Sciences 9 (1999) 117–121
17. Ching-Ling Cheng , Lawrence X. Yu, , Hwei-Ling Lee, Chyun-Yu Yang, Chang-Sha Lue and Chen-Hsi Chou. Biowaiver extension potential to BCS Class III high

solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volume 22, Issue 4, July 2004, Pages 297-304

18. W. Weitschies , C. Friedrich , R.S. Wedemeyer , M. Schmidtman , O. Kosch , M. Kinzig , L. Trahms ,F. Sörgel , W. Siegmund , S. Horkovics-Kovats , F. Schwarz , J. Raneburger , H. Mönnikes Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70 (2008)