



Année Universitaire : 2014-2015

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 DES PROFILS DE DISSOLUTION DU PARACETAMOL ; PRINCEPS ET GENERIQUES

Présenté par:

HAJIB Sara

Encadré par:

- ✓ **Dr. RADI Mohamed**
- ✓ **Pr. ALILOU El Houssine**

Soutenu Le 24 juin 2015 devant le jury composé de:

- **Pr. ALILOU El Houssine**
- **Dr. RADI Mohamed**
- **Pr. A. BOUKIR**
- **Pr. E. LAMCHARFI**

Stage effectué à : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments



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



Nom et prénom: HAJIB Sara

Année Universitaire : 2014/2015

Titre: ETUDE COMPARATIVE DES PROFILS DE DISSOLUTION DU PARACETAMOL ; PRINCEPS ET GENERIQUES

Résumé

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

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

Dans notre travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée américaine (USP) et de la FDA (Food & Drug Administration) une étude comparative des profils de dissolution du Princeps (DOLIPRANE) comprimé dosé à 500mg de Paracétamol, et ses Génériques, en utilisant la méthode du « fit factor ».

Le calcul des CV 1^{ier} temps et CV2^{ème} temps (CV1 20% et CV2 10%), la comparaison des profils de dissolution ainsi que le calcul des facteurs de différence et de similarité (F1 15 & F2 50), nous ont permis de conclure que ces génériques sont similaires. Mais pour l'instant on ne peut discuter de la bioéquivalence de ces médicaments génériques sans passer par les études cliniques.

Mots clés : dissolution, médicament générique, médicament princeps, paracétamol, bioéquivalence, biodisponibilité.

Remerciements.....	1
Abréviations.....	2
Figures.....	3
Tableaux.....	4
INTRODUCTION GENERALE.....	5
PRESENTATION DU LABORATOIRE NATIONAL DE CONTROLE DES MEDICAMENTS.....	8
I. Historique.....	9
II. Les différents contrôles au sein du LNCM	9
III. Accréditation du LNCM	9
IV. Circuit de médicament au sein du LNCM	10
V. Service physico-chimie.....	11
1- Activités	11
2- Organigramme.....	12
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.....	13
A- GENERALITE SUR LES MEDICAMENTS.....	14
I. Définition de médicament.....	14
II. Composition de médicament.....	14
1. Principe actif.....	14
2. Excipient.....	14
III. Types de médicaments.....	15

1. Médicament princeps.....	15
2. Médicament Générique.....	15
2.1. Types de génériques.....	15
2.2. Intérêts d'un médicament générique.....	16
2.3. Qualité d'un médicament générique.....	16
IV. Paracétamol.....	17
1. Structure et propriétés physico-chimiques.....	17
2. Synthèse.....	18
3. Pharmacocinétique.....	19
3.1. Absorption.....	19
3.2. La distribution tissulaire et plasmatique.....	20
3.3. La biotransformation.....	20
3.4. L'élimination.....	21
4. Mode d'action et effets thérapeutiques.....	21
5. Effets indésirables.....	21
V. Systèmes de classification des substances actives.....	22
B- LA BIODISPONIBILITE ET LA BIOEQUIVALENCE.....	23
I- La biodisponibilité.....	23
1- Définition.....	23
2- Profil de biodisponibilité.....	24
3- Intérêt de la notion de biodisponibilité.....	25
II. La bioéquivalence.....	26
1- Définition.....	26
2- Situations nécessitant une étude de bioéquivalence.....	27
C- TECHNIQUES D'ANALYSES UTILISEES.....	27
I. Dissolution.....	27
1. Mécanisme de la dissolution.....	27
2. Facteurs intervenant dans la dissolution.....	28

2.1.	Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule.....	28
2.1.1.	Facteurs qui influencent la solubilité.....	28
2.1.2.	Facteurs qui influencent la vitesse de dissolution.....	30
2.2.	Facteurs liés à la formulation.....	32
2.3.	Facteurs liés aux processus de fabrication.....	34
3.	Comparaison des profils de dissolution in vitro.....	34
3.1.	Méthodes de comparaison.....	35
II.	Spectroscopie d'absorption dans l'UV visible.....	36
1.	Principe.....	36
2.	Spectre d'absorption.....	36
3.	Dosage par l'UV.....	36
PARTIE EXPERIMENTALE.....		38
I-	Matériels et méthodes.....	39
1-	Appareillage.....	39
2-	Matériel.....	40
2.1.	Matières premières et spécialités pharmaceutiques.....	40
2.2.	Réactifs.....	40
3-	Méthodes.....	41
3.1.	Essais de dissolution.....	41
4.	Analyses par spectrophotométrie UV-Visible.....	41
5.	Calcul.....	41
II.	RESULTATS ET INTERPRETATIONS.....	42
CONCLUSION.....		49

Remerciements

Je remercie énormément *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. Egalement, je remercie tous mes Enseignants pour leur fructueux enseignement ; notamment à mon professeur encadrant Mr. E.ALILOU qui a veillé sur la réalisation de ce travail du début jusqu'à la fin.

J'envoie également mes remerciements les plus dévoués aux membres de jury : Pr. A. BOUKIR et Pr E. LAMCHARFI parce qu'ils m'ont honoré avec leur présence et leur participation à ce jury.

Mes remerciements aussi s'adressent à Monsieur le chef de la division du LNCM, et à Monsieur le chef de service physico-chimie.

J'exprime mes sincères remerciements à Mr. M. RADI Docteur chimiste au LNCM qui a dirigé ce travail, ça sera pas suffisant pour lui d'exprimer toute ma grande reconnaissance de sa confiance et du grand soutien et de la disponibilité qu'il m'a accordée pour faire avancer ce travail, soit au niveau scientifique ou matériel.

J'en profite aussi pour remercier tout le personnel du LNCM qui n'ont cessé de me fournir leurs précieux conseils et leurs encouragements pour aboutir à achever ce travail, ainsi que toute l'équipe administrative pour leur travail et leur perpétuelle bonne humeur.

Merci à toutes les personnes qui ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Abréviations

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ANDA: Abreviated New Drug Application.

AUC: area under the curve.

BCS : système de classification biopharmaceutique.

EDQM: Direction Européenne de la Qualité du Médicament.

FDA: Food and Drug Administration.

HCl : acide chlorhydrique.

ISO: International Organization for Standardization.

LNCM : laboratoire national de contrôle de médicament.

OMCL : laboratoires officiels européens de contrôle des médicaments.

OMS: l'organisation mondiale de la santé.

PA : principe actif.

PF: Produit Fini.

USP: United states pharmacopeia and the national formulary.

Liste des figures

Figure 1 : Attestation d'accréditation du LNCM par l'EDQM – conseil de l'Europe.

Figure 2 : Circuit du médicament au sein du LNCM.

Figure 3 : Organigramme fonctionnel du service physico-chimie.

Figure 4 : Formule chimique du paracétamol.

Figure 5 : Représentation du système de classification biopharmaceutique (BCS).

Figure 6 : Évolution de concentration plasmatique en fonction du temps.

Figure 7: le processus de dissolution du principe actif.

Figure 8 : processus de dissolution.

Figure 9 : processus d'absorption .

Figure 10 : appareil de dissolution marque SOTAX.

Figure 11 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer.

Figure 12 : Profils des dissolutions du princeps et de six génériques dans le tampon pH=5,8.

Figure 13: Profils de dissolution du princeps et de six génériques dans le milieu tampon pH=1,1.

Figure 14 : Profils de dissolution du princeps et de six génériques dans le milieu tampon pH=8

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Résultats du test de dissolution du princeps et de six génériques exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=5,8.

Tableau 2 : Résultats de calcul des facteurs f1 et f2.

Tableau 3 : Résultats du test de dissolution du princeps et de six génériques exprimés en pourcentage dissous dans le milieu HCl 0,1N.

Tableau 4 : Résultats de calcul des facteurs f1 et f2 (Milieu tampon pH=1,1).

Tableau 5 : Résultats du test de dissolution du princeps et de sept génériques exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=8.

Tableau 6 : Résultats de calcul des facteurs f1 et f2 (Tampon pH=8).

INTRODUCTION GENERALE

Un médicament générique est une copie d'un médicament princeps destinée à le substituer pour des raisons économiques dès lors que ce médicament princeps n'est plus protégé par un brevet ou un certificat complémentaire de protection. Il s'agit d'une spécialité interchangeable et donc elle doit démontrer la bioéquivalence avec la spécialité de référence.

Les médicaments génériques existent au Maroc depuis les années 1970, mais leur pénétration est restée limitée jusqu'à une période récente. Aujourd'hui ils font l'objet de nombreux débats, souvent passionnels, concernant leur qualité ainsi que leur intérêt.

La promulgation récente du code du médicament et de la pharmacie remet à l'actualité, la problématique de l'évaluation qualitative des génériques.

Depuis plus de trente ans les premières circulaires du ministère de la santé fixaient certes les procédures d'obtention de visa pour cette catégorie de médicament, en se focalisant particulièrement sur les dossiers analytiques ou les tests de biodisponibilité plus *in vitro* qu'*in vivo*, avaient une place de choix. Ces circulaires viennent d'être renforcées à juste titre par le dahir 17/04 qui spécifie de manière plus contraignante l'obligation de ces tests sécuritaires.

Afin d'éviter tout équivoque il y a lieu se remémorer les termes de référence. En effet les génériques ne se limitent nullement à ceux conçus localement au Maroc évalués aux alentours de 24% en valeur et en nombre, mais également à ceux enregistrés comme produits sous licences évalués quant à eux à 50% en nombre et en valeur, ce qui revient en fait à investir 75% de la gamme marocaine, chiffre révélateur de l'importance du sujet et du débat qu'il a toujours soulevé.

Le médicament obéit généralement à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadrés et strictement surveillés.

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

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

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

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

Dans ce travail, nous avons effectué selon les recommandations de la pharmacopée américaine l'USP, une étude comparative des profils de dissolution du Paracétamol comprimé simple dosé à 500 mg « princeps et ses générique » avec la méthode de *Fit Factor* par le calcul des facteurs de différence f_1 et de similarité f_2 en vue d'apprécier leur biodisponibilité in vitro et par conséquent évaluer la qualité et l'efficacité des médicaments génériques avec le médicament de référence.

Pour cet objectif, nous avons adopté le schéma suivant : nous commencerons tout d'abord par une introduction générale, un aperçu sur le laboratoire national de contrôle des médicaments, une partie bibliographique qui traite brièvement trois chapitres :

- Généralités sur les médicaments
- La biodisponibilité et la bioéquivalence
- Les techniques d'analyses utilisées

Ensuite une partie expérimentale répartie en deux paragraphes :

- Matériels et méthodes
- Résultats et interprétations.

Et enfin une partie est consacrée à la conclusion.

***PRESENTATION DU LABORATOIRE
NATIONAL DE CONTROLE DES
MEDICAMENTS***

I. Historique

Le Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) a été créé en octobre 1969. Membre associé à la commission de la pharmacopée européenne, inscrit sur la liste des laboratoires officiels de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Il est considéré comme le laboratoire de référence de la ligue arabe, membre du réseau des laboratoires officiels européens de contrôle des médicaments (réseau OMCL).

II. Les différents contrôles au sein du LNCM

Le contrôle de qualité effectué par le LNCM représente l'ensemble des techniques, des analyses et de mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. On distingue plusieurs types de contrôle :

- **Contrôle du visa:** Il s'effectue sur des spécialités pharmaceutiques sollicitant l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- **Contrôle d'inspection:** Il s'effectue sur des médicaments prélevés lors de l'inspection des établissements pharmaceutiques de fabrication.
- **Contrôle de livraison:** Il s'effectue sur tous les médicaments et les dispositifs médicaux livrés aux hôpitaux à partir de l'unité d'approvisionnement.
- **Contrôle des produits de réclamation :** Ce contrôle se fait systématiquement en cas de réclamation des citoyens, des médecins et / ou pharmaciens.
- **Contrôle de produit d'homologation:** Il est réalisé sur les produits qui demandent une autorisation de spécialité pharmaceutique sur le marché national.
- **Contrôle des dons :** Les médicaments que le Maroc reçoit des autres pays sont soumis à des contrôles approfondis pour s'assurer de leur efficacité, leur innocuité et leur équivalence aux produits pharmaceutiques circulants au Maroc.
- **Contrôle de premier lot de fabrication locale :** Après l'obtention d'autorisation de mise sur le marché (AMM), le premier lot de fabrication est contrôlé pour s'assurer de la conformité du lot avec les spécifications du dossier de l'AMM.

III. Accréditation du LNCM

Le contrôle de qualité des médicaments et des produits pharmaceutiques est le pilier de la veille sanitaire dans le domaine de la pharmacie d'où l'engagement du LNCM dans une démarche assurance qualité en vue d'une accréditation par le réseau Européen des laboratoires

nationaux de contrôle des médicaments (OMCL) selon la norme international ISO 17025. L'objectif majeur est de fournir des résultats analytiques fiables, incontestables et de renforcer le contrôle de la qualité des médicaments ce qui ouvre d'avantage la voie aux médicaments marocains d'être commercialisé sur les marchés européens et africain.

Le LNCM a été accrédité, en février 2007, selon la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM) – Conseil de l'Europe. (Fig. 1)



Figure 1 : Attestation d'accréditation du LNCM par l'EDQM – conseil de l'Europe.

IV. Circuit de médicament au sein du LNCM

L'organigramme ci-dessous (Fig. 2) représente le circuit prit par le médicament depuis son entré à la direction pour une raison quelconque jusqu'à l'obtention du résultat de conformité.



Figure 2 : Circuit du médicament au sein du LNCM.

V. Service physico-chimie

1- Activités

Contrôle qualité des médicaments et des dispositifs médicaux à usage humain en les comparant par rapport aux normes de qualité fixée par la pharmacopée européenne ou la pharmacopée américaine (USP), avec l'objectif de fournir une base scientifique à toute décision d'ordre technique, administratif ou juridique.

- Tests physico-chimie des produits finis (PF) (médicaments) et des matières premières (MP) (aspect, identification, dosage, uniformité de dosage, la densité, le pH, les cendres sulfuriques, la teneur en eau,)
- Tests galénique des produits finis (dissolution, désagrégation, friabilité, dureté....).
- Vérifications des dossiers techniques de chaque médicament (validation analytique, les bulletins d'analyses, les projets de packaging les notices....)

- 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'échelle nationale et internationale.

2- **Organigramme** :(Fig. 3)

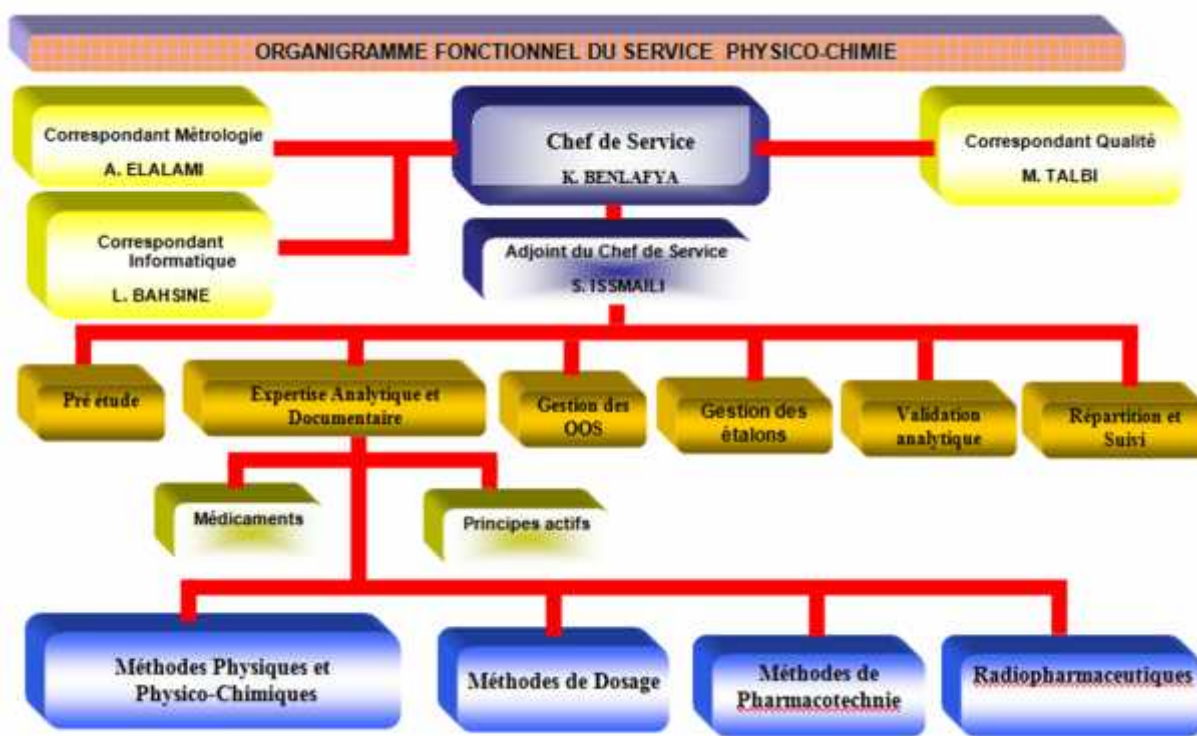


Figure 3 : Organigramme fonctionnel du service physico-chimie

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

A- GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS

I. Définition de médicament

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

II. Composition de médicament

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

1. Principe actif

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

2. Excipient

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

On distingue plusieurs types d'excipients telle que :

- Agrégats : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés
- Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.
- Intermèdes : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (par exemple, émulsionnant)

- Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.
- Edulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament [2].

III. Types de médicaments

Il existe deux types de médicaments : princeps et les génériques

1. Médicament princeps

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

2. Médicament Générique

Selon le Code de la Santé Publique (art. L. 5121.1-5) un médicament générique d'une spécialité de référence dite princeps, est un médicament qui a, la même composition qualitative en principe actif (PA), même composition quantitative, même forme pharmaceutique et qui montre une bioéquivalence avec cette spécialité de référence. Il faut souligner que les diverses formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme même forme pharmaceutique. [3]

2.1. Types de génériques

➤ Copie-copie

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

➤ **Médicament essentiellement similaires**

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

➤ **Médicament assimilables**

Pour ce type de médicament la forme galénique change (comprimé au lieu de gélule par exemple) et la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base par exemple). Ces génériques doivent également prouver leur bioéquivalence avec le médicament original.

2.2. Intérêts d'un médicament générique

- ✓ Economique, c'est le principal avantage des génériques vu leur prix moins cher que les médicaments princeps et sont susceptibles de faire réaliser de substantielles économies à l'assurance maladie.
- ✓ Accessibilité financière pour la population.
- ✓ Outil permettant la viabilité, l'efficacité et la réussite de la couverture médicale de base en cours dans notre pays.
- ✓ L'impératif de sécurité d'approvisionnement pour que 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.

2.3. 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.

IV. Paracétamol

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. Il est indiqué dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs d'intensité faible à modérée, seul ou en association à d'autres analgésiques. Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment à l'aspirine, il est dépourvu de propriétés anti-inflammatoires et n'agit pas sur l'agrégation plaquettaire [4].

1. Structure et propriétés physico-chimiques

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

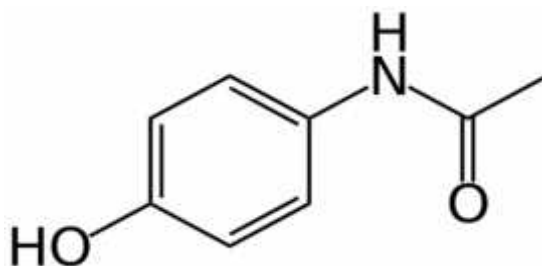


Figure 4 : Structure chimique du paracétamol.

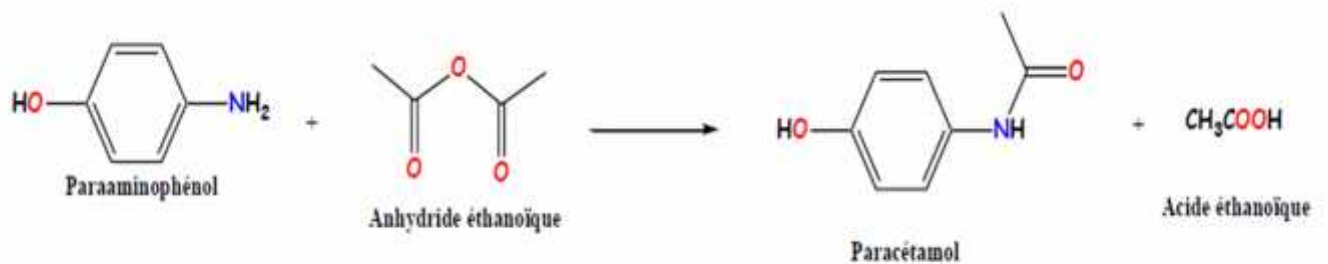
La molécule est constituée d'un cycle benzénique, substitué par un groupement hydroxyle et par un groupement amide en position para. Le paracétamol ne comporte pas de carbone asymétrique et n'a pas de stéréo-isomère. Un des deux doublets libres de l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle, le cycle benzénique,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

La présence de deux groupements actifs rend le cycle hautement réactif pour une substitution électrophile aromatique, les substituants étant ortho et para directeurs. Toutes les positions du cycle sont plus ou moins activées de la même manière et il n'y a donc pas de site privilégié dans le cas d'une substitution électrophile [4].

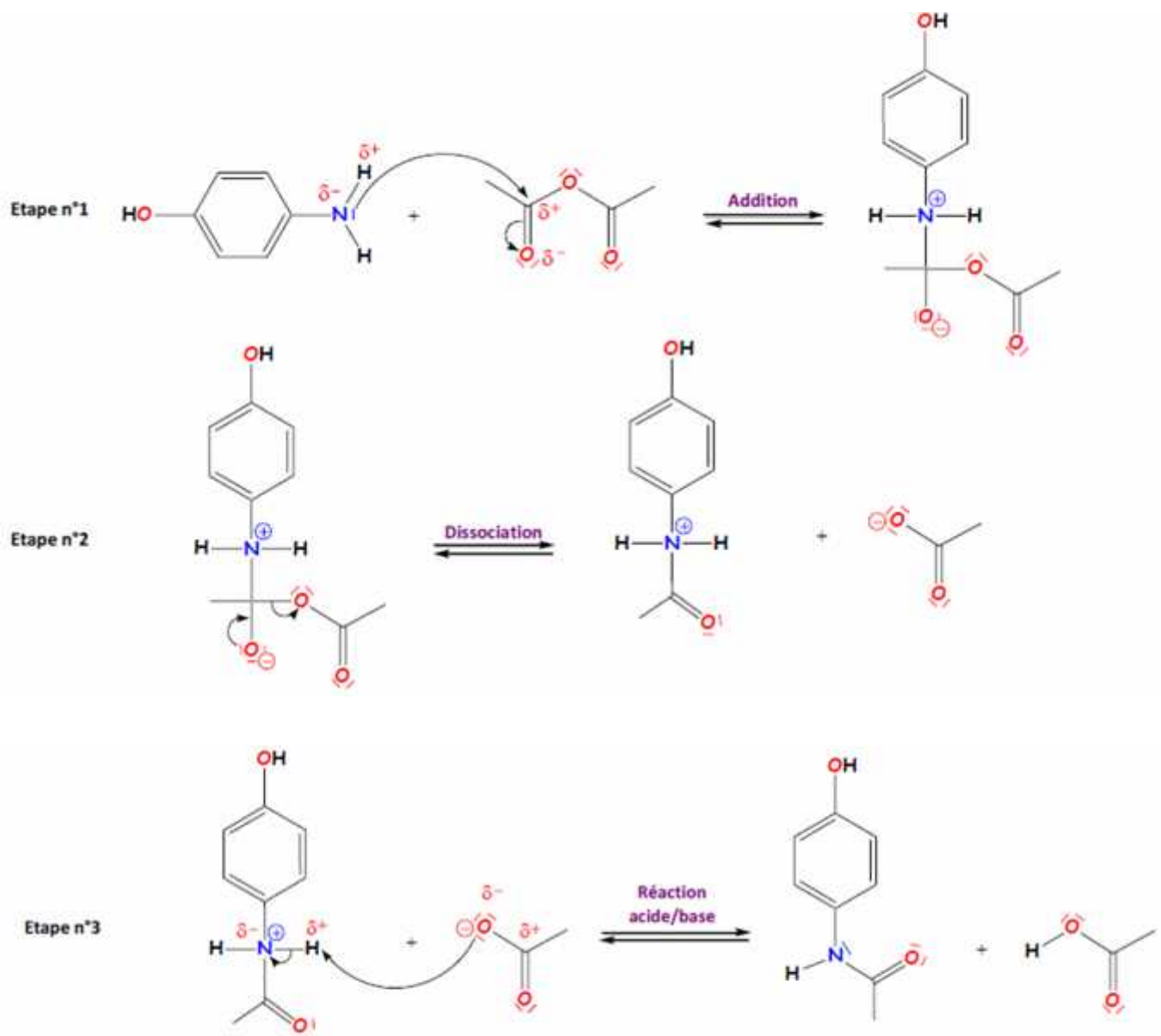
2. Synthèse

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

Équation de la synthèse :



Mécanisme réactionnel :



3. Pharmacocinétique

3.1. Absorption

- Voie orale

Le paracétamol est administré, sous forme ionisée au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle. Ainsi, le paracétamol est rapidement et presque totalement résorbé au niveau de l'intestin grêle, par transport passif. Le pic plasmatique est obtenu en 15 minutes à 2 heures selon les formulations. Il existe un effet de premier passage hépatique peu marqué et sa biodisponibilité absolue par voie orale est voisine de 80 %. Un retard de vidange gastrique peut retarder sa résorption à ce propos, il a été démontré en 1972, que la prise de nourriture, ainsi que d'autres facteurs, tels que le sommeil, la position allongée lors de l'administration

peuvent ralentir sa cinétique d'absorption. L'âge ne semble pas plus influencer sur sa vitesse d'absorption.

La forme soluble (solution, comprimés effervescents) est absorbée plus rapidement que la forme solides [4].

- **Voie rectale**

Par voie rectale, le paracétamol est résorbé et sa biodisponibilité n'est que de 10 à 20 % inférieure à celle de la voie orale. Cette résorption est progressive et la courbe des concentrations en fonction du temps est voisine de celle observée avec un comprimé de paracétamol à libération prolongée [4].

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes plus de 2 heures après la prise et sont moins élevées que lors d'une prise orale.

- **Voie intraveineuse**

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

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

La concentration plasmatique maximale est atteinte dès la fin d'une perfusion sur 15 minutes [4].

3.2.La distribution tissulaire et plasmatique

Le paracétamol se répartit relativement uniformément dans les tissus (excepté dans les graisses du fait de sa faible liposolubilité), et avec une concentration au niveau du foie et des reins (le volume apparent de distribution chez l'homme est de 0,9 l/kg) [4].

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

3.3.La biotransformation

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

- la glycuco-conjugaison qui représente 50% à deux tiers du métabolisme du paracétamol.
- la sulfo-conjugaison (sulfatation) qui représente 20-40% du métabolisme du paracétamol, est la voie prédominante chez le nouveau-né et le jeune enfant.

3.4.L'élimination

L'élimination du paracétamol est essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycucoconjuguée et sulfoconjuguée et moins de 5 % est éliminé sous forme de paracétamol inchangé. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures [4].

4. Mode d'action et effets thérapeutiques

Le paracétamol est un antalgique et un anti-pyrétique efficace. L'origine de ces effets est quasiment superposable à celui de l'aspirine et des AINS. En effet, le paracétamol bloque de façon réversible la cyclo-oxygénase et empêche donc la production des prostaglandines responsables de la fièvre (effet anti-pyrétique central) et de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques (effet antalgique périphérique). Cependant, de façon inattendue, le paracétamol n'est que faiblement anti-inflammatoire (il ne l'est qu'à très fortes doses chez l'animal). La raison de cette inefficacité n'est pas encore totalement élucidée. L'hypothèse avancée est que le paracétamol ne pourrait pas inhiber la cyclo-oxygénase dans un milieu riche en radicaux peroxydes, ce qui est le cas de la zone inflammatoire. Il reste que cela n'explique pas pourquoi le paracétamol n'est ni gastrotoxique, ni antiagrégant plaquettaire, deux tissus (ou cellules) non inflammatoires en situation normale.

5. Effets indésirables

Le paracétamol est globalement caractérisé par une bonne tolérance. Ses effets indésirables sont très rares aux doses thérapeutiques. Ceci justifie son utilisation très large ;

- Les effets indésirables les plus fréquents du paracétamol sont des manifestations cutanées de type "allergique", rash avec érythème, urticaire et/ou prurit. La survenue de tels effets indésirables exclut l'utilisation ultérieure de ce médicament;
- D'autres effets indésirables apparaissent de façon exceptionnelle aux doses thérapeutiques : bronchospasme, accidents hématologiques (anémie hémolytique, thrombopénie) voire réaction anaphylactique sévère ;

- La bonne tolérance du paracétamol en fait l'antalgique de choix chez le jeune enfant et chez la femme enceinte et lors de dysménorrhées ;
- Rappelons enfin que si la toxicité hépatique ne s'observe qu'en cas de surdosage, ce risque potentiel impose des précautions à posologie usuelle chez les patients atteints d'insuffisance hépato-cellulaire chez les sujets dénutris, lors d'abus d'alcool et face à certaines associations médicamenteuses ;

V. Systèmes de classification des substances actives

Afin d'optimiser le travail de pré-formulation et de passer plus rapidement à l'étape de formulation, il est intéressant de classer les substances actives en fonction des propriétés physico-chimiques clés. C'est entre autre le rôle joué par le système de classification biopharmaceutique (BCS) qui permet d'estimer la biodisponibilité *in vivo* des substances actives en se basant sur leur solubilité et leur perméabilité *in vitro* [5].

↑ Perméabilité	Classe II Faible solubilité Haute perméabilité	Classe I Haute solubilité Haute perméabilité
	Classe IV Faible solubilité Faible perméabilité	Classe III Haute solubilité Faible perméabilité
	Solubilité →	

Figure 5 : Représentation du système de classification biopharmaceutique (BCS)

On entend par la solubilité d'une substance c'est la somme des substances qui ont passé dans la solution lorsque l'équilibre est atteint entre la solution et l'excès.

La perméabilité intestinale ou l'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.

Une substance active est considérée comme ayant une haute solubilité lorsque la dose administrable maximale par libération immédiate est soluble dans 250mL d'un milieu aqueux

avec un pH allant de 1 à 6,8 à $37\pm 1^\circ\text{C}$. Quand plus de 85% de la dose de substance active initialement administrée est absorbée à travers la barrière intestinale, elle présente une haute perméabilité [6].

En raison de l'importance de la dissolution, la FDA a mis au point des directives qui fournissent des recommandations générales, des spécifications et des réglementations pour l'application des tests de dissolution. La directive publiée en 2000, sur la dérogation aux études de biodisponibilité basées sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) suggère que l'établissement de la bioéquivalence par des études de dissolution est possible pour les formes à libération immédiate dont le principe actif est très soluble et très perméable.

B- la biodisponibilité et la bioéquivalence

I- La biodisponibilité

1- Définition

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. L'absorption digestive proprement dite, c'est-à-dire la quantité de principe actif atteignant la circulation systémique est difficile à mesurer puisque la circulation est porte d'accès peu aisé. L'approche de cette quantité disponible au niveau systémique se fait donc de manière indirecte à partir de la quantité de médicament dans le plasma prélevée au niveau périphérique, c'est à dire après le foie.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré systémique:

- Dégradation dans la lumière intestinale,
- Métabolisme au niveau des entérocytes,
- Captage hépatique important au premier passage. Lorsque le médicament à une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'effet de premier passage hépatique.

Le facteur quantitatif (F) de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi:

- **La biodisponibilité absolue:** une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.
- **La biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques) [7].

2- Profil de biodisponibilité

L'évaluation de la biodisponibilité à partir des données concernant la concentration plasmatique en fonction du temps comprend la détermination de la concentration max (ou pic) plasmatique du médicament, le temps nécessaire pour atteindre ce pic et la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (Figure 6).

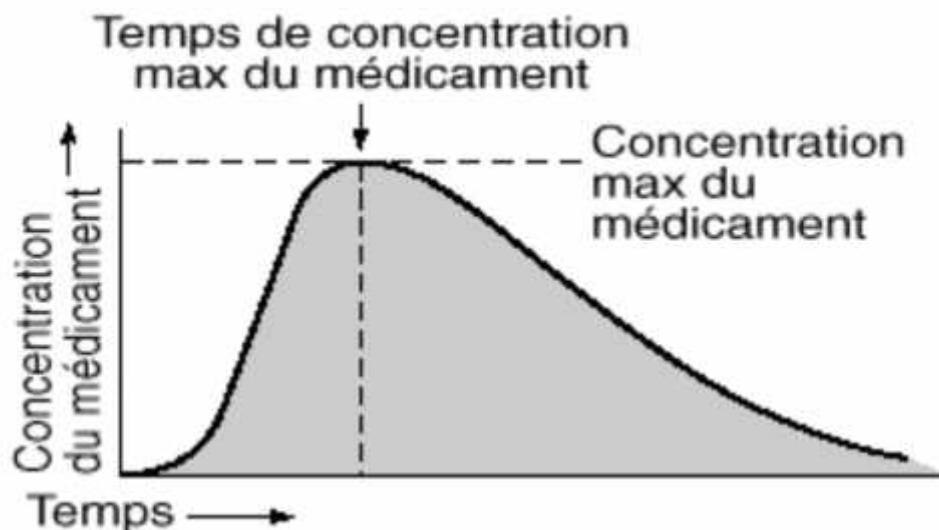


Figure 6 : Évolution de concentration plasmatique en fonction du temps.

La concentration plasmatique d'un médicament augmente avec la vitesse et l'importance de son absorption ; le pic est atteint lorsqu'il y a égalité entre la vitesse d'élimination du médicament et sa vitesse d'absorption. Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique max peuvent être erronées, l'élimination du médicament commençant dès sa pénétration dans le courant sanguin. L'index général de la vitesse d'absorption utilisé le plus largement est le « temps de pic » ; plus l'absorption est

lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long. Cependant, le temps de pic ne représente souvent pas une bonne mesure statistique, parce que c'est un paramètre de type discret qui dépend de la fréquence à laquelle on prélève les échantillons de sang et, dans le cas de concentrations relativement plates à proximité du pic, de la reproductibilité du dosage biochimique.

La surface sous la courbe des concentrations (AUC) est le plus important des paramètres de biodisponibilité. Elle est directement proportionnelle à la quantité totale de médicament inchangé présente dans la circulation générale. Pour mesurer la courbe des concentrations avec précision, des prélèvements de sang fréquents sont nécessaires, en prélevant des échantillons pendant une durée suffisante pour observer une élimination pratiquement complète. Les produits médicamenteux peuvent être considérés comme bioéquivalents en quantité et en vitesse d'absorption si leurs courbes de concentrations plasmatiques sont pour l'essentiel superposables.

3- Intérêt de la notion de biodisponibilité

➤ La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament. La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament «générique».

➤ Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1^{er} passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30% mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloquante est comparable à celle du propranolol. A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15% est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intra-veineuse: ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit d'origine.

➤ Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale: ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.

Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique.

II. La bioéquivalence

1- Définition

L'équivalence chimique se rapporte aux formes pharmaceutiques qui contiennent le même composé en quantité identique et satisfaisant aux normes officielles actuelles ; leurs ingrédients inactifs peuvent cependant être différents.

La bioéquivalence se rapporte à des équivalents chimiques qui, lorsqu'ils sont administrés au même individu selon le même schéma posologique, aboutissent à des concentrations équivalentes du médicament dans le sang et les tissus.

L'équivalence thérapeutique est atteinte lorsque des produits pharmaceutiques, administrés au même individu selon le même schéma posologique, donnent essentiellement le même effet thérapeutique ou la même toxicité. Il est logique de s'attendre à ce que les préparations bioéquivalentes soient équivalentes du point de vue thérapeutique.

Une équivalence thérapeutique peut parfois être obtenue malgré des différences de biodisponibilité. Par conséquent, le taux thérapeutique (rapport entre dose max tolérée et dose minimale efficace) de la pénicilline est tellement large que des différences modérées de concentrations sanguines dues à des différences de biodisponibilité ne doivent affecter ni l'effet thérapeutique ni la sécurité. Par contre, des différences de biodisponibilité seraient importantes pour un médicament ayant une marge relativement faible entre taux thérapeutique et toxique.

La biodisponibilité est influencée aussi par les caractéristiques physiologiques du patient et par la présence de pathologies concomitantes.

La vitesse d'absorption est importante, parce que même quand un médicament est complètement absorbé, il peut l'être trop lentement pour produire suffisamment rapidement une concentration sanguine thérapeutique, ou bien si rapidement qu'il induira une intoxication en raison des concentrations élevées obtenues après chaque administration.

2- Situations nécessitant une étude de bioéquivalence

Les textes européens ne donnent pas de précision sur les situations qui obligent le demandeur à saisir l'enregistrement pour un médicament générique à partir d'une étude de bioéquivalence chez l'homme. Néanmoins, celle-ci paraît être obligatoire lorsque le demandeur modifie la composition qualitative en excipients, ainsi que le dosage du principe actif et/ou une amélioration galénique.

Selon la procédure « Abbreviated New Drug Application » (ANDA), les études in vivo sont obligatoires pour les versions de génériques apportant une modification telle qu'un changement de forme, de dosage, de voie d'administration, une amélioration dans l'efficacité, une indication nouvelle et les associations de médicaments. Cependant, et particulièrement pour les produits topiques les changements de couleurs, de forme galénique, de dosage, de conservateur ou de conditionnement, d'excipient et dans certaines limites d'emballage sont tolérées s'ils respectent les conditions de sécurité et ne modifient pas l'efficacité. De plus, il existe des substances pharmaceutiques qui sont exonérées de tests de bioéquivalence et dont la liste est à la disposition des industriels. Si un produit est dispensé de test de bioéquivalence, il peut bénéficier d'une ANDA initiale jusqu'à inspection.

C- TECHNIQUES D'ANALYSES UTILISEES

I. Dissolution

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.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'essai de dissolution est un outil très important pour le développement des médicaments et pour le contrôle qualité [8].

1. 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 7 [9].

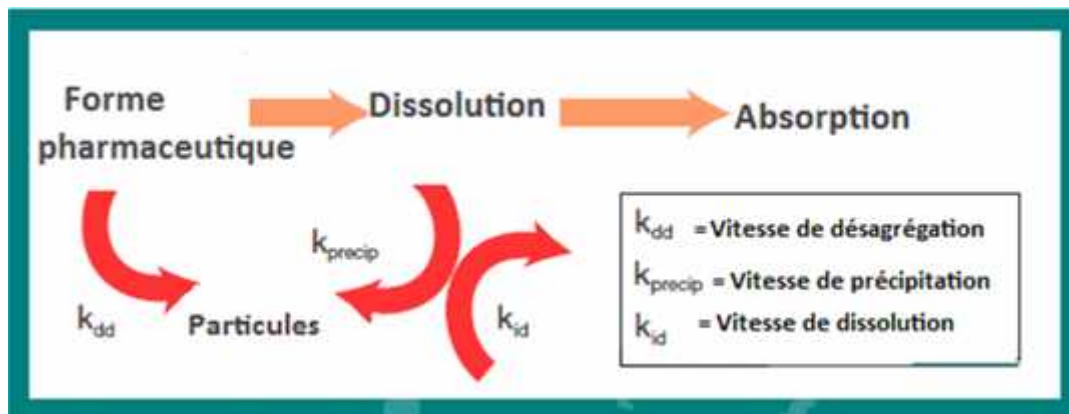


Figure 7: Processus de dissolution du principe actif

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 [9].

2. Facteurs intervenant dans la dissolution

2.1. Facteurs liés aux propriétés physicochimiques de la molécule

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

2.1.1. Facteurs qui influencent la solubilité

➤ Nature chimique de la molécule

La solubilité est en fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant. On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) dans ce cas le pH du milieu est très important ; et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre). Les substances riches en groupements hydrophiles se

dissolvent surtout dans les solvants polaires (acide acétique, isopropanol, propanol, éthanol, méthanol, acide formique, eau), et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires (hexane, benzène, toluène, chloroforme, diéthyl éther) [10].

➤ **pH du milieu de dissolution**

Dans un milieu aqueux la solubilité d'un composé est en fonction de sa capacité à former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau. Généralement la solubilité aqueuse est directement proportionnelle au nombre de liaisons hydrogène qui peuvent être formées avec les molécules d'eau. Les composés ionisables présentent une grande solubilité dans un milieu aqueux que les composés non ionisables. En conséquence, la vitesse de dissolution peut être affectée de façon marquée par le pH du solvant aqueux, les bases faibles se dissolvent plus lentement au pH basique tandis que les acides faibles se dissolvent plus rapidement au pH basique [10].

➤ **Température**

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

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

Avec K est la constante de Boltzman ($k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$), η en (Pa.s) est la viscosité du milieu de dissolution, r est le rayon de la molécule, et $(6\pi r)$ 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 [10].

➤ **Polymorphisme**

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à l'état solide à exister selon différentes structures cristallines, mais conduisant bien sûr au même état thermodynamique une fois dissoute. Le polymorphisme joue un rôle important dans la cinétique de dissolution, de nombreuses études ont montré que la forme amorphe d'un principe actif présente une plus grande solubilité et une vitesse de dissolution plus élevée par rapport à celui présenté par la forme cristalline. Par exemple, il a été montré que dans un milieu acide (HCL 0.1N) à 25°C la forme amorphe de la novobiocine a une grande solubilité et une vitesse de dissolution plus

élevée que celles de la forme cristalline. Ainsi la forme β -polymorphe du chloramphénicol a une grande solubilité et une meilleure biodisponibilité que les autres polymorphismes [8].

2.1.2. Facteurs influençant la vitesse de dissolution

La vitesse de dissolution d'une substance solide est directement proportionnelle à sa solubilité dans le milieu de dissolution. Le cas le plus complexe est celui des produits cristallisés qui sont plus organisés que les produits amorphes. On distingue dans le cas des produits cristallisés une réaction de désorganisation à l'interface solide-liquide ; et d'autre part une diffusion des molécules ou ions de la surface solide vers le milieu de dissolution.

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

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

Avec dc/dt est la vitesse de dissolution, S est la surface de contact solide liquide, C_s est la concentration à saturation du produit à dissoudre, C_t est la concentration de la solution à l'instant t , K est la constante de dissolution, et $(C_s - C_t)$ est le gradient de concentration. Les facteurs modifiant la vitesse de dissolution sont : la taille des particules et la surface de contact, la vitesse d'agitation, la viscosité du milieu de dissolution, la tension superficielle du milieu de dissolution, et la condition sink [10].

➤ Taille des particules et la surface de contact

La taille des particules est inversement proportionnelle à la surface occupée par ces derniers ; au fur et à mesure que la taille des particules diminue la surface occupée par ces particules augmente. La vitesse de dissolution d'un médicament est directement proportionnelle à la surface de contact des particules avec le milieu de dissolution. On conclut que la forme géométrique de la particule affecte la surface de contact et donc la vitesse de dissolution [10].

➤ 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 [10].

➤ **Viscosité du milieu de dissolution**

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

$$K = D/hV \quad (3)$$

Avec D est le coefficient de diffusion, h est l'épaisseur de la couche de diffusion comme l'illustre la figure 2, V est le volume du milieu de dissolution, et K est la constante de la vitesse de dissolution. Et sachant que dans l'équation1, 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 [10].

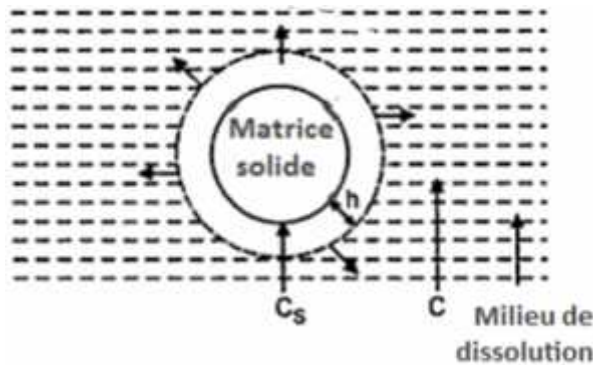


Figure 8 : processus de dissolution

➤ **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 [10].

➤ **Condition Sink**

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K2DS}{Vh} (Cs - C) \quad (4)$$

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

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{k_2 D S}{V h} C_s \quad (5)$$

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

$$\frac{dc}{dt} = \frac{K_2 S}{V h} \quad (6)$$

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

$$\frac{dc}{dt} = K \quad (7)$$

L'équation 7 représente un processus cinétique d'ordre zéro, donc sous condition sink la concentration du principe actif augmente linéairement avec le temps. In vitro les conditions sink peuvent être obtenues par:

L'augmentation du volume du milieu de dissolution.

L'augmentation de la solubilité du principe actif.

Le réapprovisionnement constamment du milieu de dissolution avec le solvant pour maintenir la solubilité du médicament jusqu'à 10-15% de sa solubilité maximale.

L'ajout d'adsorbants sélectifs pour éliminer le principe actif dissout [10].

2.2. Facteurs liés à la formulation

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

➤ **Diluants**

Les diluants sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés. Par exemple : amidons, sucre, sels minéraux. La vitesse de dissolution augmente avec les diluants hydrophiles, le changement de la concentration du diluant ou le changement du diluant lui-même peut changer la vitesse de dissolution des comprimés [10].

➤ **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. 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 [10].

➤ **Liants ou agglutinants**

Les liants vont favoriser l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés secs (sucres gommes amidon cellulose et dérivés) ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool (les mêmes que ceux utilisés secs plus le polyéthylène glycol (PEG), et la gélatine...). Le liant fournit la cohésion aux particules lors de la compression, une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution [10].

➤ **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 beau aspect brillant et non poussiéreux, par exemple (amidons, poudres de silice (talc), acide stéarique, cires, silicones, stéarate de magnésium).

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralentissent la vitesse de dissolution [10].

2.3. Facteurs liés aux processus de fabrication

➤ La méthode de granulation

La vitesse de dissolution des substances peu solubles augmente avec le procédé de granulation. Avec la disponibilité du matériel de pointe ; la formulation, la phase de mélange, et le temps d'ajout des différentes substances de la formule sont les principaux facteurs qui influencent les caractéristiques de la dissolution et pas la méthode de granulation en elle-même [10].

➤ 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 [10].

3. 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 est approuvé pour la commercialisation, il peut y avoir des changements dans la fabrication et dans les contrôles qualité de la production. Par conséquent la formulation d'essai fabriquée après les changements doit montrer une qualité et un rendement similaire à la formulation de référence. L'absorption du médicament dépend de son état de dissolution, et les essais de dissolution permettent l'évaluation in vitro de la vitesse et l'étendue de la libération du principe actif. Par conséquent, il est suggéré que, les essais de dissolution in

vitro soient utilisés comme des substituts pour les études de bioéquivalence in vivo pour évaluer l'équivalence entre le générique et son princeps [10].

3.1. 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 dite méthode de « Fit Factor » 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 (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. Le facteur de différence f_1 mesure l'erreur relative (en pourcentage) entre deux courbes de dissolution et sur tous les points dans le temps, le f_1 peut être déterminé par l'équation 8 :

$$f_1 = 100 \frac{\sum_{i=1}^m |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^m R_i} \quad (8)$$

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:

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

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 < 15 et du $f_2 > 50$. 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 :

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

II. 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.

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'ondes déterminée.

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm :

-Visible: de 800 nm (rouge) à 400nm (indigo).

-Proche -UV: de 400 nm à 200 nm.

-UV-lointain: de 200nm à 10 nm.

1. Principe

Une transition UV-visible (souvent 180 à 750 nm) correspond à un saut d'un électron d'une orbitale moléculaire fondamentale occupée à une orbitale moléculaire excitée vacante. La matière absorbe alors un photon dont l'énergie correspond à la différence d'énergie entre ces niveaux fondamentaux et excités.

Toutes les transitions énergétiquement possibles ne sont pas permises. Les transitions permises sont celles qui provoquent une variation du moment dipolaire électrique.

2. Spectre d'absorption

Un spectre UV-Visible est le tracé de l'absorbance en fonction de la longueur d'onde (en nm). La bande d'absorption est caractérisée par sa position en longueur d'onde (λ_{\max}) et par son intensité reliée au coefficient d'extinction molaire ϵ_{\max} ($A = \epsilon_{\max} \cdot l \cdot C$) ; la valeur de ϵ_{\max} peut indiquer si la transition est permise ou interdite.

3. 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:

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

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.

Loi d'absorption de la lumière - loi de B er-Lambert

Soit une lumière monochromatique traversant une solution absorbante de concentration contenue dans une cuve d'épaisseur l.

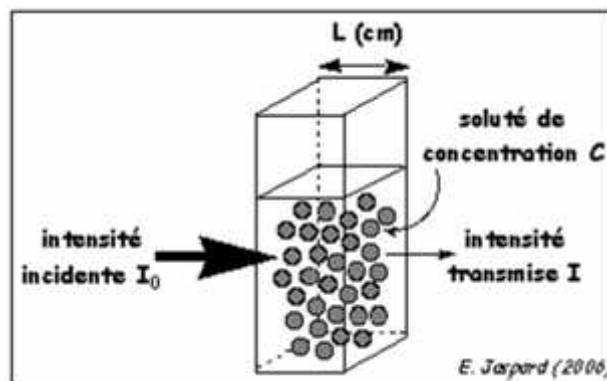


Figure 9 : processus d'absorption.

Une partie de ce rayonnement sera absorbée par l'échantillon et une partie sera transmise. Bouguer, Lambert et B er ont étudié les relations qui existent entre I_0 et I : l'intensité d'une lumière monochromatique traversant un milieu où elle est absorbée décroît de façon exponentielle : $I = I_0 e^{-kIC}$

PARTIE EXPERIMENTALE

Dans ce chapitre nous avons fait une étude comparative des profils de dissolution de sept spécialités (un princeps et 6 génériques) commercialisés sur le marché marocain.

I- Matériels et méthodes

1- Appareillage

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolutest à préleveur automatique de marque SOTAX (Fig10). L'appareil est équipé des 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 et munis d'un système de prélèvement automatique. 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 du milieu de dissolution.



Figure 10 : Appareil de dissolution marque SOTAX.

L'analyse des prélèvements a été réalisée par :

- Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer (Fig11), avec une cuve en quartz silice de 1 cm de largeur.



Figure 11 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin Elmer.

Nous avons également utilisé :

- Une balance électronique de précision de marque MITLER TOLIDO AG20.
- Un pH metre de marque SCHETT Prolab 3000.
- Logiciel Lambda 35.

2- Matériel

2.1. Matières premières et spécialités pharmaceutiques

Nous avons travaillé avec l'étalon de paracétamol de pureté 100,2% et de teneur en eau de 0,2% n° de lot P015/44.

Les spécialités pharmaceutiques ont été approvisionnées du marché Marocain.

Sept spécialités, un princeps et six génériques, ont fait l'objet de notre étude. Elles sont toutes sous forme de comprimés et étiquetées contenant 500mg de paracétamol.

2.2. Réactifs

Dans ce travail, nous avons utilisé :

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

3- Méthodes

3.1. Essais de dissolution

- **Préparation des tampons**

On a travaillé dans différents milieux de dissolution (tampon pH=1,1 (HCl 0.1N) ; tampon pH=5,8 (méthode USP) et tampon pH=8).

Tampon pH 5,8 :

Dissoudre 0,95g de Na_2HPO_4 et 8,25g de phosphate monopotassique KH_2PO_4 et compléter à 1000ml avec l'eau distillée.

Tampon pH=1,1 :

Mettre 8,33ml d'acide chlorhydrique (37%) dans 1000ml d'eau distillée.

Tampon pH=8 :

Dissoudre 6,80 g de KH_2PO_4 et 1,87g de NaOH dans 1000ml d'eau distillée.

- **Préparation des solutions essais de dissolution**

Nous avons réalisé des essais de dissolution avec l'appareil à palette, dans 900 ml de milieu de dissolution (tampon pH=1,1 ; tampon pH=5,8 et tampon pH=8) et avec une vitesse de rotation des palettes de 50 rpm. Les comprimés ont été soumis à la dissolution dans le milieu de dissolution chauffé à $37 \pm 0,5$ °C. Des échantillons de 5ml ont été prélevés à des intervalles de temps réguliers en : 5, 10, 20, 30 et 40 min.

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

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

4. Analyses par spectrophotométrie UV-Visible

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

5. Calcul

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

$$\%Di = \frac{AE}{CE} \times \frac{CT}{AT} \times \frac{T(100 - XH_2O)}{100} \times \frac{M_{moy}}{Mi}$$

Avec :

- %Di : pourcentage de dissolution du comprimé i,
- AE : Absorbance des essais,
- AT : Absorbance de la solution de référence (étalon),
- CE: concentration des essais,
- CT : concentration de la solution de référence (étalon),
- T : Titre en % de l'étalon de travail,
- XH₂O: Teneur en eau dans l'étalon de travail,
- M moy: la masse moyenne des comprimés,
- Mi : la masse de comprimé i.

II. RESULTATS ET INTERPRETATIONS

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

➤ Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=5,8

Le tableau 1 résume les résultats de la dissolution des sept spécialités étudiées selon les conditions de dissolution décrites dans la monographie de l'USP. Chaque valeur représente le pourcentage moyen de dissolution de six comprimés. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Fig 12).

Tableau 1 : Résultats du test de dissolution du princeps et de six génériques exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=5,8.

Temps (min)	Princeps (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)
5	80,54	43,26	70,33	60,39	55,945	31,51	58,02
10	90,33	67,70	86,94	84,70	83,03	84,63	68,43
20	93,82	85,52	95,04	92,73	94,48	93,13	78,81
30	93,92	92,39	95,50	95,12	86,73	94,55	83,58
40	90,84	95,05	97,21	95,93	98,29	96,18	100,55

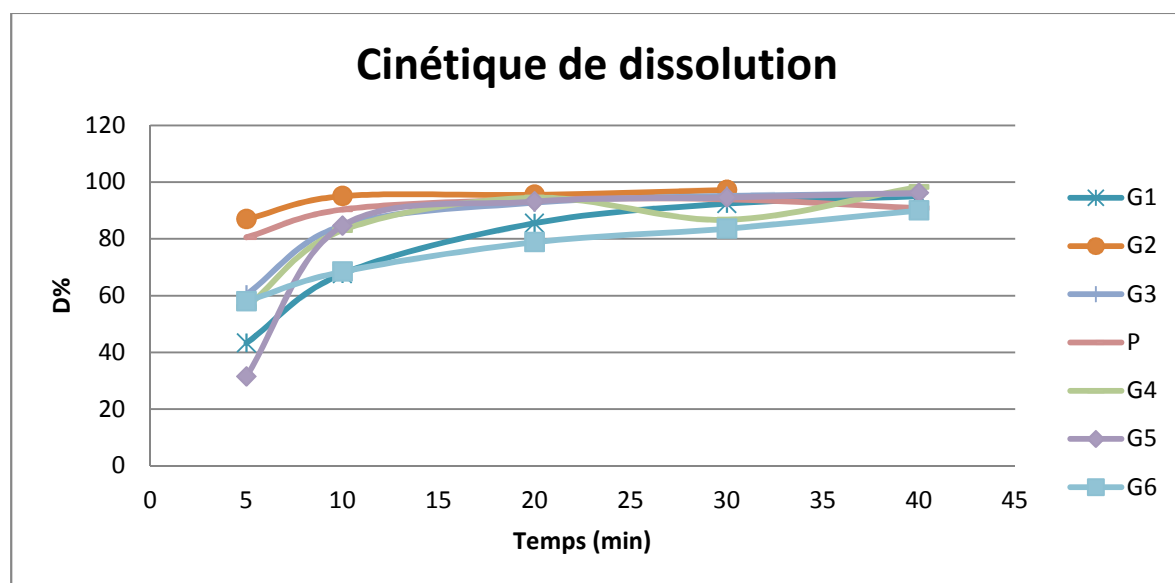


Figure 12 : Profils des dissolutions du princeps et de six génériques dans le tampon pH=5,8

Nous avons reporté dans le tableau 2 les valeurs des facteurs de différences f_1 et de similarités f_2 .

Tableau 2 : Résultats de calcul des facteurs f1 et f2

pH=5,8	f1	f2
G1	14,58	165,027
G2	0,986	137,98
G3	4,4508	149,352
G4	6,8896	154,698
G5	13,362	161,318
G6	11,001	167,347

➤ **Interprétation des résultats du tampon pH=5,8**

Les coefficients de variation CV aux 1^{ère} temps (5, 10, 20 min) sont inférieurs à 20% et les CV 2^{ème} temps (30,40 min) sont inférieurs à 10% (voir annexe).

Les pourcentages de dissolutions après 30min pour les princeps et les génériques sont conformes aux normes de l'USP (minimum 80%).

Les facteurs de différence et de similitude des différents génériques selon la méthode du « fit factor » sont bien vérifiés (f1 15 et f2 50). Avec des valeurs de f2 un peu supérieures à 100.

Donc d'après ces résultats, on peut conclure que ces génériques sont similaires aux princeps

➤ **Les résultats obtenus pour de milieu tampon pH=1,1**

Le tableau 3 résume les résultats de la dissolution des sept spécialités étudiées dans le milieu tampon pH=1,1. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Fig 13).

Tableau 3 : Résultats du test de dissolution du princeps et de six génériques exprimés en pourcentage dissous dans le milieu HCl 0,1N.

Temps (min)	Princeps (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)
5	70,46	40,99	93,30	77,50	63,41	42,57	63,51
10	86,55	76,96	100,64	96,17	97,45	92,08	74,44
20	95,61	80,97	100,89	100,08	121,18	97,74	84,45
30	97,46	91,76	99,34	100,97	114,58	99,53	90,55
40	97,50	98,74	98,81	101,43	100,20	99,87	94,28

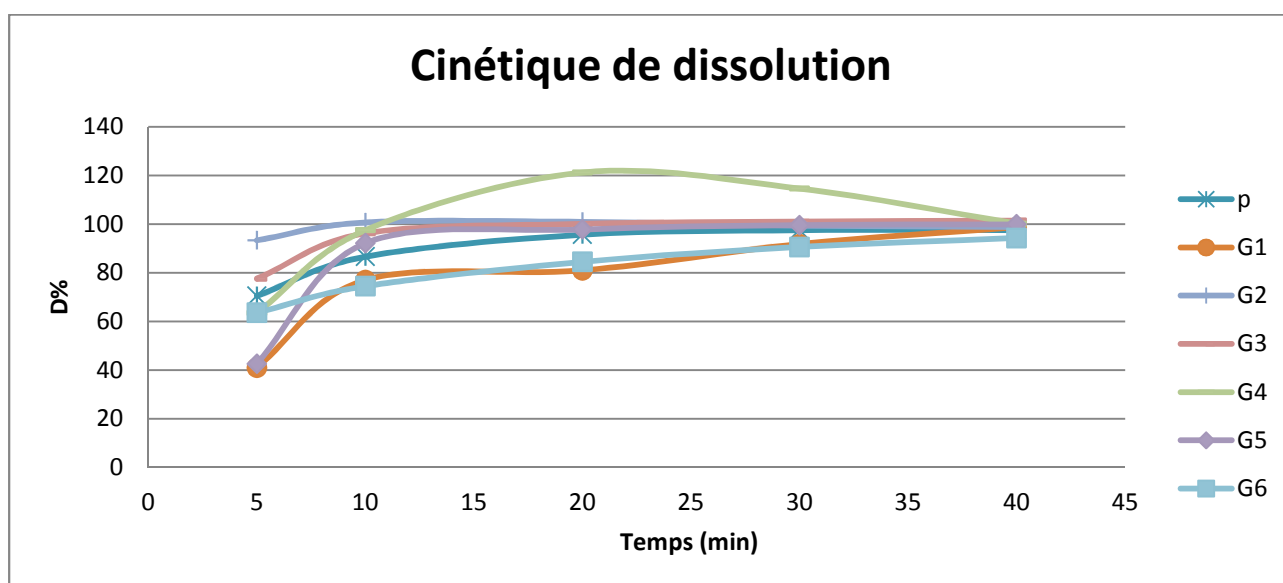


Figure 13: Profils de dissolution du princeps et de six génériques dans le milieu tampon pH=1,1.

Nous avons reporté dans le tableau 4 les valeurs des facteurs f1 et f2 :

Tableau 4 : Résultats de calcul des facteurs f1 et f2 (Milieu tampon pH=1,1).

HCL	f1	f2
G1	13,547	159,628
G2	10,145	154,523
G3	6,3836	139,772
G4	14,156	158,837
G5	8,934	155,476
G6	9,0151	147,097

➤ **Interprétation des résultats du tampon pH= 1,1**

Les CV 1^{ier} temps sont inférieurs à 20% et les CV 2^{ème} temps sont inférieurs à 10%.(voir annexe).

Les pourcentages de dissolutions après 30min pour le princeps et les génériques (minimum 80%).

Les facteurs de différence et de similitude des différents génériques sont bien vérifiés (f1 15 et f2 100).

Donc d'après ces résultats, on peut conclure que ces génériques sont similaires au princeps.

➤ **Les résultats obtenus pour le milieu tampon pH=8**

Le tableau 5 résume les résultats de la dissolution des sept spécialités étudiées dans le milieu tampon pH=8. Ces résultats nous ont permis de tracer les profils de dissolution (Fig 14).

Tableau 5 : Résultats du test de dissolution du princeps et de sept génériques exprimés en pourcentage dans le milieu tampon pH=8.

Temps (min)	Princeps (%)	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	G4 (%)	G5 (%)	G6 (%)
5	83,64	86,07	86,70	62,15	60,93	43,453	81,88
10	88,65	89,08	88,19	80,86	81,437	86,095	87,06
20	90,18	81,32	88,45	81,10	86,845	89,04	87,96
30	91,02	90,47	88,40	82,30	88	87,14	87,33
40	90,32	88,99	88,37	80,97	86,03	88,29	91,15

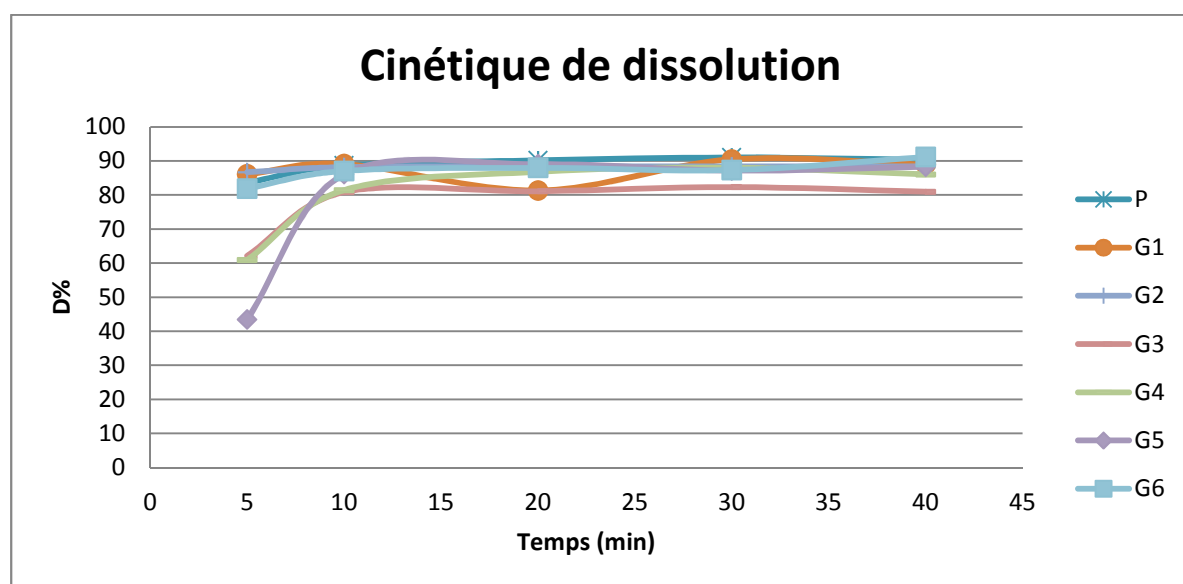


Figure 14 : Profils de dissolution du princeps et de six génériques dans le milieu tampon pH=8

Nous avons reporté dans le tableau 6 les valeurs des facteurs f1 et f2 :

Tableau 6 : Résultats de calcul des facteurs f1 et f2 (Tampon pH=8)

pH=8	f1	f2
G1	9,1395	152,177
G2	11,217	169,939
G3	1,8365	119,578
G4	12,713	154,73
G5	0,836	118,838
G6	0,0766	119,913

➤ **Interprétation des résultats du tampon pH=8**

Les CV 1^{ier} temps sont inférieurs à 20% et les CV 2^{ème} temps sont inférieurs à 10%. (voir annexe).

Les pourcentages de dissolutions après 30min pour le princeps et les génériques pour les trois milieux sont conformes aux normes de l'USP (minimum 80%).

Les facteurs de différence et de similitude des différents génériques par comparaison avec le princeps dans les trois milieux selon la méthode du « fit factor » sont bien vérifiés (f1 15 et f2 50).

D'après ces résultats, on peut donc conclure que ces génériques sont similaires au princeps.

CONCLUSION

Le concept général de la qualité s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt à la satisfaction du consommateur ou du patient.

Appliqué au domaine pharmaceutique, ce concept équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Pour la satisfaction du patient et sa bonne santé, chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique qualité visant à garantir la fabrication d'un médicament de haute qualité et qui rentre dans les normes internationales de la qualité des médicaments.

Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation.

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

La détermination du pourcentage de dissolution du princeps et des différents génériques à base du Paracétamol nous a permis de tracer les profils de dissolution de chacun d'eux.

Dans les résultats obtenus, les profils des génériques, sont superposables au profil du princeps. Mais le profil de dissolution à lui seul ne nous a pas permis de trancher quant à la similarité ou la différence entre les profils.

Le calcul de F1 et F2 nous a permis de trancher sur la conformité des différents génériques par rapport au princeps ($F1 < 15$ et $F2 > 50$).

Donc on peut conclure que les génériques étudiés sont similaire au princeps.

Une différence significative par comparaison au produit de référence, signifie une modification de la cinétique d'absorption.

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

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

Néanmoins, une bonne corrélation entre les tests in vivo et in vitro va nous permettre une meilleur approche en ce qui concerne la bioéquivalence des spécialités étudiées permettant

ainsi une vision plus claire sur l'ensemble des facteurs pouvant entraîner une différence significative entre le princeps et ces génériques.

Pour trancher sur la qualité de ces génériques nous devons :

Soit envisager des études in vivo pour démontrer la bioéquivalence,

Soit pouvoir prouver que nos spécialités font l'objet d'une dérogation aux études de bioéquivalence et donc utiliser uniquement la biodisponibilité in vitro pour vérifier que ces génériques sont de qualité pharmaceutique requise.

Références

- [1] : Article. L .5111-1 du code de santé publique.
- [2] : Jacques DANGOUMAU P H A R M A C O L O G I E G E N E R A L E
- [3] : Code de la santé publique - Article L5121 - 1. Code de la santé publique.
- [4] : DRIAD Yacine thèse de doctorat de la FACULTE DE PHARMACIE Stabilité du paracétamol : Application à un sachet produit en industrie pharmaceutique.
- [5]: G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah, and J. R. Crison, A theoretical basis for a.
- [6] : MICHENAUD Matthieu Formulation et évaluation des systèmes lipidiques de type III et IV avec un nouveau tensioactif de la famille des Gélucire®.
- [7] : Pr. Philippe Lechat Université Pierre et Marie Curie Pharmacologie (cours).
- [8] : Alain le Hir, Denis Brossard, Jean-Claude Chaumeil. Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments 9^{ème} édition 2009.
- [9] : 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.
- [10]: RIDOUAN Khadija, thèse de doctorat de la Université Mohammed v Faculté de Médecine et de Pharmacie rabat application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du diclofénac sodique

ANNEXES

Princeps Hcl 0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	81,07	95,17	98,76	99	98,64
	71,95	93,99	98,87	99,85	98,04
	77,27	94,95	99,71	100,25	97,59
	62,92	79,56	99,14	99,51	98,15
	49,18	60,11	77,83	87,31	91,64
	80,35	95,52	99,36	98,83	100,96
Moyenne	70,46	86,55	95,612	97,4583	97,503
Ecartype	12,4	14,343	8,7179	4,99939	3,1091
CV	17,6	16,572	9,1181	5,12978	3,1887

G2 Hcl0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	59,19	86,47	97,94	99,72	100,39
	86,86	99,01	101,1	101,22	101,28
	58,27	88,22	98,02	99,98	100,02
	87,83	101,43	100,45	100,62	102,16
	77,14	98,78	101,69	102,53	101,38
	95,73	103,12	101,25	101,74	103,37
Moyenne	77,5	96,172	100,08	100,968	101,43
Ecartype	15,7	7,0447	1,671	1,07276	1,2158
CV	20,25	7,3251	1,6698	1,06247	1,1986

G4 Hcl 0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	69,1	111,63	122,05	109,9	99,9
	46,79	85,1	111,62	120,57	102,99
	47,48	71,9	117,95	100,16	103,45
	57,5	104,21	123,13	115,9	100,55
	101,9	119,5	129,04	121,02	98,45
	57,66	92,37	123,28	119,9	95,88
Moyenne	63,41	97,452	121,18	114,575	100,2
Ecartype	20,55	17,687	5,875	8,21264	2,8384
CV	32,41	18,149	4,8482	7,16791	2,8327

G1 Hcl 0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	91,44	101,3	101,55	99,34	98,15
	94,01	101,03	100,61	99,01	98,67
	94,36	100,91	100,17	99,26	100,52
	89,72	99,89	101,06	99,82	98,12
	92,98	100,46	101,19	99,48	98,26
	97,26	100,27	100,78	99,15	99,15
	93,295	100,64	100,89	99,343	98,812
	2,5957	0,5277	0,4824	0,2833	0,9245
	2,7822	0,5243	0,4781	0,2852	0,9356

G3 Hcl0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	71,11	82,48	89,94	92,84	97,08
	52,65	63,63	79,28	86,74	91,88
	56,52	67,01	81,47	89,68	92,93
	66,92	80,74	87,01	91,68	94,69
	60,69	71,47	78,71	87,79	92,24
	73,19	81,28	90,28	94,57	96,88
	63,513	74,435	84,448	90,55	94,283
	8,22	8,1486	5,2771	3,019	2,3027
	12,942	10,947	6,2489	3,3341	2,4423

G5 Hcl 0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	45,8	74,66	83,16	95,3	100,07
	41,33	79,77	82,35	91,68	97,93
	38,89	73,11	79,69	82,44	95,57
	41,17	80,56	78,04	94,92	100,24
	37,77	75,55	85,09	94,74	95,97
	40,98	78,13	77,49	91,49	102,66
	40,99	76,963	80,97	91,762	98,74
	2,7591	2,9774	3,0334	4,865	2,7482
	6,7311	3,8686	3,7464	5,3017	2,7833

G6 Hcl 0,01

	5min	10min	20min	30min	40min
	45,84	91,82	96,1	99,01	99,87
	43,58	91,31	96,92	99,32	99,54
	47,29	92,91	98,19	100,24	100,38
	44,78	91,88	97,05	101,2	99,32
	38,54	91,34	101,59	98,68	99,68
	35,36	93,21	96,61	98,72	100,42
Moyenne	42,57	92,078	97,743	99,5283	99,868
Ecartype	4,628	0,8017	2,007	0,99861	0,4495
CV	10,87	0,8707	2,0533	1,00334	0,4501

Princeps pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	81,78	92,95	92,66	94,87	91,12
	85,13	91,86	94,33	94,36	90,1
	85,09	92,56	95,28	94,24	90,86
	80,8	90,11	93,65	92,74	89,93
	79,69	92,33	94,92	94,05	89,91
	70,73	82,18	92,07	93,24	93,13
Moyenne	80,54	90,332	93,818	93,9167	90,842
Ecartype	5,298	4,1146	1,268	0,7836	1,2299
CV	6,578	4,555	1,3515	0,83436	1,3539

G1 pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	56,24	70,17	81,1	85,85	116,03
	54,27	63,06	74,45	81,18	113
	60,2	70,47	78,11	82,03	113,47
	61,06	69,26	80,96	83,24	113,17
	70,81	79,6	83,16	85,99	114,63
	45,51	58,04	75,1	83,19	117
	58,015	68,433	78,813	83,58	114,55
	8,3822	7,3408	3,5229	1,9693	1,6536
	14,448	10,727	4,4699	2,3562	1,4436

G2 pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	60,12	83,59	90,35	92,55	94,33
	57,42	75,87	92,49	96,25	95,96
	69,1	88,69	92,16	96,09	95,42
	77,84	87,33	94,66	96,03	97,83
	72,01	87,84	93,83	95,3	97,6
	67,87	84,85	92,9	94,41	94,45
Moyenne	67,39	84,695	92,732	95,105	95,932
Ecartype	7,562	4,7312	1,484	1,4273	1,5106
CV	11,22	5,5861	1,6003	1,50076	1,5747

G3 pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	46,83	69,02	91,29	93,84	96,51
	52,22	70,8	88,97	93,47	94,72
	45,69	68,97	84,35	93,39	94,23
	46,65	63,58	80,04	90,4	94,84
	46,15	66,49	78,44	88,2	95,54
	46,04	67,34	90,02	95,01	94,45
	47,263	67,7	85,518	92,385	95,048
	2,4635	2,5113	5,4216	2,5554	0,8435
	5,2123	3,7095	6,3397	2,766	0,8874

G4 pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	62,36	86,99	95,43	36,26	98,18
	56,14	81,77	92,18	96,29	95,58
	59,64	86,7	94,57	97,96	98,81
	39,74	76,63	93,1	96,53	101,05
	48,6	78,12	96,29	97,01	100,97
	69,19	87,99	95,32	96,31	95,17
Moyenne	55,95	83,033	94,482	86,7267	98,293
Ecartype	10,46	4,9073	1,5548	24,7314	2,5362
CV	18,69	5,91	1,6456	28,5165	2,5802

G5 pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	80,47	92,26	94,95	95,17	98,27
	65,47	73,91	94,34	95,77	97,39
	72,49	86,85	95,28	95,81	96,77
	74,39	90,33	94,41	94,95	96,17
	55,83	88,25	95,84	95,73	99,2
	73,32	90,04	95,43	95,52	95,47
	70,328	86,94	95,042	95,492	97,212
	8,5648	6,6469	0,5907	0,3559	1,3725
	12,178	7,6454	0,6215	0,3727	1,4119

G6 pH5,8

	5min	10min	20min	30min	40min
	37,02	84,27	92,32	93,55	95,35
	7,73	75	92,74	94,13	95,89
	32,91	85,92	93,49	95,14	95,84
	43,28	91,77	92,72	95,45	97,23
	24,4	82,66	93,54	95,14	95,83
	43,7	88,18	93,97	93,88	96,95
Moyenne	31,51	84,633	93,13	94,5483	96,182
Ecartype	13,68	5,692	0,6292	0,79139	0,7357
CV	43,41	6,7255	0,6756	0,83702	0,7649

Princeps pH8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	84,38	87,67	91,25	90,62	89,15
	82,55	89,27	88,33	92,76	91,02
	85,53	89,13	89,42	91,64	89,78
	83,03	88,5	89,98	89,78	89,97
	82,82	88,54	92,93	90,44	90,68
	83,5	88,8	89,14	90,87	91,33
Moyenne	83,64	88,652	90,175	91,0183	90,322
Ecartype	1,129	0,5714	1,6631	1,0458	0,8274
CV	1,35	0,6445	1,8443	1,149	0,916

G1 pH=8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	41,54	88,34	91,28	90,5	89,34
	40,64	87,49	91,64	89,04	88,23
	39,95	80,74	86,03	85,68	85,3
	44,73	85,94	86,89	85,03	90,95
	45,76	85,19	88,24	85,91	88,8
	48,1	88,87	90,16	86,67	87,14
	43,453	86,095	89,04	87,138	88,293
	3,237	2,9734	2,339	2,1549	1,9341
	7,4494	3,4536	2,6269	2,4729	2,1906

G2 pH=8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	60,22	81,66	86,49	86,81	86
	64,89	81,48	86,61	87,52	85,42
	62,22	81,89	89,36	88,16	85,68
	61,04	81,29	86,14	89,69	86,06
	58,49	81,48	86,45	88,78	86,16
	58,71	80,82	86,02	87,06	86,87
Moyenne	60,93	81,437	86,845	88,0033	86,032
Ecartype	2,398	0,3636	1,2522	1,09728	0,4937
CV	3,935	0,4465	1,4419	1,24686	0,5739

G3 pH8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	84,64	88,53	90,24	92,54	90,21
	88,08	88,46	88,45	88,83	88,39
	82,09	86,93	87,67	88,99	85,17
	88,37	90,07	89,59	92,19	89,81
	86,44	88,44	88,67	90,09	89,86
	86,79	92,07	88,38	90,19	90,54
	86,068	89,083	81,32	90,472	88,997
	2,361	1,7686	0,9256	1,5714	2,0136
	2,7431	1,9853	1,1382	1,7369	2,2625

G4 pH8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	86,74	82,97	88,94	87,81	87,04
	87,52	92,05	89,2	86,66	87,18
	87,62	87,82	87,08	93,04	89,26
	86,17	88,13	89,14	87,07	89,96
	85,07	87,91	87,07	87,9	88,93
	87,06	90,24	89,24	87,91	87,83
Moyenne	86,7	88,187	88,445	88,3983	88,367
Ecartype	0,958	3,0519	1,0662	2,33085	1,1925
CV	1,105	3,4607	1,2055	2,63676	1,3495

G5 pH8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	60,59	81,79	83,89	85,13	82,04
	65,8	80,18	80,13	83,49	80,92
	60,23	77,55	78,17	79,48	78,19
	65,74	83,28	85,65	84,49	83,39
	58,52	82,11	80,33	81,44	81,43
	62,04	80,24	78,45	79,81	79,84
	62,153	80,858	81,103	82,307	80,968
	3,0173	2,0043	3,0209	2,413	1,8011
	4,8546	2,4788	3,7247	2,9317	2,2245

G6 pH=8,0

	5min	10min	20min	30min	40min
	81,22	86	89,67	86,64	88,32
	81,76	89,51	87,99	88,19	90,37
	82,47	88,13	89,29	86,06	93,02
	83,09	87,59	86,62	87,99	93,46
	82,06	85,65	86,05	87,37	93,58
	80,7	85,49	88,12	87,72	89,76
Moyenne	81,88	87,062	87,957	87,3283	91,418
Ecartype	0,859	1,6128	1,4257	0,82679	2,2296
CV	1,049	1,8524	1,6209	0,94676	2,4389