

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université de Mouloud Mammeri
Faculté de médecine
Tizi-Ouzou



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

Département de Pharmacie

PROJET DE FIN D'ÉTUDES

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu publiquement

Le : 02 juillet 2019

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

Thème

**COMPARAISON DES PROFILS DE DISSOLUTION ENTRE
LE PARACÉTAMOL "PRINCEPS" ET SES GÉNÉRIQUES
EN ALGÉRIE**

Réalisé Par :

- *BERRAH Kahina* - *BOUGRINE Yamina*
- *CHABANE Lydia* - *BENMOUHOUB Chahinez*

Encadrées par : **Dr. IGUEBLAENE Sarah**

Co-promotrice : **Dr. ARRACHE Nafissa**

Composition du jury :

- Dr. KESSAL Fetta	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Présidente
- Dr. NEHAL Chahinez	MAHU	Faculté de médecine	Alger	Examinatrice
- Dr. BENSISAID Hassan	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Examineur
- Dr. REBIHA Soumeya	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Examinatrice

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2018/2019



Remerciements personnels

A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous que Dieu vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

À mes chères sœurs Katia, Nadia et Kahina et mon cher frère Nabil, merci, pour votre soutien, pour votre amour dévoué et d'avoir toujours été à mes côtés. J'espère que ce travail vous serve d'exemple.

À la mémoire de mes chers grands-parents paternels, Hamou et Tassadit, que Dieu les accueille dans son vaste paradis.

À mes chers grands-parents maternels Mohammed et Djohar, merci pour vos encouragements, que Dieu vous donne la santé et vous accorde une longue vie.

À mes tantes et mes oncles.

À tous mes cousins et cousines.

À mes consœurs : Kahina, Yamina et Chahinez merci pour votre patience, votre tolérance et pour tous les moments qu'on a partagé ensemble afin de donner naissance à ce travail

À mes très chères amies Samira, Djamila, et Sabrina .B, au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom des souvenirs inoubliables, merci d'avoir été toujours à mes côtés pour m'encourager et me soutenir.

À mon très cher ami Idir, tes grandes attentions ta disponibilité et tes conseils ont été d'une grande aide pour moi .C'est un cadeau de t'avoir dans ma vie, merci.

À Sabrina .A, Sabrina .Ch, Sabrina Ch-Ch, Samia et Nassima, je vous remercie pour tous les moments qu'on a passé ensemble, et je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A tous mes enseignants qui m'ont formé tout au long de mon cursus, merci

A tous ceux qui me sont chers



Lydia



Remerciements personnels

À mes chers parents.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Votre amour, Vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous m'avez toujours incité à aller de l'avant. Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses envers vous.

Puisse Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

À ma source de bonheur, mon mari M^{ed} Islem.

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur, et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises ; tes sacrifices ton soutien et ta gentillesse sans égale m'ont permis de réussir mes études. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude.

À ma fille SANAA

Mon petit ange qui m'a accompagné tout au long de la réalisation de ce travail, Tu as rendu chaque jour de ma vie spéciale, je t'ai donné la vie, tu m'as donné des ailes

Je t'aime mon cœur.

À mon beau père et ma belle-mère, Merci pour vos encouragements et vos prières. Que l'esprit de famille nous unisse toujours, Que dieu vous protège et vous garde pour nous.

À mes très chères et précieuses sœurs Maya, Sabrina et Zineb en gage de remerciement pour leur aide et leur soutien. Je vous souhaite une vie heureuse,

Pleine de bonheur et de réussite.

À mes nièces Alaa, Ritel auxquelles je souhaite un avenir radieux plein de réussite.

À mes très chers beaux-frères ; Farid, Oussama, Imad, Hani.

À ma belle-sœur Selma et à son mari Yacine et leurs enfants Meriem et Anes.

À la mémoire de mes grands-parents, que Dieu les accueille dans son vaste paradis.

À ma grand-mère et à toutes mes tantes et tous mes oncles.

À mes consœurs : Yamina, Lydia et Kafina, merci pour votre patience, votre tolérance et pour tous les moments qu'on a partagé ensemble afin de donner naissance à ce travail.

À mes amies Amina. Ch, Nassima A, Fatma. Ch, merci pour tous les moments passés ensemble durant toutes ces années.

A tous mes enseignants qui m'ont formé tout au long de mon cursus, merci.

A tous ceux qui me sont chers.



Chahinez



Remerciements personnels

Je dédie ce travail à la mémoire de mon cher père.

Je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence. J'aurais aimé que tu sois à mes côtés en ce jour.

J'espère que du monde qui est sien maintenant, tu es fière de ta fille.

Que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.

Mes remerciements sont à ma chère mère à qui je ne saurais exprimer mon respect, mon amour éternel et ma concertation pour ses sacrifices consentis pour mon éducation. Puisse Dieu, le tout puissant, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mes sœurs, Fadila, Malha et Sabrina, merci pour votre soutien, votre amour dévoué, vos conseils et vos encouragements. Je vous souhaite une vie heureuse, pleine de bonheur et de réussite.

À mes frères, Achour et Hassan, votre soutien moral et matériel et votre encouragement, m'ont permis de toujours aller de l'avant. Que ce travail puisse être le fruit de vos efforts et le début de mes récompenses.

À mon beaux frère Djamel et mon cousin Farid pour votre soutien et votre disponibilité. Je tiens à vous exprimer mes sincères gratitude

À ma belle-sœur Kahina pour son bon cœur, sa bonté et sa gentillesse,

À mon frère Mohi, Ma belle-sœur Dyhia et mon beau-frère Lyes,

À mes nièces Céline et Aylina et mon neveu Aksil, que Dieu les garde

À mes cousines Mina et Lynda pour leurs encouragements,

À Tous mes cousins, cousines, tantes et oncles,

Je tiens à tous vous exprimer ma profonde gratitude.

À mes très chères amies Akila, Samira, Lydia, Aziza, Kenza, Fadila, Nadia et Kamilia, vos grandes attentions, votre disponibilité et vos conseils ont été précieux pour moi. Par ces quelques mots d'amitié je tiens à vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance sans failles.

À Lydia A, Yasmine, Sabrina. A, Samia, Sabrina. Ch et Nassima merci pour tous les souvenirs pendant toutes ces années

À mes consœurs : Lydia, Yamina et Chahinez, merci pour votre patience, votre tolérance et pour tous les moments qu'on a partagés ensemble afin de donner naissance à ce travail

À Idir, pour ta bonté, ton écoute, ta patience et ton soutien, mes remerciements ne pourront jamais égaler ton grand cœur, merci d'être dans ma vie

À tous mes enseignants qui m'ont formé tout au long de mon cursus et à tous ceux qui me sont chers, merci



Kahina



Remerciements personnels

Ce travail, et bien au-delà, je le dois aux deux êtres qui me sont les plus chers au monde ;

Mon père et ma mère.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Je ne saurais exprimer ma gratitude seulement par des mots. Que Dieu vous protège et vous garde pour nous.

À mes très chères et précieuses sœurs, Samia, Nadia, Zahra et Karima en gage de remerciement pour leur aide et leur soutien.

À mes adorables frères Sofiane et Ali, qui étaient toujours là pour moi et qui m'ont apporté leur précieux soutien.

À mon cher futur mari Boualem, Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi, ta générosité, ta grandeur d'âme et tes sacrifices me sont très précieux. Je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur, de prospérité et de réussite

À mes beaux-parents, mes belles sœurs et mes beaux-frères ; En témoignage de ma profonde affection et mon grand respect.

À la mémoire de mes grands-parents, que Dieu les accueille dans son vaste paradis.

À ma grand-mère et toutes mes tantes, à tous mes cousins et mes cousines ; en gage de remerciements pour leurs aides et leurs soutiens.

À tous mes neveux et nièces que Dieux les garde

À mes amies Chahinez, Kahina, Lydia, Amina, Rafia, Seloua et Fatma.

À tous ceux ou celles qui m'aiment

À tous ceux et celles qui me sont chers et qui j'ai involontairement omis de citer.



Yamina



Remerciements

En premier lieu nous remercions le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la volonté et la patience pour finir ce travail malgré toutes les difficultés.

A lui seul la gloire.

*À notre promotrice **Dr. IGUEBLAËNE Sarah**, Maitre-assistante en Pharmacie Galénique à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites et la spontanéité avec laquelle vous avez dirigé ce travail. Vos conseils, vos orientations nous ont été précieux nous espérons être digne de votre confiance. Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*À notre Co-promotrice **Dr. ARRACHE Nafissa**, Pharmacienne spécialiste assistante en Pharmacie Galénique au LNCPP, nous vous sommes très reconnaissantes pour l'aide et les conseils que vous nous avez fournies et de l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire part de ce travail.*

*Au **Dr. KESSAL Fetta**, Maitre-assistante en Pharmacie Galénique à la faculté de médecine de l'UMMTO, nos sincères remerciements pour votre accueil au niveau du laboratoire de Pharmacie Galénique, ainsi que vos précieux conseils. Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites de bien vouloir présider le jury de notre soutenance, nous vous prions d'accepter notre profond respect.*

*Au **Dr. NEHAL Chahinez**, Maitre-assistante en Pharmacie Galénique à la faculté de médecine d'Alger, Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de ce mémoire, Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.*

*Au **Dr. BENSISAÏD Hassan**, Maitre-assistant en Chimie Analytique à la faculté de médecine de l'UMMTO, nos sincères reconnaissances pour votre aide et vos conseils que vous nous avez apporté durant notre travail, et d'avoir accepté d'examiner ce travail et être parmi les membres de jury.*



*Au **Dr. REBIHA Soumaya**, Maitre-assistante en Chimie Minérale à la faculté de médecine de l'UMMT veuillez accepter nos sincères remerciements de bien vouloir juger ce travail et être présente parmi le jury de ce mémoire.*



*Au **Dr. MAMOU Marzouk**, Maitre de conférences en Chimie Analytique à l'UMMTO, veuillez accepter, cher maitre, l'expression de nos vifs remerciements, et de nos sincères reconnaissances et profonde gratitude pour votre accueil au niveau du laboratoire de Chimie Analytique ainsi que l'aide précieux que vous nous avez fournis. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.*

*À toute l'équipe du laboratoire de Pharmacie Galénique **M^{me} HADJEM Zohra**, **M^{me} BOUZAR Wafiba** et **Dr. SEBAOUI Ouiza**, nous tenons à vous remercier pour votre aide dans la réalisation de notre travail.*

À toute l'équipe du laboratoire de Chimie Analytique ingénieurs, techniciennes, et résidents, veuillez accepter nos sincères remerciements pour votre patience ainsi que votre contribution précieuse dans la réalisation de ce travail.

*À **M^{me} LEKAM** ingénieur au niveau du laboratoire de Chimie Analytique, nous tenons à vous exprimer nos sincères reconnaissances pour votre aide et votre patience.*

*À toute l'équipe du laboratoire d'Hydro-Bromatologie, **Dr. IBOUKHOULEF**, **M^{me} SAADA***

***M^{me} SLIMANI** et nos sincères remerciements pour votre aide qui nous a été précieuse.*

Aux ingénieurs du laboratoire d'Hémobiologie, de Chimie Minérale, de Parasitologie et de Biochimie, veuillez trouver nos sincères reconnaissances pour l'aide que vous nous avez fournis.

À nos familles qui nous ont accompagnées tout au long de nos études, nos sincères reconnaissances

À nos chers (es) amis (es) pour leur soutien et leur présence.



TABLE DES MATIÈRES

- Remerciements personnels	
- Remerciements	
- Table des matières	
- Liste des abréviations.....	<i>i</i>
- Liste des tableaux.....	<i>ii</i>
- Liste des figures.....	<i>iv</i>
- Glossaire.....	<i>vii</i>
- Introduction générale.....	<i>1</i>
- Objectifs.....	<i>3</i>

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I : BIODISPONIBILITÉ ET BIOÉQUIVALENCE

1. LA BIODISPONIBILITÉ.....	6
1.1. Définition.....	6
1.2. Profils de biodisponibilité.....	6
1.3. Types de biodisponibilité.....	7
1.3.1. La biodisponibilité absolue.....	7
1.3.2. La biodisponibilité relative.....	7
1.4. Facteurs influençant la biodisponibilité.....	8
1.5. Intérêt de la notion de biodisponibilité.....	9
1.6. Mesure de la biodisponibilité.....	9
2. LA BIOÉQUIVALENCE.....	10
2.1. Définition.....	10
2.2. Notion d'équivalence.....	11
2.3. Situations nécessitant une étude de bioéquivalence.....	12
2.4. Déroulement de l'étude de bioéquivalence.....	13
2.5. Situations présentant une difficulté d'étude de bioéquivalence.....	13
2.6. Intérêt des études de bioéquivalence.....	14

CHAPITRE II : SYSTÈME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE (BCS)

1. Définition.....	16
2. Méthodologie de classement d'un composé pharmaceutique et détermination des caractéristiques de dissolution de ce composé.....	17
2.1. Détermination de la solubilité.....	17
2.2. Détermination de la perméabilité.....	18
2.2.1. Études de la pharmacocinétique chez l'homme.....	18
2.2.1.1. Études du bilan de masse.....	18
2.2.1.2. Études de biodisponibilité absolue.....	19
2.2.1.3. Études de perméabilité intestinale.....	19
2.2.1.4. Instabilité dans le tractus gastro-intestinale.....	20
3. Corrélation in vitro /in vivo.....	20

TABLE DES MATIÈRES

3.1. Définition	20
3.2. Les différents niveaux (catégories) de corrélation in vitro/in vivo.....	21
3.3. Ordre de préférence des différents niveaux de corrélation.....	22
3.4. Les applications d'une IVIVC	22
 CHAPITRE III : EXONÉRATION DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE	
1. ÉLIGIBILITÉ À L'EXONÉRATION.....	25
1.1. Les critères d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondés sur les BCS.....	25
1.2. Soumission du dossier d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système BCS.....	26
2. EXONÉRATION DES ÉTUDES DE BIOÉQUIVALENCE IN VIVO.....	26
2.1. Critères de dispense	26
2.2. Critères d'obligation	27
2.3. Autre cas d'exonération des études de bioéquivalence	28
3. DISSOLUTION, ESSAI DE DISSOLUTION ET ÉQUIVALENCE IN VITRO.....	28
3.1. Dissolution et essai de dissolution.....	29
3.1.1. Définition de la dissolution.....	29
3.1.2. Essai de dissolution	29
3.1.2.1. Mécanisme de dissolution.....	29
3.1.2.2. Facteurs intervenants dans les essais de dissolution.....	30
3.1.2.3. Préoccupation de la FDA et point de vue sur le test de dissolution (1970)	31
3.1.2.4. Développement des essais de dissolution et situation futur souhaités pour ces essais.....	32
3.2. Équivalence in vitro.....	33
3.2.1. Comparaison des profils de dissolution.....	33
3.2.2. Méthodes de comparaison des profils de dissolution.....	34
3.2.3. Critères d'acceptation.....	37
 PARTIE PRATIQUE	
 CHAPITRE I : MATÉRIELS ET MÉTHODES	
I. MATÉRIELS.....	40
1. Matière première.....	40
1.1. Paracétamol.....	40
1.2. Choix du médicament de référence.....	41
1.3. Liste des spécialités pharmaceutiques étudiées.....	41
2. Appareillages.....	42
2.1. Appareil de dissolution.....	42
2.2. Spectrophotomètre UV-visible.....	43

TABLE DES MATIÈRES

2.3. Autres appareils utilisés.....	44
3. Réactifs.....	46
4. Verreries et autres.....	47
II. MÉTHODES	47
1. Conditions opératoires.....	47
2. Mode opératoire.....	47
2.1. Préparation des milieux de dissolution.....	48
2.2. Préparation des standards.....	48
2.3. Préparation des échantillons.....	48
2.4. Analyse des échantillons.....	50
2.5. Expressions des résultats et interprétations.....	51

CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

1. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 1".....	53
2. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 2"	59
3. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 3"	64
4. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 4".....	68
5. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 5"	72
6. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 6".....	77
7. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 7".....	82
8. Tableau récapitulatif des résultats des études de comparaison des profils de dissolution de tous les génériques.....	88

CONCLUSION GÉNÉRALE	90
----------------------------------	----

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- **ANDA** : Abbreviated New Drug Application.
- **ANOVA** : Analysis Of Variance.
- **ASC** : Aire Sous la Courbe.
- **AUC**: Area Under the Curve.
- **BA**: Bioavailability (Biodisponibilité).
- **BCS** : Système de Classification Biopharmaceutique.
- **BDDCS** : Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System.
- **BE** : Bioéquivalence.
- **C_{max}** : Concentration maximale.
- **C_p** : Comprimé.
- **EMEA** : Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments.
- **EV**: Extra-Vasculaire.
- **FDA**: Food and Drug Administration.
- **HS/HP**: High Solubility/High Permeability.
- **IM** : Intramusculaire.
- **IR** : Immédiate Release (libération immédiate).
- **IV**: Intraveineuse.
- **IVIVC**: In Vivo In Vitro Correlation.
- **LP** : Libération Prolongée.
- **MTE** : Marge Thérapeutique Etroite.
- **MSD** : Multivariate statistical distance
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **PA** : Principe Actif.
- **rpm** : rotation par minute.
- **SA** : Substance Active.
- **SC** : Sous Cutané.
- **SUPAC-IR** : Scale-Up and Post-Approval Changes - Immediate Release (Modifications de mise à l'échelle et de post-approbation - libération immédiate).
- **T_{max}** : Temps maximal.
- **tr** : tours.
- **USP-NF**: United States Pharmacopeia and the National Formulary.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n° 01 : Tableau des spécialités étudiées du paracétamol 1000mg.....	42
Tableau n° 02 : Tableau des spécialités étudiées du paracétamol 500mg.....	42
Tableau n° 03 : Réactifs utilisés dans la dissolution.....	46
Tableau n° 04 : Verreries et autres matériels utilisés.....	47
Tableau n° 05 : Identification du produit "Générique 1".....	53
Tableau n° 06 : Résultats de calcul de la concentration du standard préparé, du coefficient de variation et du recouvrement dans les milieux de pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8.....	53
Tableau n° 07 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 1" et de la référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2, pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations	54
Tableau n° 08 : Identification du produit "Générique 2"	59
Tableau n° 09 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 2" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.....	59
Tableau n° 10 : Identification du produit "Générique 3".....	64
Tableau n° 11 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 3" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (Ph 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.....	64
Tableau n° 12 : Identification du produit "Générique 4".....	68
Tableau n° 13 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 4" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.....	69
Tableau n° 14 : Identification du produit "Générique 5"	72
Tableau n° 15 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 5" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.....	73
Tableau n° 16 : Identification du produit "Générique 6".....	77
Tableau n° 17 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 6" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.....	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n° 18 : Identification du produit "Générique 7"	82
Tableau n° 19 : Résultats de calcul de la concentration du standard préparé, du coefficient de variation et du recouvrement dans les milieux de pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8.....	83
Tableau n° 20 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 7" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.....	83
Tableau n°21 : Tableau récapitulatif des résultats des études de comparaison des profils de dissolution.....	88

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Évolution de concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique.....	7
Figure 02 : <i>Courbe 1</i> : Concentration plasmatique après prise orale. La pente du tracé de l'augmentation des concentrations de t_0 à t_{max} traduit la vitesse de résorption. <i>Courbe 2</i> : Concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose. Le rapport de l'aire sous la courbe 1 per os sur l'aire sous la courbe 2 IV permet de calculer la biodisponibilité absolue.....	10
Figure 03 : la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps du médicament générique (B) doit être semblable, dans des limites statistiques définies, à celle du médicament original (A).....	11
Figure 4 : Représentation du système de classification biopharmaceutique montrant que l'absorption d'un composé de classe II peut être améliorée grâce à la formulation galénique. Les composés de classe III et IV peuvent voir leur absorption augmentée après modification chimique. D'après Pouton 2005.....	17
Figure 05 : Processus de dissolution de principe actif.....	29
Figure 06 : Structure chimique du Paracétamol.....	40
Figure 07 : Appareil de dissolution marque SOTAX AT7 smart.....	43
Figure 08 : Spectrophotomètre UV-Visible marque Perkin-Elmer.....	44
Figure 09 : Balance de précision de marque KERN.....	44
Figure 10 : pH mètre de marque METTLER TOLEDO.....	45
Figure 11 : Bain ultrason de marque Fisher brand.....	45
Figure 12 : Agitateur de marque IKA-WERK.....	46
Figure 13 : Remplissage des vases du dissolutest.....	48
Figure 14 : Mise en marche de l'appareil.....	48
Figure 15 : Prélèvement des échantillons.....	49
Figure 16 : Filtration des échantillons.....	49
Figure 17 : Dilution des échantillons	49

LISTE DES FIGURES

Figure 18 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 1" dans le milieu de dissolution pH=1,2.....	56
Figure 19 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 1" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	56
Figure 20 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 1" dans le milieu de dissolution de pH= 6,8	57
Figure 21 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 2" dans le milieu de dissolution de pH=1,2.....	61
Figure 22 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 2" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	62
Figure 23 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 2" dans le milieu de dissolution de pH=6,8.....	62
Figure 24 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 3" dans le milieu de dissolution de pH=1,2.....	66
Figure 25 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 3" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	66
Figure 26 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 3" dans le milieu de dissolution de pH=6,8.....	67
Figure 27 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 4" dans le milieu de dissolution de pH=1,2.....	70
Figure 28 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 4" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	71
Figure 29 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 4" dans le milieu de dissolution de pH=6,8.....	71
Figure 30 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 5" dans le milieu de dissolution de pH=1,2.....	75
Figure 31 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 5" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	75
Figure 32 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 5" dans le milieu de dissolution de pH=6,8	76
Figure 33 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 6" dans le milieu de dissolution de pH=1,2.....	80

LISTE DES FIGURES

Figure 34 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 6" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	80
Figure 35 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 6" dans le milieu de dissolution de pH=6,8.....	81
Figure 36 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 7" dans le milieu de dissolution de pH=1,2.....	85
Figure 37 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 7" dans le milieu de dissolution de pH=4,5.....	85
Figure 38 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 7" dans le milieu de dissolution de pH=6,8.....	86

GLOSSAIRE

Administration per os : Appelé aussi administration par voie orale ; consiste à avaler un médicament par la bouche.

Bol alimentaire : La masse compacte et homogène d'aliments ingérés, mastiqués et imprégnés de salive, formée sur la partie supérieure de la langue et prête à être déglutie en un seul temps.

Condition sink : Etre en condition sink signifie, pour une forme galénique classé dans un milieu donné, que la concentration en substance active dans ce milieu n'est pas supérieure à 20-30% de sa solubilité.

Délitant : Excipient qui favorise la libération du principe actif dans le tube digestif en facilitant le délitement du comprimé.

Diffusion passive : La diffusion se fait par osmose. Le soluté se diffuse à travers la membrane cellulaire jusqu'à atteindre un équilibre de concentration entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Le transport passif peut aussi se faire grâce au gradient électrochimique.

Dispense : Le terme de dispense est appliqué à un processus d'approbation réglementaire concernant les médicaments lorsque le dossier (la demande) est approuvé sur la base de preuve d'équivalence autre que celle obtenue par des études de bioéquivalence (test d'équivalence in vivo.)

Diluant : Excipient qui joue un rôle dans le remplissage en augmentant le volume de comprimé.

Efficacité thérapeutique : C'est une amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou du bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation d'un médicament et, à priori, explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques.

Excipients : Désigne toute substance autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

Exonération : Représente l'action d'exonérer, c'est-à-dire décharger une personne, un organisme ou autre d'une obligation, en totalité ou en partie. Il peut s'agir d'un devoir, d'impôts ou encore de taxes.

GLOSSAIRE

Forme galénique : C'est la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament et correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé par le patient.

Hydrophile : Est un composé ayant une affinité pour l'eau et tendance à s'y dissoudre. Il est également ionique.

Hydrophobe : Est une substance, ou une partie de molécule organique, qui ne se dissout pas dans l'eau et qui n'a pas d'affinité polaire avec elle.

Isomère : On parle d'isomérisation lorsque deux molécules possèdent la même formule brute mais ont des formules développées ou stéréochimiques différentes, ces molécules peuvent avoir des propriétés physiques, chimiques et biologiques différentes.

In vitro : Signifie un test en tube, ou, plus généralement, en dehors de l'organisme vivant ou de la cellule.

In vivo : Signifie des recherches ou des examens pratiqués sur un organisme vivant.

Liant : Excipient qui favorise l'adhésion des particules entre elles, et augmenter la densité de la poudre et fournit la cohésion aux particules lors de la compression.

Marge thérapeutique étroite : Un médicament à marge thérapeutique étroite (MTE) est un médicament pour lequel la différence entre dose efficace et dose toxique est faible. Une attention particulière est indispensable lors de leur délivrance.

Médicament de référence : Encore appelé « princeps », le médicament de référence est la version d'origine d'un médicament. Il est protégé par un brevet, généralement pendant 20 ans. Après l'expiration de ce brevet, des médicaments génériques peuvent être mis sur le marché.

Pharmacopée : La Pharmacopée est un ouvrage réglementaire destiné aux professionnels de santé qui définit les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) voire leur contenant et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle.

Polymorphisme : C'est la capacité à se présenter sous différentes formes.

GLOSSAIRE

Principe actif : Est la molécule qui dans un médicament possède un effet thérapeutique. Cette substance est, la plupart du temps, en très faible proportion dans le médicament par rapport aux excipients.

Thérapeutique : Partie de la médecine qui s'occupe des moyens propres à guérir ou soulager les malades.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Pour déterminer l'équivalence thérapeutique entre deux médicaments plusieurs méthodes ont été développées mais celle des études de bioéquivalence reste la plus redoutable.

Toutefois, les études de BE in vivo, prenant beaucoup du temps et d'argent, les autorités réglementaires ont introduit les bioéquivalences in vitro (test de dissolution) pour les cas où celle-ci peuvent être exonérées.

En effet, les tests de dissolution in vitro traitent non seulement des questions de contrôle qualité des formes pharmaceutiques mais jouent en plus, 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), des tests comparatifs de dissolution sont utilisés pour supprimer l'exigence de bioéquivalence in vivo et déterminer si une version générique d'un médicament est approuvée ou non ; bien que ceci ne soit possible que pour certains médicaments appartenant aux classes I et III de BCS.

Dans ce contexte et en s'appuyant sur les recommandations de la Pharmacopée Américaine et les guidelines de la FDA, nous avons pris l'initiative d'effectuer une étude comparative des profils de dissolution entre un produit princeps (produit de référence) et un bon nombre de ses génériques produits en Algérie. Au fait, après consultation de la nomenclature nationale des produits pharmaceutiques notre choix s'est rapidement orienté vers le « Paracétamol », à première vue, pour le nombre importants de spécialités pharmaceutiques enregistrées, toutes formes confondues, et puis, pour la forme « comprimé » uniquement, plus d'une trentaine de génériques sont fabriqués par les industriels en Algérie.

Antalgique et antipyrétique, le Paracétamol, appelé aussi Acétaminophène, est un médicament utilisé depuis plus de 100 ans. Offert en vente libre contre les rhumes et la grippe, la douleur, l'arthrite et la fièvre ; il figure parmi les médicaments les plus communément utilisés et prescrits dans le monde. Il est classé parmi les médicaments de classe 1 de BCS.

Pour mener de façon ordonnée et cohérente notre étude, nous avons scindé notre travail en deux grandes parties : théorique et pratique. Dans la partie théorique, nous avons en premier lieu rappelé les notions de biodisponibilité et de bioéquivalence et leur importance dans la réglementation des génériques et la démonstration de l'équivalence thérapeutique ; puis évoqué

INTRODUCTION GÉNÉRALE

le concept de la classification BCS et son intérêt dans la corrélation in vivo/in vitro ; et en dernier lieu nous avons exposé les conditions d'exonération des études de bioéquivalence in vivo et l'importance du test de dissolution in vitro dans ces cas.

Dans la partie pratique : nous exposons notre étude expérimentale menée au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Médecine de l'Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (UMMTO) selon les recommandations de la Pharmacopée Américaine, et les réglementations en vigueur.

La liste des génériques utilisés a été établie après une petite enquête menée auprès des officines de Pharmacie de la ville de Tizi-Ouzou, sur les génériques du Doliprane® les plus consommés par la population. Six génériques pour le dosage de 1000mg et un générique pour le 500mg ont été choisis.

Etant donné que plusieurs méthodes de comparaison existent, on a adopté la méthode du *Fit Factor*. C'est la plus simple, la plus répandue de plus qu'elle soit recommandée pas l'OMS, l'EMA et la FDA.

OBJECTIFS

Dans ce mémoire, notre travail pratique a été mené dans le but de répondre à une seule et grande problématique qui est la suivante :

« Le Paracétamol est une molécule classée BCS I pour laquelle les études de bioéquivalence, dans des conditions bien définies, peuvent être exonérées. En Algérie, cette molécule est la plus « génériquée » et les études de bioéquivalence n'ont jamais été réalisées. Alors, est-ce que réellement, tous ces génériques ont démontré leur équivalence au produit princeps ? ».

Pour ce faire, nous nous sommes attribués la mission de :

- Faire une bonne recherche bibliographique et tracer un plan de travail ;
- Choisir de mettre à l'épreuve (faute de temps et de moyens) les génériques les plus vendus sur la ville de Tizi-Ouzou ;
- Faire une étude cinétique de la dissolution de sept (07) génériques produits en Algérie du « Paracétamol » et comparer leurs profils de dissolution avec le princeps produit en France (pour le dosage de 1000mg) et le princeps produit en Algérie (pour le dosage de 500mg) ;
- Démontrer leur équivalence in vitro et leur possible interchangeabilité ;
- Vérifier leur éligibilité à une exonération des études de bioéquivalence ;
- Mettre en évidence l'importance de l'essai de dissolution in vitro dans les cas d'exonération des essais de BE, et le fait qu'il soit une éventuelle alternative aux tests de BE in vivo.

PARTIE
THÉORIQUE

CHAPITRE I :
BIODISPONIBILITÉ ET
BIOÉQUIVALENCE

Les études de biodisponibilité (BA) sont axées sur la détermination du processus et du délai dans lequel un médicament est libéré de la forme posologique orale, et transféré sur le site d'action. Les médicaments sont considérés bioéquivalents si un médicament à l'essai ne présente pas de différence significative de taux et d'absorption par rapport à un médicament de référence désigné, et ce lorsqu'il est administré à la même dose molaire, du même fragment actif, dans la même forme posologique et dans des conditions expérimentales similaires. [1]

1. LA BIODISPONIBILITÉ

1.1. Définition

La biodisponibilité ou bioavailability est la quantité et la vitesse à laquelle le principe actif est absorbé à partir de la forme pharmaceutique et devient disponible pour le site d'action (dans la circulation générale), c'est un paramètre caractéristique d'une forme pharmaceutique, et il correspond à :

- La quantité du principe actif libérée à partir de la forme pharmaceutique et qui est réellement absorbée et se trouvant dans la circulation générale ;
- La vitesse à laquelle se déroulent ses phénomènes (C_{max} - T_{max}). [2]

1.2. Profils de biodisponibilité

La biodisponibilité est usuellement évaluée à partir des données concernant la concentration plasmatique en fonction du temps, comprenant la détermination de la concentration maximale plasmatique du médicament (pic), le temps nécessaire pour atteindre ce pic et l'aire sous la courbe (ASC) (ou AUC « Area Under the concentration Curve ») des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

La mesure la plus fiable de la biodisponibilité d'un médicament est l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Cette dernière est directement proportionnelle à la quantité totale de médicament inchangée présente dans la circulation générale. 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.

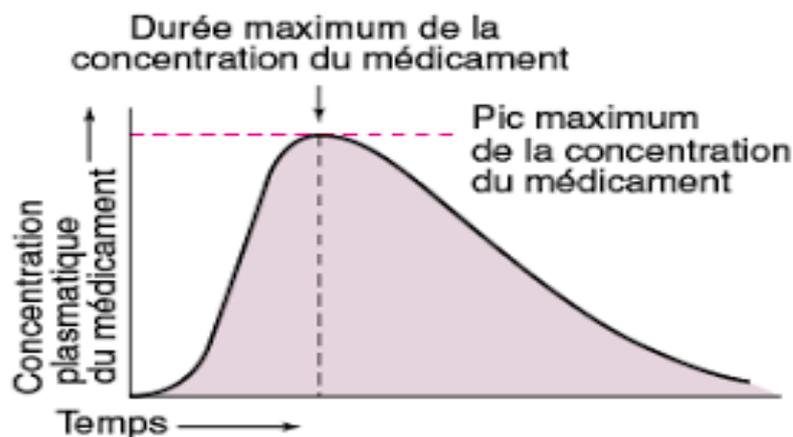


Figure 1 : Évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique. [2]

La concentration plasmatique du médicament augmente avec le degré d'absorption ; la concentration plasmatique maximum (le pic) est atteinte lorsque la vitesse d'élimination du médicament est égale à sa vitesse d'absorption. Les mesures de la biodisponibilité ne reposant que sur la concentration plasmatique maximale peuvent être erronées, car l'élimination du médicament débute dès son introduction dans le flux sanguin. Le temps de pic (lorsque la concentration de médicament dans le plasma est à son maximum) est l'index général le plus largement utilisé pour la vitesse d'absorption ; plus l'absorption est lente, plus le temps mis pour atteindre le pic est long. [2]

1.3. Types de biodisponibilité

La biodisponibilité est dénotée par la lettre F, elle s'exprime par un pourcentage (F%). On distingue deux types de biodisponibilité :

1.3.1. La biodisponibilité absolue

C'est le pourcentage de la dose administrée (de 0 à 100%), qui atteint la circulation générale. Son estimation implique la comparaison des aires sous la courbe des concentrations obtenues après une administration extravasculaire (EV) avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse (IV) qui sert de référence (car présumée être de 100% ce qui est généralement le cas) ($AUC_{\text{orale}} / AUC_{\text{IV}}$).

1.3.2. La biodisponibilité relative

Elle implique la comparaison des aires sous la courbe des concentrations de deux formulations ou de deux voies d'administration pour la même formulation sans faire référence à la voie IV. [3]

1.4. Facteurs influençant la biodisponibilité

❖ Présentation galénique

Elle joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption.

Il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :

- *Forme à libération contrôlée* : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique ;
- *Forme à libération prolongée (LP)* ;
- *Forme à libération retardée* : principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac. [4]

❖ pH, pKa, log P, poids moléculaire

Ils interviennent dans la résorption digestive qui se fait généralement par diffusion passive. [4]

❖ Métabolisme au niveau du tube digestif

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif, par les enzymes ou la flore bactérienne intestinale, conduit à la libération d'un principe actif ; on parle alors d'un pro-médicament ou prodrug. [4]

❖ Inactivation au niveau du tube digestif

C'est l'exemple des tétracyclines qui forment un complexe insoluble avec des ions tels le calcium ; et de la pénicilline G qui elle perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique. [4]

❖ Sécrétion gastrique

La P-glycoprotéine présente au niveau apical de l'épithélium intestinal est impliquée dans la sécrétion de différents médicaments vers la lumière intestinale, ex : Acébutolol,

Cyclosporine... où elle contribue à réduire la résorption mais aussi à augmenter l'élimination. [4]

❖ Vidange gastrique

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments. [4]

❖ Bol alimentaire

La consommation d'aliments simultanément à l'ingestion de médicaments peut influencer le processus de résorption. D'une façon générale on peut comprendre que la prise d'un médicament par un estomac vide favorise la résorption ; mais il existe plusieurs exemples où la prise d'aliments la favorise aussi, par ex : la griséofulvine. [4]

❖ Effet de premier passage hépatique

Les conséquences du premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

Les conséquences de l'effet de premier passage hépatique ne sont pas toujours défavorables, le métabolisme de la substance administrée peut aboutir à la formation de métabolites actifs, faisant ainsi de l'étape de premier passage hépatique un élément favorable à l'activité thérapeutique. [4]

1.5. Intérêt de la notion de la biodisponibilité

La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament, quant à la biodisponibilité relative elle 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». [5]

1.6. Mesure de la biodisponibilité

La biodisponibilité est mesurée en comparant l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration par voie intraveineuse et par une autre voie d'administration (orale en général).

A partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule les AUC pour les deux formes d'administration.

La valeur de la biodisponibilité après le calcul de l'AUC doit se trouver entre les limites de l'intervalle 0,80 à 1,25. Cet intervalle est considéré comme approprié pour tout produit quel que soit l'index thérapeutique. [4,6]

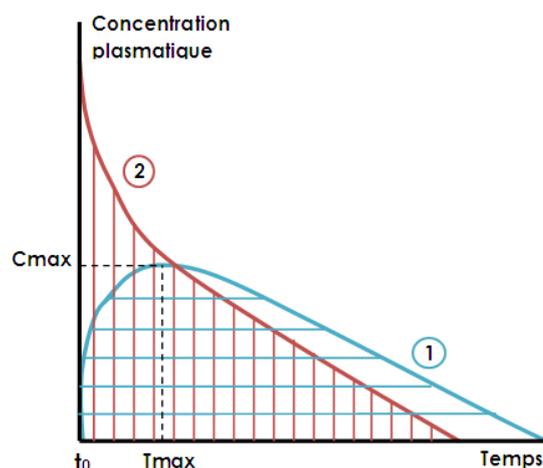


Figure 2 : *Courbe 1* : Concentration plasmatique après prise orale. La pente du tracé de l'augmentation des concentrations de t_0 à T_{max} traduit la vitesse de résorption. *Courbe 2* : Concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose. Le rapport de l'aire sous la courbe 1 per os sur l'aire sous la courbe 2 IV permet de calculer la biodisponibilité absolue. [4]

2. LA BIOÉQUIVALENCE

L'évaluation de «l'interchangeabilité» entre le produit générique et le produit innovant est réalisée par une étude de bioéquivalence. [7]

2.1. Définition

Selon la FDA, la bioéquivalence est définie par l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose, dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée. Elle correspond à l'équivalence des biodisponibilités des médicaments comparés.

La notion de la bioéquivalence tolère pour ces critères une certaine différence entre une substance de référence et un générique dans la limite d'un intervalle défini par les autorités de santé. [8]

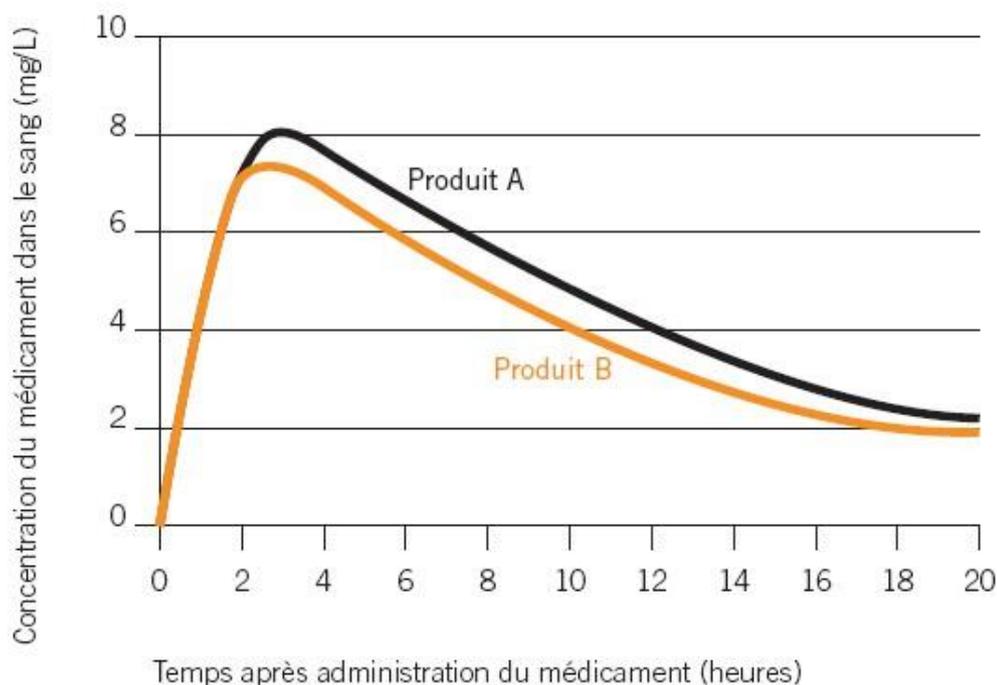


Figure 3 : la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps du médicament générique (B) doit être semblable, dans des limites statistiques définies, à celle du médicament original (A). [9]

2.2. Notion d'équivalence

❖ Équivalence chimique

Il s'agit des formes pharmaceutiques qui contiennent le même composé en quantité identique et qui satisfont aux normes officielles actuelles ; leurs ingrédients inactifs peuvent cependant être différents.

❖ Équivalence pharmaceutique

Les équivalents pharmaceutiques sont des médicaments dont les formes galéniques et les voies d'administration sont identiques, contenant des quantités identiques du même principe actif, et qui n'ont pas nécessairement les mêmes excipients et/ou les mêmes mécanismes de libération.

❖ 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. [4]

2.3. 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. Pour une procédure 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 tolérés 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 ; en France l'étude de bioéquivalence n'est pas exigée si la spécialité satisfait l'un ou l'autre des critères suivants définis dans l'article R.5143-9-2 :

- ✓ Si le dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence;
- ✓ Si la biodisponibilité n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, compte tenu de sa formule pharmaceutique et de son mode d'administration ou si le principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigence spécifique de concentration plasmatique, n'est pas susceptible d'entraîner de différences significatives en terme d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables.

Il doit être prouvé que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence par :

- La composition qualitative et quantitative du composant ;
- Les contrôles de matières premières ;
- Le mode de préparation de la forme pharmaceutique ;
- Les contrôles du produit fini (en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution in vitro). [5, 10, 11]

2.4. Déroulement des études de bioéquivalence

La biodisponibilité ou la bioéquivalence peuvent être déterminées par plusieurs méthodes in vivo ou in vitro. Le choix de la méthode utilisée dépend :

- De l'objectif de l'étude ;
- Des méthodes analytiques disponibles et ;
- De la nature du produit étudié.

La FDA propose la classification suivante des méthodes acceptées dans l'ordre décroissant de leur sensibilité, reproductibilité et exactitude :

- ✓ Un test in vivo chez l'homme dans lequel la concentration en principe actif, ou fraction active et ses métabolites actifs dans l'ensemble : sang, plasma, sérum et d'autres liquides biologiques appropriés est mesurée en fonction du temps ;
- ✓ Un test in vitro qui a été corrélé à un test in vivo ;
- ✓ Un test in vivo chez l'animal qui a été corrélé à un test in vivo chez l'homme ;
- ✓ Un test in vivo chez l'homme dans lequel l'excrétion urinaire de la fraction active et ses métabolites sont mesurés en fonction du temps ;
- ✓ Un test in vivo chez l'homme dans lequel l'intensité d'un effet pharmacologique est mesurable en fonction du temps ;
- ✓ Des études cliniques contrôlées chez l'homme. [12]

2.5. Situations présentant une difficulté d'études de bioéquivalence

Une équivalence des biodisponibilités n'est évidente que pour deux spécialités chimiquement bien définies avec des présentations et des formes pharmaceutiques simples. Dans ces conditions les formes orales simples à libération immédiate sont les meilleures

candidates à la bioéquivalence. Mais celle-ci reste difficile à obtenir dans les situations suivantes :

- Formes à libération prolongée ;
- Formes topiques (où le rôle des excipients est essentiel) ;
 - Systèmes de distribution comme les patchs ;
 - Inhalateurs antiasthmatiques comme le Beclométhasone et le Salbutamol ;
 - Produits d'effet biologique ;
 - Produits de biotechnologie ;
 - Produits à marge thérapeutique étroite (MTE). [4,13]

2.6. Intérêt des études de bioéquivalence

Les tests de bioéquivalence constituent la pierre angulaire de la réglementation des génériques. Le produit générique doit se conformer aux mêmes normes de qualité, d'efficacité et de sécurité que le produit princeps, plus précisément, il devrait être thérapeutiquement équivalent et interchangeable avec le produit princeps.

Le test de bioéquivalence entre les deux produits dans une étude pharmacocinétique avec un nombre limité de sujets est une façon de démontrer l'équivalence thérapeutique sans avoir à effectuer un essai clinique impliquant de nombreux patients. Dans une telle étude pharmacocinétique, toute déclaration sur l'innocuité et l'efficacité du produit testé sera une prédiction basée sur la mesure des concentrations systémiques, en supposant que des concentrations plasmatiques essentiellement similaires de principe actif et / ou de son métabolite, entraîneront essentiellement des concentrations similaires au site d'action et donc un résultat thérapeutique essentiellement similaire.

L'étude de bioéquivalence fournit donc une preuve indirecte de l'efficacité et de la sécurité d'un produit générique. Souvent, ce sera la seule preuve que le produit est sûr et efficace. [7, 14,15]

CHAPITRE II :
SYSTÈME DE CLASSIFICATION
BIOPHARMACEUTIQUE
(BCS)

Depuis l'introduction du système de classification biopharmaceutique (BCS) qui a été proposé par G. Amidon en 1995, sa validité et son applicabilité ont fait l'objet de nombreuses recherches et discussions. Ces efforts ont abouti à l'amélioration des directives SUPAC-IR, un guide de dissolution et les guides de la FDA sur la renonciation aux études de bioéquivalence in vivo des médicaments BCS classe I. [16]

L'approche basée sur les BCS vise à réduire les études de bioéquivalence in vivo, c'est-à-dire qu'ils peuvent présenter un substitut de la bioéquivalence in vivo. Ces études peuvent être exemptées si l'équivalence de la performance in vivo peut être justifiée par des données in vitro satisfaisantes, sous réserve que certaines conditions préalables soient remplies. [17]

1. Définition

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) est un système créé par la FDA, il constitue un cadre scientifique pour la classification d'une substance médicamenteuse basée essentiellement sur deux critères : la solubilité aqueuse et la perméabilité intestinale, c'est l'un des outils de pronostic les plus efficaces facilitant le développement. En combinant le BCS avec la dissolution du composé, on prend en compte trois facteurs majeurs gouvernant le taux et l'ampleur de l'absorption d'une molécule candidate : la solubilité, la perméabilité intestinale et le taux de dissolution, qui régissent tous le taux et l'étendue de l'absorption du médicament par voie orale à partir de formes posologiques solides orales.

En 2005, un nouveau facteur a été ajouté comme facteur clé : l'effet de premier passage hépatique, le système de classification est alors appelé Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System (BDDCS).

Actuellement, les composés pharmaceutiques sont regroupés selon les quatre catégories suivantes :

- **BCS classe I** : solubilité élevée, perméabilité élevée : ces composés sont très bien absorbés ;
- **BCS classe II** : faible solubilité, perméabilité élevée : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de dissolution ;
- **BCS classe III** : solubilité élevée, faible perméabilité : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de perméabilité. Pour ces composés on essaie de modifier légèrement la structure chimique ;
- **BCS classe IV** : faible solubilité et faible perméabilité. [18-19]

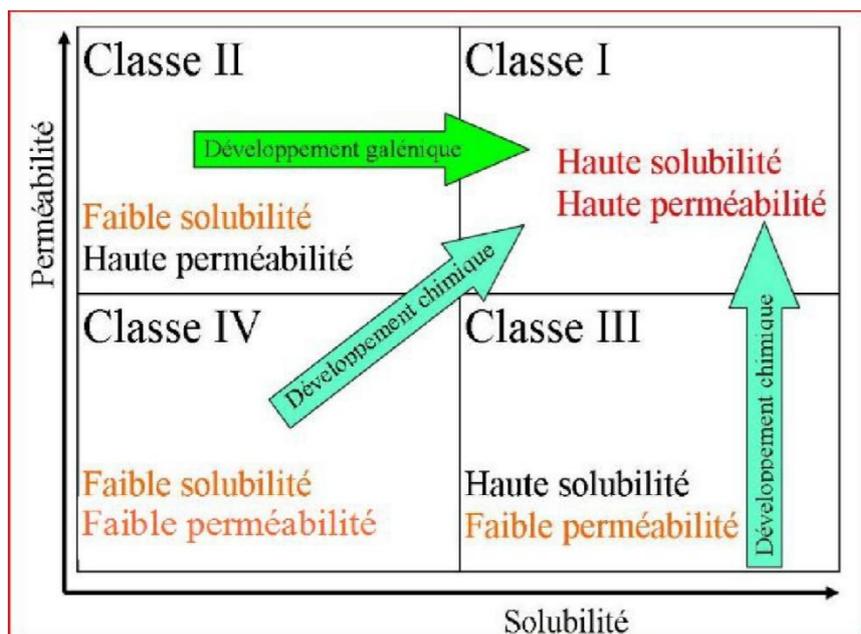


Figure 4 : Représentation du système de classification biopharmaceutique montrant que l'absorption d'un composé de classe II peut être améliorée grâce à la formulation galénique. Les composés de classe III et IV peuvent voir leur absorption augmentée après modification chimique. D'après Pouton 2005.

Selon les directives de la FDA, un médicament à haute solubilité est défini comme un médicament qui, dans la plus forte concentration, se dissout totalement dans 250 ml de milieu aqueux avec un pH compris entre 1 et 7,5 à 37 ° C. Sinon, les médicaments sont considérés comme peu solubles. . En d'autres termes, la dose thérapeutique la plus élevée doit être dissoute dans 250 ml d'eau, quel que soit le pH physiologique.

Dans les mêmes indications que ci-dessus, un médicament est considéré comme hautement perméable si le degré d'absorption orale est supérieur à 90%. [20,21]

De même, un composé ayant une dissolution rapide est celui dont la dissolution est de 85% ou plus en 30 minutes en utilisant l'appareil à panier à une vitesse de 100 rpm , ou l'appareil à palettes à 50 rpm, dans des conditions de pH similaires à celles de l'estomac (pH=1,2), ou de l'intestin (pH=4,5 et pH=6,8).[19]

2. Méthodologie de classement d'un composé pharmaceutique et détermination des caractéristiques de dissolution de ce composé

2.1. Détermination de la solubilité

Le profil de solubilité en fonction du pH physiologique doit être déterminée à 37° +/- 1°C en milieu aqueux avec un pH entre 1 et 6,8. Un minimum de trois mesures de détermination de la solubilité en chaque état de pH est recommandé. Les solutions tampons standards décrites dans l'USP sont considérées comme appropriées pour une utilisation dans les études de solubilité. Le pH de la solution doit être vérifié (mesuré et ajusté au pH cible si nécessaire) après addition de la substance médicamenteuse active à un tampon. Le pH de la solution doit également être mesuré à la fin de l'étude de solubilité à l'équilibre.

La classe de solubilité doit être déterminée en calculant le volume d'un milieu aqueux suffisant pour dissoudre la dose la plus élevée dans la plage de pH de 1 - 6,8. Une substance médicamenteuse doit être classée hautement soluble lorsque la concentration maximale est soluble dans 250 ml de milieu aqueux pour le pH de plage de 1 à 6,8. [22]

2.2. Détermination de la perméabilité

La classe de perméabilité d'une substance peut être déterminée chez l'homme en utilisant le bilan de matière, la biodisponibilité absolue, ou les approches de perfusion intestinale. Les méthodes recommandées n'impliquant pas l'homme incluent la perfusion intestinale in vivo ou in situ dans un modèle animal approprié (par exemple le rat), et/ou les méthodes in vitro de perméabilité en utilisant les tissus intestinaux excisés, ou les monocouches de cellules épithéliales appropriées. Dans beaucoup de cas, une méthode simple peut être suffisante (par exemple, quand la biodisponibilité absolue est de 90% ou plus, ou quand 90% ou plus de la molécule administrée est récupéré dans les urines). Quand une méthode simple ne démontre pas d'une manière concluante une classification de perméabilité, deux méthodes différentes peuvent être recommandées. [22]

2.2.1. Études de la pharmacocinétique chez l'homme

2.2.1.1. Études du bilan de masse

Les études pharmacocinétiques sur le bilan de masse utilisant des isotopes stables non marqués ou des substances radiomarquées peuvent être utilisées pour documenter le degré d'absorption d'un médicament. Un nombre suffisant des sujets devraient être inscrits pour fournir une estimation fiable de l'ampleur de l'absorption.

Lorsque les études de bilan massique sont utilisées pour démontrer une haute perméabilité, des données supplémentaire approuvent que la stabilité du médicament dans le tractus gastro-

intestinal est nécessaire, sauf si 85% ou plus du médicament est consommé ou excrété sous forme inchangée dans l'urine. [22]

2.2.1.2. Études de biodisponibilité absolue

La détermination orale de BA en utilisant l'administration intraveineuse comme référence peut être utilisée. En fonction de la variabilité des études il conviendrait d'inscrire un nombre suffisant de sujets dans une étude pour fournir une estimation fiable du degré d'absorption. Lorsque la BA absolu d'un médicament est indiqué à 85% ou plus, des données supplémentaires pour documenter la stabilité du médicament dans le liquide gastro-intestinal ne sont pas nécessaire. [22]

2.2.1.3. Études de perméabilité intestinale

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour déterminer la perméabilité d'une substance médicamenteuse dans le système gastro-intestinal :

- Études de perfusion intestinale in vivo chez l'homme ;
- Études de perfusion intestinale in vivo ou in situ sur des modèles d'animaux appropriés ;
- Études de perméation in vitro utilisant des excisions de tissus intestinaux humains ou animaux ;
- Études de perméation in vitro sur une monocouche de cellules épithéliales en culture.

Les études in vivo ou in situ sur un modèle animal et les méthodes in vitro tels que ceux utilisant des monocouches de culture de cellules épithéliales animales ou humaines, sont considérées comme appropriées pour les médicaments transportés passivement. La faible perméabilité observée de certaines substances médicamenteuses chez l'homme pourrait être causée par un efflux de médicaments via des transporteurs d'efflux membranaires tels que la glycoprotéine P.

Pour démontrer la pertinence d'une méthode de perméabilité destinée à l'application du BCS, un rapport de rang-ordre entre les valeurs de perméabilité lors des essais et l'ampleur des données d'absorption de la substance chez des sujets humains devra être établi en utilisant un nombre suffisant de substances modèles. Pour des études de perfusion intestinale in vivo chez l'homme, six substances modèles sont recommandées. Pour des études de perfusion intestinale in vivo ou in situ chez les animaux et pour des méthodes in vitro sur culture de cellules, vingt molécules modèles sont recommandées. Selon la variabilité d'étude, un nombre suffisant de

sujets, d'animaux, d'échantillons de tissu à exciser, ou de monocouches de cellules devront être employés dans une étude pour fournir une évaluation fiable de la perméabilité d'une substance. Ce rapport devrait permettre la différenciation précise entre les substances de basse et haute perméabilité intestinale. Afin de démontrer l'intérêt d'une méthode de perméation pour une classification BCS, les substances modèles doivent représenter une gamme de faible (90%) absorption. [22]

2.2.1.4. Instabilité dans le tractus gastro-intestinale

La détermination de l'ampleur de l'absorption chez l'homme à partir d'études de bilan massique utilisant des radioactivités dans les urines ne prend pas en compte l'ampleur de la dégradation d'un médicament dans le liquide GI avant la perméation de la membrane intestinale.

En outre, certaines méthodes pour déterminer La perméabilité pourrait être basée sur la perte ou la clairance d'un médicament des fluides perfusés dans le tractus gastro-intestinale humain et/ou animale in vivo ou in situ. La documentation justifiant le fait que la perte de substance de l'appareil gastro-intestinal résulte de la perméation intestinale de membrane, plutôt qu'un processus de dégradation, aidera à établir la perméabilité.

La stabilité du tractus gastro-intestinal peut donc être documentée à l'aide de simulations gastriques et digestives.

Les solutions médicamenteuses contenues dans ces fluides doivent être incubées à 37 ° C pendant une période représentative de contact médicamenteux in vivo avec ces fluides, par exemple une heure dans le liquide gastrique et trois heures dans fluide intestinal. Les concentrations de médicament doivent ensuite être déterminées à l'aide d'une méthode de dosage d'indication de stabilité validée. Une dégradation importante (> 5%) d'un médicament dans cette étude pourrait suggérer une instabilité potentielle. L'obtention des fluides gastro-intestinaux humains exige l'intubation et peut être difficile dans certains cas. Ils peuvent être remplacés par des fluides gastro-intestinaux des modèles animaux appropriés et/ou des fluides simulés tels que les fluides gastriques et intestinaux USP. [22]

3. La corrélation in vitro in vivo

3.1. Définition

Selon la "FDA" l'IVIVC est un modèle mathématique prédictif décrivant la relation entre une propriété in vitro d'une forme galénique orale (habituellement le taux ou l'ampleur de la dissolution ou de libération du PA) et une réponse in vivo appropriée (par exemple, les concentrations plasmatiques en PA ou quantité de PA absorbée).

L'USP définit une IVIVC comme « l'établissement d'une relation quantitative entre une propriété biologique ou un paramètre dérivé d'une propriété biologique produite par une forme galénique, et une propriété ou une caractéristique physico-chimique de la même forme galénique ».

Les propriétés biologiques les plus utilisées généralement en développant d'IVIVC sont la concentration maximale (C_{max}) ou surface sous la courbe (AUC), obtenue à partir d'une étude clinique. La propriété physico-chimique la plus utilisée généralement est le profil de dissolution in vitro. [23, 24, 25]

3.2. Les différents niveaux (catégories) de corrélation in vitro/in vivo

Il existe quatre niveaux différents de corrélation : corrélation de niveau A, niveau B, niveau C et le multiple niveau C.

∅ *Niveau A* : La corrélation de niveau A est la corrélation la plus importante est la plus précise, représentant une corrélation point par point entre le taux in vitro d'entrée (par exemple, taux de dissolution) et le taux in vivo d'entrée. La corrélation est habituellement linéaire, mais les corrélations non linéaires sont également possible. La corrélation de niveau A est considérée comme la plus instructive et la plus utile pour développer les formes pharmaceutique originales et pour les support réglementaire.

∅ *Niveau B* : La corrélation du niveau B utilise les principes de la théorie des moments statistiques pour comparer un paramètre global du taux moyen de dissolution in vitro et un paramètre global moyen in vivo.

Bien que la corrélation du niveau B utilise toutes les données in vitro et in vivo, celles-ci sont dérivées en utilisant un paramètre intégré simple, et de telles corrélations ne sont pas des corrélations point par point. Des corrélations du niveau B ne sont pas considérées très utiles, puisque différents profils in vitro et in vivo peuvent avoir comme conséquence les mêmes paramètres globaux in vitro et in vivo.

⊗ *Niveau C* : Une corrélation du niveau C établit une corrélation unique entre un paramètre de dissolution in vitro par exemple, temps pour libérer 50% du PA (T_{50}) et un paramètre in vivo par exemple, C_{\max} ou AUC. Les corrélations du niveau C ne reflètent également pas le profil in vivo complet des concentrations plasmatiques, et par conséquent ne sont pas très utiles pour un support réglementaire. De telles corrélations peuvent être utiles pendant le développement précoce des formulations.

⊗ *Niveau C multiple* : La Corrélation de niveau C multiple prolonge la corrélation de niveau C unique pour rapporter plusieurs paramètres in vivo aux paramètres in vitro liés à la libération du PA à plusieurs temps du profil de dissolution. [25]

3.3. Ordre de préférence des différents niveaux de corrélation

Une IVIVC de niveau A est considérée comme la plus instructive et est recommandée, si possible. La corrélation du niveau C multiples peut être aussi utile que la corrélation de niveau A. Cependant, si une corrélation du niveau C multiple est possible, une corrélation du niveau A est également probable et est préférée.

Une IVIVC de niveau C peut être utile dans les phases du développement de formulation quand des formulations pilotes sont choisies. Les corrélations de niveau B sont moins utiles pour des buts réglementaires. [25]

3.4. Les applications d'une IVIVC

L'essai de dissolution in vitro est important pour fournir un contrôle et une assurance de la qualité, déterminer les caractéristiques de libération du produit en fonction du temps, et faciliter certaines décisions réglementaires (par exemple, l'absence d'effet des changements de formulation mineures ou des changements de site de fabrication sur les performances).

Dans certains cas, notamment pour les formulations LP, le test de dissolution peut servir non seulement comme un contrôle de qualité pour le procédé de fabrication, mais aussi comme un indicateur de la façon dont la formulation se comportera in vivo. Ainsi, un objectif principal de développer et d'évaluer une IVIVC est d'établir un test de dissolution en tant que substitut pour les études de bioéquivalence in vivo, ce qui peut réduire le nombre d'études de bioéquivalence réalisées pendant le processus d'approbation initiale.

L'autre rôle très important de la corrélation est qu'elle permet de mettre en œuvre un essai de dissolution avec des spécifications de dissolution qui offrent plus d'assurance quant à la performance du produit. [25]

CHAPITRE III :
EXONÉRATION DES ÉTUDES DE
BIOÉQUIVALENCE

Le recours aux études « d'équivalence in vitro » fondées sur le système BCS pour les médicaments génériques, vise à réduire la nécessité d'établir la bioéquivalence in vivo dans les situations où l'on considère que les données in vitro fournissent une comparaison raisonnable de l'efficacité et de la sécurité relatives in vivo de deux produits. (26)

1. ÉLIGIBILITÉ À L'EXONÉRATION

1.1. Les critères d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondés sur les BCS :

Pour bénéficier de la procédure de bioéquivalence, le produit testé doit répondre à un certains nombres d'exigences et de conditions aussi bien en ce qui concerne la substance active que le produit fini.

§ La substance active

- La substance active du produit testé et celle du produit de référence sont identiques ; Si les deux substances contiennent des sels différents, la bioéquivalence n'est applicable que si les deux formes appartiennent à la classe I des BCS. Il est à noter que la biodisponibilité n'est pas applicable lorsque le produit testé contient un ester, un éther, un isomère, un mélange d'isomères, de complexes ou de dérivés d'une substance active différentes par rapport au produit de référence ;
- La substance active n'est pas considérée comme un médicament à marge thérapeutique étroite ;
- La substance active appartient à la classe I ou III des BCS.

§ Le produit fini

- Le produit testé contient une substance active de la classe I ou III selon le système de la classification BCS identique au produit de référence ;
- Le produit testé est un médicament solide, à libération immédiate, administré par voie orale, sans absorption buccale ou sublinguale, à action systémique ;
- La dose revendiquée est identique à celle du produit de référence ;
- La composition du médicament testé doit avoir les caractéristiques suivantes :
 - ✓ L'utilisation des mêmes excipients en quantités similaires est recommandée ;

- ✓ Dans le cas des médicaments de la classe I : les excipients qui pourraient affecter la biodisponibilité doivent être qualitativement identiques et quantitativement similaires à ceux du produit de référence ;
- ✓ Dans le cas des médicaments de la classe III : Les excipients qui pourraient affecter la biodisponibilité doivent être identiques qualitativement et quantitativement à ceux du produit de référence. Les autres excipients doivent être identiques sur le plan qualitatif et comparable sur le plan quantitatif à ceux employés dans le produit de référence. [26]

1.2. Soumission du dossier d'éligibilité à l'exonération de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système BCS

Le dossier soumis en vue de l'exonération des études de bioéquivalence, repose sur les éléments suivants :

- La classification biopharmaceutique de la ou des substances actives contenues dans le produit fini en se basant sur les données bibliographiques ou expérimentales. Pour ce faire, il faut suivre les méthodes de la classification BCS détaillées au niveau des lignes directrices de la FDA ;
- La discussion des paramètres pouvant influencer la biodisponibilité du médicament étudié tels que la composition qualitative et quantitative du produit générique en excipients et leurs effets sur la biodisponibilité. [26]

2. Exonération des études de bioéquivalence in vivo

2.1. Critères de dispense

On considère comme équivalents et ce sans avoir besoin d'études complémentaires, les médicaments ci-après à condition qu'ils contiennent la même SA avec les même excipients ou des excipients similaires à des quantités comparable à celles du médicament de référence :

- a. Les préparations parentérales (IV, IM, SC...) sous forme d'une solution aqueuse contenant ainsi que les solutions parentérales huileuses dans le cas où le même véhicule huileux est utilisé ;
- b. Les solutions à usage oral (sirops, solutions alcooliques ou teintures) ;
- c. Les médicaments sous forme de poudres pour solutions à reconstituer et dont la solution qui en résulte répond aux critères ci-dessus ;

- d. Les gaz médicaux ;
- e. Les médicaments à usage auriculaire ou ophtalmique sous forme de solution aqueuse ;
- f. Les médicaments à usage topique préparés sous forme de solution aqueuse ;
- g. Les médicaments sous forme de solutions aqueuses pour inhalation par nébuliseur ou des gouttes nasales, destinés à être administrés par un dispositif identique ;
- h. Les spécialités disposant d'une étude de bioéquivalence et faisant l'objet d'un contrat de fabrication en sous licence ;
- i. Lorsque son dossier est une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence, et que l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence.

Dans le cas où le demandeur ne peut fournir ces informations et où l'autorité de réglementation pharmaceutique n'a pas accès aux données pertinentes, il revient au demandeur de faire les études nécessaires pour démontrer que les différences d'excipients ou de dispositifs n'affectent pas la biodisponibilité, l'innocuité et/ou l'efficacité du médicament. [27,28]

2.2. Critères d'obligation

Pour certaines substances actives et certaines formes galéniques, les preuves d'équivalence *in vivo*, au moyen d'une étude pharmacocinétique de bioéquivalence, d'une étude pharmacodynamique comparative ou d'un essai clinique comparatif, sont considérées comme particulièrement importantes. Ces preuves sont nécessaires lorsqu'il y a un risque que d'éventuelles différences dans la biodisponibilité puissent entraîner une « inéquivalence thérapeutique ». Cela concerne les produits suivants :

- a. Les médicaments à action systémique administrés par une voie autre que la voie orale ou la voie parentérale (tel que les dispositifs transdermiques, les suppositoires...) ;
- b. Les médicaments à libération modifiée et à action systémique ;
- c. Les associations à proportions fixes à action systémique, pour lesquelles au moins l'une des SA nécessite une étude *in vivo* ;
- d. Les médicaments à action non systémique, ne se présentant pas sous forme de solutions et destinés à agir sans absorption systémique. Dans ces cas, l'équivalence est établie par exemple par des études cliniques ou pharmacodynamiques ou de biodisponibilité locale. Le dosage de la SA peut encore être nécessaire pour des raisons de sécurité, dans le but d'évaluer l'absorption systémique involontaire. [27,28]

2.3. Autres cas d'exonération des études de bioéquivalence

Peuvent être exemptes de l'exonération des études de bioéquivalence sur la base d'études d'équivalence *in vitro*, les médicaments génériques de forme solide à libération immédiate (appartenant à la classe I de BCS) et à action systémique destinées à être administrées par voie orale dans les situations suivantes :

- a. Dans les cas de dosages supplémentaires d'un médicament répondant aux situations suivantes, à condition qu'il s'agisse de formulations de compositions proportionnellement similaires, de pharmacocinétique linéaire et fabriqués sur le même site et avec le même procédé de fabrication : Pour un médicament ayant fait l'objet d'une étude de bioéquivalence pour au minimum un dosage et pour un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ;
- b. Dans les cas d'une extension de présentations d'un médicament ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché ;
- c. Certains cas de modifications réalisées sur un médicament ayant déjà une AMM. [28]

3. Dissolution, essai de dissolution et équivalence *in vitro*

Le test de dissolution est devenu un outil important pour le contrôle qualité pharmaceutique. Il contribue, en effet, à contrôler la qualité du médicament en vérifiant la reproductibilité de sa fabrication dans des conditions définies dans les différentes pharmacopées. Le test de dissolution est également demandé à plusieurs stades de développement du médicament : en préformulation pour évaluer la vitesse de dissolution du PA (envisager des solutions permettant de modifier la vitesse de dissolution des PA très faiblement solubles) ; dans la phase de développement galénique afin d'optimiser la formulation et de s'assurer que la libération du PA est complète à partir de la forme galénique ; et aussi comme outil de contrôle de routine (la reproductibilité inter lot).

Aujourd'hui, le test de dissolution occupe un domaine d'utilisation plus vaste, il est utilisé pour prévoir les performances *in vivo* des formes orales solides, il peut donc et sous certaines conditions remplacer les études de bioéquivalence et ceci en comparant les profils de dissolution d'un produit test avec le produit de référence tout en tenant compte d'un certain nombre de critères et d'exigences. [29]

3.1. Dissolution et essai de dissolution

3.1.1. Définition de la dissolution

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 dissoute) et par le solvant. [24]

3.1.2. Essai de dissolution

L'essai de dissolution est un test pharmaco-technique destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution, dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par le dosage du principe actif dans des échantillons prélevés du milieu de dissolution à intervalles de temps différents. [30]

3.1.2.1. Mécanisme de dissolution

L'essai de dissolution détermine la quantité cumulée de médicament qui entre en solution en fonction du temps. La dissolution d'une forme pharmaceutique implique au moins deux étapes consécutives : la libération du soluté ou médicament de la matrice de formulation (désintégration), suivi de la dissolution du médicament (solubilisation des particules médicamenteuses) dans le milieu liquide, comme le montre la figure suivante :

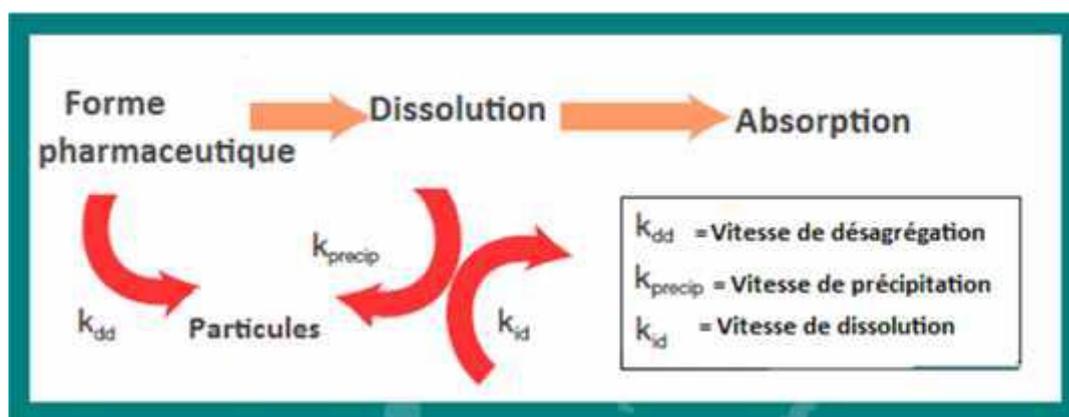


Figure 5 : Processus de dissolution de principe actif

Le taux global de dissolution dépend l'étape la plus lente des deux étapes cité ci-dessus. La différence relative des taux doit être soigneusement prise en compte lors de la conception de la

méthode de dissolution. Les propriétés de cohésion du médicament formulé jouent un rôle clé dans la première étape de la dissolution. Pour les formes posologiques solides, ces propriétés incluent la désintégration et l'érosion. Si la première étape de la dissolution est limitante, la vitesse de dissolution est considérée comme étant contrôlée par la désintégration l'évaluation minutieuse du taux de dissolution intrinsèque et de l'effet de divers aspects de la formulation peuvent révéler la contribution relative du produit étape de désintégration à la dissolution globale du médicament. [23]

3.1.2.2. Facteurs intervenants dans les essais de dissolution

✚ Facteurs liés aux propriétés physico-chimiques de la molécule

On distingue :

⊗ Les facteurs influençant la solubilité

- Nature chimique de la molécule ;
- pH de milieu de dissolution ;
- Température ;
- Polymorphisme.

⊗ Les facteurs influençant la vitesse de dissolution

- Taille des particules et la surface de contact ;
- Vitesse d'agitation ;
- Viscosité du milieu de dissolution ;
- Tension superficielle ;
- Condition Sink. [29]

✚ Facteurs liés à la formulation

⊗ Le diluant

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. [29]

⊗ Les délitants ou désintégrants

Les délitants se gonflent en contact de l'eau donc favorisent sa pénétration dans le comprimés et donc l'écartement des granulés. La désintégration augmente la surface de contact entre le milieu de dissolution et le comprimé et par conséquent elle augmente la vitesse de dissolution. [31]

⌘ **Les liants ou agglutinants**

Une quantité excessive de celui-ci augmente la dureté et le temps de désintégration et par conséquent elle ralentie la vitesse de dissolution. [29]

⌘ **Les lubrifiants**

Les lubrifiants peuvent augmenter ou diminuer la vitesse de dissolution. La plupart des lubrifiants sont hydrophobes, ils forment ainsi un film hydrophobe autour du comprimé retardant ainsi la pénétration du milieu de dissolution à l'intérieur du comprimé, et ralenti la vitesse de dissolution. [29]

Facteurs liés aux processus de fabrication

⌘ **La méthode de granulation**

La vitesse de dissolution des substances peu solubles augmente avec le procédé de granulation. [29]

⌘ **La compression**

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. [29]

3.1.2.3. Préoccupation de la FDA et point de vue sur le test de dissolution (1970)

Au cours des années 1970, les scientifiques ont constaté que les résultats de la dissolution variaient considérablement d'un appareil à l'autre, ce qui a amené l'USP et la FDA à travailler à la normalisation des tests de dissolution. En 1975, l'USP commença à développer des calibreurs pour les tests de dissolution, et la FDA élaborer des règlements détaillés sur la

bioéquivalence et la biodisponibilité qui furent finalisés en février 1977, suivis de ses directives : Directives pour les tests de dissolution. [32]

Selon la FDA, les tests de dissolution sont critiques et difficiles à réaliser correctement. Il convient alors d'accorder une attention particulière aux aspects jugés cruciaux. Les nouvelles découvertes et techniques des scientifiques pourront aider les tests de dissolution pour qu'ils puissent passer à une procédure scientifique reproductible et fiable.

- Si les laboratoires ne s'accordent pas sur les résultats d'un test de dissolution, un IVIVC obtenu par un laboratoire ne peut pas être généralisé comme valable dans tous les laboratoires ;

- Les différences entre les résultats de dissolution obtenus dans les laboratoires industriels et ceux obtenus dans les laboratoires d'agences posent des problèmes pour la prise de décisions réglementaires. [33]

3.1.2.4. Développement des essais de dissolution et situations futures souhaités pour ces essais

Plusieurs organismes de réglementations (pharmacopées, guidelines de la FDA,...) ont publié des directives relatives à la dissolution qui fournissent des informations et des recommandations sur le développement et la validation de la méthodologie de test de dissolution.

L'information est organisée et présentée dans les sections qui suivent la séquence chronologique du processus de développement de la méthode. Ceux-ci incluent l'évaluation des propriétés physiques et chimiques pertinentes du médicament, détermination de l'appareil de dissolution approprié, sélection du milieu de dissolution, optimisation de la méthode et validation de la méthodologie.

 **Directions futures :** L'un des efforts majeurs de la FDA est de réduire les tests in vivo inutiles, sans sacrifier la qualité du produit. Le guidage BCS est une étape dans la bonne direction, mais les futures extensions des BCS restent un défi majeur. Des données appropriées doivent être collectées et évaluées.

Les principes de BCS, en particulier la solubilité peut être utilisé dans la sélection d'un milieu de dissolution, en outre, la spécification de dissolution pour les médicaments de classe 1 (HS /HP) peut être réglé à 85% en 30 min pour améliorer la qualité des produits pharmaceutiques sur le marché. Une bonne connaissance et compréhension de la physiologie

gastro-intestinale, excipient, effets sur l'absorption de médicaments et la motilité gastro-intestinale peut être utile dans cette évaluation.

Le test de dissolution utilisant une dissolution bi-pertinente peut être particulièrement utile dans le développement de produits, établir une corrélation *in vivo/in vitro*, déterminer les valeurs appropriées de test de dissolution (en particulier pour les médicaments appartenant aux classes II et IV des BCS), ainsi que dans la prévision des effets sur les aliments.

L'utilisation de milieux de dissolution biologiquement pertinents peut servir comme un outil excellent de pronostic dans ces domaines.

De plus, on a de plus en plus recours à l'utilisation de la dissolution *in vitro* des médicaments en tant que marqueur de substitution pour les données de taux sanguins *in vivo*.

3.2. Équivalence *in vitro*

Lorsque le test de dissolution est utilisé comme test de contrôle de qualité pour les produits IR, il est généralement réalisé en un seul point (un seul point de prélèvement) et est représenté sous forme de " X% " dissous en "Y" minutes.

Par contre, lorsqu'il est utilisé pour étudier l'équivalence *in vitro* de deux spécialités pharmaceutiques, plusieurs prélèvements sont réalisés à intervalles de temps prédéterminés. L'ensemble des points prélevés représente alors un "profil de dissolution". Il s'agit donc, d'estimer la cinétique de libération du PA à partir de sa forme (test) et la comparer avec celle du produit de référence dans des conditions opératoires bien déterminées.

3.2.1. Comparaison des profils de dissolution

La méthode d'évaluation de la similarité des profils de dissolution dépend des caractéristiques de dissolution et de produit de référence. Si les deux formulations (valeur moyenne de 12% chacun) se dissout au moins à 85% de l'allégation sur l'étiquette dans les 15 minutes, les profils de dissolution sont généralement considérés comme similaires et aucun autres tests ou analyses de données sont nécessaires.

Pour les formulations qui ne répondant pas aux critères de libération très rapide de la substance médicamenteuse, la similitude des profils peut être évaluée par des méthodes indépendantes du modèle ou dépendantes du modèle énoncé à l'attention de l'industrie. Essais de dissolution des Formes posologiques orales solides. [24]

3.2.2. Méthodes de comparaison des profils de dissolution

Parmi les méthodes de comparaison des profils de dissolution on peut citer :

⊗ **Approches statistiques (méthode basée sur l'analyse des variances) ANOVA**

Les approches statistiques sont basées sur l'analyse de la variance, qui évolue l'hypothèse que les 2 profils sont statistiquement semblables. Dans ce modèle les pourcentages dissous sont une variable dépendante et le temps est un facteur répété.

Les sources de variations sont le temps, le produit et les interactions temps-médicaments. [24,34]

⊗ **Méthode modèle dépendant**

La méthode modèle dépendant est utilisée principalement pour la clarification des mécanismes de dissolution ou de la libération des différentes conditions expérimentales. Cette méthode peut être appliquée aux profils de dissolution obtenus avec des programmes de dissolution à échantillonnage non identique. [29,34]

⊗ **Méthode modèle indépendant**

Adoptée par la FDA et l'EMEA, la méthode « modèle indépendant » constitue la méthode la plus utilisée pour la mise en évidence de la similarité entre deux profils de dissolution in vitro. Dite aussi méthode de (Fit Factor), elle nécessite des points de prélèvement identiques pour le calcul de deux facteurs à partir des données brutes individuelles des 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 les deux courbes de dissolution à chaque instant et est donnée par l'équation suivante :

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

m : nombre de points dans le temps

R_i : le pourcentage dissous de la référence au temps i.

T_i : le pourcentage dissous de la forme d'essai au temps i.

Le **facteur de similarité** f_2 constitue l'approche la plus commune pour la comparaison des profils de dissolution. Les conditions préalables pour utiliser le test f_2 sont les suivantes :

- Profils de dissolution des deux produits avec **12 unités** par produit doivent être comparés.
- Les **taux de dissolution moyens** à chaque intervalle de temps sont à utiliser pour le calcul du facteur de similarité.
- Le test de dissolution des formes de référence et un test qui devrait être exactement menée dans les **mêmes conditions** avec les **mêmes intervalles** de temps d'échantillonnage.
- **Un minimum de trois intervalles** de temps devrait être inclus dans l'analyse.
- Le point 0 est exclu.
- Une seule mesure doit être envisagée après 85% de dissolution des deux produits.
- Pour utiliser des données moyennes, le coefficient de variation :
 - ✓ Au premier point dans le temps ne devrait pas excéder 20 % ;
 - ✓ Aux autres points dans le temps, ne pas excéder 10 %.

Le facteur f_2 assure la similitude du pourcentage dissous entre les 2 courbes, il est calculé par l'algorithme suivant :

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

m : nombre de points dans le temps.

R_i : le pourcentage dissout de la forme de référence au temps i.

T_i : le pourcentage dissout de l'essai au temps i.

La fourchette acceptée :

$$f_1 < 15$$

$$f_2 [50-100]$$

L'utilisation de ces facteurs est recommandée par la FDA pour la comparaison des profils de dissolution.

Si les données propres aux produits à l'essai et aux produits de référence montrent une dissolution de **plus de 85 % en 15 minutes**, les profils sont considérés *similaires* (aucun calcul n'est nécessaire) [24, 29, 34, 35]

En Algérie, un rapport de l'étude cinétique de comparaison des profils de dissolution doit être rédigé par le laboratoire de contrôle ayant effectué l'étude. Il doit contenir ce qui suit :

1. Objectif de l'étude ;
2. Produits analysés : Numéros de lots, dates de fabrication et de péremption, taille des lots, bulletins d'analyse) ;
3. Méthode de dissolution utilisée et ses conditions ;
4. Méthode analytique utilisée et son support de validation ;
5. Résultats (% de PA dissous) :
 - Tableaux des % moyens, individuels et des CV ;
 - Graphes ;
 - Détermination du facteur de similarité " f_2 " avec les points valables pour son calcul.

Dans certaines situations, il peut arriver que les coefficients de variations ne répondent pas aux critères cités ci-dessus du coup, le calcul de facteur de similarité " f_2 " n'est plus possible, dans ce cas on aura recours à la méthode suivante :

⌘ **Model Independent Multivariate Confidence Region Procedure**

Dans le cas où la variation au sein du lot est supérieure à 15%, un modèle indépendant multivarié est plus approprié pour la comparaison des profils de dissolution.

Les étapes suivantes sont suggérées :

- Déterminer les limites de similarité en termes de distance statistique multivariée (MSD) basée sur la différence de dissolution inter-lots et le lot de référence ;
- Estimer le MSD entre les moyennes de dissolutions du test et de la référence ;
- Estimer l'intervalle de confiance de 90% des vrais MSD entre les lots de test et de la référence ;
- Comparer la limite supérieure de l'intervalle de confiance avec la limite de similarité.

Le lot de test est considéré comme similaire au lot de référence si la limite supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure ou égale à la limite de similarité. [35]

3.2.3. Critères d'acceptation

⊗ Pour les médicaments BCS classe 1

La dissolution in vitro du produit testé et du produit de référence, dans les conditions définies, doit être soit :

- *Très rapide (dissolution > 85 % en un temps $T \leq 15$ minutes)* : dans ce cas les profils de dissolution sont considérés d'emblée comme similaires et le calcul du facteur de similarité " f_2 " n'est pas nécessaire ;
- *Rapide (dissolution > 85 % en un temps $T \leq 30$ minutes)* : dans ce cas les profils de dissolution ne sont considérés comme similaires que si la valeur du facteur de similarité " f_2 " est comprise entre 50 et 100.

⊗ Pour les médicaments BCS classe 3

La dissolution in vitro du produit testé et du produit de référence, dans les conditions définies, doit être très rapide (dissolution > 85 % en un temps ≤ 15 minutes) pour que les médicaments de cette classe puissent être éligibles à la procédure de bioéquivalence. [36]

PARTIE
PRATIQUE

CHAPITRE I :
MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous allons comparer après des études cinétiques les profils de dissolution :

- Du « Doliprane® France » 1000mg (produit de référence) avec un bon nombre de ses génériques produit en Algérie ;
- Du « Doliprane® Algérie » 500mg (produit de référence) avec un de ses génériques produit en Algérie.

I. MATÉRIELS

1. Matière première

1.1. 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 [37].

• Structure et propriétés physico-chimiques :

- Formule brute : $C_8H_9NO_2$;
- Masse molaire : 151,2 g/mol ;
- Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ;
- Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène ;
- Point de fusion : 169 à 171°C ;
- Solubilité : 14g/l à 20°C ;
- Masse volumique : 1,293g/cm³.

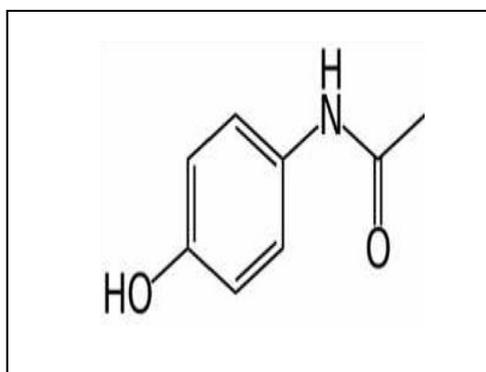


Figure 06 : Structure chimique du Paracétamol

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 analgésiques, antipyrétiques et non morphiniques.

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 [37,38].

Le Paracétamol est très efficace pour traiter la douleur lorsqu'il est utilisé selon les recommandations, mais l'ingestion des quantités excessives de cette substance est médicalement dangereuse et peut entraîner une insuffisance hépatique aiguë. Cette dernière peut causer la mort du sujet si elle n'est pas traitée à temps, et le recours à une greffe hépatique peut être nécessaire pour sauver un patient. [39]

1.2. Choix du médicament de référence

Normalement, le médicament de référence le plus logique pour les médicaments génériques qui lui sont apparentés sera le médicament innovant, car en général sa qualité aura été bien évaluée et son efficacité et son innocuité établies avec certitude par des essais cliniques et des contrôles post-commercialisation. Toutefois, il n'existe actuellement aucun accord mondial sur le choix du médicament de référence. Ce choix est fait au niveau national par les autorités de réglementation pharmaceutique. Le plus souvent, c'est le produit occupant la position dominante sur le marché ou celui qui a été approuvé le premier. Il peut donc exister des différences significatives entre les médicaments de référence adoptés dans un pays ou dans un autre.

Etant donné cette situation, nous avons choisi comme produit de référence le médicament princeps du Paracétamol qui est le Doliprane®. On a pris celui fabriqué en France pour le dosage de 1000mg et celui fabriqué localement pour le dosage de 500mg.

1.3. Liste des spécialités pharmaceutiques étudiées

Tableau 01 : Tableau des spécialités étudiées de "Paracétamol"1000mg

<i>Spécialité pharmaceutique</i>	<i>Dosage</i>	<i>N° de lot</i>	<i>Date de péremption</i>
1. Doliprane® France	1000mg	AV266	10/2020
2. Générique 1	1000mg	DN018T	04/2021
3. Générique 2	1000mg	032	01/2020
4. générique 3	1000mg	7M576	04/2020
5. Générique 4	1000mg	134	08/2020
6. Générique 5	1000mg	M26017P	07/2020
7. Générique 6	1000mg	0173	06/2020

Tableau 02 : Tableau des spécialités étudiées de "Paracétamol"500mg

<i>Spécialité pharmaceutique</i>	<i>Dosage</i>	<i>N° de lot</i>	<i>Date de péremption</i>
1. Doliprane® Algérie	500mg	DL020T	06/2021
2. Générique 7	500mg	3392	05/2021

2. Appareillages

2.1. Appareil de dissolution

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un *dissolutest* type 2 de marque **SOTAX AT7 smart (figure 07)**. (Voir annexe 2)

L'appareil à palette est constituée par :

-Des récipients cylindriques (au nombre de 06) à fond hémisphérique, chaque récipient est d'une capacité de 1000ml, en verre ou en un autre matériau transparent de qualité convenable ; le récipient est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice

centrale destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que d'autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et des dispositifs de prélèvement ;

-Un agitateur constitué par une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixé une palette ; la palette est insérée sur la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige ; l'axe de la tige ne s'écarte pas de plus de 2 mm de celui du récipient, la partie supérieure de la tige est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur doit être uniforme, sans oscillation importante ;

-Un bain d'eau thermostaté permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C. [40]



Figure 07 : Appareil de dissolution marque SOTAX AT7 smart

2.2. Spectrophotomètre UV-Visible

L'analyse des prélèvements a été réalisée par un spectrophotomètre UV-Visible de marque **Perkin-Elmer (figure 08)**, avec une cuve en quartz d'un trajet optique de 1cm.

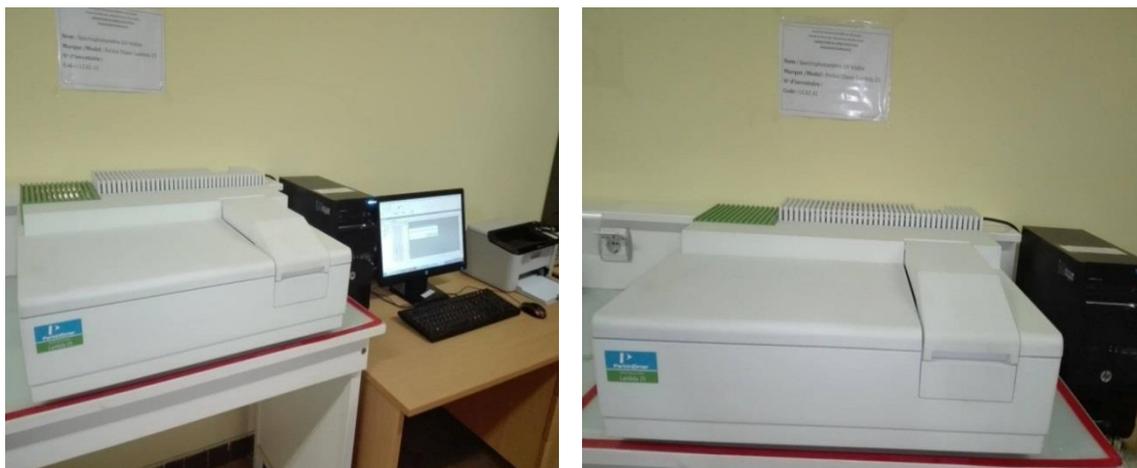


Figure 08 : Spectrophotomètre UV-Visible marque **Perkin-Elmer**

2.3. Autres appareils utilisés

➤ Balance

Les différentes pesées ont été effectuées à l'aide d'une balance de précision (à 0.001mg) de la marque **KERN** (figure09).



Figure 09 : Balance de précision de marque **KERN**

➤ pH mètre

Le pH des tampons préparés a été vérifié par un pH mètre de marque **METTLERTOLEDO** (figure 10).



Figure 10 : pH mètre de marque METTLER TOLEDO

➤ **Bain à ultrasons**

Appareil de marque **Fisher brand** (figure 11) utilisé pour la préparation des standards en facilitant la dissolution de la matière première dans le milieu de dissolution.



Figure 11 : Bain à ultrasons de marque Fisher brand

➤ **Agitateur magnétique**

Son objectif est l'homogénéisation des solutions tampons de marque **IKA-WERK** (figure 12).



Figure 12 : Agitateur de marque IKA-WERK

3. Réactifs

Tableau 03 : Liste des réactifs utilisés dans la dissolution

Réactifs	Provenance	Données physicochimiques	Pictogrammes
Eau distillée	Préparée avec le distillateur	-Formule brute : H ₂ O -Mr : 18g/mol -Masse volumique : 1g/cm ³	/
Acide chlorhydrique (37%)	BIOCHEM Chemophara	-Formule brute : HCl -Mr : 36,46g/mol -Masse volumique : 1,19g/cm ³	
Hydroxyde de sodium		-Formule brute : NaOH -Mr : 39,8g/mol -Masse volumique : 2,13g/cm ³	
Phosphate monopotassique	SIGMA ALDRICH	-Formule brute : KH ₂ PO ₄ -Mr : 139,08g/mol	
Chlorures de sodium	SIGMA ALDRICH	-Formule brute : NaCl -Mr : 58,44g/mol	
Acétate de sodium		-Formule brute : C ₂ H ₃ NaO ₂ -Mr : 82,03g/mol	/

Acide acétique	SIGMA ALDRICH	-Formule brute : CH ₃ COOH -Mr : 60,05g/l -Masse volumique : 1,05g/cm ³ -N°CAS : 64-17-9	
-----------------------	------------------	---	---

4. Verreries et autres

Tableau 04 : verreries et autres matériels utilisés

<i>Verrerie</i>	<i>Autres</i>
-Fioles jaugées : 50ml, 100ml, 1000ml -Béchers -Eprouvette : 1000ml -Pipettes graduées : 1ml, 2ml, 5ml, 10ml, 20ml -Tubes à vices	- Poires et Pissettes - Spatules - Tubes secs et Porte tubes - Seringues et Filtres seringues - Barreaux magnétiques

II. MÉTHODES

1. Conditions opératoires [40]

- ✓ Appareil de dissolution : **type 2 : dissolutest à palette tournante** ;
- ✓ Milieu de dissolution : **pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8** ;
- ✓ Volume du milieu : **900 ml** ;
- ✓ Vitesse de rotation : **50 tours/minutes** ;
- ✓ Temps de prélèvement : **5 ; 15 et 30min** ;
- ✓ Volume prélevé/restitué : **10ml** ;
- ✓ Longueur d'onde d'absorption : **243 nm**.

2. Mode opératoire

2.1. Préparation des milieux de dissolution [40]

- **Milieu à pH=1.2**

Faire dissoudre 2.92g de NaCl dans 250ml d'eau distillée. Ajuster le pH à 1.2 avec 425ml d'HCl 0.2M. Compléter à 1000ml avec de l'eau distillée.

- **Milieu à pH=4.5**

Faire dissoudre 1.8g d'acétate de sodium anhydre dans 250ml d'eau distillée. Ajuster le pH à 4.5 avec 1.6ml d'acide acétique glacial. Compléter à 1000ml avec de l'eau distillée.

- Milieu à pH=6.8

Faire dissoudre 6.4g de phosphate monopotassique KH_2PO_4 dans 250ml d'eau distillée. Ajuster le pH avec 112ml de NaOH 0.2M ($\approx 0.896\text{g}$). Compléter à 1L avec de l'eau distillée.

2.2. Préparation des standards

Pour calculer le pourcentage du PA libéré, préparer des solutions étalons à partir du "Paracétamol" matière première. Les standards doivent avoir la même concentration que la solution à examiner et préparés avec chacun des milieux de dissolution.

Dans notre étude, les standards ont été préparés à partir d'une prise d'essai de 12mg de "Paracétamol" matière première dissoute dans 100ml de milieu de dissolution. 10ml de cette solution mère ont été ensuite dilués dans 100ml du même milieu.

Deux standards ont été préparés à chaque fois afin de pouvoir calculer le recouvrement et vérifier nos manipulations.

La performance du système (system suitability) est vérifiée par le calcul des coefficients de variation (CV) du standard utilisé par la suite dans les calculs.

2.3. Préparation des échantillons

Les essais de dissolution, dans chacun des trois milieux, s'effectuent sur 12 unités aussi bien pour le produit test (le générique) que pour le produit de référence (le princeps). On procède comme suit :

- Introduire le volume indiqué du milieu de dissolution (**900ml \pm 1 pour cent**) dans le récipient (Figure 13), puis assembler l'appareil. Chauffer le milieu de dissolution à **37 \pm 0,5°C** ;



Figure 13 : Remplissage des vases du dissolutest



Figure 14 : Mise en marche de l'appareil

- Régler la vitesse de rotation du mobile tournant, la palette dans notre cas à **50rpm** ;
- Une fois la température du bain est atteinte, vérifier celle des vases à l'aide de la sonde ;
- Placer ensuite une unité de prise (1 comprimé) dans chacun des six vases de l'appareil ;
- Mettre immédiatement en marche l'appareil et déclencher le chronomètre ;
- A chaque temps de prélèvement, prélever à l'aide d'une pipette (dans une zone située à mi-distance de la surface du milieu et du haut de la palette en rotation, et à au moins 1cm de la paroi du récipient) 10ml de chaque vase et restituer le même volume avec le milieu de dissolution ;



Figure 15 : Prélèvement des échantillons

- Procéder à la filtration des échantillons avec des filtres seringues de $0,45\mu\text{m}$ de porosité afin de retenir les particules non dissoutes. Jeter les 3 ou 5 premiers millilitres pour saturer le filtre ;
- Préparer des dilutions de **1/100** (pour les comprimés de 1000mg) et de **1/50** (pour les comprimés de 500mg) à partir des prélèvements filtrés ;



Figure 16 : Filtration des échantillons



Figure 17 : Dilution des échantillons

2.4. Analyse des échantillons

Les solutions obtenues (essais et standards) sont analysées par spectrophotométrie UV-Visible à une longueur d'onde de 243nm. [41]

A partir des densités optiques mesurées avec le Spectrophotomètre UV-Visible, nous avons calculé les pourcentages dissous de paracétamol selon les formules suivantes :

- **Formule générale**

$$T\% = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{[std]}{[ech]} \times P\%$$

- **1^{er} prélèvement (5min)**

$$T\% = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{[std] \times P}{dose} \times V \times \frac{1}{f}$$

- **2^{ème} prélèvement (15min)**

Après correction du volume prélevé, la formule devient :

$$T\% = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{[[std] \times P \times V] + \left[\frac{A_{ech}(1\ pvt) \times [std] \times P \times V_p}{A_{std}} \right]}{dose} \times \frac{1}{f}$$

- **3^{ème} Prélèvement (30min)**

Après correction du volume prélevé, la formule devient :

$$T\% = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{[[std] \times P \times V] + [(A1\ pvt + A2\ pvt) \times \left(\frac{[std] \times P \times V_p}{A_{std}} \right)]}{dose} \times \frac{1}{f}$$

Avec :

- **T%** = taux de dissolution
- **A_{ech}** = absorbance de l'échantillon
- **A_{std}** = absorbance du standard
- **[std]** = concentration du standard
- **P** = pureté
- **V** = volume de milieu de dissolution
- **V_p** = volume prélevé à chaque instant
- **f** = facteur de dilution

NB : Pour calculer le T %, nous avons utilisé les DO du standard 2.

2.5. Expressions des résultats et interprétations

Les résultats sont exprimés sous forme de tableaux et de graphiques des pourcentages de dissolution moyens en fonction du temps.

- Si les pourcentages de dissolution des deux produits « test » et « référence » sont \geq à 85% en 15min, les profils sont considérés similaires et aucun calcul n'est nécessaire ;
- Sinon, on doit comparer les deux profils de dissolution par une méthode mathématique (calcul de facteur de similarité f_2).

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

CHAPITRE II :
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

1. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 1"

1.1. Présentation du produit

Tableau n°05 : Identification du produit "Générique 1"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACÉTAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Povidone, croscarmellose sodium, acide stéarique, amidon complètement pré-gélatinisé, amidon partiellement gélatinisé
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 1000 mg	Comprimés 1000 mg
<i>N° Lot</i>	AV266	DN018T
<i>Analyste</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	02/2019	

1.2. Performance du système et concentrations des standards

Le standard utilisé est du paracétamol "matière première" est considéré comme ayant une pureté de 100%.

Tableau n°06 : Résultats de calcul de la concentration du standard préparé, du coefficient de variation et du recouvrement dans les milieux de pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8

		<i>pH 1,2</i>	<i>pH 4,5</i>	<i>pH 6,8</i>
<i>[STD]</i> <i>mg/ml</i>	<i>[STD1]</i>	0,01141	0,01142	0,01136
	<i>[STD2]</i>	0,01136	0,01138	0,01140
<i>CV%</i>	<i>STD 1</i>	0,007	0,056	0,069
	<i>STD 2</i>	0,314	0,025	0,021
<i>Recouvrement %</i>		99,346	99,434	99,016

Les formules de calculs utilisées sont :

- **Recouvrement**

$$\text{Recouvrement}\% = \frac{P_1}{P_2} \times \frac{M_2}{M_1} \times 100$$

- P_1 = Prise d'essai du standard 1 en unité de masse (mg) ;
- P_2 = Prise d'essai du standard 2 en unité de masse (mg) ;

- M_1 = Moyenne des densités optiques (DO) de standard 1 ;
- M_2 = Moyenne des densités optiques (DO) de standard 2.

Le recouvrement doit être compris entre 98 et 102 %.

- **Coefficient de variation (CV%)**

$$CV\% = \frac{\sigma}{\mu} = \frac{\text{écart type}}{\text{moyenne}} \times 100$$

Le coefficient de variation doit être inférieur à 2%. [35]

- **Concentrations du standard**

$$[STD] = \left[\frac{P-T}{V_1} \right] \times \frac{V_p}{V_d}$$

P = Prise d'essai du standard 1 en unité de masse (mg) ;

T = Teneur en eau ;

V1 = Volume de tampon utilisé pour la préparation de la solution mère = 100ml ;

Vp = Volume prélevé à partir de la solution mère = 10ml ;

Vd = Volume dilué = 100ml.

1.3. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%

Tableau n°07 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 1" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

Temps De	Pvt	pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
		Générique 1	Référence	Générique 1	Référence	Générique 1	Référence
5 min	<i>Cp 1</i>	65,042	80,747	71,253	77,234	90,131	74,158
	<i>Cp 2</i>	63,734	82,055	74,244	82,045	83,999	78,579
	<i>Cp 3</i>	67,136	83,364	75,674	76,974	84,284	84,712
	<i>Cp 4</i>	64,65	76,428	69,563	76,454	83,286	78,009
	<i>Cp 5</i>	64,519	73,418	72,033	79,575	78,294	80,005
	<i>Cp 6</i>	69,754	75,643	75,414	77,104	80,433	81,717
	<i>Cp 7</i>	64,388	74,465	73,724	71,903	78,152	69,167
	<i>Cp 8</i>	74,334	69,099	71,513	79,705	81,289	77,011
	<i>Cp 9</i>	64,126	76,559	71,253	73,074	79,007	76,725

	<i>Cp 10</i>	69,23	75,119	71,253	83,345	82,858	80,005
	<i>Cp 11</i>	76,952	78,522	69,173	70,083	81,574	72,162
	<i>Cp 12</i>	65,566	80,616	70,993	75,024	86,851	71,877
	<i>Moyenne</i>	67,453	77,17	72,174	76,877	82,513	77,011
	<i>CV</i>	6,4196	5,2814	2,9437	5,1584	4,3039	5,8395
15min	<i>Cp 1</i>	70,084	83,738	81,277	89,275	95,126	88,958
	<i>Cp 2</i>	68,368	85,192	85,861	82,437	90,636	94,142
	<i>Cp 3</i>	70,892	89,264	83,016	85,371	99,767	94,067
	<i>Cp 4</i>	78,455	76,099	83,728	84,715	96,333	99,554
	<i>Cp 5</i>	82,903	83,787	84,146	84,75	95,422	94,728
	<i>Cp 6</i>	72,754	85,121	85,614	84,852	97,014	96,886
	<i>Cp 7</i>	76,489	89,296	80,784	85,705	102,98	79,49
	<i>Cp 8</i>	77,647	93,685	81,93	86,311	94,029	88,847
	<i>Cp 9</i>	77,926	78,457	80,887	85,458	90,581	88,274
	<i>Cp 10</i>	75,889	84,068	81,927	85,572	96,328	105,14
	<i>Cp 11</i>	81,34	85,022	82,034	84,774	94,603	81,663
	<i>Cp 12</i>	75,586	93,29	88,685	85,739	89,527	83,942
	<i>Moyenne</i>	75,694	85,585	83,324	85,413	95,195	91,307
<i>CV</i>	5,8785	6,1294	2,8835	1,8154	4,0479	8,2584	
30min	<i>Cp 1</i>	83,941	91,202	86,072	85,706	99,451	91,934
	<i>Cp 2</i>	83,254	85,343	85,765	86,203	92,489	90,757
	<i>Cp 3</i>	76,252	86,057	91,861	92,161	91,88	96,385
	<i>Cp 4</i>	79,581	85,835	84,91	85,257	92,829	98,369
	<i>Cp 5</i>	104,76	88,374	89,623	88,542	95,759	99,621
	<i>Cp 6</i>	75,909	85,795	85,645	88,256	94,66	95,671
	<i>Cp 7</i>	77,069	86,091	84,663	88,728	102,26	91,061
	<i>Cp 8</i>	78,238	90,268	79,451	90,771	95,349	102,52
	<i>Cp 9</i>	74,203	89,527	82,817	86,268	93,859	92,24
	<i>Cp 10</i>	81,958	84,208	89,329	90,153	97,103	115,71
	<i>Cp 11</i>	80,926	88,313	85,667	87,918	99,066	105,24
	<i>Cp 12</i>	79,951	80,052	82,9	85,252	96,216	115,53
	<i>Moyenne</i>	81,337	86,755	85,725	87,935	95,91	99,586
<i>CV</i>	9,797	3,492	3,9096	2,5896	3,2651	8,8	

Pvt : prélèvement

1.4. Profils de dissolution du produit test "Générique 1" et de la référence dans les 3 milieux de dissolution

8.1.1. Milieu de pH 1,2

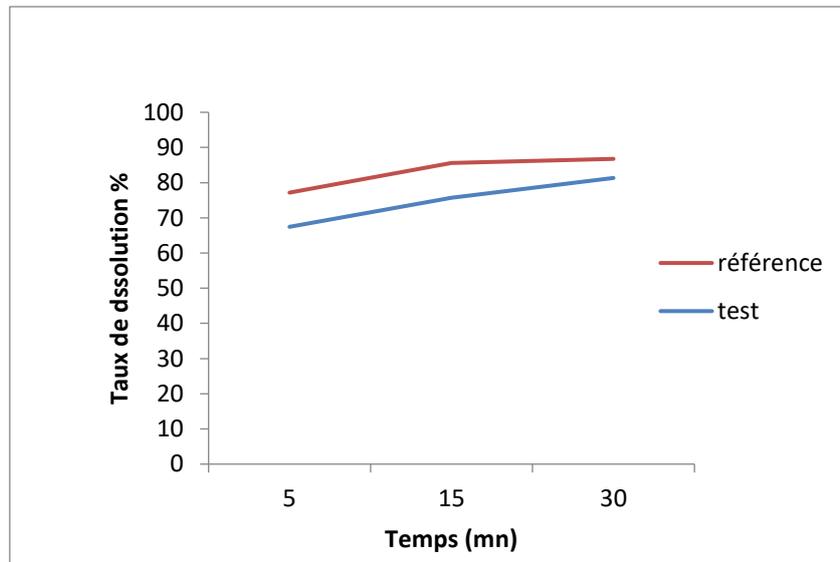


Figure n°18 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 1" dans le milieu de dissolution **pH=1,2**

8.1.2. Milieu de pH 4,5

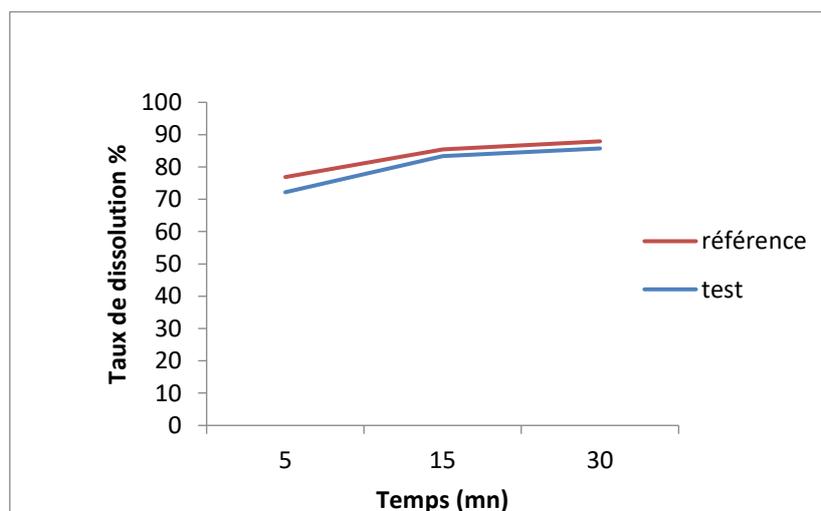


Figure n°19 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 1" dans le milieu de dissolution de **pH=4,5**

8.1.3. Milieu de pH 6,8

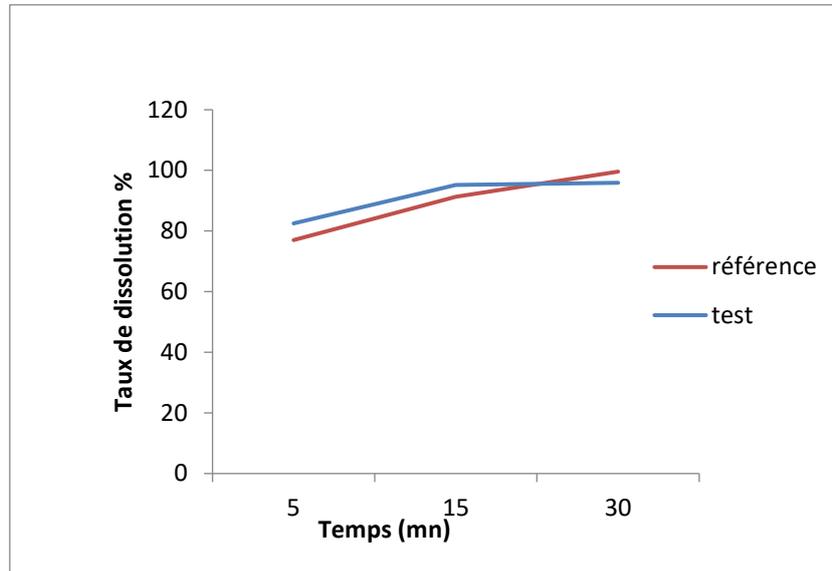


Figure n°20 : Profils de dissolution du principe actif et du "Générique 1" dans le milieu de dissolution de pH= 6,8

1.5. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 1"

Rappelons-le, le Paracétamol est un principe actif de classe I dans le système de classification biopharmaceutique (BCS). Il est caractérisé donc, par sa forte solubilité et sa forte perméabilité.

1.5.1. Milieu de pH 1,2

La valeur du recouvrement (**99,34 %**) est comprise dans l'intervalle [**98-102**]% ce qui permet de s'assurer de la bonne préparation de nos standards.

Le CV du standard 2 est $< 2\%$ donc la performance du système est vérifiée.

Selon les recommandations de la FDA et de l'USP :

- Le taux de dissolution moyen du produit de référence (**85,58 %**) est supérieur à **85%** en **15mn**, ce qui le classe comme produit à dissolution **très rapide**. par contre celui du produit test "Générique 1" (**81,33 %**) en **30mn** est inférieure à **85%**. La comparaison des profils de dissolution s'avère donc nécessaire et le calcul du " f_2 " est recommandé ;
- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité " f_2 ") ;

- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici ;
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **67,76** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 1**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 1,2.

1.5.2. Milieu de pH 4,5

La valeur du recouvrement (**99,43%**) est comprise dans l'intervalle [98-102]% ce qui permet de s'assurer de la bonne préparation de nos standards.

Selon les recommandations de la FDA et de l'USP :

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 1**" (**85,72%**) est supérieur à **85%** en **30mn**, ce qui le classe comme produit à dissolution **rapide**, et du produit de référence (**85,41%**) est supérieur à 85% en **15mn**. Toutefois, pour comparer les profils de dissolution le calcul du " f_2 " est recommandé quand même ;
- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité " f_2 ") ;
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% dans le premier point de prélèvement (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), condition respecté dans ce cas ;
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **86,05** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 1**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 4,5.

1.5.3. Milieu de pH 6,8

La valeur du recouvrement (**99,01 %**) est comprise dans l'intervalle [98-102]% ce qui permet de s'assurer de la bonne préparation de nos standards.

Selon les recommandations de la FDA et de l'USP :

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 1**" (**95,19 %**) et du produit de référence (**91,30 %**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide**. A cet effet, le calcul du " f_2 " n'est pas recommandé et les deux produits sont considérés d'emblée **similaires**.
- Donc le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 1**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 6,8.

1.6. Conclusion de l'étude cinétique du produit "Générique 1"

Les profils de dissolution du produit "Générique 1" et du "Doliprane® France" sont similaires dans les 03 milieux de dissolution. Le Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, le "Générique 1" est éligible à une exonération des études de bioéquivalence.

2. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "GÉNÉRIQUE 2"

2.1. Présentation du produit

Tableau n°08 : Identification du produit "Générique 2"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACETAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Amidon de maïs, stéarate de magnésium
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 1000 mg	Comprimés 1000 mg
<i>N° Lot</i>	AV266	C LE : 032
<i>Analyste</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	02/2019	

2.2. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%

Tableau n°09 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 2" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

<i>Temps De Pvt</i>		<i>pH 1,2</i>		<i>pH 4,5</i>		<i>pH 6,8</i>	
		<i>Générique 2</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 2</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 2</i>	<i>Référence</i>
		<i>Cp 1</i>	60,593	80,747	64,492	77,234	76,583
<i>Cp 2</i>	49,076	82,055	60,461	82,045	76,44	78,579	
<i>Cp 3</i>	58,499	83,364	53,57	76,974	77,438	84,712	
<i>Cp 4</i>	61,247	76,428	37,707	76,454	73,731	78,009	
<i>Cp 5</i>	52,086	73,418	38,617	79,575	78,579	80,005	

5 min	<i>Cp 6</i>	53,264	75,643	60,981	77,104	82,002	81,717
	<i>Cp 7</i>	64,126	74,465	66,702	71,903	82,858	69,167
	<i>Cp 8</i>	51,039	69,099	49,929	79,705	75,584	77,011
	<i>Cp 9</i>	43,841	76,559	60,721	73,074	91,129	76,725
	<i>Cp 10</i>	55,227	75,119	57,471	83,345	90,274	80,005
	<i>Cp 11</i>	56,798	78,522	57,341	70,083	85,567	72,162
	<i>Cp 12</i>	64,519	80,616	60,721	75,024	86,28	71,877
	<i>Moyenne</i>	55,86	77,17	55,726	76,877	81,372	77,011
	<i>CV</i>	11,292	5,2814	16,752	5,1584	7,234	5,8395
15min	<i>Cp 1</i>	81,289	83,738	86,793	89,275	92,551	88,958
	<i>Cp 2</i>	91,5	85,192	89,088	82,437	95,544	94,142
	<i>Cp 3</i>	85,715	89,264	85,111	85,371	97,552	94,067
	<i>Cp 4</i>	88,625	76,099	78,173	84,715	94,658	99,554
	<i>Cp 5</i>	88,262	83,787	80,264	84,75	92,43	94,728
	<i>Cp 6</i>	81,208	85,121	82,073	84,852	96,176	96,886
	<i>Cp 7</i>	81,852	89,296	81,226	85,705	89,625	79,49
	<i>Cp 8</i>	77,911	93,685	78,699	86,311	94,108	88,847
	<i>Cp 9</i>	82,673	78,457	84,02	85,458	92,855	88,274
	<i>Cp 10</i>	81,23	84,068	89,965	85,572	95,412	105,14
	<i>Cp 11</i>	83,341	85,022	80,212	84,774	99,068	81,663
	<i>Cp 12</i>	79,239	93,29	85,71	85,739	94,084	83,942
	<i>Moyenne</i>	83,57	85,585	83,445	85,413	94,505	91,307
<i>CV</i>	4,9192	6,1294	4,7318	1,8154	2,6657	8,2584	
30min	<i>Cp 1</i>	88,598	91,202	104	85,706	96,564	91,934
	<i>Cp 2</i>	90,94	85,343	86,69	86,203	102,16	90,757
	<i>Cp 3</i>	89,932	86,057	90,341	92,161	105,61	96,385
	<i>Cp 4</i>	100,73	85,835	86,969	85,257	100,69	98,369
	<i>Cp 5</i>	89,236	88,374	82,841	88,542	103,86	99,621
	<i>Cp 6</i>	95,845	85,795	100,27	88,256	105,08	95,671
	<i>Cp 7</i>	87,727	86,091	87,321	88,728	92,18	91,061

<i>Cp 8</i>	85,314	90,268	87,889	90,771	97,284	102,52
<i>Cp 9</i>	88,952	89,527	91,057	86,268	95,301	92,24
<i>Cp 10</i>	86,051	84,208	90,828	90,153	92,326	115,71
<i>Cp 11</i>	88,317	88,313	87,987	87,918	99,017	105,24
<i>Cp 12</i>	87,309	80,052	88,346	85,252	90,983	115,53
<i>Moyenne</i>	89,912	86,755	90,378	87,935	98,421	99,586
<i>CV</i>	4,8183	3,492	6,6013	2,5896	5,2258	8,8

2.3. Profils de dissolution du produit test "Générique 2" et de référence dans les 3 milieux de dissolution

2.3.1. Milieu de pH 1,2

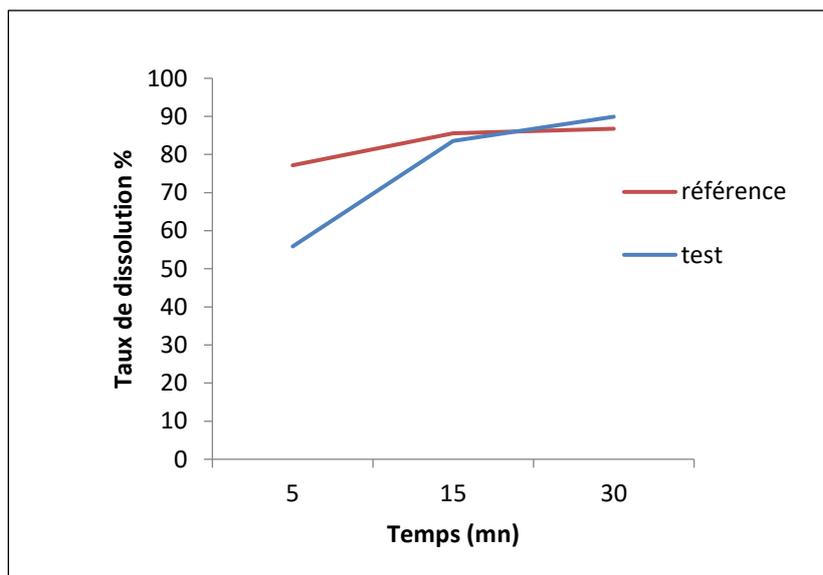


Figure n°21 : Profils de dissolution du principe actif et du "Générique 2" dans le milieu de dissolution de pH=1,2

2.3.2. Milieu de pH 4,5

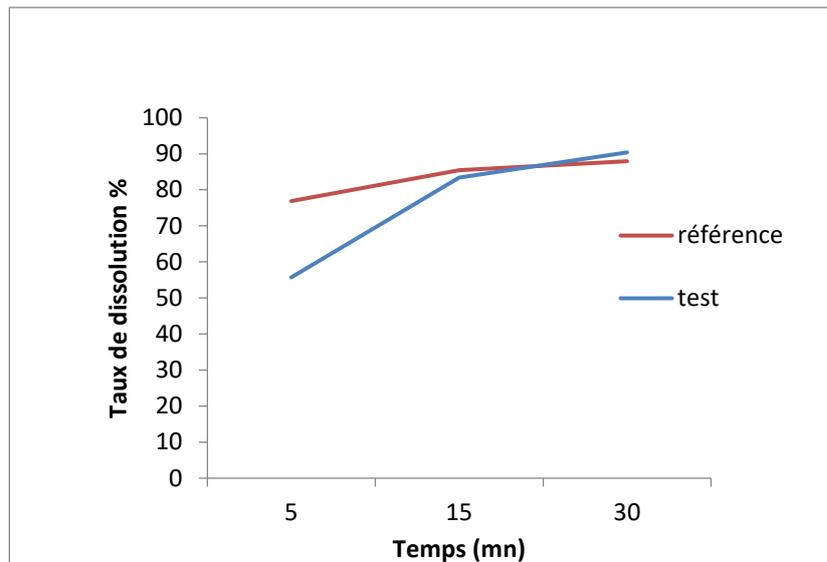


Figure n°22 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 2" dans le milieu de dissolution de **pH=4,5**

2.3.3. Milieu de pH 6,8

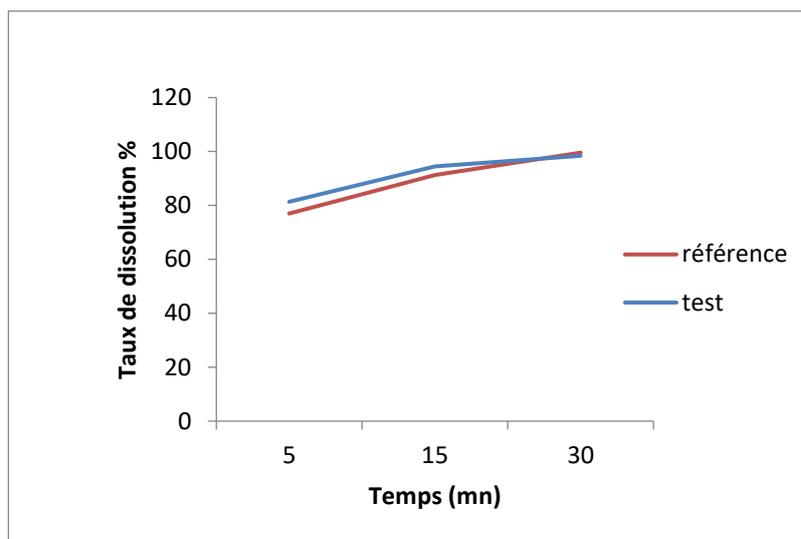


Figure n°23 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 2" dans le milieu de dissolution de **pH=6,8**

2.4. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 2"

2.4.1. Milieu de pH 1,2

- Le produit test "Générique 2" se dissout à **83,57%** en **15mn** et à **89,91%** en **30mn** (>85%), il présente donc une dissolution **rapide**. Le produit de référence, pour rappel, a une

dissolution **très rapide** dans ce milieu. Pour comparer les deux profils, on calcule le facteur de similarité " f_2 " après vérification des conditions d'acceptation.

- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteur de similarité " f_2 ").
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici.
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **59,94** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps **Doliprane® France et le "Générique 2"** sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 1,2.

2.4.2. Milieu de pH 4,5

- Le produit test "**Générique 2**" a une dissolution de (**83,44%**) en **15mn** et de (**90,37%**) en **30mn** (>85%), il présente donc une dissolution **rapide**. Le produit de référence, pour rappel, à une dissolution très rapide dans ce milieu. Pour comparer les deux profils, on calcule le facteur de similarité " f_2 " après vérification des conditions d'acceptation.
- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité f_2).
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici.
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **60,19** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps **Doliprane® France et le "Générique 2"** sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 4,5.

2.4.3. Milieu de pH 6,8

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 2**" (**94,50 %**) et du produit de référence (**91,30 %**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide**. Donc les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** (le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire).
- De ce fait le princeps **Doliprane® France et le "Générique 2"** sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 6,8.

2.5. Conclusion de l'étude cinétique du produit "Générique 2"

Les profils de dissolution du produit " **Générique 2**" et du "**Doliprane® France**" sont similaires dans les 03 milieux de dissolution. Le Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, le "**Générique 2**" est éligible à une exonération des études de bioéquivalence.

3. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT " GÉNÉRIQUE 3"

3.1. Présentation du produit

Tableau n° 10 : Identification du produit "**Générique 3**"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACÉTAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Non disponible
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 1000 mg	Comprimés 1000 mg
<i>N° Lot</i>	AV 266	7M576
<i>Analyste</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	03/2019	

3.2. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%:

Tableau n°11 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "**Générique 3**" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

<i>Temps De Pvt</i>		<i>pH 1,2</i>		<i>pH 4,5</i>		<i>pH 6,8</i>	
		<i>Générique 3</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 3</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 3</i>	<i>Référence</i>
	<i>Cp 1</i>	81,715	80,747	89,457	77,234	93,126	74,158
	<i>Cp 2</i>	84,228	82,055	63,972	82,045	91,414	78,579
	<i>Cp 3</i>	77,868	83,364	80,745	76,974	86,993	84,712
	<i>Cp 4</i>	81,257	76,428	75,934	76,454	97,404	78,009
	<i>Cp 5</i>	81,349	73,418	79,315	79,575	90,131	80,005
	<i>Cp 6</i>	81,702	75,643	77,754	77,104	100,11	81,717
	<i>Cp 7</i>	75,957	74,465	74,764	71,903	87,564	69,167

	<i>Cp 8</i>	80,106	69,099	81,525	79,705	94,124	77,011
	<i>Cp 9</i>	87,447	76,559	80,225	73,074	91,7	76,725
	<i>Cp 10</i>	80,472	75,119	73,724	83,345	102,25	80,005
	<i>Cp 11</i>	76,441	78,522	74,114	70,083	89,846	72,162
	<i>Cp 12</i>	85,942	80,616	77,754	75,024	96,976	71,877
	<i>Moyenne</i>	81,207	77,17	77,44	76,877	93,47	77,011
	<i>CV</i>	4,3011	5,2814	7,7789	5,1584	5,182	5,8395
15 min	<i>Cp 1</i>	96,181	83,738	90,451	89,275	97,298	88,958
	<i>Cp 2</i>	111,34	85,192	91,468	82,437	106,98	94,142
	<i>Cp 3</i>	102,77	89,264	91,524	85,371	118,76	94,067
	<i>Cp 4</i>	107,56	76,099	94,331	84,715	104,48	99,554
	<i>Cp 5</i>	108,48	83,787	93,068	84,75	103,68	94,728
	<i>Cp 6</i>	107,49	85,121	95,391	84,852	104,51	96,886
	<i>Cp 7</i>	95,869	89,296	91,197	85,705	105,51	79,49
	<i>Cp 8</i>	115,13	93,685	90,883	86,311	116,56	88,847
	<i>Cp 9</i>	108,05	78,457	91,518	85,458	107,55	88,274
	<i>Cp 10</i>	94,623	84,068	97,687	85,572	98,112	105,14
	<i>Cp 11</i>	117,38	85,022	89,89	84,774	103,25	81,663
	<i>Cp 12</i>	89,515	93,29	88,89	85,739	107,18	83,942
	<i>Moyenne</i>	104,53	85,585	92,192	85,413	106,16	91,307
<i>CV</i>	8,3647	6,1294	2,7194	1,8154	5,9211	8,2584	
30 min	<i>Cp 1</i>	93,733	91,202	93,655	85,706	105,07	91,934
	<i>Cp 2</i>	119,11	85,343	93,646	86,203	106,3	90,757
	<i>Cp 3</i>	114,77	86,057	93,311	92,161	104,81	96,385
	<i>Cp 4</i>	112,27	85,835	91,599	85,257	104,2	98,369
	<i>Cp 5</i>	110,8	88,374	92,012	88,542	116,8	99,621
	<i>Cp 6</i>	107,02	85,795	92,801	88,256	104,94	95,671
	<i>Cp 7</i>	93,142	86,091	89,861	88,728	106,38	91,061
	<i>Cp 8</i>	114,3	90,268	95,393	90,771	106,15	102,52
	<i>Cp 9</i>	112,62	89,527	94,866	86,268	104,74	92,24
	<i>Cp 10</i>	109,17	84,208	95,383	90,153	105,04	115,71
	<i>Cp 11</i>	129,49	88,313	92,05	87,918	105,81	105,24

<i>Cp 12</i>	116,84	80,052	95,849	85,252	115,63	115,53
<i>Moyenne</i>	111,11	86,755	93,369	87,935	107,16	99,586
<i>CV</i>	9,0304	3,492	1,9388	2,5896	4,0076	8,8

3.3. Profils de dissolution du produit test "Générique 3" et de référence dans les 3 milieux dissolution

1.1.1. Milieu de pH 1,2

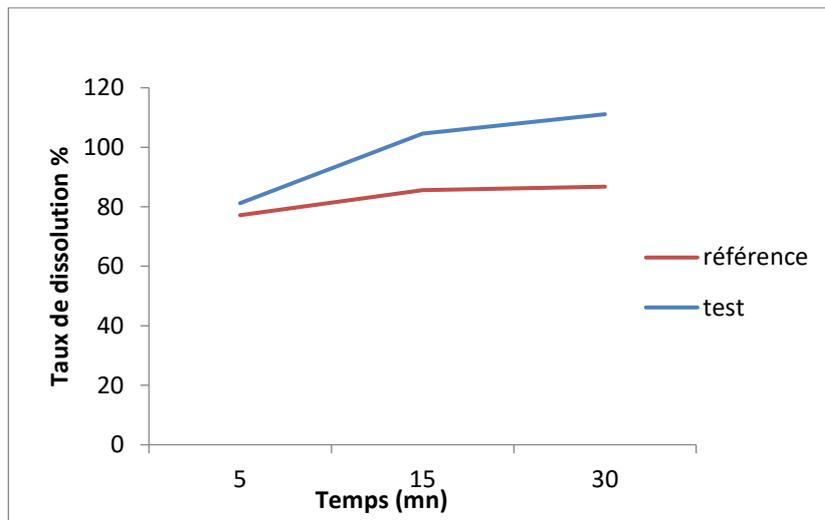


Figure n°24 : Profils de dissolution du principe actif et du "Générique 3" dans le milieu de dissolution de **pH=1,2**

1.1.2. Milieu de pH 4,5

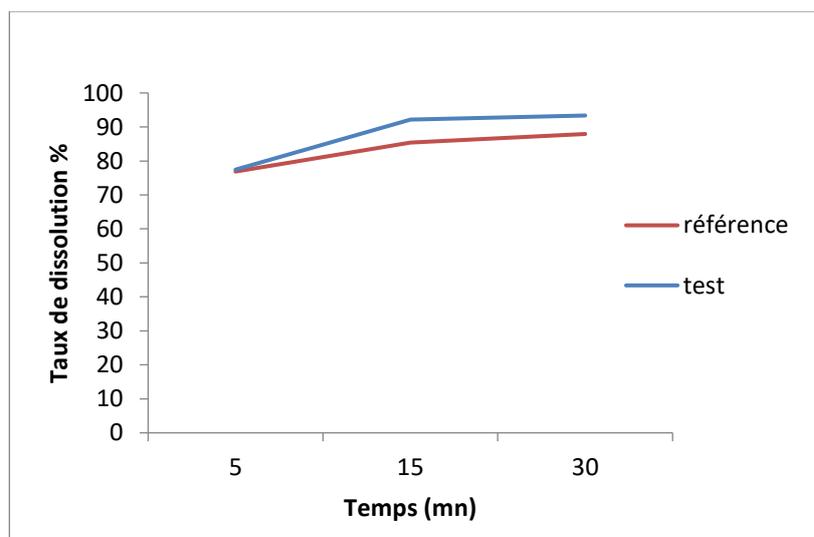


Figure n°25 : Profils de dissolution du principe actif et du "Générique 3" dans le milieu de dissolution de **pH=4,5**

1.1.3. Milieu de pH 6,8

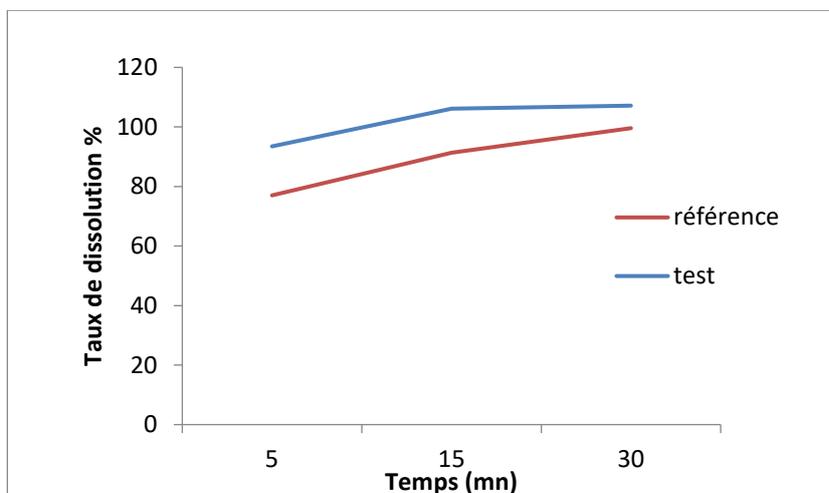


Figure n°26 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 3" dans le milieu de dissolution de pH=6,8

3.4. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 3"

3.4.1. Milieu de pH 1,2

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 3**" (**104,53 %**) et du produit de référence (**85,58 %**) sont supérieurs à 85% en **15mn**. Les deux produits présentent une dissolution **très rapide** dans ce milieu, leurs profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** et le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire.
- Ceci dit, le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 3**" sont **similaires** dans le milieu à pH 1,2.

3.4.2. Milieu de pH 4,5

- Les taux de dissolution moyens du produit test "**Générique 3**" (**92,19%**) et du produit de référence (**85,41 %**) sont supérieurs à **85% en 15 mn**, de cette manière ils sont classés comme produits à dissolution **très rapide**. Donc les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** (le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire).
- Ainsi le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 3**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 4,5.

3.4.3. Milieu de pH 6,8

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 3**" (**106,15 %**) et du produit de référence (**91,30 %**) sont supérieurs à 85% **en 15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide**. Donc les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** (le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire).
- Ainsi, le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 3**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 6,8.

3.5. Conclusion de l'étude cinétique du produit "**Générique 3**"

Les profils de dissolution du produit "**Générique 3**" et du "**Doliprane® France**" sont similaires dans les 03 milieux de dissolution. Le Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, le "**Générique 3**" est éligible à une exonération des études de bioéquivalence.

4. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "**GÉNÉRIQUE 4**"

4.1. Présentation du produit

Tableau n°12 : Identification du produit "**Générique 4**"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACETAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Non disponible
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 1000 mg	Comprimés 1000 mg
<i>N° Lot</i>	AV266	134
<i>Analyste</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	03/2019	

4.2. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%

Tableau n°13 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "**Générique 4**" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

Temps De Pvt		pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
		Générique 4	Référence	Générique 4	Référence	Générique 4	Référence
5 Min	<i>Cp 1</i>	73,287	80,747	65,662	77,234	80,148	74,158
	<i>Cp 2</i>	78,522	82,055	71,643	82,045	77,153	78,579
	<i>Cp 3</i>	79,307	83,364	72,553	76,974	85,995	84,712
	<i>Cp 4</i>	72,895	76,428	63,972	76,454	81,717	78,009
	<i>Cp 5</i>	74,596	73,418	55,26	79,575	81,004	80,005
	<i>Cp6</i>	78,129	75,643	54,35	77,104	99,258	81,717
	<i>Cp 7</i>	77,737	74,465	74,374	71,903	77,724	69,167
	<i>Cp 8</i>	74,203	69,099	57,211	79,705	88,134	77,011
	<i>Cp 9</i>	80,092	76,559	56,691	73,074	71,164	76,725
	<i>Cp 10</i>	73,942	75,119	67,613	83,345	72,447	80,005
	<i>Cp 11</i>	63,079	78,522	72,033	70,083	78,865	72,162
	<i>Cp 12</i>	74,989	80,616	74,894	75,024	73,873	71,877
	<i>Moyenne</i>	75,065	77,17	65,521	76,877	80,623	77,011
<i>CV</i>	6,0318	5,2814	11,995	5,1584	9,6043	5,8395	
15 min	<i>Cp 1</i>	89,413	83,738	86,806	89,275	98,437	88,958
	<i>Cp 2</i>	92,351	85,192	89,212	82,437	97,548	94,142
	<i>Cp 3</i>	91,574	89,264	89,093	85,371	94,224	94,067
	<i>Cp 4</i>	89,016	76,099	90,948	84,715	86,19	99,554
	<i>Cp 5</i>	82,492	83,787	92,671	84,75	96,022	94,728
	<i>Cp 6</i>	87,242	85,121	90,451	84,852	91,519	96,886
	<i>Cp 7</i>	95,614	89,296	90,933	85,705	97,983	79,49
	<i>Cp 8</i>	97,668	93,685	95,293	86,311	82,411	88,847
	<i>Cp 9</i>	82,553	78,457	84,756	85,458	89,638	88,274
	<i>Cp 10</i>	68,612	84,068	87,217	85,572	90,651	105,14
	<i>Cp 11</i>	79,485	85,022	90,777	84,774	89,011	81,663
	<i>Cp 12</i>	84,852	93,29	91,589	85,739	99,651	83,942
	<i>Moyenne</i>	86,739	85,585	89,979	85,413	92,774	91,307
<i>CV</i>	9,1044	6,1294	3,1281	1,8154	5,8388	8,2584	

30 min	<i>Cp 1</i>	98,381	91,202	94,523	85,706	89,11	91,934
	<i>Cp 2</i>	97,424	85,343	90,715	86,203	91,207	90,757
	<i>Cp 3</i>	97,031	86,057	94,754	92,161	92,123	96,385
	<i>Cp 4</i>	93,399	85,835	88,57	85,257	97,976	98,369
	<i>Cp 5</i>	94,523	88,374	96,554	88,542	101,22	99,621
	<i>Cp 6</i>	85,061	85,795	91,189	88,256	91,098	95,671
	<i>Cp 7</i>	96,536	86,091	98,045	88,728	93,928	91,061
	<i>Cp 8</i>	97,174	90,268	91,144	90,771	93,299	102,52
	<i>Cp 9</i>	95,631	89,527	86,99	86,268	99,467	92,24
	<i>Cp 10</i>	86,248	84,208	89,608	90,153	93,218	115,71
	<i>Cp 11</i>	90,306	88,313	92,687	87,918	91,844	105,24
	<i>Cp 12</i>	100,97	80,052	93,638	85,252	91,765	115,53
	<i>Moyenne</i>	94,39	86,755	92,368	87,935	93,854	99,586
<i>CV</i>	5,1532	3,492	3,5518	2,5896	3,9596	8,8	

4.3. Profils de dissolution du produit test "Générique 4" et de référence dans les 3 milieux dissolution

1.1.1. Milieu de pH 1,2

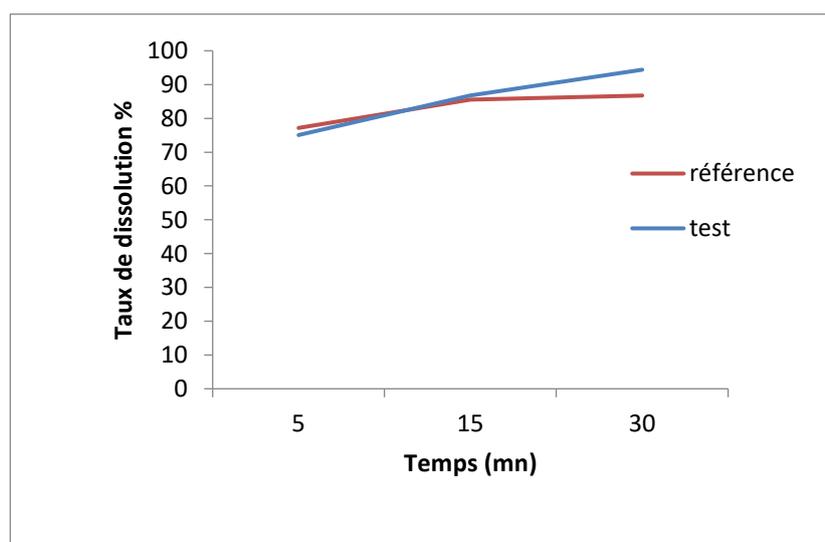


Figure n°27 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 4" dans le milieu de dissolution de pH=1,2

1.1.2. Milieu de pH 4,5

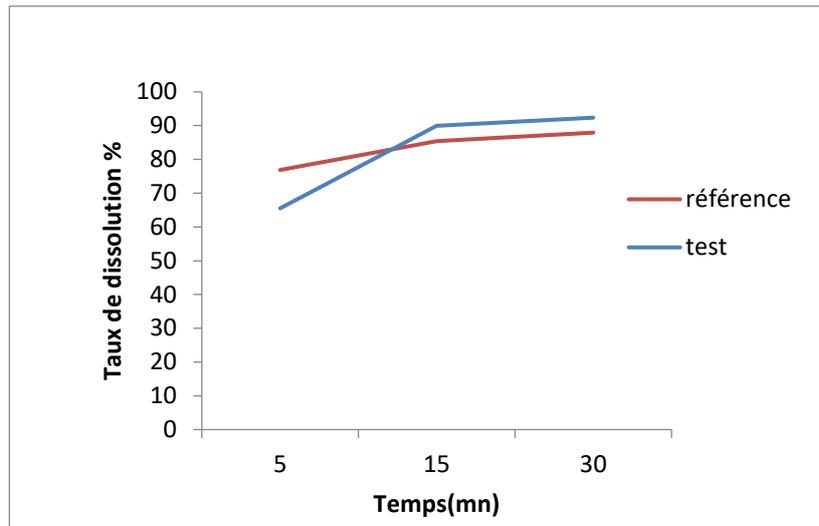


Figure n°28 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 4" dans le milieu de dissolution de pH=4,5

1.1.3. Milieu de pH 6,8

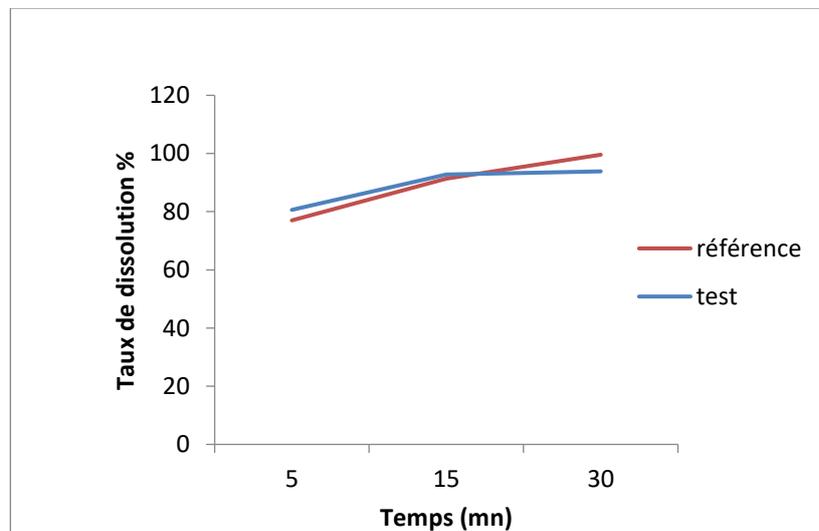


Figure n°29 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 4" dans le milieu de dissolution de pH=6,8

4.4. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 4"

4.4.1. Milieu de pH 1,2

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 4**" (**86,73%**) et du produit de référence (**85,58%**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide** et sont directement considérés comme **similaires** sans avoir recours au calcul du "**f₂**"
- Ainsi le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 4**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 1,2.

4.4.2. Milieu de pH 4,5

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 4**" (**89,97%**) comme celui de référence (**85,41%**) sont **supérieur** à 85% en **15mn**. Donc ils sont classés comme produits à dissolution **très rapide** et sont directement considérés comme **similaires** sans avoir recours au calcul du "**f₂**".
- Ainsi, le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 4**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 4,5.

4.4.3. Milieu de pH 6,8

- Le taux de dissolution moyen, du produit test "**Générique 4**" (**92,77 %**) est **supérieur** à 85% en **15mn**, et comme celui du produit de référence l'est aussi, ils sont donc classés comme **produits à dissolution très rapide**. A cet effet, le calcul de "**f₂**" n'est pas recommandé et les deux produits sont considérés **d'emblée similaires**.
- Ainsi le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 4**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 6,8.

4.5. Conclusion de l'étude cinétique du produit "**Générique 4**"

Les profils de dissolution du produit "**Générique 4**" et du **Doliprane® France** sont similaires dans les 03 milieux de dissolution. Le Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, le "**Générique 4**" est **éligible à une exonération** des études de bioéquivalence.

5. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT "**GÉNÉRIQUE 5**"

5.1. Présentation du produit

Tableau n°14 : Identification du produit "**Générique 5**"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACÉTAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Amidon pré-gélatinisé, carboxyméthyl amidon sodique, acide stéarique
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 1000 mg	Comprimés 1000 mg
<i>N° Lot</i>	AV266	M26017P
<i>Analyste</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	04/2019	

5.2. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%

Tableau n° 15 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 5" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

<i>Temps De Pvt</i>		<i>pH 1,2</i>		<i>pH 4,5</i>		<i>pH 6,8</i>	
		<i>Générique 5</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 5</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 5</i>	<i>Référence</i>
5 min	<i>Cp 1</i>	56,536	80,747	63,192	77,234	69,452	74,158
	<i>Cp 2</i>	70,67	82,055	63,322	82,045	71,734	78,579
	<i>Cp 3</i>	60,855	83,364	70,473	76,974	69,88	84,712
	<i>Cp 4</i>	63,341	76,428	65,662	76,454	69,452	78,009
	<i>Cp 5</i>	64,257	73,418	56,3	79,575	71,164	80,005
	<i>Cp 6</i>	56,928	75,643	62,022	77,104	75,299	81,717
	<i>Cp 7</i>	62,687	74,465	57,341	71,903	67,17	69,167
	<i>Cp 8</i>	65,566	69,099	61,761	79,705	73,445	77,011
	<i>Cp 9</i>	63,865	76,559	66,442	73,074	64,033	76,725
	<i>Cp 10</i>	73,025	75,119	65,012	83,345	66,743	80,005
	<i>Cp 11</i>	56,536	78,522	68,913	70,083	81,859	72,162
	<i>Cp 12</i>	69,754	80,616	72,683	75,024	69,88	71,877
		<i>Moyenne</i>	63,668	77,17	64,427	76,877	70,843
	<i>CV</i>	8,6515	5,2814	7,5848	5,1584	6,4728	5,8395
	<i>Cp 1</i>	84,908	83,738	86,908	89,275	96,465	88,958

15 min	<i>Cp 2</i>	91,74	85,192	87,17	82,437	98,201	94,142
	<i>Cp 3</i>	84,564	89,264	89,199	85,371	96,469	94,067
	<i>Cp 4</i>	82,236	76,099	85,505	84,715	94,611	99,554
	<i>Cp 5</i>	81,068	83,787	78,64	84,75	95,343	94,728
	<i>Cp 6</i>	80,987	85,121	84,165	84,852	96,102	96,886
	<i>Cp 7</i>	83,537	89,296	94,254	85,705	110,42	79,49
	<i>Cp 8</i>	90,636	93,685	92,353	86,311	97,65	88,847
	<i>Cp 9</i>	65,098	78,457	95,006	85,458	97,26	88,274
	<i>Cp 10</i>	78,679	84,068	91,739	85,572	97,861	105,14
	<i>Cp 11</i>	84,778	85,022	91,002	84,774	98,456	81,663
	<i>Cp 12</i>	84,27	93,29	90,524	85,739	103,74	83,942
	<i>Moyenne</i>	82,708	85,585	88,872	85,413	98,548	91,307
	<i>CV</i>	8,089	6,1294	5,2477	1,8154	4,4474	8,2584
30 min	<i>Cp 1</i>	87,546	91,202	88,256	85,706	105,37	91,934
	<i>Cp 2</i>	91,965	85,343	85,66	86,203	99,854	90,757
	<i>Cp 3</i>	90,731	86,057	91,222	92,161	104,66	96,385
	<i>Cp 4</i>	94,658	85,835	86,967	85,257	100,93	98,369
	<i>Cp 5</i>	91,514	88,374	85,618	88,542	103,24	99,621
	<i>Cp 6</i>	93,265	85,795	89,903	88,256	104,29	95,671
	<i>Cp 7</i>	101,47	86,091	95,555	88,728	120,33	91,061
	<i>Cp 8</i>	97,393	90,268	95,582	90,771	122,4	102,52
	<i>Cp 9</i>	93,819	89,527	93,973	86,268	121,15	92,24
	<i>Cp 10</i>	93,286	84,208	95,221	90,153	126,75	115,71
	<i>Cp 11</i>	93,565	88,313	94,085	87,918	128,35	105,24
	<i>Cp 12</i>	92,396	80,052	94,382	85,252	123,57	115,53
	<i>Moyenne</i>	93,467	86,755	91,369	87,935	113,41	99,586
<i>CV</i>	3,6902	3,492	4,3057	2,5896	9,8053	8,8	

5.3. Profils de dissolution du produit test "Générique 5" et de référence dans les 3 milieux dissolution

8.1.1. Milieu de pH 1,2

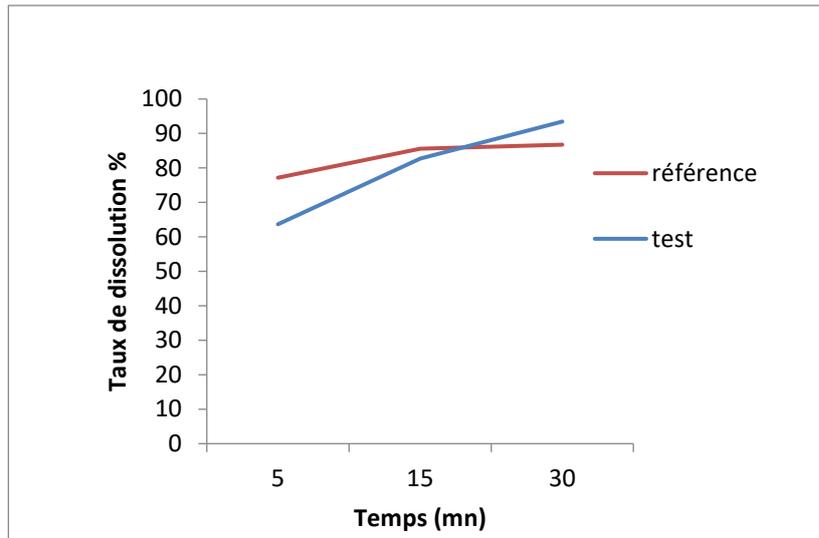


Figure n°30 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 5" dans le milieu de dissolution de **pH=1,2**

8.1.2. Milieu de pH 4,5

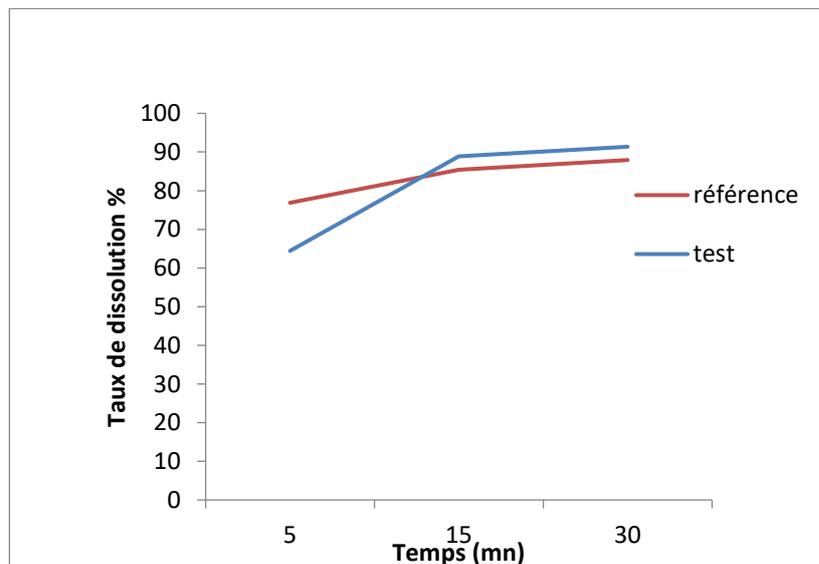


Figure n°31 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 5" dans le milieu de dissolution de **pH=4,5**

8.1.3. Milieu de pH 6,8

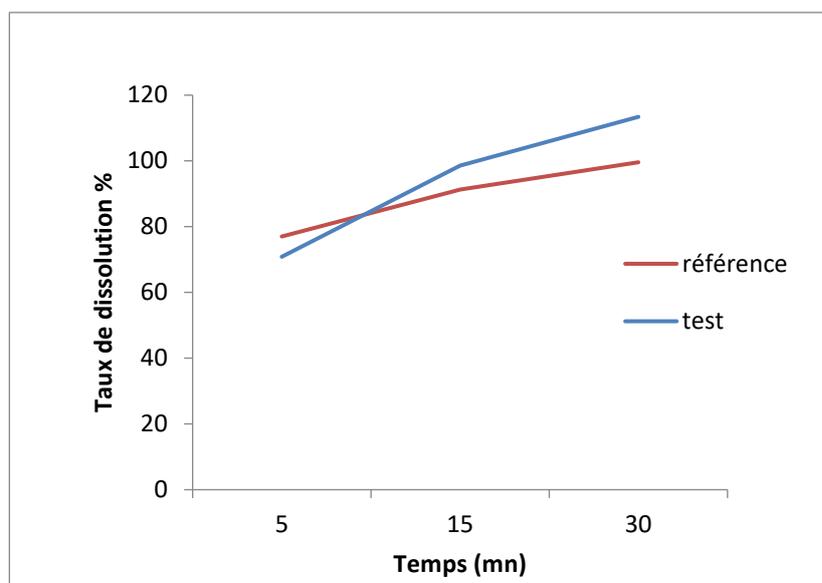


Figure n°32 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 5" dans le milieu de dissolution de pH=6,8

5.4. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 5"

5.4.1. Milieu de pH 1,2

- Le taux de dissolution moyen, du produit test "Générique 5" (93,46%) en 30mn est **supérieur à 85%**, donc c'est un produit à dissolution **rapide** ; **par contre**, comme c'est mentionné précédemment, **le produit de référence** présente une dissolution **très rapide** dans ce milieu. A cet effet, la comparaison des profils de dissolution s'avère nécessaire et le calcul du " f_2 " est recommandé.
- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité " f_2 ").
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici.
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **67,13** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps **Doliprane® France** et le "Générique 5" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 1,2.

5.4.2. Milieu de pH 4,5

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "Générique 5" (88,87%) et du produit de référence (85,41%) sont **supérieurs à 85%** en 15mn, ce qui les classe comme

produits à dissolution **très rapide**. Donc, les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** (le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire).

- De cette façon le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 5**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 4,5.

5.4.3. Milieu de pH 6,8

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 5**" (**98,54%**) et du produit de référence (**91,30%**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide**. Donc, les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** sans avoir recours au calcul du " f_2 ".
- Ainsi le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 5**" sont considérés comme similaires dans le milieu à pH 6,8.

5.5. Conclusion de l'étude cinétique du produit "Générique 5"

Les profils de dissolution du produit "**Générique 5**" et du "**Doliprane® France**" sont similaires dans les 03 milieux de dissolution. Le Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, "**Générique 5**" est **éligible à une exonération** des études de bioéquivalence.

6. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT " GÉNÉRIQUE 6"

6.1. Présentation du produit

Tableau n°16 : Identification du produit "Générique 6"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACÉTAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Povidone K30, carboxyméthyl amidon sodique, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 1000 mg	Comprimés 1000 mg
<i>N° Lot</i>	AV266	173
<i>Analyse</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	04/2019	

6.2. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%

Tableau n°17 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 6" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

Temps De Pvt		pH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
		Générique 6	Référence	Générique 6	Référence	Générique 6	Référence
5 min	<i>Cp 1</i>	58,63	80,747	69,823	77,234	49,486	74,158
	<i>Cp 2</i>	20,023	82,055	60,201	82,045	87,279	78,579
	<i>Cp 3</i>	5,1039	83,364	35,887	76,974	40,074	84,712
	<i>Cp 4</i>	32,979	76,428	13,523	76,454	80,148	78,009
	<i>Cp 5</i>	44,627	73,418	70,473	79,575	77,724	80,005
	<i>Cp 6</i>	34,419	75,643	62,022	77,104	80,576	81,717
	<i>Cp 7</i>	48,029	74,465	79,835	71,903	21,962	69,167
	<i>Cp 8</i>	50,385	69,099	48,239	79,705	81,717	77,011
	<i>Cp 9</i>	21,855	76,559	72,683	73,074	52,339	76,725
	<i>Cp 10</i>	47,768	75,119	69,173	83,345	79,15	80,005
	<i>Cp 11</i>	52,479	78,522	73,724	70,083	50,913	72,162
	<i>Cp 12</i>	70,015	80,616	77,754	75,024	81,146	71,877
	<i>Moyenne</i>	40,526	77,17	61,111	76,877	65,209	77,011
<i>CV</i>	45,139	5,2814	32,041	5,1584	32,508	5,8395	
15 min	<i>Cp 1</i>	79,173	83,738	90,102	89,275	102,37	88,958
	<i>Cp 2</i>	68,537	85,192	91,426	82,437	102,22	94,142
	<i>Cp 3</i>	20,603	89,264	77,893	85,371	93,571	94,067
	<i>Cp 4</i>	72,868	76,099	39,418	84,715	101	99,554
	<i>Cp 5</i>	78,756	83,787	78,017	84,75	98,696	94,728
	<i>Cp 6</i>	77,334	85,121	88,195	84,852	99,726	96,886
	<i>Cp 7</i>	79,71	89,296	93,334	85,705	60,284	79,49
	<i>Cp 8</i>	79,082	93,685	82,711	86,311	95,602	88,847
	<i>Cp 9</i>	75,886	78,457	85,583	85,458	99,127	88,274
	<i>Cp 10</i>	83,895	84,068	85,804	85,572	100,85	105,14

	<i>Cp 11</i>	83,947	85,022	88,976	84,774	100,82	81,663
	<i>Cp 12</i>	77,599	93,29	90,581	85,739	102,87	83,942
	<i>Moyenne</i>	73,116	85,585	82,67	85,413	96,429	91,307
	<i>CV</i>	23,347	6,1294	17,537	1,8154	12,145	8,2584
30 min	<i>Cp 1</i>	82,794	91,202	87,844	85,706	102,94	91,934
	<i>Cp 2</i>	78,195	85,343	88,533	86,203	102,64	90,757
	<i>Cp 3</i>	39,415	86,057	84,475	92,161	104,73	96,385
	<i>Cp 4</i>	78,647	85,835	67,549	85,257	103,26	98,369
	<i>Cp 5</i>	80,28	88,374	84,467	88,542	101,92	99,621
	<i>Cp 6</i>	79,759	85,795	88,778	88,256	101,11	95,671
	<i>Cp 7</i>	87,133	86,091	91,241	88,728	100,45	91,061
	<i>Cp 8</i>	88,723	90,268	91,036	90,771	105,64	102,52
	<i>Cp 9</i>	83,793	89,527	91,596	86,268	102,93	92,24
	<i>Cp 10</i>	83,905	84,208	91,17	90,153	101,96	115,71
	<i>Cp 11</i>	85,921	88,313	91,775	87,918	102,36	105,24
	<i>Cp 12</i>	81,2	80,052	91,057	85,252	106,85	115,53
	<i>Moyenne</i>	79,147	86,755	87,46	87,935	103,07	99,586
	<i>CV</i>	16,361	3,492	7,7614	2,5896	1,7957	8,8

6.3. Profils de dissolution du produit test "Générique 6" et de référence dans les 3 milieux dissolution

6.3.1. Milieu de pH 1,2 :

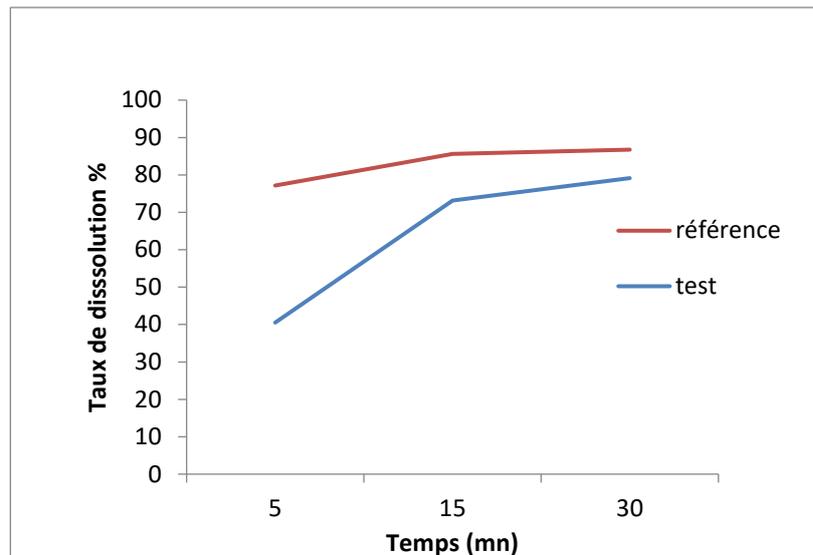


Figure n°33 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 6" dans le milieu de dissolution de **pH=1,2**

6.3.2. Milieu de pH 4,5

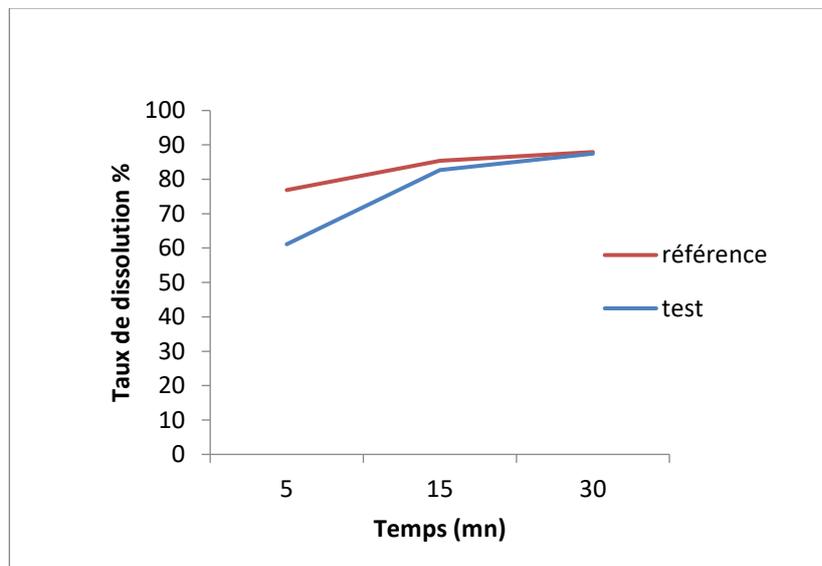


Figure n°34 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 6" dans le milieu de dissolution de **pH=4,5**

6.3.3. Milieu de pH 6,8

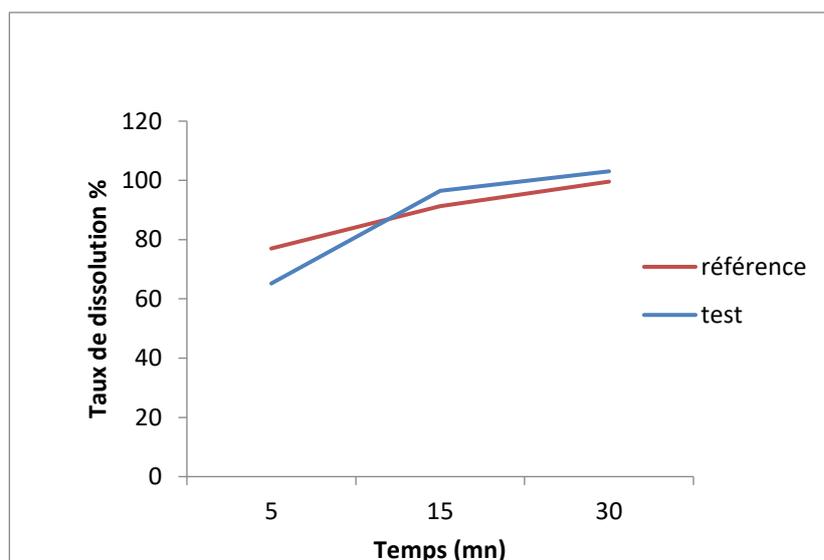


Figure n°35 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 6" dans le milieu de dissolution de pH=6,8

6.4. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 6"

6.4.1. Milieu de pH 1,2

- Dans ce milieu, le taux de dissolution moyen du produit test "Générique 6" est de **73,11%** en **15mn** et de **79,17%** en **30mn**. Ceci est relativement faible, nous pouvons l'expliquer par le très faible taux de dissolution du "comprimé 3" (39.41% en 30mn). Ce dernier, le jour de l'essai et après 30mn de dissolution ne s'est même pas complètement désagrégé.
- D'un autre côté, pour comparer son profil de dissolution avec celui du princeps, les conditions d'acceptation pour le calcul du facteur de similarité " f_2 " ne sont pas remplies (Le coefficient de variation au premier point (45,14) est **supérieur à 20%**, il en est de même pour les autres points qui sont **supérieures à 10%**(23,35 et 16,36 pour 15 et 30mn respectivement).
- De ce fait, **on ne peut pas juger de la similarité** des deux profils dans ce milieu.

6.4.2. Milieu de pH 4,5

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "Générique 6" (**87,46%**) en **30mn** est **supérieur à 85%**, ce qui le classe comme produit à dissolution **rapide**. Le produit de **référence**, pour rappel, présente une dissolution **très rapide** dans ce milieu. Donc afin de

comparer les deux profils, on calcule le facteur de similarité " f_2 " après vérification des conditions d'acceptation.

- Cependant, le coefficient de variation du produit test "**Générique 6**" à 5mn (**32,04**), **dépasse** les 20% exigé pour le calcul de " f_2 ", de même pour celui de 15mn (**17,53**) qui dépasse les 10%.
- De ce fait, on **ne peut pas juger de la similarité** des deux profils dans ce milieu.

6.4.3. Milieu de pH 6,8

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 6**" (**96,42%**) et du produit de référence (**91,30%**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produit à dissolution **très rapide**. A cet effet, le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 6**" sont considérés d'emblée **similaires** dans le milieu à pH 6,8 (sans le calcul du facteur de similarité " f_2 ").

6.5. Conclusion de l'étude cinétique du produit "Générique 6"

Les profils de dissolution du produit "**Générique 6**" et du "**Doliprane® France**" **ne sont similaires que** dans un seul milieu de dissolution (pH 6,8). Le Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, le "**Générique 6**" selon la méthode de comparaison utilisé (calcul du f_2) **n'est pas éligible à une exonération** des études de bioéquivalence.

Devant cette situation, il faut faire appel à d'autres méthodes alternatives de comparaison (Model Independent Multivariate Confidence Region Procedure par exemple).

7. ÉTUDE CINÉTIQUE DU PRODUIT " GÉNÉRIQUE 7"

7.1. Présentation du produit

Tableau n° 18 : Identification du produit "Générique 7"

	<i>Produit Référence</i>	<i>Produit Test</i>
<i>DCI</i>	PARACÉTAMOL	
<i>Formule qualitative</i>	Amidon de maïs prégélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnisium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)	Amidon de maïs, carboxyméthyl amidon sodique, povidone, stéarate de magnésium, talc
<i>Forme et dosage</i>	Comprimés 500 mg	Comprimés 500 mg

<i>N° Lot</i>	DL020T	3392
<i>Analyste</i>	INTERNES	
<i>Date d'analyse</i>	04/2019	

7.2. Performance du système et concentrations des standards

Le standard utilisé est du Paracétamol "matière première" ayant une pureté de 100%.

Tableau n°19 : Résultats de calcul de la concentration du standard préparé, du coefficient de variation et du recouvrement dans les milieux de pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8)

		<i>pH 1,2</i>	<i>pH 4,5</i>	<i>pH 6,8</i>
<i>[STD]</i>	<i>[STD1]</i>	0,01143	0,01138	0,01136
	<i>[STD2]</i>	0,01146	0,01143	0,01145
<i>CV%</i>	<i>STD 1</i>	0,032	0,019	0,037
	<i>STD 2</i>	0,077	0,133	0,088
<i>Recouvrement %</i>		101,143	98,028	101,231

7.3. Résultats de calcul des pourcentages de dissolution, de leurs moyennes et des CV%

Tableau n°20 : Résultats de calcul des taux de dissolution du produit test "Générique 7" et du produit de référence (à 5,15 et 30min) dans les trois milieux de dissolution (pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8), de la moyenne et des coefficients de variations.

<i>Temps De Pvt</i>		<i>pH 1,2</i>		<i>pH 4,5</i>		<i>pH 6,8</i>	
		<i>Générique 7</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 7</i>	<i>Référence</i>	<i>Générique 7</i>	<i>Référence</i>
5mn	<i>Cp 1</i>	87,39	41,546	79,836	61,454	75,697	78,828
	<i>Cp 2</i>	86,869	40,895	72,322	55,281	84,804	77,832
	<i>Cp 3</i>	82,441	35,555	75,811	77,153	81,389	82,67
	<i>Cp 4</i>	77,362	34,904	74,737	55,55	83,95	82,385
	<i>Cp 5</i>	81,138	34,253	73,798	54,208	84,519	73,421
	<i>Cp 6</i>	86,087	35,425	77,287	60,38	82,812	67,872
	<i>Cp 7</i>	81,79	44,672	70,98	56,757	79,255	74,275
	<i>Cp 8</i>	85,436	36,597	78,36	52,195	83,239	80,393
	<i>Cp 9</i>	90,776	34,122	77,823	52,464	84,662	86,227
	<i>Cp 10</i>	84,525	37,639	75,14	44,145	82,67	78,401

	<i>Cp 11</i>	86,478	47,276	75,006	43,608	86,227	75,128
	<i>Cp 12</i>	83,743	34,774	74,469	45,889	91,918	77,12
	<i>Moyenne</i>	84,503	38,138	75,464	54,924	83,428	77,879
	<i>CV</i>	4,1469	11,594	3,3689	16,563	4,6721	6,2617
15mn	<i>Cp 1</i>	95,394	70,53	81,931	80,519	93,186	80,842
	<i>Cp 2</i>	83,146	78,597	83,86	78,035	109,79	92,214
	<i>Cp 3</i>	93,125	65,254	80,813	80,425	89,123	92,552
	<i>Cp 4</i>	90,984	78,401	80,935	81,258	91,57	94,541
	<i>Cp 5</i>	91,808	65,89	80,522	82,183	89,016	99,991
	<i>Cp 6</i>	89,649	84,397	80,292	86,008	89,566	98,222
	<i>Cp 7</i>	89,341	86,454	76,465	81,808	92,087	96,87
	<i>Cp 8</i>	89,511	75,294	79,633	80,416	95,262	97,222
	<i>Cp 9</i>	95,431	85,425	80,432	85,652	90,44	91,169
	<i>Cp 10</i>	89,371	70,096	79,463	83,144	96,252	94,355
	<i>Cp 11</i>	92,388	80,361	81,34	82,736	92,876	97,449
	<i>Cp 12</i>	90,665	79,832	79,858	86,786	94,789	93,629
	<i>Moyenne</i>	90,901	76,711	80,462	82,414	93,663	94,088
	<i>CV</i>	3,5904	9,5612	2,1486	3,1816	6,0033	5,2766
30 mn	<i>Cp 1</i>	98,266	87,328	83,1	86,236	93,216	102,65
	<i>Cp 2</i>	95,259	88,061	82,904	87,214	93,359	106,32
	<i>Cp 3</i>	84,251	89,417	82,775	79,967	91,526	102,68
	<i>Cp 4</i>	87,688	92,421	83,972	86,582	92,578	96,862
	<i>Cp 5</i>	89,562	82,898	84,628	84,699	90,563	95,543
	<i>Cp 6</i>	95,062	88,066	83,322	86,956	93,823	103,86
	<i>Cp 7</i>	89,542	89,623	83,612	81,503	109,61	92,957
	<i>Cp 8</i>	91,667	86,024	85,205	86,268	95,457	93,313
	<i>Cp 9</i>	88,275	85,979	82,122	85,121	95,134	95,728
	<i>Cp 10</i>	96,344	87,41	79,264	85,941	98,876	94,397
	<i>Cp 11</i>	91,45	88,281	82,503	86,333	96,317	95,249
	<i>Cp 12</i>	90,359	86,575	82,213	88,013	97,112	93,521
	<i>Moyenne</i>	91,477	87,674	82,968	85,403	95,631	97,756

	CV	4,4522	2,6605	1,8021	2,7761	5,2275	4,8452
--	----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

7.4. Profils de dissolution du produit test "Générique 7" et de référence dans les 3 milieux dissolution

7.4.1. Milieu de pH 1,2

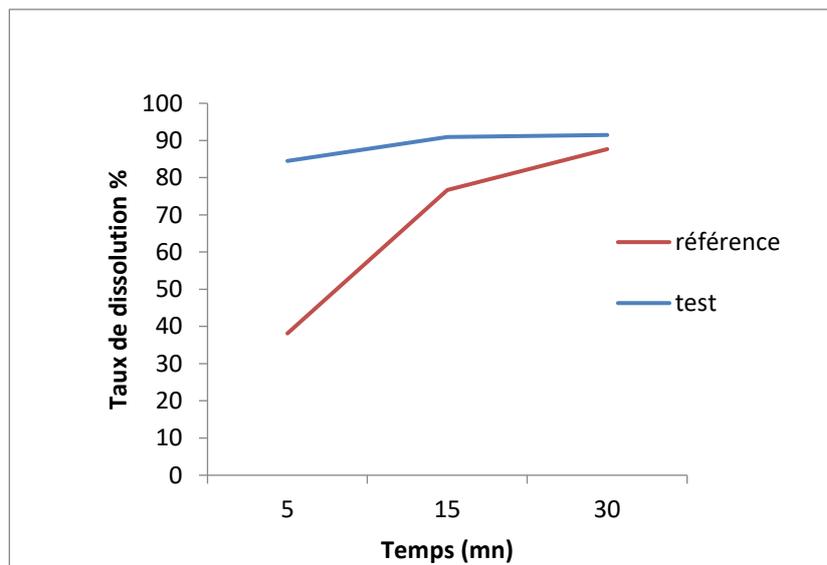


Figure n°36 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 7" dans le milieu de dissolution de pH=1,2

7.4.2. Milieu de pH 4,5

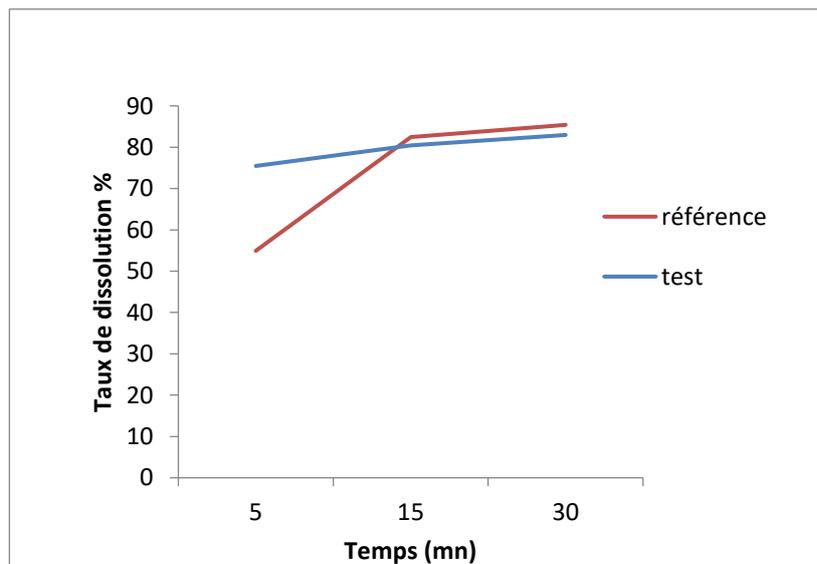


Figure n°37 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 7" dans le milieu de dissolution de pH=4,5

7.4.3. Milieu de pH 6,8

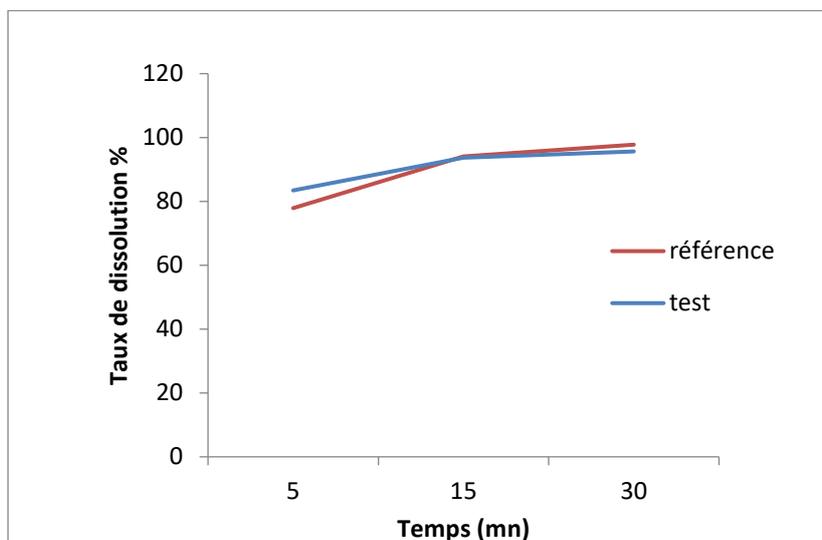


Figure n°38 : Profils de dissolution du princeps et du "Générique 7" dans le milieu de dissolution de pH=6,8

7.5. Discussions des résultats de l'étude cinétique du "Générique 7"

Rappelons-le, le Paracétamol est un principe actif de classe I dans le système de classification biopharmaceutique (BCS). Il est caractérisé donc, par sa forte solubilité et sa forte perméabilité.

7.5.1. Milieu de pH 1,2

La valeur du recouvrement (**101,14 %**) est comprise dans l'intervalle [**98-102**]% ce qui permet de s'assurer de la bonne préparation de nos standards.

Le CV du standard 2 est $< 2\%$ donc la performance du système est vérifiée.

Selon les recommandations de la FDA et de l'USP :

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 7**" (**91,47%**) et du produit de référence (**87,67%**) sont supérieurs à 85% en **30mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **rapide**. A cet effet, la comparaison des profils de dissolution s'avère nécessaire et le calcul du "**f₂**" est recommandé ;
- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité "**f₂**") ;
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici ;

- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **42,57** (n'est pas inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps "**Doliprane®**" et le "**Générique 7**" sont considérés comme **non similaires** dans le milieu à pH 1,2.

7.5.2. Milieu de pH 4,5

La valeur du recouvrement (**98,03%**) est comprise dans l'intervalle [**98-102%**] ce qui permet de s'assurer de la bonne préparation de nos standards.

Selon les recommandations de la FDA et de l'USP :

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 7**" (**82,96%**) et du produit de référence (**85,40%**) en **30mn**. A cet effet, la comparaison des profils de dissolution s'avère nécessaire et le calcul du " f_2 " est recommandé ;
- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité " f_2 ") ;
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici ;
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **60,80** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps "**Doliprane®**" et le "**Générique 7**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH 4,5.

7.5.3. Milieu de pH 6,8

La valeur du recouvrement (**101.23 %**) est comprise dans l'intervalle [**98-102%**] ce qui permet de s'assurer de la bonne préparation de nos standards.

Selon les recommandations de la FDA et de l'USP :

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 7**" (**93,66%**) et du produit de référence (**94,08%**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui le classe comme produit à dissolution **très rapide**. A cet effet, les profils de dissolution du produit "**Générique 7**" et de la référence "**Doliprane®**" sont considérés **d'emblée similaires** (le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire).

7.6. Conclusion de l'étude cinétique du produit "**Générique 7**"

Les profils de dissolution du produit "**Générique 7**" et du "**Doliprane®**" sont similaires dans les milieux de dissolution à pH 4,5 et 6,8, mais ne le sont pas dans le milieu à pH 1,2. Le

Paracétamol est classé BCS I, de ce fait, le "Générique 7" n'est pas éligible à une exonération des études de bioéquivalence.

Tableau n°21 : Tableau récapitulatif des résultats des études de comparaison des profils de dissolution.

	<i>pH du milieu</i>	<i>Dissolution Générique</i>	<i>Dissolution Princeps</i>	<i>Calcul du "f₂"</i>	<i>Comparaison des profils de dissolution in vitro</i>	<i>Éligibilité à l'exonération des études in vivo</i>
G n°1	1,2	Rapide	Très rapide	Possible	Similaires dans les trois milieux	Oui
	4,5	Rapide	Très rapide	Possible		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
G n°2	1,2	Rapide	Très rapide	Possible	Similaires dans les trois milieux	Oui
	4,5	Rapide	Très rapide	Possible		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
G n°3	1,2	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire	Similaires dans les trois milieux	Oui
	4,5	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
G n°4	1,2	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire	Similaires dans les trois milieux	Oui
	4,5	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
G n°5	1,2	Rapide	Très rapide	Possible	Similaires dans les trois milieux	Oui
	4,5	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
G n°6	1,2	Faible	Très rapide	Pas possible	-Similaire dans un seul milieu -Pas possible de comparer dans les deux autres	Voir méthode alternative
	4,5	Rapide	Très rapide	Pas possible		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		
G n°7	1,2	Rapide	Rapide	Possible	-Similaire dans deux milieux -Non similaire dans le 3ème	Voir méthode alternative
	4,5	Faible	Rapide	Possible		
	6,8	Très Rapide	Très rapide	Pas nécessaire		

CONCLUSION
GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Tel que mentionné dans ce mémoire, une étude de l'équivalence in vitro consiste à comparer un médicament générique par rapport à un médicament de référence en utilisant le test de dissolution.

Notre présent travail, nous a permis d'effectuer l'étude de la dissolution in vitro de plusieurs spécialités à base de Paracétamol, comprimés dosés à 500 et 1000 mg et ce, en se référant aux différentes réglementations et exigences de la FDA et l'USP-NF.

Selon les résultats obtenus, les profils de dissolution de certains génériques (G1, G2, G3, G4, G5) sont similaires à celui du princeps. Ils ont présentés des taux de dissolution supérieurs à 85% en 15mn (où le calcul de " f_2 " n'est pas nécessaire) ; ou bien, des taux de dissolution supérieurs à 85% en 30mn et un facteur de similarité " f_2 " compris entre 50 et 100. Ces génériques à base de Paracétamol, qui est classé comme BCS classe 1, sont considérés comme similaires au produit de référence et éligibles de ce fait à une exonération des études de bioéquivalence.

Par contre, pour le G6, les conditions d'acceptation pour le calcul du facteur de similarité " f_2 " ne sont pas remplies (milieu à pH 1,2 et 4,5) et nous ne pouvons pas dans ce cas, juger de sa similarité avec le princeps avec la méthode utilisée. Des méthodes statistiques alternatives peuvent être utilisée dans des cas pareils, tel que celle du model appelée « Model independent multivariate confidence region procedure».

Pour le G7 et selon la méthode utilisée, la similarité n'a pas pu être démontrée dans l'un des trois milieux (Milieu de pH 1,2). Il est, de ce fait, non éligible à une exonération des études de bioéquivalence.

Il faut attirer l'attention sur le fait que, sur les produits testés, le générique et le princeps n'ont pas toujours le même comportement, le princeps a une dissolution très rapide alors que ce n'est pas toujours le cas pour les génériques.

Nous pouvons répondre ainsi à notre problématique posée au début de notre travail et dire que, avec nos moyens très modestes, et sans aucun jugement, nous pouvons qu'attirer l'attention sur des manquements qui peuvent réellement exister. Toutefois, seules les autorités compétentes, après réanalyse et investigation, peuvent divulguer des informations (problème

CONCLUSION GÉNÉRALE

isolé sur un lot ou bien général sur plusieurs lots). Le fabricant est d'abord informé avant toute décision prise par leurs soins.

Il n'est pas à oublier que tout au long de la réalisation de ce travail, nous avons rencontré plusieurs difficultés :

- Le Dissolutest utilisé avait perdu depuis quelques mois sa qualification, suite à son déplacement lors du déménagement vers le nouveau laboratoire de Pharmacie Galénique ;
- La préparation et le dosage des échantillons ont été fait au niveau de deux laboratoires différents ;
- La difficulté de trouver certains réactifs ;
- Le manque de matériels (distillateur).

Pour finir, cette étude aurait pu être améliorée par :

- ✓ Le rajout d'un autre point de prélèvement à 40 voire à 45min, pour mieux apprécier la dissolution et juger de l'équivalence des produits (chose qu'on n'a pas faite faute de temps, donc on a pris un nombre minimal de points) ;
- ✓ Refaire l'étude cinétique avec un autre lot du G6 pour vérifier qu'il s'agit bien d'un cas isolé (problème dans le lot en question) ou bien c'est dû à la formule du produit. (Nous n'avons pas incriminé notre manipulation car nous avons vérifié avec un test de désagrégation qu'il s'agit d'un lot non conforme) ;
- ✓ L'utilisation de matériel qualifié ;
- ✓ La réalisation de travail dans le même laboratoire.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1]: United States Pharmacopeia, BIOAVAILABILITY, BIOEQUIVALENCE, AND DISSOLUTION USP 34 NF 29 ed 2011.

[2]: Le J. Biodisponibilité des médicaments [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique>.

[3]: Hajib. S. Etude comparative des profils de dissolution du paracétamol : princeps et générique. [Thèse]. Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah .2015.

[4]: Amellah. M. Bioéquivalence des médicaments. [Mémoire présenté pour l'obtention du doctorat en pharmacie]. Rabat. Université Mohammed V, faculté de médecine et de pharmacie ; 2009.

[5]: Lechat P. Pharmacologie. Service de pharmacologie, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Université Paris-VI. Mise à jour : 18 octobre 2006.

[6]: Brian. M. FDA position of product selection for 'narrow therapeutic index drugs' Am. J. Health. Syst. Pharm. July 1997;54(14):1630-2

[7]: Adade. C. Bioéquivalence des médicaments génériques : exigences réglementaires et revue des pratiques. [Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie]. Rabat. Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie ; 2009.

[8]: Aiache. J. M. La bioéquivalence en France : ses atouts, sa mise en place, ses difficultés et ses limites d'application. Faculté de Pharmacie. Université d'Auvergne Clermont-Ferrand ; France.

[9]: Biollaz. J. Un générique, qu'est-ce que c'est ? Le fait médical. Division de pharmacologie et toxicologie cliniques Lausanne / CHUV. [En ligne] disponible sur : <http://www.lefaitmedical.ch/fr/>

[10]: Le Hir. A, Chaumeil. J. C, Brossard. D. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème édition. Paris: Masson; 2009.

[11]: CANTOR. L.B. Ophthalmic generic drug approval process: Implications for efficacy and safety. J. Glaucoma. 1997; 6(5):344-49.

[12]: Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Abbreviated new drug application regulation, proposed rule. Federal register. 1989. p 28938-42

[13]: Generics medicines- can quality be assured? Drug. Ther. Bull. 1997; 35(2):9-11

[14]: World Health Organization. Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. WHO technical report series. 2016. (996) Annex 9.

[15]: Yang .Y.T, Nagai. S, Chen.B.K, Qureshi. Z, Leby. A.A, Kessler S, et al. Generic oncology drugs: are they all safe? The Lancet Oncology.2016 Nov 17(11): p. e493-e501

[16]: European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 London. 24 July 2008

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[17]: OMS. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms. Technical Report Series, No. 937, Annex 8; 2006.

[18]: Yu.L.X, Amidon.G.L, Polli.J.E, Zhao.H, Mehta. M.U, Conner.D.P, et al. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis Biowaiver Extensions. Pharmaceutical Research. 2002 July;19(7):921- 95.

[19]: Gierden. A. Administration par voie orale des composés BCS classe II : Réponses galéniques au problème de la faible solubilité aqueuse [thèse soutenue pour l'obtention de doctorat en pharmacie]. Université de Lorraine, 2016.

[20]: Issa. M. The biopharmaceutical classification system (BCS)

[21]: Swarbrick. J. Encyclopedia of PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY. 3^déd. North Carolina: INFORMA, 2007.

[22]: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. 2017 Dec.

[23]: Brown. C.K, Chokshi. H.P, Beverly. N, Reed. R.A, Rohrs. B.R, and Shah. P.A. Acceptable Analytical Practices for Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds. Pharmaceutical Technology. 2004 Dec; P: 58-68.

[24]: Dressman . J, KRÄMER. J. Pharmaceutical Dissolution Testing. London: Taylor & Francis Group; 2005.

[25]: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. 1997 sep.

[26]: guide relative à la bioéquivalence des médicaments à usage humain –république tunisienne –direction de la pharmacie et du médicament. publié le 12-1-2018. révisé le : 12-11-2018.

[27]: Abelli. C, Andriollo. O, Videau. J.Y. Equivalence pharmaceutique des médicaments essentiels génériques. STP pharmapratiques (2001).11(2). p : 89-101.

[28]: Code of Federal Regulations. - Food and Drugs Administration - 21- Parts 300 to 499 -2011 Apr.

[29]: Ridouan. K. Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution : cas du diclofénac sodique. [Thèse présentée pour l'obtention de doctorat en pharmacie]. Rabat. Université Mohammed V. 2010.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[30] : Beyssac. E, Billon-Chabaud. A, Gautier. H. Gélules, Capsules molles et contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Wehrlé P, Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Paris : Maloine; 2007: 71-106.

[31]: David. B. Troy. Remington The science and practice of pharmacy 21^{ème} édition 2005

[32] : U.S.PHARMACOPEIA. Dissolution and Bioequivalence. [En ligne]. 2010 Oct 7. Disponible sur:

<https://www.usp.org/sites/default/files/fda-exhibit/topics/dissolution.html>

[33]: Lawrence X. Yu, Ph. D. Deputy Director for Science and Chemistry Office of Generic Drugs Food and Drug Administration (Use and Limitations of In Vitro Dissolution Testing: Topic Introduction and Overview)

[34]: Vinod.P.^{1,4} Y.Tsong,² Pradeep Sathe,¹ and Jen-Pei Liu. In vitro dissolution profile comparison-Statistics and analysis of the similarity factor f_2 ; Vol 15, No.6, 1998;p: 889-896

[35] : U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER).Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Aug 1997.

[36]: FIP-BPS Special Interest Group (SIG). Biopharmaceutics Classification System (BCS) and biowaiver focus group [en ligne].2019. Disponible sur: http://www.fip.org/bcs_monographs.

[37] : Driade.Y. Stabilité du paracétamol: Application à sachet produit en industrie pharmaceutique. [thèse présentée pour l'obtention du diplôme d'état du docteur en pharmacie]. Université HENRI POINCARÉ - Nancy 1. 2009

[38] : Pharmacopée Européenne, 6^{ème} édition. Monographie générale du Paracétamol. 01/2008:0049 corrigé 6.0. p2796.

[39] : Katrin Faber , Christine Rauber-Lüthy, Hugo Kupferschmidt, Alessandro Ceschi. Intoxication aiguë au paracétamol Clinique, diagnostic et traitement.

[40] Pharmacopée Européenne.6^{ème} édition. MÉTHODE DE PHARMACOTECHNIE ; essai de dissolution des formes solides. 01/2008 : 20903 P 238-294.

[41]: United States Pharmacopeia. Official Monographs / Acetaminophen tablets. Official from May 1, 2012. Copyright (c) 2011 The United States Pharmacopeial Convention. All rights reserved. p2033.

ANNEXES

ANNEXE 01

Tableau d'identification des spécialités pharmaceutiques étudiées

	<i>FORMULE QUAIATIVE (Excipients)</i>
Princeps 1g	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Hydroxypropylcellulose, talc, stéarate de magnésium ; opadry (alcool polyvinylique, macrogol 3353 talc)
Générique 1	Povidone, croscarmellose, sodium, acide stéarique amidon complètement pré gélatinisé, amidon partiellement gélatinisé
Générique 2	Amidon de maïs, stéarate de magnésium
Générique 3	Non disponible
Générique 4	Non disponible
Générique 5	Amidon pré-gélatinisé, carboxyméthyl amidon sodique, acide stéarique
Générique 6	Povidone K30, carboxyméthyl amidon sodique, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium
Princeps 500mg	Povidone K30, amidon pré-gélatinisé, talc, carboxyméthyl amidon, stéarate de magnésium
Générique 7	Amidon de maïs, carboxyméthyl amidon sodique, povidone, stéarate de magnésium, talc

ANNEXE 02

Appareillage de test de dissolution pour les formes solides

(Pharmacopée Européenne 6.0)

❖ Appareil 1 (appareil à panier).

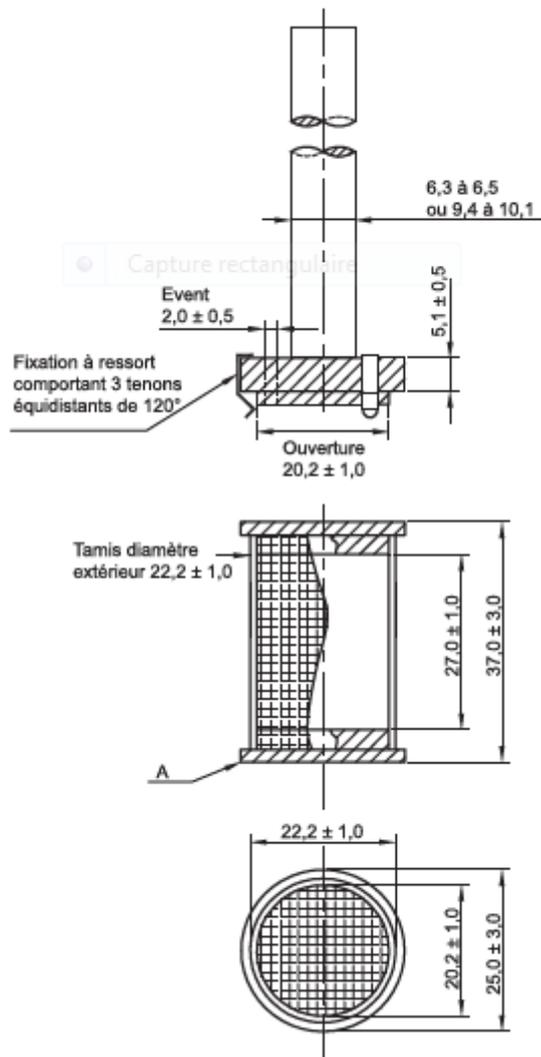
L'appareil est composé des éléments suivants : un récipient qui peut être couvert, en verre ou autre matériau transparent inerte(1) ; un moteur ; un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'un panier cylindrique. Le récipient est partiellement immergé dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée ou chauffé par un dispositif approprié tel un chauffe-ballon. Le bain d'eau ou le dispositif chauffant permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de $37 \pm 0,5$ °C et d'assurer un mouvement fluide et constant du milieu de dissolution. Aucune des parties de l'appareillage, ni l'environnement dans lequel il est placé, ne génèrent de mouvement, agitation ou vibration significatifs autres que ceux dus à la rotation régulière de l'agitateur.

Il est préférable d'utiliser un appareil permettant d'observer la préparation et l'agitateur au cours de l'essai. Le récipient est de forme cylindrique, à fond hémisphérique d'une contenance de 1 litre. Il présente une hauteur de 160-210 mm et un diamètre intérieur de 98-106 mm. Le bord du récipient forme une collerette sur laquelle peut venir s'ajuster un couvercle adapté destiné à retarder l'évaporation(2). La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. L'appareil est équipé d'un dispositif permettant de régler la vitesse de rotation de la tige et de la maintenir à une valeur spécifiée, à ± 4 pour cent près. La tige et le panier qui constituent l'agitateur sont en acier inoxydable type 316 ou équivalent, et conformes aux spécifications de la figure 2.9.3.-1.

On peut utiliser un panier à placage d'or d'environ $2,5\mu\text{m}$ (0,0001 pouce) d'épaisseur. La préparation à examiner est placée dans le panier sec en début d'essai. Une distance de 25 ± 2 mm est maintenue pendant l'essai entre le fond du panier et le fond du récipient.

(1) le matériau ne doit présenter aucun risque de sorption, réaction ou interférence avec la préparation examiner.

(2) si un couvercle est utilisé, il comporte des ouvertures suffisantes pour permettre d'introduire le thermomètre et de prélever les échantillons sans difficultés



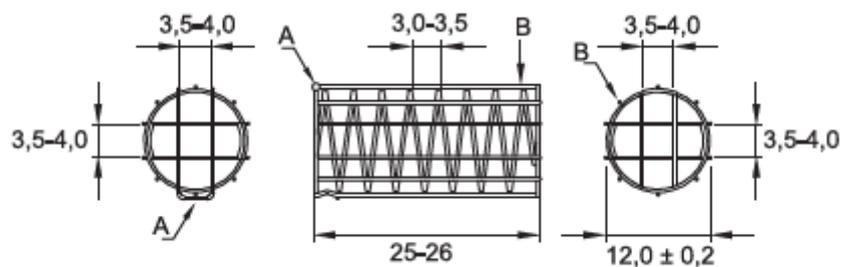
- 1) Tamis à soudure en continu : diamètre de fil de 0,25-0,31 mm ; ouverture de maille de 0,36-0,44 mm. La réalisation de la soudure peut entraîner une légère modification du tamis.
- 2) Ecart maximum admissible en « A » de 1,0 mm lorsque l'élément est en rotation autour de l'axe central avec le panier en place.

Figure 2.9.3.-1. — Appareil 1, à panier
Dimensions en millimètres

❖ **Appareil 2 (appareil à palette).**

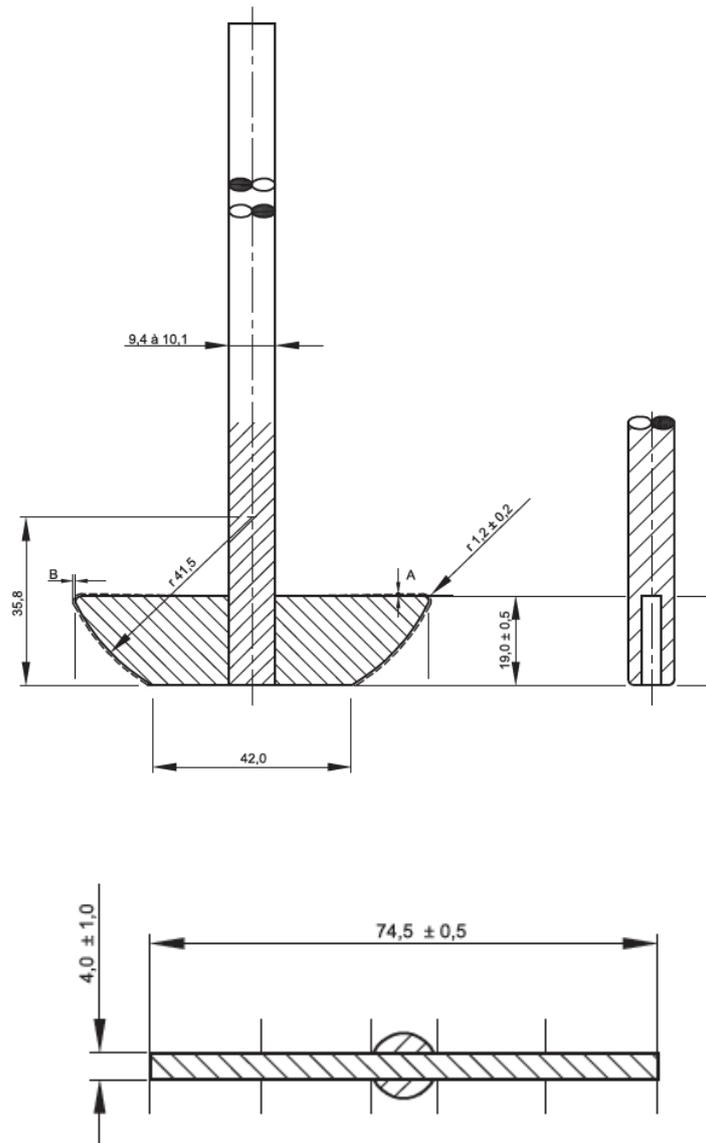
L'appareil présente la même configuration que l'appareil 1, sauf que l'élément agitateur est ici une palette constituée d'une pale et d'une tige. La tige est positionnée de telle sorte que son axe ne s'écarte en aucun point de plus de 2 mm de l'axe vertical du récipient et que sa rotation

soit uniforme et sans oscillation significative susceptible d'affecter les résultats. La pale est insérée sur la tige de façon que leurs axes coïncident et que la surface inférieure de la pale soit exactement de niveau avec l'extrémité de la tige. La palette est conforme aux spécifications de la figure 2.9.3.-2. Une distance de 25 ± 2 mm est maintenue pendant l'essai entre le bord inférieur de la pale et le fond du récipient. La pale et la tige sont en métal ou autre matériau rigide et inerte approprié, et forment un tout. Un système approprié en 2 parties détachables peut toutefois être utilisé à condition que les 2 pièces restent solidement assemblées pendant l'essai. La pale et la tige peuvent être recouvertes d'un placage approprié permettant de les rendre inertes. On laisse la préparation tomber au fond du récipient avant de mettre la palette en rotation. Certaines préparations ayant tendance à surnager peuvent être lestées avec un matériau non réactif, par exemple quelques tours d'hélice d'un fil métallique. Le maintien en immersion peut également être réalisé au moyen du dispositif représenté en figure 2.9.3.-3. D'autres dispositifs peuvent également être utilisés sous réserve de validation.



A : fermoir résistant à l'acide
 B : support résistant à l'acide

Figure 2.9.3.-3. — *Dispositif de maintien en immersion*
Dimensions en millimètres



Les dimensions A et B ne varient pas de plus de 0,5mm lorsque la palette tourne sur son axe central. Sauf indication contraire, les tolérances s'ont de $\pm 1,0$ mm

Figure 2.9.3.-2. — Appareil 2, à palette ; Dimensions en millimètres

❖ Appareil 3 (appareil à pistons).

L'appareillage est composé des éléments suivants : un jeu de vases cylindriques en verre à fond plat ; un jeu de pistons tubulaires en verre; des raccords inertes (acier inoxydable type 316 ou autre matériau approprié) et des tamis (constitués d'un matériau non réactif et non sorbant) qui s'adaptent aux 2 extrémités des pistons ; un moteur et un système d'entraînement permettant

d'imprimer aux pistons un mouvement vertical alternatif à l'intérieur des vases et, si nécessaire, de les transférer par translation horizontale dans une autre rangée de vases. Les vases sont partiellement immergés dans un bain d'eau thermostaté de taille appropriée permettant de maintenir la température à $37 \pm 0,5$ °C. Aucune des parties de l'appareillage, ni l'environnement dans lequel il est placé, ne génèrent de mouvement, agitation ou vibration significatifs autres que ceux dus au mouvement vertical régulier des pistons. Un dispositif de régulation permet de sélectionner la fréquence du mouvement alternatif et de la maintenir à la valeur spécifiée, à ± 5 pour cent près. Il est préférable d'utiliser un appareil permettant d'observer les unités soumises à l'essai et les pistons. Les vases sont équipés d'un capuchon régulant l'évaporation, qui reste en place durant l'essai. Sauf indication contraire, les éléments de l'appareil sont conformes aux spécifications dimensionnelles de la figure 2.9.3.-4.

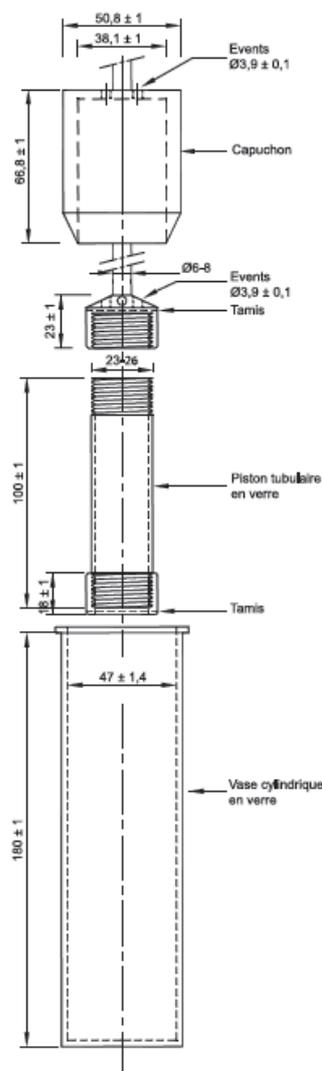


Figure 2.9.3.-4. — *Appareil 3, à vases et à pistons*
Dimensions en millimètres sauf indication contraire

❖ **Appareil 4 (cellule à flux continu).**

L'appareil est composé des éléments suivants : un réservoir et une pompe assurant la circulation du milieu de dissolution ; une cellule à flux continu ; un bain d'eau thermostaté permettant de maintenir la température du milieu de dissolution à $37 \pm 0,5$ °C.

Utilisez une cellule de la taille spécifiée. La pompe refoule le milieu de dissolution vers le haut, à travers la cellule à flux continu. Elle possède un refoulement de 240-960 ml/h, à des débits normalisés de 4 ml/min, 8 ml/min et 16 ml/min. Elle doit assurer un débit constant.

Le montage de la cellule s'effectue au moyen d'un dispositif de serrage et de 2 joints toriques. La pompe est séparée de l'unité de dissolution afin que celle-ci soit isolée des vibrations engendrées par la pompe. Elle ne doit pas être installée à un niveau supérieur à celui des réservoirs. Les tubes de connexion sont aussi courts que possible. Il convient d'utiliser des tubes en matériau inerte tel que le polytétrafluoroéthylène, d'un diamètre intérieur de 1,6 mm et des connexions à raccord à bride chimiquement inertes.

Conformité de l'appareil.

La détermination de la conformité de l'appareil pour essai de dissolution comporte la conformité aux dimensions et tolérances de l'appareil décrit plus haut. En outre, des paramètres critiques doivent être contrôlés périodiquement pendant l'utilisation tels que le volume, la température du milieu de dissolution, la vitesse de rotation (Appareils 1 et 2), la fréquence du mouvement alternatif (Appareil 3) et le débit du milieu de dissolution (Appareil 4). Vérifiez périodiquement que la performance de l'appareil de dissolution est acceptable.

ANNEXE 03

Rapport d'étude cinétique d'équivalence in vitro du
« Princeps » Ig comprimés
VS
« Générique 5 » Ig comprimés

Pour les formes destinées à la voie orale, et avant de procéder aux études de bioéquivalence, il faut démontrer l'équivalence pharmaceutique, et ceci, par le biais du test de dissolution in vitro.

Cette étape reflète la phase biopharmaceutique, elle correspond à la libération et la dissolution de la forme pharmaceutique pour permettre au principe actif d'effectuer sa phase pharmacocinétique.

OBJECTIF

Comparer les profils de dissolution du produit test et référence dans trois milieux de dissolution (pH=1,2 ; 4,5 et 6,8) dans le cadre de la recherche de l'équivalence in vitro.

PRINCIPE

Le principe de cet essai de comparaison consiste à faire plusieurs prélèvements au cours d'un test de dissolution afin de mesurer les taux de dissolution et en déduire la libération du principe actif de la forme pharmaceutique, et comparer les profils obtenus du test et de la référence.

I. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. MATÉRIELS

Le « générique 5 » 1g et le DOLIPRANE® 1g du laboratoire SANOFI-AVENTIS de France en comprimés.

Caractéristiques du produit	Produit test	Produit de référence
Nom	/	DOLIPRANE France
Substance active	PARACÉTAMOL	
Dosage	1g	1g
Forme pharmaceutique	Comprimés	Comprimés
Fabricant	/	SANOFI AVENTIS France
Numéro de lot	M26017P	AV266
Date de fabrication	06/2017	06/2017
Date de péremption	07/2020	10/2020
Certificat d'analyse		
Lieu de provenance du produit de référence.	/	France

APPAREILLAGE

Appareil	Marque	Référence
Dissolutest	SOTAX	AT7Smart
Spectrophotomètre UV/Vis	Perkin Elmer	LAMDA 25
pH mètre	METTLER TOLEDO	/
Balance Réactifs Matières premières	KERN BIOPHARM	ALT 220-SDAM
Agitateur chauffant	IKA-WERK	MINI MR standard

2. MÉTHODES

La cinétique de dissolution des deux produits a été réalisée sur un dissolutest à palette (SOTAX)

Conditions Opératoires

- Type de l'appareil : Dissolutest à palettes ;
- Vitesse de rotation : 50tours/min ;
- Milieu de dissolution : pH 1,2 ; pH 4,5 et pH 6,8 ;
- Volume de dissolution : 900ml ;
- Volume prélevé/restitué : 10ml ;
- Longueur d'onde : 243nm.

∅ **Milieu pH 1,2 (NaCl – HCl)**

• *Préparation du milieu*

- Le milieu est préparé selon la Pharmacopée Européenne 7eme édition ;
- Faire dissoudre 2,92g de Chlorure de Sodium dans 250mL d'eau distillée ;
- Ajuster le pH à 1,2 avec 425ml d'HCl 0,2M ;
- Compléter à 1000mL avec de l'eau distillée.

• *Préparation du standard*

-Faire dissoudre 12 mg du standard de référence paracétamol dans 100ml de milieu de dissolution dans une fiole de 100 ml.

• *Préparation des échantillons*

Le test est effectué sur 12 comprimés.

-Mettre un comprimé dans chaque godet contenant 900 ml de milieu de dissolution. A chaque temps de prélèvement, prélever 10ml de chaque godet et restituer le même volume avec le milieu de dissolution. Procéder à la filtration des échantillons avec des filtres seringue de 0,45µm ;

-Préparer des dilutions de 1/100 à partir des prélèvements filtrés.

∅ **Milieu pH 4,5 (C₂H₃NaO₂– CH₃COOH)**

• *Préparation du milieu*

- Le milieu est préparé selon la Pharmacopée Européenne 7eme édition ;
- Faire dissoudre 1,8g de d'acétate de sodium anhydre dans 250mL d'eau distillée ;
- Ajuster le pH à 4,5 avec 1,6mld'acide acétique glacial ;
- Compléter à 1000mL d'eau distillée.

• *Préparation du standard*

-Faire dissoudre 12 mg du standard de référence paracétamol dans 100ml de milieu de dissolution dans une fiole de 100 ml.

• *Préparation des échantillons.*

Le test est effectué sur 12 comprimés.

- Mettre un comprimé dans chaque godet contenant 900 ml de milieu de dissolution. A chaque temps de prélèvement, prélever 10ml de chaque godet et restituer le même volume avec

le milieu de dissolution. Procéder à la filtration des échantillons avec des filtres PALL GHP 0,45 μ m ;

-Préparer des dilutions de 1/100 à partir des prélèvements filtrés;

§ Milieu pH 6,8 (KH₂PO₄–NaOH)

• Préparation du milieu

-Le milieu est préparé selon la Pharmacopée Européenne 7eme édition ;

-Faire dissoudre 6,4g de phosphate monopotassique dans 250mL d'eau distillée ;

-Ajuster le pH à 6,8 avec 112 ml d'hydroxyde de sodium à 0,2M ;

-Compléter à 1000mL d'eau distillée.

• Préparation du standard

-Faire dissoudre 12 mg du standard de référence paracétamol dans 100ml de milieu de dissolution dans une fiole de 100 ml.

• Préparation des échantillons.

Le test est effectué sur 12 comprimés.

- Mettre un comprimé dans chaque godet contenant 900 ml de milieu de dissolution. A chaque temps de prélèvement, prélever 10ml de chaque godet et restituer le même volume avec le milieu de dissolution. Procéder à la filtration des échantillons avec des filtres seringues à 0,45 μ m

-Préparer des dilutions de 1/100 à partir des prélèvements filtrés.

II. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

1. RESULTATS

1.1.Milieu à pH=1,2

Après lecture des échantillons on obtient les Densités Optiques (DO) suivantes :

1.1.1. Générique 5

Tps\ Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	0,432	0,54	0,465	0,484	0,491	0,435	0,479	0,501	0,488	0,558	0,432	0,533
15	0,644	0,695	0,641	0,623	0,614	0,614	0,633	0,687	0,492	0,595	0,643	0,638
30	0,657	0,689	0,681	0,711	0,687	0,701	0,763	0,731	0,706	0,7	0,703	0,693

Densités optiques du standard Générique 5

	Prise d'essai	DO1	DO2	DO3	MOYENNE
STD1	12,01	0,7899	0,7898	0,7898	0,7898
STD2	11,96	0,7784	0,7825	0,7828	0,7812

1.1.1. DOLIPRANE® France

Tps\ Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	0,617	0,627	0,637	0,584	0,561	0,578	0,569	0,528	0,585	0,574	0,6	0,616
15	0,633	0,644	0,675	0,575	0,634	0,644	0,676	0,71	0,593	0,636	0,643	0,706
30	0,683	0,638	0,643	0,643	0,662	0,642	0,644	0,676	0,671	0,63	0,661	0,597

Densités optiques du standard DOLIPRANE® France

	Prise d'essai	DO1	DO2	DO3	MOYENNE
STD1	12,01	0,7899	0,7898	0,7898	0,7898
STD2	11,96	0,7784	0,7825	0,7828	0,7812

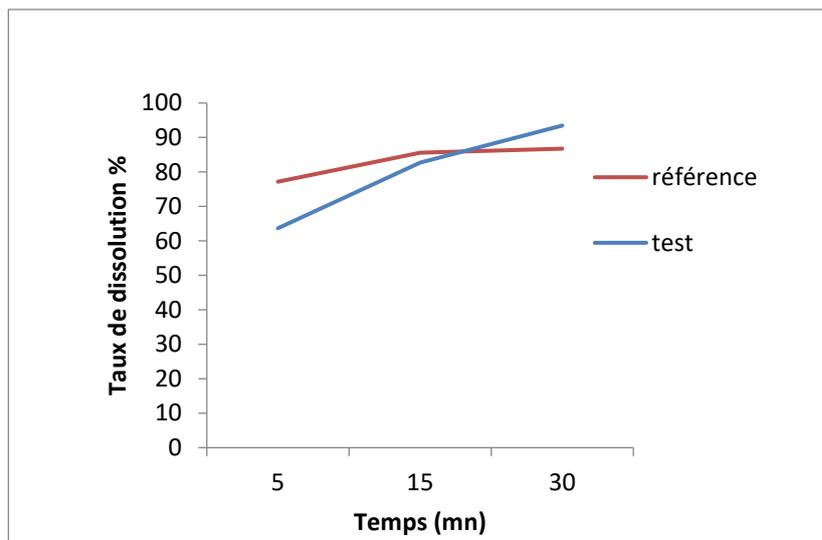
1.1.2. Calcul des pourcentages dissous

Générique 5

Ti me	%Di ss_1	%Di ss_2	%Di ss_3	%Di ss_4	%Di ss_5	%Di ss_6	%Di ss_7	%Di ss_8	%Di ss_9	%Dis s_10	%Dis s_11	%Dis s_12	RSD (%)
5	56,19	70,24	60,48	62,96	63,87	56,58	62,31	65,17	63,48	72,58	56,19	69,33	8,65
15	84,39	91,18	84,05	81,74	80,58	80,50	83,03	90,09	64,70	78,20	84,26	83,76	8,08
30	87,02	91,41	90,18	94,09	90,96	92,70	100,8	96,80	93,25	92,72	93,00	91,84	3,69

DOLIPRANE® France

Ti me	%Di ss_1	%Di ss_2	%Di ss_3	%Di ss_4	%Di ss_5	%Di ss_6	%Di ss_7	%Di ss_8	%Di ss_9	%Dis s_10	%Dis s_11	%Dis s_12	RSD (%)
5	80,26	81,56	82,86	75,96	72,97	75,18	74,01	68,68	76,09	74,66	78,05	80,13	5,28
15	83,23	84,68	88,72	75,64	83,28	84,61	88,75	93,12	77,98	83,56	84,51	92,73	6,12
30	90,65	84,83	85,54	85,31	87,84	85,28	85,57	89,72	88,98	83,70	87,78	79,57	3,49



Profils de dissolution des moyennes en fonction du temps

1.1.3. Calcul du Facteur de Similarité

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

$$f_2 = 67,25$$

1.2. Milieu à pH=4,5

Après lecture des échantillons on obtient les Densités Optiques (DO) suivantes :

1.2.1. Générique 5

Tps\ Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	0,486	0,487	0,542	0,505	0,433	0,477	0,441	0,475	0,511	0,5	0,53	0,559
15	0,663	0,665	0,68	0,652	0,6	0,642	0,72	0,705	0,725	0,7	0,694	0,69
30	0,666	0,646	0,688	0,656	0,647	0,679	0,722	0,722	0,709	0,719	0,71	0,712

Densités optiques du standard Générique 5

	Prise d'essai	DO1	DO2	DO3	MOYENNE
STD1	12,02	0,7939	0,7952	0,7958	0.7949
STD2	12,00	0,7852	0,7853	0,7857	0,7854

1.2.2. DOLIPRANE® France

Tps\ Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	0,594	0,631	0,592	0,588	0,612	0,593	0,553	0,613	0,562	0,641	0,539	0,577
15	0,68	0,627	0,65	0,645	0,645	0,646	0,653	0,657	0,651	0,651	0,646	0,653
30	0,645	0,649	0,695	0,642	0,667	0,665	0,669	0,684	0,65	0,679	0,663	0,642

Densités optiques du standard DOLIPRANE® France

	Prise d'essai	DO1	DO2	DO3	MOYENNE
STD1	12,02	0,7939	0,7952	0,7958	0,7949
STD2	12,00	0,7852	0,7853	0,7857	0,7854

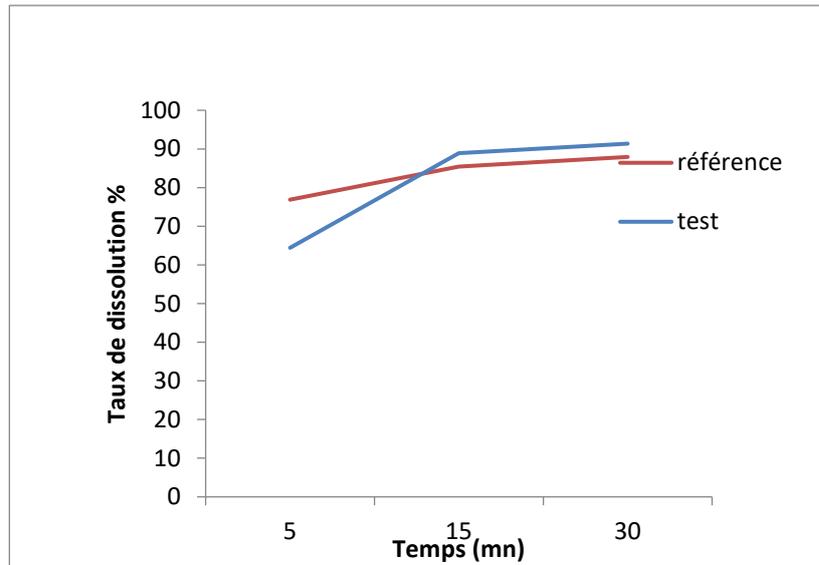
1.2.3. Calcul des pourcentages dissous

Générique 5

Ti me	%Di ss_1	%Di ss_2	%Di ss_3	%Di ss_4	%Di ss_5	%Di ss_6	%Di ss_7	%Di ss_8	%Di ss_9	%Dis s_10	%Dis s_11	%Dis s_12	RSD (%)
5	63,19	63,32	70,47	65,66	56,30	62,02	57,34	61,76	66,44	65,01	68,91	72,68	7,58
15	86,90	87,16	89,19	85,50	78,64	84,16	94,25	92,35	95,00	91,73	91,00	90,52	5,24
30	88,25	85,32	91,22	86,96	85,61	89,90	95,55	95,58	93,97	95,22	94,08	94,38	4,30

DOLIPRANE® France

Ti me	%Di ss_1	%Di ss_2	%Di ss_3	%Di ss_4	%Di ss_5	%Di ss_6	%Di ss_7	%Di ss_8	%Di ss_9	%Dis s_10	%Dis s_11	%Dis s_12	RSD (%)
5	77,23	82,04	76,97	76,45	79,57	77,10	71,90	79,70	73,07	83,34	70,08	75,02	5,15
15	89,27	82,43	85,37	84,71	84,74	84,85	85,70	86,31	85,45	85,57	84,77	85,73	1,81
30	85,70	86,20	92,16	85,25	88,54	88,25	88,72	90,77	86,26	90,15	87,91	85,25	2,58



Profils de dissolution des moyennes en fonction du temps

1.2.4. Calcul du Facteur de Similarité

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

$$f_2 = 69,96$$

1.3. Milieu à pH=6,8

Après lecture des échantillons on obtient les Densités Optiques (DO) suivantes :

1.3.1. Générique 5

Tps\ Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	0,487	0,503	0,49	0,487	0,499	0,528	0,471	0,515	0,449	0,468	0,574	0,49
15	0,671	0,683	0,671	0,658	0,663	0,668	0,769	0,679	0,677	0,681	0,684	0,722
30	0,726	0,687	0,721	0,695	0,711	0,718	0,83	0,845	0,837	0,876	0,886	0,853

Densités optiques du standard Générique 5

	Prise d'essai	DO1	DO2	DO3	MOYENNE
STD1	11,96	0,7235	0,7245	0,7241	0,7240
STD2	12,00	0,7193	0,7196	0,7194	0,7194

1.3.2. DOLIPRANE® France

Tps\ Cp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	0,52	0,551	0,594	0,547	0,561	0,573	0,485	0,54	0,538	0,561	0,506	0,504
15	0,618	0,654	0,653	0,692	0,658	0,673	0,552	0,617	0,613	0,731	0,567	0,583
30	0,632	0,623	0,662	0,676	0,685	0,657	0,627	0,706	0,634	0,797	0,726	0,798

Densités optiques du standard DOLIPRANE® France

	Prise d'essai	DO1	DO2	DO3	MOYENNE
STD1	12,03	0,7939	0,8012	0,8068	0,8006
STD2	11,98	0,7930	0,7939	0,7940	0,7936

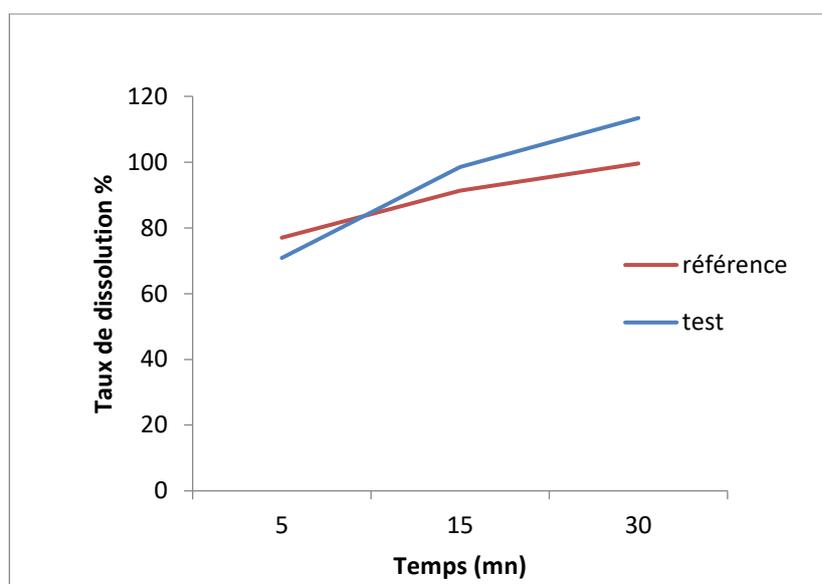
1.3.3. Calcul des pourcentages dissous

Générique 5

Ti me	%Di ss_1	%Di ss_2	%Di ss_3	%Di ss_4	%Di ss_5	%Di ss_6	%Di ss_7	%Di ss_8	%Di ss_9	%Dis s_10	%Dis s_11	%Dis s_12	RSD (%)
5	69,45	71,73	69,87	69,45	71,16	75,29	67,17	73,44	64,03	66,74	81,85	69,78	6,47
15	96,46	98,20	96,46	94,61	95,34	96,10	110,4	97,64	97,25	97,86	97,45	103,7	4,44
30	105,3	99,85	104,6	100,9	103,2	104,2	120,3	122,3	121,1	126,7	128,3	123,5	9,80

DOLIPRANE® France

Ti me	%Di ss_1	%Di ss_2	%Di ss_3	%Di ss_4	%Di ss_5	%Di ss_6	%Di ss_7	%Di ss_8	%Di ss_9	%Dis s_10	%Dis s_11	%Dis s_12	RSD (%)
5	74,15	78,57	84,71	78,00	80,00	81,71	69,16	77,01	76,72	80,00	72,16	71,87	5,83
15	88,95	94,14	94,06	99,55	94,72	96,88	79,49	88,84	88,27	105,1	81,66	83,94	8,25
30	91,93	90,75	96,38	98,39	99,62	95,67	91,06	102,5	92,24	115,7	105,2	115,2	8,80



Profils de dissolution des moyennes en fonction du temps

1.3.4. Calcul du Facteur de Similarité

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

$$f_2 = 65,28$$

2. DISCUSSION DES RÉSULTATS

Le Paracétamol est un principe actif de classe I dans le système de classification biopharmaceutique. Il est caractérisé par sa forte solubilité et sa forte perméabilité.

2.1 Milieu pH 1.2

- Le taux de dissolution moyen, du produit test " *Générique 5* " (93,46%) en 30mn est **supérieur à 85%**, donc c'est un produit à dissolution **rapide** ; **par contre**, comme c'est mentionné précédemment, **le produit de référence** présente une dissolution **très rapide**

dans ce milieu. A cet effet, la comparaison des profils de dissolution s'avère nécessaire et le calcul du " f_2 " est recommandé.

- Un seul point au-delà de 85% de dissolution doit être considéré dans la comparaison des profils (facteurs de similarité " f_2 ").
- Le coefficient de variation ne doit pas varier de plus de 20% au premier point (5mn) et de plus de 10% pour les autres points (15 et 30mn), ce qui est le cas ici.
- Le facteur de similarité " f_2 " est égale à **67,13** (inclus dans l'intervalle [50-100]), ce qui démontre que le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 5**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH=1,2.

2.2 Milieu pH 4,5

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 5**" (**88,87%**) et du produit de référence (**85,41%**) sont **supérieurs** à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide**. Donc, les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** (le calcul du " f_2 " n'est pas nécessaire).
- De cette façon le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 5**" sont considérés comme **similaires** dans le milieu à pH=4,5.

2.3 Milieu pH 6,8

- Les taux de dissolution moyens, du produit test "**Générique 5**" (**98,54%**) et du produit de référence (**91,30%**) sont supérieurs à 85% en **15mn**, ce qui les classe comme produits à dissolution **très rapide**. Donc, les profils de dissolution sont considérés **d'emblée similaires** sans avoir recours au calcul du " f_2 ".
- Ainsi le princeps **Doliprane® France** et le "**Générique 5**" sont considérés comme similaires dans le milieu à pH=6,8.

CONCLUSION

Selon les guidelines de la FDA

Les profils de dissolution du produit "**Générique 5**" et du "**Doliprane® France**" sont similaires dans les 03 milieux de dissolution. De ce fait, "**Générique 5**" est **éligible à une exonération** des études de bioéquivalence.

Analystes : Internes en 6^{ème} année pharmacie.

Résumé

Le recours aux études "d'équivalence in vitro" fondées sur le système BCS pour les médicaments génériques, vise à réduire la nécessité d'une étude de bioéquivalence in vivo dans les situations où l'on considère que les données in vitro fournissent une comparaison raisonnable de l'efficacité et de la sécurité relatives in vivo, de deux produits.

Etant donné que le Paracétamol est une molécule classé BCS I, et qu'en Algérie, c'est la molécule qui possède le plus de génériques, pour lesquels les études de bioéquivalence n'ont jamais été réalisées, nous avons choisi de mettre à l'épreuve sept génériques des plus vendus sur la ville de Tizi-Ouzou. Nous avons réalisé une étude cinétique de dissolution pour chacun et nous avons comparé leurs profils de dissolution avec le princeps produit en France pour le dosage de 1000mg et le princeps produit en Algérie pour le dosage de 500mg.

Cette étude a été effectuée selon les recommandations de la pharmacopée américaine(USP) et de la FDA en utilisant la méthode du fit factor « facteur de similarité ».

Selon les résultats obtenus, seulement cinq génériques se sont avérés similaires et éligibles à une exonération des études de bioéquivalence, tandis que pour les deux autres : un n'est pas similaire et l'autre n'a pas remplis les conditions de la méthode utilisée, donc on ne peut pas juger de sa similarité avec le produit de référence. D'autres méthodes alternatives peuvent être utilisées dans ces cas.

Mots clés : cinétique de dissolution, facteur de similarité, exonération.

Abstract

The appeal to "In vitro Equivalence" studies for generic drugs aims to reduce the need for in vivo bioequivalence, in situations where in vitro data are considered to provide a reasonable comparison of the relative in vivo efficacy and safety of two products.

Since Paracetamol is a molecule classified BCS I, and in Algeria, it has a considerable number of generics, for which bioequivalence studies has never been carried out. We have chosen to test seven generics of the most sold on the city of Tizi-Ouzou. We performed a kinetic dissolution study for each one, and compared their dissolution profiles with the princeps produced in France for the dosage of 1000 mg and the princeps produced in Algeria for the dosage of 500mg.

This study was conducted according to the recommendations of the US Pharmacopoeia (USP) and the FDA using the fit factor method "similarity factor".

According to the results obtained, only five generics are found to be similar and eligible for an exemption from bioequivalence studies, while for the other two, one is not similar and the other is not fulfilled the conditions of the method used; therefore, we cannot compare its similarity with the reference product. In these cases, other methods could be used.

Key words: dissolution kinetics, similarity factor, exemption.